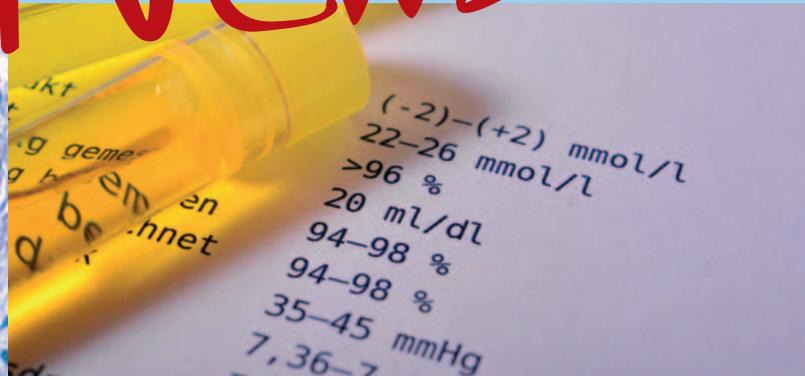
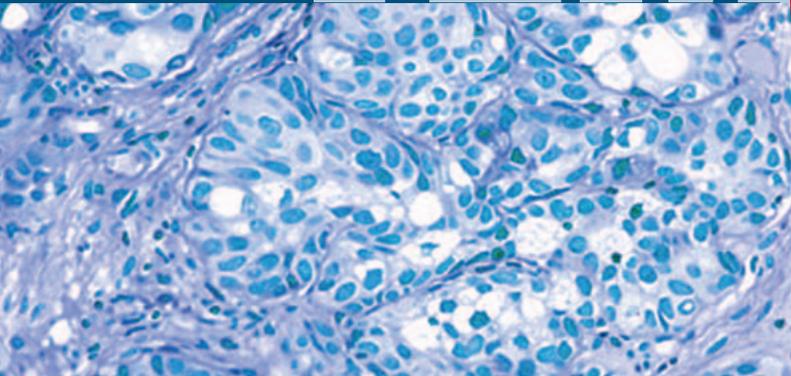


# TZM News



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

- **S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom erschienen**  
Margitta Retz, Jürgen E. Gschwend und Philipp Maisch referieren die Kurzversion der im September 2016 erschienenen Leitlinie
- **„Vielfältige Möglichkeiten, aber komplexe Entscheidungssituationen“**  
Christian Straka im Gespräch zu neuen Möglichkeiten in der Therapie des Multiplen Myeloms
- **Neue Manuale**  
Die Projektgruppen stellen neue Manuale zu Lungentumoren und zum Multiplen Myelom vor
- **Neunter Jahreskongress des Tumorzentrums München**  
Das Programm der *TZM Essentials 2017* auf einen Blick

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



# Der nächste Meilenstein von Roche.



## Die nächste Generation der Krebsimmuntherapie.<sup>1</sup>

„Die letzten Jahre waren in der Krebsforschung und -behandlung unglaublich aufregend.“<sup>2</sup> So leitet die Präsidentin der ASCO den Jahresbericht 2016 über den Fortschritt gegen Krebs ein.

Roche hat diese aufregenden Jahre geprägt wie kaum ein anderes Unternehmen. Mit Avastin<sup>®</sup>, dem ersten VEGF-Antikörper zur Angiogenesehemmung in der Onkologie.<sup>3</sup> Mit Herceptin<sup>®</sup>, das die Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms revolutioniert hat.<sup>4</sup> Mit Tarceva<sup>®</sup>, dem ersten Tyrosinkinase-Inhibitor für Patienten mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Europa<sup>5</sup> – um nur drei Meilensteine der modernen Krebstherapie zu nennen. Sie alle haben einer Vielzahl von Patienten Lebenszeit und Lebensqualität geschenkt.

Jetzt setzt Roche erneut Akzente. Mit der Krebsimmuntherapie der nächsten Generation. Sie ist das Ergebnis eines tiefen Verständnisses für die komplexen immunologischen Abläufe auf zellulärer Ebene. Damit entwickelt Roche für Patienten eine neue wirksame und verträgliche Therapie.

„Doing now what patients need next.“ Mit dieser Vision gestaltet Roche seit mehr als 20 Jahren die Zukunft der Krebstherapie.

Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.krebsimmuntherapie-pd11-signalweg.de>

1. Chen DS et al. Clin Cancer Res 2012; 18(24): 6580–6587.
2. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. In: Dizon DS et al. J Clin Oncol 2016; 34(9): 987–1011.
3. Gordon MS and Cunningham D. Oncology 2005; 69 Suppl 3: 25–33.
4. Brufsky A. Am J Clin Oncol 2010; 33(2): 186–195.
5. Gridelli C et al. Expert Opin Pharmacother 2007; 8(15): 2579–2592.



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

## Liebe Leserin, lieber Leser,

auch wenn das neue Jahr bereits merklich Fahrt aufgenommen hat, übermitteln wir Ihnen auf diesem Weg für 2017 noch unsere besten Wünsche. Ein in vielfacher Hinsicht geradezu historisch bedeutsames Jahr liegt vor uns. Bei aller möglicherweise spürbaren Unsicherheit können Sie sich darauf verlassen, dass sich das Tumorzentrum München auch im vierzigsten Jahr seines Bestehens auf die fachliche Fortbildung und Informationsvermittlung für Ärzte und Patienten konzentrieren wird. Den Reigen eröffnen die *TZM Essentials 2017*, also der Jahreskongress des Tumorzentrums, am Samstag, den 11. Februar im Hörsaal A des Klinikums rechts der Isar der TU München. Der Patiententag am Samstag, den 8. April bietet ein Forum für Patienten sowie interessierte Angehörige und Freunde, bei dem es darum geht, was Patienten selbst tun können, um ihr ganz eigenes Wohlbefinden zu erhöhen.

Und natürlich ist und bleibt auch die *TZM-News* unverzichtbares Medium für die Fortbildung aller Ärzte im Einzugsbereich unseres Tumorzentrums, die sich der Versorgung von Krebspatienten widmen. In dieser Ausgabe bieten Margitta Retz, Jürgen E. Gschwend und Philipp Maisch einen Überblick über die ersten S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Die Ereignisse in diesem Bereich überschlagen sich förmlich, ist doch damit zu rechnen, dass schon im Laufe dieses Jahres die Immuntherapie auch beim Urothelkarzinom eine prominente Rolle spielen wird.

Ungemein vielfältig sind auch die therapeutischen Möglichkeiten, wenn es um die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom geht. Im Gespräch mit Christian Straka, dem Leiter der Projektgruppe Multiples Myelom, wird deutlich, wie komplex die Entscheidungswege bei der konkreten Therapieplanung sind.

Einen Überblick zu Neuigkeiten in der Therapie des Mammakarzinoms werden wir in der Märzangabe dieser Zeitschrift bringen. Wenn Sie solange nicht warten wollen, dürfen wir Ihnen noch einmal herzlich den Besuch der *TZM Essentials* am 11. Februar nahelegen. Wir würden uns freuen, Sie bei dieser Gelegenheit persönlich begrüßen zu dürfen.

