

TZM News



www.tumorzentrum-muenchen.de



- **Wenn ein Kind stirbt**
Das Kinderpalliativzentrum in München-Großhadern ist vor einem Jahr eröffnet worden
- **Stiftungsprofessur für *Spiritual Care* wieder besetzt**
Die LMU hat den Religionspsychologen Constantin Klein berufen
- **„Dichotome Erklärungsmuster greifen in der Immuntherapie zu kurz“**
Interview zum ITOC-4 mit Sebastian Kobold und Volkmar Nüssler
- **Klartext zu Pembrolizumab, Atezolizumab und Nivolumab**
Rachel Würstlein, Till Seiler, Martin Dreyling und Michael Staehler über wichtige Neueinführungen

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



Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie^a:

Erster NK₁-Rezeptorantagonist, der bei pädiatrischen Patienten^b zugelassen ist

Neue
Darreichungsform

– Kinder ab 6 Monaten
bis 12 Jahre^c:
EMEND® 125 mg Pulver

– Jugendliche ab 12 Jahren:
EMEND® 125 mg/80 mg/
80 mg Hartkapseln

- a hoch oder moderat emetogen
- b als Teil einer antiemetischen Kombinationstherapie
- c Dosierung abhängig vom Körpergewicht
(nicht anzuwenden bei Kindern unter 6 kg)

EMEND®
Aprepitant, MSD

Schutz von Anfang an



**EMEND® 125 mg Hartkapseln/EMEND® 80 mg Hartkapseln
EMEND® 125 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

Wirkstoff: Aprepitant. **Zus.** -Kps.: Arzneil. wirts. Bestand.: 1 Kps. enth. 80 mg/125 mg Aprepitant. **Sonst. Bestandt.:** Kps.-inhalt: Sacrose, mikrokristalline Cellulose (E 460), Hypromellose (E 463), Natriumdodecylsulfat. Kps.-hülle (125 mg): Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). Kps.-hülle (80 mg): Gelatine, Titandioxid (E 171). **Druckfarbe:** Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Pulv.:** Arzneil. wirts. Bestandt.: 1 Beutel enth. 125 mg Aprepitant (nach Rekonstitution: 1 ml Suspension enth. 25 mg Aprepitant). **Sonst. Bestandt.:** Hypromellose (E 463), Natriumdodecylsulfat (E 487), Sacrose, Lactose (wasserfrei), Eisen(III)-oxid (E 172), Natriumstearyl fumarat (E 485). **Anw.:** Als Teil einer Komb.-ther. zur Prävent. v. Übelk. u. Erbr. b. hoch u. moderat emetogener Chemother. -Kps.: Erw. u. Jugendl. ab 12 J. -Pulv.: Sgl., Kleinkdr. und Kdr. von ≥ 6 Mon. u. ≥ 6 kg KG bis < 12 J. **Gegenanz:** Überempfindg. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. Komb. mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol od. Cisaprid. Schwangerschaft. **Vorsicht bei:** Mäßiger bis schw. Leberfunkt.-stör. Komb. mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten mit geringer ther. Breite (wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Mutterkornalkaloid-Derivate, Fentanyl u. Chinidin). Komb. m.: Irinotecan, Warfarin, hormonalen Kontrazeptiva. **Nicht empf.:** Stillzeit. Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorpt., Saccharase-Isomaltase-Mangel. **Pulv. zusätzl.:** Sgl., Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel. **Nebenw.:** In Studien u. nach Markteinführung m. Aprepitant: Häufig: Vermind. Appetit. Kopfschm. Schluckauf. Obstipat.; Dyspepsie. Abgeschlagenh. Erhöht. ALT-Werte. **Gelegentl.:** Febrile Neutropenie; Anämie. Angstgefühl. Schwindelgefühl; Somnolenz. Palpitationen. Hitzewall-/Hitzgefühl. Aufstoßen; Übelk.; Erbr.; gastroösophag. Refluxerkrank.; Abdominalschm.; Mundtrockenh.; Flatulenz. Ausschlag; Akne. Dysurie. Asthenie; Unwohlsein. Erhöht. AST-Werte, erhöht. Werte d. alkal. Phosphatase im Blut. **Selten:** Candidiasis; Staphylokokkeninfekt. Polydipsie. Orientierungsstör.; euphor. Stimmung. Kognitive Stör.; Lethargie; Geschmacksstör. Konjunktivitis. Tinnitus. Bradykardie; kardiovask. Erkrank. Schm. im Oropharynx; Niesen; Husten; postnasale Schleimbildung; Rachenreizung. Ulcus duodeni m. Perforat.; Stomatitis; aufgetrieb. Bauch; harter Stuhl; neutropen. Kolitis. Lichtempf.-keitsreakt.; Hyperhidrosis; Seborrhö; Hautläsion; Hautausschlag m. Juckreiz; SJS/TEN. Muskelschwäche; Muskelkrämpfe. Pollakisurie. Ödeme; Brustkorbschm.; Gangstör. Erythrozyten im Urin nachweisbar; Natrium im

EMEND®

Blut erniedrigt; Gewichtsabn.; erniedr. Neutrophilenzahl; Glukose im Urin nachweisbar; vermehrt. Urinausscheidung. **Nicht bekannt:** Überempfindg.-reakt. einschl. anaphylakt. Reakt. Pruritus; Urtikaria. **Weit. Nebenw. unter Aprepitant b. Behandl. v. Übelk. u. Erbr. nach OPs (PONV) b. Erw. häufiger als unter Ondansetron berichtet:** Schm. im Oberbauch, veränderte Darmgeräusche, Obstipation, Dysarthrie, Dyspnoe, Hypoästhesie, Schlaflosigkeit, Miosis, Übelk., sensor. Stör., Magenbeschw., Subileus, reduzierte Sehschärfe, Giemen. **Häufigste Nebenw. b. Kdrn. u. Jugendl.:** Schluckauf, Hitzegefühl. **Warnhinweis:** Enth. Sacrose. **-Pulv. zusätzl.:** Enth. Lactose. **Währ. u. bis 2 Mon. nach letzter Dosis** alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Kontrazept. notw. **Verschreibungspflichtig.** Stand: 03/2016

Bitte lesen Sie vor Verordnung von EMEND® 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

MSD
Infocenter

Tel. 0800 673 58 38
Fax 0800 673 673 329
E-Mail infocenter@msd.de



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

Liebe Leserin, lieber Leser,

der weltgrößte Krebskongress, die Jahrestagung der US-amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie, ist vorbei, einige von Ihnen haben die ASCO-Jahrestagung 2017 wahrscheinlich auch in Form zusammenfassender Workshops hier in Deutschland schon kurz Revue passieren lassen – und so langsam entschleunigt sich auch der klinisch-wissenschaftliche Betrieb ein wenig, will sagen: Viele von uns steuern auf die Sommerpause zu.

Ganz bewusst haben wir uns in diesem Jahr dazu entschieden, diese „Zeit der Leichtigkeit“ mit einem auf den ersten Blick schweren Schwerpunktthema anzugehen: Wir berichten über das mittlerweile gut ein Jahr alte Kinderpalliativzentrum der LMU in München-Großhadern. Es handelt sich nach der Etablierung der spezialisierten ambulanten pädiatrischen Palliativversorgung (SAPPV) um einen weiteren Meilenstein in der Geschichte der palliativmedizinischen Versorgung von Kindern und Jugendlichen. Lesen Sie, was die Leiterin des Zentrums, Professorin Monika Führer, über diese Versorgungsform berichtet.

Die mittlerweile in der klinischen Wirklichkeit angekommene Immuntherapie ist Thema unseres Rückblicks auf die vierte *Immunotherapy of Cancer Conference* (ITOC-4), die Ende März erstmals außerhalb von München in der Moldau-Metropole Prag stattfand. Dass dichotome Erklärungsmuster in der Immuntherapie meist zu kurz greifen, erläutern Priv.-Doz. Sebastian Kobold und Professor Nüssler im Interview.

Am Ende dieser Ausgabe finden Sie schließlich unsere Rubrik „Klartext“, in der klinisch und wissenschaftlich erfahrene Expertinnen und Experten über vergleichsweise neu zugelassene Therapieoptionen berichten.

Wir wünschen Ihnen eine erholsame Sommerzeit und melden uns mit der Herbstausgabe der TZM-News Ende September bei Ihnen zurück.

