

TZM News

Sonderausgabe 2



www.tumorzentrum-muenchen.de

Herrschinger Hämato-Onkologie- Symposium 2016

- Uterine Leiomyosarkome –
aktuelle Therapiekonzepte und laufende Studien
Alexander Mustea, Greifswald
- Lokoregionäre Therapieverfahren für nicht-resektable
Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms
Marlies Michl, Volker Heinemann, München
- Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren:
Eine neue Säule der medikamentösen Tumortherapie
Friedrich Overkamp, Hamburg
- Eisenmangel und Eisenmangelanämie
bei Tumor und chronischer Herzinsuffizienz
Hermann Dietzfelbinger, Max Hubmann, Herrsching
- Psycho-Onkologie in der Onkologie –
was passiert da eigentlich?
Pia Heußner, München, Hermann Dietzfelbinger, Herrsching

Zeitschrift des Tumorzentrums München an den
Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität



VIDAZA® in der AML

Bisher unerreichtes Gesamtüberleben*¹⁻⁴

Zulassung für erwachsene Patienten unabhängig von Alter und Blastenzahl¹

10,4 Monate medianes Gesamtüberleben

bei älteren AML-Patienten²

VIDAZA® ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, mit: MDS int-2 / high-risk nach IPSS, CMML mit 10 – 29 % Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung, AML mit 20 – 30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie sowie AML mit > 30 % Knochenmarkblasten nach WHO.

www.vidaza.de

vidaza®
Azacitidin zur Injektion

* Im Vergleich bisheriger Phase-III-Studien in der AML > 30% Blasten bei älteren nicht transplantierbaren Patienten.

¹ Fachinformation VIDAZA® ² Dombret et al., Blood, 2015; 126(3): 291–299 ³ Kantarjian et al., J Clin Oncol, 2012; 30: 2670–2677 ⁴ Burnett et al., Cancer, 2007; 109: 1114–1124

VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension. Wirkstoff: Azacitidin. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechfl. enthält 100 mg Azacitidin; sonst. Bestandteil: Mannitol (E421). **Anwendungsgebiete:** Behandlung v. erwachsenen Pat., die für eine HSZT nicht geeignet sind und eines der folg. Krankheitsbilder aufweisen: myelodysplastische Syndrome (MDS) mit intermediärem Risiko 2 o. hohem Risiko nach IPSS, chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML), akute myeloische Leukämie (AML) mit 20–30 % Knochenmarkblasten sowie mit > 30 % Knochenmarkblasten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. Azacitidin o. einen d. sonst. Bestandteile. Fortgeschrittene maligne Lebertumore. Stillen. Keine Anwendung während d. Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Anämie; Leukopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie; Thrombozytopenie; Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen; Pneumonie (einschl. bakteriell, viral u. fungal); Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe; Fatigue; Erythem, Schmerzen o. Reaktion an der Injektionsstelle; Appetitlosigkeit; Arthralgie; Bluterguss; Ausschlag; Petechien; abdominale Schmerzen (einschl. Oberbauch- und Bauchbeschwerden); Pruritus (einschl. generalisierter Pruritus); Pyrexie; Nasopharyngitis; Schwindel; Kopfschmerzen; Insomnie; Epistaxis; Muskelschmerzen; Asthenie; Gewichtsverlust; Hypokaliämie. Häufig: intrakranielle Blutung; Sepsis (einschl. bakteriell, viral, fungal), neutropenische Sepsis; Versagen d. Knochenmarksfunktion; Panzytopenie; Harnwegsinfekt. Herpes Simplex; Zahnfleischbluten, gastrointest. o. hämorrhoidale Blutung, Blutung im Auge, Hämatom; Hämaturie; Mund- o. Zungengeschwüre; Veränderung d. Haut an d. Injektionsstelle, wie Schwellungen, harte Knötchen, Hämatom, Ausschläge, Pruritus u. Veränderungen d. Hautfarbe; Erythem; Zellulitis; Infektion d. oberen Atemwege, Rhinitis, Pharyngitis; Sinusitis; Hypertonie, Hypotonie; Belastungsdyspnoe; pharyngolaryngeale Schmerzen; Dyspepsie; Lethargie; Unwohlsein; Angst; Verwirrtheit; Alopezie; Nierenversagen; Dehydratation; orale Pilzinfekt.; Ohnmachtsanfall; orthostat. Hypotonie; Somnolenz; Blutung an d. Kathetereinstichstelle; Divertikulitis; Pleuraerguss; Schüttelfrost; Muskelspasmen; Nesselsucht. Gelegentlich: Allerg. Reaktion; Zittern; Leberversagen; akute febrile neutrophile Dermatoze; Pyoderma gangraenosum. Selten: Trockener Husten; Trommelschlägelfinger; Tumorlyse-Syndr. Nicht bekannt: nekrotisierende Faszitis. **Warnhinweise:** Männer sowie gebärfähige Frauen müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während u. bis zu 3 Mo. nach Behandl. anwenden. Kann bei Pat. mit Nierenfunktionsstör. ohne initiale Dosisanpass. verabreicht werden, jedoch engm. Überw. auf Toxizität empfohlen. Anwend. b. Kindern u. Jugendl. unter 18 J. nicht empfohlen. **Vorsichtsmaßnahmen:** Vorsicht bei Vorliegen einer Leberfunktionsstör., sowie bekannter kardiovask. o. pulmonaler Erkr. Kann zu Anämie, Thrombozytopenie u. Neutropenie führen. Regelm. Blutbildkontr. notwendig, mind. vor jedem Beh.-Zyklus. Bestimmung d. Leberfunktions-, Serumkreatinin- u. Serumbicarbonatwerte vor Beginn d. Therapie sowie vor jedem Beh.-Zyklus empfohlen. Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom bei Pat. m. einer hohen Tumormasse vor Behndl.beginn; diese Pat. engm. überwachen u. geeign. Vorsichtsmaßn. treffen. **Weitere wichtige Informat. entnehmen Sie der Zusammenfassung d. Merkmale (Fachinformation). Darreichungsform u. Packungsgröße:** VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension. 1 Durchstechflasche mit 100 mg Azacitidin (N1). **Verschreibungspflichtig. Pharmaz. Untern.:** Celgene Europe Ltd, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Vereinigtes Königreich. **Stand d. Inf.:** Juni 2016





Prof. Dr. Volkmar Nüssler
Dr. Hermann Dietzfelbinger
Dr. Max Hubmann

Liebe Leserin, lieber Leser,

es freut uns sehr, dass wir in diesem Jahr zum 6. Mal eine Sonderausgabe der TZM-News mit den Beiträgen unserer Referenten des 18. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposiums vom 05. März 2016 herausgeben können.

Auf der Grundlage der konventionellen Behandlungsmethoden der soliden Tumoren – gynäkologische Sarkome und kolorektale Karzinome mit Lebermetastasen – entwickelt sich die moderne Immunonkologie als "Neue Säule der medikamentösen Tumorthherapie".

Bei der Eisenmangelanämie konnten vor kurzem die Forscher angesichts aktueller bahnbrechender Erkenntnisse über neu entdeckte Pathways des Eisenstoffwechsels nicht anders, als von "The Golden Age of Iron Biology" zu schwärmen.

Die Psycho-Onkologie genießt in unserer hämato-onkologischen Praxis von je her einen sehr hohen Stellenwert. Umso mehr sind wir erfreut, dass wir über den aktuellen Stand des Wissens in dieser wichtigen, aber dennoch sehr jungen Disziplin unseres Fachgebiets informiert werden.

Wir danken allen Vortragenden herzlich für die Erstellung der Manuskripte zu ihren Referaten und wünschen Ihnen eine interessante und informative Lektüre.

München, im Dezember 2016

Volkmar Nüssler

Hermann Dietzfelbinger

Max Hubmann

P.S.: Schon heute dürfen wir Sie herzlich zu unserem 19. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium einladen, das am Samstag, den 25. März 2017 von 9:00 Uhr bis 13:30 Uhr stattfinden wird.

**Uterine Leiomyosarkome –
aktuelle Therapiekonzepte und
laufende Studien.....4**

Alexander Mustea, Greifswald

Uterine Leiomyosarkome sind wegen fehlender spezifischer Symptome nur schwierig zu diagnostizieren. Ihr klinischer Verlauf ist meist sehr aggressiv, die Rezidivraten sind über alle Stadien sehr hoch.

**Lokoregionäre Therapieverfahren für
nicht-resektable Lebermetastasen des
kolorektalen Karzinoms9**

Marlies Michl, Volker Heinemann, München

Die individuelle Therapie von nicht-resektablen kolorektalen Lebermetastasen stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Heute steht neben der systemischen Tumorthherapie eine Vielzahl von effektiven lokoregionären Therapieverfahren zur Verfügung.

**Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren:
Eine neue Säule der medikamentösen
Tumorthherapie.....13**

Friedrich Overkamp, Hamburg

Die Checkpoint-Inhibition ist nicht nur eine passager hilfreiche Option, sondern tatsächlich ein grundlegend neues Konzept, das die medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen maßgebend verändert.

**Eisenmangel und Eisenmangelanämie bei
Tumor und chronischer Herzinsuffizienz.....16**

**Hermann Dietzfelbinger, Max Hubmann,
Herrsching**

Die Anämie ist eine häufige Komplikation von Tumorerkrankungen und ihrer Therapie, die insbesondere in fortgeschrittenen Krebsstadien nicht nur die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen, sondern auch die Prognose verschlechtern kann.

**Psycho-Onkologie in der Onkologie –
was passiert da eigentlich?19**

**Pia Heußner, München,
Hermann Dietzfelbinger, Herrsching**

In der Psycho-Onkologie schließen sich multi-professionelle Teams aus den Fachbereichen Psychologie, Soziologie, Sozialpädagogik, Psychiatrie, Onkologie und Palliativmedizin zusammen.

Impressum7

Uterine Leiomyosarkome

Aktuelle Therapiekonzepte und laufende Studien



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsmedizin Greifswald,
Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald

alexander.mustea@uni-greifswald.de

Zusammenfassung

Uterine Leiomyosarkome sind wegen fehlender spezifischer Symptome nur schwierig zu diagnostizieren. Ihr klinischer Verlauf ist meist sehr aggressiv, die Rezidivraten sind über alle Stadien sehr hoch ($\geq 50\%$). Bei der operativen Therapie ist eine R0-Resektion anzustreben. Trotz niedriger Ansprechraten bleibt die palliative Chemotherapie Standard bei der Therapie fortgeschrittener und metastasierter Stadien. Pazopanib und Trabectedin sind neuere, zur Monotherapie zugelassene Substanzen.

Einführung

Uterine Leiomyosarkome (U-LMS) sind sehr aggressive mesenchymale Tumoren, die ca. 1% aller uterinen Malignome und ein Drittel der uterinen Sarkome ausmachen [1, 2]. Die Inzidenz liegt bei ca. 0,55 Fällen per 100 000 Frauen pro Jahr [3]. In Deutschland treten jährlich schätzungsweise 300 Fälle auf.

Die Früherkennung und Diagnosestellung der U-LMS ist erschwert, da spezifische Symptome fehlen. Vaginale Blutungen treten in der Regel erst bei Sarkomen auf, die eine gewisse Größe erreicht haben und bei denen ein Befall des Endometriums vorliegt. Die Diagnose wird bei der Mehrzahl der Patientinnen erst postoperativ gestellt. Für die Diagnostik können die klinische Beurteilung eines schnellen Wachstums, die MRT-Untersuchung und die Bestimmung von LDH hilfreich sein [4].

Der klinische Verlauf ist meist sehr aggressiv mit frühzeitigem Auftreten von hämatogenen Metastasen (hepatogen und pulmonal). Daher ist ein postoperatives Staging mittels CT-Thorax/Abdomen notwendig. Die operative Therapie besteht aus einer Hysterektomie plus/minus beidseitiger Adnexektomie [5].

Risiko Tumorzell-Aussaat

Ein Morcellement des Uterus ist aufgrund der drohenden intraabdominalen Tumorzell-Aussaat zu vermeiden. Mehrere Studien konnten eine iatrogen bedingte Verschlechterung nachweisen [6], und zwar bezogen auf

- ▶ das Rezidivrisiko [62% mit Morcellement versus 39% ohne Morcellement; OR 3,16 (95%CI 1,38–7,26)],

- ▶ die intraabdominale Rezidivrate [39% versus 9%; OR 4,11 (95%CI 1,92–8,81)] und
- ▶ die Todesrate [48% versus 29%; OR 2,42 (95%CI 1,19–4,92)].

Die Inzidenz von okkulten Ovarial- (<4%) und Lymphknoten-Metastasen (<3%) ist in Frühstadien sehr niedrig [7]. Daher ist ein Ovar-Erhalt bei prämenopausalen Patientinnen erlaubt. Die Lymphonodektomie ist nur bei suspekten vergrößerten Lymphknoten indiziert [5, 7].

R0-Resektion anstreben

Die Rezidivrate ist über alle Stadien verteilt sehr hoch. Bereits in den Frühstadien liegt sie bei 50% [8]. Auf Grund der hohen Aggressivität dieser Tumoren ist ein interdisziplinärer Therapieansatz erforderlich [8]. Ziel der operativen Therapie bei fortgeschrittenen Stadien und beim Rezidiv ist eine R0-Resektion [8].

Die operative Behandlung von Patientinnen mit dem Rezidiv eines U-LMS stellt den heutigen Standard dar [8]. Die Patientinnen sollten entsprechend verschiedener klinischer Kriterien, wie Allgemeinzustand, Alter, Tumorausbreitung und Ziel der Operation für die Rezidiv-Chirurgie selektiert werden.

Zur Resektion von pulmonalen Metastasen liegen, mit 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 25% bis 53%, die meisten Überlebensdaten vor [9]. Hierbei scheint eine R0-Resektion ohne postoperative Morbidität insbesondere bei Patientinnen mit einem PFS über 12 Monate nach Erstdiagnose erzielbar [9].

Radiotherapie

Die Radiotherapie stellt eine Therapieoption für selektierte Patientinnen mit inoperablem Rezidiv dar. Des Weiteren kann bei R1/2-Resektionen bei lokal fortgeschrittenem Tumor, auf das Becken begrenzt, eine Radiotherapie erwogen werden. Mehrere nicht randomisierte, retrospektive Studien konnten eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, jedoch ohne Verbesserung des Überlebens, nachweisen [10].

Eine einzige prospektiv-randomisierte Studie der EORTC-GCG untersuchte den Stellenwert der Bestrahlung bei Patientinnen mit U-LMS. Im Untersuchungszeitraum von 1988 bis 2001 erhielten 224 Patientinnen, darunter 99 Patientinnen mit U-LMS, im Stadium III eine adjuvante Beckenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy. Bei den behandelten Patientinnen zeigte sich kein Vorteil hinsichtlich der Lokalrezidiv-Rate und des Gesamtüberlebens [11].

