

# TZM News



[www.tumorzentrum-muenchen.de](http://www.tumorzentrum-muenchen.de)



- **Komplexe Biosimilars in der Onkologie**  
Was ist von Nachfolgeprodukten monoklonaler Antikörper zu halten?  
Sebastian Kobold
- **Erblicher Brustkrebs und erbliche gynäkologische Tumoren**  
Update zu Diagnostik und Therapie  
Nina Ditsch, Alfons Mendl, Mirjam Schönfeld et al.
- **Ist Bewegung ein Krebsmedikament?**  
Michael H. Schoenberg
- **TZM Essentials 2018 am 20. Januar 2018**  
Einladung zum zehnten Jahreskongress des Tumorzentrums München  
Volkmar Nüssler, geschäftsführender Koordinator

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



# NEU! von Mundipharma: Das erste Rituximab-Biosimilar

# Truxima<sup>®</sup>

RITUXIMAB

EMA bestätigt:  
Vergleichbar wirksam und sicher zu MabThera<sup>®</sup>1

Überzeugende  
Qualität<sup>1</sup>



Attraktiver  
Preis<sup>2</sup>

**Truxima<sup>®</sup>**  
Rituximab

1 Bezogen auf die Vergleichbarkeit bzgl. Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakologie zum Original-Rituximab, EPAR Assessment Report: Truxima<sup>®</sup>, EMA/CHMP/75695/2017, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004112/WC50022695.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004112/WC50022695.pdf), abgerufen 29.03.2017

2 Lauertaxe Taxe-VK, 15.06.2017

**Truxima<sup>®</sup> 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.** Wirkstoff: Rituximab. Verschreibungspflichtig. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 100 mg/500 mg Rituximab. Jeder Milliliter des Konzentrats enthält 10 mg Rituximab. Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), ein glykosyliertes Immunglobulin. Seine konstanten Bereiche bestehen aus humanem IgG<sub>1</sub>, die variablen Bereiche aus murinen leichten und schweren Kettensequenzen. Der Antikörper wird in einer Zellkultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt und durch Affinitäts- und Ionenaustauscher-Chromatographie gereinigt, einschließlich spezifischer Schritte zur Virusaktivierung und -entfernung. **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, Trinitiumcitrat-Dihydrat, Polysorbit 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Bei Erwachsenen: Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): Truxima<sup>®</sup> ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt. Eine Truxima<sup>®</sup>-Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben. Truxima<sup>®</sup> ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben. Truxima<sup>®</sup> ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffus großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt. **Chronische lymphatische Leukämie (CLL):** Truxima<sup>®</sup> ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich Truxima<sup>®</sup> behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit Truxima<sup>®</sup> in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. **Rheumatoide Arthritis:** Truxima<sup>®</sup> in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es konnte gezeigt werden, dass Truxima<sup>®</sup> in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung vermindert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. **Granulomatose mit Polyangitis und mikroskopische Polyangitis:** Truxima<sup>®</sup> in Kombination mit Glucocorticoiden wird angewendet zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangitis (Wegenerische Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangitis (MPA). **Gegenanzeigen:** Beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie; Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Maus-Proteine oder einen der sonstigen Bestandteile, aktive, schwere Infektionen, Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr. Bei rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangitis und mikroskopischer Polyangitis zusätzlich; Schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse IV) oder schwere, unkontrollierte Herzkrankungen.

**Nebenwirkungen:** Bakterielle Infektionen, virale Infektionen, Bronchitis, Sepsis, Pneumonie, febrile Infektion, Herpes zoster, Infektion des Respirationstrakts, Pilzinfektionen, Infektionen unbekannter Genese, akute Bronchitis, Sinusitis, Hepatitis B, schwerwiegende Virusinfektion, Pneumocystis jirovecii, PML, Infektionen der oberen Atemwege, Hamngewebtsinfektionen, Gastroenteritis, Tinea pedis, Hepatitis B-Reaktivierung, Nasopharyngitis, Neutropenie, Leukopenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Panzytopenie, Granulozytopenie, Gerinnungsstörungen, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Lymphadenopathie, vorübergehender Anstieg der IgM-Serumspiegel, späte Neutropenie, Serumkrankheit-ähnliche Reaktion, infusionsbedingte Reaktionen (Hypertonie, Übelkeit, Hautausschlag, Fieber, Juckreiz, Urtikaria, Rachenreizung, Hitzevallung, Hypotonie, Rhinitis, Rigor, Tachykardie, Müdigkeit, oropharyngeale Schmerzen, periphere Ödeme, Erythem; generalisiertes Ödem, Bronchospasmus, pfeifende Atmung, Kehlkopfödem, angioneurotisches Ödem; Anaphylaxie, anaphylaktoid Reaktion), Angioödem, Überempfindlichkeit, Anaphylaxie, Thrombolytisches Syndrom, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Serumkrankheit, infusionsbedingte akute reversible Thrombozytopenie, Hyperglykämie, Gewichtsverlust, peripheres Ödem, Gesichtsoedem, erhöhte LDH-Werte, Hypokalzämie, Hypercholesterinämie, Hyperkaliämie, Depression, Nervosität, Insomnie, Parästhesie, Hypästhesie, Erregung, Schlaflosigkeit, Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühle, Störung der Geschmacksempfindung, periphere Neuropathie, Gesichtsnervenlähmung, kraniale Neuropathie, Verlust anderer Sinne, Migräne, Schwindel, Ischialgie, Zittern, Störung der Tränenbildung, Konjunktivitis, schwerer Sehverlust, Tinnitus, Ohrschmerzen, Gehörverlust, Myokardinfarkt, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie, Herzerkrankungen, links-ventrikuläres Versagen, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Angina pectoris, Myokardischämie, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Vorhofflattern, Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Vaskulitis (vorwiegend kutan), Leukozytostatische Vaskulitis, Bronchospasmus, Atemwegserkrankung, Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, vermehrtes Husten, Rhinitis, Asthma, Bronchiolitis obliterans, Lungenerkrankung, Hypoxie, interstitielle Lungenerkrankung, respiratorische Insuffizienz, Lungenfiltrate, Epistaxis, verstopfte Nase, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Dysphagie, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie, Anorexie, Rachenreizung, Vergrößerung des Abdomens, Magen-Darm-Perforation, gastroösophagealer Reflux, Ulzerationen im Mund, Oberbauchschmerzen, Pruritus, Exanthem, Alopecie, Urtikaria, Schwitzen, Nachtschweiß, Hauterkrankungen, schwere bullöse Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Akne, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Osteoarthritis, Bursitis, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Schmerzen in den Gliedmaßen, Nierenversagen, Fieber, Schüttelfrost, Asthenie, Kopfschmerzen, Tumorschmerzen, Hautrötungen, Unwohlsein, Erkältungssymptome, Fatigue, Frösteln, Multiorganversagen, Schmerzen an der Infusionsstelle, verminderte IgG-Serumspiegel; verringerte IgM-Spiegel; verringertes Hämoglobin. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Celtrion Healthcare Hungary Kft., 1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinsky út 12., 4. em. 410., Ungarn. Örtlicher Vertreter in Deutschland: Mundipharma GmbH, 65549 Limburg**



Prof. Dr. Thomas Kirchner  
Prof. Dr. Volkmar Nüssler

## Liebe Leserin, lieber Leser,

Zeit ist genau betrachtet ein äußerst komplexes Phänomen. Ohne an dieser Stelle ausführlicher werden zu wollen, sei einfach nur darauf hingewiesen, dass die letzten vier bis sechs Wochen eines jeden Kalenderjahres mit einer vorher kaum vorstellbaren Geschwindigkeit zu verlaufen scheinen, die mit objektiver Zeitmessung so gar nichts zu tun hat. Oder, wie es in einer Redaktionssitzung der TZM-News kürzlich hieß: „Weihnachten kommt jedes Jahr so völlig überraschend und unerwartet.“

Auch wir sind leider nicht in der Lage, die subjektive Zeitwahrnehmung unserer Leser im Sinne einer Entschleunigung zu verändern. Aber wir bemühen uns natürlich, Ihnen wichtige Inhalte möglichst verständlich zu präsentieren, um Ihre Zeit nicht über Gebühr in Anspruch zu nehmen. Ganz in diesem Sinne erläutert Sebastian Kobold vom Lehrstuhl für klinische Pharmakologie, was Biosimilars sind und warum sie in der Onkologie jetzt sehr schnell an Bedeutung gewinnen werden.

Nina Ditsch und ihre KollegInnen von der LMU-Frauenklinik widmen sich einem genauso wichtigen, aber aufgrund der rasanten Entwicklung ziemlich komplexen Thema: den erblichen Formen von Brustkrebs und gynäkologischen Tumoren. Dass schließlich Bewegung in vielen Fällen genauso gut wirkt wie ein Krebsmedikament, belegt Michael Schoenberg in seinem Beitrag, der inspiriert wurde von der Veranstaltung „Krebs und Sport“ Anfang Oktober im Klinikum rechts der Isar.

Uns ist völlig klar, dass, wenn Sie diese Zeilen lesen, möglicherweise gerade die Jahrestagung der US-amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) oder auch das Brustkrebsymposium in San Antonio stattfinden, Veranstaltungen, die vielleicht Ihre Aufmerksamkeit binden. Darüber können wir in dieser Ausgabe zwangsläufig noch nicht berichten. Aber die Essentials dieser beiden Kongresse werden unter anderem Thema sein bei den TZM Essentials, dem 10. Jahreskongress des Tumorzentrums München, am 20. Januar 2018 und zu dem wir Sie schon jetzt herzlich einladen.

Für die kommenden Wochen wünschen wir Ihnen von Herzen möglichst viele Gelegenheiten zur Entschleunigung, darüber hinaus ein gesegnetes Weihnachtsfest und einen guten Rutsch in ein wunderbares neues Jahr.

Herzlichst Ihre

Thomas Kirchner

Volkmar Nüssler

### Schwerpunkt .....4

#### Komplexe Biosimilars in der Onkologie

Sebastian Kobold

Seit 2006 hat die *European Medicines Agency* (EMA) 36 Biosimilars zugelassen, mittlerweile auch therapeutische Antikörper für die Onkologie. Was ist von diesen Nachfolgeprodukten zu halten?

### Diagnostik und Therapie .....9

#### Erblicher Brustkrebs und erbliche gynäkologische Tumoren

Nina Ditsch, Alfons Meindl, Mirjam Schönfeld, Christine Zeder-Göb, Fabian Trillsch, Sven Mahner

Aufbauend auf den seit 1994 entdeckten und eindeutig mit der Entstehung von Brust- und Eierstockkrebs in Zusammenhang stehenden Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 ermöglicht der technische Fortschritt durch *Next-Generation Sequencing* eine immer schnellere Identifizierung weiterer hochpenetranter und moderat penetranter Risikogene.