Herzlichst  
Ihre

Thomas Kirchner

Volkmar Nüssler

### Schwerpunkt ..... 4

#### Harnblasenkarzinom: S3-Leitlinie erschienen

Margitta Retz, Jürgen E. Gschwend, Philipp Maisch  
*Das Harnblasenkarzinom (BC) ist die zweithäufigste urologische Tumorerkrankung. Die im September 2016 zum ersten Mal erschienene S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom wurde gemeinsam mit dem Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.), der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Deutschen Krebshilfe unter Beteiligung von weiteren 31 medizinischen Fachgesellschaften erstellt.*

#### TZM intern

Alle Projekt- und Arbeitsgruppen  
auf einen Blick .....10  
Professor Hansjörg Sauer verabschiedet .....11  
Programm der *TZM Essentials* 2017 .....11  
Neue Manuale .....11

#### Interview ..... 10

##### „Vielfältige Möglichkeiten, aber komplexe Entscheidungssituationen“

*Gut 13 Jahre nach der Einführung des ersten Proteasomen-Inhibitors Bortezomib und etwas später der ersten Imide hat eine Reihe von neu eingesetzten Therapeutika in den letzten Monaten die Situation für Patienten mit Multiplem Myelom massiv verbessert. Nie war die Zahl der verfügbaren medikamentösen Optionen größer, aber auch Planung und Durchführung der Behandlung waren nie komplexer als heute, konstatiert Professor Christian Straka, Leiter der *TZM*-Projektgruppe Multiples Myelom, im Gespräch mit Ludger Wahlers.*

#### Impressum ..... 15

# Harnblasenkarzinom

## Erste S3-Leitlinie erschienen



Margitta Retz, Jürgen E. Gschwend, Philipp Maisch

Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

**Das Harnblasenkarzinom (BC) ist die zweithäufigste urologische Tumorerkrankung. Die im September 2016 zum ersten Mal erschienene S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom**

**wurde gemeinsam mit dem Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.), der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Deutschen Krebshilfe unter Beteiligung von weiteren 31 medizinischen Fachgesellschaften erstellt. Die hier referierte Kurzversion stellt Auszüge aus der S3-Leitlinie vor. Die Langversion ist unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de> verfügbar.**

Die bei der Erstellung der S3-Leitlinie federführenden Fachgesellschaften waren die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) und die Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft BlasenCarcinom der DKG e.V. Die im Folgenden präsentierten Auszüge wurden aus insgesamt 226 Empfehlungen und Statements der Langversion ausgewählt. Zwangsläufig erhebt diese Auswahl keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die bei der Erstellung der Leitlinien zitierten Studien werden nach der Systematik des *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* klassifiziert (Tab. 1). Zusätzlich graduieren die Leitlinien-Autoren ihre Empfehlungen nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Tab. 2).

## Früherkennung und Screening

### Expertenkonsens / Konsensbasierte Empfehlung

*Die Anwendung kommerziell verfügbarer Blut- und Urintests zur Früherkennung und zum Screening für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms außerhalb von Studien soll nicht erfolgen.*

Mit anderen Worten: Keiner der bekannten, kommerziell erhältlichen Urin-Tumormarker wie NMP22 (Nukleäres Matrix Protein 22), FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung), BTA (Blasentumor-Antigen) oder Immunocyt/uCyt+ soll zum Einsatz kommen.

## Diagnostik von NMIBC und MIBC

### ■ Bildgebende Diagnostik bei Erstbefund eines nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms (NMIBC)

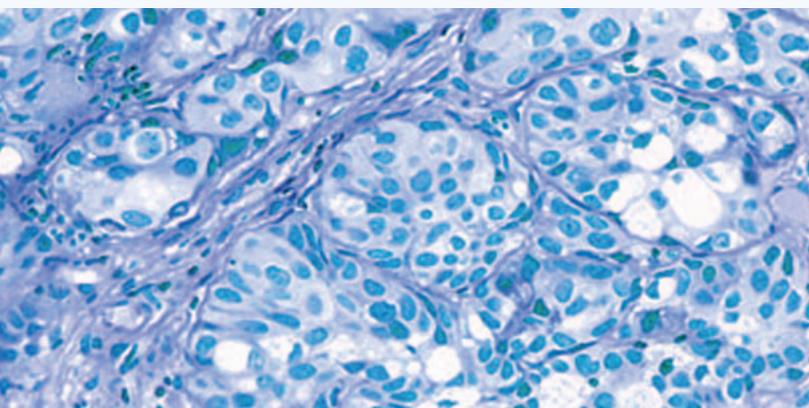
#### Expertenkonsens / Konsensbasierte Empfehlung

*Beim Erstbefund eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms sollte routinemäßig außer mittels Sonographie keine bildgebende Abklärung des oberen Harntrakts erfolgen.*

#### Expertenkonsens / Konsensbasierte Empfehlung

*Bei Erstdiagnose eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms sollte bei einer Tumorklassifikation im Bereich des Trigonums und/oder bei multiplen Tumoren und/oder bei High-grade-Tumoren eine Bildgebung des oberen Harntrakts erfolgen.*

Die Inzidenz von synchronen nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen und Malignomen des oberen Harntrakts ist gering und liegt bei insgesamt 0,3%–2,3% [1, 2, 3]. In der multivariaten Analyse von 28 Patienten mit einem synchronen Tumor des oberen Harntrakts von insgesamt 1529 Patienten mit einem nicht-invasiven Harnblasenkarzinom konnte die Lokalisation im Bereich des Trigonums als statistisch unabhängiger Prognosefaktor ( $p < 0,0005$ ) identifiziert werden [3]. Bei Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms im Bereich des Trigonums steigt entsprechend die Inzidenz eines Malignoms des oberen Harntraktes auf 7% an. Wird die Indikation für die Abklärung des oberen Harntraktes zusätzlich auf die Patienten mit einem multifokalen Harnblasenkarzinom ausgedehnt, so werden 69% der synchronen Tumore diagnostiziert [3]. Bei High-risk-Tumoren erhöht sich die Inzidenz von Zweitumoren des oberen Harntraktes auf 4,1% [4].



## Bildgebende Diagnostik bei Erstbefund eines muskelinvasiven BC (MIBC)

### Expertenkonsens / Konsensbasierte Empfehlung

Bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll eine Computertomographie (CT) des Abdomens (mit CT-Urographie), des Beckens und des Thorax mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Statt CT-Becken kann ein MRT des Beckens erfolgen.

### Expertenkonsens / Konsensbasierte Empfehlung

Ein kraniales CT oder eine Knochenszintigraphie sollen nur bei klinischer Symptomatik und/oder auffälligen diagnostischen Befunden erfolgen.

Bezüglich der Untersuchung des Harntraktes wird ein mehrphasiges CT mit Kontrastmittel und CT-Urographie empfohlen. Alternativ kann ein MRT mit Kontrastmittel und MR-Urographie durchgeführt werden, jedoch liegen hierfür nur wenige Studien mit eher kleineren Studienkollektiven vor. Ein Ausscheidungsurogramm kann den oberen Harntrakt mit geringerer Strahlenexposition darstellen, hat jedoch eine geringere Treffsicherheit im Vergleich zur CT-Urographie [5].

## Therapie des NMIBC

## Fluoreszenzassistierte Diagnostik bei der transurethralen Resektion

### Level of Evidence 1++ / Evidenzbasiertes Statement

Ein Einfluss der fluoreszenzassistierten TURB in Bezug auf die Progressionsrate, das progressionsfreie Überleben, das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben konnte nicht gezeigt werden.

Primärrecherche [12-14]

### Expertenkonsens / Konsensbasierte Empfehlung

Die fluoreszenzassistierte TURB mit Hexaminolevulinat sollte bei Patienten mit

- multifokalen Tumoren
- und/oder High-grade-Tumoren in der Vorgeschichte
- und/oder Verdacht auf Carcinoma in situ (zum Beispiel positive Urinzytologie)

ergänzend durchgeführt werden.