Eine weitere retrospektive SEER-Analyse bei 1396 Patientinnen mit U-LMS konnte keine Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens nach adjuvanter Bestrahlung (n=310) belegen [5].

(Palliative) Chemotherapie

In der Primärtherapie des U-LMS ist eine adjuvante Chemotherapie nicht indiziert. In einer Meta-Analyse von 14 Studien wurden 1568 Patientinnen mit Weichteilsarkomen und darunter 264 Frauen mit U-LMS mit einer Doxorubicin-basierten adjuvanten Therapie behandelt. Die Überlebensanalyse ergab keinen Benefit hinsichtlich des Gesamtüberlebens [12]. Es existieren keine Daten, die eine adjuvante endokrine Therapie bei Leiomyosarkomen des Uterus stützen [4].

Die palliative Chemotherapie bleibt trotz niedriger Ansprechrate und schlechter Prognose der Standard in der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem und metastasiertem (inoperablem) U-LMS. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) liegt bei 5 Monaten, das Gesamtüberleben (OS) bei 12 Monaten [4].

Der Einsatz einer Vielzahl verschiedener Chemotherapeutika ist in der Primärtherapie überprüft worden. Die Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid zeigte die besten Ansprechraten mit einer ORR von 48%, jedoch auf Kosten einer hohen hämatologischen Toxizität und einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patientinnen, ohne eine OS-Verlängerung [13, 14].

In einer Phase-III-Studie (EORTC 62012) mit 455 Patientinnen konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Doxorubicin 75 mg/m² Körperoberfläche und Ifosfamid 10 mg/m² in der Primärtherapie von Weichteilsarkomen mit einer höheren Toxizitätsrate, aber ohne signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens einhergeht: Im Kombinationsarm betrug das mediane OS 14,3 Monate versus 12,8 Monate im Monotherapiearm mit Doxorubicin 75 mg/m² (p=0,076). In der Studie wurden 113 Patientinnen mit LMS behandelt [15].

In einer beim ASCO 2015 präsentierten prospektiv-randomisierten multizentrischen Studie von Seddon et al. wurde

- eine Monotherapie mit Doxorubicin 75 mg/m² (d 1) im dreiwöchentlichen Intervall mit einer
- Kombinations-Chemotherapie, bestehend aus Gemcitabin 675 mg/m² i.v. (d 1, 8) und Docetaxel 75 mg/m² i.v. (d 8) q3w

verglichen. Insgesamt wurden 257 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, darunter insgesamt 27% mit LMS. Die PFS-Rate lag nach 24 Wochen Nachbeobachtung bei 46,1% versus 46,0%, das mediane OS betrug 71 versus 63 Wochen (HR 1,07; 95%CI 0,771,49), jeweils zugunsten des Monotherapie-Arms. Die *Best Response Rate* (CR/PR/SD) lag bei 65,9% versus 58,6% wieder zugunsten des Monotherapie-Arms. Die Ergebnisse der Studie belegen die Äquivalenz der beiden Therapien, bei jedoch signifikant besserem Gesamtüberleben für den Doxorubicin-Arm [19].

Aufgrund der deutlich verträglicheren Monotherapie ist diese hinsichtlich des onkologischen Benefits zu präferieren. Somit sollte die Monotherapie mit Doxorubicin weiterhin als Standardtherapie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen und metastasierten U-LMS angesehen werden. Als alternative Therapieoption bleibt die Kombination Gemcitabin plus Docetaxel bestehen.

Pazopanib, Trabectedin

Für die Mono-Chemotherapie stehen nur wenige wirksame Substanzen – Ifosfamid, Gemcitabin, Trabectedin oder Pazopanib – mit jeweils moderaten Ansprechraten zwischen 15% und 25% zur Verfügung [13, 15, 16]. Der Angiogenese-Inhibitor Pazopanib ist aufgrund der positiven Daten zum progressionsfreien Überleben in der placebokontrollierten Phase-III-Studie PALETTE zur Behandlung von Patientinnen mit nicht-adipozytischen Weichteilsarkomen nach Versagen der Chemotherapie zugelassen [17].

Trabectedin ist zugelassen für die Indikation LMS. Zur Zulassung führte eine prospektive, multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie (Abb. 1) an 270 Patientinnen mit fortgeschrittenen Leiomyosarkomen (66%) und Liposarkomen (34%), bei denen es nach vorausgegangener Behandlung mit Anthrazyklinen und/oder Ifosfamid zu einer Krankheitsprogression gekommen war [16].

Die Wirksamkeit von Trabectedin beim LMS wurde in einer weiteren randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie (ET743-SAR-3007) im Vergleich zu Dacarbazin belegt (Abb. 2). Die Studie bestätigte die Ergebnisse vorangegangener klinischer Studien und unterstreicht damit den klinischen Benefit von Trabectedin [20].

Laufende Studien

REGSA ist die Registerstudie zur Erfassung der Behandlungspraxis von gynäkologischen Sarkomen in der klinischen Routine. Es handelt sich um ein Projekt der Nord-Ost-deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) sowie der AGO-Studiengruppe.

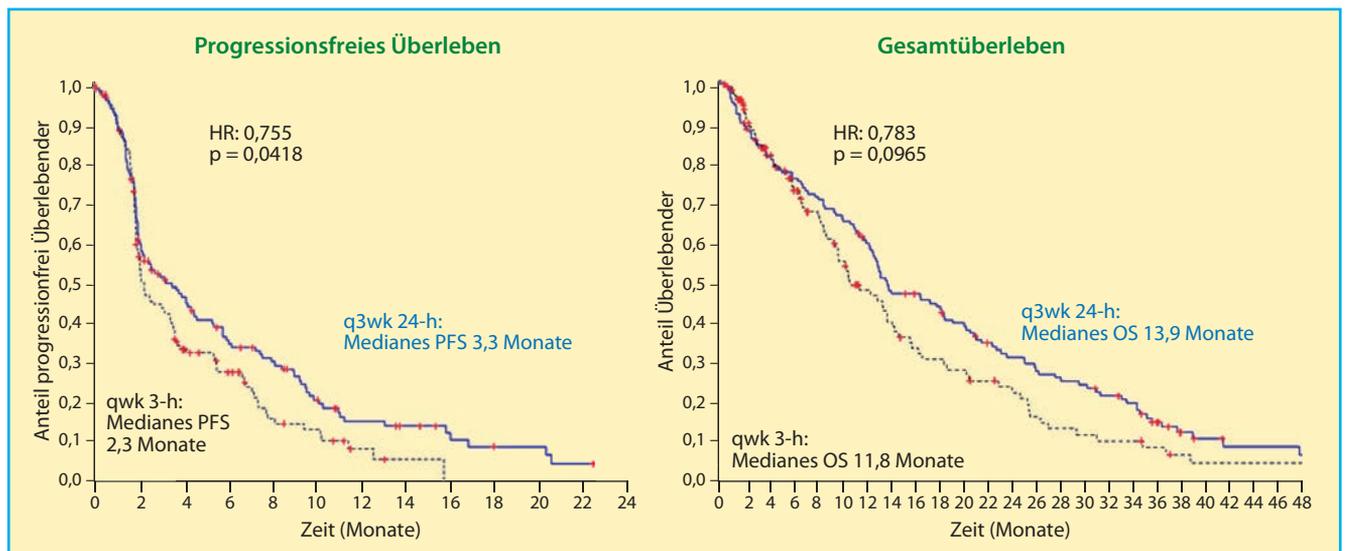


Abbildung 1: Trabectedin in zwei unterschiedlichen Dosierungen bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom oder Leiomyosarkom. Links progressionsfreies Überleben, rechts Gesamtüberleben. Adaptiert nach [16].

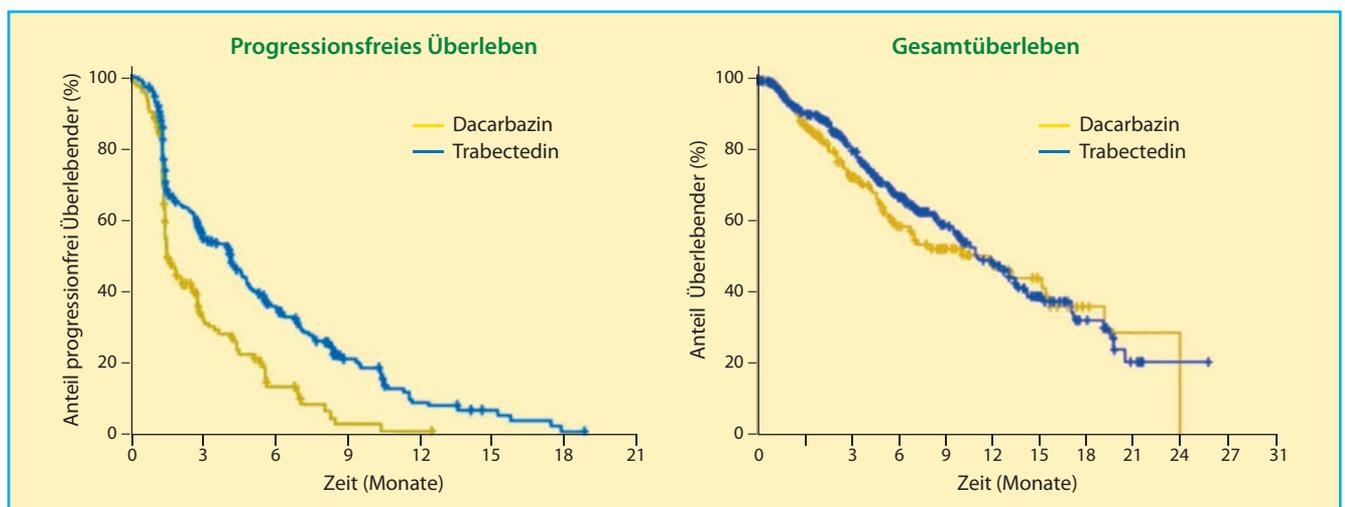


Abbildung 2: Ergebnisse der Phase-III-Studie ET743-SAR-3007. Links: Progressionsfreies Überleben, rechts: Gesamtüberleben. Adaptiert nach [20].

Das Sarkomregister ist eine wichtige Voraussetzung für die Verbesserung der Diagnostik und Therapie von Sarkomen. Ziel dieses Registers ist die Erfassung von Informationen zur Inzidenz einzelner Sarkom-Subtypen, um daraus Behandlungsstandards abzuleiten. In die Studie können alle Patientinnen mit der Diagnose uterines Sarkom eingeschlossen werden, unabhängig von der verabreichten Behandlung und der Therapielinie. Über 90 Zentren in ganz Deutschland haben ihr Interesse bekundet, 35 Zentren sind inzwischen aktiv. Aktuell werden 71 Patientinnen innerhalb der Registerstudie dokumentiert (www.noggo.de).

PazoDoble ist eine prospektive, randomisierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie der NOGGO und der AGO zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie, bestehend aus Pazopanib und Gemcitabin im Vergleich zur Monotherapie mit Pazopanib bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem uterinem Leiomyosarkom oder uterinem Karzinosarkom.

Die Wirksamkeit der Kombination Pazopanib/Gemcitabin im Vergleich zu Pazopanib allein wurde bereits in einer randomisierten Phase-II-Studie bei Patientinnen mit Weichteilsarkomen (PAPAGEMO) nachgewiesen [18]. Die PFS-Rate nach 3 Monaten betrug 73,2% versus 45,5% (HR 1,62; p=0,005) für die Kombinationstherapie. Allerdings waren unter den 86 eingeschlossenen Patientinnen keine mit LMS.

In der PazoDoble-Studie werden die Patientinnen in einem 1:1-Verfahren randomisiert. Insgesamt sollen 87 Patientinnen mit uterinem Leiomyosarkom und 20 Patientinnen mit uterinem Karzinosarkom behandelt werden (Abb. 3). Primäres Ziel ist die Ermittlung des Anteiles der Patientinnen ohne Progression nach 6 Monaten. Bisher wurden 14 Patientinnen rekrutiert. Wegen eines Sponsorenwechsels ruht die Studie derzeit. Informationen zum Re-Start unter www.noggo.de.

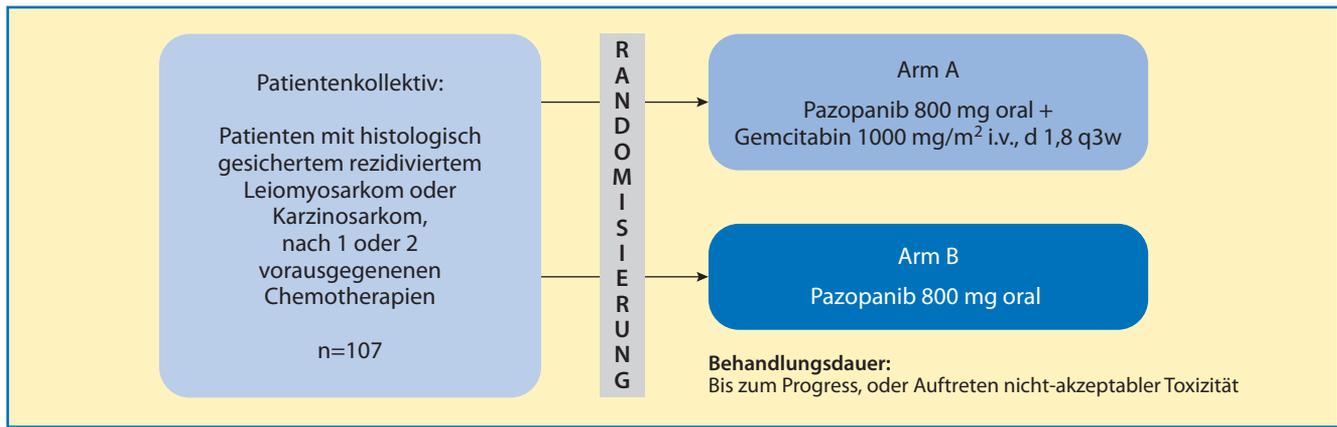


Abbildung 3: Design der Phase-II-Studie PazoDoble. Adaptiert nach www.noggo.de.