### Sport und Krebs 2017 .....16

#### Ist Bewegung ein Krebsmedikament?

Michael H. Schoenberg

Viele Studien der letzten 20 Jahre bestätigen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Sport und der Wirkung auf Tumorentstehung und Progression. Anfang Oktober fand dazu im Klinikum rechts der Isar das von der Deutschen Krebshilfe unterstützte 3. Internationale Symposium „Sport und Krebs“ statt.

### TZM intern .....14

11. Wintersymposium der Frauenklinik .....14

Cannabis – Potenziale und Risiken .....15

Neuer Direktor der Hämatologie/Onkologie am Klinikum rechts der Isar .....14

TZM Essentials 2018 – das Programm des zehnten Jahreskongresses .....15

### Projektgruppen .....18

Alle Projektgruppen auf einen Blick

### Impressum .....19

# Komplexe Biosimilars in der Onkologie

## Rituximab, Trastuzumab & Co.



*Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold  
Abteilung für Klinische Pharmakologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV,  
Klinikum der Universität München*

**Bereits im Jahr 2006 erteilte die *European Medicines Agency (EMA)* die Zulassung für ein Biosimilar des Wachstumshormons Somatotropin. Biosimilars, das sind definitionsgemäß Nachfolgeprodukte von biotechnologisch hergestellten Pharmazeutika, deren Patent ausgelaufen ist. Wie die klassischen Generika sind sie zwar Nachfolgeprodukte, aber mit ihnen trotzdem nicht zu vergleichen, denn ihre Herstellung ist ungleich komplexer, da sie in biologischen Systemen stattfindet. Die Bedeutung der Biosimilars ist kaum zu überschätzen: Bis August 2017 hat die EMA 36 Biosimilars zugelassen, mittlerweile auch therapeutische Antikörper für die Onkologie: Truxima® und Rixathon® sind Biosimilars des monoklonalen Antikörpers Rituximab. Und zu Ontruzant®, einem Trastuzumab-Biosimilar, hat die europäische Zulassungsbehörde im September 2017 eine positive Stellungnahme abgegeben. Mit seiner Einführung wird im ersten Halbjahr 2018 gerechnet.**

Integraler Bestandteil der Arzneimittelentwicklung ist die Patentierung beziehungsweise die Anmeldung von Schutzrechten durch den Erfinder oder seinen Arbeitgeber. Ab dem Zeitpunkt der Erteilung der Rechte durch die zuständige Patentbehörde besteht für die angemeldete Substanz 20 Jahre Patentschutz. Während dieser Zeit ist es anderen Firmen untersagt, eine identische oder äquivalente Substanz zu kommerziellen Zwecken herzustellen und in Umlauf zu bringen.

### Patentschutz und klinische Entwicklung

Voraussetzung für den Patentschutz ist, dass der Anmelder eine präzise Anleitung zu Zusammensetzung und Herstellung der Wirksubstanz liefern muss. Nach Ablauf der 20 Jahre steht es anderen Unternehmen frei, diese Informationen für eigene Zwecke zu nutzen. In die Zeit des Patentschutzes für eine Substanz fällt auch die Zeit der klinischen Entwicklung. Das ist der Grund, warum zugelassene Arzneimittel in aller

Regel deutlich weniger als 20 Jahre – meist zwischen 10 und 12 Jahre – patentgeschützt auf dem Markt sind. Danach erst ist es für andere pharmazeutische Hersteller rechtlich zulässig, Nachahmerpräparate mit gleicher Posologie und Wirksamkeit zu produzieren und auf den Markt zu bringen. Die Wirksubstanzen dieser Generika sind chemisch identisch mit denen des Originals. Es handelt sich üblicherweise um kleine Moleküle, die mit überschaubarem Aufwand chemisch hergestellt werden können. Die Hauptvoraussetzung für die Zulassung ist der Beweis der pharmakokinetischen Bioäquivalenz im Menschen. Daraufhin kann die Zulassung für alle Indikationen des Originalpräparates erteilt werden. Gängige Generika findet man im Bereich von Antibiotika, Bluthochdruckmitteln oder Lipidsenkern. Diese sind aus der heutigen medizinischen Versorgung in Deutschland nicht mehr wegzudenken und tragen sowohl zur Versorgungssicherheit als auch zur Kostenreduktion bei.

### Erythropoetin und G-CSF sind schon länger als Biosimilars verfügbar

Wird eine Substanz jedoch nicht chemisch, sondern mithilfe eines biologischen Vorgangs hergestellt, zum Beispiel über eine Proteinbiosynthese in einem Bakterium oder einer Zelllinie, kommt es naturgemäß zu größeren, aber absolut betrachtet minimalen Schwankungen. Auch zu diesen Biopharmazeutika gibt es mittlerweile Nachfolgeprodukte; sie werden als Biosimilars bezeichnet.

In Hämatologie und Onkologie tätige Ärzte haben bereits seit einigen Jahren mit Biosimilars von Erythropoetin und dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden-Faktor (G-CSF) zu tun. Die Einführung von Antikörpern als Biosimilars in der Hämato-Onkologie hingegen ist neu. Und sie ist eine echte Herausforderung, denn diese Moleküle sind ungleich komplexer aufgebaut als Epo oder G-CSF und ihre Wirksamkeit oder Nicht-Wirksamkeit lässt sich häufig nicht kurzfristig darstellen.

Biosimilars unterliegen grundsätzlich wie alle Arzneimittel der Zulassungspflicht. Zuständig sind in Europa als übergeordnete Behörden die *European Medicine Agency* (EMA) und das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Hier müssen pharmazeutische Hersteller vor der Zulassung Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit belegen. Da es sich bei einem Biosimilar nicht um ein gänzlich neues Arzneimittel handelt, gelten hier veränderte Regelungen, die sich um Äquivalenzuntersuchungen mit dem Originalpräparat zentrieren. Biosimilars können deshalb preiswerter verkauft werden als neu entwickelte aktive Substanzen, die noch unter Patentschutz stehen. Dieser Preisvorteil von um die 20% kann dafür sorgen, dass der Zugang zu diesen Medikamenten rein budgetär erleichtert wird. Darüber hinaus werden über kurz oder lang Biosimilar-Hersteller, die dasselbe Originalpräparat „nachbauen“ – ähnlich wie auf dem Generikamarkt –, im Wettbewerb zueinander stehen, und deshalb – so die Einschätzung der EMA – Zugeständnisse bei der Preisgestaltung machen.

## Biosimilars sind keine Generika

Der „Nachbau“ eines Biopharmazeutikums, erst recht von komplexen Molekülen wie monoklonalen Antikörpern, ist aufwendig, weil er in eigens entwickelten biologischen Systemen stattfinden muss. Ein Biosimilar ist deshalb nie eine bloße Kopie seines Referenzpräparats, sondern entsteht immer in einer eigenen Zelllinie. Mit anderen Worten: Biosimilars sind ihrem Referenzprodukt sehr ähnlich und deshalb im Wesentlichen auch gleich wirksam; aber sie sind – anders als herkömmliche Generika – mit dem Referenzprodukt nicht identisch (Abb. 1).

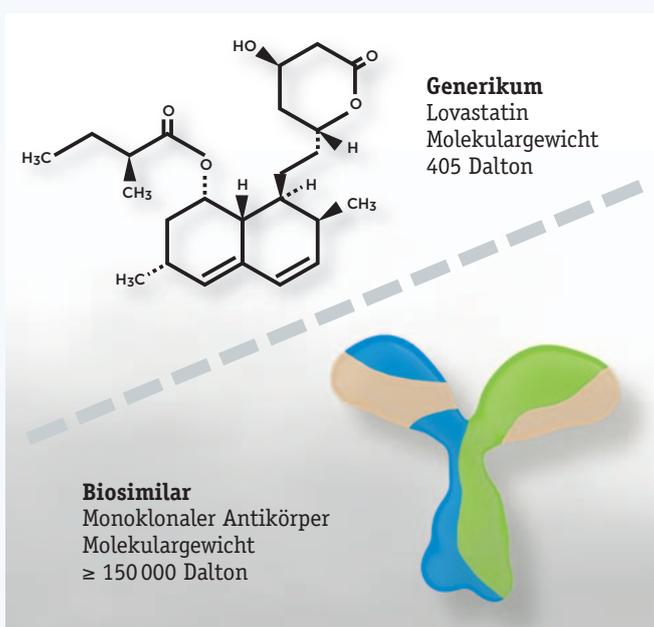


Abbildung 1: Biosimilars sind keine Generika. Generika sind stets identisch mit dem Referenzpräparat (oben); Biosimilars sind nie identisch, sondern äquivalent zum Referenzpräparat (unten).

Was zunächst möglicherweise irritierend klingt, ist der Herstellung im biologischen System geschuldet. Selbst bei identischer Nukleinsäuresequenz im biosynthetisierenden Zellsystem kommt es nach der eigentlichen Proteinsynthese – also posttranslational – zu Modifikationen. Bei Antikörpern ergeben sich beispielsweise Unterschiede im Glykolisierungsmuster, die unter anderem die antikörperabhängige Zytotoxizität verändern können (Abb. 2). Dadurch kann es zu einer Verbesserung, aber auch zu einer Verschlechterung der Wirksamkeit kommen oder aber die Immunogenität und Halbwertszeit des Antikörpers können sich verändern. Ist die Abweichung in diesen Parametern bedeutend, kann ein Präparat gegebenenfalls aus dem Biosimilar-Muster wieder herausfallen, da dann die Bioäquivalenz nicht gewährleistet ist.

## Posttranslationale Modifikationen

Die posttranslationalen Modifikationen sind im Übrigen kein spezifisches Kennzeichen von Biosimilars, auch einzelne Chargen eines Originalpräparats können sich wegen solcher Veränderungen voneinander unterscheiden; fachsprachlich ausgedrückt entstehen mikroheterogene Molekülvarianten. Im Aufbereitungsprozess ist deshalb darauf zu achten, dass nur Antikörper mit möglichst gleichem oder sehr ähnlichem posttranslationalen Modifikationsmuster für das Arzneimittel verwendet werden. Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit müssen so gewährleistet sein.

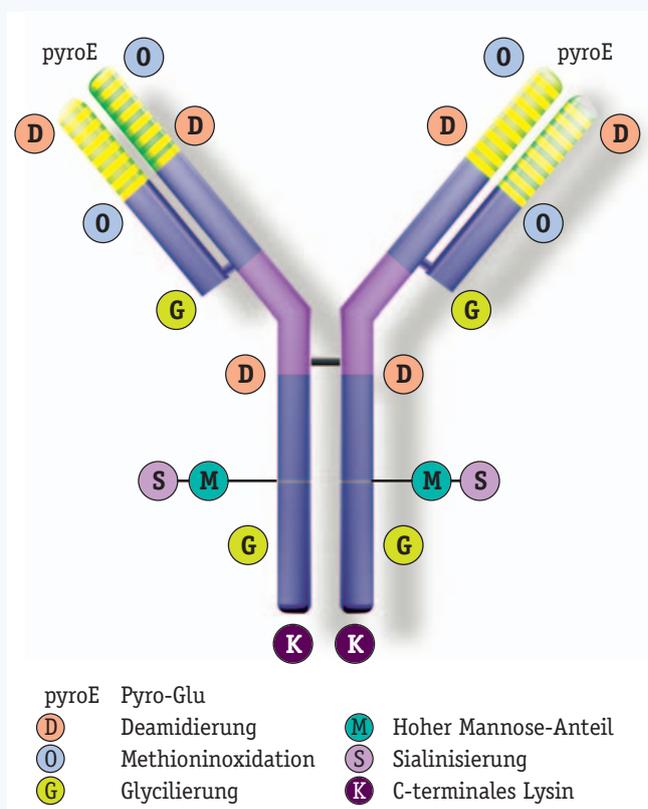


Abbildung 2. Mögliche posttranslationale Modifikationen von Antikörpern. Adaptiert nach [1].