Die Daten zum Einfluss der fluoreszenzassistierten TURB in Bezug auf die Verminderung der Rezidivrate und des rezidivfreien Überlebens sind nicht einheitlich [6-9]. Eine Metaanalyse mit 1562 Patienten ermittelte eine statistisch signifikante Reduzierung der Rezidivrate in der HAL (Hexaminolävulinsäure)-Subgruppe ( $p < 0,0001$ ) und eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit um 7,39 Wochen. Die Subgruppenanalyse ergab einen signifikanten Vorteil für multifokale Tumoren und Tumoren der mittleren und hohen Risikogruppe, jedoch nicht für singuläre und Niedrigrisikotumoren [10]. Eine weitere Metaanalyse inkludierte 4078 Patienten in 14

Tabelle 1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN.  
RCT Randomized Clinical Trial

### Grad 1++

Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)

### Grad 1+

Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)

### Grad 1-

Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)

### Grad 2++

Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist

### Grad 2+

Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist

### Grad 2-

Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist

### Grad 3

Nicht-analytische Studien, zum Beispiel Fallberichte, Fallserien

### Grad 4

Expertenmeinung (EK)

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

### Empfehlungsgrad A

Starke Empfehlung – Ausdrucksweise „soll“

### Empfehlungsgrad B

Empfehlung – Ausdrucksweise „sollte“

### Empfehlungsgrad 0

Empfehlung offen – Ausdrucksweise „kann“



Studien. Die Autoren fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen WL(Weißlicht)- und Fluoreszenzresektion bezüglich der rezidivfreien Zeit nach 3 beziehungsweise 12 Monaten Nachsorgezeit [11]. Nahezu alle bisher publizierten prospektiv randomisierten Studien oder Metaanalysen konnten mit der fluoreszenzassistierten TURB keinen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich der Progressionsrate, des progressfreien Überlebens oder des tumorspezifischen Überlebens demonstrieren [10, 12, 13].

### ■ Einsatz der adjuvanten intravesikalen Instillationsbehandlung in Abhängigkeit vom Rezidiv- und Progressionsrisikos nach EORTC

#### Empfehlungsgrad A / Evidenzbasierte Empfehlung

Bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Low-risk-Stadium soll nach TUR und Frühinstillation keine weitere adjuvante Chemotherapie-Instillation vorgenommen werden.

Level of Evidence 1++

Primärrecherche: [14–18]

#### Empfehlungsgrad B / Evidenzbasierte Empfehlung

Bei Patienten mit einem erstdiagnostizierten Urothelkarzinom der Harnblase im Intermediate-risk-Stadium sollte nach ausführlicher Beratung entweder eine Chemotherapie-Instillation oder eine Instillations-Therapie mit Bacille-Calmette-Guerin (BCG) durchgeführt werden.

Level of Evidence 1++

Primärrecherche: [14, 19–22]

#### Empfehlungsgrad A / Evidenzbasierte Empfehlung

Ist bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im High-risk-Stadium keine Früh-Zystektomie indiziert, soll eine BCG-Instillationstherapie vorgenommen werden. Bei kompletter Remission nach der Induktionsphase soll zusätzlich eine Erhaltungstherapie für die Dauer von mindestens 1 bis höchstens 3 Jahren erfolgen.

Level of Evidence 1++

Primärrecherche: [14, 15, 21–26]

Da das Progressions- und Rezidivrisiko bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Low-risk-Stadium nach EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) gering ist, soll die adjuvante Instillationstherapie bei dieser Patientengruppe kritisch abgewogen werden.

Beim Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Intermediate-Risk-Stadium nach EORTC steht neben der Senkung der Rezidivrate auch die Vermeidung oder Verzögerung einer Progression im Vordergrund. Die BCG-Instillation ist als Therapieoption ebenso geeignet, die Rezidivrate günstig zu beeinflussen, wie eine Instillationstherapie mit einer Chemotherapie. Hier muss aber neben den Vorteilen hinsichtlich der Wirksamkeit auch das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum der beiden verschiedenen Therapieoptionen abgewogen werden [17, 19–22].

Patienten mit einem Urothelkarzinom im High-risk-Stadium nach EORTC weisen ein hohes Progressions- und Metastasierungsrisiko auf. Die Senkung der Progressionsrate durch intravesikale BCG-Therapie im Vergleich zur reinen TURB oder der TURB mit Chemotherapie-Instillation wurde lange Zeit kontrovers diskutiert und konnte erst durch Metaanalysen geklärt werden [21–24]. Zwei weitere Metaanalysen konnten eine Senkung der Rezidiv- und Progressionsrate durch eine intravesikale Immuntherapie mit BCG im Vergleich zur alleinigen TURBT oder TURBT mit nachfolgender intravesikaler Chemotherapie belegen [14, 15].

## Therapie des MIBC

### ■ Perioperative Chemotherapie im Rahmen der radikalen Zystektomie

#### Expertenkonsens / Konsensbasierte Empfehlung

Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ( $\geq T2$ ) soll das Therapiekonzept multidisziplinär vor Therapiebeginn festgelegt werden.

#### Expertenkonsens / Konsensbasierte Empfehlung

Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ( $\geq T2$ ) sollen über die Möglichkeiten einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie unter Berücksichtigung ihrer individuellen Situation aufgeklärt werden.

Beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom verbessert die Einbeziehung der Chemotherapie in die primäre Therapie das Überleben des Patienten. Es gibt keine Studien, die eine neoadjuvante und adjuvante Therapie direkt verglichen haben oder gerade vergleichen. Die Entscheidung für die neoadjuvante beziehungsweise adjuvante Therapie kann nur auf dem Vergleich der Evidenzen für die neoadjuvante beziehungsweise adjuvante Therapie basieren. Dieses geschieht individuell für jeden Patienten in einem interdisziplinären Konsens zwischen Urologen, internistischen Onkologen und Radiotherapeuten unter Berücksichtigung des Pathologen, der Interpretation der Bildgebung durch den Radiologen und gegebenenfalls weiterer Einschätzungen der Bildgebung zum Beispiel durch den Nuklearmediziner. Da jedes Fachgebiet einen speziellen Blick auf die Patientenproblematik entwickelt, ist die Einbeziehung aller beteiligten Disziplinen essenziell, auch wenn hierfür keine randomisierten Studien mit hoher Evidenz existieren.

Entscheidend und neu ist die Empfehlung, dass bei allen Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom zuvor multidisziplinär das Therapiekonzept festgelegt werden soll. Diese Empfehlung wurde in die Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie aufgenommen und besagt, dass in Zukunft qualitativ hochwertige Kliniken an diesen Parametern gemessen werden. Die externe und unabhängige wissenschaftliche Bewertung zur neoadjuvanten beziehungsweise adjuvanten Chemotherapie durch die Donau-Universität Krems kann auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie eingesehen werden (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de>).

## ■ Pelvine Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Zystektomie

Die Zahl der entfernten Lymphknoten wird in der Literatur als indirektes Maß für die Ausdehnung der Lymphadenektomie angesehen und stellt einen wesentlichen prognostischen Faktor dar [27]. In der Literatur herrscht Uneinigkeit darüber, wie viele Lymphknoten mindestens entfernt werden müssen, um ein gutes Überleben nach Zystektomie beim invasiven Blasenkarzinom zu erreichen. Es existieren hierzu viele monozentrische Studien, aber auch systematische Reviews und eine Metaanalyse [27, 35–38]. Klar scheint, dass die Anzahl der gefundenen Lymphknotenmetastasen mit der Anzahl der entnommenen Lymphknoten (LK) steigt. Die minimale Zahl der für ein exaktes Staging erforderlichen Lymphknoten schwankt dabei zwischen 4 und 23. Karl et al. empfehlen am Ende ihrer Literaturlaufarbeitung die Entfernung von mehr als 20 LK für ein exaktes Staging [39]. Gray et al. veröffentlichten 2014 Daten von 16 953 Patienten (*National Cancer Database*) und definierten eine Zahl von  $\geq 10$  entfernten LK als einen unabhängigen Prognosefaktor für das Langzeitüberleben nach radikaler Zystektomie [28].

## ■ Harnableitung im Rahmen der radikalen Zystektomie

### Expertenkonsens / Konsensbasierte Empfehlung

Eine mögliche Stomaposition soll präoperativ angezeichnet werden. Die Urostomie sollte prominent angelegt werden, wenn dies technisch möglich ist.