Literatur

- D'Angelo et al. *Gynecologic Oncology*, vol. 116, no. 1, pp. 131–139, 2010.
- Amant F et al. *The Lancet*, vol. 366, no. 9484, pp. 491–505, 2005.
- Toro JR et al. *International Journal of Cancer*, vol. 119, no. 12, pp. 2922–2930, 2006.
- Amant F et al. *Sarcoma V. 2015* (2015), Article ID 704124.
- Kapp DS et al. *Cancer*, vol. 112, no. 4, pp. 820–830, 2008.
- Bogani G et al. (2015) *Gynecol Oncol* 137(1): 167–72
- Giuntoli RL et al. *Gynecologic Oncology*, vol. 89, no. 3, pp. 460–469, 2003.
- Zivanovic O et al. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 12, pp. 2066–2072, 2009.
- Blackmon SH et al. *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 88, no. 3, pp. 877–885, 2009.
- Sampath S et al. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 76, no. 3, pp. 728–734, 2010.
- Reed NS et al. *European Journal of Cancer*, vol. 44, no. 6, pp. 808–818, 2008.
- Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC), Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2, Article, 2000.
- Sutton G et al. *Gynecologic Oncology*, vol. 62, no. 2, pp. 226–229, 1996.
- Leyvraz S et al. *Annals of Oncology*, vol. 17, no. 4, pp. 646–651, 2006.
- Judson I et al. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):415-23. doi: 10.1016/S1470-2045(14).
- Demetri GD et al. (2009) *J Clin Oncol* 27(25) 4188–4196.
- van der Graaf WT et al. *Lancet* 2012; 379: 1879-86.
- Schmoll HJ et al. (2016) *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11004).
- Seddon BM et al. (2015) *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 10500).
- Demetri GD (2016) *J Clin Oncol.* 34(8):786–93.

Impressum

TZM-News

ISSN: 1437-8019

© 2016 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

Reinhard Bröker (089-820737-0; R.Broeker@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
tzmunenchen@med.uni-muenchen.de
www.tumorzentrum-muenchen.de

Vorsitzender

Prof. Dr. med. T. Kirchner, Direktor des Pathologischen
Instituts der LMU München

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

Sekretär

Prof. Dr. med. Ch. Peschel, Direktor der
3. Medizinischen Klinik der Technischen Universität
München

Schatzmeister

Prof. em. Dr. med. R. Gradinger

Direktor CCC^{LMU} und CCC München

Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum
CCC^{LMU}, 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: TZM-News@Lukon.de
www.lukon-verlag.de

Abonnement

Die TZM-News erscheint viermal jährlich zum Einzel-
preis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement be-
trägt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zuzü-
gig 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 TZM-News im Mitgliedsbeitrag bereits
enthalten.

Satz, Zeichnungen und Reproduktion der Abbildungen:

Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl,
Würzburg

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
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 fest-
gelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags
unzulässig. In der unaufgeforderten Zusendung von
Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt
das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zu-
gesandten Beiträge beziehungsweise Informationen
in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder
Dritten geführt werden.

Auflage

2000 Exemplare

ferinject® – die effektive Eisenmangel-Therapie



Their world awaits

Die Nr. 1*



Schnell

Bis zu 1.000 mg als Initialdosis in mindestens 15 Minuten***(1)

Verträglich

Kontrollierte Eisenaufnahme(2)

Wirksam

Nachhaltige Wiederherstellung der Eisenhomöostase(3,4)

* lt. INSIGHT Health & IMS MAT 1'2015 im i.v.-Eisenmarkt nach mg und Umsatz ** + 30 Minuten Nachbeobachtungszeit

1. Fachinformation ferinject® in der jeweils gültigen Fassung. 2. Geisser P. Port J Nephrol Hypert 2009;23(1):11–16. 3. Van Wyck DB et al. Obstet Gynecol 2007;110(2 Pt 1):267–278. 4. Evstatiev R et al. Gastroenterology 2011;141(3):846–853.e1-2.

FERINJECT® 50 mg Eisen/ml. Wirkstoff: Eisencarboxymaltose. Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 50 mg elementares, dreiwertiges Eisen als Eisencarboxymaltose; sonstige Bestandteile: Natriumhydroxid und Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Eisenmangelzuständen, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind oder nicht angewendet werden können. Die Diagnose eines Eisenmangels muss durch geeignete Laboruntersuchungen bestätigt sein. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Ferinject® 50 mg Eisen/ml oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere bekannte Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate, nicht durch Eisenmangel bedingte Anämie, Anhaltspunkte für eine Eisenüberladung oder Eisenverwertungsstörungen. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Kopfschmerzen, Schwindel, Hypertonie, Übelkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle, vorübergehender Abfall der Serumphosphat Spiegel, Anstieg der Alanin-Aminotransferase, Hypophosphatämie. *Gelegentlich:* Überempfindlichkeit, Parästhesie, Dysgeusie, Tachykardie, Hypotonie, Flush, Dyspnoe, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Verstopfung, Diarrhoe, Pruritus, Urtikaria, Erythem, Ausschlag, Myalgie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasmen, Fieber, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb, peripheres Ödem, Schüttelfrost, Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase, Anstieg der Lactatdehydrogenase im Blut, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut. *Selten:* anaphylaktoide Reaktionen, Verlust des Bewusstseins, Angst, Phlebitis, Synkope, Präsynkope, Bronchospasmen, Flatulenz, Angioödem, Blässe, Gesichtsoedem, Rigor, Unwohlsein, grippeähnliche Erkrankungen. **VERSCHREIBUNGSPFLICHTIG. Pharmazeutischer Unternehmer:** Zulassungsinhaber: Vifor France SA, 7–13, Bd Paul-Emile Victor, 92200 Neuilly-sur-Seine, Frankreich; Vertrieb: Vifor Pharma Deutschland GmbH, Baierbrunner Straße 29, 81379 München, Deutschland. Stand: September 2015

DE/fer/15/0068a

Lokoregionäre Therapieverfahren für nicht-resektable Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms



Dr. med. Marlies Michl¹, Prof. Dr. med. Volker Heinemann^{1,2}

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik III für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Klinikum der Universität München (LMU), Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München

Marlies.Michl@med.uni-muenchen.de

² Comprehensive Cancer Center (CCC) München, Marchioninstr. 15, 81377 München



Zusammenfassung

Die individuelle Therapie von nicht-resektablen kolorektalen Lebermetastasen stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Heute steht neben der systemischen Tumortherapie eine Vielzahl von effektiven lokoregionären Therapieverfahren zur Verfügung. Für die Radioembolisation (SIRT) und die Radiofrequenzablation (RFA) liegen mit der SIRFLOX-Studie (Phase III) und der CLOCC-Studie (Phase II) nun sogar prospektive Daten aus großen internationalen Studien für die Erstlinientherapie vor.

Therapieziele bei nicht-resektablen kolorektalen Lebermetastasen

Bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms (KRK) weisen bereits 40%–50% aller Patienten eine Metastasierung auf. Mit einem Anteil von 85% sind Lebermetastasen am häufigsten. Hiervon werden jedoch lediglich 10%–15% als primär resektabel eingestuft. Somit verbleibt ein weitaus größerer Anteil an Patienten, für die eine primäre kurativ intendierte Leberchirurgie keine Option darstellt.

Während Patienten mit nicht-resektablen kolorektalen Lebermetastasen früher ausschließlich mit palliativer Systemtherapie behandelt wurden, stehen heute bei dieser prognostisch ungünstigeren Patientengruppe zusätzlich effektive lokoregionäre Therapieverfahren zur Verfügung. Therapieziele sind die lokale Tumorkontrolle, die Verzögerung der Tumorprogression und möglicherweise sogar das Erreichen einer sekundären Resektabilität. Mit den Ergebnissen der SIRFLOX-Studie (Phase III) und der CLOCC-Studie (Phase II) liegen seit 2014 interessante Daten aus zwei großen prospektiv randomisierten Studien zum Einsatz der Radioembolisation (SIRT) und Radiofrequenzablation (RFA) in der Erstlinientherapie von nicht-resektablen kolorektalen Lebermetastasen vor [1, 2].

Radioembolisation (SIRT)

Die SIRT ist ein radioablatives Verfahren, bei dem Radionuklid-markierte Mikropartikel über einen Katheter in die den Tumor versorgenden Gefäße der Leber eingebracht

werden. Diese verfangen sich im Kapillarbett und führen lokal zu einer hoch dosierten Strahlentherapie (Abb. 1). Die SIRT ist seit 2002 in Europa für die Behandlung nicht-resektabler Lebermetastasen zugelassen. Die intrahepatischen Tumormanifestationen sollten prognostisch führend und die extrahepatische Metastasierung nur gering ausgeprägt bzw. gut kontrolliert sein.

Seit der Zulassung liegen für das KRK zahlreiche prospektive, teils randomisierte Studien zum effektiven Einsatz der SIRT in Kombination mit 5-FU vor [3–6]. Die Wirksamkeit der SIRT wurde sowohl in der Erstlinientherapie als auch in späteren Therapielinien bei Chemotherapie-vorbehandelten KRK-Patienten untersucht.

Radioembolisation (SIRT) in der Erstlinien-Therapie (SIRFLOX-Studie)

Die internationale multizentrische SIRFLOX-Studie untersuchte die Wirksamkeit einer alleinigen Chemotherapie (modifiziertes mFOLFOX-Schema) versus der Kombinationstherapie aus mFOLFOX und SIRT. Eingeschlossen wurden 530 Patienten mit auf die Leber beschränkter oder Leber-dominanter Metastasierung: maximal 5 Lungenmetastasen bis 1 cm oder 1 Lungenmetastase bis 1,7 cm, Lymphknotenvergrößerung bis 2cm (Abb. 2). Die Gabe von Bevacizumab war in beiden Armen möglich. Der primäre Endpunkt PFS wurde nicht erreicht (10,2 Monate vs. 10,7 Monate; HR 0,93; p=0,43). Es handelt sich somit um eine negative Studie. Die Wahl von PFS als primärem Endpunkt muss jedoch rückblickend sicherlich kritisch hinterfragt

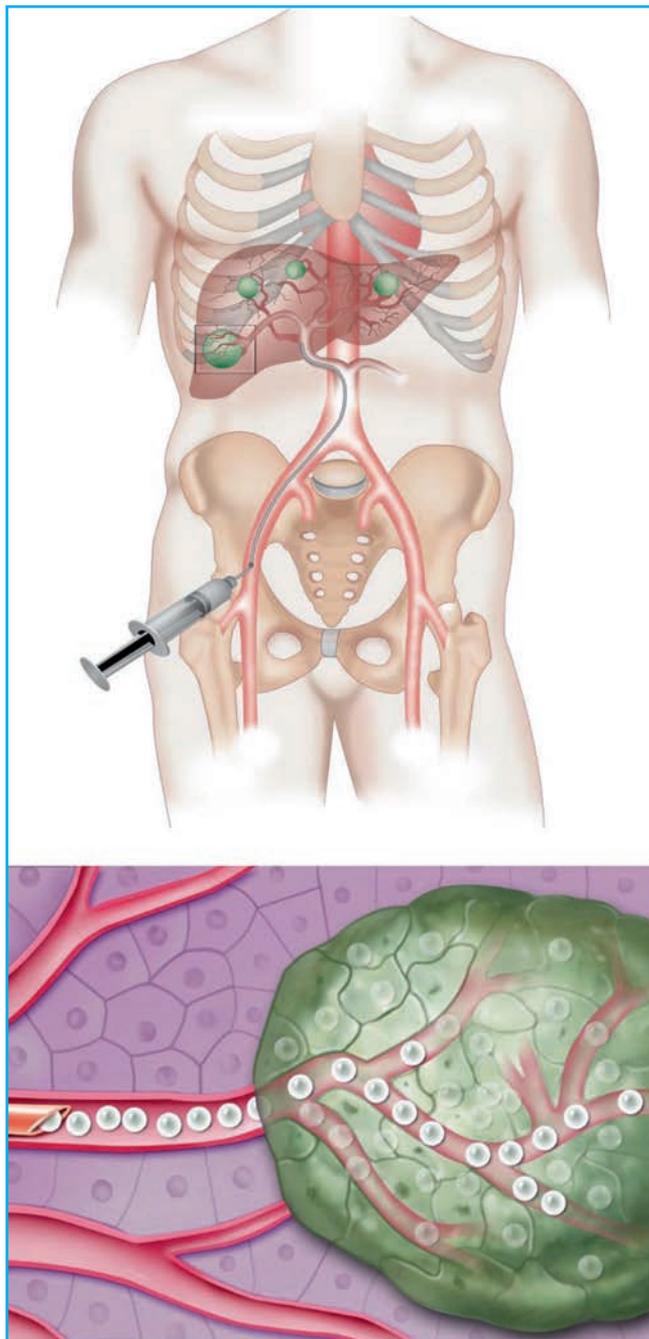


Abbildung 1: Bei der SIRT werden Radionuklid-markierte Mikropartikel über einen Katheter in die den Tumor versorgenden Gefäße der Leber eingebracht.

werden, da der SIRT-Effekt auf die Leber beschränkt ist, 40% der eingeschlossenen Patienten aber auch extrahepatische Metastasen aufwiesen. Die Daten zum Gesamtüberleben liegen noch nicht vor, werden aber mit Spannung für 2017 erwartet.

Interessante Ergebnisse lieferten jedoch die sekundären Endpunkte „lokales PFS in der Leber“ und „Ansprechrate in der Leber (ORR lokal)“. So lag das lokale PFS in der Leber mit mFOLFOX und SIRT bei 20,5 Monaten und mit alleiniger Chemotherapie nur bei 12,6 Monaten (PFS-Vorteil von 7,9 Monaten; HR 0,69; 95%CI 0,55–0,90; $p=0,002$). Die lokale Ansprechrate in der Leber konnte im SIRT-Arm signifikant auf 78,7% versus 68,8% im alleinigen Chemotherapie-Arm erhöht werden ($p=0,042$).

Depth-of-Response – Daten aus der SIRFLOX-Studie

Im Juni 2016 wurden auf dem diesjährigen WCGIC in Barcelona die Daten zur *Depth-of-Response* (DpR) aus der SIRFLOX-Studie vorgestellt [7]. Die DpR beschreibt die maximale Volumenreduktion von Tumorherden unter Therapie und wird in Prozent angegeben [8]. Da einige große mKRC-Studien wie CRYSTAL, TRIBE, PEAK und FIRE-3 eine Assoziation zwischen der DpR und dem PFS sowie OS zeigten, hat die Bestimmung der DpR als Surrogat für das Überleben einen gewissen Stellenwert erreicht (Abb. 3) [9–12]. Im Rahmen der DpR-Analyse der SIRFLOX-Studie wurde zunächst die hepatische Tumorbelastung vor Therapie (Baseline) durchgeführt. Mithilfe einer volumetrischen Evaluation von Zielläsionen wurde dann die Volumendifferenz beim Erreichen des maximalen Therapieansprechens berechnet.