Herzlichst
Ihre

Thomas Kirchner

Volkmar Nüssler

4 Schwerpunkt

Pädiatrische Palliativmedizin: Wenn ein Kind stirbt

Seit 15 Jahren entsteht in Bayern die Infrastruktur zur palliativmedizinischen Betreuung von Kindern und Jugendlichen.

Ludger Wahlers

6 TZM intern

- 6 Das war der Patiententag 2017
- 7 Stiftungslehrstuhl für *Spiritual Care* wiederbesetzt
- 7 Neue Manuale
- 7 Alle Manuale auf einen Blick
- 11 Alle Projekt- und Arbeitsgruppen auf einen Blick

8 Interview

„Dichotome Erklärungsmuster greifen in der Immuntherapie zu kurz“

Interview mit Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold und Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler

12 Klartext

- 12 **Palbociclib (Ibrance®)**
Therapie des metastasierten Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Mammakarzinoms
Dr. med. Rachel Würstlein
- 13 **Obinutuzumab (Gazyvaro®)**
Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie und des follikulären Lymphoms
Dr. med. Till Seiler, Prof. Dr. med. Martin Dreyling
- 15 **Cabozantinib (Cabometyx®)**
Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms
Prof. Dr. med. Michael Staehler

3

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 Werde-
ling, Ludger Wahlers, Tina Schreck (CvD), Anschrift
wie Verlag

Anzeigen
Reinhard Bröker (Fon: 089-820737-20;
R.Bröker@lukon.de), Anschrift wie Verlag

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

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

Sekretär
Prof. Dr. med. Ch. Peschel, Direktor der 3. Medizini-
schen 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 Ein-
zelpreis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonne-
ment beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen
sich zuzüglich Versandkosten: Inland 3,00 €, Aus-
land: 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 ge-
kündigt wird. Für Mitglieder des Tumorzentrums
München ist der Bezug der TZM-News im Mitglieds-
beitrag bereits enthalten.

Layout und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz,
Haan; Titel links, S. 4/5 oben: Klinikum der Univer-
sität München; Titel rechts, S. 8: S. Kobold, München;
S. 6: Lisa Möbius, Pfaffenhofen, Seite 13 unten:
Gabriel Caponetti

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Urheber- und Verlagsrecht
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen
Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich ge-
schützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das
Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur
Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten,
zur elektronischen Speicherung in Datenbanken,
zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und
Mikrokopien an den Verlag über. Jede Verwertung
außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz 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 zugesand-
ten Beiträge beziehungsweise Informationen in
Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder
Dritten geführt werden.

Auflage 2.500 Exemplare



Pädiatrische Palliativmedizin

Wenn ein Kind stirbt

Kinder mit lebensverkürzenden Krankheiten sind keine extreme Seltenheit. In Deutschland sterben jährlich etwa 3.500 Patienten unter 20 Jahren an solchen Erkrankungen. Etwa 500 pro Jahr sind es in Bayern. Wenn klar ist, dass sich ein kuratives Behandlungsziel nicht mehr erreichen lässt, benötigen die jungen Patienten und ihre Eltern eine besondere Betreuung. Die dazu notwendige Infrastruktur ist seit etwa 15 Jahren in Bayern kontinuierlich aufgebaut worden. 2004 startete der Arbeitskreis Pädiatrische Palliativmedizin, fünf Jahre später begann der flächendeckende Aufbau der spezialisierten ambulanten pädiatrischen Palliativversorgung (SAPPV), und im April 2016 eröffnete am Campus Großhadern der LMU das Kinderpalliativzentrum München.

Ein gutes Jahr nach der Eröffnung freut sich die Leiterin des Zentrums Monika Führer darüber, dass sich das Angebot für betroffene Kinder und



Jugendliche sowie deren Familien erheblich verbessert hat. In München-Großhadern wird nicht nur die stationäre Versorgung angeboten; im Erdgeschoss der Klinik sitzt außerdem das Team der spezialisierten ambulanten pädiatri-

schen Palliativversorgung (SAPPV). Von hier aus werden derzeit 50 Kinder und Jugendliche im östlichen und südlichen Oberbayern betreut. Dabei geht es nicht ausschließlich um die Notfallversorgung. Vielmehr suchen die Teams ihre Patienten auch auf, um die bestehende Therapie gegebenenfalls zu optimieren, aber auch, um zu erwartende Komplikationen sozusagen im Voraus zu planen, sodass echte Notfallsituationen möglichst vermieden werden.

Zum Beispiel Laura

Wie zum Beispiel bei Laura: Das 7-jährige Mädchen litt an einem Kopf-Hals-Tumor, genauer an einem Rhabdomyosarkom. Im Verlauf der Erkrankung hatte der Tumor sich so weit ausgebreitet, dass sie auf dem rechten Auge erblindet war. Das Wachstum des Tumors war nicht aufzuhalten, und es stand zu befürchten, dass er über den oberen Gaumen in die Mundhöhle einwachsen würde. Damit bestand das Risiko einer massiven Einblutung in den Rachen mit resultierender akuter Erstickungsgefahr. Klassischerweise erfolgt in einer solchen Situation die Verlegung in eine Kinderklinik, um bei einer akuten Blutung die verängstigte Patientin auf der Intensivstation versorgen zu können. Doch das hätte bedeutet, dass Laura ihre letzten Lebenstage nicht zuhause mit ihrer Familie und ihrem geliebten Hund hätte verbringen können.

In der damaligen Situation hat das betreuende SAPPV-Team nach intensiver Rücksprache mit den Eltern einen Weg gefunden, Laura – ihrem eigenen Wunsch entsprechend – bis

zu ihrem Tod zuhause zu versorgen und die beschriebene Notfallsituation so gut vorzubereiten, dass die Versorgung auch in dieser kritischen Situation zuhause möglich war. Doch selbst bei bester Unterstützung durch das ambulante Palliativteam fühlen sich nicht alle Eltern in einer solchen Krise zuhause ausreichend sicher. Wären die Eltern unsicher geworden, gäbe es für Laura heute die Möglichkeit stationär aufgenommen zu werden, und zwar in eine Umgebung, die weniger an ein Krankenhaus als an ein Zuhause auf Zeit erinnert. In jedem der 8 Zimmer des Kinderpalliativzentrums können beide Elternteile bei ihrem Kind übernachten. Darüber hinaus gibt es zwei Elternapartements, ebenso ein großes Wohnzimmer, in dem auch Geschwister spielen können.

Ringens um die richtige Entscheidung

Ein multiprofessionelles Team sorgt dafür, dass das Kind in seiner letzten Lebensphase nur so viel Fremdbestimmung erleben muss wie unbedingt nötig und so viel wie möglich entspannte Zeit mit Eltern und Vertrauten



verbringen kann. Das Team besteht aus Kinderärzten, Krankenschwestern, Physiotherapeuten, Sozial- und Heilpädagoginnen und Psychologinnen, die zusätzlich in Palliativversorgung ausgebildet sind, sowie auch zwei Seelsorgerinnen, die, so Führer, „ein sehr offenes Seelsorgekonzept“ vertreten. 8 Kinder können auf der Station gleichzeitig betreut werden. Im ersten Jahr wurden 80 junge Patienten mit lebensverkürzenden Erkrankungen dort versorgt. Manche blieben nur 2 Tage, einige mehrere Monate lang. Und 90% dieser Kinder konnten in gebessertem Zustand wieder nach Hause entlassen werden.

Die Arbeit im Kinderpalliativzentrum ist für alle Teammitglieder eine besondere Herausforderung. Die emotionale Belastung ist erheblich, zudem sind viele der Kinder beatmet, was einen hohen medizinischen und pflegerischen Aufwand erfordert. Monika Führer stellt fest: „Unsere Teammitglieder machen eine hervorragende Arbeit, die trotz aller Belastungen immer wieder als sehr bereichernd empfunden wird.“ Nicht vergessen dürfe man, dass an diesem Ort Kinder sterben, dass jede Therapieentscheidung ein Ringen um den richtigen Weg mit einer sehr großen Verantwortung sei.