## Biosimilar-Entwicklung vollzieht sich in Stufen

Vergleichende Untersuchungen mit dem Original- beziehungsweise Referenzpräparat sind die Eckpfeiler der Biosimilar-Entwicklung. Sie findet in Stufen statt, die für jedes neue Biosimilar konkret definiert werden müssen (Abb. 3).

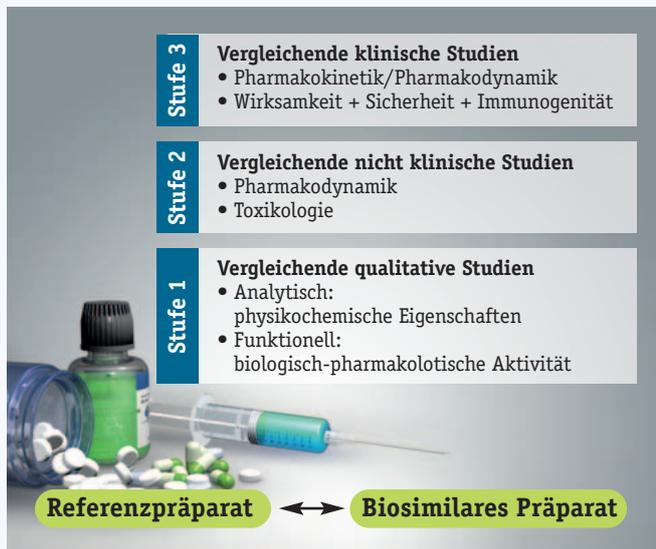


Abbildung 3: Die Entwicklung eines Biosimilars baut auf vergleichenden Untersuchungen auf und findet in Stufen statt. Adaptiert nach [2].

Zunächst geht es in In-vitro-Studien um den Vergleich von physikochemischen und funktionellen Eigenschaften der beiden Antikörper, also des Originals und des Biosimilars. Bei Antikörpern interessieren insbesondere die Bindungsfähigkeit und -stärke, die Funktionalität sowie Effektorfunktionen wie die Komplementaktivierung. Selbst kleine Unterschiede mit klinischer Relevanz sollten sich so identifizieren lassen.

In der nächsten Stufe sind vergleichende nicht-klinische Studien vorgesehen. Es geht um Wirksamkeit und Sicherheit, sprich um Pharmakodynamik und Toxikologie. Sind die physiologischen Zielstrukturen und die unmittelbaren physiologischen Effekte in Zellsystemen gleich? Nur wenn keine geeigneten In-vitro-Modelle existieren, kommen auch Tiermodelle zum Einsatz. Toxikologische In-vivo-Untersuchungen sind beispielsweise notwendig, wenn das Biosimilar in einem anderen Zellsystem produziert wird als das Referenzprodukt oder wenn neue Hilfsstoffe eingesetzt werden.

Die dritte Stufe bilden vergleichende klinische Studien am Menschen. Es geht allerdings nicht um den Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit – diese Fragen sind in der klinischen Entwicklung des Referenzprodukts bereits beantwortet worden. Der Umfang dieser Untersuchungen ist sehr vom einzelnen Biosimilar und von den Ergebnissen der analytisch-funktionellen Untersuchungen in Stufe 1 und 2 abhängig. Im Bereich der Onkologie sind klinische Studien an

Patienten in mindestens 1 Zielindikation meist verbindlich. Zu erheben sind pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter. Konkret geht es um die Wirksamkeit des Biosimilars im Vergleich zur Originalsubstanz. Ziel ist die Evaluation der Nicht-Unterlegenheit. Ein Vergleich zu einer dritten Therapieoption ist nicht gefordert, da diesbezügliche Untersuchungen bereits während der Entwicklung des Originalpräparats durchgeführt wurden.

## Extrapolation auf andere Indikationen

Wenn ein Biosimilar sich als äquivalent zur Referenzsubstanz erweist und für mindestens 1 Indikation auch vergleichbare Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten vorliegen, kann die Zulassung des Biosimilars auf weitere Indikationen der Referenzsubstanz extrapoliert werden. Mit anderen Worten: Für die Zulassung in weiteren Indikationen sind weniger oder gegebenenfalls auch keine weiteren klinischen Studien erforderlich.

Im Einzelfall zu berücksichtigen sind folgende Extrapolationskriterien:

- Der Wirkmechanismus sollte in der initial geprüften und in der extrapolierten Indikation derselbe sein.
- Die klinischen Untersuchungen in der initial geprüften Indikation müssen an einer Studienpopulation durchgeführt worden sein, die dazu geeignet ist, Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit zwischen Referenzprodukt und Biosimilar zu detektieren.
- Die Extrapolation ohne weitere klinische Untersuchung ist nicht möglich, wenn die therapeutischen Bereiche zu weit auseinander liegen. Beispiel: Daten zur rheumatoiden Arthritis können nicht uneingeschränkt für die Zulassung in der Onkologie genutzt werden.

## Wie sicher sind Biosimilars?

Wie alle in Verkehr gebrachten Arzneimittel unterliegen auch Biosimilars einem System zur Gewährleistung maximaler Patientensicherheit. Hersteller sind verpflichtet, einen auf ihr Produkt zugeschnittenen Risiko-Management-Plan zusammen mit dem Zulassungsantrag einzureichen. Er enthält eine Auflistung von seltenen und schwerwiegenden Arzneimittel-Nebenwirkungen, die bereits für das Referenzprodukt bekannt sind, einen Pharmakovigilanz-Plan und Hinweise darauf, mit welchen Maßnahmen für das Arzneimittel wichtige Sicherheitssignale erfasst werden können.

Diese von der europäischen Zulassungsbehörde EMA festgelegten Maßnahmen zeigen Wirkung: Seit 2006 hat die EMA mittlerweile 36 Biosimilars zugelassen. Nicht ein einziges dieser Präparate wurde seither wegen Sicherheits- oder Wirksamkeitsmängel vom Markt genommen. Dennoch muss die

begrenzte Erfahrung mit einem Biosimilar im Vergleich zum Originalpräparat in der Pharmakovigilanz berücksichtigt werden. Nicht auszuschließen ist, dass bestimmte Unterschiede beispielsweise wegen inkonsistenter Meldungen an die Behörden maskiert sein können. Es wird daher erforderlich sein, Register anzulegen, die Sicherheit und Wirksamkeit von Antikörper-Biosimilars systematisch erfassen.

## Biosimilars und Bioidenticals

Unterschiedliche Biosimilars gleicher Referenzprodukte sind untereinander nicht identisch: Die Rituximab-Biosimilars Truxima® und Rixathon® stammen aus unterschiedlichen Zelllinien und sind deshalb untereinander auch nicht substituierbar. Hierfür wäre die Durchführung eigener Studien notwendig, die es allerdings wohl nie geben wird, da die jeweiligen Biosimilar-Hersteller daran aus naheliegenden Gründen nur wenig Interesse haben werden. Allerdings gibt es zu den beiden genannten Biosimilars weitere zugelassene Präparate, die mit ihnen identisch sind. Der Zulassungsinhaber hat die Vertriebsrechte an verschiedene Firmen weitergegeben, und diese vertreiben die Präparate unter jeweils eigenem Handelsnamen. Wenn ein und dasselbe Biosimilar unter verschiedenen Handelsnamen vertrieben wird, dann handelt es sich um Bioidenticals, sie sind untereinander substituierbar (Tab. 1).

Die jetzt verfügbaren Rituximab-Biosimilars sind auch von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) als äquivalent beziehungsweise gleichwertig anerkannt; ihre Anwendung wird im Rahmen der Zulassungen mit demselben Evidenzgrad wie das Original empfohlen.

## Und was sage ich meinen Patienten?

Naturgemäß wird es dazu kommen, dass Patienten auf ein Biosimilar neu eingestellt werden beziehungsweise vom Originalpräparat auf ein Biosimilar umgestellt werden. Dadurch wird es seitens des Patienten möglicherweise zu Sorgen über eine geringere Wirksamkeit oder schlechtere Tolerierbarkeit des „günstigeren“ Biosimilars kommen. Grundsätzlich sollte jeder Arzt seine Patienten über seine Therapieempfehlung adäquat informieren und insbesondere im Hinblick auf die Pharmakovigilanz über das Auftreten und Melden von Nebenwirkungen aufklären. Sollte darüber hinaus weiterer Informationsbedarf bestehen, stehen zum Beispiel von der EMA auch deutschsprachige Informationsbroschüren zur Verfügung.

**Für die Praxis bleibt festzuhalten, dass zugelassene Biosimilars auch komplexer Moleküle wie Antikörper nicht weniger wirksam und auch nicht toxischer sind als die jeweiligen Originalpräparate. Ihr Einsatz ist sicher und effektiv.**

Tabelle 1: Biosimilars und Bioidenticals von MabThera® (Rituximab). Adaptiert nach [3]

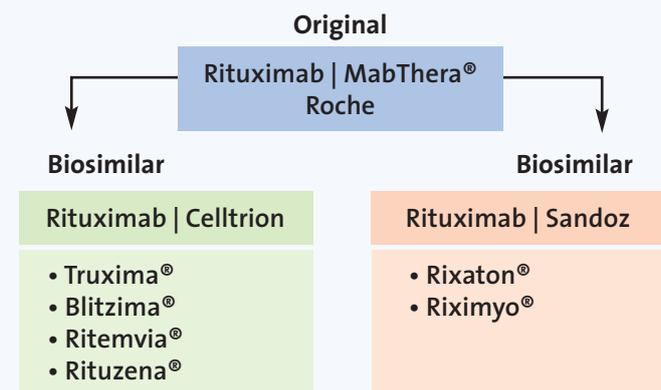
### Originalpräparat

Präparat	MabThera®
INN (Wirkstoffbezeichnung)	Rituximab
Zulassungsinhaber	Roche
Wirkstoffhersteller	Genentech, Samsung BioLogics
Zelllinie	CHO-Zellen

### Biosimilars

Präparate	Truxima® Blitzima® Ritemvia® Rituzena®
INN (Wirkstoffbezeichnung)	Rituximab
Zulassungsinhaber	Celltrion
Wirkstoffhersteller	Celltrion
Zelllinie	CHO-Zellen
Referenzprodukt, INN	MabThera, Rituximab

Präparate	Rixaton® Riximyo®
INN (Wirkstoffbezeichnung)	Rituximab
Zulassungsinhaber	Sandoz
Wirkstoffhersteller	Sandoz
Zelllinie	CHO-Zellen
Referenzprodukt, INN	MabThera, Rituximab



Bei den Präparaten von Celltrion (grün) beziehungsweise Sandoz (hellrot) handelt es sich um ein Biosimilar mit vier beziehungsweise zwei Markennamen, die aus ein und derselben Produktionsstätte stammen und daher untereinander identisch und damit auch untereinander substituierbar sind.

### Referenzen

- [1] Roundtable on biosimilars pharmacovigilance traceability immunogenicity. GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE JOURNAL. Official Journal of the Generics and Biosimilars Initiative. Volume 6 / Year 2017 / Issue 1.
- [2] European Medicines Agency and European Commission (2017): Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals.
- [3] European Medicines Agency: European public assessment reports on biosimilars. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Zugriff am 24.11.2017

**NEU AB 2018:**

---

# **BIOSIMILARS. VOM PIONIER FÜR BIOTECH.**

---

Qualität braucht Zeit. Deshalb entwickeln wir Biosimilars mit derselben Präzision wie unsere eigenen innovativen Biologika. Das Ergebnis: Qualitativ hochwertige Arzneimittel, die in Bezug auf Reinheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit keine klinisch relevanten Unterschiede zu ihren Vorbildern aufzeigen. Sie wollen mehr erfahren? [www.biosimilars.de](http://www.biosimilars.de)

Vom Pionier für Biotechnologie.



## Erblicher Brustkrebs und erbliche gynäkologische Tumoren

### Update zu Diagnostik und Therapie

Priv.-Doz. Dr. med. Nina Ditsch,  
Prof. Dr. med. Alfons Meindl,  
Dr. med. Mirjam Schönfeld,  
Dr. med. Christine Zeder-Göß,  
Priv.-Doz. Dr. med. Fabian Trillsch,  
Prof. Dr. med. Sven Mahner

Zentrum für erblichen Brustkrebs  
und gynäkologische Erkrankungen  
an der LMU-Frauenklinik



9

**F**ür die Entstehung von Brust- beziehungsweise Eierstockkrebs werden multiple molekulare Ereignisse genetischer und epigenetischer Art verantwortlich gemacht. Aufbauend auf den seit 1994 beziehungsweise 1995 entdeckten und eindeutig mit der Entstehung von Brust- und Eierstockkrebs in Zusammenhang stehenden Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 [8, 9] ermöglicht der technische Fortschritt auf dem Gebiet der Genanalyse durch *Next-Generation Sequencing* (NGS) in jüngster Zeit eine immer schnellere Identifizierung weiterer hochpenetranter und moderat penetranter Risikogene in translationalen Forschungsprojekten.

#### Hochpenetrante und moderat penetrante Risikogene

In etwa 20%–25% der Familien mit gehäuftem Auftreten von Brust- und Eierstockkrebs werden Mutationen in BRCA1/2 gefunden. Bei 9% dieser Familien ergeben sich zusätzliche Mutationen in sogenannten Core-Genen. Das sind

Gene, die nachweislich oder mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Auftreten von erblichem Brust- oder Eierstockkrebs beitragen. Derartige Befunde werden mit Multigenanalysen erhoben [2, 6]. Dank der erwähnten NGS-Methoden lassen sich heute schon in der Routine 11 Core-Gene und 84 weitere hochpenetrante beziehungsweise moderat penetrante Risikogene auf Mutationen untersuchen. Eine Übersicht zu den wichtigsten Genen und den assoziierten klinischen Befunden liefert Tabelle 1 (siehe Seite 10).

In der Validierungsphase für das Mamma- und das Ovarialkarzinom befinden sich gegenwärtig auch die sogenannten erblichen Darmkrebsgene MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2. Für Patientinnen mit Mutationen in diesen Genen wurde in der Vergangenheit das Lynch-Syndrom beobachtet, auch hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom (HNPCC) genannt, welches primär mit einer signifikanten Risikoerhöhung für das Kolonkarzinom einhergeht, jedoch auch mit weiteren Karzinomen (vor allem Endometriumkarzinom) signifikant assoziiert ist.

#### Endometriumkarzinome mit Mikrosatelliten-Instabilität

Bei Erstdiagnose sind circa 25% der primären Endometriumkarzinome aufgrund von Mutationen in den Genen MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 durch eine sogenannte Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) charakterisiert. Sie ist in erster Linie bekannt im Zusammenhang mit erblichen Formen des kolorektalen Karzinoms (HNPCC). Verantwortlich für MSI sind fehlerhafte DNA-Replikationen und damit fehlerhafte Zellteilungen im Tumorgewebe infolge von Mutationen in den genannten DNA-Mismatch-Reparaturgenen (MMR).

Bei entsprechend auffälliger Immunhistochemie wird molekulargenetisch an EDTA-Blut untersucht, inwieweit bezüglich der MMR-Gene MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 eine Keimbahnmutation vorliegt. Ein entsprechender Nachweis sichert die Diagnose HNPCC respektive Lynch-Syndrom und weist gleichzeitig hin auf ein erhöhtes Risiko für ein Endometrium-, Ovarial- und Mammakarzinom. Betroffenen Patienten ist gemäß den Leitlinien ein gezieltes Früherkennungs- beziehungsweise Nachsorgeprogramm anzubieten [4].



Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten hochpenetranten und moderat penetranten Risikogene (außer BRCA1 und BRCA2). Adaptiert nach [5].

Gen	Häufigkeit*	Genfunktion	Klinische Charakteristika und Lebenszeitriskien
<b>Hoch penetrant</b>			
<i>TP53</i>	<<1%	Zellzykluskontrolle, Apoptose	<b>Li-Fraumeni-Syndrom:</b> Typischerweise vor dem 30. Lebensjahr HR+/HER2+-Mammakarzinome mit Lebenszeitrisiko >70%, verschiedene Tumorentitäten wie Sarkome, Tumoren des Gehirns, Leukämie.
<i>CDH1</i>	<<1%	Zelladhäsion	<b>Hereditärer Magen- und lobulärer Brustkrebs (HDGC):</b> Magenkarzinome (G3) 50%-80%, lobuläre Mammakarzinome 30%-50%.
<i>PTEN</i>	<<1%	Zellzykluskontrolle, Apoptose	<b>Cowden-Syndrom:</b> Mukokutane und ZNS-Manifestationen, allgemeines kumulatives Tumorrisiko bis zu 85%, Mammakarzinome 80%, Endometriumkarzinome 20%-30%, Schilddrüsenkarzinome 30%-40%.
<i>STK11</i>	<<1%	Tumorsuppression	<b>Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS):</b> Gastrointestinale Polypose, Pigmentflecken der Gesichtshaut und der Schleimhäute; Mammakarzinome 30%-50%, Ovarialkarzinome 20%, GIT-Karzinome >60%.
<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	>1%	DNA-Mismatch-Reparatur	<b>Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC, Lynch-Syndrom):</b> Kolorektale Karzinome 80%, Endometriumkarzinome 20%-60%, Ovarialkarzinome 10%, weitere Karzinome.
<b>Moderat penetrant</b>			
<i>RAD 51 C</i>	>1,5%	DNA-Doppelstrang-Reparatur Interaktion mit <i>BRCA1/BRCA2/PALB2</i>	Ovarialkarzinomrisiko möglicherweise 20%-40%, daher Empfehlung zur prophylaktischen Adnexektomie; Mammakarzinomrisiko unklar**; <i>homozygot</i> : Fanconi-Anämie.
<i>RAD 51 D</i>	1%	DNA-Doppelstrang-Reparatur, Interaktion mit <i>BRCA1/BRCA2/PALB2</i>	Ovarialkarzinomrisiko unklar, möglicherweise 10%, prophylaktische Adnexektomie bei weiteren Ovarialkarzinomen in der Familie möglich; Mammakarzinomrisiko unklar**, erhöht bei synchroner RAD51D- und BRCA2-Mutation.
<i>PALB 2</i>	0,5%-3% (~1)%	<i>Partner and Localizer of BRCA2:</i> DNA-Doppelstrang-Reparatur	Mammakarzinomrisiko 3- bis 5-fach erhöht**; vermehrt Tripelnegativ-Karzinome; leicht erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome und GIT-Karzinome; 2% der familiären Pankreaskarzinome; <i>homozygot</i> : Fanconi-Anämie.
<i>CHEK 2</i>	2%-4%	Checkpoint-Kinase 2: Zellzykluskontrolle, Apoptose	Mammakarzinomrisiko 2- bis 5-fach erhöht**, bis zu 10-fach erhöht bei Männern; leicht erhöhtes Risiko für GIT-Karzinome und Prostatakarzinome.
<i>ATM</i>	<1%	Ataxia-teleangiectasia-mutiertes Gen: Zellzykluskontrolle, DNA-Doppelstrang-Reparatur	Mammakarzinomrisiko 2- bis 4-fach erhöht**; <i>homozygot</i> : Neurologische Störungen, Teleangiectasien, Immundefizienz, Strahlensensibilität, Leukämie, Lymphome, Mammakarzinome.
<i>NBN</i>	<1%	Nijmegen-Breakage-Syndrom-Gen: Teil des <i>MRE11/RAD50/NBN(MRN)</i> -Komplexes; DNA-Doppelstrang-Reparatur, Telomerstabilität, Zellzykluskontrolle	Mammakarzinomrisiko 2- bis 3-fach erhöht**; <i>homozygot</i> : Mikrozephalie, Wachstumsretardierung, Immundefizienz, Strahlensensibilität, Lymphome, solide Tumoren, Mammakarzinome, Ovarialkarzinome.
<i>BRIP1</i>	<1%	<i>BRCA1 Interacting Protein C-terminal Helicase 1:</i> DNA-Doppelstrang-Reparatur	Erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko; <i>homozygot</i> : Fanconi-Anämie.

\* Anteil an erblichem Brust- und/oder Eierstockkrebs.

\*\* Die unterschiedlichen Erkrankungsrisiken sind abhängig von der Familienanamnese.

Angesichts neuer klinischer Studiendaten wird diese Charakterisierung zukünftig zunehmend eine therapeutische Konsequenz haben. Bei rezidivierender Erkrankung könnte beispielsweise eine Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab indiziert sein. In der LMU-Frauenklinik gehören Erhebung und Dokumentation des MSI-Status bei der Erstdiagnose Endometriumkarzinom im Rahmen der allgemeinen pathologischen Diagnostik schon jetzt zur Routine. Im Falle eines positiven Befundes wird dann neben eventuellen zusätzlichen Therapiemöglichkeiten auch für diese Patientinnen eine ergänzende genetische Beratung und weiterführende Diagnostik angeboten.

### Risikoprofile abhängig von der individuellen Situation

Der Nachweis einer BRCA1-Mutation in einer Familie mit mehreren Erkrankten geht mit einem Lebenszeitrisiko von bis zu 80% für ein Mamma- und bis zu 55% für ein Ovarialkarzinom einher. Für BRCA2 liegen die entsprechenden Lebenszeitriskien mit 60%-70% und circa 20% etwas niedriger. Das mittlere Erkrankungsalter von Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation liegt mit 45 bis 50 Jahren um eine Lebensdekade niedriger als bei vorliegender BRCA2-Mutation. Beiden Formen ist ein erhöhtes kontralaterales Mammakarzinom-Risiko gegenüber sporadischen Formen gemein [1].

Es gibt, wie bereits erwähnt, weitere hochpenetrante Gene für Brustkrebs, die jedoch nur sehr selten verändert sind und sich meistens im Zusammenhang mit bestimmten Syndromen manifestieren (Tab. 1). Eine konkrete Einschätzung der klinischen Konsequenzen und Auswirkungen auf andere Familienmitglieder erfolgt im ausführlichen Gespräch in der Genetischen Sprechstunde.

Tabelle 2: Familiäre Konstellationen und empirische Wahrscheinlichkeiten pathogener BRCA-Mutationen. Adaptiert nach [5].

Familienkonstellation	BRCA1/2-Mutationswahrscheinlichkeit (95%CI)
<i>Familien mit (aus derselben Linie der Familie)</i>	
1 an Brustkrebs erkrankten Frau jünger als 36 Jahre	13,7% (11,9–15,7)
2 an Brustkrebs erkrankten Frauen, davon 1 jünger als 51 Jahre	18,3% (17,7–19,0)
2 an Brustkrebs erkrankten Frauen, beide jünger als 51 Jahre	19,3%
1 Frau mit beidseitigem Brustkrebs, der erste vor dem 51. Lebensjahr, ohne weitere familiäre Krebserkrankungen	22,7% (19,2–26,7)
3 an Brustkrebs erkrankten Frauen, unabhängig vom Alter	3,7% (2,5–5,3)
1 an Brust- und 1 an Eierstockkrebs erkrankten Frau, unabhängig vom Alter	41,6% (40,0–43,0)
2 an Eierstockkrebs erkrankten Frauen, unabhängig vom Alter	41,9% (36,1–48,0)
1 an Brustkrebs erkrankten Mann und 1 Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs	35,8% (32,2–39,6)
<i>Patientinnen mit</i>	
eigener Erkrankung an einem tripelnegativen Brustkrebs und Erkrankungsalter ≤50 Jahre*	10%–30%
eigener Erkrankung an einem Ovarialkarzinom*	10%–15%
*Aktuelle Daten weisen auf eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation hin, wenn der Einzelfall eines Ovarialkarzinoms vom serösen und mit schlechtem Differenzierungsgrad (bis zum vollendeten 79. Lebensjahr) oder der Einzelfall eines tripelnegativen Mammakarzinoms bis zum Alter von 50 Jahren vorliegt. Bei Vorliegen einer empirischen Mutationswahrscheinlichkeit von über 10% ist damit die Aufnahme in die genetische Untersuchung auch von Einzelfällen innerhalb einer Familie möglich.	

## Interdisziplinäre Beratung mit Risikofeststellung und klinische Empfehlungen

Wichtige Voraussetzung und ein zentraler erster Schritt in der optimalen Betreuung von Familien mit erhöhtem Risiko für eine familiäre Brust- und Eierstockkrebs-erkrankung ist die Identifizierung durch die behandelnden Ärzte. Diese erfolgt in der Regel durch primär betreuende niedergelassene Fachärzte oder im Rahmen der Behandlung an spezialisierten Organzentren für Brustkrebs oder gynäkologische Krebserkrankungen. Entsprechend den S3-Leitlinien und dem seit dem 1. Januar 2017 für Bayern geltenden Vertrag mit den Krankenkassen sind Hochrisikopatientinnen und/oder deren Verwandte in solch spezialisierten Zentren zur Beratung vorzustellen. Neben den Brustkrebszentren und den gynäkologischen Krebszentren sind das vor allem die bundesweit 17 universitären Zentren des Deutschen Konsortiums familiärer Brust- und Eierstockkrebs. In München sind beide Universitätsfrauenkliniken Mitglied im Deutschen Konsortium.

## Was ist eine Risikofamilie?

Wann macht eine familiäre Häufung von Brust- und Eierstockkrebs-erkrankungen aus einer Familie eine Risikofamilie? Dazu existieren präzise festgelegte anamnestische Kriterien, mit denen sich die Wahrscheinlichkeit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation ziemlich genau voraussagen lässt. Darüber hinaus zeigen Daten der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft und auch Daten des Deutschen Konsortiums, dass auch Frauen mit einem Eierstockkrebs mit seröser Histologie und schlechtem Differenzierungsgrad sowie Frauen mit einem vor dem 50. Lebensjahr aufgetretenen tripelnegativen Brustkrebs Trägerinnen einer BRCA1/2-Mutation sein können (Tab. 2).

## Früherkennung und Prophylaxe

Die meisten Patientinnen mit einer genetischen Disposition für die Entwicklung eines Mammakarzinoms entscheiden sich für die sekundäre Prävention mittels intensivierter Vorsorge. Die Teilnahme am Früherkennungsprogramm beginnt für Ratsuchende mit einer krankheitsverursachenden Mutation in einem der Gene ATM, CDH1, PALB2 ab dem 30. Lebensjahr, im Fall von TP53-Mutationen ab dem 20. Lebensjahr beziehungsweise jeweils 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter an Brustkrebs innerhalb der Familie. Sie endet mit dem 70. Lebensjahr und beinhaltet jährliche Sonographien und MRT (letzteres in Abhängigkeit von der Brustdrüsendichte). Bei TP53 und PALB2 wird die Sonographie wie auch bei BRCA1 und BRCA2 halbjährlich empfohlen. Ab dem 40. Lebensjahr wird in Abhängigkeit von der Brustdrüsendichte zusätzlich eine Mammographie in 1- bis 2-jährigen Abständen durchgeführt.

Für Nicht-Mutationsträgerinnen mit erhöhtem Stammbaumrisiko wird das Früherkennungsprogramm derzeit vom 30. bis 50. Lebensjahr angeboten, danach das Routine-Mammographie-Screening.

Die Entscheidung für prophylaktische operative Maßnahmen bedeutet die maximal mögliche Risikoreduktion, selbst wenn eine 100-prozentige Sicherheit sich auch hierdurch nicht erzielen lässt. Durch die prophylaktische Mastektomie kann nach großen Metaanalysen eine Risikoreduktion von etwa 95% für das Auftreten eines erblich bedingten Mammakarzinoms erreicht werden. Die meisten Frauen entscheiden sich in diesem Zusammenhang auch für einen simultanen Wiederaufbau der Brust.

Die prophylaktische Adnexektomie gewinnt zunehmend an Bedeutung, da hierdurch nicht nur eine effektive Risikoreduktion um circa 95% erreicht wird, sondern sich auch das Mammakarzinom-Risiko vor allem für BRCA2-Trägerinnen deutlich positiv beeinflussen lässt. Eine klare Altersempfehlung für den operativen Eingriff kann aus der derzeitigen Datenlage noch nicht abgeleitet werden. Unter Berücksichtigung der zunehmenden Inzidenz ab dem 40. Lebensjahr für ein Ovarialkarzinom gilt die Operation ab diesem Zeitpunkt als sinnvoll, allerdings immer unter Berücksichtigung der individuellen Situation der Betroffenen.



# Neue Möglichkeiten der genetischen Diagnostik an der LMU-Frauenklinik

12



Im Rahmen der seit über 20 Jahren an der Universitätsfrauenklinik der LMU München etablierten Spezialsprechstunde zur Beratung bei erblichem Mamma- und Ovarialkarzinom wird seit kurzer Zeit hier auch die entsprechende Labor Diagnostik durchgeführt. Das Angebot umfasst die vom Deutschen Konsortium für erblichen Brust- und Eierstockkrebs etablierte Multigen-Paneldiagnostik (TruRisk®). Darüber hinaus ist die Exom-Sequenzierung möglich.

Über die Genetik-Risikosprechstunde erfolgt die Vorstellung von Patienten, die an Mamma-, Ovarial- oder Endometriumkarzinom erkrankt sind. Auf die ausführliche Anamnese folgt die Erstellung eines Familien Stammbaums mit resultierendem Risikoprofil. In Abhängigkeit von der sich ergebenden Konstellation wird anschließend eine genetische Testung vorgenommen. Sie ist für Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 etabliert und bietet für Patienten eine hohe Sicherheit und zusätzliche Informationen zu Therapiemöglichkeiten im Erkrankungsfall.

Durch den technischen Fortschritt auf dem Gebiet der Genomanalyse mittels *Next-Generation Sequencing* lassen sich nun auch neue hochpenetrante und moderat penetrante Risikogene rasch und zuverlässig identifizieren. Unser universitäres Zentrum ist Mitglied im Deutschen Konsortium für erblichen Brust- und Eierstockkrebs, und bei uns steht die kontinuierliche Weiterentwicklung klinischer Konsequenzen aus den genetischen Befunden im Mittelpunkt.

Hauptziele unserer Arbeit sind daher die Identifizierung von Personen mit einem hohen Erkrankungsrisiko, die Feststellung des tatsächlich bestehenden Erkrankungsrisikos sowie eine intensive, risikoadaptierte und spezifische Betreuung der Betroffenen. Wir wollen durch rechtzeitige Diagnostik die Entstehung der Erkrankung verhindern beziehungsweise den Krankheitsverlauf entscheidend verbessern.

Aktuelle Empfehlungen des Deutschen Konsortiums zu Früherkennung und Prophylaxe sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Diese sind darüber hinaus immer aktualisiert unter <http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/> abrufbar. Europaweit sowie international entscheiden sich mittlerweile bis zu 40% Hochrisikopatientinnen für einen solchen Schritt [7] im Sinne einer beidseitigen Mastektomie oder/und beidseitigen Adnexektomie.

## Therapeutische Ansätze im Fall einer Erkrankung

Direkte therapeutische Konsequenzen aus den genetischen Befunden ergeben sich derzeit insbesondere bei Nachweis einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Mutation beim rezidivierten Ovarialkarzinom. Bei diesen Patientinnen ist zum jetzigen Zeitpunkt der Mutationsnachweis in BRCA1 oder BRCA2 Voraussetzung für eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor [3]. In den bisherigen Studiendaten hatte sich der therapeutische Effekt besonders deutlich bei Mutationsträgerinnen gezeigt, sodass der BRCA-Mutationsstatus hier als prädiktiver Test klassifiziert wurde, der das Ansprechen der zielgerichteten PARP-Inhibitor-Therapie vorhersagt.

Unabhängig davon ist beim Ovarialkarzinom die Kenntnis des Mutationsstatus auch zur allgemeinen Abschätzung des klinischen Verlaufs von großer Relevanz, da Mutationsträgerinnen eine bessere Gesamtprognose aufweisen und auch im Falle eines Rezidivs erneut lange therapiefreie Intervalle möglich sind. Aus diesem Grund wird mittlerweile allen Patientinnen mit Ovarialkarzinom schon bei Erstdiagnose die Beratung in der genetischen Sprechstunde angeboten.

## Sprechstunde für erblichen Brustkrebs und gynäkologische Krebserkrankungen

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Tel: 089 44 00-775 72, Fax: 089 44 00-775 73  
E-Mail: [fr.genetik@med.uni-muenchen.de](mailto:fr.genetik@med.uni-muenchen.de)  
[www.lmu-frauenklinik.de](http://www.lmu-frauenklinik.de)



Tabelle 3: Kurzfassung zu Mutations-abhängigen Empfehlungen zu Früherkennungs- und prophylaktischen Maßnahmen des Deutschen Konsortiums (<http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de>)

Mutation	Intensivierte Früherkennung Mamma	Prophylaktische Mastektomie	Prophylaktische Adnexektomie
<i>ATM</i>	ja	derzeit nein	derzeit nein
<i>BRCA1/BRCA2</i>	ja	Option ja	ja, ab 40. Lebensjahr bzw. 5 Jahre vor frühestem Erkrankungsalter
<i>CDH1</i>	ja	Einzelfallentscheidung <sup>a</sup>	derzeit nein
<i>CHEK2</i>	ja <sup>b</sup>	Einzelfallentscheidung <sup>a</sup>	derzeit nein
<i>PALB2</i>	ja	Einzelfallentscheidung <sup>a</sup>	derzeit nein
<i>RAD51C(FANCO) und RAD51D, BRIP1</i>	ja <sup>b</sup>	derzeit nein	ja, nach der Menopause bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter
<i>TP53</i>	ja	Einzelfallentscheidung <sup>a</sup>	derzeit nein

<sup>a</sup> Abwägung unter Berücksichtigung von Stammbaum und konkurrierenden Risiken.  
<sup>b</sup> Prämenopausale Überwachung sollte abhängig sein von genetischem Risiko; Mutation alleine ist nicht ausreichend.

## Literatur

[1] Antoniou AC, et al. (2005): Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies. *J Med Genet* 42: 602–603

[2] Easton DE, et al. (2015): Gene panel sequencing and breast-cancer risk. *New Eng J Med* 372: 2243–2257

[3] Ledermann JA, et al. (2016): Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17(11):1579–1589.

[4] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2014): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Kurzversion 1.1, verlängert bis 13.6.2018, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLk\\_S3\\_KRK\\_2014-08\\_verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLk_S3_KRK_2014-08_verlaengert.pdf)

[5] Mau C, et al. (2017): Genetik des Mammakarzinoms in Ätiologie und Pathogenese: Implikationen für Patientinnen und gesunde Ratsuchende. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C (2017): *Colloquium Senologie 2017/2018*. Lukon Verlag München

[6] Meindl A, et al. (2015): Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses: Paneldiagnostik – Möglichkeiten und Grenzen. *medgen* 27: 202–210

[7] Metcalfe KA, et al. (2008): International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 122: 2017–2022

[8] Miki Y, et al. (1994): A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266(5182):66–71

[9] Wooster R, et al. (1994): Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12–13. *Science* 265(5181):2088–90



## 11. Wintersymposium München 2017

15. und 16. Dezember 2017  
Hilton Munich Park, München

### Gynäkologische Tumoren und Brustkrebs: Aktuelle Entwicklungen Neues aus San Antonio

Veranstalter:  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München (LMU)  
Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner

Wissenschaftliche Leitung:  
Prof. Dr. med. Nadia Harbeck  
Prof. Dr. med. Sven Mahner

# 11. Wintersymposium der LMU-Frauenklinik

## ■ 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

## ■ Knochentumoren 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

## 15. und 16. Dezember 2017 im Hilton Munich Park, München

Das traditionelle Wintersymposium der LMU-Frauenklinik hat sich in diesem Jahr erweitert. Es beginnt bereits am Freitagnachmittag (15.12.2017) mit einem Satellitensymposium der Firma Tesaro zur Einführung ihres neuen PARP-Inhibitors Niraparib. Am Samstagfrüh um 8:00 Uhr lädt die Firma Amgen zu einer osteoonkologischen Fortbildung und präsentiert Neues zum Einsatz von Biosimilars in der Onkologie. Um 9:30 Uhr dann beginnt das Kernprogramm des Symposiums mit Neuigkeiten aus der gynäkologischen Onkologie. Die *Keynote Lecture* hält Professor Andreas du Bois von den Kliniken Essen Mitte. Nachmittags ab etwa 15:00 Uhr werden die Teilnehmer über wesentliche Neuigkeiten des erst wenige Tage zuvor beendeten San Antonio Breast Cancer Symposiums informiert.

Näheres zum Programm und Online-Anmeldung unter [www.wintersymposium-muenchen.de](http://www.wintersymposium-muenchen.de).



## Neuer Direktor der Hämatologie/ Onkologie am Klinikum rechts der Isar

Professor Florian Bassermann ist Nachfolger  
von Professor Christian Peschel



Zum 1. November dieses Jahres hat Florian Bassermann die Leitung der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III am Klinikum rechts der Isar übernommen. Er ist im Klinikum kein Unbekannter. Zuletzt war der gebürtige Münchner dort seit 2015 als geschäftsführender Oberarzt in der Med III tätig. Seit 2009 leitet er zudem eine Forschungsgruppe, die sich mit molekularen Mechanismen der Tumorentstehung und daraus resultierenden möglichen neuen Therapieverfahren beschäftigt.

# TQM Essentials 2018 10. Jahreskongress

20. Januar 2018

Das Tumorzentrum München lädt hämato-onkologisch tätige Ärzte für den 20. Januar 2018 zu seinem zehnten Jahreskongress TQM Essentials ein.

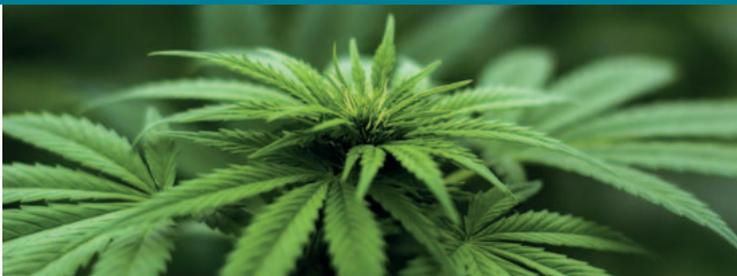
**Ein ganzes Jahr an einem Tag:** Diesem Anspruch fühlen sich Vorsitzende und Referenten auch im Jubiläumsjahr verpflichtet. Veranstaltungsort ist der Hörsaal A im Klinikum rechts der Isar. Eine Anmeldung ist online möglich unter [www.tzm-essentials.de](http://www.tzm-essentials.de).

Anlässlich des Kongresses erscheint auch das TQM-Jahrbuch 2018, das auch den Festvortrag des langjährigen Leiters des geschäftsführenden TQM-Vorstands Reiner Gradinger enthalten wird. Teilnehmer der TQM Essentials erhalten den Tagungsband kostenlos. Projekt- und Arbeitsgruppenmitglieder können ihn über die Geschäftsstelle des Tumorzentrums vergünstigt erwerben. Das TQM-Jahrbuch erscheint in diesem Jahr erstmals auch als **E-Book**.



## Cannabis: Potenzial und Risiken (CaPRis)

Ergebnisbericht der vom BGM initiierten Studie erschienen



Den aktuellen Forschungsstand zum Thema Cannabis fasst die jetzt abgeschlossene Studie CaPRis zusammen, an der Priv.-Doz. Dr. Eva Hoch von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am LMU-Klinikum in München federführend beteiligt war. Es ging einerseits um den Cannabiskonsum zu Rauschzwecken, andererseits aber auch um mögliche medizinische Anwendungen. Die Autorinnen der Studie warnen vor einer Verharmlosung von Cannabiskonsum speziell bis zum 20. Lebensjahr, also dem Alter, in dem die Gehirnentwicklung abgeschlossen ist. Regelmäßiges Kiffen sei besonders für Kinder und Jugendliche wirklich gefährlich; das Risiko für Depressionen, Angsterkrankungen und Psychosen erhöhe sich. Andererseits kann Medizinalhanf Übelkeit und Appetitlosigkeit von Krebs- und HIV-Patienten lindern. Auch chronische Schmerzpatienten können von der medizinischen Cannabis-Anwendung profitieren. Der Ergebnisbericht mit Kernaussagen zur Studie ist auf der Internetseite des Bundesgesundheitsministeriums downloadbar: [www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de), und zwar unter [Service/Publikationen/Drogen und Sucht](#)

## Programm

- 9:00 Uhr Begrüßung – *Thomas Kirchner*  
9:10 Uhr Festvortrag: „Von der Idee zu Fakten“  
*Reiner Gradinger*
- Tumorregister München**  
9:30 Uhr Datenintegration, Datennutzung und Rückkopplung von Ergebnissen – *Jutta Engel*
- Mammakarzinom**  
9:50 Uhr Individualisierte Therapie beim metastasierten Mammakarzinom  
*Johannes Ettl*  
10:05 Uhr Individualisierte (neo-)adjuvante Therapie  
*Rachel Würstlein*  
10:20 Uhr Neue Leitlinien bei adjuvanter Strahlentherapie – *Steffi U. Pigorsch*  
10:50 Uhr Pause
- Gynäkologische Tumoren**  
11:10 Uhr Neue Daten zur operativen Behandlung des Ovarialkarzinoms – *Alexander Burges*  
11:25 Uhr PARP-Inhibitoren in der Therapie des Ovarialkarzinoms – *Andreas Schnelzer*
- Maligne Melanome**  
11:50 Uhr Aktuelles zur Therapie von malignen Hauttumoren – *Carola Berking*
- Leukämien und Lymphome**  
12:10 Uhr Innovationen in der Therapie akuter Leukämien – *Karsten Spiekermann*  
12:25 Uhr Aggressive und indolente Lymphome  
*Ulrich Keller*  
12:50 Uhr Mittagspause
- Lungentumoren**  
13:40 Uhr *Targeted therapy* und Molekulardiagnostik  
*Thomas Duell*  
13:55 Uhr Aktuelle Immundiagnostik und Therapie im Stadium IV – *Folker Schneller*  
14:10 Uhr Immundiagnostik und Therapie in Entwicklung – *Rudolf M. Huber*
- Primäre und sekundäre Hirntumoren**  
14:40 Uhr *Low grade glioma*: Paradigmenwechsel in der adjuvanten Therapie – *J.-C. Tonn*  
14:55 Uhr *Mapping* und moderne Bildgebung für die Resektionsplanung – *Sandro Krieg*  
15:05 Uhr Höhergradige Gliome des alten Patienten: Radiochemotherapie auch im Alter  
*Maximilian Niyazi*  
15:20 Uhr Hirnmetastasen: Lokale Therapieoptionen in der Radioonkologie – *Stephanie Combs*  
15:55 Uhr Pause
- Urogenitale Tumoren**  
16:15 Uhr Umwälzungen in der Therapie des hormonsensitiven Prostatakarzinoms  
*Alexander Kretschmer*  
16:30 Uhr Aktuelle Standards bei der Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms – *Robert Tauber*
- Gastrointestinale Tumoren**  
16:55 Uhr Kolonkarzinom 2018 – Fokus auf die adjuvante Therapie und Biomarker  
*Sebastian Stintzing*  
17:10 Uhr Chirurgische Metastasentherapie  
*Jens Werner*  
17:25 Uhr Neue Konzepte in der Therapie des Pankreaskarzinoms – *Hana Algül*  
17:55 Uhr Schlussworte und Verabschiedung



## Sport und Krebs 2017

# Ist Bewegung ein Krebsmedikament?



**Prof. Dr. med. Michael H. Schoenberg, Leiter der endokrinen Chirurgie, Herzogpark-Klinik München-Bogenhausen, Praxis „Viszera“**

Mehr als 500 Teilnehmer kamen Anfang Oktober ins Hörsaalzentrum des Klinikums rechts der Isar, um sich beim 3. von der Deutschen Krebshilfe unterstützten Internationalen Symposium „Sport und Krebs“ mit Wissenschaftlern, Ärzten verschiedener Fachrichtungen, Psychologen, Ernährungstherapeuten, Sportwissenschaftlern und Physiotherapeuten über den Stellenwert der Bewegung in der Krebstherapie auszutauschen. Michael H. Schoenberg, einer der Initiatoren der Veranstaltung, fasst den derzeitigen Stand des Wissens zu Krebs und Sport zusammen.

Seit Langem ist bekannt, dass körperliche Bewegung beziehungsweise Sport präventiv wirken, auch in Bezug auf eine Krebserkrankung. Kürzlich werteten Moore und Kollegen 12 prospektive Studien aus den USA und Europa mit 1,44 Millionen Teilnehmern aus und stellten fest, dass sich durch regelmäßige körperliche Aktivität die Inzidenz vom Mamma-, Kolon- und Bronchialkarzinom um 10% beziehungsweise 16% beziehungsweise 26% senken lässt. Diese Metaanalyse bestätigt die Ergebnisse vieler Studien der letzten 20 Jahre, die einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Sport und der Wirkung auf Tumorentstehung und Progression feststellten [1].

### Sport gegen Krebs – was ist das?

Viele Krebserkrankte empfinden, insbesondere in der Frühphase ihrer Erkrankung und während der belastenden Therapie, den Hinweis „Sport“ zu treiben als Zumutung und folgen entsprechenden Ratschlä-

gen in aller Regel nicht. Dabei wird der Begriff „Sport“ in dieser Situation häufig falsch verstanden. Es geht eben nicht darum, an die körperlichen Leistungsgrenzen zu gehen, vielmehr sollte die körperliche Aktivität angenehm gestaltet werden. Es gibt eine Vielzahl von Möglichkeiten, auch als „unsportlicher“ Patient sein Leben aktiv zu gestalten. Aber was genau ist „körperliche oder sportliche Aktivität“ und wie sind die unterschiedlichen sportlichen Aktivitäten zu werten?

### Metabolisches Äquivalent – das Maß aller Dinge

Zur besseren Vergleichbarkeit von körperlicher Aktivität ist die Maßeinheit MET (*Metabolic Equivalent of Task*) als Maß von Sauerstoffverbrauch und Energieumsatz eingeführt worden. MET-Werte bezeichnen die Energie, die man/frau bei einer bestimmten Aktivität innerhalb einer Zeiteinheit verbraucht. Sie sind unabhängig von der konkreten Art der Betätigung. Mit anderen Worten: Gleiche MET-Werte lassen sich

durch unterschiedliche Aktivitäten erreichen. Die Tabelle rechts zeigt, dass sich die für eine wirksame Prävention geforderten MET-Werte nicht nur durch sportliche Freizeitaktivitäten, sondern auch durch alltägliche Betätigungen in Berufsleben sowie Haus und Garten erreichen lassen. Mit Hilfe dieser MET-Werte können behandelnde Ärzte verschiedene Sportarten und Aktivitäten miteinander vergleichen und Ziele für ihre Patienten definieren. Die **in Grün hinterlegten Tätigkeiten** bezeichnen keine sportlichen Aktivitäten im engeren Sinn. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass ab einem Schwellenwert von 9 bis 18 MET pro Woche für die häufigsten soliden Tumoren – Mamma, Kolon, Prostata, Endometrium, Lunge – ein positiver Effekt bezüglich Prognose und Lebensqualität feststellbar ist.

Wie lässt sich prüfen, ob die geforderten MET-Werte erreicht werden? Anhand der Tabelle werden die den Aktivitäten entsprechenden MET-Werte einfach summiert:



3-mal 1 Stunde engagiertes Gehen („marschieren, nicht flanieren“) pro Woche entspricht 3-mal 3 MET = 9 MET pro Woche. Der Patient kann nach Belieben variieren, beispielsweise mit 4-mal 30 Minuten Gehen und 1-mal 1 Stunde Radfahren pro Woche. Summe der Aktivitäten:

$$\begin{aligned} & 2 \text{ h} \times 3 \text{ MET Gehen} \\ + & 1 \text{ h} \times 4 \text{ MET Radfahren} \\ = & 10 \text{ MET-h pro Woche.} \end{aligned}$$

Auch Aktivitäten, die im engeren Sinn nicht als Sport verstanden werden, wie etwa 1 Stunde Gartenarbeit und 3-mal 30 Minuten Gehen pro Woche, ergeben nach dieser Berechnung eine präventiv wirksame Aktivitätsdosis:

$$\begin{aligned} & 1 \text{ h} \times 5 \text{ MET Gartenarbeit} \\ + & 1,5 \text{ h} \times 3 \text{ MET Gehen} \\ = & 9,5 \text{ MET-h pro Woche} \end{aligned}$$

Die Tabelle ermöglicht es, die Empfehlungen zu körperlichen Aktivitäten auf individuelle Wünsche, körperliche Möglichkeiten und sportliche Interessen anzupassen.

### Sport beziehungsweise Bewegungstherapie machen Nebenwirkungen erträglicher

Patienten, die sich bewegen, spüren einen Zuwachs an Kraft, der Körper „funktioniert“ wieder, und das Zutrauen in die eigenen Fähigkeiten wächst. Dieses verbesserte Lebensgefühl hilft den Patienten in mindestens zweifacher Hinsicht: Die je nach konkreter Therapie und individueller Konstitution unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungen von Strahlen- und Chemotherapie überstehen sie besser, ebenso wie das „seelische Tal“, das sie zu durchschreiten haben.

Auch die so häufig auftretenden Fatigue-Beschwerden lassen sich durch regelmäßige Bewegung deutlich verringern. Mustian und Kollegen verglichen in Bezug auf die Fatigue die Ergebnisse von 113 Studien mit insgesamt über 11000 Patienten. Ihr wesentliches Ergebnis: Anders als eine medikamentöse Behandlung wirkten sich körperliche Aktivität und verhaltenstherapeutische Interventionen im Rahmen einer psychoonkologischen Behandlung sehr positiv auf die Fatigue-Symptomatik aus [3]. Sport ist also auch ein spezifisches und wirksames „Medikament“ gegen Therapienebenwirkungen, Fatigue und Depressionen.

### Körperliche Aktivität kann die Prognose verbessern

Ebenso wichtig sind die Auswirkungen von körperlicher Aktivität und Bewegung auf die Prognose der Krebserkrankung. Neuere Studien mit vielen Karzinompatienten belegen eindrucksvoll die Verbesserung der Prognose. Patienten mit Mamma-, Kolon-, Pankreas-, Prostata-, Bronchial- oder Ovarialkarzinom sowie mit Krebserkrankungen des lymphatischen und blutbildenden Systems profitieren zum Teil erheblich von körperlicher Aktivität. Die Prognose bei Brust- und Dickdarmkrebs sowie bei Prostatakrebs verbesserte sich bei aktiven Patienten um 30% bis 40%. Bei anderen Tumorerkrankungen zeigte sich der Effekt im deutlich verbesserten körperlichen Zustand, der bei aktiven gegenüber inaktiven Patienten nachweisbar war. Allein diese verbesserte Fitness ist sicherlich indirekt vorteilhaft für die Prognose. Körperlich aktive Patienten sind motivierter und häufiger in der Lage, die belastenden Therapien „durchzustehen“. Auch Nebenwirkungen der Chemotherapie wie die allseits gefürchtete Polyneuropathie, die

### MET-Werte-Tabelle

Energieumsatz und Sauerstoffverbrauch pro Stunde bei verschiedenen Sport- und Bewegungsarten. Adaptiert nach [2].

Basketball	6,0
Eislaufen	7,0
Fußball	7,0
Gartenarbeit	5,0
Golf	4,5
Gymnastik	4,0
Hockey	8,0
Joggen, niedrige Intensität (ca. 8 km/h)	8,0
Joggen, moderate Intensität (ca. 10 km/h)	10,0
Joggen, hohe Intensität (ca. 12 km/h)	12,0
Klavierspielen	2,5
Radfahren, niedrige Intensität (ca. 19 km/h)	6,0
Radfahren, moderate Intensität (ca. 22 km/h)	8,0
Radfahren, hohe Intensität (ca. 32 km/h)	16,0
Rasen mähen	5,5
Segeln, Hobbie Cat	3,0
Schwimmen, niedrige Intensität	6,0
Schwimmen, moderate Intensität	7,0
Schwimmen, hohe Intensität	10,0
Skiabfahrt, niedrige Intensität	5,0
Skilanglaufen, niedrige Intensität	7,0
Skilanglaufen, moderate Intensität	8,0
Skilanglaufen, hohe Intensität	9,0
Stretching	2,5
Tanzen	4,5
Tennis	7,0
Walken, niedrige Intensität (ca. 4 km/h)	3,0
Walken, moderate Intensität (ca. 5 km/h)	4,0
Walken, hohe Intensität (ca. 6 km/h)	5,0
Wandern	6,0
Wassergymnastik	4,0
Yoga	2,5
Aerobic Gymnastik	8,0
Jazz-Tanz	6,0

leider nicht selten mit Platin-haltigen Chemotherapeutika assoziiert ist, können durch gezielte Bewegungsübungen erfolgreich gelindert werden. Interessanterweise ist der positive Effekt von Sport und Training nach Tumorerkrankung unabhängig vom sportlichen Engagement vor der Erkrankung. Patienten, die vor der Diagnose unспортlich waren und sich nach der Diagnose aufrafften, um sich zu bewegen, profitierten von sportlicher Aktivität in mindestens ebenso hohem Maße wie trainierte Patienten.

### Bewegungstherapie – aber wie?

Zu Beginn der körperlichen Aktivität sollten sich Patienten eingehend ärztlich untersuchen und beraten lassen. Ziel der Untersuchung ist es, Risikofaktoren und Einschränkungen zu berücksichtigen und festzulegen, wie weit der Körper bei geringstem Verletzungsrisikos belastet werden kann, um die Vorteile der körperlichen Aktivität ganz zu nutzen.

Eine wichtige Frage ist: Welcher Sport hat früher Spaß gemacht, welche körperliche Aktivität möchte der individuelle Patient, die individuelle Patientin durchführen? Geht die Tendenz eher zur Einzel- oder eher zur Gruppenaktivität? Geht es um das Praktizieren klassischer Sportarten oder sind eher alltagsangepasste Aktivitäten wie Fahrrad-

fahren oder Gartenarbeit angesagt? Mit der MET-Tabelle haben Patienten die Möglichkeit, ihre körperlichen Aktivitäten gleichsam à la carte selbst zusammenzustellen. Die Auswahl sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Außerdem gilt: *start low, go slow*. Falscher Ehrgeiz ist fehl am Platz. Es existieren unterschiedliche Methoden zur Ermittlung der individuell angepassten Intensität körperlicher Aktivität. Der sogenannte optimale Pulsbereich spielt in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle. Er lässt sich im Rahmen einer Sporttauglichkeitsuntersuchung ermitteln oder bei kardial unbelasteten Patienten auch einfach errechnen.

### Bewegungstherapie – ab wann?

Nach dem neuesten Stand des Wissens ist körperliche Aktivität bei allen Krebsarten bereits während der medikamentösen System- und/oder der Strahlentherapie sinnvoll. Die Vorteile sind nicht nur kurzfristiger Natur; sie halten auch Monate nach Ende der Therapie noch an. Die medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften sind sich über Indikationsgrenzen hinweg einig: Individuell angepasste körperliche Aktivität ist grundsätzlich bereits während der Therapie zu empfehlen.

### Bewegungstherapie – wann nicht?

Nicht immer ist es sinnvoll, sportlich aktiv zu sein. Zurückhaltung ist geboten bei:

1. Übelkeit und Erbrechen,
2. starken Schmerzen,
3. Schwindel,
4. Kreislaufbeschwerden,
5. Bewusstseinsstörung und Verwirrtheit sowie
6. starkem Infekt mit und ohne Fieber beziehungsweise erhöhter Temperatur.

In aller Regel legen sich Patienten bei diesen Symptomen selbst Zurückhaltung auf. Je nach Bewegungstyp kann es aber sinnvoll oder auch notwendig sein, auf diese Liste noch einmal hinzuweisen. Sport ist ebenfalls nicht ratsam an Tagen, an denen der Patient eine Chemo- oder Strahlentherapie erhalten hat, insbesondere wenn die Therapeutika kardial oder pulmonal belastend sind. Pausieren sollten darüber hinaus Patienten mit folgenden Laborveränderungen:

- Hämoglobin unter 8g/l,
- Thrombozyten unter 20 000/μl und
- Leukozyten unter 2000/μl.

Bei Thrombozytenwerten unter 50 000/μl sind Kampfsportarten oder andere Sportarten mit hohem körperlichem Einsatz wie beispielsweise Fußball kontraindiziert. Liegt

## 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  
gerson.mast@med.uni-muenchen.de

#### Leukämien und MDS

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

#### Maligne Lymphome

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

#### Maligne Melanome

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@lmu.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

eine Leukopenie vor, sind besondere hygienische Maßnahmen zu berücksichtigen, um das Infektionsrisiko zu minimieren. Gemeinschaftsduschen sind dann beispielsweise zu meiden.

### Cancer survivors

Durch die Fortschritte in der Krebstherapie überlebt heute mehr als die Hälfte der Patienten eine Krebserkrankung langfristig. Die Gruppe dieser Krebsüberlebenden oder *Cancer Survivors* wird immer größer, auch wenn die individuelle Prognose einer großen Variabilität unterliegt. Sind Krebsüberlebende immer geheilt? Kann man sie als gesund bezeichnen? Die Antworten auf diese Fragen sind sehr komplex. Sie sind abhängig vom sogenannten objektiven medizinischen Befund, sicher aber auch von der individuellen Selbstwahrnehmung des Patienten. Unstrittig ist jedenfalls, dass auch *Cancer Survivors* nach überstandener Erkrankung über physische und psychische Probleme klagen.

Unstrittig ist auch, dass immer mehr Krebsüberlebende heute alt genug werden, um an einem Zweitmalignom zu erkranken. Das Tumorregister München verzeichnet jedenfalls über alle Tumorerkrankungen eine mit dem Lebensalter stark ansteigende Inzidenz von Zweitmalignomen (Abb. 1).

Die Zahlen sprechen eine deutliche Sprache: Erkrankt eine Patientin in ihrem 6. Lebensjahrzehnt an Krebs, so liegt ihr Risiko, innerhalb der folgenden 10 Jahre an einem Zweitmalignom – also nicht an einem Rezidiv –

zu erkranken bei immerhin 18%. Diese Zahlen stellen Mittelwerte dar, variieren zwangsläufig sehr je nach konkreter Tumortart.

Die Bedeutung des Themas Zweitmalignome wird in Zukunft zunehmen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass das „Krebsmedikament Bewegungstherapie“ auch in dieser Hinsicht präventiv wirkt. Noch laufende Untersuchungen werden die Bedeutung der körperlichen Aktivität zur Prävention von Zweitmalignomen in nächster Zukunft auch wissenschaftlich belegen.

**Fazit: Eine nachhaltige Veränderung des Lebensstils mit einem individuell angepassten Bewegungsprogramm wirkt nachgewiesenermaßen sowohl in der Prävention als auch während und nach der Therapie von Krebserkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass es ebenfalls dazu beiträgt, das Risiko für das Auftreten eines Zweitmalignoms zu senken.**

#### Literatur

- [1] Moore S, et al. (2016) Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Millions Adults. *JAMA* 176 (6) 816-825
- [2] Ainsworth BE, et al. (2000) Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 32(9 Suppl):S498-504
- [3] Mustian KM, et al (2017) Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 3(7):961-968
- [4] Tumorregister München (2017) Inzidenz von Zweitmalignomen ohne Rezidive bei 130.682 Patienten aufgeschlüsselt nach Alter und Auftreten des Zweitmalignoms zwischen 1998 und 2008.

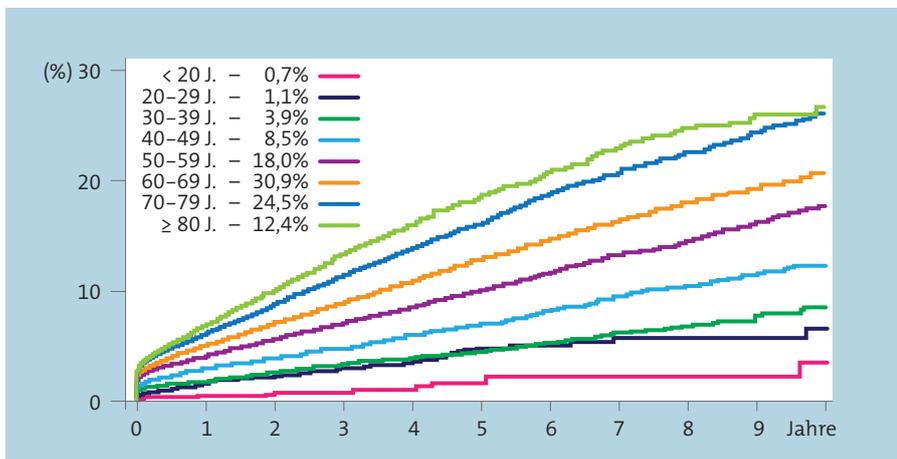


Abbildung 1: Inzidenz von Zweitmalignomen ohne Rezidivtumoren von 1998 bis 2008, abhängig vom Alter der Patienten und von der Zeitspanne nach Auftreten des Ersttumors. Datenbasis: 130 682 Patienten. Adaptiert nach [4].

## Impressum

### TZM-News

ISSN: 1437-8019, © 2017 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

### Redaktion

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

### Anzeigen

Reinhard Bröcker (Fon: 089-820737-20; R.Bröcker@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>MM</sup> und CCC München

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

### Direktor RHCC 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 Einzelpreis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zuzüglich 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 Ablauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird. Für Mitglieder des Tumorzentrums München ist der Bezug der TZM-News im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

### Layout und Illustration

Charlotte Schmitz, 42781 Haan

### Bildnachweis

Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, Haan; Titel links: Robert Kneschke, Titel rechts: www.sport.mri.tum.de, Seite 9: Photographee.eu (fotolia), Seite 12: giorgiomtb (fotolia); Seite 15: SABCS/Todd Buchanan 2013; Seite 16/17: Halfpoint (fotolia); Robert Kneschke (2); contrastwerkstatt (fotolia); goodluz (fotolia)

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

Auflage 2.500 Exemplare

NEU

## ZEJULA. Die neu zugelassene Erhaltungstherapie bei rezidiviertem Ovarialkarzinom unabhängig vom *BRCA*-Status.\*,<sup>1</sup>



\* ZEJULA wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.<sup>1</sup>  
**BRCA** = Brustkrebsgen.

1. ZEJULA Fachinformation, Stand: Nov. 2017.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

**Zejula 100 mg Hartkapseln. Wirkstoff:** Niraparib (als Tosilat 1 H<sub>2</sub>O) **Zusammensetzung:** Magnesiumstearat, Lactose-H<sub>2</sub>O, Titandioxid, Gelatine, Brillantblau FCF, Erythrosin, Tartrazin, Schellack, Propylenglycol, KOH, Eisen(II,III)-oxid, NaOH, Povidon **Anwendungsgebiete:** Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachs. Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit prim. Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. Niraparib oder einen d. sonstigen Bestandteile; Stillen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt., Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Appetit vermindert, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, Palpitationen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Naso-

pharyngitis, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Ermüdung, Asthenie; *Häufig:* Bronchitis, Konjunktivitis, Leukopenie, Hypokaliämie, Angst, Depression, Tachykardie, Epistaxis, Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis, Photosensitivität, Ausschlag, Myalgie, Ödem peripher, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt; *Gelegentlich:* Panzytopenie. **Warnhinweise:** Enthält Lactose und Tartrazin (E 102). **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** TESARO UK LIMITED, 55 Baker Street, London W1U 7EU, Vereinigtes Königreich. **Örtlicher Vertreter:** TESARO Bio GERMANY GmbH, Leopoldstr. 37 A, 80802 München. **Stand:** Nov. 2017.