Sehr interessant war, dass Patienten mit ausgedehnterem Tumorbefall der Leber ($>12\%$ des gesamten Lebervolumens) deutlich stärker von der SIRT profitierten als Patienten mit geringer Lebermetastasierung ($\leq 12\%$). Mit SIRT plus mFOLFOX wurde bei einem Leberbefall von $>12\%$ eine signifikant stärkere Tumolvolumenreduktion erreicht als mit mFOLFOX alleine (DpR -90% vs. -77% ; $p=0,003$). Zudem war das PFS in dieser Subgruppe signifikant verlängert (27,2 vs. 13,1 Monate; $p=0,003$). Ob in dieser Subgruppe die DpR auch mit dem Gesamtüberleben korreliert, bleibt abzuwarten bis die OS-Daten vorliegen.

Radiofrequenzablation (RFA)

Die RFA ist ein thermoablatives Verfahren und macht sich das Prinzip der Hitzeezeugung durch Wechselstrom zunutze. Eine Ablationssonde wird perkutan in die Lebermetastase eingeführt und durch Energieapplikation ein Stromfluss zwischen den einzelnen Anteilen der Sonde erzeugt. Hierdurch entsteht Hitze in Höhe von ca. 100°C , die das Tumorgewebe „verbrennt“ und es entsteht eine Koagulationshöhle.

Ihre Anwendung ist auf hepatische Oligo-Metastasen (maximal 5 Lebermetastasen) beschränkt, die eine Größe von 3 cm nicht überschreiten sollten. Da immer ein gesunder Saum Lebergewebe mit behandelt werden sollte, kann die intrahepatische Lage der Metastasen z. B. in der Nähe von Gefäßen oder Gallengängen eine technische Limitation darstellen.

CLOCC-Studie

Die CLOCC-Studie ist eine Phase-II-Studie der EORTC und die erste prospektive randomisierte Studie zum Einsatz der RFA in Kombination mit Chemotherapie (FOLFOX-Schema) beim mKRC. Es wurden 119 Patienten mit maximal 9 nicht-resektablen Lebermetastasen und ohne extrahepatische Manifestationen entweder in den Kombinationsarm aus RFA und FOLFOX oder in den alleinigen Chemothera-

Studiendesign

Prospektive randomisierte kontrollierte Studie

Primärer Endpunkt: Progressions-freies Überleben

Patienten

- mKRK mit nicht-resektablen auf die Leber beschränkte o. Leber-dominante Metastasierung
- Keine frühere Chemo für metast. Erkrankung
- WHO performance status 0–1

Stratifikation

- Extrahepatische Metastasen vorhanden
- Grad des Leberbefalls
- Bevacizumab-Gabe beabsichtigt
- Zentrum

Randomisation

1:1
n = 530

n = 263

mFOLFOX6 (+ Bevacizumab) ⁽¹⁾

n = 267

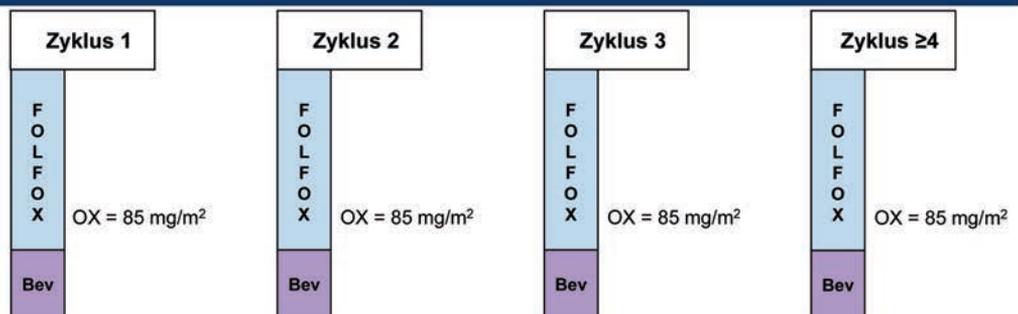
mFOLFOX6 (+ Bevacizumab) ⁽¹⁾

SIRT

1. Bevacizumab erlaubt nach ärztlicher Einschätzung

Behandlungsplan

Kontrollarm: mFOLFOX6 (+ Bevacizumab)



Studienarm: mFOLFOX6 (+ Bevacizumab) + SIRT

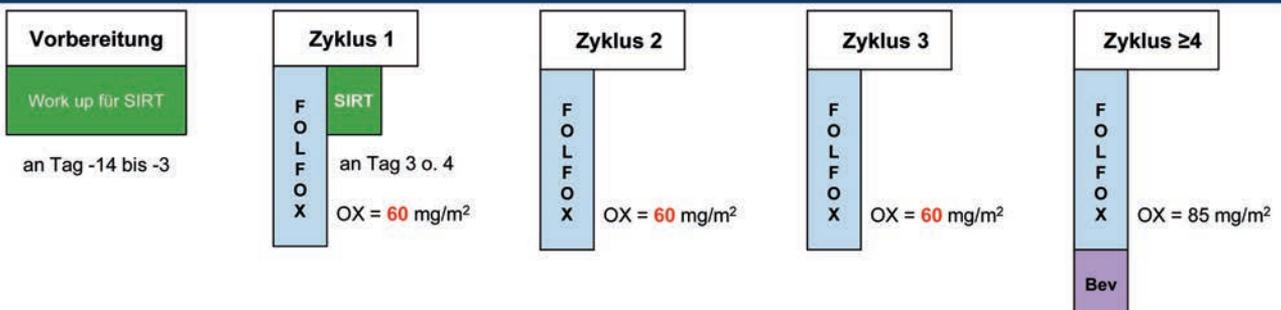


Abbildung 2: Design (oben) und Behandlungsplan (unten) der SIFLOX-Studie. Adaptiert nach [1].

pie-Arm randomisiert. Die Gabe von Bevacizumab war in beiden Armen möglich.

Auf dem ASCO 2015 wurden die Langzeit-Überlebensdaten vorgestellt, die einen signifikanten Überlebensvorteil für den Kombinations-Arm zeigten (45,6 Monate mit RFA und FOLFOX vs. 40,5 Monate mit FOLFOX alleine) [13]. Das 8-Jahres-Überleben lag im Kombinationsarm bei 35,9% und im alleinigen Chemotherapie-Arm bei 8,9% (HR 0,58, p=0,01). Diese Ergebnisse sind möglicherweise dadurch zu erklären, dass mit RFA und Chemotherapie deutlich häu-

figer eine sekundäre Resektabilität der Lebermetastasen erreicht wurde (45% versus 11,8%). Einschränkend ist hinsichtlich der CLOCC-Studie allerdings zu sagen, dass die Technik der Radiofrequenzablation derzeit von der Mikrowellenablation abgelöst wird, da diese schneller, sicherer und wirtschaftlicher ist.

Die trans-arterielle (Chemo)-Embolisation (TA(C)E) und die intra-arterielle Chemotherapie stellen beim KRK keine etablierten Verfahren dar und werden nur in Einzelfällen an spezialisierten Zentren durchgeführt.

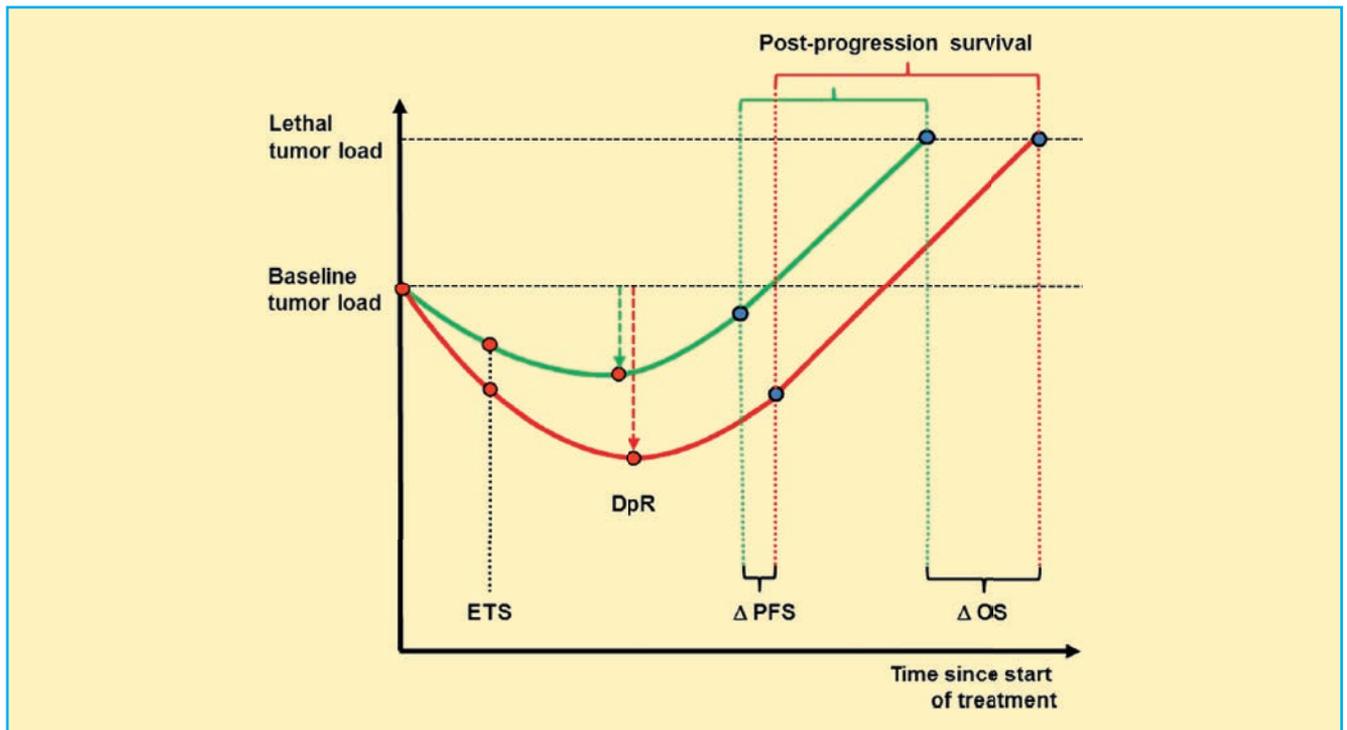


Abbildung 3: Modell der Depth-of-Response. ETS Early Tumor Shrinking. Adaptiert nach [8].

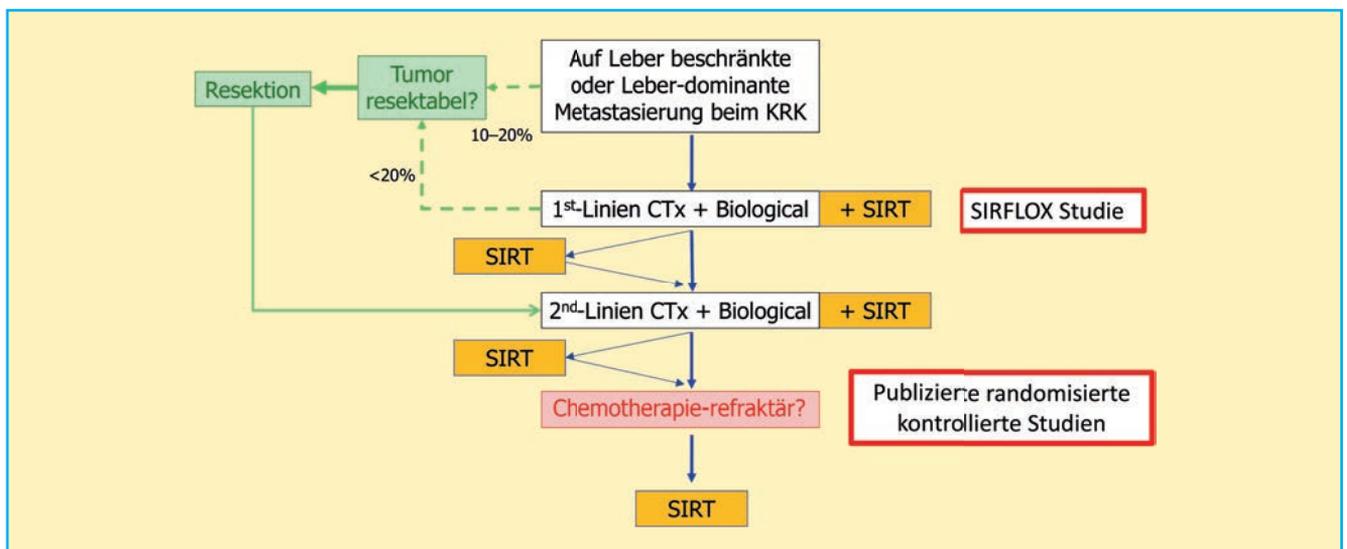


Abbildung 4: Optionen zur Integration der SIRT in den Behandlungs-Algorithmus beim mKRK.

Fazit

Mit dem Ziel, für jeden KRK-Patienten mit primär nicht-resektablen Lebermetastasen ein individuelles Therapiekonzept zu entwickeln, sollte die Möglichkeit loko-regionärer Therapieverfahren überprüft werden (Abb. 4). Sie können in Kombination mit Chemotherapie oder im Chemotherapie-Intervall, in der Erstlinie oder zu einem späteren Zeitpunkt eingesetzt werden. Die Therapieziele reichen von der Ermöglichung einer sekundären Resektabilität über die lokale Tumorkontrolle bis hin zur Verlängerung des Überlebens. Mit der SIRFLOX- und der CLOCC-Studie liegen für den Einsatz von SIRT und RFA erstmals prospektive Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien vor.

Literatur

1. Van Hazel GA, et al, J Clin Oncol 2016; 34: 1723–31
2. Tanis E, et al, Eur J Cancer 2014; 50: 912–9
3. Gray B, et al, Ann Oncol 2001; 12: 1711–20
4. Van Hazel GA, et al, J Surg Oncol 2004; 88: 78–85
5. Lim L, et al, BMC Cancer 2005; 5: 135
6. Hendlisz A, et al, J Clin Oncol 2010; 28: 3687–94
7. Heinemann V, et al, Ann Oncol 2016; 27 (suppl 2): ii123
8. Heinemann V, et al, Eur J Cancer 2015; 51: 1927–36
9. Piessevaux H, et al, J Clin Oncol 2013; 31: 3764–75
10. Cremolini C, et al, Ann Oncol 2015; 26: 1188–94
11. Schwartzberg LS, et al, J Clin Oncol; 32: 2240–47
12. Heinemann V, et al, Lancet Oncol 2014; 15: 1065–75
13. Ruers T, et al, J Clin Oncol 2015; 33 suppl: abstr 3501

Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren¹

Eine neue Säule der medikamentösen Tumorthherapie



Dr. med. Friedrich Overkamp

OncoConsult.Hamburg GmbH, Am Kaiserkai 1, 20457 Hamburg

overkamp@oncoconsult.hamburg

Zusammenfassung

Die Checkpoint-Inhibition ist nicht nur eine passager hilfreiche Option, sondern tatsächlich ein grundlegend neues Konzept, das die medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen maßgebend verändert. Malignes Melanom, NSCLC, Nierenzellkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren, Morbus Hodgkin, Glioblastom – die Liste der mit Checkpoint-Inhibitoren erfolgreich therapierbaren Tumor-Entitäten wächst ständig. Bedingt durch die T-Zell-Aktivierung und die Immunstimulation kann es zu gegenüber konventioneller Zytostatikabehandlung andersartigen unerwünschten, immunvermittelten Nebenwirkungen kommen, die es zu beachten und zu beherrschen gilt.