Familien in Extremsituationen

Hinzu kommt, dass die gesamte Familie des Patienten sich in einer absoluten Extremsituation befindet und häufig ihrerseits Hilfe benötigt. „Manchmal“, so Führer, „machen wir vielfältige Unterstützungsangebote, müssen aber erkennen, dass dies nicht ausreicht.“ Im Verlauf der schweren Erkrankung ihrer Kinder kann die Belastung der Angehörigen so groß werden, dass möglicherweise auch eine körperliche oder psychische Erkrankung auf Seiten der Eltern entsteht. „Das sind Situationen, da sind wir dringend auf die Kooperation mit Therapeuten und

den Kollegen aus der Erwachsenenmedizin angewiesen“, unterstreicht Monika Führer.

Auf dieser Station ist den Ärzten und auch allen anderen Mitgliedern des Teams bewusst, dass es nicht mehr um Kuration, sondern um Palliation geht. Im Kinderpalliativzentrum gelten andere Erfolgskriterien: Es geht darum, das krankheitsbedingt verkürzte Leben zu einem möglichst guten Leben zu machen. „Worüber wir uns allerdings sehr freuen“, so Führer, „ist die Erfahrung, dass viele Kinder durch gute Symptombehandlung ihre Prognose zum Teil um Jahre überleben.“ In diesem Bemühen kann es auch schon einmal geschehen, dass der emotionale Bezug der Teammitglieder zu Patienten und Angehörigen sehr eng wird. Supervision für das gesamte Team und auf Wunsch auch Einzel-supervision finden deshalb regelmäßig statt.

Finanzierungsgespräche mit Kostenträgern

Im Kinderpalliativzentrum geht es offensichtlich sehr professionell und gleichzeitig achtsam und warmherzig zu. Wie ist eine solche beispielhafte Versorgung finanziert? Monika Führer sieht dazu dringenden Gesprächsbedarf. „Es gibt die ganz normalen Fallpauschalen, die als Finanzierungsinstrument für die Palliativmedizin grundsätzlich ungeeignet sind, und ein Zusatzentgelt für die multiprofessionelle Palliativbetreuung, über das jedoch der hohe personelle Aufwand nicht annähernd zu finanzieren ist.“ Zudem sei die Arbeit mit den Familien im beschrie-

benen Umfang aus diesen Mitteln nicht zu finanzieren. Keine Krankenversicherung bezahle beispielsweise eine Heilpädagogin, die sich nicht nur mit dem Patienten beschäftigt, sondern auch dessen Geschwister in die Betreuung mit einbezieht und so die Eltern enorm entlastet. Ohne die massive Unterstützung durch die Spenden aus dem Förderverein wären solche Angebote nicht möglich.

Monika Führer ist davon überzeugt, dass mit den Kostenträgern Gespräche über die weitere Finanzierung des Zentrums notwendig sind. Und sie wünscht sich einen ähnlich intensiven Austausch und konstruktiven Verlauf wie bei der SAPPV-Einführung vor 8 Jahren. Anders als vielleicht mancher Krankenversicherungsrepräsentant befürchtet, müssen solche Gespräche nicht in eine Zunahme unvorhersehbarer Zusatzausgaben münden, so Führer. In Südbayern sei sicher kein zweites Kinderpalliativzentrum notwendig. Die verfügbaren 8 Betten reichten für die stationäre Versorgung völlig aus.

Forschung und Lehre

Das Kinderpalliativzentrum ist nicht zufällig als Einrichtung der LMU entstanden; denn gerade im Bereich Kinderpalliativmedizin gibt es Führer zufolge großen Forschungsbedarf: *Advanced Care Planning* – unter anderem also die Versorgungsplanung in zu erwartenden Risikosituationen – ist ein Thema, mit dem man sich nun im Rahmen eines BMBF-Forschungsprojektes beschäftigt. Mittlerweile ist das Team des Kinderpalliativzentrums auch in der studentischen Ausbildung engagiert und bietet für Kinderärzte spezielle Weiterbildungsmodulare für pädiatrische Palliativmedizin.

Weitere Infos unter www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderpalliativzentrum



6. Patiententag 2017

Brücken bauen

zwischen Experten und Patienten



Etwa 400 Menschen mit Krebs, ihre Angehörigen und Freunde, aber auch Ärzte waren Anfang April der Einladung des Tumorzentrums München und der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V. zum Gesundheitsgespräch im Hörsaalgebäude des Klinikums recht der Isar gefolgt. Was kann ich selbst für mein Wohlbefinden tun? Mögliche Antworten auf diese Frage standen im Mittelpunkt der Veranstaltung. Als regelrechter Brückenbauer zwischen den Experten und dem interessierten Publikum erwies sich Werner Buchbauer, heute Vizepräsident der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V. und zuvor Leiter des Gesundheitsressorts im Bayerischen Rundfunk.

Dass der wichtigste Inhaltsstoff der diätetisch genutzten Gelbwurz, das Curcumin, auch in der Tumorthherapie eingesetzt werden kann, machte Professorin Beatrice Bachmeier deutlich. Insgesamt wurde wieder einmal deutlich, dass gesunde Ernährung, Bewegung, die Spaß macht, und echte Entspannung auch für Menschen mit Krebs die tragenden Säulen für Gesundheit und Wohlbefinden sind.

Spiritual Care

Stiftungsprofessur wiederbesetzt

Nach rund zweijähriger Vakanz ist zum 1. Mai 2017 die Stiftungsprofessur für *Spiritual Care* an der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin des Klinikums der Universität München wieder besetzt worden. Die Ludwig-Maximilians-Universität hat den Religionspsychologen Constantin Klein (40) auf die Professur berufen.



maßen Potenziale wie auch Risiken von Religiosität und Spiritualität in den Blick nehmen.

Professorin Claudia Bausewein, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Palliativme-

dizin am LMU-Klinikum in Großhadern, begrüßt die Berufung des neuen Kollegen und seine Projektideen: „Wir in der Palliativmedizin freuen uns sehr, dass es gelungen ist, die Professur nun endlich wieder zu besetzen. Mit Constantin Klein haben wir einen kompetenten und tatkräftigen Partner hinzugewonnen und freuen uns auf die Zusammenarbeit. Spiritualität ist eine wichtige Dimension in der Betreuung leidender und schwer kranker Patienten und hat daher für uns in der Palliativmedizin eine besondere Bedeutung.“

Zu Kleins Forschungsfeldern gehört insbesondere die Untersuchung des Verhältnisses von Religiosität und Spiritualität zu Gesundheit und Krankheit. Daher möchte Klein *Spiritual Care* auch nicht exklusiv auf die Begleitung sterbender Patienten beschränkt wissen, sondern als grundlegende Dimension der Betreuung von der Geburt bis zum Lebensende verstehen und dabei gleicher-

Vorstellung neuer Manuale im Herbst

Knochentumoren und Weichteilsarkome

Die 6. Auflage des Manuals „Knochentumoren und Weichteilsarkome“ wird am Mittwoch, den 27. September 2017 am Campus Großhadern im Rahmen eines Symposiums präsentiert. Herausgegeben wird das Manual von der Projektgruppe Knochentumoren und Weichteilsarkome unter der Leitung von Herrn Professor Lars Lindner.

Mammakarzinome

Die 16. Auflage des Manuals „Mammakarzinome“ wird am Samstagvormittag, den 21. Oktober 2017 am Campus Großhadern im Rahmen eines interdisziplinären Symposiums vorgestellt. Das Manual wird von der Projektgruppe Mammakarzinome unter der Leitung von Herrn Dr. Ingo Bauerfeind neu aufgelegt.

Endokrine Tumoren

Die 4. Auflage des Manuals „Endokrine Tumoren“ wird am Mittwoch, den 8. November 2017 am Campus Großhadern im Rahmen eines Symposiums der Öffentlichkeit vorgestellt. Das Manual wird von der Projektgruppe Endokrine Tumoren unter der Leitung von Herrn Professor Heinrich Fürst herausgegeben.

Nähere Infos zu den drei Veranstaltungen finden sich auf der Homepage des Tumorzentrums München: www.tumorzentrum-muenchen.de.