Die präoperativen Informationen zur Stomaanlage sollten vom behandelnden Arzt und einer entsprechend weitergebildeten Pflegekraft (Stomatherapeut/in, Pflegeexperte/in) gegeben werden. Die Markierung des Stomas kann durch eine geschulte Pflegekraft/Stomatherapeuten/in erfolgen. Die Verantwortung für die korrekte Stomamarkierung und damit auch für die korrekte Anlage des Stomas liegt aber beim Arzt [40]. Durch die präoperative Stomamarkierung und den Einsatz von Stomatherapeut/inn/en konnte in einzelnen Studien eine Senkung der postoperativen Stoma-Komplikationsraten gezeigt werden [41–44]. Die Markierung erfolgt nach der ärztlichen Aufklärung im Rahmen des präoperativen Gesprächs unter Zuhilfenahme von Informationsmaterialien, Stomaprodukten (Post-OP-Produkte und Produkte für den Alltag) sowie Ratgebern [44–47]. Diese Empfehlung wurde in die Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie aufgenommen und besagt, dass in Zukunft qualitativ hochwertige Kliniken an diesen Parametern gemessen werden.

Die einzige zugelassene Chemotherapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung

Langzeit-Überlebende<sup>1</sup>

Überlebensvorteil klinisch bestätigt<sup>2,3,4</sup>

Lebensqualität wird erhalten<sup>4</sup>

Leitlinien-Empfehlung<sup>5,6</sup>

## Im Einklang mit Ihren Anforderungen

- ▶ **Einzige zugelassene Chemotherapie** beim fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung<sup>5,6,7</sup>
- ▶ **Verlängert das Gesamt-Überleben**, bei einigen JAVLOR® Patienten über 40 Monate<sup>1,4</sup>
- ▶ **Leitlinien-Empfehlungen** mit höchstem bislang berichtetem Evidenzgrad<sup>5,6</sup>

**Javlor®**  
vinflunin

Evidenz macht den Unterschied

  
Pierre Fabre  
Oncology

**JAVLOR®** 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Vinflunin. **Zusammensetzung:** 1 ml Konzentrat enthält 25 mg Vinflunin (als Bis[(R,R)-tartrat]). Sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vinflunin in Patienten mit einem Performance Status  $\geq 2$  wurden nicht untersucht. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff oder andere Vinca-Alkaloide. Kürzlich aufgetretene (in den letzten 2 Wochen) oder akute schwere Infektionen. ANC-Ausgangswert  $< 1.500/\text{mm}^3$  bei der ersten Anwendung, ANC-Ausgangswert  $< 1.000/\text{mm}^3$  bei nachfolgenden Anwendungen. Thrombozytenzahl  $< 100.000/\text{mm}^3$ . Stillzeit. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Hyponatriämie, Verringerter Appetit. Periphere sensorische Neuropathie. Obstipation, Schmerzen im Abdomen, Erbrechen, Übelkeit, Stomatitis, Diarrhoe, Alopezie. Myalgie, Asthenie/Müdigkeit, Reaktionen am Applikationsort, Pyrexie. Abnahme des Körpergewichts. Häufig: Neutropenische Infektion, Infektionen (viral, bakteriell, Pilze). Febrile Neutropenie. Überempfindlichkeit, Dehydratation, Insomnie, Synkope, Kopfschmerzen, Benommenheit, Neuralgie, Dysgeusie, Neuropathie, Ohrenschmerzen, Tachykardie, Hypertension, Venenthrombose, Phlebitis, Hypotension, Dyspnoe, Husten, Ileus, Dysphagie, bukkale Erkrankungen, Dyspepsie, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrosis, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen, Kieferschmerzen, Extremitätenschmerz, Knochenschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, Brustschmerzen, Schüttelfrost, Schmerzen, Ödeme. Gelegentlich: Neutropenische Sepsis, Tumorschmerzen, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). Periphere motorische Neuropathie. Sehstörungen. Schwindel, Tinnitus. Myokardischämie, Myokardinfarkt. Akutes respiratorisches Distresssyndrom, pharyngolaryngeale Schmerzen. Odynophagie, Magenbeschwerden, Oesophagitis, Zahnfleischerkrankungen. Trockene Haut, Erythem, Nierenversagen. Extravasation. Erhöhte Transaminasen, Zunahme des Körpergewichts. Selten: Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom. AUSSCHLIESSLICH zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung. Tödlich bei Gabe über andere Zugänge. Zytotoxisch. Mit Vorsicht handhaben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Im Kühlschrank aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Stand Juni 2014. PIERRE FABRE PHARMA GmbH • Jechtinger Straße 13 • D-79111 Freiburg • Tel. 0800 70 50 333 • Fax 0761/45261-868 • www.oncosite.de

1- Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2013;24(6):1466-72. 2- Serrate C et al. Clin. Invest. 2014;14(4):305-311. 3- Castellano D et al. BMC Cancer. 2014;14:779. 4- Bellmunt J et al. J Clin Oncol. 2009;27(27):4454-61. 5- Witjes J et al. European Association of Urology (EAU) Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer 2016. 6- Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii40-8. 7- Pierre Fabre Pharma GmbH, Fachinformation JAVLOR® 25mg/ml Konzentrat, Juni 2014.

## Therapie des metastasierten Blasenkarzinoms

### Erstlinien-Chemotherapie

#### Empfehlungsgrad A / Evidenzbasierte Empfehlung

Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase soll eine Cisplatin-haltige Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten dies zulassen.

Level of Evidence 1-

Primärrecherche: [48, 49]

#### Expertenkonsens / Evidenzbasierte Empfehlung

Bei der Erstlinien-Chemotherapie soll ein Restaging alle 2–3 Zyklen (Zyklen à 3–4 Wochen) erfolgen.

In einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie verglichen von der Maase et al. die Gabe von MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin) (n=203) versus GC (Gemcitabin, Cisplatin) (n=200). Die Ansprechraten betragen 46% für MVAC (12% CR, 34% PR) und 49% für GC (12% CR, 37% PR). Die Zeit bis zum Progress betrug für beide Schemata 7,4 Monate. Auch das Gesamtüberleben war mit 14,8 Monaten für MVAC und 13,8 Monaten für GC vergleichbar. Das Überleben nach 6, 12 und 18 Monaten betrug für MVAC 81%, 63% und 38%, für GC 82%, 58% und 37%.

Aus statistischer Sicht war die Studie als Überlegenheitsstudie ausgelegt (GC besser als MVAC). Der primäre Endpunkt wurde somit nicht erreicht. Andererseits war die Studie in ihrer Fallzahlberechnung aber nicht als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant, sodass sich formal auch nicht schlussfolgern lässt, dass GC gleich effektiv wie MVAC ist. Das Toxizitätsprofil war mit GC aber signifikant günstiger: Die MVAC-Patienten erhielten im Median 4 Zyklen, bei 63% war eine Dosisreduktion nötig. Von GC wurden im Median 6 Zyklen verabreicht, eine Dosisreduktion erfolgte in 37% der Fälle. Der Anteil an Grad-3/4-Toxizitäten war mit 27% unter GC zwar höher als mit 18% unter MVAC. Neutropenes Fieber, Sepsis und Mukositis waren unter MVAC mit 14%, 12% und 22% aber signifikant höher als unter GC mit 2%, 1% und 1%. An der Therapie verstarben 3% versus 1% der Patienten. Ungünstige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben waren ein Karnofsky-Performance-Status  $\leq 80$  und der Nachweis viszeraler Metastasen [50].

Betrachtet man das Toxizitätsprofil der verschiedenen Studien zur Erstlinientherapie, so erscheint es sinnvoll, das Ansprechen auf die Therapie frühzeitig zu prüfen, um die Patienten nicht längerfristig einer unnötigen Toxizität auszusetzen. Entsprechend wurde in den meisten Studien, in denen die Zyklusdauer 21–28 Tage betrug, nach jeweils 2 Zyklen ein Restaging durchgeführt [50–52].

### Zweitlinien-Chemotherapie

#### Empfehlungsgrad B / Evidenzbasierte Empfehlung

Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter beziehungsweise nach einer Platin-haltigen Therapie erfahren, sollten als Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin erhalten.

Level of Evidence 1-

Primärrecherche: [53, 54]

Vinflunin zeigte als bislang einzige Substanz in einer Phase-III-Studie zur Zweitlinientherapie nach Platin-haltiger Erstlinientherapie einen signifikanten Überlebensvorteil verglichen mit *best supportive care* (BSC). In der Studie wurden insgesamt 370 Patienten behandelt. Davon erhielten 253 Patienten Vinflunin in Kombination mit BSC, 117 Patienten wurden einer alleinigen BSC zugeführt. Insgesamt waren die beiden Behandlungsarme ausgeglichen. Obwohl die Differenz zwischen dem erzielten Gesamtüberleben der beiden Behandlungsgruppen in der zu behandelnden Patientenpopulation (*Intention to treat population*; ITT) mehr als 2 Monate betrug, war dies nicht statistisch signifikant. In der auswertbaren Patientenpopulation (n=357) dagegen überlebten Patienten, die Vinflunin/BSC erhielten, signifikant länger, nämlich 6,9 Monate im Vergleich zu 4,3 Monaten im Kontrollarm (p=0,04). Das Risiko zu versterben konnte in der mit Vinflunin behandelten Patientenpopulation um 22% gesenkt werden (HR 0,78; 95%CI 0,61–0,99). Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen der Vinflunin-Therapie umfassten Neutropenien (50%), febrile Neutropenien (6%), Anämie (19%), Fatigue (19%) und Obstipation (16%). Vinflunin verursachte keine Verminderung der Lebensqualität (p=0,66) [53, 54].

### Ausblick Zweitlinientherapie

Laufende Studien mit verschiedenen Checkpoint-Inhibitoren wie zum Beispiel Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab und Durvalumab werden Aufschluss darüber geben, inwieweit eine PD-L1- beziehungsweise eine PD1-gerichtete Immuntherapie in der Zweitlinie bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber den konventionellen Chemotherapeutika einzuordnen ist. Mittlerweile wurde Atezolizumab von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (*Food and Drug Administration*) als Tecentriq® für die Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom zugelassen, sofern deren Erkrankung bei Metastasierung während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie weiter fortschritt.

## Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

### Nachsorge des NMIBC

Aufgrund der Rezidivneigung und des Progressionsrisikos des NMIBC muss eine regelmäßige Tumornachsorge durch den Urologen erfolgen. Grundlage der urologischen Tumornachsorge des NMIBC ist die Zystoskopie. Ergänzend werden Untersuchungen wie Urin-

Tabelle 3: Überblick der Untersuchungen in der Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms (NMIBC).

Zeitpunkt nach TURB/Erstdiagnose	3 Monate	6 Monate	9 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	> 5 Jahre/ Folgejahre
<b>Low risk</b>									
Zystoskopie	■	-	-	■	■	■	■	■	-
Bildgebung	■*	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Intermediate risk</b>									
Zystoskopie	■	■	■	■	■ 2x	■ 2x	■	■	■
Urinzytologie	■	■	■	■	■ 2x	■ 2x	■	■	■
<b>High risk</b>									
Zystoskopie	■	■	■	■	■ 4x	■ 2x	■ 2x	■	■
Urinzytologie	■	■	■	■	■ 4x	■ 2x	■ 2x	■	■
Bildgebung	■	-	-	-	■	■	■	■	■

\* Bei multifokalen oder das Trigonum befallenden Tumoren

Tabelle 4: Überblick der Untersuchungen in der Nachsorge des muskelinvasiven Blasenkarzinoms Tumorstadium ≤ pT2 pN0 cM0. CT=Computertomographie

Zeit nach Zystektomie	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	Kontrollen jährlich
Labor und Blutgasanalyse	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Urinkultur	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Urinzytologie		■	■	■	■		■		■		■	■
Spülzytologie Urethra <sup>a</sup>			■		■		■		■		■	■
Vitamin B12 <sup>c</sup>							■		■		■	■
Sonographie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CT Thorax/Abdomen inklusive Urographie	■	■	■	■	■		■		■		■	■ <sup>b</sup>
Stomakontrolle	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Anamnese Kontinenz und Sexualfunktion	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Anamnese Psycho- onkologischer Sozialstatus	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

a = defunktionalisierte Urethra; b = bei Rezidivverdacht (Schmerzen, Hydronephrose und positiver Zytologie), c = nur bei kontinenter Ableitung

Tabelle 5: Überblick der Untersuchungen in der Nachsorge des muskelinvasiven Blasenkarzinoms Tumorstadium ≥ pT3 und/oder pN+. CT=Computertomographie

Zeit nach Zystektomie	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	Kontrollen jährlich
Labor und Blutgasanalyse	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Urinkultur	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Urinzytologie		■	■	■	■		■		■		■	■
Spülzytologie Urethra <sup>a</sup>		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vitamin B12 <sup>c</sup>							■		■		■	■
Sonographie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CT Thorax/Abdomen inklusive Urographie	■	■	■	■	■	■	■		■		■	■ <sup>b</sup>
Stomakontrolle	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Anamnese Kontinenz und Sexualfunktion	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Anamnese psycho- onkologischer Sozialstatus	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

a = defunktionalisierte Urethra und Tumorinfiltration Blasenhals/Prostata; b = bei Rezidivverdacht (Schmerzen, Hydronephrose und positiver Zytologie); c = nur bei kontinenter Ableitung

zytologie, Urin-basierte Tumormarker, Sonographie, Ausscheidungs-Urogramm (AUG) oder das CT-Urogramm (CT-AUG) beziehungsweise das MRT-Urogramm (MRT-AUG) in Abhängigkeit vom Risikoprofil des NMIBC durchgeführt. Das Nachsorgeschema und die Untersuchungsintervalle bei Patienten mit NMIBC (Tab. 3) werden entsprechend dem individuellen Rezidiv- und Progressionsrisiko nach den Kriterien der EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) gewählt [55].

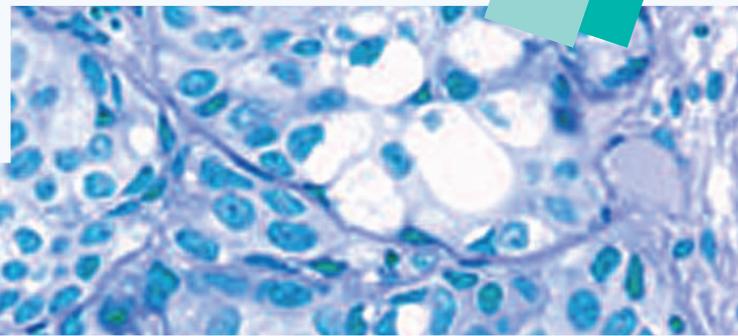
#### **Nachsorge von Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom nach kurativ intendierter Zystektomie**

Für diese Fragestellung wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Eine Adaptation der NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)-Leitlinien-Literaturrecherche (*NICE Bladder cancer*, 2015, Kapitel 5.4 [56]) mit Übernahme der Evidenztabelle auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche wurde vorgenommen. Die Nachsorgetabellen unterscheiden das Tumorstadium  $\leq pT2$  pN0 cM0 und das Tumorstadium  $\geq pT3$  und/oder pN+ (Tab. 4 und 5).

## Fazit

Das Harnblasenkarzinom ist die zweithäufigste urologische Tumorerkrankung, deren Bedeutung angesichts eines mittleren Erkrankungsalters von 73 (Männer) beziehungsweise 75 (Frauen) Jahren im Zuge der demografischen Entwicklung weiter zunehmen wird. Vor diesem Hintergrund und aufgrund immer differenzierterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bietet die Anwendung der S3-Leitlinie in der Therapie des Harnblasenkarzinoms einen hohen Qualitätsstandard in der täglichen medizinischen urologischen Versorgung.

Literaturangaben auf Anfrage:  
tzmnews@Lukon.de



## Alle Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrum 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  
cstraka@schoen-kliniken.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**  
Frau Prof. Dr. M. Retz  
margitta.retz@tum.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

# TZM Essentials 2017

## 9. Jahreskongress

11. Februar 2017

Alles, was in den vorangegangenen 12 Monaten wichtig war, an einem einzigen Tag zu präsentieren: Diesen Anspruch wird auch der 9. TZM-Jahreskongress am Samstag, den 11. Februar 2017 erfüllen. Das detaillierte Programm und die Möglichkeit zur Online-Anmeldung finden sich unter [www.tzm-essentials.de](http://www.tzm-essentials.de).

### Programm

#### Mammakarzinom

*N. Harbeck* · Aktueller Stellenwert der Multigen-Assays

*A. Krämer* · Neue Ziele, neue Medikamente: -mabs, -nibs, -ibs et al.

#### Gynäkologische Tumoren

*S. Mahner* · Optimales Timing der Operation beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

*N. Ditsch* · Aktuelles zum hereditären Ovarialkarzinom

*J. Gallwas* · Update Vulvakarzinom

#### Maligne Melanome

*C. Berking* · Aktuelles zur Therapie von fortgeschrittenem Hautkrebs

#### Leukämien und Lymphome

*K. Spiekermann* · Diagnostik und Therapie von MDS/AML bei älteren Patienten

*U. Keller* · Aggressive Lymphome

*C. Straka* · Verbesserte Therapiemöglichkeiten beim Multiplen Myelom

#### Lungentumoren

*R. M. Huber* · Immundiagnostik und Immuntherapie in der thorakalen Onkologie

*T. Duell* · Targeted Therapy und Molekulardiagnostik in der thorakalen Onkologie

*G. Habl* · Multimodale Therapie und Lokaltherapie bei Oligometastasierung des NSCLC

#### Urogenitale Tumoren

*M. Hentrich* · Update Diagnostik und Therapie von Hodentumoren

*R. Tauber* · Update Immuntherapie von Urogenitaltumoren

#### Psycho-Onkologie

*P. Herschbach* · Welche Krebspatienten brauchen psycho-onkologische Therapie?

#### Knochen- und Weichteilsarkome

*U. Thiel* · Transgene T-Zellen als neue therapeutische Option bei hochmalignen Sarkomen

*S. Burdach* · Wirksamkeit der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation beim Intermediate-Risk-Ewing-Sarkom

#### Gastrointestinale Tumoren

*S. Lorenzen* · Molekulare Charakterisierung des Ösophaguskarzinoms

*S. Stintzing* · Systemtherapie innerhalb kurativer und palliativer Therapiekonzepte beim Ösophaguskarzinom

*S. Combs* · Differenzierte Strahlentherapie beim Platten- und Adenokarzinom des Ösophagus

*M. Angele* · Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms

### Projektgruppe Mammakarzinom

## Professor Hansjörg Sauer verabschiedet

Ende Oktober letzten Jahres hat Professor Hans-Jörg Sauer seine Mitarbeit in der Projektgruppe Mammakarzinom offiziell beendet. Er ist einer der Väter des Erfolgs dieser Projektgruppe und „hat sie mit Leben erfüllt“, wie Dr. Ingo Bauerfeind, der derzeitige Leiter der Projektgruppe, bei der Verabschiedung betonte. Seine Arbeit hat den Grundstein gelegt für die vielfältigen Aktivitäten der Gruppe, die

## Vorstellung neuer Manuale

### Lunge und Mediastinum

Am Mittwoch, den 22. Februar 2017 stellt die Projektgruppe Tumoren der Lunge und des Mediastinums unter Leitung von Professor Dr. Rudolf M. Huber ihr neues Tumormanual vor. Die Veranstaltung findet um 16 Uhr im Großen Hörsaal in der Ziemssenstraße am Campus Innenstadt statt. Präsentiert werden die wichtigsten Neuerungen zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) und der Mediastinaltumoren. Das genaue Programm und weitere Hinweise zur Veranstaltung finden sich auf der Homepage des Tumorzentrums.

### Multiples Myelom

Die Projektgruppe Multiples Myelom unter Leitung von Professor Dr. Christian Straka stellt ihr neues Tumormanual am Mittwoch, den 22. März 2017 vor. Die Veranstaltung beginnt um 17 Uhr am Campus Großhadern. Die Experten präsentieren die neuen Therapieoptionen und stellen sich der Diskussion. Das Programm und weitere Hinweise zu der Veranstaltung finden sich auf der Homepage des Tumorzentrums.



heute Behandlern wie Patientinnen gleichermaßen zugutekommen. Das Tumorzentrum München dankt Herrn Professor Sauer herzlich für sein jahrzehntelanges Engagement und übermittelt ihm für seine persönliche Zukunft die allerbesten Wünsche.

**Hinweis: In der nächsten Ausgabe verabschiedet sich Herr Professor Sauer mit einem eigenen Beitrag.**

# Colloquium Onkologie

Die Buchreihe für  
onkologisch tätige Ärzte  
in Klinik und Praxis



Onkologisches Wissen, evidenzbasiert selektiert und stets aktuell aufbereitet: Das ist **Colloquium Onkologie**, die unverzichtbare Buchreihe für alle Ärzte, die onkologisch tätig sind.

Weitere Informationen zu verfügbaren Ausgaben erhalten Sie bei

LUKON Verlagsgesellschaft mbH  
Landsberger Straße 480 a  
81241 München  
089 - 820 737 - 0  
info@Lukon.de  
www.Lukon.de

**LUKON**  
GesundheitsKommunikation

# „Vielfältige Möglichkeiten, aber komplexe Entscheidungssituationen“



*Christian Straka im Gespräch zu neuen Möglichkeiten in der Therapie des Multiplen Myeloms*

**G**ut 13 Jahre nach der Einführung des ersten Proteasomen-Inhibitors Bortezomib und etwas später der ersten Imide hat eine Reihe von neu eingesetzten Therapeutika in den letzten Monaten die Situation für Patienten mit Multiplem Myelom massiv verbessert. Nie war die Zahl der verfügbaren medikamentösen Optionen größer, aber auch Planung und Durchführung der Behandlung waren nie komplexer als heute, konstatiert Professor Christian Straka, Leiter der TZM-Projektgruppe Multiples Myelom im Gespräch mit Ludger Wahlers.

**Herr Professor Straka, die Einführung von Bortezomib im Jahr 2004 und kurz darauf der IMiDs wie Lenalidomid galt damals wie heute als Durchbruch.**

**Wie hat sich seither die Situation für Patienten verbessert?**

Registerdaten und klinische Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit belegen, dass es gelungen ist, die Überlebenszeit der Patienten in etwa zu verdoppeln. Unter Ausschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten hat ein Patient früher etwa 4 bis 5 Jahre nach der Diagnose überlebt, heute sind es 8 bis 10 Jahre. Das sind schon deutliche Fortschritte.

**Das Multiple Myelom, kurz MM, gilt als sehr komplexe Erkrankung, nicht zuletzt, weil es mit asymptomatischen Phasen beginnt; Stichwort monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz, kurz MGUS, oder auch das smoldering MM. Ab wann ist ein Patient behandlungsbedürftig?**

Aus dem Jahr 2014 gibt es hierzu erweiterte Kriterien. MGUS ist ein Zustand, in dem im Knochenmark bereits monoklonale Plasmazellen nachweisbar sind. Es handelt sich allerdings nicht um eine Krankheit, sprich: eine Behandlung ist nicht notwendig, der Patient sollte nur regelmäßig kontrolliert werden. Erst wenn aus dem MGUS ein Multiples Myelom geworden ist, ist in der Regel eine Behandlung erforderlich.

Entscheidungsgrundlage sind die sogenannten und bewährten CRAB-Kriterien und die neuen Myelom-definierenden Biomarker. Nach diesen Biomarkern besteht ein Multiples Myelom bereits dann, wenn sich im Knochenmark eine Plasmazell-Infiltration über 60% findet, bei einem bestimmten Leichtkettenverhältnis und bei bestimmten im Kernspin nachgewiesenen fokalen Veränderungen an Knochen oder Knochenmark. Ich warne allerdings davor, diese neuen Biomarker-Kriterien zu eng auszulegen, weil sonst die Gefahr besteht, dass Patienten zu früh behandelt werden.

**Ist die zu frühe Behandlung wirklich ein Problem?**

Ja durchaus, denn die Datenlage zu den Biomarker-Kriterien ist eher dünn. In den Empfehlungen wird deshalb immer darauf verwiesen, dass im Zweifelsfall die klinische Beurteilung besonders wichtig ist. Wenn nur ein einziger auffälliger Biomarker gefunden wird, bedeutet das nicht notwendigerweise gleich Behandlungsbedürftigkeit. Es macht vielmehr Sinn, Biomarker im Verlauf zu kontrollieren und gegebenenfalls auch ein spezialisiertes Zentrum zu konsultieren.

**Hämatologen haben lange Zeit darüber geklagt, dass ein Multiples Myelom viel zu spät erkannt und behandelt wird, nämlich erst, wenn schon ein knöcherner Schaden vorliegt.**

Ja klar, das ist ja auch der Hintergrund, warum die Kriterien aktualisiert wurden. Es soll eben verhindert werden, dass organbezogene Schäden eintreten. Wenn Sie andererseits aber zu früh behandeln, dann erleidet der Patient therapiebedingte

13

## Organschädigung (CRAB-Kriterien)

- C:** *Hypercalcemia* (Hyperkalzämie): Serum-Kalzium > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) oberhalb der oberen Norm oder > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl)
- R:** *Renal insufficiency* (Nierenfunktions-einschränkung): Kreatinin-clearance < 40 ml/min oder Serum-Kreatinin > 2 mg/dl (> 177 µmol/l)
- A:** Anämie: Hämoglobin > 2 g/dl unterhalb der unteren Norm oder < 10 g/dl
- B:** *Bone lesions* (Knochenläsionen): mindestens eine Osteolyse im CT, PET-CT oder Skelettröntgen

## Myelom-definierender Biomarker

- ◆ Klonale Plasmazell-Infiltration im Knochenmark ≥ 60%
- ◆ Ratio der freien Leichtketten (beteiligte/unbeteiligte Leichtkette) ≥ 100
- ◆ Im MRT ≥ 1 fokale Läsion

Kriterien für die Diagnose eines multiplen Myeloms: Voraussetzung für die Behandlungsbedürftigkeit ist das Vorhandensein mindestens eines CRAB- oder Biomarker-Kriteriums. Liegen ausschließlich Biomarker-Kriterien vor, muss eine genaue klinische Abwägung der Gesamtsituation des Patienten erfolgen, ob tatsächlich schon behandelt werden soll.

Nebenwirkungen, ohne möglicherweise von der Therapie zu profitieren.

### Was raten Sie einem Orthopäden, der bei einem Patienten mit Rückenschmerzen unklarer Genese nicht wirklich weiter kommt?

Ich würde ihm natürlich empfehlen, eine Serum-Eiweiß-Elektrophorese zu veranlassen. Das ist eine preiswerte Untersuchung, mit der sich Rückschlüsse auf ein möglicherweise vorhandenes Myelom ziehen lassen. Sinnvoll wäre auch die Untersuchung der freien Leichtketten und eine Immunfixation. Allerdings findet sich beim Multiplen Myelom auch bereits im Routinelabor häufig eine auffällige Konstellation mit Erniedrigung des Hämoglobins, Erhöhung des Gesamteiweißes und möglicherweise erhöhtem Kreatinin und Kalzium.

### Gibt es da nach wie vor Aufklärungsbedarf?

Ja, aber die Situation hat sich verbessert. Auf einschlägigen Fortbildungen weisen wir immer wieder auf die einfachen Untersuchungsmöglichkeiten hin. Allerdings muss man sagen, dass die ganz, ganz späten Bilder, wo ein Patient mit schon zerstörter Wirbelsäule kommt, ohne dass jemand gemerkt hätte, dass es sich um ein Myelom handelt, dass also diese Bilder heutzutage Gott sei Dank sehr selten sind.

### Lassen Sie uns zurückkommen auf die Fortschritte in der Therapie. Eine Reihe von Neuzulassungen hat es schon gegeben, einige stehen unmittelbar bevor.

Ja, erst seit ganz kurzer Zeit ist Ixazomib – noch bedingt – zugelassen, der erste orale Proteasomen-Inhibitor. Ebenfalls neu sind Carfilzomib und die Antikörper Elotuzumab sowie Daratumumab ...

### Und alle diese Substanzen werden in der Anwendung mit Lenalidomid sowie niedrig dosiertem Dexamethason, also mit Rd kombiniert. Ist Rd das neue Backbone der Myelomtherapie?

Der Eindruck ist nicht falsch, darf aber auch nicht zu sehr verallgemeinert werden. Auch Rd allein ist ja mittlerweile eine zugelassene Therapie-Option für Patienten, die primär nicht transplantiert werden können, als Folge der Publikation der FIRST-Studie im *New England Journal* vor gut 2 Jahren. Beim ASH im Dezember 2016 wurden die Daten zu Rd nochmals aktualisiert. Die Bedeutung von Rd als ein neuer Standard wurde unterstrichen. Wird Rd mit Bortezomib kombiniert, lassen sich progressionsfreies und möglicherweise auch das Gesamtüberleben weiter verbessern. Das ist das Ergebnis der SWOG-Studie S0777, die kürzlich im *Lancet* veröffentlicht wurde.

### Also wird das der allerneueste Standard?

Das hängt davon ab, ob man die unter Bortezomib häufige Polyneuropathie in den

Griff bekommt. In der S0777-Studie wurde Bortezomib zweimal die Woche intravenös verabreicht. Heute wissen wir, dass eine nur einmal pro Woche verabreichte Dosis prinzipiell ausreichen kann. Sie muss außerdem nicht intravenös, sondern kann auch subkutan verabreicht werden. Diese Maßnahmen können das Risiko schwerer Polyneuropathien unter Bortezomib stark senken. Streng genommen müsste man diese Studie mit neuer Dosierung respektive Verabreichung aber wiederholen, damit VRd wirklich zum neuen Standard werden kann.

### Schwierige Situation.

Vielorts wird auch schon so getan, als sei VRd der neue Standard. In den USA werden mehr als 50 Prozent der Induktionsbehandlungen mit VRd durchgeführt. Auch hierzulande wird VRd immer häufiger eingesetzt.

### Was machen Sie selbst?

Wir setzen zunächst den in Deutschland üblichen Standard ein, das ist Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason, also VCD. VRd nutzen wir häufig als Konsolidierung nach der autologen Stammzelltransplantation.

### Kommen wir zurück zum Rd als Backbone.

Wie schon gesagt, ist Rd mit Elotuzumab, Rd mit Carfilzomib und auch Rd mit Ixazomib zumindest für die Rezidivsituation zu-

## Alle Manuale | TJM

Bestellen Sie bei Ihrer Buchhandlung oder direkt beim Verlag.

### ■ 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

### ■ Knochtumoren 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

4. Auflage 2012, 248 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-072-9

### ■ 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

10. Auflage 2014, 332 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-123-8

### ■ Urogenitale Tumoren

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

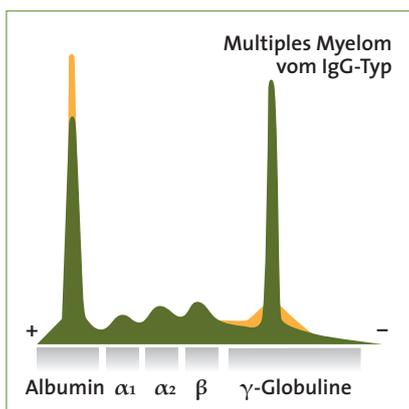
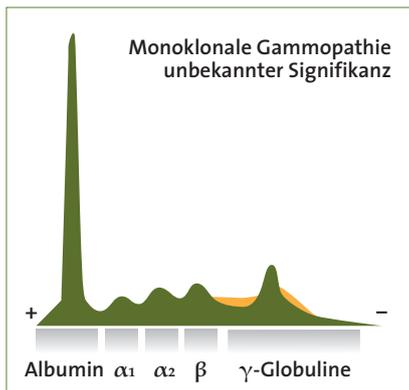
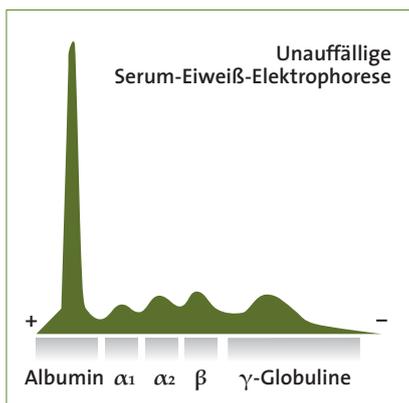
### ■ Malignome der Vulva und Vagina

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





Die Serum-Eiweiß-Elektrophorese lässt Rückschlüsse auf ein möglicherweise vorhandenes Myelom zu.

gelassen. Daratumumab ist als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Proteasomen-Inhibitor und Immunmodulator zugelassen. Die Ergebnisse der Studien CASTOR und POLLUX zeigen darüber hinaus, dass dieser Antikörper sowohl mit Vd als auch mit Rd kombinierbar ist und absolut beeindruckende Ansprechraten und ein herausragendes progressionsfreies Überleben erzielt. Mit der Zulassung dieser Kombinationen ist im Jahr 2017 zu rechnen. Zusammengefasst wird damit deutlich, dass für alle Patienten, denen es halbwegs gut geht, eine moderne Triplett-Therapie der Standard sein sollte. Allerdings können wir nur auf sehr wenige evidenzbasierte Daten zurückgreifen, wenn es darum geht zu ent-

scheiden, welche Kombination oder auch welche Sequenz für welchen Patienten die optimale ist. Wir haben vielfältige Möglichkeiten, aber auch eine sehr komplexe Situation, wenn es um die konkrete Therapieentscheidung für den einzelnen Patienten geht.

### Wie beurteilen Sie angesichts der neuen Entwicklungen den Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation?

Sie hat in den letzten Jahren wieder an Bedeutung und Anerkennung gewonnen und ist als Option derzeit unverzichtbar. Verkürzt gesagt kann man es so zusammenfassen: Mehrere Studien haben aktuell gezeigt, dass die Hochdosischemotherapie mit Melphalan gefolgt von autologer Stammzelltransplantation zusammen mit den neuen Substanzen deutlich bessere Ergebnisse erzielt als die neuen Substanzen allein. Ähnliches gilt für die Situation im Rezidiv. Wenn ein Patient nach einer primären Stammzelltransplantation mindestens 18 Monate lang rezidivfrei war, dann macht es Sinn, die Stammzelltransplantation auch in der Rezidivtherapie wieder einzusetzen. Voraussetzung ist natürlich, dass der Patient diese Therapie auch durchhalten kann. – Eventuell muss man die Frage nach dem Stellenwert der Transplantation noch einmal neu stellen, wenn sich die neuen Antikörper in der Therapie etabliert haben.

### Der Fortschritt in der Myelomtherapie hat sich in den vergangenen 10 Jahren ja eher in Sprüngen vollzogen – von der Transplantation über Proteasomen-Inhibitoren und IMiDs der ersten und zweiten Generation bis hin zu den Antikörpern. Was erwarten Sie für die Zukunft?

Ich habe den Eindruck, dass wir mit weiteren neuen Möglichkeiten schon bald rechnen können. Beim ASH Ende letzten Jahres gab es vielversprechende Daten zum Bcl-2-Inhibitor Venetoclax, auch die Immuntherapie mit Pembrolizumab könnte zukünftig eine Rolle spielen. Als Vertreter einer völlig neuen Substanzklasse wird Selinexor, das den Transport von wachstumsregulierenden Proteinen inhibiert, derart untersucht. Das Portfolio für die Therapie in der Zelle des Multiplen Myeloms ist gut gefüllt.

### Herr Professor Straka, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.

## Impressum

TZM-News  
ISSN: 1437-8019  
© 2016 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

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

**Anzeigen**  
Reinhard Bröker (Fon: 089-820737-0;  
R.Bröker@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

**Herausgeber**  
Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrums München, c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrums München, Pettenkoflerstraße 8 a, 80336 München,  
Fon: 089-44005-2238, Fax: 089-44005-4787  
tzmunenchen@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. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München

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

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

**Direktor RHCCC und CCC München (Stellvertreter)**  
Prof. Dr. rer. soc. P. Henschbach, 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**  
Titelseite links, S. 3 + 10: Histologie Urothelkarzinom, wikipedia commons; Titelseite rechts: SWerner-Ney, fotolia.com; Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, Haan

**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 2.000 Exemplare



# Langzeitüberleben ist für uns nicht nur ein Wort. Sondern konkretes Therapieziel.

# OPDIVO® (nivolumab)



## OPDIVO® – jetzt auch zugelassen in der Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom<sup>\*,1</sup>

- **Signifikanter Überlebensvorteil:**  
Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um +5,4 Monate<sup>#,2</sup>
- **Bessere Verträglichkeit:**  
Deutlich weniger Nebenwirkungen vom Grad 3–4<sup>#,2</sup>
- **Höhere Lebensqualität:**  
Signifikante und kontinuierliche Verbesserung der erhobenen Lebensqualität<sup>#,1,2</sup>

 Bristol-Myers Squibb

 [bms-onkologie.de/immunonkologie](https://bms-onkologie.de/immunonkologie)

**OPDIVO®** 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Melanom: OPDIVO® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):** OPDIVO® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. **Nierenzellkarzinom (RCC):** OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie 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:** Verminderter Appetit, Diarrhö, Übelkeit, Hautausschlag, Juckreiz, Müdigkeit, Hypokalziämie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Veränderung der Laborwerte. **Nivolumab-Monotherapie:** Hyperkalziämie, Hypokaliämie. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Hypothyreose, Kopfschmerzen, Kolitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, Neutropenie, Hypokalziämie. **Häufig:** Infektionen der oberen Atemwege, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Hyperthyreose, Hyperglykämie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, verschwommenes Sehen, Hypertonie, Pneumonitis, Dyspnoe, Husten, Stomatitis, Obstipation, trockener Mund, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Muskel- und Skelettschmerzen, Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust. **Nivolumab-Monotherapie:** Hypothyreose, Kopfschmerzen, trockene Augen, Kolitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, Neutropenie. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Pneumonie, Eosinophilie, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Dehydrierung, Hepatitis, Uveitis, Tachykardie, Lungenembolie, Gastritis, Urtikaria, Nierenversagen, Schmerzen, Hyperkalziämie. **Gelegentlich:** Bronchitis, diabetische Ketoazidose, Pleuraerguss, Pankreatitis, Psoriasis, Arthritis, tubulointerstitielle Nephritis, Schmerzen in der Brust. **Nivolumab-Monotherapie:** Pneumonie, anaphylaktische Reaktion, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Dehydrierung, metabolische Azidose, Hepatitis, Hyperbilirubinämie, Polyneuropathie, Uveitis, Tachykardie, Vaskulitis, Erythema multiforme, Rosazea, Urtikaria, rheumatische Polymyalgie, Nierenversagen, Schmerzen. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Sarkoidose, Diabetes mellitus, Guillain-Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Darmperforation, Duodenitis, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Myopathie. **Selten:** Toxische epidermale Nekrolyse. **Nivolumab-Monotherapie:** Histiozytär nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Lymphadenitis), Eosinophilie, Diabetes mellitus, Cholestase, Guillain-Barré-Syndrom, Demyelinisierung, myasthenes Syndrom, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Lungeninfiltration, Gastritis, Zwölffingerdarmgeschwür, Myopathie.

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 Science Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 3DH, Vereinigtes Königreich. Stand des Textes: v5 aktuelle Fachinformation

\* OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.

# Vs. Everolimus. 1 Lebensqualität als Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome gemessen anhand des FKSI-DRS-Fragebogens.

Die Daten zur Lebensqualität sollten im Kontext des offenen Studiendesigns interpretiert werden.

1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand. 2. Motzer RJ et al. N Engl J Med, 2015; 373: 1803–13.