Hintergrund

Im Laufe der Evolution hat sich ein hoch komplexes Zusammenspiel zahlreicher zellulärer und humoraler Komponenten des Immunsystems entwickelt. Diese Interaktionen sorgen im Normalfall für eine gesundheitserhaltende Immunabwehr z.B. gegenüber Krankheitserregern oder auch Tumorzellen.

Wissenschaft und Forschung ist es inzwischen gelungen, tiefe und faszinierende Einblicke in die Abläufe zu erlangen und auf Grund der Erkenntnisse neue immunonkologische Therapieansätze zu entwickeln.

Ein Ansatzfeld für neue Immuntherapeutika ist die so genannte immunologische Synapse (Abb. 1). Gemeint ist damit die Interaktion zwischen T-Zellen, Antigen-präsentierenden Dendritischen Zellen und Tumorzellen. Durch zahlreiche aktivierende und hemmende Rezeptoren wird die Tätigkeit von T-Zellen im Sinne einer ständigen Feinregula-

tion beschleunigt oder gebremst. Der biologische Sinn von „Beschleunigungsfunktionen“ – vermittelt über aktivierende Rezeptoren an Checkpunkten – liegt auf der Hand. Die „Bremsfunktionen“ – vermittelt über inhibierende Rezeptoren an Checkpunkten – sind biologisch aber genauso sinnvoll, da ohne sie im Rahmen ablaufender Immunreaktionen häufig Autoimmuneffekte auftreten würden. Tumorzellen können jedoch die inhibierenden Rezeptoren ebenfalls nutzen. Mit der Stimulation inhibierender Checkpoint-Rezeptoren wird die T-Zell-Aktivität verlangsamt, was als ein Teileffekt des Tumorzell-Escape-Mechanismus angesehen wird.

In jüngster Zeit ist es möglich geworden, mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern verschiedene inhibierende Moleküle zu blockieren (Checkpoint-Inhibitoren). Hemmt man diese Rezeptoren, können sie die ihnen zugeschriebene Bremswirkung nicht ausüben und es kommt zu einer T-Zell-Aktivierung und damit zu einer verbesserten Tumor-

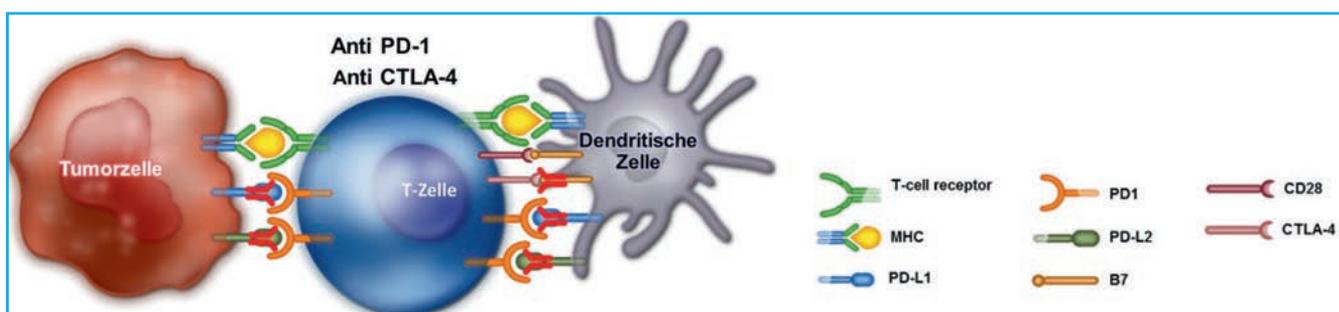


Abbildung 1: An der sogenannten immunologischen Synapse, also am Ort der Interaktion zwischen T-Zellen, Antigen-präsentierenden Dendritischen Zellen und Tumorzellen wirken Checkpoint-Inhibitoren. Adaptiert nach Snol M et al. (2013) J Clin Oncol 31 (suppl; abstr CRA9006[^]).

¹ Diese Übersicht gibt den Stand von Forschung und Entwicklung bis zum Frühjahr 2016 wieder. Der Text basiert auf einem Vortrag, der im Rahmen des 18. Herrschinger Hämatologie-Onkologie-Symposium am 5. März 2016 gehalten wurde.

zellabwehr. Die Ergebnisse klinischer Studien sind vielversprechend und haben bereits zur Zulassung von drei Checkpoint-Inhibitoren zur Therapie solider Tumoren geführt. Sie entwickeln sich aktuell neben der klassischen Chemotherapie und den zielgerichteten Therapien zu einer bedeutenden dritten Säule der medikamentösen Tumorthherapie.

Die beiden hochrangigen Journals *Science* und *Nature* haben Ende 2013 bzw. Ende 2014 ihre Titelseiten der Checkpoint-Inhibition gewidmet. Spätestens seit diesem Zeitpunkt ist klar, dass es sich nicht nur um eine passager hilfreiche Option, sondern um ein grundlegend neues Konzept handelt, das die medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen maßgebend verändert.

Das Maligne Melanom als Modelltumor

Bedingt durch die besonders hohe Zahl von Genmutationen war das Maligne Melanom ein sehr geeigneter Modelltumor, um den Beweis der Wirksamkeit des neuen Ansatzes zu erbringen. *Proof of Concept* wurde durch den monoklonalen Antikörper Ipilimumab erbracht, der den inhibierenden Rezeptor CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4*) blockiert und damit quasi eine Bremswirkung an der T-Zelle aufhebt. Die Wirksamkeit in der Zulassungsstudie ist mit einem 5-Jahres-Überlebensplateau von über 20% bemerkenswert, wenn man bedenkt, dass es sich um fortgeschrittene metastasierte Tumoren gehandelt hat. Die Substanz wurde im Sommer 2011 als erste ihrer Klasse zugelassen.

In rascher Folge wurden weitere Antikörper beim Malignen Melanom entwickelt, die den ebenfalls inhibierenden Rezeptor PD-1 (*Programmed cell Death protein 1*) blockieren: Nivolumab und Pembrolizumab. Beide sind als Monosubstanzen zugelassen, Nivolumab inzwischen auch in Kombination mit Ipilimumab. Die Anti-PD-1-Antikörper sind wirksamer als Ipilimumab und darüber hinaus auch besser verträglich. Die Kombination ist noch wirksamer, aber potenziell auch toxischer als die Monotherapie.

Wirksamkeit bei zahlreichen soliden Tumoren und hämatologischen Systemerkrankungen

Malignes Melanom, NSCLC, Nierenzellkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren, Morbus Hodgkin, Glioblastom – die Liste der in frühen Studien belegten Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren ließe sich beliebig verlängern. Nicht nur die erwähnten, bereits zugelassenen Anti-PD-1-Antikörper werden bei verschiedenen Entitäten weiterentwickelt, auch gegen den Liganden PD-L1 (*Programmed cell Death Ligand 1*) gerichtete Antikörper befinden sich in fortgeschrittener klinischer Entwicklung.

Charakteristisch für die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren ist manchmal eine initial zu beobachtende Pseudoprogression, bedingt durch die Einwanderung aktivierter Lymphozyten in das Tumorgewebe. Die Rückbildung von Tumoren oder Metastasen erfolgt oft erst zu deutlich spä-

teren Zeitpunkten, zudem hält die Wirkung der Checkpoint-Blockade oft auch lange nach Absetzen des Präparates noch an. Die klassischen radiologischen Kriterien zur Responsebeurteilung (RECIST) sind daher bei der neuen Therapieoption weniger geeignet, *immune related* Kriterien (irRECIST) werden derzeit erarbeitet.

Trends in der Forschung

Tumoren in Geweben mit chronisch-entzündlichen Alterationen und einer höheren Mutationslast scheinen besser anzusprechen als andere. Man spricht z. B. von der UV-Signatur und der Smoker-Signatur. Eine hohe Zahl von Mutationen im Tumorgewebe und damit eine hohe Anzahl von Neoantigenen, der *mutational load*, ist aber nur eine der möglichen Voraussetzungen für die Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren. Manchmal wirken sie auch bei Entitäten mit eher geringer Mutationslast. Offenbar spielt auch die Mikroumgebung – das *Microenvironment* – eine nicht zu unterschätzende Rolle. Je entzündlicher (*inflamed*) das *Microenvironment* ist, desto besser die Wirkung der immunstimulierenden Substanzen. Daher werden spannende Ansätze untersucht, ein nicht inflammatorisches in ein inflammatorisches *Microenvironment* zu verwandeln, z. B. durch klassische Chemo- oder Strahlentherapie.

Neben der bereits erwähnten Kombination von zwei Checkpoint-Inhibitoren werden die neuen Substanzen auch in Kombination mit zielgerichteten Substanzen und Angiogenese-Hemmstoffen getestet. Auch weitere stimulierende und inhibierende Rezeptoren an der immunologischen Synapse sind Gegenstand laufender Studien mit an diesen Rezeptoren wirksamen Substanzen. Eine besondere Herausforderung dürfte die Einordnung der neuen Substanzen in bestehende Therapiesequenzen sein, z. B. beim Nierenzellkarzinom.

Breiten Raum in der Forschung nimmt die Suche nach Biomarkern ein. PD-L1 scheint ein Biomarker beim NSCLC zu sein, für beide Anti-PD-1-Antikörper existieren dafür Belege; der Einsatz von Pembrolizumab wird in der Zulassung von einer positiven PD-L1-Testung abhängig gemacht.

Für das kolorektale Karzinom und zahlreiche andere Entitäten konnte gezeigt werden, dass ein Mismatch-repair-Defekt mit einer extrem hohen Zahl von Mutationen und einem sehr guten Ansprechen unter einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren einhergeht.

Neue Wirkung – neue Nebenwirkungen

Bedingt durch die T-Zell-Aktivierung und die Immunstimulation kann es zu gegenüber konventioneller Zytostatikabehandlung andersartigen unerwünschten, immunvermittelten Nebenwirkungen kommen, die es zu beachten und zu beherrschen gilt. Sie werden als *immune related Adverse Events* (irAE) bezeichnet (Abb. 2).

Mit dem Einsatz des ersten Checkpoint-Inhibitors Ipilimumab wurden erstmals immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet, deren Kenntnis für eine sichere Anwen-

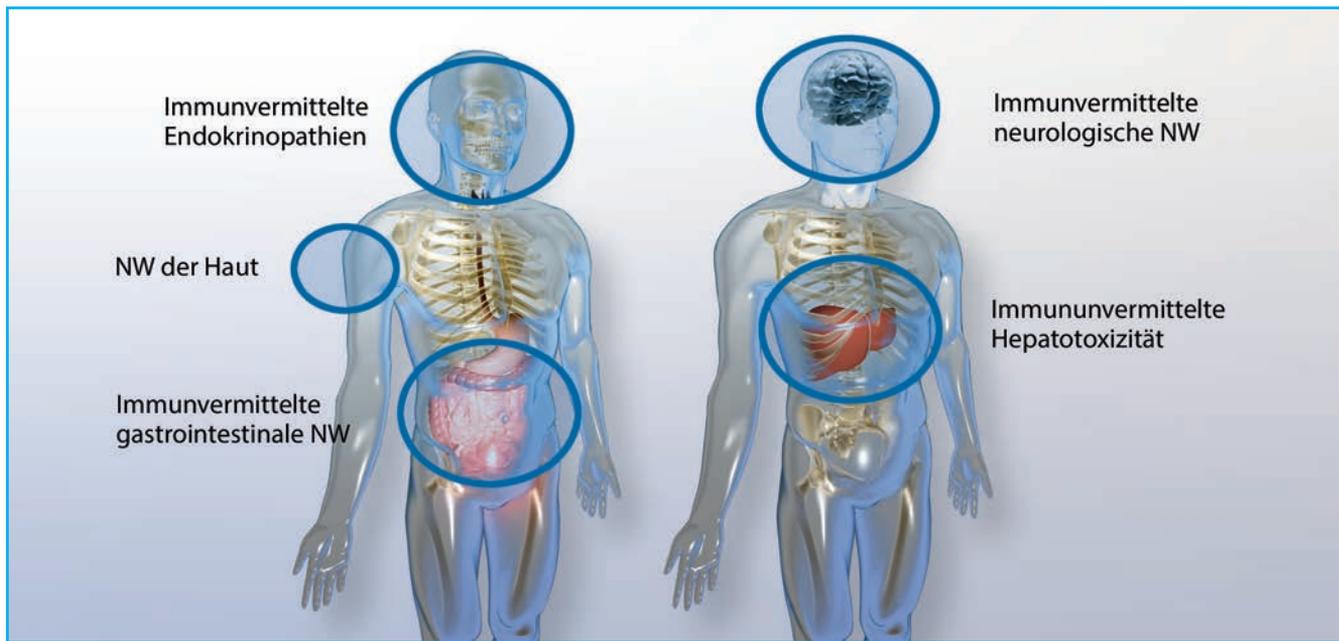


Abbildung 2: Typische immunvermittelte Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren.

derung zwingend notwendig ist. Letztlich können immunvermittelte Nebenwirkungen als entzündliche Veränderungen an fast allen Organen auftreten. Speziell unter Ipilimumab sind Nebenwirkungen an der Haut mit unterschiedlichen Formen einer Hautreaktion (z. B. netzartige Dermatitis) ebenso beobachtet worden wie Hepatitis, Colitis, Arthritis oder Endomyocarditis. Auch immunvermittelte Endokrinopathien wurden berichtet, die sich unter dem Bild einer Hypophysitis mit einem Ausfall der endokrinen Achsen manifestierten.