Alle Manuale | TZM

■ Endokrine Tumoren

3. Auflage 2013, 246 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-080-4

■ 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

5. Auflage 2011, 168 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-033-0

■ 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

15. Auflage 2015, 396 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-178-8

■ 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

„Dichotome Erklärungsmuster

greifen in der Immuntherapie zu kurz“

■ Die diesjährige *Immunotherapy of Cancer Conference* fand Ende März in der Moldau-Metropole Prag und damit zum ersten Mal außerhalb von München statt. Im beeindruckenden Kongresszentrum der Hauptstadt Tschechiens trafen sich etwa 600 Ärzte und Wissenschaftler, um sich über klinische und translationale Forschungsergebnisse zur Immuntherapie gegen Krebs auszutauschen. Volkmar Nüssler und Sebastian Kobold sind Mitglied im *Scientific Committee* des Kongresses. Im Gespräch mit Ludger Wahlers berichten sie unter anderem über mehr oder weniger einfache Erklärungsmuster in der Immuntherapie.



Interview mit Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold und Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler anlässlich des ITOC-4

■ Hat sich für das ITOC-Meeting der Ausflug nach Prag gelohnt?



Kobold: Wir haben auf jeden Fall eine Menge gelernt; nicht nur fachlich, sondern auch in Sachen Kongressorganisation.



Nüssler: Nun, zunächst mal waren wir von der Qualität des Prager Kongresszentrums sehr angetan. Alles lief sehr professionell, wir haben uns dort sehr wohl gefühlt.

Aber?

Nüssler: Wir hatten mit mehr jungen Teilnehmern aus den Forschungseinrichtungen der Region gerechnet. Insgesamt war die Resonanz der Wissenschaftler und Ärzte vor Ort zwar nicht schlecht, aber wir hatten in erster Linie Instituts- und Klinikleiter beim Kongress, die wirklich im Labor tätigen Kolleginnen und Kollegen waren deutlich unterrepräsentiert.

■ Über die Gründe können Sie wahrscheinlich nur spekulieren?

Nüssler: Darüber haben wir in der Organisationskommission ausführlich diskutiert. Klar ist jedenfalls, dass wir die jüngeren Zielgruppen bei künftigen Meetings eindeutiger ansprechen werden.

■ Kommen wir zu den inhaltlich wichtigen Fragen. Welche praktischen Neuigkeiten waren für Sie wichtig?

Kobold: Die Kombinationstherapie aus PD-1-Inhibitor und CTLA4-Inhibitor ist für Melanom-Patienten sicher ein riesen-großer Fortschritt, wenngleich die Toxizitäten nach wie vor ein sehr sorgfältiges Monitoring erforderlich machen. Insgesamt gesehen nimmt die Zahl der Indikationen, in denen die PD-1- und PD-L1-Blockade eine Rolle spielen, ebenso zu wie die Zahl der verfügbaren Präparate. Das ist insgesamt begrüßenswert, könnte für Kliniker allerdings irgendwann un-

übersichtlich werden. Denn es ist nicht zu erwarten, dass zwei Checkpoint-Inhibitoren, die dasselbe Target adressieren, gegeneinander geprüft werden.

■ Vor Toxizitäten wird häufig gewarnt, gleichzeitig kann man auf Kongressen den Eindruck gewinnen, dass speziell Grad-3/4-Nebenwirkungen unter Immuntherapie seltener sind als unter Chemo- oder zielgerichteter Therapie.

Kobold: Das gilt vor allem für die Therapie mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren allein, nicht für die Kombinationstherapie, erst recht nicht für die Kombination von PD-1-/PD-L1- mit CTLA4-Inhibitoren. Klinisch ist es im Zweifelsfall deshalb wichtig, die Therapiezeiten so zu wählen, dass Patienten auch nachbeobachtet werden können. Entscheidend ist es auch, Patienten für Nebenwirkungen zu sensibilisieren und sie aufzufordern, sich – gleich zu welcher Tages- oder Nachtzeit – lieber einmal zu viel als zu wenig an

A series of six circular icons arranged in a diagonal line from bottom-left to top-right. The icons are: 1. Lungs (blue circle), 2. Skin cross-section (orange circle), 3. Kidneys (dark purple circle), 4. Head profile (yellow circle), 5. Bladder (teal circle), and 6. A drop of liquid (red circle).

**Jetzt auch zugelassen
beim fortgeschrittenen
Urothelkarzinom***

- Bereits mehr als 10.000 Patienten in Deutschland behandelt²**

 Bristol-Myers Squibb

OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentensäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** **Melanom:** OPDIVO® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):** OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. **Nierenzellkarzinom (RCC):** OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. **Klassisches Hodgkin-Lymphom (CHL):** OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert. **Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN):** OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). **Urothelkarzinom:** OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Weitere Hinweise:** Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformation für Ipilimumab. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können. **Nebenwirkungen: Sehr häufig: Nivolumab-Monotherapie:** Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit, Hautausschlag, Juckreiz, Müdigkeit, Hypokaliämie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkaliämie, Hyperkalzämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Veränderung der Laborwerte. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Hypothyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Kolitis, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Juckreiz, Arthralgie, Müdigkeit, Pyrexie, Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Veränderung der Laborwerte. **Häufig: Nivolumab-Monotherapie:** Infektionen der oberen Atemwege, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Hypothyreose, Hypertyreose, Hyperglykämie, verminderter Appetit, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Hypertonie, Pneumonitis, Dyspnoe, Husten, Stomatitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation, trockener Mund, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Muskels- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Hypomagnesiämie, Hypernaträmie, Gewichtsverlust. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Eosinophilie, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Hypertyreose, Thyroiditis, Hyperglykämie, Dehydrierung, Hepatitis, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Uveitis, verschwommenes Sehen, Tachykardie, Hypertonie, Pneumonie, Lungenembolie, Dyspnoe, Husten, Stomatitis, Gastritis, Obstipation, trockener Mund, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Urtikaria, Muskels- und Skelettschmerzen, Nierenversagen, Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hypernaträmie, Gewichtsverlust. **Gelegentlich: Nivolumab-Monotherapie:** Pneumonie, Bronchitis, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Dehydrierung, metabolische Azidose, Hepatitis, Polyneuropathie, Uveitis, verschwommenes Sehen, trockene Augen, Tachykardie, Pleuraerguss, Kolitis, Pankreatitis, Erythema multiforme, Psoriasis, Rosazea, Urtikaria, rheumatische Polymyalgie, Arthritis, tubulointerstielle Nephritis, Nierenversagen, Schmerzen, Schmerzen in der Brust. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Bronchitis, Sarkoidose, diabetische Ketoazidose, Diabetes mellitus, Guillain-Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Enzephalitis, Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Myokarditis, Pleuraerguss, Pankreatitis, Darmparafformation, Duodenitis, Psoriasis, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Arthritis, Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse, tubulointerstielle Nephritis, Schmerzen in der Brust. **Selten: Nivolumab-Monotherapie:** Histiozytär nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Lymphadenitis), Eosinophilie, anaphylaktische Reaktion, Diabetes mellitus, diabetische Ketoazidose, Cholestase, Guillain-Barré-Syndrom, Dermelinisierung, myasthenes Syndrom, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Enzephalitis, Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Myokarditis, Vaskulitis, Lungeninfiltration, Gastritis, Zwölffingerdarmgeschwür, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Myopathie, Myositis, Rhabdomyolyse. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom. **Nicht Bekannt: Nivolumab-Monotherapie:** Abstoßung eines soliden Organtransplantats. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Abstoßung eines soliden Organtransplantats.

Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 3DH, Vereinigtes Königreich. Stand des Textes: v9 aktuelle Fachinformation.

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



eine spezialisierte Ambulanz oder Klinik zu wenden, wenn sie den Verdacht auf eine Nebenwirkung haben. Es besteht allerdings kein Anlass zur Panik. Onkologisch tätige Ärzte haben es gelernt, mit den teilweise gravierenden Nebenwirkungen und Langzeitnebenwirkungen von Polychemotherapien umzugehen, sind also erfahren im Nebenwirkungsmanagement. Man muss nur wissen, dass bei der Immuntherapie andere, sprich hauptsächlich autoimmun vermittelte Nebenwirkungen auftreten können.

■ **Der CTLA4-Inhibitor Ipilimumab verursacht schwerere Nebenwirkungen als PD-1- und PD-L1-Inhibitoren, weil er vorzugsweise in der Priming-Phase im Lymphknoten wirkt. Stimmt das so?**

Kobold: So wird es gern in Übersichtsarbeiten dargestellt, weil es eingängig und

leicht zu merken ist. Richtig ist daran, dass die Liganden für CTLA4, also die Co-Stimulationsantigene CD80 beziehungsweise CD86 in der Peripherie sehr viel weniger häufig vorkommen als in den Lymphknoten. Daraus kann man schließen, dass Ipilimumab als CTLA4-Antikörper vorzugsweise in oder an Zellen wirkt, die im Lymphknoten lokalisiert sind. Und weil es sich dort um die Priming-Phase handelt, kann man auch postulieren, dass die Nebenwirkungen stärker sind als wenn die Checkpoint-Blockade vorzugsweise in der Peripherie geschieht.

■ **Und das ist ja bei PD-1- beziehungsweise PD-L1-Inhibitoren der Fall.**

Kobold: Ja und nein. Tatsächlich ist es so, dass PD-1 und PD-L1 nicht nur auf Immun- beziehungsweise Tumorzellen

in der Peripherie, sondern auch auf Zellen in den Lymphknoten sehr häufig vorkommen. Nach dem gängigen Erklärungsmuster müssten also auch PD-1- und PD-L1-Inhibitoren ähnlich schwere Nebenwirkungen verursachen wie CTLA4-Inhibitoren. Tun sie aber nicht. So ein einfaches dichotomes Erklärungsmuster greift leider zu kurz, auch wenn es zunächst sehr überzeugend klingt.

■ **Warum aber machen PD-1- und PD-L1-Inhibitoren so viel weniger Nebenwirkungen?**

Kobold: Das ist meines Erachtens nach wie vor nicht verstanden. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass ein CTLA4-Inhibitor, also der Antikörper Ipilimumab, mehr tut, als nur die Blockade der Co-Stimulation aufzuheben. Ipilimumab könnte zusätzlich auch immunsuppressiv wirkende regulatorische T-Zellen depletieren und damit stärkere autoimmune Nebenwirkungen verursachen. Verschiedene Arbeitsgruppen haben dazu Daten veröffentlicht. Ipilimumab löst die Immunbremse sozusagen zweifach und hat vermutlich deshalb mehr Nebenwirkungen als PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren allein.

■ **Sie sagten anfangs, dass die Zahl der Indikationen für die Checkpoint-Inhibition immer weiter zunimmt. Eigentlich heißt es doch, dass diese Therapie nur bei Tumoren mit hoher Mutationslast wirksam ist, weil das Immunsystem nur bei hoher Mutationsrate in der Lage ist, den Tumor als etwas zu Bekämpfendes zu „erkennen“.**

Kobold: Auch hier gilt, dass die rein dichotome Betrachtungsweise „hohe Mutationslast gleich hohe Ansprechrates“ und umgekehrt zu kurz greift. Hohe Mutationslast ist ein Indikator für ein wahrscheinliches Ansprechen, aber wenn Sie entsprechende Daten genau anschauen, dann wird klar, dass in Gruppen mit niedriger Mutationslast eine signifikante Zahl an Respondern zu finden ist und in

Posterpreisträger beim ITOC-4

Auch in diesem Jahr hat das Tumorzentrum München Preise für herausragende Posterbeiträge gestiftet. Da zwei dritte Preise vergeben wurden, wurden vier junge Forscherinnen und Forscher ausgezeichnet.

Erster Preis

Célia Jacobberger-Foissac

Laboratory of Conception and Application of Bioactives Molecules, Illkirch-Grattenstaden, France

“Development of a novel immunotherapy with Toll-like and Nod-like receptors synergy for targeted cancer therapy”

Zweiter Preis

Johannes Laengle

Medical University of Vienna, Austria

“GBP1 expression in colorectal cancer liver metastasis associates with increased CD8+ lymphocyte invasion and confers better prognosis”

Dritte Preise

Felicita Rataj

Klinikum der Universität München, Germany

“Preclinical characterization of a PD-1-CD28 fusion receptor for T cell-based immunotherapy of Non-Hodgkin Lymphoma”

Michael Ruzicka

Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany

“Immunotherapy targeting RIG-I in a mouse model of acute myeloid leukemia”

Gruppen mit hoher Mutationslast auch eine signifikante Zahl von Non-Respondern existiert. Das heißt: Wenn man den Cutoff-Wert für einen Behandlungsversuch zu hoch legt, läuft man immer Gefahr, einer Reihe von Patienten ein Verfahren vorzuenthalten, von dem sie profitieren würden. In Bezug auf die PD-1-/PD-L1-Blockade gibt es kaum eine Tumorart, die nicht zumindest in geringem Maße anspricht. Bei CTLA4 ist das natürlich anders.

■ **Aber klinisch sind Unterschiede im Ansprechen ja durchaus relevant. Wenn die Mutationslast kein hinreichendes Kriterium für solche Unterschiede darstellt, wie forscht man dann systematisch? Geht es dann einfach nach *trial and error*?**

Kobold: In gewisser Weise ja. Ganz praktisch untersucht man zunächst nach einer Art Basket-Verfahren, schließt also alle Patienten ein. Dort, wo sich Aktivität detektieren lässt, initiiert man dann eine zusätzliche Studie.

■ **Das hört sich sehr langwierig an.**

Kobold: Das ist es auch. Aber trotzdem gibt es ja mittlerweile eine ziemlich lange Liste mit unzweifelhaften respektive in Deutschland und Europa zugelassenen Indikationen für eine Immun-Checkpoint-Blockade. Dazu gehören das maligne Melanom, das Nierenzellkarzinom, das nicht kleinzellige Lungenkarzinom und übrigens auch das Hodgkin-Lymphom, das eine extrem niedrige Mutationslast hat, bei dem aber fast alle Zellen PD-L1 exprimieren und das deshalb ein echter Sonderfall ist. Bei Kopf-Hals-Tumoren sprechen Plattenepithelkarzinome gut an – die sind meist rauch- oder alkoholgetrieben und haben eine hohe Mutationslast. Auch bestimmte Kolonkarzinome sprechen auf eine Immuntherapie gut an, nämlich die Mikrosatelliten-instabilen Karzinome, die sich ebenfalls durch eine hohe Mutationslast auszeichnen. Positive Daten gibt es schließlich noch beim

Magenkarzinom, beim hepatozellulären und beim ösophagealen Karzinom und auch beim Merkelzellkarzinom. Beim tripelnegativen Mammakarzinom ruhen viele Hoffnungen auf der Kombination von Immun- und Chemotherapie.

■ **Herr Professor Nüssler, ist die Immuntherapie ein ähnlicher Fortschritt wie vor 60, 70 Jahren die Einführung der Chemotherapie?**

Nüssler: Ich glaube zumindest, dass es in der Geschichte der Krebstherapie wenig gibt, das sich mit der Immuntherapie vergleichen lässt. Es gab vor einigen Jahren das Konzept der Anti-Angiogenese, aber das ist mit Ausnahme von Bevacizumab einigermaßen verpufft. Die zielgerichtete Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren hat einen sehr hohen Stellenwert, allerdings wirken TKI meist nur sehr selektiv bei kleinen, exakt definierten Gruppen. Ja, man kann die Immuntherapie, wie wir sie seit etwa 3 Jahren klinisch anwenden, durchaus vergleichen mit dem Beginn der Chemotherapie. Auch damals, zu Zeiten von Sidney Farber, haben sich die Therapiemöglichkeiten exponentiell vermehrt. Und hätte man seinerzeit alle möglichen Kombinationen ausprobieren wollen, hätte das 100 Jahre gedauert. In dieser Situation sind wir heute wieder: Wir haben ein wachsendes Armamentarium und immer mehr Situationen, in denen man es wirksam anwenden kann. Was am Ende des Tages davon übrig bleibt, bleibt abzuwarten. Denn wir können sicher sein, dass ständig neue Medikamente mit neuen Wirkmechanismen auf den Markt kommen.

Herr Professor Nüssler, Herr Dr. Kobold, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.



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

Knochentumoren / 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

Multiplies 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

KLARTEXT

In dieser Rubrik stellen wir Ihnen regelmäßig wichtige Neuzulassungen aus Hämatologie und Onkologie vor, und zwar von unabhängigen Autoren und ohne jeglichen Einfluss der Herstellerfirmen. Dem Tumorzentrum München liegt daran, Ihnen validierte Informationen aus erster Hand zukommen zu lassen.