Verpflichtung zu hoher Wachsamkeit

Ebenso wurden immunvermittelte Alterationen des Nervensystems mit sensiblen oder sensorischen Ausfallerscheinungen beobachtet. Die Möglichkeit des Auftretens immunvermittelter Entzündungen erfordert eine hohe Wachsamkeit über mehrere Wochen, u.U. Monate nach der letzten Verabreichung von Ipilimumab. Auch wenn Ipilimumab wegen der potenziellen Intensität und der speziellen Kinetik auftretender Nebenwirkungen heute als Monotherapie seltener eingesetzt wird als zu der Zeit, als die Substanz als erster und einziger Checkpoint-Inhibitor zugelassen war, gilt die Verpflichtung zu hoher Wachsamkeit und einem professionellen Umgang weiterhin, da die Substanz als Kombinationspartner mit Anti-PD-1-Antikörpern weiterentwickelt wird.

Auch die unter den Anti-PD-1-Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab auftretenden Nebenwirkungen zeigen eine spezielle Kinetik. Sie sind jedoch seltener und geringer ausgeprägt als unter Ipilimumab. In verschiedenen randomisierten Studien wurden für die Anti-PD-1-Antikörper jeweils deutlich weniger unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu dem als Standardtherapie verwendeten Zytostatikum beobachtet. Als häufigste Nebenwirkungen werden

Fatigue, Asthenie und Appetitlosigkeit beschrieben und diese zumeist nur vom Schweregrad 1 oder 2. Wenn irAE auftreten, sind sie meist mild und manifestieren sich vor allem an Haut und Gastrointestinaltrakt.

Patienten über potenzielle Nebenwirkungssymptome gut informieren

Entscheidend ist das frühe Erkennen immunvermittelter Nebenwirkungen. Die Patienten sollten über potenzielle Symptome und insbesondere über die Möglichkeit eines verzögerten Auftretens gut informiert sein. Eine entzündliche Symptomatik sollte bis zum sicheren Ausschluss anderer Ursachen als potenziell immunvermittelt angesehen werden. Bei hochgradiger Toxizität ist der Einsatz von systemischen Kortikoiden indiziert.

Besonderes Augenmerk verdient die Therapie der Diarrhö: Loperamid und Budesonid sind bei immunologisch bedingter Colitis meist nicht so wirksam wie bei einer Colitis anderer Genese, bei *Tinctura opii* ist Vorsicht geboten. Bei Diarrhö vom Schweregrad 3 oder 4 kann der Einsatz von Infliximab, Mycophenolat und Tacrolimus in Erwägung gezogen werden.

Als relative Kontraindikationen gegen den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren gelten chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Auch bei Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis oder *Lupus erythematoses* sollte die Indikation zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren kritisch gestellt werden.

Eisenmangel und Eisenmangelanämie bei Tumor und chronischer Herzinsuffizienz



Dr. med. Hermann Dietzfelbinger^{1,2}, Dr. med. Max Hubmann^{1,2}

¹Praxis an der Privatklinik Dr. Robert Schindlbeck, Seestraße 43, 82211 Herrsching, praxis@onkologie-herrsching.de

²Praxis in der Schön Klinik, Münchner Straße 23–29, 82335 Berg, praxis@onkologie-berg.de



Zusammenfassung

Die Anämie ist eine häufige Komplikation von Tumorerkrankungen und ihrer Therapie, die insbesondere in fortgeschrittenen Krebsstadien nicht nur die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen, sondern auch die Prognose verschlechtern kann. Mehrere Versorgungsstudien weisen darauf hin, dass in Deutschland die Diagnostik des Eisenmangels eher unterrepräsentiert ist [1, 2]. Viele Patienten erhalten keine Anämietherapie. Tumorpatienten zeigen häufiger einen funktionellen (29%–46%) als einen absoluten Eisenmangel, der meist zur Eisenmangelanämie führt [3–5]. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind Eisenmangel mit oder ohne Anämie häufige Begleitphänomene, die bei 30%–79% beobachtet werden sowie bislang in ihrer Bedeutung deutlich unterschätzt und daher viel zu selten diagnostiziert, geschweige denn therapiert werden [6–9].

Anämie bei chronischer Erkrankung (Anemia of Chronic Disease, ACD) – Funktioneller Eisenmangel

Die zweithäufigste Anämieform nach der Eisenmangelanämie ist die Infekt- und Tumoranämie (Anemia of Chronic Disease, ACD), der ein funktioneller Eisenmangel (früher „Innerer Eisenmangel“) infolge einer Mobilisationsstörung des Eisens zugrunde liegt: Trotz ausreichend gefüllter Eisenspeicher kann es zu einer Störung der Eisenhomöostase kommen. Reichlich im RES von Leber und Milz vorhandenes Eisen kann nicht oder nicht schnell genug der Erythropoese im Knochenmark zugeführt werden. Mögliche Ursachen für den funktionellen Eisenmangel sind [10–13]:

- Chronisch-entzündliche Erkrankungen
- Entzündliche Darmerkrankungen (CED)
- Herzinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- Rheumatoide Arthritis
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Tumorerkrankungen
- EPO-Behandlung bei renaler oder Chemotherapie-induzierter Anämie

Der Anämie-bedingte Sauerstoffmangel schwächt vor allem die energiebedürftigen Skelett- und Herzmuskel, so dass die

ohnein schon eingeschränkte Leistungsfähigkeit der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz weiter vermindert wird [6–9].

Zentrale Rolle von Hepsidin

Der Eisenstoffwechsel wird durch ein schon vor mehr als 40 Jahren von Crosby und Conrad postuliertes und erst um die Jahrtausendwende entdecktes Agens gesteuert, nämlich durch das aus 25 Aminosäuren bestehende und in der Leber gebildete Typ-II-Akut-Phase-Peptid-Hormon Hepsidin (Abb. 1).

Hepsidin stellt als negativer Regulator von Resorption, Recycling und Speichereisen den Schlüsselregulator für die Eisenhomöostase dar [14–16]. Die moderne Forschung über die weit verzweigten biochemischen und genetischen Pathways des Eisens ist in den letzten 2 Jahrzehnten so atemberaubend rasch verlaufen, dass die Experten unter dem Motto „The Golden Age of Iron Biology“ zu schwärmen begannen [15].

Messung des Eisenstoffwechsels

Der Eisenstoffwechsel wird durch die biochemischen Eisenparameter Serumeisen, Transferrin, Transferrinsättigung

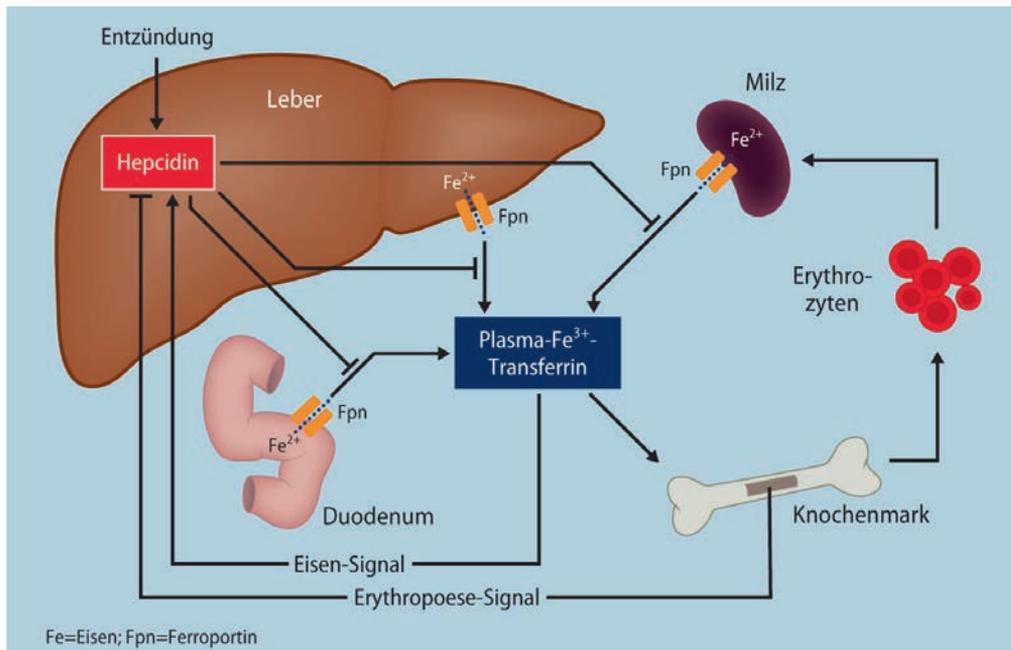


Abbildung 1: Steuerung der Eisenhomöostase durch Hepcidin. Adaptiert nach [16].

(TSAT) und Serumferritin gemessen. Zur Bestätigung eines entzündlichen Prozesses wird die Überprüfung des CRP-Wertes empfohlen [3, 4, 13, 25]. Die isolierte Bestimmung des Serum-Eisens ist heute ebenso wie der Eisenresorptionstest obsolet [3, 4, 25]. Für einen funktionellen Eisenmangel wird folgende Definition empfohlen [3, 4, 10–13]:

- Transferrinsättigung <20%
- Hypochrome Erythrozyten (HYPO) >5% und
- Hypochrome Retikulozyten (CHR) <28 pg

Orale und parenterale Eisentherapie

Die orale Eisentherapie stellt die Therapie der Wahl in allen leichten Eisenanämie-Fällen ohne Entzündung dar. Sie ist die sicherste und preiswerteste Form der Eisenbehandlung [3–5].

In letzter Zeit sind neue intravenös zu applizierende Eisenpräparate mit günstiger galenischer Stabilität und daher besserer Verträglichkeit entwickelt worden. Damit haben sich die Indikationen für die I.-v.-Eisen-Therapie sowohl beim absoluten als auch beim funktionellen Eisenmangel in der Onkologie (evtl. mit zusätzlichem ESA-Einsatz) und neuerdings auch in der Kardiologie erweitert. Die I.-v.-Eisengabe, die nur mit dreiwertigen Eisenkomplexverbindungen möglich ist, führt im Vergleich zur oralen Substitution zu schnelleren Hb-Anstiegen sowie zu einer rascheren Wiederauffüllung der erschöpften Eisenspeicher [3–5, 11, 13].

Dabei hat sich inzwischen vor allem der funktionelle Eisenmangel, bei dem orales Eisen nahezu unwirksam ist, so auch bei Tumorerkrankungen als klare Indikation für eine intravenöse Eisentherapie ergeben. Intravenöses Eisen wird häufig zur Maximierung von ESAs eingesetzt [3, 4, 13].

Derzeit stehen in Deutschland 5 parenterale Eisenpräparate zur Verfügung: Zwischen diesen Präparaten beste-

hen in Abhängigkeit von der Natur des Liganden im Eisenkomplex-Präparat wesentliche Unterschiede hinsichtlich Stabilität der Eisenkomplexe und Inzidenz von Nebenwirkungen in Form allergischer und anaphylaktischer Reaktionen.

Die höchste Komplexstabilität und damit beste Verträglichkeit weisen Eisen-Carboxymaltose und Eisen-Dextran auf, gefolgt von den Eisen-Saccharose-Präparaten. Eisen-Gluconat hat die geringste Stabilität [3–5].

Laut DGHO-Leitlinie bietet Eisen-Carboxymaltose (Ferinject®) die effektivste Möglichkeit, Eisen i.v. zu substituieren:

- Dosen bis zu 200 mg als Bolus-Injektion über 1–2 Minuten, höhere Einzeldosen als Kurzinfusion,
- 200–500 mg in maximal 100 ml 0,9% NaCl über mindestens 6 Minuten oder
- 500–1 000 mg in maximal 250 ml NaCl über mindestens 15 Minuten.

Höhere Verdünnungen mit weniger als 2 mg Fe/ml sollen aus Stabilitätsgründen unterlassen werden.

Die Dosierung von Eisen-Carboxymaltose lässt sich nach einem einfachen Schema ermitteln (Tab. 1). Für alle intravenös zu applizierenden Eisenpräparate muss eine 30-minütige Nachbeobachtungszeit eingehalten werden.

Tabelle 1: Dosierung von Eisen-Carboxymaltose. Adaptiert nach [17].

Hb (g/dl)	Körpergewicht des Patienten (kg)		
	<35	35–70	>70
< 10	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10–14	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
14	500 mg	500 mg	500 mg

Therapie bei Krebs-assoziiertes Anämie

ESAs können bei Krebspatienten den Bedarf an Bluttransfusionen vermindern. Da vor allem infolge funktionellen Eisenmangels meist nur 30%–75% dieser Patienten auf ESAs ansprechen, wird vielfach vor der EPO-Gabe intravenöses Eisen empfohlen. Nachdem mit ESAs erhöhte Raten an thromboembolischen Ereignissen (1,6%) beobachtet wurden, wurde der Einsatz von ESAs von verschiedenen internationalen Guidelines streng eingegrenzt, d. h. Applikation nur während einer Chemotherapie und im Anschluss daran für weitere 4 Wochen [3, 4, 12].

6 von 7 Studien haben bei Krebspatienten signifikant bessere hämatologische Ergebnisse von intravenös appliziertem Eisen in Kombination mit ESA gezeigt: Um 1 Monat rascheres Ansprechen, höhere Lebensqualität, Reduktion des Transfusionsbedarfs um 23% und geringere ESA-Dosen. Der Anstieg der hämatologischen Ansprechraten korrelierte mit der totalen Dosis von I.-v.-Eisen, unabhängig vom Ausgangsstatus. Mortalität und Verträglichkeit zeigten keine Unterschiede mit oder ohne I.-v.-Eisen. Orales Eisen zeigte keine Wirkung [3, 13].

Steinmetz et al. wiesen in einer bundesweiten Versorgungsstudie bei 420 Tumorpatienten im Praxisalltag die Effektivität einer Anämiebehandlung mit Eisen-Carboxymaltose in einer medianen Dosierung von 1 000 mg nach. I.-v.-Eisen zeigte sogar auch ohne zusätzliche ESAs eine nahezu gleichwertige Wirksamkeit (medianer Hb-Anstieg von 1,4 g/dl versus 1,6 g/dl). Die Nebenwirkungsrate der I.-v.-Eisenthherapie lag bei 2,3% (meist Nausea und Diarrhö). I.-v.-Eisen schien bei Krebspatienten das Risiko für Infektionen oder Tumorwachstum oder für kardiovaskuläre Komplikationen nicht zu erhöhen [18].

Intravenöse Eisenthherapie von Eisenmangel (Anämie) bei chronischer Herzinsuffizienz

Orales Eisen ist für die Therapie des Eisenmangels bei chronischer Herzinsuffizienz wegen schlechter Resorption, gastrointestinaler Nebenwirkungen und daher schlechter Compliance unwirksam. Auch ESAs haben hier nicht überzeugt. Seit der FAIR-HF-Studie [3], die bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (NYHA II und III) nach I.-v.-Gaben von Eisen-Carboxymaltose eine hochsignifikante Verbesserung der Symptome (Leistungsfähigkeit 6-min.-Gehstrecke, LEFV, NYHA, Nierenfunktion) und Lebensqualität (*Self Reported Patient Global Assessment*, PGA) belegen konnte, werden in der Kardiologie Eisenmangel und Anämie als bedeutende Komorbiditäten und unabhängige Risikofaktoren bei chronischer Herzinsuffizienz erst richtig wahrgenommen. So hat die *European Society of Cardiology* in ihren Leitlinien (2012) bei Verdacht auf Herzinsuffizienz ein einfaches, aus Serumferritin und Transferrinsättigung (TSAT) bestehendes diagnostisches Programm empfohlen [6–9].