Klartext



Palbociclib (Ibrance®)

Palbociclib ist in Deutschland und Europa seit November 2016 zu-

gelassen zur Therapie des metastasierten Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Mammakarzinoms.

Unsere Expertin Dr. med. Rachel Würstlein ist Oberärztin in der Frauenklinik des Klinikums der Universität München sowie geschäftsführende Oberärztin des Brustzentrums der Universität. Sie gibt einen Überblick zum Stellenwert des Präparates.

1. Wie wirkt Palbociclib?

Palbociclib inhibiert beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom die Phosphorylierung von Rb (Retinoblastomprotein) durch den beim Mammakarzinom aktivierten Komplex aus Cyclin D1 und den Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6. Es wird deshalb als CDK4/6-Inhibitor bezeichnet. Palbociclib hemmt so die Zellzyklusprogression von der G1- in die S-Phase. Damit verlangsamt die Substanz das Wachstum der Hormonrezeptor-positiven Brustkrebszellen.

Eingesetzt wird Palbociclib beim metastasierten Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Mammakarzinom in Kombination mit Aromataseinhibitoren oder Fulvestrant, bei prämenopausalen Patientinnen zusätzlich mit GnRH-Analoga. Die Ergebnisse zu zwei weiteren CDK4/6-Inhibitoren – Ribociclib und Abemaciclib – bestärken den Stellenwert dieser neuen Therapieform. Bisher ist Palbociclib die einzige zugelassene Substanz dieser Klasse. Palbociclib ist in drei Dosierungen (75, 100, 125 mg) verfügbar und wird alle 28 Tage von Tag 1 bis Tag 21 eingenommen.

2. Wie groß ist der zu erwartende Nutzen für Patienten?

Palbociclib wurde in zwei Phase-III-Studien, der Paloma-1- sowie der Paloma-3-Studie, untersucht, und zwar bei Frauen mit metastasiertem Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Brustkrebs. Primäres Studienziel war jeweils die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS).

In der ersten Studie mit 521 Patientinnen wurde entweder Palbociclib plus Fulvestrant oder Placebo plus Fulvestrant (bei prämenopausalen Frauen zusätzlich GnRH-Analoga) verabreicht. Das PFS in der Palbociclib-Gruppe betrug median 11,2 Monate, in der Placebo-Gruppe dagegen nur 4,6 Monate.

An der zweiten Studie nahmen 666 postmenopausale Frauen mit metastasiertem Brustkrebs teil. Sie erhielten Palbociclib in der Erstlinie, genauer: Palbociclib plus Letrozol oder Placebo plus Letrozol. In der Palbociclib-Gruppe betrug das mediane PFS 24,8 Monate, in der Placebo-Gruppe 14,5 Monate.

Der besondere Nutzen dieser neuen Substanzklasse liegt zudem in der hohen Lebensqualität bei gut beherrschbarem Nebenwirkungsprofil für die Patientin in der metastasierten Situation. Aktuelle Lebensqualitätsdaten bestätigen den Vorteil aus Patientensicht.

3. Gibt es Patientengruppen, bei denen das Präparat besonders gut wirkt?

Palbociclib wirkt ausschließlich bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Tumoren. Die Wirkung ist in allen Subgruppen nachweisbar, insbesondere auch bei viszeraler Metastasierung. Die Daten sind überzeugend sowohl bei prä- wie postmenopausalen Frauen.

4. Was müssen verabreichende Ärzte besonders beachten?

Voraussetzung für die Therapieeinstellung auf Palbociclib ist eine gute Adhärenz der Patientin unter oraler Medikation mit festen Einnahme-Intervallen und einer gegebenenfalls notwendigen Dosisanpassung. Studien wie PRECYCLE suchen Ansätze, diese Adhärenz im Routine-Einsatz von Palbociclib zu optimieren.

Notwendig sind regelmäßige Blutbildkontrollen und daraus resultierende Dosisanpassungen. Daher sollte die Substanz nur in erfahrenen Zentren/Praxen eingesetzt werden. Auch die antihormonelle Basismedikation (Aromatasehemmer, GnRH-Analoga, Fulvestrant) mit ihren Kontraindikationen muss berücksichtigt werden (zum Beispiel Antikoagulation bei intramuskulären Gaben).

Bei prämenopausalen Patientinnen ist die zusätzliche Applikation von GnRH-Analoga erforderlich. Besondere Hinweise auf Wechselwirkungen zum Beispiel mit Grapefruit, Johanniskraut, aber auch mit Medikamenten zum Magenschutz sind in der Fachinformation berücksichtigt.

5. Welche unerwünschten Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Wir klären Patientinnen vor allem auf über Blutbildveränderungen (Neutro-/Leukopenie, Anämie, Thrombopenie), Infektionen, Alopezie, Stomatitis, Hautausschläge, Diarrhö und Fatigue. Das Neutropenierisiko ist eine sehr häufige schwere Nebenwirkung ohne subjektive Beeinträchtigung. Schwere Infektionen entwickeln sich allerdings nur selten. Vor Therapiestart sollte die kardiale Funktion eingestellt sein.

6. Wie lange muss das Präparat angewandt werden?

Palbociclib kommt zum Einsatz in den oben genannten Kombinationsmöglichkeiten bis zum Progress unter der entsprechenden regelmäßigen onkologischen Überwachung und muss bei hoher Toxizität gegebenenfalls abgesetzt werden.

7. Wie hoch sind die Therapiekosten?

Etwa 5400 Euro pro Monat sowie zusätzlich die Kosten für die Begleitmedikation (Aromatasehemmer, Fulvestrant und gegebenenfalls GnRH-Analoga).

Palbociclib zeichnet sich aus durch eine relevante Verlängerung des PFS (*first line*: 10 Monate) und wurde daher trotz noch ausstehender Daten zum Gesamtüberleben im November 2016 zugelassen. Die breite Kombinationsmöglichkeit, sein bei prä- und postmenopausalen Frauen möglicher Einsatz, die subgruppenunabhängigen Erfolgsraten sowie die hohe Lebensqualität machen die Substanz in der Erstlinienkombination, aber auch in späteren Linien zum neuen Standard für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom.

Entsprechende Empfehlungen finden sich auch in nationalen wie internationalen Leitlinien (www.ago-online.de). Die Hauptnebenwirkung Neutropenie ist durch erfahrenes onkologisches Management unter der Voraussetzung einer guten Patienten-Adhärenz durch entsprechende Intervall- und Dosisanpassungen beherrschbar. Immer wichtiger wird die Frage der Biomarkersuche und der optimalen Therapiesequenz zur Therapieindividualisierung bei metastasiertem Brustkrebs.

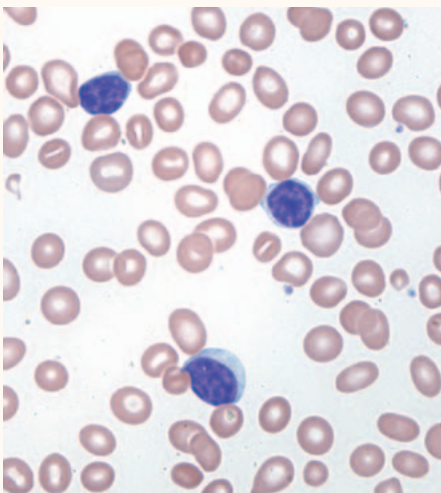


Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Der Antikörper Obinutuzumab ist in Deutschland und Euro-

pa bereits seit Juli 2014 als Gazyvaro® zugelassen, und zwar zur Therapie von nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) bei Patienten, die für eine Fludarabin-haltige Therapie nicht geeignet sind, sowie zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Rituximab-haltige Therapie nicht angesprochen haben oder innerhalb von 6 Monaten nach dieser Behandlung progredient werden.

Unsere Experten **Prof. Dr. med. Martin Dreyling** und **Dr. med. Till Seiler** von der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München geben einen Überblick zu den Charakteristika des Präparats.



1. Wie wirkt Obinutuzumab?

Obinutuzumab ist ein sogenannter Typ-II-CD20-Antikörper. Durch das differente Bindungsverhalten kommt es im Gegensatz zu Rituximab nicht zu einer Aggregation von CD20 in lipid rafts, sondern zu einer homotypischen Zellaggregation. Dadurch scheint Obinutuzumab eine höhere direkte Zytotoxizität zu besitzen, allerdings eine geringere Aktivierung des Komplementsystems. Durch ein sogenanntes Glycoengineering des Fc-Anteils hat der Antikörper eine erhöhte Affinität für den Fcγ-Rezeptor IIIa. Dadurch kommt es zu einer verstärkten Aktivierung von Effektorzellen.

2. Wie groß ist der zu erwartende Nutzen für Patienten?

Die Zulassungsstudie bei der CLL untersuchte ein älteres Patientenkollektiv mit deutlicher Komorbidität. In einem dreiarmligen Design wurde eine Monotherapie mit Chlorambucil (Clb) verglichen mit einer Immunchemotherapie mit Rituximab und Clb (R-Clb) sowie Obinutuzumab und Clb (G-Clb). Dabei zeigte sich beim progressionsfreien Überleben (PFS) ein signifikanter Vorteil zugunsten von G-Clb gegenüber R-Clb (28,7 versus 15,7 Monate, HR 0,46, $p < 0,0001$). Im Gesamtüberleben (OS) fand sich kein Unterschied [1].

Beim Follikulären Lymphom (FL) liegen Phase-III-Daten zu Rituximab-refraktären Patienten vor [2]. Behandelt wurden Patienten, die nicht auf eine R-haltige Therapie angesprochen hatten oder ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach der Behandlung erlebt hatten – unabhängig davon, ob das Rezidiv während einer R-haltigen Induktionstherapie oder einer R-Erhaltungstherapie auftrat. Die Patienten erhielten eine Monotherapie mit Bendamustin oder eine Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie. In dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS (25,3 versus 14 Monate, HR 0,52, $p < 0,0001$) und im OS (64 versus 39 Monate, HR 0,58, $p = 0,0061$) zugunsten der Immunchemotherapie.

In der Primärtherapie zeigte sich bei Patienten mit behandlungsbedürftigem, fortgeschrittenem FL ein signifikanter Vorteil der Kombination Obinutuzumab plus Chemotherapie gegenüber Rituximab plus Chemotherapie, jeweils gefolgt von einer Antikörpererhaltungstherapie: das progressionsfreie 3-Jahres-Überleben betrug 80% versus 73,3%, HR 0,66; $p = 0,0012$ [3]. Eine Zulassung für die Primärtherapie ist auf Grundlage dieser Daten zu erwarten.

KLARTEXT

3. Gibt es Patientengruppen, bei denen das Präparat besonders gut wirkt?

Wie bei Rituximab liegt die Stärke von Obinutuzumab nicht in der Monotherapie, sondern in der Kombinationstherapie. CLL-Patienten mit del(17p) oder p53-Mutation sollten allerdings bevorzugt mit einem Inhibitor des BCR-Signalfades therapiert werden.

4. Was müssen verabreichende Ärzte besonders beachten?

Im Gegensatz zu Rituximab zeigt sich unter Obinutuzumab häufiger eine stärkere Ausprägung der Infusionsreaktionen. Diese sind vor allem bei der CLL aufgrund der Ausschwemmung der Lymphomzellen ins Blut häufiger zu erwarten. Daher sollte die erste Gabe unter sorgfältiger Prämedikation und gesplittet über 2 Tage gegeben werden. Gegebenenfalls kann bei sehr hohen Lymphozytenwerten erwogen werden, den ersten Zyklus ohne Antikörper zu verabreichen.

5. Welche unerwünschten Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Neben den erwähnten Infusionsreaktionen kommt es häufiger zu Zytopenien.

6. Wie lange muss das Präparat angewandt werden?

Die Therapiedauer ist vergleichbar mit einer Rituximab-haltigen Therapie. Allerdings wird Obinutuzumab im ersten Zyklus zum Aufdosieren mehrfach gegeben. Eine Erhaltungstherapie ist bei der CLL nicht indiziert.

7. Wie hoch sind die Therapiekosten?

Die Therapiekosten von Obinutuzumab betragen pro Einzeldosis etwa 3996 Euro und liegen damit über denen von Rituximab, wo eine Dosis für einen Patienten mit 2 m² Körperoberfläche mit 3066 Euro zu veranschlagen ist.

Obinutuzumab ist in der Kombination mit Chlorambucil eine gut verträgliche Therapie bei älteren Patienten mit CLL. Die bisher eng gefasste Zulassung beim Rituximab-refraktären FL wird durch die Ergebnisse der Gallium-Studie ausgeweitet werden.

Literatur:

- Goede V, et al. (2014) Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New Engl J Med* 370:1101-1110
- Sehn L, et al. (2016) Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17(8):1081-1093
- Marcus R, et al. (2016) Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study. *Blood, ASH annual meeting abstract #6*



Erste zielgerichtete Erhaltungstherapie

GETESTET
auf BRCA
THERAPIERT
mit Lynparza*

*Lynparza beim Platin-sensitiven Ovarialkarzinom-Rezidiv mit BRCA Mutation

Verlängert das PFS auf 11,2 Monate¹
Orale, gut verträgliche Therapie¹
Erster zugelassener PARP-Inhibitor²

LynparzaTM
olaparib

¹ Ledermann J et al. *Lancet Oncol* 2014; 15 (8): 852-61.
² Fachinformation Lynparza, Stand Dezember 2016.

LynparzaTM 50 mg Hartkapseln

⚠ 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.
Wirkstoff: Olaparib. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 50 mg Olaparib. **Sonstige Bestandteile:** Kapselinhalt: Macrogolglycerollaurate (32 EO-Einheiten) (Ph.Eur.), Kapselhülle: Hypromellose, Titandioxid (E171), Gellan Gummi (E418), Kaliumacetat, Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil. Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis. **Nebenwirkungen:** Möglicherweise dringend ärztliche Behandlung ist erforderlich bei folgenden Nebenwirkungen: *Sehr häufig:* Neutropenie, Lymphopenie, Anämie; *Häufig:* Thrombozytopenie. Andere Nebenwirkungen sind: *Sehr häufig:* Kopfschmerzen, Schwindel, verminderter Appetit, Erschöpfung (einschließlich Asthenie), Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie, Dyspepsie, Diarrhö, Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut, Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens. *Häufig:* Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch.
Weitere Hinweise: siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH; 22876 Wedel, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660.
Stand: Dezember 2016. 102615001/16



Cabozantinib (Cabometyx®)

Cabozantinib ist in Deutschland und Europa seit

September 2016 als Cabometyx® zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) zugelassen.

Unser Experte **Prof. Dr. med. Michael Staehler** ist Leiter des Nierentumorzentrums am Klinikum der Universität München. Er gibt einen Überblick zu den Charakteristika des Präparats.

1. Wie wirkt Cabozantinib?

Cabozantinib ist ein kleines Molekül, das mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Cabozantinib hemmt neben den Kinasen der VEGF-Rezeptoren 1–3 auch die Aktivität der Tyrosinkinasen MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein) und AXL (ursprünglich abgeleitet vom griechischen „an- exelektó“ = unkontrolliert).

2. Wie groß ist der zu erwartende Nutzen für Patienten?

Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib wurden in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie untersucht. Patienten (n=658), die ein fortgeschrittenes RCC mit einer Klarzellkomponente aufwiesen und die zuvor mindestens einen VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor (VEGFR-TKI) erhalten hatten, wurden randomisiert (1:1) mit Cabozantinib (n=330) oder Everolimus (n=328) behandelt. Die Patienten konnten schon andere Vortherapien, einschließlich Zytokinen und Antikörper, die gegen VEGF oder den Programmed-Death-1 (PD-1)-Rezeptor beziehungsweise seine Liganden gerichtet sind, erhalten haben.

Patienten in der Cabozantinibgruppe profitierten im Sinne eines verlängerten progressionsfreien Überlebens und auch eines verlängerten Gesamtüberlebens (Abb. 1 und 2).

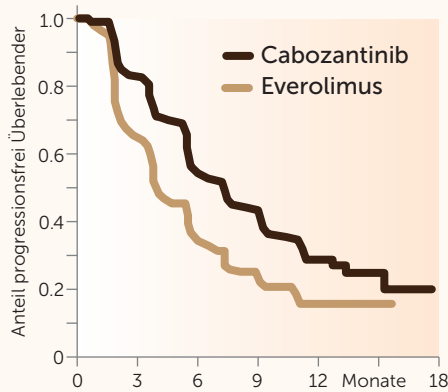


Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben in der Zulassungsstudie für Cabozantinib. Adaptiert nach Choueiri TK, et al.; Lancet Onc. 2016 Jun 5; S1470-2045(16)30107-3.