Auf dem ESC-Kongress 2015 in London wurden in der Kardio-Metaanalyse neben der FAIR-HF-Studie drei weitere

Studien (FER-Car-01, EFFICACY-HF und CONFIRM-HF) vorgestellt, in denen an 138 Zentren in 19 Ländern insgesamt 839 Patienten mit systolischer chronischer Herzinsuffizienz ambulant mit I.-v.-Eisen-Carboxymaltose behandelt wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass diese Behandlung mit einer signifikanten Verringerung des relativen Risikos einer kardiovaskulär bedingten, wiederkehrenden Hospitalisierung oder Mortalität um 41% einherging [19].

Literatur

1. Steinmetz T et al. (2014) Abstract 120. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 26.–29.04.2014, Wiesbaden.
2. Steinmetz T et al. (2016) Hindawi Publishing Corporation Anemia, 2016: 1–9. <http://www.hindawi.com/journals/anemia/2016/8057650/>
3. Dietzfelbinger H, Hubmann M (2016) *CME Springer Medizin, im Druck*
4. Dietzfelbinger H, Hubmann M (2012) *Der Bayerische Internist* 2012, 32: 6–12
5. Hastka J, et al. (2011) <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie>
6. Ponikowski P et al. (2016) *Europ Heart J* 37:2129–2200
7. Enjuanes C et al. (2014) *Int J Cardiol* 174:268–275
8. Von Haehling S et al. (2014) *Dtsch. Med. Wochenschr.* 139:841–844
9. Anker SD et al. (2009) *N Engl J Med.* 361:2436–2448
10. Bommer M. et al. (2009) *Pharm. Unserer Zeit* 242–250
11. Böhm M et al. (2011) *CME Springer Medizin* 2011, 2–7
12. Link H. (2009) *Der Onkologe* 2:1–8
13. Ludwig H et al. (2015) *Wien Klin Wochenschr.* 127: 907–919.
14. Dietzfelbinger H et al. (2010) *MMW-Fortsch. Med. Originalien* 152:7–11
15. Andrews NC (2008) *Blood* 112:219-230
16. Tussing-Humphreys LJ (2012) *Acad Nutr Diet* 112:391–400
17. Fachinformation Ferinject, Stand 2015Juli 2016. <http://www.fachinfo.de/pdf/010495>
18. Steinmetz T et al. (2013) *Ann Oncol* 24: 475–482
19. http://www.viforpharma.com/de/Media/mediareleases/2015/20150831_4699793179-message.php

Psycho-Onkologie in der Onkologie – was passiert da eigentlich?



Dr. med. Pia Heußner

III. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern, Interdisziplinäres Zentrum Psycho-Onkologie, Marchioninistraße 15, 81377 München

Pia.Heussner@med.uni-muenchen.de



Dr. med. Hermann Dietzfelbinger

Praxis an der Privatklinik Dr. Robert Schindlbeck, Seestraße 43, 82211 Herrsching

praxis@onkologie-herrsching.de

Zusammenfassung

In der Psycho-Onkologie schließen sich multiprofessionelle Teams aus den Fachbereichen Psychologie, Soziologie, Sozialpädagogik, Psychiatrie, Onkologie und Palliativmedizin zusammen. Ihr Ziel ist es, im Hinblick nicht nur auf Versorgung, sondern auch auf Lehre und Forschung den Krebspatienten und ihren Angehörigen umfassende medizinische und psychosoziale Behandlung zu gewährleisten. Darüber hinaus befassen sie sich auch mit den emotionalen Reaktionen der Behandler und Betreuer.

Historisches

Mitte der 1970er Jahre bemerkte die Psychiaterin J.C. Holland im Gespräch mit ihrem Mann, einem Onkologen, wie unbeholfen er und seine Kollegen gegenüber den emotionalen Reaktionen und Belastungen der Krebspatienten waren. Daraufhin regte sie in ihrer Klinik, dem *Sloan Kettering Cancer Center* in New York, die Einrichtung einer Konsiliar- und Liaison-Psychiatrie an, in der Psychiater, Chirurgen, Strahlentherapeuten und Onkologen begannen, mehr und mehr zusammen zu arbeiten. In diesen multiprofessionellen Kooperationen werden die ersten Ansätze zur Psycho-Onkologie gesehen. J.C. Holland gilt weltweit als Begründerin der Psycho-Onkologie.

Heute versteht sich die Psycho-Onkologie als ein noch junges, erst 40 Jahre altes Teilgebiet der Onkologie. Multiprofessionelle Teams schließen sich aus den Fachbereichen Psychologie, Soziologie, Sozialpädagogik, Psychiatrie, Onkologie und Palliativmedizin zusammen. Ihr Ziel ist es, im Hinblick nicht nur auf Versorgung, sondern auch auf Lehre und Forschung den Krebspatienten und ihren Angehörigen umfassende medizinische und psychosoziale Behandlung zu gewährleisten. Darüber hinaus befassen sie sich auch mit den emotionalen Reaktionen der Behandler und Betreuer. Die Psycho-Onkologie, die inzwischen synonym mit psychosozialer Onkologie genannt wird, ist heute aus der modernen Onkologie nicht mehr wegzudenken.

Ausgangssituation des Krebspatienten

Die psycho-onkologische Begleitung eines krebserkrankten Patienten sollte primär durch den behandelnden Onkologen erfolgen. Etwa 30% der Krebspatienten leiden an behandlungsbedürftigen psychischen Komorbiditäten, weswegen sie Bedarf an ergänzender psycho-onkologischer Unterstützung haben. Die Psycho-Onkologie hilft, die Lebensqualität der Patienten nachhaltig zu verbessern, nicht aber das Leben zu verlängern [9]. Dabei sind auch häufig Angehörige von Krebspatienten psychisch stark bis extrem belastet. Nicht jeder gute Psychotherapeut ist automatisch ein guter Psycho-Onkologe. Qualifizierte Psycho-Onkologie ist das Qualitätsmerkmal einer onkologischen Versorgung nach *State of the Art*.

Aus diesen Zusammenhängen ergeben sich vielfältige Aufgaben der Psycho-Onkologie (Abb. 1).

Je nach Stadium des Krankheitsgeschehens sowie in darin entstehenden psychischen Krisensituationen können sich die Emotionen und Verarbeitungsmechanismen zwischen den uns seit den Studien von Kübler-Ross bekannten Phasen vom Verleugnen bis zum Akzeptieren nach oben und unten verändern (Abb. 2).



Abbildung 1: Aufgabenbereiche der Psycho-Onkologie.

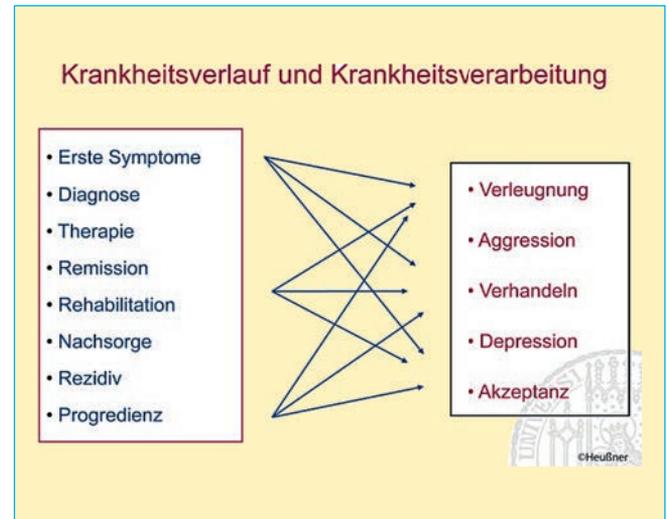


Abbildung 2: Krankheitsverlauf und Krankheitsverarbeitung.

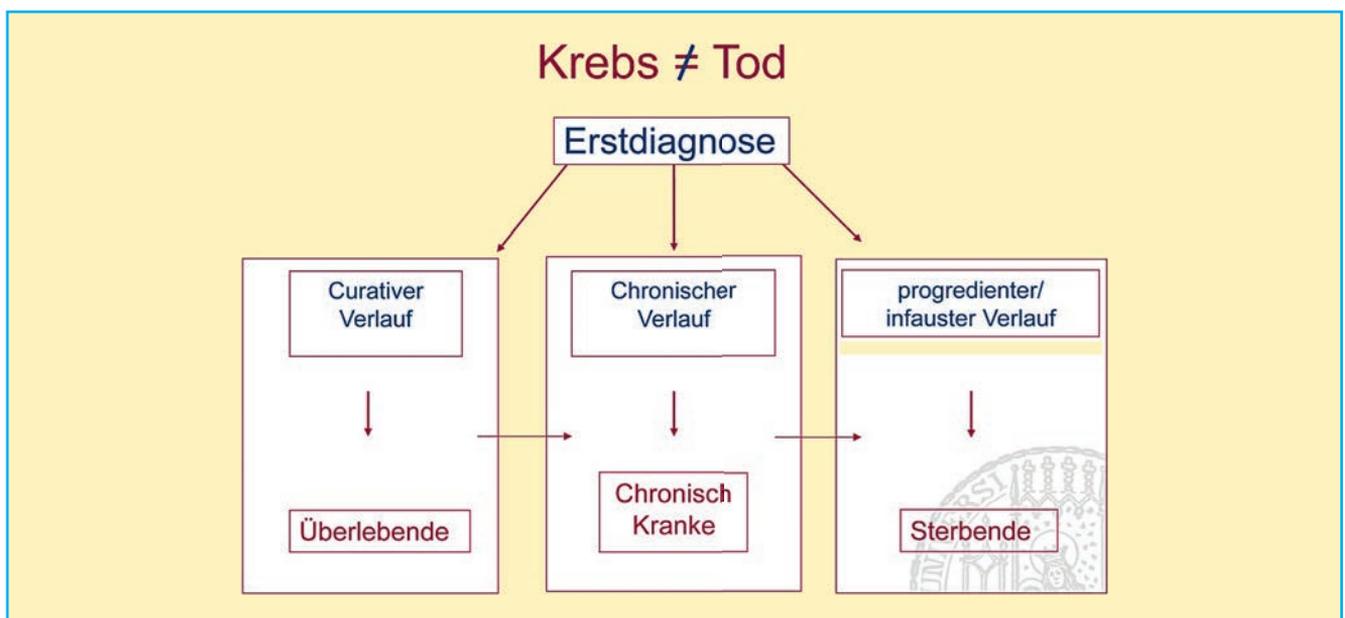


Abbildung 3: Krebs bedeutet nicht gleich Tod.

Krebs ≠ Tod

Vor dem Hintergrund der modernen Behandlungsmöglichkeiten der Onkologie ist es heute möglich, den krebserkrankten Patienten differenziert so darüber aufzuklären, dass Krebs nicht gleich Tod bedeutet, sondern dass diese Krankheit je nach Tumorart sehr unterschiedliche Verlaufsformen haben kann: Sie reichen vom kurativen Ansatz über die chronische Verlaufsform bis hin zu tatsächlich infaustem und palliativ tödlichem Verlauf.

Damit ist durchaus eine Vergleichbarkeit mit Situationen bei Herz-Kreislauf- oder Stoffwechselerkrankungen gegeben (Abb. 3). Hier ist die Psycho-Onkologie mit unterschiedlichsten Lebenssituationen des onkologischen Patienten konfrontiert.

„Total pain“

Den Krebspatienten quälen in seinem Leid nicht nur körperliche Beschwerden, sondern meist auch psychosozial bedingte Sorgen: Was wird aus meinem Beruf? Was wird aus meiner Familie? Wie gehe ich diesbezüglich mit meinen Angehörigen um? Oft treten Fragen nach dem Sinn des Lebens und der Krankheit oder auch der Religiosität auf. Die Spiritualität, das heißt die Suche nach Sinngebung, hat in der Psycho-Onkologie als Teil der Lebensqualität zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Übersicht 1 zeigt die Häufigkeiten verschiedener sub-syndromaler Belastungen, psychischer Störungen sowie die Punktprävalenz psychischer Komorbidität in der Onkologie.

Übersicht 1: *Subsyndromale Belastungen, psychische Störungen und Punktprävalenz psychischer Komorbidität in der Onkologie*

Zu den häufigsten **subsyndromalen Belastungen** bei Krebspatienten zählen

- Distress 59%
- Ängste 48%
- Progredienzangst 32%
- Depressivität 58%

Die häufigsten **psychischen Störungen** bei Krebspatienten sind affektive Störungen

- Angststörungen
- Anpassungsstörungen und
- Störungen durch psychotrope Substanzen

Begünstigt wird das Auftreten psychischer Störungen bei Krebspatienten durch Schmerzen, hohe körperliche Symptombelastung, Fatigue sowie bei Zustand nach psychischer Störung in der Vorgeschichte.

Punktprävalenz psychischer Komorbidität in der Onkologie

- Affektive Störungen (F 30-39) 10,8%
- Angststörungen (F 40-42,9) 13,5%
- Akute Belastungsreaktionen(F 43,0) 4,1%
- Posttraumatische Belastungsstörungen (F 43,1) 2%
- Anpassungsstörungen (F 43,2) 8,0%
- Somatoforme Störungen(45,0-45,9) 3,1%
- Suizidversuche 5,6%

Zu den **psycho-onkologischen Spezifika** gehört das **Setting**:

- Zeitliche Flexibilität (Dauer und Frequenz),
- räumliche Flexibilität (in der Praxis, am Bett, Akut- oder Reha-Klinik),
- Anpassung an den körperlichen Zustand,
- Anpassung an das Behandlungssetting,
- Kommunikation mit Mitbehandlern,
- Kommunikation mit Angehörigen.

Aufgabenbereiche und Maßnahmen

Die zentralen Aufgaben und Maßnahmen der psycho-onkologischen Versorgung zur Verbesserung der Lebensqualität sind in den S3-Leitlinien der Psychoonkologie dargestellt (AWMF, Version 1.0 Januar 2014; [11], Abb. 4) und umfassen:

- patientenorientierte und bedarfsgerechte Information,
- psychosozialer Beratung sowie
- psychoonkologische Diagnostik und Therapie.

Psycho-onkologische Interventionen sollten entsprechend dem individuellen Bedarf in allen Sektoren der Versorgung sowie in allen Phasen der Erkrankung angeboten werden.

Übersicht 2: *Psychotherapeutische Interventionen in der Onkologie*

Symptomreduktion

- Entspannung, Meditation, Yoga
- Systematische Desensibilisierung
- kognitive und Aufmerksamkeitsablenkung
- Kunst-/Musiktherapie

Psychoedukation

- Künstlerische/nonverbale Therapie
- **Supportiv-expressive Therapie**
- **Kognitiv-verhaltenstherapeutische Therapie**

Psychotherapie von belasteten Untergruppen

- APT = Adjuvant Psychological Therapie [5]
- Seite an Seite – Paartherapie [6]
- Progredienzangst-Therapie [10]
- *Meaning-Centered Group Therapy* (Sinn-zentrierte Psychotherapie) [1]
- *Family Focused Grief Therapy* [8]
- *Existential behavioural Therapy* [4]

Therapie

Die Psycho-Onkologie will den Patienten bei der Krankheitsverarbeitung unterstützen und die gezielte Behandlung psychischer, sozialer und funktioneller Folgeprobleme verbessern.

Die umfangreiche Palette therapeutischer Behandlungsmöglichkeiten in der Psycho-Onkologie ist in Übersicht 2 zusammengestellt.

Wirkungen psycho-onkologischer Interventionen

Faller und Herschbach haben die Wirkungen psycho-onkologischer Interventionen aus der Literatur zusammengefasst [2, 3]:

Meist untersucht	Übliche Dosis
Supportiv-expressive Therapien	1 Jahr/wöchentliche Sitzungen
Kognitiv-verhaltenstherapeutische Therapien	6–20 wöchentliche Sitzungen
Strukturierte psychoedukative Programme	ca. 10 wöchentliche Sitzungen

Nach den Metaanalysen zeichneten sich die Wirkungen durch eine große Heterogenität, durch kleine bis mittelgroße Effekte bezüglich Befinden, Angst und Depression sowie durch mittelgroße bis große Effekte bezüglich Lebensqualität aus.

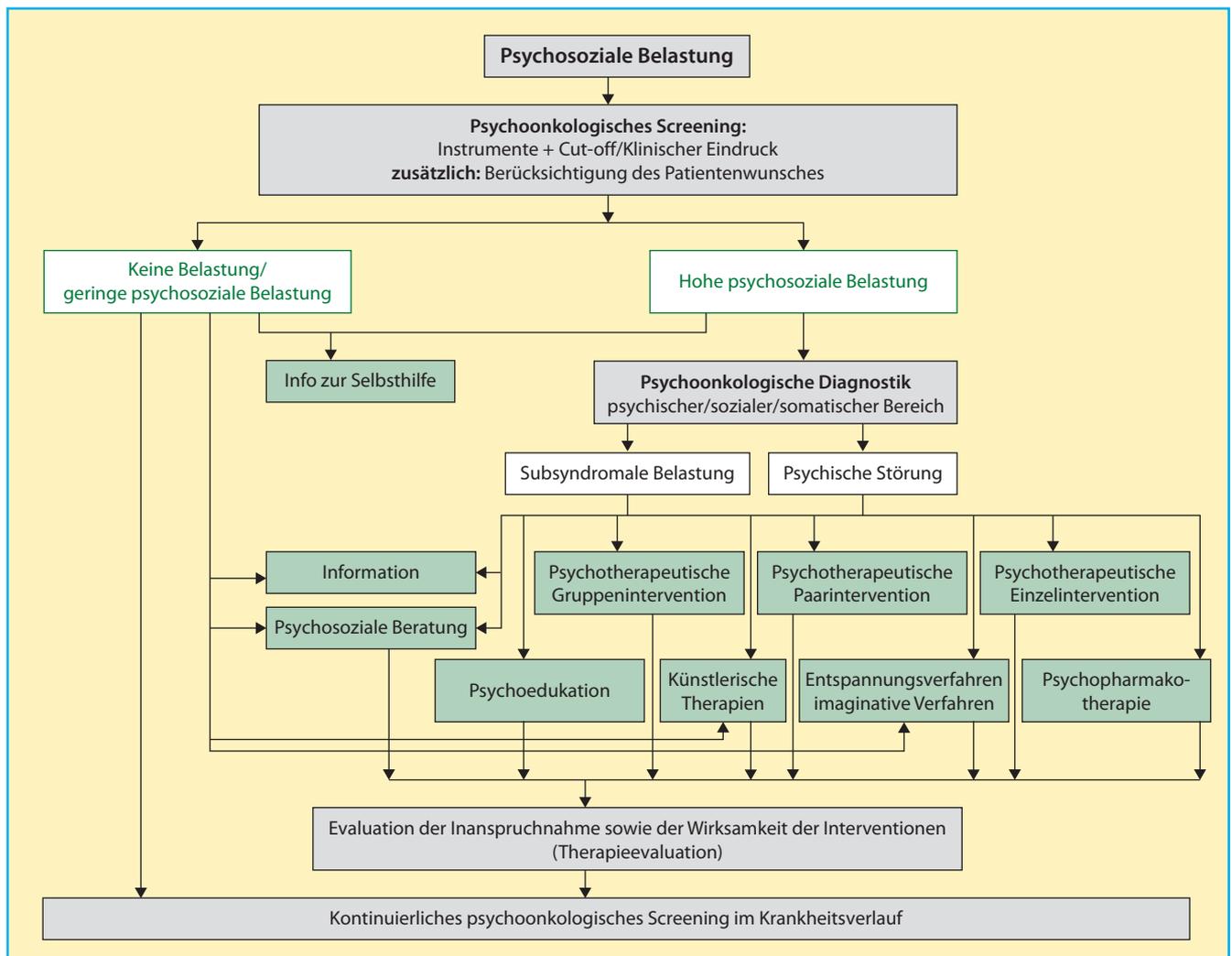


Abbildung 4: Psychosoziale Belastung. Adaptiert nach [11].

In der Psychoedukation wurde ein Cohen-Effekt von $d=0,53$ bestimmt ($<0,5$ ist kleiner, $0,5-0,8$ mittlerer und $>0,8$ großer Effekt), wobei der Effekt von der kognitiven über die behaviorale ($d=0,19$) auf supportiv-expressive Therapie stufenweise abfiel.

Wichtige Einfluss- und Wirkfaktoren stellten eine hohe Ausgangsbelastung sowie die Therapieform und die Berufsgruppen-Passung dar. Als Mediatoren, welche die Wirkung psychoedukativer Interventionen auf psychisches Befinden und Lebensqualität vermitteln, wurden eine höhere Selbstwirksamkeit, ein besseres Selbstwertgefühl und weniger intrusiv Gedanken identifiziert.

Die Ziele und Instrumente der Psycho-Onkologie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Informieren, erläuternde und beratende Angebote für Patienten und Angehörige,
- Kreative Therapien,
- Entspannungstherapien,
- Psychotherapie, auch für Angehörige, und
- Psychopharmakotherapie.

Literatur

1. Breitbart W et al. J Clin Oncol 2015;33:749–54.
2. Faller H et al. JCO 2013; 31: 782–793
3. Faller H & Herschbach P. Zeitschrift Nervenheilkunde 2011; 30: 133–137.
4. Fegg MJ et al. Psychooncology. 2013 ;22:2079–86.
5. Greer S et al. BMJ. 1992;304:675–80.
6. Heinrichs, N. Annals of Behavioral Medicine, 2012; 43, 239–252.
7. Herschbach, P. Best practice onkologie, 2011; 2: 32–39.
8. Kissane DW et al. Am J Psychiatry. 2006; 163: 1208–18.
9. Osborne R. Eur J Cancer. 2005;41:1665–6.
10. Waadt, S et al. Progredienzangst: Manual zur Behandlung von Zukunftsängsten bei chronisch Kranken, Schattauer, 2010.
11. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLk_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_1.1.pdf



Zugelassen zur Monotherapie
des fortgeschrittenen Melanoms
bei Erwachsenen



Zugelassen bei zuvor behandeltem,
fortgeschrittenen NSCLC bei PD-L1
exprimierenden Tumoren bei Erwachsenen

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

BEHANDELN SIE MIT KEYTRUDA®: ANTI-PD-1-POWER^{1,*}

www.keytruda.de



Jetzt auch zugelassen bei zuvor behandeltem,
fortgeschrittenen **NSCLC*** bei PD-L1
exprimierenden Tumoren bei Erwachsenen.

* KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.¹
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.¹

1. Fachinformation KEYTRUDA®, Stand August 2016.

PD-L1: programmierter Zelltod-Ligand 1 (programmed cell death ligand 1); ALK: anaplastische Lymphomkinase (anaplastic lymphoma kinase), EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (epidermal growth factor receptor).



KEYTRUDA®

KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab **Zus:** Arzneil. wirks. Bestandt.: 1 Durchstechfl. enth. 50 mg Pembrolizumab. Nach Rekonstitution enth. 1 ml Konzentrat 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestandt.:** L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbit 80. **Anw.:** Als Monotherapie zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms b. Erw. Zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemother. b. Erw. Pat. mit EGFR- od. ALK-posit. Tumormutationen sollten vor Ther. bereits eine für diese Mutationen zugel. Ther. erhalten haben. **Gegenanz:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. Stillzeit. **Vorsicht bei:** Schwere Einschränkung d. Nierenfunkt.; moderater od. schwerer Einschränkung d. Leberfunkt. Melanom d. Auges. Behandl. nach Risikoabwägung b. Pat. mit akt. ZNS-Metastasen, HIV-, HBV- od. HCV-Infekt; akt., system. Autoimmunerkrank., interstit. Lungenkrankh.; einer früheren Pneumonitis, d. system. Kortikoidbehandl. erforderter, od. schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufender Ther. mit Immunsuppressiva; schweren immunvermittelten Nebenw. unter Ipilimumab in d. Anamnese (jegliche Grad 4 od. Grad 3 Toxizität), d. eine Kortikosteroid-Behandl. über mehr als 12 Wo. erforderter (mehr als 10 mg/Tag Prednison od. Äquivalent in entspr. Dosierung), aktiv. Infekt.-erkrank. **Nicht empf.:** Schwangerschaft (Anw. nur, wenn klinisch erforderl.). **Nebenw.:** Sehr häufig: Diarrhö, Übelk. Hautausschl. (erythemat., follikul., general., makulärer, makulo-papulöser, papulöser, juck., vesikul. sowie genital. Hautausschl.), Pruritus (Urtikaria, papul. Urtikaria, general. sowie genital. Pruritus), Arthralgie, Müdigk./Erschöpf. Häufig: Anämie, Infusionsbedingte Reakt. (Überempf.-keit gg. d. Arzneimittel, anaphylakt. Reakt., Überempf.-keit u. „Cytokine-Release-Syndrom“ [Zytokinreisetzungs-Syndrom]) Hypertyreose; Hypothyreose (Myxödem), Vermind. Appetit, Kopfschm., Schwindelgef., Dysgeusie, Trock. Augen, Pneumonitis (interstit. Lungenkrankh.) (teils mit tödl. Ausgang), Dyspnoe, Husten, Kolitis (mikroskop. Kolitis u. Enterokolitis); Erbr., Abdominalschm. (Abdominalbeschw., Oberbauch- u. Unterbauchschm.), Obstipat., Mundtrockenh. Schwere Hautreakt. (exfoliativ. Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativ. Hautausschl., Pemphigoid, SJS sowie folg. Grad \geq 3 Nebenw.: Pruritus, Hautausschl., general. Hautausschl. u. makulo-papulöser Hautausschl.), Vitiligo (Hautdepigmentier., Hauthypopigmentier. sowie Hypopigmentier. d.

Augenlids), akneiforme Dermatitis, trock. Haut, Erythem, Ekzem, Myositis (Myalgie, Myopathie, Polymyalgia rheumatica u. Rhabdomyolyse); muskuloskelett. Schm. (muskuloskelett. Beschw., Rückenschm., muskuloskelett. Steifheit, muskuloskelett. Brustschm. sowie Torticollis), Schm. in d. Extremitäten; Arthritis (Gelenkschwellung, Polyarthritits sowie Gelenkerguss), Asthenie; Ödeme (periphere Ödeme, generalisierte Ödeme, Überwässerung, Flüssigkeitsretention, Augenlid- u. Lippenödeme, Gesichtsoedeme, lokalisierte Ödeme sowie periorbitale Ödeme), Fieber, grippeähnli. Erkrank., Schüttelfrost, Erhöhd. Werte von: ALT, AST, alkal. Phosphatase im Blut, Kreatinin im Blut. **Gelegentl.:** Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie; Eosinophilie, Hypophysitis (Hypophysenunterfunkt.), Nebenniereninsuff., Thyreoiditis, Typ-1-Diabetes mellitus (diabetische Ketoazidose), Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Schlaflosigk., Epilepsie; Lethargie; periph. Neuropathie, Uveitis (Iritis u. Iridozyklitis), Hypertonie, Pankreatitis (autoimmune Pankreatitis u. akute Pankreatitis), Hepatitis (autoimmune Hepatitis u. arzneimittelinduz. Leberschädig.), Lichenoida Keratose (Lichen planus u. Lichen sclerosus); Psoriasis; Alopezie, Erythema nodosum; Dermatitis; Änderungen d. Haarfarbe; Papeln, Tendosynovitis (Tendonitis, Synovitis sowie Sehnen-schm.), Nephritis (autoimmune Nephritis, tubulointerstit. Nephritis u. Nierenversagen od. akutes Nierenversagen mit Anzeichen einer Nephritis) Erhöhd. Werte von: Amylase, Bilirubin im Blut, Hyperkalzämie. **Selten:** Immunthrombozytopen. Purpura; hämolyt. Anämie, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, Dünndarmperforat. **Zusätzl.:** Fokale Krampfanfälle b. einem Pat. mit Entzündungsherden im Hirnparenchym. Ther.-bedingte Antikörper, Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfängl. vorübergeh. Tumorstadiums od. kleiner neuer Läsionen innerh. d. ersten wenigen Monate mit anschl. Tumorrückgang). **Warnhinw.:** Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter währ. u. bis 4 Mon. nach Behandl.-ende. **Hinw.:** NSCLC-Pat. sollten für eine Behandl. aufgrund einer mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression d. Tumoren selektiert werden. KEYTRUDA muss als i.v.-Infusion über 30 min gegeben werden u. darf nicht als i.v. Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden. **Verschreibungspflichtig.** Stand: 08/2016

Bitte lesen Sie vor Verordn. von KEYTRUDA® die Fachinformation!

Pharmazeutischer Unternehmer:
Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Vereinigtes Königreich
Lokaler Ansprechpartner:
MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar