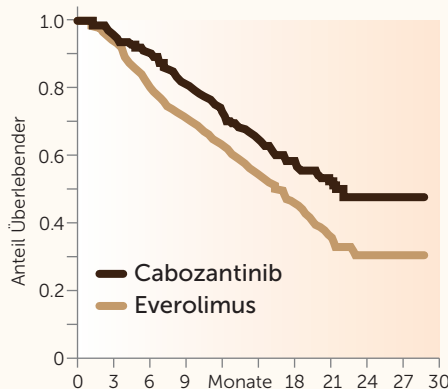


Abbildung 2: Gesamtüberleben in der Zulassungsstudie für Cabozantinib. Adaptiert nach Choueiri TK, et al.; Lancet Onc. 2016 Jun 5; S1470-2045(16)30107-3.

3. Gibt es Patientengruppen, bei denen das Präparat besonders gut wirkt?

Alle Patientengruppen profitieren von Cabozantinib. Besonders hervorzuheben ist der Effekt bei Patienten mit Knochenmetastasen.

4. Was müssen verabreichende Ärzte besonders beachten?

Die Therapie erfolgt analog der bekannten Behandlung mit anderen Multikinase-Inhibitoren. Ein sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement ist erforderlich. Eine temporäre Dosisreduktion auf 40 mg scheint den Erfolg der Therapie nicht zu schmälern.

5. Welche unerwünschten Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind abdominale Schmerzen (3%), Pleuraerguss (3%), Diarrhö (2%) und Übelkeit (2%). Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (die bei mindestens 25% der Patienten auftraten) umfassten Diarrhö (74%), Müdigkeit (56%), Übelkeit (50%), Appetitabnahme (46%), palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom (PPES) (42%), Hypertonie (37%), Erbrechen (32%), Gewichtsabnahme (31%) und Obstipation (25%).

6. Wie lange muss das Präparat angewandt werden?

Die Therapie wird so lange fortgesetzt, bis es zu einem Progress der behandelten Erkrankung kommt, eine Unverträglichkeit besteht oder sonstige klinische Umstände eine weitere Therapie unmöglich machen.

7. Wie hoch sind die Therapiekosten?

Eine Packung Cabozantinib für 30 Tage kostet die gesetzliche Krankenversicherung rund 8500 Euro.

Cabozantinib ist der erste und einzige Multikinase-Inhibitor zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms, der in der Zweitlinie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verlängert und darüber hinaus noch eine Remission bei 57% der Patienten bewirkt. Es hat die höchste Empfehlungsstufe zur Zweitlinientherapie in den Guidelines der EAU, des NCCN, und der ESMO.

STARTEN SIE MIT KEYTRUDA® 1,a,b

www.keytruda.de

Jetzt als einziger PD-1 Inhibitor als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden **NSCLC*** mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) zugelassen.

* Ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, bei Erwachsenen.



a KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

b KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 1\%$) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

1. Fachinformation KEYTRUDA®, Stand Februar 2017.

PD-1: programmiertes Zelltod-Protein 1 (programmed cell death protein 1); 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® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab **Zus.**: Arznei. wirts. Bestand.: -50 mg Pulver: 1 Durchstechfl. enth. 50 mg Pembrolizumab. Nach Rekonstitution enth. 1 ml Konzentrat 25 mg Pembrolizumab, -25 mg/ml Konzentrat: 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab. 1 ml Konzentrat enth. 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestand.**: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbit 80, -25mg/ml Konzentrat **zusätzl.**: Wasser für Injekt.-zwecke. **Anw.**: Als Monother. zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Erw. Als Monother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. Als Monother. zur Beh. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 1\%$) nach vorheriger Chemother. b. Erw. Pat. mit EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen sollten vor Ther. ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgericht. Ther. erhalten haben. **Gegenanz.**: Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. Stillzeit. **Vorsicht bei:** Schwerer Einschränkung. d. Nierenfunkt.; moderater od. schwerer Einschränkung. d. Leberfunkt. Melanom d. Auges. Behandl. nach Risikoabwägung b. Pat. mit: akt. ZNS-Metastasen; ECOG-Performance-Status ≥ 2 ; HIV-, HBV- od. HCV-Infekt.; akt., system. Autoimmunerkrank.; interstit. Lungenkrankh.; einer früheren Pneumonitis, d. system. Kortikoidbehandl. erforderte, 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. erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison od. Äquivalent in entspr. Dosierung); aktiv. Infekt.-erkrank. **Nicht empf.**: Schwangerschaft (Anw. nur, wenn klinisch erforderlich.). **Nebenw.**: **Sehr häufig:** Diarrhö; Übelk. Hautausschlag (erythemat., follikul., general., makulärer, makulo-papulöser, papulöser, juck., vesikul. sowie genital. Hautausschlag.); Pruritus (Urtikaria, papul. Urtikaria, general. sowie genital. Pruritus); Arthralgie. Müdigk./Erschöpfung. **Häufig:** Anämie. Infusionsbedingte Reakt. (Überempf.-keit gg. d. Arzneim., anaphylakt. Reakt., Überempf.-keit u. „Cytokine-Release-Syndrom“ [Zytokinfreisetzung-Syndrom]). Hyperthyreose; Hypothyreose (m. bleib. Folgeschäden b. 2 Pat.). (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.; Mundtrockenhe. Schwere Hautreakt. (exfoliativ. Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativ. Hautausschlag., Pemphigoid, SJS sowie folg. Grad ≥ 3 Nebenw.: Pruritus, Hautausschlag., general. Hautausschlag. u. makulo-papulöser Hautausschlag.); Vitiligo (Hautdepigmentier., Hauthypopigmentier. sowie Hypopigmentier. d. Augenlids); 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, Polyarthrit. sowie Gelenkguss). Asthenie; Ödeme (periphere Ödeme, generalisierte Ödeme, Überwässerung, Flüssigkeitsretention, Augenlid- u. Lippenödeme, Gesichtsoedeme, lokalisierte Ödeme sowie periorbitale Ödeme); Fieber; grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. Erhöht. Werte von: ALT, AST, alkal. Phosphatase im Blut, Kreatinin im Blut. **Gelgentl.**: Neutropenie; Leukopenie; Thrombozytopenie; Lymphopenie; Eosinophilie. Hypophysitis (Hypophysenunterfunkt.); Nebenniereninsuff.; Thyroiditis. Typ-1-Diabetes mellitus (diabetische Ketoazidose); Hyponatriämie; Hypokaliämie; Hypokalzämie, Schlaflosigkeit. Epilepsie; Lethargie; periph. Neuropathie. Uveitis (Iritis u. Iridozyklitis). Hypertonie. Pankreatitis (autoimmune Pankreatitis u. akute Pankreatitis). Hepatitis (autoimmune Hepatitis u. arzneimittelinduz. Leberschädig.). Lichenoid. Keratose (Lichen planus u. Lichen sclerosus); Psoriasis; Alopezie; Dermatitis; akneiforme Dermatitis; Änderungen d. Haarfarbe; Papeln. Tendosynovitis (Tendinitis, Synovitis sowie Sehnschm.). Nephritis (autoimmune Nephritis, tubulointerstit. Nephritis u. Nierenversagen od. akutes Nierenversagen mit Anzeichen einer Nephritis). Erhöht. Werte von: Amylase, Bilirubin im Blut; Hyperkalzämie. **Selten:** Immunthrombozytopen. Purpura; hämolyt. Anämie. Guillain-Barré-Syndrom; Myasthenie-Syndrom. Dünndarmperforation. Erythema nodosum. **Zusätzl.**: Fokale Krampfanfälle b. einem Pat. mit Entzündungsherden im Hirnparenchym. Ther.-bedingte Antikörper. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfängl. vorübergeh. Tumorwachstums od. kleiner neuer Läsionen innerh. d. ersten wenigen Monate mit anschl. Tumoregression). **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: 02/2017

Bitte lesen Sie vor Verordnung 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



MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar, www.msd.de
ONCO-1190862-0003 04/17

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD