



SÄCHSISCHE  
KREBSGESELLSCHAFT E.V.

# INNOVATIONSREPORT



**HOFFNUNG DURCH NEUE KREBSTHERAPIEN**  
AUSGABE 2018

## Autoren und wissenschaftliche Begleitung

Der Innovationsreport wurde wissenschaftlich begleitet und betreut von

---

### Univ.-Prof. Dr. med. habil. Ursula G. Froster

Institut\* für angewandte Humangenetik & Onkogenetik Professor Froster

Kaufmannring 19, 04442 Zwenkau

Telefon: 034203-4474 200 Fax: 034203-4474 280

E-Mail: praxis@humangenetik-prof-froster.de

\* Privatwirtschaftliches Institut

---

### Priv.-Doz. Dr. med. habil. Detlef Quietzsch

Sächsische Krebsgesellschaft e. V., Schlobigplatz 23, 08056 Zwickau

Telefon: 0375-281403 Fax: 0375-281404

E-Mail: BD.Qietzsch@t-online.de

---

### Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christian Diener

Lugauer Str. 1, 09376 Oelsnitz

Telefon: 037298-302971

---

### Dr. med. Regina Herbst

Klinikum Chemnitz, Klinik für Innere Medizin III, Bürgerstraße 2, 09113 Chemnitz

Telefon: 0371 333-44516 Fax: 0371 333-44529

E-Mail: r.herbst@skc.de

---

### Prof. Dr. med. habil. Thomas Steiner

Klinik für Urologie, Prostatakarzinomzentrum / Entität Niere im Onkologischen Zentrum, HE-

LIOS Klinikum Erfurt

Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt

E-Mail: thomas.steiner@helios-gesundheit.de

Neue Krebstherapien im Spannungsfeld zwischen Heilungsversprechen, echtem Fortschritt und ökonomischem Druck .....5

**Innovationen in der Hämatookologie**..... 6

*Dr. med. Regina Herbst*

Chronisch Myeloische Leukämie-Absetzstrategien.....6

Multiples Myelom - neue Medikamente, neue Kombinationen ..... 10

Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) - neue Wirkmechanismen..... 15

**Aktuelle Entwicklungen beim metastasierten Nierenzellkarzinom & Urothelkarzinom..** 17

*Prof. Dr. med. habil. Thomas Steiner*

Systemtherapie Nierenzellkarzinom 2018.....17

Management primär metastasiertes Karzinom 2018 .....21

Systemtherapie Urothelkarzinom 2018 .....23

**Neuigkeiten in der zielgerichteten Therapie gastrointestinaler Tumoren** ..... 26

*Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christian Diener*

Der Krebs-Genom Atlas - neue Chancen beim Magenkarzinom .....27

Therapie von metastasierten Darmtumoren - auf die Lokalisation kommt es an .....28

Seltene Mutationen-Chancen für den einzelnen Patienten .....29

Immuntherapie beim kolorektalen Karzinom .....29

**Fortschritte in der Prävention chemotherapie-induzierter akuter und verzögerter Nausea und Emesis bei Tumorpatienten** .....31

*Priv.-Doz. Dr. med. habil. Detlef Quietzsch*

Definition der Formen von chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis.....31

Akute, verzögerte und antizipatorische Nausea und Emesis.....31

Anatomie und Pathophysiologie chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis.....32

Risikofaktoren für chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis .....33

Leitliniengerechte Prävention chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis .....34

Weniger verzögerte Nausea und Emesis bei Chemotherapie durch NK-1-RA .....35

Rolapitant, Netupitant / Palonosetron (NEPA).....36

**Verzeichnis der Abkürzungen und Glossar** ..... 40

## Quellen

Literatur beim Verfasser

## Bildnachweis

Abbildung 1, S. 6: © Zentrum für Diagnostik des Klinikum Chemnitz gGmbH

Abbildung 2, S. 7: Von Philadelphia\_chromosome.jpg: A Obeidat in ar.wikipediaChromosome\_9.svg: MysidChromosome\_22.svg: Master Uegly (talk), derivative work of \*Chr-22.jpeg: NIH.gov (see this site)derivative work: Master Uegly (talk) - Philadelphia\_chromosome.jpg Chromosome\_9.svg Chromosome\_22.svg  
<http://www.biologia.uniba.it/rmc/TUMORS/project/LOCI/ABL.html> (location of ABL gene)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/getmap.cgi?l151410> (location of BCR gene), CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=15112066>  
Abbildung 4, S. 11: Quelle <https://de.wikipedia.org/wiki/Plasmazelle> - CC0 1.0 Universal (CC0 1.0) Public Domain Dedication

Abbildung 5, S. 19: © New England Journal of Medicine - N Engl J Med 2018;378:1277-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126

Abbildung 7, S. 22: © New England Journal of Medicine - (N Engl J Med 379;5)

Abbildungen 8-10: grün-gelbe Broschürenreihe der Sächsischen Krebsgesellschaft e. V.

## Neue Krebstherapien im Spannungsfeld zwischen Heilungsversprechen, echtem Fortschritt und ökonomischem Druck

Jährlich werden neue Krebsmedikamente von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen, so in den letzten beiden Jahren (2016 und 2017) allein 20 neue Medikamente und ein Impfstoff gegen Humane Papillom-Viren, welche u. a. Gebärmutterhalskrebs auslösen können.

Zu den völlig neuen Wirkstoffen kommen noch neue Anwendungsgebiete (bei anderen Krebsarten = neue Indikationen), neue Kombinationen sowie neue Applikationsarten-z. B. Tablettenform für einen Wirkstoff, der bisher nur als Infusion oder Spritze verfügbar war.

Entscheidungsgrundlage für die Zulassung sind vorausgegangene Studien der Phase I (mit Gesunden), Phase II (mit wenigen Kranken) und Phase III (mit vielen Kranken).

Bei der sogenannten „Frühen Nutzenbewertung“ wird der Zusatznutzen im Vergleich zu bisherigen Therapien durch ein gesetzlich geregeltes Verfahren (AMNOG=Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) bewertet. In den letzten Jahren kommen immer mehr Medikamente in einem beschleunigten Verfahren auf den Markt, was einerseits den Zugang der Patienten zu diesen Medikamenten

zeitnahe ermöglicht, andererseits aber zwingend die Sammlung weiterer Daten bei breiterer Anwendung erfordert.

Im renommierten British Journal of Medicine (BMJ) wurde 2017 eine Untersuchung veröffentlicht, die der Frage nachgeht, welche der von der EMA zwischen 2009 und 2013 zugelassenen 48 Medikamente (für 68 Indikationen) in der späteren Nutzenbewertung (nach mindestens 3,3 Jahren) noch den Kriterien Lebensverlängerung oder Verbesserung der Lebensqualität genügen. Für 35 % der neuen Krebstherapien traf das Kriterium der Lebensverlängerung zu. Für 51 % der Therapien konnte Lebensverlängerung und/oder Lebensqualitätsverbesserung dokumentiert werden. Wir wissen deshalb unmittelbar nach der Zulassung neuer Therapien oftmals nicht um deren echten Mehrwert für den Patienten. Um gemeinsam besser entscheiden zu können, werden mehr Fakten zur Wirksamkeit bereits zugelassener Therapien im Langzeitverlauf gebraucht, die nur durch unabhängige klinische Studien gesammelt werden können.

Im hier vorgelegten Innovationsreport 2018 der Sächsischen Krebsgesellschaft wurden Themen ausgewählt, die nach Ansicht der Verfasser nach dem aktuellen Wissensstand hervorzuhebende wesentliche neue Ansätze beinhalten.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.

*Ihre Sächsische Krebsgesellschaft*

## Innovationen in der Hämatonkologie

### Chronisch Myeloische Leukämie-Absetzstrategien

Die Chronisch Myeloische Leukämie, kurz **CML** genannt, ist eine seltene, fast ausschließlich im Erwachsenenalter auftretende Leukämieform, die in vielerlei Hinsicht eine Modellerkrankung ist, nämlich

*erstens* durch die Entdeckung des Zusammenhanges zwischen einer erworbenen Chromosomenveränderung (Mutation) und Krebsentstehung,

*zweitens* durch die erstmalige Entwicklung einer maßgeschneiderten, zielgerichteten Therapie mit einer völlig neuen Substanzklasse in Tablettenform, den **Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)** und schließlich

*drittens* der verlockenden Aussicht, eventuell bei einem Teil der Patienten diese Therapie auch wieder beenden zu können („Absetzstrategien“).

Im Jahre 1960 beschrieben die Wissenschaftler Peter Nowell und David Hungerford eine Chromosomenveränderung, die sie nach dem Ort der Erstbeschreibung „Philadelphia-Chromosom“ nannten. 1972 erkannte die amerikanische Wissenschaftlerin Janet Rowley, dass

es sich um einen umgekehrten Austausch eines Abschnittes des langen Arms des Chromosoms 9 und 22 handelt (Abb. 1 und Abb. 2-„Philadelphia-Translokation“). 1983/84 konnte gezeigt werden, dass durch die Translokation zwei Genabschnitte aneinander gelagert werden, die zusammen ein Fusionsprotein (bcr-abl) bilden, das wie ein Katalysator wirkt und die betroffene Zelle zu einer fortlaufenden Zellteilung antreibt.

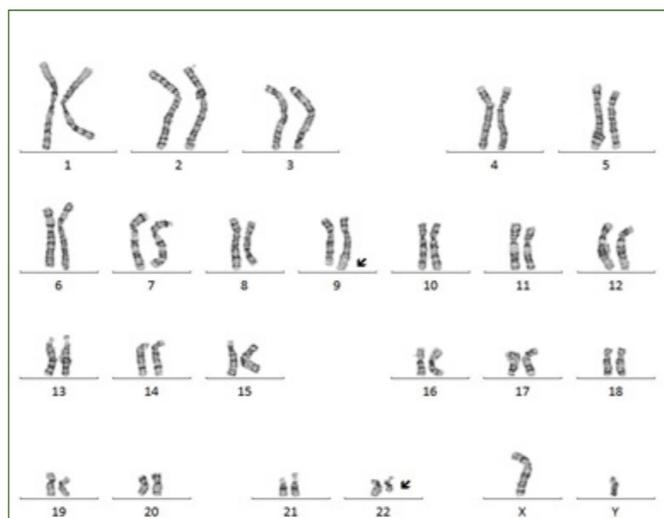


Abb. 1 Chromosomensatz einer Zelle mit der Translokation (9;22)-sogenannte Philadelphia-Translokation. Dabei wird ein Stück des kleinen Chromosoms 22 an den langen Arm des Chromosoms 9 angehängt und umgekehrt ein Stück von Chromosom 9 an Chromosom 22 (Philadelphia-Chromosom)

Auf diese Weise vermehren sich die Zellen mit der erworbenen Mutation schneller als die normalen Zellen ohne Mutation. Bei der Chronisch Myeloischen Leukämie ist die myeloisch geprägte Stammzelle des Knochenmarkes von

der Mutation betroffen und das ungebremste Wachstum dieser Zellen führt zu einer ständig steigenden Zahl der weißen Blutkörperchen im Blut.

Rudolf Virchow prägte den Begriff Leukämie (übersetzt „weißes Blut“) mit größter Wahrscheinlichkeit bei einem Patienten mit CML.

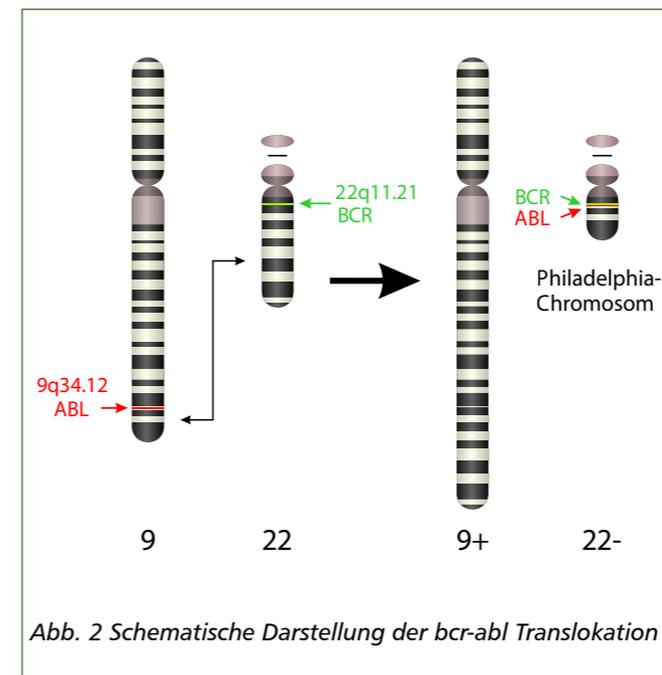


Abb. 2 Schematische Darstellung der bcr-abl Translokation

Den durch die Translokation entstandenen Katalysator der Zellteilung bezeichnet man als **Tyrosinkinase**. Nach der Entdeckung der Philadelphia-Translokation und ihres Produktes, der bcr-abl- Kinase gelang dem amerikanischen Wissenschaftler Brian Druker die Synthese eines spezifischen Hemmers dieser Kinase: Imatinib-Mesylat.

Der Wirkstoff wurde 2001 als erster Tyrosinkinasehemmer zur Behandlung der Chronisch Myeloischen Leukämie auf den Markt gebracht und hat zu einer Revolution in der Therapie dieser Erkrankung geführt. Der Hemmstoff der Tyrosinkinase führt zu einem selektiven Absterben der Philadelphia-positiven Zellen.

Unter der Therapie mit Tyrosinkinasehemmern (TKI) kommt es rasch zu einer Normalisierung der Zahl der weißen Blutkörperchen und zum Ersatz der mutierten, Philadelphia-Chromosom-positiven Zellen durch normale, nicht mutierte Zellen. Über die Normalisierung des Blutbildes hinaus ist das Ziel der Therapie die maximal mögliche Reduktion der Philadelphia-positiven Zellen im Blut und Knochenmark bis unter die Nachweisgrenze.

### Wird die Chronisch Myeloische Leukämie durch Tyrosinkinaseinhibitoren zu einer heilbaren Erkrankung?

Vor der Einführung von Imatinib lag die mittlere Lebenserwartung für Patienten mit CML nur bei ca. vier Jahren. Heute ist die Lebenserwartung von CML- Patienten nahezu normal.

Auch die Lebensqualität ist unter der ambulanten Tabletten-Behandlung deutlich besser als unter einer klassischen Chemotherapie oder nach Stammzelltransplantation.

Im Jahre 2018 stehen vier verschiedene Tyrosinkinase-Hemmer zur Erstlinientherapie der CML laut Zulassung zur Verfügung. Es handelt sich neben Imatinib um die „Zweitgenerations“-Tyrosinkinaseinhibitoren Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib. Im Vergleich zu Imatinib zeigen die drei neueren TKI Überlegenheit bezüglich der Ansprechtiefe und der Schnelligkeit des Ansprechens zu definierten Zeitpunkten.

Welchen von den zugelassenen TKI man für die Erstlinientherapie auswählen sollte, hängt von dem etwas unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil und von patienten-individuellen Faktoren ab. Derzeit sind in Deutschland ein Register zur Erfassung der Versorgungslage von CML-Patienten und 10 verschiedene Studien offen, die über die Deutsche CML.Allianz (Geschäftsstelle Universitätsklinikum Jena) koordiniert werden.

Die Überwachung der Wirksamkeit der Therapie erfolgt durch vierteljährliche Kontrollen der Menge der mutierten, bcr-abl-positiven Zellen durch eine Blutuntersuchung („**molekulares Monitoring**“ siehe Tab. 1).

Im Optimalfall kann die Menge der Philadelphia-positiven Zellen bereits in den ersten drei Monaten auf < 10 % gesenkt werden.

Unter Behandlung mit Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib wird das Therapieziel einer „molekularen major Remission“ (= Anteil bcr-abl-positiver Zellen <0,1 %) schneller erreicht im Vergleich zu Imatinib.

Tab. 1: Molekulare Überwachung der CML unter Therapie mit Tyrosinkinase-Hemmern

Majores molekulares Ansprechen (major molecular response MMR)	< 0,1% bcr-abl positive Zellen Messung nach Internationalem Standard (IS)
„Komplettes“ molekulares Ansprechen (complete molecular response CMR), besser: „tiefe molekulare Remission“ (deep molecular remission DMR)	abhängig von der Qualität der Blutprobe-unter der Nachweisgrenze (4), Abb. 3: < 0,01% bcr-abl positive Zellen = MR 4 (IS) < 0,0032% bcr-abl positive Zellen = MR 4,5 (IS) < 0,001 % bcr-abl positive Zellen = MR 5 (IS)

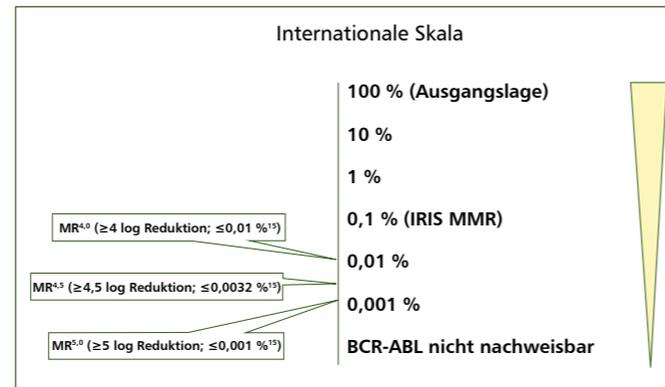


Abb. 3: Standardisierte Definitionen des molekularen Ansprechens bei CML (modifiziert nach Cross et al: Leukemia 2012; 26:2172-75)

Auch wenn die Last der bcr-abl-positiven Zellen unter der Nachweisgrenze liegt, kann man heutzutage (noch?) nicht von einer Heilung der Erkrankung ausgehen. Es wurde und wird jedoch in sogenannten **Absetzstudien** der Frage nachgegangen, ob bei einer mindestens zwei Jahre anhaltenden tiefen molekularen Remission (s. Tab. 1) eine **therapiefreie Remission (TFR)** für möglichst lange Zeit erreicht werden kann.

Zuerst wurde in der „STOP Imatinib (STIM)“-Studie bei 100 CML-Patienten nach mindestens 2 Jahren anhaltender kompletter molekularer Remission ein Absetzversuch unter engmaschigem molekularem Monitoring durchgeführt. Bei ca. 40 % dieser Patienten dauerte die komplette molekulare Remission auch ohne Therapie mindestens ein Jahr an. Alle Patienten, deren bcr-abl wieder anstieg, sprachen erneut auf Imatinib an. In der „EURO-Ski-Studie“ wurden von 2012 bis 2018 die Daten von 755 CML-Patienten gesammelt, die in kompletter molekularer Remission unter Imatinib oder Zweitgenerations-TKI waren und unter kontrollierten Bedingungen die Therapie beendeten. Die Patienten mussten mindestens drei Jahre lang den Tyrosinkinase-Hemmer eingenommen haben und mindestens ein Jahr in anhaltender CMR (komplettes molekulares Ansprechen-Einschlusskriterium MR4 s. Tab. 1) gewesen sein. Die Präsentation der bisherigen Ergebnisse auf der Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie im Dezember 2017

zeigte, dass die Dauer der tiefen molekularen Remission der wichtigste prognostische Faktor für ein erfolgreiches Absetzen der Therapie mit Imatinib ist. Die Gesamttherapiedauer vor dem Absetzen kann kürzer ausfallen, wenn frühzeitig eine tiefe molekulare Remission erreicht wird.

Auch zu den Zweitgenerations-TKI gibt es Studiendaten zum Absetzen des TKI: ENEST-freedom (Absetzen nach Erstlinientherapie mit Nilotinib) und ENESTop (Absetzen nach Zweitlinientherapie mit Nilotinib) und die Absetzstudie DASfree zu Dasatinib.

Nach bisherigem Erkenntnisstand gilt für die Zweitgenerations-TKI, dass etwa die Hälfte der Patienten ein Jahr nach Absetzen in therapiefreier Remission bleibt.

Bisher ist Nilotinib seit Mai 2017 der erste TKI, bei dem laut Zulassung das Therapieziel TFR in der Fachinformation festgeschrieben ist. Eine regelmäßige Überwachung (empfohlen anfangs alle vier Wochen) ist erforderlich, um einen Wiederanstieg der bcr-abl-positiven Zellen zu erfassen und bei Bedarf die Therapie mit Nilotinib wieder aufzunehmen.

Nach dem Absetzen des TKI kommt es bei einem Teil der Patienten zunächst zu Muskel- und Knochenschmerzen („Absetzsyndrom“). Die Symptome sind jedoch gut behandelbar und nehmen mit der Dauer der TFR ab.

## Zusammenfassung zu Absetzstrategien bei CML

Die Möglichkeit des Absetzens der medikamentösen Therapie mit dem Zweitgenerations-TKI Nilotinib besteht seit 2017 für CML-Patienten, die mindestens drei Jahre 300 mg Nilotinib 2 mal täglich eingenommen haben und die eine tiefe molekulare Remission für mindestens ein Jahr vor dem Absetzversuch hatten.

Dabei ist das Absetzen kein Selbstzweck, sondern eine individuelle Entscheidung zwischen Patient und Arzt.

Da die Datenlage zwar Langzeitverläufe beinhaltet, aber die „Gretchenfrage“ der Heilung zumindest für einen Teil der Patienten noch nicht beantwortet werden kann, gilt die CML weiter als unheilbar, aber in der Ära der Tyrosinkinasehemmer als chronische Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung.

## Multiple Myelom-neue Medikamente, neue Kombinationen

Das Multiple Myelom ist eine bösartige Erkrankung der Plasmazellen im Knochenmark, die ein monoklonales Immunglobulin produzieren (Abb. 4). Beim behandlungsbedürftigen Multiplen Myelom kommt es zu sogenannten Endorganschäden: Nierenversagen, Blutarmut, Knochenläsionen („Osteolysen“), Kalziumerhöhung im Blut und Versagen der Immun-

abwehr (Infektionen).

In den letzten 15 Jahren konnten dramatische Fortschritte in der Therapie durch die Einführung neuer Substanzen erreicht werden. Dadurch erhielt die Erkrankung einen eher chronischen Charakter, wobei nach initialer Therapie Perioden von Remissionen und Rückfällen folgen. Leider wird in der Regel die Dauer der Remission mit jeder Therapielinie kürzer.

2004 wurde mit dem ersten **Proteasomen-Inhibitor Bortezomib** ein völlig neues Wirkprinzip in die Behandlung des Multiplen Myeloms eingeführt. Aus der Substanzgruppe der **immunmodulatorischen Substanzen** stand bis dahin nur Thalidomid zur Verfügung.

Insgesamt wurden in 14 Jahren sieben weitere Medikamente, die in neun verschiedenen Kombinationen eingesetzt werden können, zugelassen (Tab. 2). Dazu gehört der irreversible **Proteasomen-Hemmer der 2. Generation Carfilzomib** und der in Tablettenform verfügbare **Proteasomen-Hemmer der 3. Generation Ixazomib**. Bei den immunmodulatorischen Substanzen sind **Lenalidomid** und **Pomalidomid** als 2. Generation verfügbar.

In allen Kombinationstherapien ist Dexamethason enthalten. Dexamethason wirkt auch allein gegen die Myelomzellen und wurde deshalb als Vergleichssubstanz für die 2er Kombinationen mit den neuen Substanzen Bortezomib

und Lenalidomid untersucht.

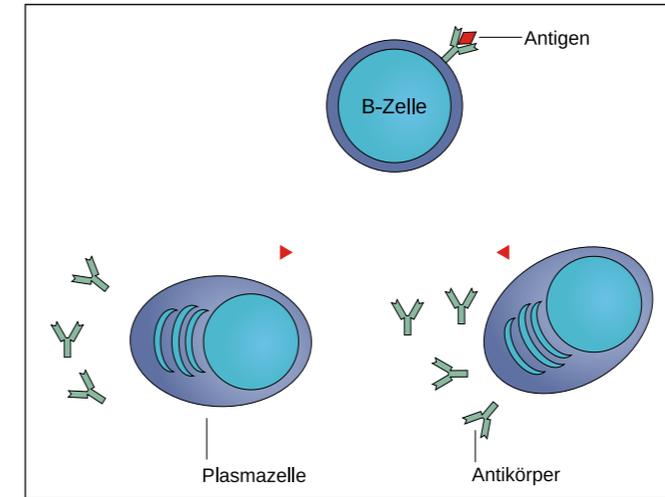


Abb. 4: Funktion von Plasmazellen: Plasmazellen sind reife B-Zellen, die Antikörper (Immunglobuline) produzieren.

Favorisiert werden in der Rezidiv-Situation 3er Kombinationen. In Phase III-Studien wurde zunächst die Hinzunahme von Carfilzomib zu Lenalidomid und Dexamethason untersucht. Dabei konnte sowohl für die Kombination Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur 2er Kombination Lenalidomid + Dexamethason (ASPIRE-Studie) als auch für Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens gezeigt werden (ENDEAVOR-Studie).

## Neue Monoklonale Antikörper

Mit der Einführung monoklonaler Antikörper in die Myelomtherapie wurden völlig neue

therapeutische Möglichkeiten eröffnet. Zwei monoklonale Antikörper mit verschiedenen Zielstrukturen stehen zur Verfügung.

Der immunaktivierende Antikörper **Elotuzumab** richtet sich spezifisch gegen das Rezeptorprotein SLAMF7, welches vornehmlich auf Myelomzellen, sowie auf natürlichen Killerzellen (NK-Zellen, einem Teil des Immunsystems) zu finden ist. Daraus ergibt sich ein „dualer Wirkmechanismus“, nämlich Bindung von Elotuzumab an Myelomzellen einerseits und Aktivierung von NK-Zellen andererseits. Die NK-Zellen können die Myelomzellen durch die Antikörperbindung erkennen und die markierten Myelomzellen mithilfe der „Antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität“ zerstören. Elotuzumab ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zugelassen. Die Zulassung beruht auf der Phase III-Studie ELOQUENT-2, in der die Hinzunahme von Elotuzumab zu Lenalidomid und Dexamethason verglichen wurde mit der alleinigen Gabe von Lenalidomid und Dexamethason. Die Therapie ist als fortlaufende Therapie bis zum Progress konzipiert. Nach 2 Jahren hatten die Patienten, die Elotuzumab erhielten, eine Reduktion des Risikos, einen Krankheitsprogress zu erleiden, sowie des Risikos zu versterben, um 30 %. Im 4-Jahres-Verlauf lag die Gesamtansprechrate bei 79 % für die Kombination Elotuzumab, Revlimid und Dexamethason im Vergleich zu 66 % für die 2er Kombination Lenalidomid und Dexamethason.

Der zweite zur Verfügung stehende Antikörper ist **Daratumumab**, der sich gegen das auf Myelomzellen exprimierte Antigen CD 138 (Oberflächen-Eiweiß) richtet. Daratumumab ist im Rückfall sowohl allein (als Monotherapie), als auch in Kombination mit Bortezomib + Dexamethason (DvD) oder in Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason (DRd) zugelassen. Die 3er Kombinationen wurden jeweils mit der 2er Kombination ohne Daratumumab verglichen, wobei die Hinzunahme des Antikörpers einen deutlichen Vorteil zeigte bezüglich des Risiko's einer Krankheitsverschlechterung (Progress) und des Risikos zu versterben. In der Erstlinien-Therapie kommt Daratumomab in Kombination mit Velcade, Melphalan und Dexamethason zum Einsatz für Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

### Epigenetisch wirksame Substanzen

Das Ablesen von Genen kann durch „Anschalten“ und „Abschalten“ reguliert werden und dadurch das Wachstum von Krebszellen beeinflusst werden. Zu den regulatorischen Eiweißen im Zellkern (Enzyme), die auf dieser epigenetischen Ebene wirksam werden, gehören die **Histondeacetylasen (HDAC)**. Zur Medikamentengruppe der HDAC-Hemmer gehört **Panobinostat**, was in Tablettenform in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen ist zur Behandlung des vorbehandelten Multiplen Myeloms. In der Zu-

lassungsstudie PANORAMA-1 konnte eine Verlängerung der Zeit bis zum Krankheitsprogress um 7,8 Monate durch die Hinzunahme von Panobinostat gegenüber Bortezomib + Dexamethason allein dokumentiert werden. Die häufigsten Nebenwirkungen von Panobinostat sind Durchfall (etwa 1/3 der Patienten), Abgeschlagenheit (Fatigue-etwa 1/4 der Patienten) sowie Übelkeit und Erbrechen.

### Kombinationstherapien

Die aktuelle Datenlage zeigt klar eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate, eine Verbesserung der Remissionstiefe und eine Verlängerung der Remissionsdauer, wenn eine dritte „Neue Substanz“ hinzugefügt wird zu einer Lenalidomid-Dexamethason-Basis oder zu einer Bortezomib-Dexamethason-Basis.

Unter den 3er Kombinationen erweist sich derzeit die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason als am effektivsten im Ergebnis einer vergleichenden Literaturlauswertung unter Berücksichtigung von 17 Studien.

Die nächstbesten vier Optionen sind gleichwertig: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason; Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason und Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Tab. 2: Substanzklassen und ihre Kombinationen bei rezidiviertem Multiplen Myelom

Substanzklasse	2er Kombinationen	3er Kombinationen	Zulassung
Immunmodulatorische Substanz 2. Generation	Lenalidomid -Tbl. + Dexamethason		mindestens 1 vorangegangene Therapie
Immunmodulatorische Substanz 3. Generation	Pomalidomid -Tbl. + Dexamethason		mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib
Proteasomenhemmer 1.Generation	Bortezomib i.v. oder s.c. + Dexamethason oder Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin		mindestens 1 vorangegangene Therapie und Z.n. Stammzell-Tx oder für Stammzell-Tx nicht geeignet
Proteasomenhemmer der 2. Generation	Carfilzomib i.v. + Dexamethason	Carfilzomib i.v. + Lenalidomid -Tbl. + Dexamethason	mindestens 1 vorangegangene Therapie
Proteasomenhemmer der 3. Generation		Ixazomib -Tbl. + Lenalidomid-Tbl. + Dexamethason	mindestens 1 vorangegangene Therapie
HDAC- Inhibitor		Panobinostat + Lenalidomid + Dexamethason	mindestens 2 Vorbehandlungen inkl. Bortezomib und IMiD
Monoklonaler Antikörper gegen CD 138	Daratumumab- Monotherapie i.v	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	mindestens 1 vorangegangene Therapie
		Daratumumab + Lenalidomid -Tbl. + Dexamethason	mindestens 1 vorangegangene Therapie
Monoklonaler Antikörper gegen SLAMF7		Elotuzumab i.v. + Lenalidomid -Tbl. + Dexamethason	mindestens 1 vorangegangene Therapie

Abk.: i.v. = intravenös; s.c. = subcutan; Tx = Transplantation

Die Herausforderung besteht darin, die fortschreitende, durch wiederkehrende Rückfälle geprägte Erkrankung mit einer patienten-individuellen Therapiesequenz zu behandeln. Nur eine allogene Stammzelltransplantation bietet die Chance einer Heilung und sollte insbesondere bei

jüngeren Patienten erwogen werden.

Die **autologe Stammzelltransplantation** hat beim Multiplen Myelom einen festen Stellenwert bis zu einem Alter von 75 Jahren -sowohl nach der Initialtherapie (sogenannte Induktionstherapie), als auch in der Rezidiv-Situation.

**Ziele der Therapie** sind eine Lebensverlängerung bei bestmöglicher Lebensqualität durch das Erreichen einer bestmöglichen Remission, das heißt ein Zurückdrängen der Krankheit bis auf eine geringe Restmenge an bösartigen Plasmazellen. Auf dieser Basis sollen Symptome der Erkrankung, wie Knochenschmerzen, Blutarmut oder Nierenfunktionseinschränkung eingedämmt werden.

Auf der anderen Seite sind Nebenwirkungen der Myelomtherapie zu beachten und bezüglich der Lebensqualität und persönlichen Lebensplanung des Patienten die Belastungen einer kontinuierlichen Behandlung.

### **Kriterien für die Therapieentscheidung bei rezidiviertem Multiplen Myelom**

1. Alter und Begleiterkrankungen
2. Bereits verabreichte Medikamente und Ansprechen auf die Vorbehandlung

3. Nierenfunktion
4. Liegt, bezogen auf erworbene genetische Veränderungen in den Myelomzellen, eine Hochrisiko-Situation vor?
5. persönliche Wünsche des einzelnen Patienten
6. Art des Rezidives: aggressiv versus nicht aggressiv

### **Was versteht man unter einem aggressiven Rezidiv bei Multiplem Myelom?**

- kurz anhaltendes Ansprechen auf die letzte Therapie
- schneller Anstieg des Paraproteins im Serum (Verdopplung < 2 Monate)
- rasche Entwicklung einer Kalziumerhöhung im Blut (Hyperkalzämie), schwerer Blutarmut (Anämie), eines akuten Nierenversagens und neuen Knochenläsionen
- extramedulläre Erkrankung = Tumorbildung aus Myelomzellen, die außerhalb von Knochenmark oder Knochen und ihrer unmittelbaren Umgebung auftreten, verbunden mit einem hohen Wert für das Enzym „Laktatdehydrogenase“ im Blut, welcher als Messwert für schnelle Zellteilung verwendet wird.

### **Zusammenfassung Multiples Myelom- neue Medikamente, neue Kombinationen**

Für viele Patienten ist das Multiple Myelom im Sinne einer chronischen Erkrankung behandelbar geworden. Durch neue Substanzen und vielfältige Kombinationsmöglichkeiten sowie verschiedene Optionen in der Sequenz der Behandlung besteht die Herausforderung in der Bewertung der individuellen Erkrankungs- und Lebenssituation des Patienten und der Anpassung der Therapie an dieselbe.

### **Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)-neue Wirkmechanismen**

In der Therapie der B-CLL stehen die Optionen einer Immunchemotherapie (= Antikörper in Kombination mit klassischen Chemotherapie-Medikamenten) neben Medikamenten mit neuen gezielten Wirkmechanismen.

Im Jahre 2014 wurden die beiden in Tablettenform verfügbaren Kinasehemmer **Ibrutinib** und **Idelalisib** in die Therapie der Chronisch Lymphatischen Leukämie eingeführt. Im Dezember 2016 wurde **Venetoclax** für Patienten mit vorbehandelter CLL und Nachweis der 17p-Deletion oder p53-Mutation zugelassen. Dabei handelt es sich um eine erworbene genetische Hochrisiko-Veränderung in den CLL-Zellen.

**Ibrutinib** hemmt die Bruton'sche Tyrosinkinase

und damit einen entscheidenden Signalübertragungsweg in B-Lymphozyten, der für überschießende Zellteilung und Zellwachstum bei B-Zell-Erkrankungen wie CLL oder Mantelzell-Lymphom eine wesentliche Rolle spielt. Das Gesamtansprechen von Ibrutinib als Einzelwirkstoff liegt bei > 80 %.

In der aktuellen Phase III-Studie RESONATE-2 wird Ibrutinib mit Chlorambucil, einem ebenfalls in Tablettenform verfügbaren klassischen Chemotherapie-Medikament, in der Erstlinientherapie der CLL verglichen. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von drei Jahren zeigt sich, dass das Risiko eines Krankheitsfortschrittes unter Ibrutinib um 87 % im Vergleich zu Chlorambucil reduziert wird. Die Verträglichkeit von Ibrutinib ist insgesamt sehr gut, die häufigsten Nebenwirkungen, in der Regel milden bis moderaten Ausmaßes, sind Durchfall, Müdigkeit und Husten. Wichtig ist, dass die gleichzeitige Einnahme von Phenprocoumon, einem häufig zur „Blutverdünnung“ verwendeten Medikament wegen erhöhter Blutungsgefahr nicht erlaubt ist.

**Idelalisib** hemmt ebenfalls den Signalweg PI3K in B-Zellen und wird bei CLL in Kombination mit einem Anti-B-Zell-Antikörper (Rituximab oder Ofatumomab) eingesetzt. In der Zulassungsstudie wurde die alleinige Antikörper-Gabe mit der Kombination von Antikörper und Idelalisib verglichen und es konnte ein deutlicher Vorteil für die Kombinationstherapie gezeigt

werden. Auch unter Idelalisib ist auf Nebenwirkungen (erhöhte Leberwerte, Durchfall, Lungenentzündung) und auf Interaktionen mit vorbestehender Dauermedikation zu achten.

**Venetoclax** ist ein kleines Molekül, welches in der Zelle einen völlig neuartigen Angriffspunkt hat. Der Wirkstoff hemmt bcl2 = „B-Zell-Lymphom2-Protein“, welches in Tumorzellen vermehrt gebildet wird und den programmierten Zelltod verhindert. Dadurch überleben die Tumorzellen und häufen sich an. Durch selektive Bindung von Venetoclax an bcl2 werden Eiweiße freigesetzt, die den programmierten Zelltod (Apoptose) in Gang setzen. Die Behandlungsergebnisse bei vorbehandelten Patienten mit CLL waren so überzeugend, dass die Zulassung des Medikamentes auch ohne eine vergleichende Phase III-Studie erfolgte. Das Ansprechen lag bei 79 % der Patienten, obwohl sie stark vorbehandelt waren und/oder eine zytogenetische bzw. molekulare Hochrisiko-Konstellation aufwiesen bzw. bei 64 % der Patienten, die eine Vorbehandlung mit Idelalisib oder Ibrutinib hatten. Am Beginn der Therapie mit Venclyxto muss eine stufenweise wöchentliche Dosissteigerung erfolgen, um die Folgen des raschen Tumorzellerfalles beherrschen zu können. Bei dem sogenannten „Tumorlyse-Syndrom“ besteht die Gefahr eines akuten Nierenversagens.

**Obinutuzumab** ist eine Weiterentwicklung, ein sogenannter Typ-II-Antikörper, der im Vergleich zu Rituximab, dem Anti-CD20-Antikörper der ersten Generation, wirksamer ist. Dies konnte in der CLL11-Studie gezeigt werden. Nach rund fünf Jahren zeigte sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens für CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen, die Chlorambucil (klassisches Chemotherapie-Medikament in Tablettenform) in Kombination mit entweder Rituximab- oder Obinutuzumab-Antikörper erhielten. Damit ist für ältere CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen der Zweit-Generations-Antikörper in Kombination mit Chlorambucil als Standardtherapie anzusehen.

### **Zusammenfassung CLL-neue Wirkmechanismen**

Die hier vorgestellten neuen Substanzen in Tablettenform werden in Kombination untereinander und/oder mit Antikörpertherapie in der Zukunft eine chemotherapiefreie Behandlung für CLL-Patienten ermöglichen. Die Therapie mit diesen Substanzen ist sehr wirksam bei insgesamt guter Verträglichkeit. Ihre Entwicklung erweitert nicht nur das therapeutische Arsenal, sondern stellt eine Revolution in der CLL-Therapie dar. Insbesondere profitieren Patienten, deren CLL Hochrisikomerkmale aufweist: „unmutierter IgHV-Status“, „TP 53-Deletion/Mutation“ oder die für eine klassische Immunchemotherapie nicht geeignet sind („unfit“).

In den aktuellen Studien der Deutschen CLL-Studiengruppe wird für jüngere fitte Patienten der derzeitige Standard, nämlich Rituximab in Kombination mit intravenöser Chemotherapie (Fludarabin + Cyclophosphamid oder Bendamustin) verglichen mit Chemotherapie-freien Kombinationen: Obinutuzumab + Venetoclax oder Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (CLL13-Studie). In der CLL14-Studie wird bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen der bisherige Standard Obinutuzumab + Chlorambucil verglichen mit Obinutuzumab + Venetoclax.

Leider ist die CLL trotz der vielversprechenden neuen Therapien weiterhin eine unheilbare Erkrankung. Deshalb stellt derzeit die allogene Stammzelltransplantation weiterhin die einzige Therapie mit potenzieller Heilung dar, allerdings auch mit einem erheblichen Nebenwirkungsprofil, sodass sie nur für einen geringen Teil der CLL-Patienten in Frage kommt.

## **Aktuelle Entwicklungen beim metastasierten Nierenzellkarzinom und Urothelkarzinom**

Auch in der Uroonkologie hat die moderne Immuntherapie mittels Checkpointinhibitoren Einzug gehalten. Die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze auf Basis detektierter molekularpathologischer Mechanismen hat die medikamentöse Behandlung verschiedener maligner Tumoren in den letzten Jahren dramatisch verändert. Regelmäßig müssen daher Therapiestandards hinterfragt bzw. neu definiert werden. Der folgende Überblick soll drei kontroverse Kernfragen zum Management des metastasierten Nierenzell- und Urothelkarzinoms 2018 diskutieren und damit Hilfestellung leisten, Antworten für die tägliche Praxis zu finden.

### **Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms 2018: Ist der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren in der Erstlinie noch zeitgemäß?**

Basierend auf den 2015 erstmals publizierten Daten einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie zum Einsatz des Checkpointinhibitors Nivolumab versus des mTOR-Inhibitors Everolimus in der Zweitlinientherapie (nach Versagen einer Tyrosinkinaseinhibitor(TKI)therapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms (CheckMate 025) wird der PD-1 Antagonist Nivolumab in allen internationalen

Leitlinien in dieser Indikation als Standard empfohlen. Mit positiver Bewertung im AMNOG-Prozess durch den Gemeinsamen Bundesausschuss, der Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen sieht, etablierte sich die Substanz endgültig im klinischen Alltag.

Es stellt sich die spannende Frage, ob das Behandlungsprinzip der Checkpointinhibition auch einen neuen Maßstab in der Erstlinientherapie setzen kann. Hierzu ist zunächst festzustellen, dass mit verschiedenen verfügbaren TKI (Pazopanib, Sunitinib, Cabozantinib) bereits wirksame Optionen für die Erstlinie verfügbar sind. Bisher liegen nur wenige Studiendaten zur Monotherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper in der Erstlinie vor. Positiv ist für diese Substanzen jedoch ihre gute Verträglichkeit festzuhalten. Dies bahnt der Idee einer Kombinationstherapie den Weg, da prinzipiell davon ausgegangen wird, dass der Angriff einer einzelnen immunologischen Zielstruktur nur bei einer kleineren Patientengruppe dauerhafte Tumorremissionen erwarten lässt.

Ideen einer verbesserten tumortherapeutischen Effektivität durch Kombination mehrerer Substanzen sind nicht neu. Bisher verfügbare TKI- und mTOR-Inhibitoren waren jedoch aufgrund ihrer Toxizität kaum kombinierbar. Erst TKI der aktuellen (dritten) Generation scheinen dafür bedingt geeignet. So erreichte ebenfalls 2016 die Kombination aus Lenvatinib und Everolimus analog Nivolumab in Europa die Zulassung

in der Zweitlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer TKI-Erstlinientherapie. Die Kombination zeichnet sich durch eine hohe sekundäre Remissionsrate (OR = 43 %) und niedrige primäre Progressionsrate (4 %) bei allerdings auch erheblicher Toxizität (Grad 3/4 unerwünschte Ereignisse in 71 % der Patienten) aus.

Perspektivisch interessanter erscheinen Kombinationen unter Einbindung der Checkpointinhibition. So konnte in der Therapie des malignen Melanoms klar demonstriert werden, dass die Kombination des PD-L1 Antikörpers Nivolumab mit einer Induktion durch den CTLA-4-Antikörper Ipilimumab sowohl das Ansprechen als auch progressionsfreies und Gesamtüberleben signifikant verlängert. Über die CTLA-4-Hemmung kann-unabhängig vom Effekt zytotoxischer T-Zellen modulierenden PD-1 Signalweg-die Antigenpräsentation und Aktivierung von T-Zellen verbessert werden. Es liegt jedoch auf der Hand, dass der kombinierte Eingriff mit Targeting eines zentralen Immunmechanismus die Gefahr immunvermittelter Nebenwirkungen potenziert. Dies bestätigte sich erwartungsgemäß in bisherigen Studien wie auch im klinischen Alltag mit einer Rate immunvermittelter (und zum Teil lebensbedrohlicher) Nebenwirkungen für die Kombination von ca. 30 % (Monotherapie mit Nivolumab ca. 10 %).

Inzwischen liegen die Daten der prospektiv

randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 214 vor. In dieser Studie wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom in der Erstlinie mit einer Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab versus der Standardtherapie mit Sunitinib behandelt.

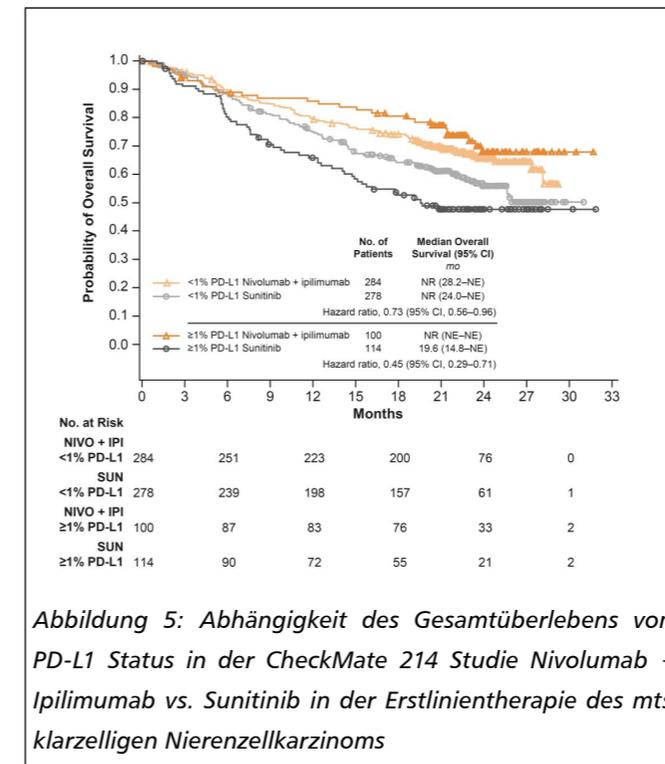


Abbildung 5: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom PD-L1 Status in der CheckMate 214 Studie Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib in der Erstlinientherapie des mts. klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Primäre Zielgruppe waren Patienten mit intermediärem und hohem Risiko. In die Studie wurden aber auch Patienten mit günstiger Risikokonstellation aufgenommen. Die primären Endpunkte für die Zielgruppe (intermediate und poor risk) umfassten die objektive Responserate, das progressionsfreie Überleben

sowie das Gesamtüberleben. Alle primären Studienendpunkte demonstrierten einen signifikanten Vorteil der kombinierten Checkpointinhibition gegenüber der TKI-Behandlung (siehe Tab. 3). Eine relative Abhängigkeit vom immunhistochemisch evaluierten PD-L1 Expressionsmuster fand sich dabei hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der primären Zielgruppe der Patienten mit intermediate/poor risk. Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren demonstrierten unter kombinierter Checkpointinhibition eine hoch signifikante Verlängerung des medianen Überlebens. Geringer ausgeprägt, jedoch auch statistisch signifikant zeigte sich der Überlebensvorteil bei PD-L1 negativem Befund (siehe Abb. 5).

Überraschenderweise zeigte sich der explorative Endpunkt des Remissionsverhaltens und des progressionsfreien Überlebens für Patienten mit gutem Risiko zugunsten der TKI-Gabe (siehe Tab. 3). Das Nebenwirkungsspektrum der kombinierten Checkpointinhibition war erwartungsgemäß mit 46 % Grad 3-5 unerwünschten Ereignissen deutlich höher als in früheren Zweitlinien-Studien mit einer PD 1-Inhibitormonotherapie. Insgesamt wurde das Nebenwirkungsspektrum jedoch als beherrschbar eingeschätzt. Im Vergleich zur Tyrosinkinaseinhibitorthherapie mit Sunitinib berichteten die Patienten unter kombinierter Checkpointinhibition über eine klinisch relevant verbesserte Lebensqualität.

Tabelle 3: Ergebnisse der Studie CheckMate 214 Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib in der Erstlinientherapie des mts. klarzelligen Nierenzellkarzinoms. ORR-objektive Responserate, PFS-progressionsfreies Überleben, OS-Gesamtüberleben.

Patientengruppe	n	Primäre Studienendpunkte	Explorative Studienendpunkte	P
Intermediate/poor risk	847	ORR 42 (37-47) % vs. 27 (22-31) %		< 0.0001
		Medianes PFS 11,6 (8,7-15,5) Mon. vs. 8,4 (7,0-10,8) Mon.		0.0331
		Medianes OS n.r. (28,2-ne) vs. 26,0 (22,1-ne) Mon.		< 0.0001
Good risk	249		ORR 29 (21-38) % vs. 52 (43-61) %	0.0002
			Medianes PFS 15,3 (9,7-20,3) mon vs. 25,1 (20,9-ne) Mon.	< 0.0001

Nachdem die kombinierte Checkpointinhibition mit Ipilimumab + Nivolumab bereits 2017 die Zulassung durch die FDA erreichte, wurde diese für den europäischen Raum im September 2018 erwartet. Die europäische Zulassungsbehörde entschied sich jedoch überraschenderweise dagegen und sprach eine sog. „negative opinion“ aus. Dies wurde mit fehlenden Studiendaten zur Monotherapie mit Nivolumab in der Erstlinie begründet. Die im Zweitlinieneinsatz effektive Behandlung zeigt in der Monotherapie signifikant weniger Nebenwirkungen und der zusätzliche Nutzen von Ipilimumab (welches die Toxizität der Behandlung erheblich erhöht)

muss bisher als nicht bewiesen angesehen werden. Somit ist eine bereits Ende 2017 durch die EAU-Leitliniengruppe publizierte Therapieempfehlung (siehe Abb. 6) als in Europa aktuell nicht realisierbar anzusehen. Im November 2018 hat die EMA ihre Aussage jedoch relativiert.

Neben der Kombination verschiedener Checkpointinhibitoren wurden inzwischen auch Studiendaten berichtet, in denen die Checkpointinhibition mit einer anti-VEGF gerichteten Behandlung kombiniert wird. In einer Phase-II-Studie erhielten Patienten mit klarzelligem NZK

in Erst- und Folgetherapie eine Kombination aus Bevacizumab und dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab oder alleinige Checkpointinhibition bzw. die bisherige Standard-Erstlinientherapie Sunitinib. Patienten mit einer PD-L1 Expression auf den tumorinfiltrierenden Immunzellen demonstrierten hierbei deutliche Vorteile. Erste Daten liegen auch für die Kombination von Drittgenerations-TKI mit PD-(L)1 Antikörpern vor.

Überlebensvorteils durch das Konzept einer zytoreduktiven Nephrektomie gefolgt von Zytokintherapie mit Interferon im Vergleich zur alleinigen Interferontherapie, galt dieses Konzept auch nach Einführung der Targettherapie bei primär metastasiertem Nierenzellkarzinom als Standard. Heng et al. publizierten 2014 eine umfangreiche retrospektive Datenanalyse, welche diesen Standard an Hand der für die Targettherapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren

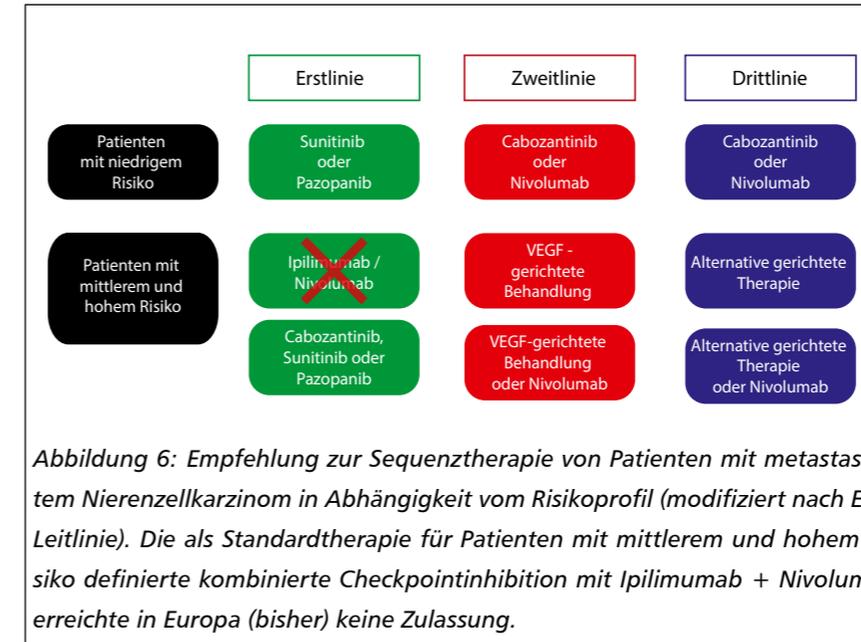


Abbildung 6: Empfehlung zur Sequenztherapie von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in Abhängigkeit vom Risikoprofil (modifiziert nach EAU Leitlinie). Die als Standardtherapie für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko definierte kombinierte Checkpointinhibition mit Ipilimumab + Nivolumab erreichte in Europa (bisher) keine Zulassung.

### Management des primär metastasierten Karzinoms 2018: Hat die zytoreduktive Nephrektomie noch einen Stellenwert?

Basierend auf der durch Flanigan et al. 2004 publizierten Metaanalyse der EORTC- und SWOG-Studie mit Beleg eines statistisch signifikanten

angepassten Risikogruppen für Patienten mit maximal 3/6 Risikofaktoren als sinnvoll definierten. Konsekutiv sollte der Primärtumor entsprechend der aktuellen deutschen S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) entfernt werden.

Auf dem ASCO 2018 wurden nun die Ergebnisse der CARME-NA Studie (n=450), welche prospektiv randomisiert das multimodale Konzept (zytoreduktive Nephrektomie gefolgt von Sunitinib) mit einer alleinigen TKI

Therapie (Sunitinib) vergleicht, vorgestellt. In Konklusion der Ergebnisse wurde aufgerufen, die zytoreduktive Nephrektomie nicht mehr als Standardtherapie zu bewerten. Primäres Zielkriterium der Studie war das Gesamtüberleben der Patienten. Entsprechend der inzwischen im New England Journal of Medicine publizierten

geplanten Interimsanalyse konnte für die intention to treat Population (alle in die Studie eingeschlossenen Patienten) bei einem medianen Überleben der Sunitinib- vs. multimodaler Therapie von 18,4 (95 % CI 14,7 bis 23,0) Monaten vs. 13,9 (95 % CI 11,8 bis 18,3) Monaten die Unterlegenheit einer alleinigen Systemtherapie nicht belegt werden (siehe Abb. 7). Eine Vielzahl von sog. Confoundern („Störfaktoren“) könnte das Studienergebnis jedoch verzerren. So wurden 16 Patienten (7,1 %) der zur kombinierten Therapie randomisierten Patienten nicht nephrektomiert bzw. 40 Patienten (17,7 %) dieser Gruppe erhielten niemals Sunitinib. Im Sunitinib-Arm erhielten 11 Patienten (4,9 %) kein Sunitinib und 38 (17,0 %) wurden zur Symptomkontrolle im Verlauf (im Median 11,1 Monate nach Randomisation) doch nephrektomiert. Auch waren 193/450 randomisierten Patienten der poor prognosis-Gruppe nach Heng zuzuordnen, wobei sich diese aber nahezu gleichwertig auf beide Therapiearme verteilten. Trotzdem gibt diese Studie ein starkes Signal gegen das Konzept der primären zytoreduktiven Nephrektomie.

Beachtenswert sind jedoch auch die Ergebnisse der SURTIME Studie (n=99). Hier wurde das Konzept der primären zytoreduktiven Nephrektomie gefolgt von Sunitinib mit der Sequenz Sunitinib (zwei Therapiezyklen über insgesamt 10 Wochen)-Nephrektomie-Fortsetzung der Systemtherapie verglichen. Bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) der Patienten in

der intention to treat-Population zeichnet sich folgendes Bild: Nephrektomie gefolgt von Sunitinib 13,9 (95 % CI 11,8 bis 18,3) Monate vs. Sunitinib-Nephrektomie-Sunitinib 32,4 (95 % CI 14,5 bis 65,3) Monate. Die Studie konnte zudem die Sicherheit des Konzeptes der sekundären Nephrektomie nach TKI-Vorbehandlung (statistisch signifikant weniger schwere Komplikationen/Todesfälle gegenüber der primären Nephrektomie) belegen. Als Limitierung sind für die SURTIME Studie die insgesamt niedrige Patientenzahl und das Kriterium des Gesamtüberlebens als „nur“ sekundäres Studienziel zu beachten.

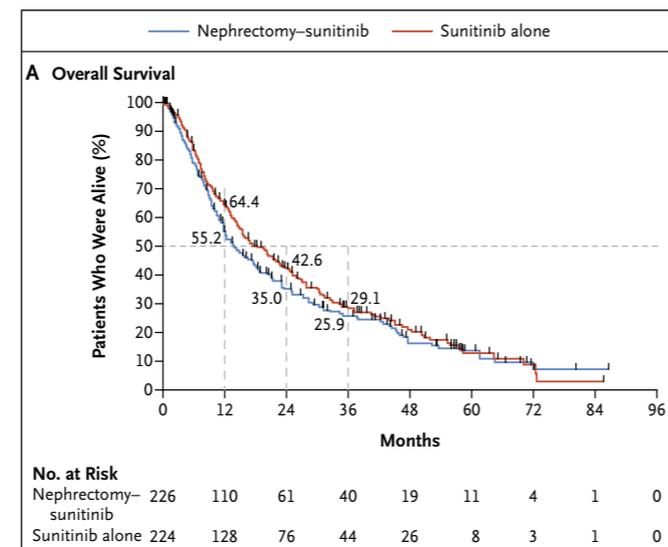


Abbildung 7: Gesamtüberleben der Patienten in der CARME-NA Studie zum Vergleich zytoreduktive Nephrektomie + Sunitinib vs. Sunitinib

Zusammenfassend empfiehlt die EAU-Leitliniengruppe ein differenziertes Vorgehen

abhängig vom Risikoprofil sowie der Symptomatik des individuellen Patienten.

### Systemtherapie Urothelkarzinom 2018: Ist die Chemotherapie noch Standard?

Das Urothelkarzinom stellt eine prinzipiell Chemotherapie-sensible Entität dar. Bereits seit den 80er Jahren wurde eine cisplatinbasierte Chemotherapie als Standard in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Urothelkarzinoms etabliert. Die Polychemotherapie nach dem sog. MVAC- bzw. MVEC-Schema (**Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin** bzw. **Epirubicin, Cisplatin**) erzielte eine objektive Remissionsrate um 50 % und ließ eine Verdoppelung des medianen Gesamtüberlebens auf ca. 15 Monate erreichen. Sie war aber auch assoziiert mit schweren Nebenwirkungen, insbesondere hinsichtlich der Knochenmarktoxizität. Nach Publikation einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie mit Darstellung der Nicht-Unterlegenheit einer Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin gegenüber MVAC bezüglich des Gesamtüberlebens bei deutlich günstigerem Toxizitätsprofil im Jahr 2000, bildet diese Therapie seit nunmehr über 15 Jahren den Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung. Trotz recht hoher primärer Remissionsraten kommt es frequent zur erneuten Progression, ein Langzeitüberleben der betroffenen Patienten ist ausgesprochen selten. Weltweit wurden unterschiedliche Zweitlinienprotokolle entwickelt, welche jedoch nur

wenig klinisch relevant effektiv sind.

In mehreren klinischen Studien der Phase II und III konnten seit 2016 positive Effekte einer Monotherapie mit PD(L)1-Antikörpern bezüglich des Gesamtüberlebens nach Versagen einer Platinbasierten Erstlinientherapie demonstriert werden. Dies führte zur Zulassung der PD-1 Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab sowie des PDL1-Antikörpers Atezolizumab in dieser Indikation. Die Checkpointinhibition bildet inzwischen bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil und gegenüber der bisher eingesetzten Chemotherapie deutlich verbesserter Lebensqualität unter Zweitlinienbehandlung einen klinisch etablierten Standard. Unbefriedigend bleibt jedoch die hohe primäre Progressionsrate und relativ geringe Ansprechrate (15-20 % objektives Ansprechen) in der Zweitlinie. Der PDL1-Status der Tumorzellen zeigt dabei nur einen tendenziellen Einfluss auf die Therapieeffektivität und erlangt im Alltag keine Relevanz bezüglich der Indikationsstellung.

Anders verhält sich dies in der Erstliniensituation. Bisher liegen keine publizierten Daten prospektiv randomisierter Vergleichsstudien einer Checkpointinhibition versus Standard-Chemotherapie (Gemcitabine + Cisplatin) vor. Für nicht Cisplatin geeignete Patienten demonstrierten Phase-II-Studien aber im historischen Vergleich zur Behandlung mit Gemcitabine + Carboplatin analoge Daten zum Gesamtüberleben bei deutlich geringerer Toxizität. Dies

fürte zur Zulassung von Atezolizumab und Pembrolizumab auch in dieser Indikation. Bereits die Phase-II-Serien wiesen dabei bezüglich des Therapieansprechens auf eine prädiktive Aussagekraft des PDL1-Status untersuchten Tumorgewebes hin. Patienten mit PDL1-positiven Tumoren sprechen deutlich besser auf die Behandlung an. Dies ist vergesellschaftet mit einem verlängerten medianen Gesamtüberleben. Aktuell laufende Phase-III-Studien zum Vergleich einer kombinierten Checkpointinhibition (anti-PD(L)1- + anti-CTLA4-gerichtete Antikörper) wurden konzeptionell dreiarmlig aufgelegt mit Vergleich der Standardchemotherapie vs. Monotherapie anti-PD(L)1 vs. kom-

binierete Checkpointinhibition. Die Data-Safety-Committees zweier parallel rekrutierender Studien stoppten an Hand intern vorliegender Effektivitätsdaten den Monotherapiearm (anti-PD(L)1) aufgrund mangelnder klinischer Wirksamkeit bei Patienten mit PDL1-negativen Tumoren. Dies führte im Sommer 2018 zu einer Zulassungsänderung durch die europäische Zulassungsbehörde EMA. Sowohl Pembrolizumab als auch Atezolizumab sind gegenwärtig in der Erstliniensituation nur noch für nicht Cisplatin geeignete Patienten mit PDL1-positiven Tumoren zugelassen. Problematisch ist für den Alltag, dass zur Bestimmung der Positivität für die unterschiedlichen Therapeutika differente immunhistochemische Assays verwandt werden.

Tabelle 4: Aktueller Therapiealgorithmus für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom; Gem-Gemcitabine, Cis-Cisplatin, Carbo-Carboplatin .

	Cisplatin-geeignet	Cisplatin-ungeeignet	
		PDL1-positiv	PDL1-negativ
<b>Erstlinie</b>	Gem/Cis (MVAC/MVEC)	Pembrolizumab Atezolizumab	Gem/Carbo (Gem mono)
<b>Zweitlinie</b>	Pembrolizumab Nivolumab Atezolizumab	Gem/Carbo (Gem mono)	Pembrolizumab Nivolumab Atezolizumab
<b>Drittlinie</b>	Vinflunin	Vinflunin	Vinflunin
<b>Viertlinie</b>	Ggf. entsprechend molekularem Tumorboard	Ggf. entsprechend molekularem Tumorboard	Ggf. entsprechend molekularem Tumorboard

Aktuell lässt sich der in Tabelle 4 zusammengefasste Therapiealgorithmus für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom ableiten.

Konzepte zur kombinierten Checkpointinhibition stehen für das Urothelkarzinom jedoch bereits in klinischer Erprobung. So wurden auf dem ESMO 2018 im Oktober erste Daten einer Phase-I/II-Studie zum Therapieansprechen sowie der Verträglichkeit zweier unterschiedlicher Kombinationsschemata mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab und Nivolumab im Vergleich zur Monotherapie mit dem PD1-Antikörper präsentiert. Zwei Ableitungen lassen sich resümieren: Zum einen erscheint der PDL1-Status der Tumoren auch hier prädiktive Relevanz auszuüben, zum anderen zeigt sich das Dosierungsschema Ipi 3 / Nivo 1 (effektiv beim malignen Melanom) dem Ipi 1 / Nivo 3 Schema (favorisierte Dosierung beim Nierenzellkarzinom) überlegen.

Eine Vielzahl weiterer Studienprojekte ist derzeit weltweit aktiv. Besonders zu erwähnen ist ein durch Herrn Prof. Dr. M.-O. Grimm entwickeltes deutsches IIT (investigator initiated trial) Konzept, welches als TITAN TCC Studie (Phase II) derzeit auch in Studienzentren unserer Region Patienten rekrutiert. Hier wird in Erst-, Zweit- und Drittlinie zunächst eine Monotherapie mit Nivolumab eingeleitet, welche bei fehlendem Therapieansprechen (Nichterreichung einer partiellen bzw. kompletten Remission nach RECIST) eine Therapieerweiterung auf Ipi 1 / Nivo

3 bzw. eskalierend auch Ipi 3 / Nivo 1 evaluiert.

**Fazit:**

Wie in den Vorjahren bieten auch in diesem Jahr vorgestellte Daten eine Vielzahl neuer Aspekte der Systemtherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem / metastasiertem Nierenzell- und Urothelkarzinom.

Folgende "take home messages" lassen sich resümieren:

- Systemtherapie Nierenzellkarzinom:** Standard-Sequenz Erstlinie: TKI / Zweitlinie: PD1-Inhibitor bzw. Drittgenerations-TKI; kombinierte Checkpointinhibition mit Ipilimumab + Nivolumab in Europa noch nicht verfügbar
- Stellenwert zytoreduktive Nephrektomie:** kritische Indikationsstellung und TKI first
- Systemtherapie Urothelkarzinom:**
  - 3a) Standard-Sequenz: Erstlinie: cisplatinbasierte Chemotherapie / Zweitlinie: PD(L)1-Inhibitor / Drittlinie: alternative Chemotherapie (Vinflunin)
  - 3b) Erstlinie für Cisplatin-ungeeignete Patienten bei PDL1-negativem Tumor: (Carboplatin+)Gemcitabine; bei PDL1-positivem Tumor: PD(L)1-Inhibitor



## ROBOTER-ASSISTIERTE MINIMALINVASIVE OPERATIONEN FÜHREN ZU SCHNELLEREM HEILUNGSPROZESS

Bild: Olaf Tamm, Martini-Klinik Hamburg, 2018

Bei Krebserkrankungen ist das erste Ziel, den Tumor durch eine Operation vollständig zu entfernen. Das geht leider nicht immer und ist von verschiedenen Faktoren abhängig, zum Beispiel von der Lage und Größe des Tumors. Ist eine Operation möglich, also der Tumor „operabel“, stehen dem behandelnden Arzt je nach Art und Lage verschiedene Operationsmethoden zur Verfügung: die offene, die laparoskopische und die roboter-assistierte Chirurgie.

- Bei einer **offenen Operation** erreicht der Chirurg den Tumor durch einen langen Schnitt im Gewebe.
- Die **laparoskopische Chirurgie** ist hingegen minimalinvasiv, also eine sogenannte Schlüsselloch- oder Knopfloch-Operation. Ein Endoskop wird durch eine kleine Öffnung in den Körper eingeführt. Der Chirurg führt den Eingriff mit Hilfe langer steifer Instrumente durch, während er den zu operierenden Bereich über die endoskopische Kamera auf einem Monitor betrachtet. Dabei steuert der Chirurg die Instrumente von außen mit den Händen.
- Es gibt auch zahlreiche Tumoren, zum Beispiel das Prostatakarzinom, Kolorektalkarzinom oder gynäkologische Tumore, die sich **roboter-assistiert** entfernen lassen. Hierbei handelt es sich um eine innovative minimalinvasive Operationsart, die durch kleine Öffnungen vorgenommen wird. Das Operationssystem, welches hierbei zum Einsatz kommt, nennt sich da Vinci®. Bei einem roboter-assistierten Eingriff mit diesem Operationssystem sitzt der Chirurg an einer Konsole und sieht ein hochauflösendes 3DHD-Bild des zu operierenden Bereichs. Parallel sieht auch das assistierende OP-Personal dieses Bild über einen Monitor und ist somit die ganze Zeit in die Operation eingebunden. Die Arme des roboter-assistierten Chirurgiesystems sind innerhalb des Körpers des Patienten positioniert. Die Bewegungsmöglichkeit der Instrumente ist deutlich höher als die der traditionellen laparoskopischen Instrumente oder als die des menschlichen Handgelenks. Das System operiert nicht alleine. Jedes chirurgische Manöver unterliegt stets der vollen und direkten Kontrolle des Chir-

urgen. Durch die roboter-assistierte Technik lassen sich viele komplexe onkologische Eingriffe präziser, flexibler und kontrollierter durchführen als mit konventionellen Techniken. Im Rahmen von mehr als 15.000 Studien sind viele Vorteile der roboter-assistierten Chirurgie für Patienten aufgezeigt worden, z. B. geringerer Blutverlust, weniger Komplikationen, kürzere Krankenhausaufenthalte, kleinere Schnitte für minimale Narbenbildung sowie schnellere Genesung und Rückkehr in den Alltag.<sup>1-18</sup> Durch die mindestens zehnfache Vergrößerung des Kamerabildes lassen sich zum Beispiel das Gewebe und feine Nerven sehr gut erkennen. Das Endergebnis ist eine intuitive Verbindung zwischen dem Operateur und dem roboter-assistierten Operationssystem mit verbesserten chirurgischen Fähigkeiten. Über die Zugabe von Kontrastmitteln hat der Chirurg darüber hinaus die Möglichkeit, auf seinem Bildschirm das gesunde vom erkrankten Gewebe besser zu unterscheiden.

Weltweit wurden bisher mehr als 5 Millionen Patienten roboter-assistiert operiert. Die weltweit erste Prostatektomie mit einem da Vinci-System wurde im Jahr 1999 von einem Chirurgen in Frankfurt am Main durchgeführt. Seitdem wurden in Deutschland mehr als 135 da Vinci-Systeme installiert, mehr als 550 Chirurgen in der Nutzung von da Vinci geschult und über 125.000 da Vinci-Operationen durchgeführt.

Um mehr Patienten in Deutschland den Zugang zu einer modernen Versorgung von hoher Qualität zu ermöglichen, haben Intuitive Surgical – Hersteller des da Vinci-Systems –, die Krankenkasse BIG direkt gesund sowie verschiedene Krankenhäuser im Rahmen eines Vertrages zur integrierten Versorgung ein einmaliges Behandlungskonzept im Kampf gegen Prostatakrebs entwickelt. Dieses sieht unter anderem eine physiotherapeutische Behandlung vor und nach einer roboter-assistierten Prostatektomie vor.

## Interview mit Chefarzt Dr. med. Jörg Raßler, Facharzt für Urologie, St. Elisabeth Krankenhaus Leipzig

Herr Dr. Raßler, Sie operieren am St. Elisabeth Krankenhaus in Leipzig mit einem roboter-assistierten da Vinci®-Operationssystem. Was ist der Unterschied zwischen einer offenen Operation und einer roboter-assistierten, minimalinvasiven Operationsmethode?

Eine Operation mit einem da Vinci-System ist eine minimalinvasive Operation. Es erfolgt dabei kein großer Schnitt, wie bei einer offenen Operation. Durch mehrere Trokare mit kleinen Zugängen werden die Operationsinstrumente in den Bauchraum eingeführt. Im Gegensatz zur konventionellen minimalinvasiven Laparoskopie ist bei der roboter-assistierten Chirurgie ein elektronisches System zwischengeschaltet. Dies ermöglicht einen sehr exakten Blick auf das Operationsfeld in 3DHD-Sicht, selbst minimales Zittern des Operateurs wird weggefiltert und die Beweglichkeit der Instrumente geht über die der menschlichen Hand hinaus.

Wie läuft eine Operation mit einem da Vinci-Operationssystem ab?

Dem Operateur stehen während der Operation vier Arme zur Verfügung, drei für die Instrumente und einer für die Kamera. Diese Instrumente werden von dem Chirurgen über ein elektronisches System gesteuert, handeln jedoch niemals autonom, sondern agieren als der verlängerte Arm des Arztes. Der Operateur sitzt an einer Konsole. Dort sieht er das Organ auf einem Monitor und kann dann über Bedienhebel und Fußschalter alle Funktionen steuern. Während der Operation sind immer mehrere Ärzte im Raum. Neben dem Operateur an der Konsole befindet sich eine Schwester, ein Anästhesist und ein weiterer Arzt direkt beim Patienten.

Heute wird die roboter-assistierte Operationsmethode bei knapp 60 Prozent der radikalen

Prostataentfernungen in Deutschland angewendet und ist mittlerweile ein Standard geworden. Welche Vorteile hat eine solche minimalinvasive Operation für den Patienten?

Generell sind minimalinvasive Eingriffe schonender für den Körper als offene Operationen. Es kommt zu sehr viel weniger Blutverlust und zu weniger sogenannten positiven Schnitträndern, also dem Verbleib von Krebszellen an der Operationsstelle. Darüber hinaus lassen sich mit dem da Vinci exaktere Nähte legen, was zu einem schnelleren Heilungsprozess führt. Es kommt zudem seltener zu Komplikationen. Alle diese Aspekte schlagen sich auf die Verweildauer im Krankenhaus nieder. Von hoher Relevanz ist aber auch der Aspekt der Wiederherstellung der Körperfunktionen und die Belastungsfähigkeit. Der Gesundungsprozess verläuft deutlich schneller und auch Kontinenz und Potenz werden schneller zurückerlangt.

Für welche weiteren Indikationen neben der radikalen Prostatektomie nutzen Sie das roboter-assistierte da Vinci-Chirurgiesystem?

Wir nutzen den da Vinci am St. Elisabeth Krankenhaus in Leipzig für verschiedene urologische Eingriffe, unter anderem für Nierenteilresektionen, Nierenbeckenplastiken und Inkontinenzoperationen.

Was empfehlen Sie Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen müssen?

Aus meiner Sicht sollte der Patient auf alle Fälle minimalinvasiv operiert werden. Das ist heutzutage die modernste Methode. Ob der Eingriff nun konventionell laparoskopisch oder roboter-assistiert durchgeführt



wird, sollte man mit dem Arzt besprechen. Entscheidend ist immer das Gespräch mit dem Operateur.

Das Interview wurde von der Intuitive Surgical Deutschland GmbH, Essen, durchgeführt.

[www.intuitive.com](http://www.intuitive.com)

### Referenzen

- 1 Niklas, C., Saar, M., Berg, B., Steiner, K., Janssen, M., Siemer, S., Stöckle, M. and Ohlmann, C. (2015). da Vinci and Open Radical Prostatectomy: Comparison of Clinical Outcomes and Analysis of Insurance Costs. *Urologia Internationalis*, 96(3), pp.287-294.
- 2 Pilecki, M., et al. (2014). „National Multi-Institutional Comparison of 30-Day Postoperative Complication and Readmission Rates Between Open Retropubic Radical Prostatectomy and Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy Using NSQIP (National Surgical Quality Improvement Program).“ *Journal of Endourology*. 430 - 436.
- 3 Lau, S., et al. (2012). „Outcomes and cost comparisons after introducing a robotics program for endometrial cancer surgery.“ *Obstet Gynecol.* 119(4): 717 - 724.
- 4 Paley, P. J., et al. (2011). „Surgical outcomes in gynecologic oncology in the era of robotics: Analysis of first 1000 cases.“ *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 204(6): 551. e551-551.e559.
- 5 Kang, J., et al. (2012). “The impact of robotic surgery for mid and low rectal cancer: A case-matched analysis of 3-arm comparison--open, laparoscopic, and robotic surgery.“ *Annals of Surgery*.
- 6 Trinh QD, et al. “Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample.“ *Eur Urol.* 2012 Apr; 61(4):679-85.
- 7 Tewari A, et al. “Positive Surgical Margin and Perioperative Complication Rates of Primary Surgical Treatments for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Retropubic, Laparoscopic, and Robotic Prostatectomy.“ *Eur Urol.* 2012 Feb 24.7

8 Khalifeh A, et al. “Comparative Outcomes and Assessment of Trifecta in 500 Robotic and Laparoscopic Partial Nephrectomies: A Single Surgeon Experience.“ *J Urol.* 2012 Oct 16. pii: S0022-5347(12)05220-2. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.021.

9 Tollefson, MK et al. (2011). “Robotic-assisted Radical Prostatectomy Decreases the Incidence and Morbidity of Surgical Site Infections.“ *Urology*, 78(4):827-831.

10 Adams, R. D., et al. (2014). “Initial multicenter community robotic lobectomy experience: comparisons to a national database.“ *Ann Thorac Surg.* 2014;97: 1893–1898 (discussion 1899–900).

11 Carbonell, A. M., et al. (2017). “Reducing Length of Stay Using a Robotic-Assisted Approach for Retromuscular Ventral Hernia Repair: A Comparative Analysis From the Americas Hernia Society Quality Collaborative.“ *Annals of Thoracic Surgery*.

12 Kent, M., et al. (2014). “Open, video-assisted thoracic surgery, and robotic lobectomy: review of a national database.“ *Annals of Thoracic Surgery*.

13 Lim, P. C., et al. (2016). “Multicenter analysis comparing robotic, open, laparoscopic, and vaginal hysterectomies performed by high-volume surgeons for benign indications.“ *International Journal of Gynecology and Obstetrics*.

14 Luciano, A. A., et al. (2015). “The impact of robotics on the mode of benign hysterectomy and clinical outcomes.“ *International Journal of Medical Robots and Computer Assisted Surgery*.

15 Prabhu, A. S., et al. (2017). “Laparoscopic vs Robotic Intraperitoneal Mesh Repair for Incisional Hernia: An Americas Hernia Society Quality Collaborative Analysis.“ *Journal of the American College of Surgeons*.

16 Ran, L., et al. (2014). Comparison of Robotic Surgery with Laparoscopy and Laparotomy for Treatment of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 9: e108361.

17 Tam, M. S., et al. (2015). “A population-based study comparing laparoscopic and robotic outcomes in colorectal surgery.“ *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*.

18 Yaxley, J. W., et al. (2016). “Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study.“ *Lancet*.

## Neuigkeiten in der zielgerichteten Therapie gastrointestinaler Tumoren

Über viele Jahrzehnte wurden für die Therapie von Tumorerkrankungen Operationen, Strahlentherapie und Chemotherapie oder Kombinationen dieser Therapieformen eingesetzt. Die operative Therapie stößt an ihre Grenze, wenn es nicht gelingt, alle Tumoranteile sicher und radikal zu entfernen. Chemotherapie und Strahlentherapie besitzen ein erhebliches Schädigungspotenzial auch für gesunde Gewebsanteile und nicht alle Tumoren zeigen ein Ansprechen unter diesen Therapien. Der Idealzustand wäre eine Therapie, die Tumorzellen vernichtet, ohne gesundes Gewebe zu zerstören. Trotz vieler neuer Erkenntnisse, neuer methodischer Werkzeuge in der Grundlagenforschung und einer nicht überschaubaren Anzahl neuer Substanzen mit Antitumorwirkung, von denen sich die meisten noch im Stadium der Erprobung befinden, viele aber auch schon die Zulassung zum Einsatz in der Therapie bei Patienten erhalten haben, bedarf es weiterer umfassender Forschungsaktivitäten, um das Ziel einer personalisierten zielgerichteten Therapie zu erreichen. Auf diesem Weg sind aber bereits beachtliche Erfolge erzielt worden.

Bei der Diagnostik von Tumoren des Magen-Darm-Traktes erfolgt aufgrund der mikroskopischen Beurteilung des Gewebes zunächst die Unterscheidung zwischen bösartigen (ma-

lignen) Tumoren und gutartigen (benignen) Tumoren. Daraus ergeben sich entscheidende Weichenstellungen im Hinblick auf die durchzuführende Therapie. Die mikroskopische Diagnostik wurde in den letzten Jahren zunehmend durch molekularbiologische Untersuchungen ergänzt. Diese Untersuchungen führen zu einer besseren Charakterisierung der Tumorzellen und gestatten in zunehmendem Maße die Einleitung einer zielgerichteten Therapie. Molekularbiologische Merkmale erfassen häufig typische Eigenschaften von bösartigen Zellen, die letztlich zur Tumorentstehung und Ausbreitung führen. Hanahan und Weinberg veröffentlichten 2011 eine viel diskutierte Übersicht über sogenannte Markenzeichen der Krebserkrankung („Hallmarks of Cancer“). Tabelle 5 enthält eine Übersicht von Eigenschaften bösartiger Tumorzellen, die für das Verständnis von Tumorerkrankungen und ihre potenzielle Beeinflussbarkeit von großer Bedeutung sind.

Charakteristika von Tumorzellen
Verstärktes Wachstum
Fehlendes Absterben von Tumorzellen
Gesteigerte Zellteilung
Unterdrückung der Immunantwort
Bildung von Tumorgefäßen
Infiltration des Gewebes und Fähigkeit zur Metastasierung

Tabelle 5: Tumorzellen und Krebswachstum

Die Unterdrückung dieser Fähigkeiten von

Tumorzellen ist die Basis für moderne zielgerichtete Tumorthapieansätze. Voraussetzung ist der Nachweis bedeutsamer molekularbiologischer Veränderungen bei den entsprechenden Tumorerkrankungen. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht praxisrelevanter molekularbiologischer Tumormarker.

Tumorlokalisation	Molekularbiologische Marker
Oesophaguskarzinom	MSI, HER2
Dünndarmkarzinom	MSI, HER2, RAS, BRAF
Kolonkarzinom	MSI, HER2, RAS, BRAF
Analkarzinom	MSI
Pankreaskarzinom	MSI
Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom	MSI, HER2

Tabelle 6: Molekulare Tumormarker bei gastrointestinalen Tumoren

## Der Krebs-Genom Atlas-Neue Chancen beim Magenkarzinom

Die Einteilung des Magenkrebses in verschiedene Gruppen erfolgte über einen langen Zeitraum nach lichtmikroskopischen Kriterien. Man unterscheidet nach der Lauren-Klassifikation z. B. diffuse und intestinale Wachstumsmuster. Die modernen Klassifikationsschemata des Magenkarzinoms umfassen zusätzlich molekulargenetische und immunologische Charakteristika der Tumorzellen. Mithilfe dieser zusätzlichen Informationen und genetischer Marker wurde der Krebs-Genom-Atlas etab-

liert. Dadurch können vier Subtypen dieses Tumors definiert werden, die von therapeutischer Relevanz sind. Die Proliferation von Zellen mit einer starken Ausprägung des Merkmals HER2 an ihrer Zelloberfläche kann durch den Einsatz des Antikörpers Trastuzumab gehemmt werden. Durch den Antikörper Trastuzumab wird die Bindung von Wachstumsfaktoren an den HER2 Rezeptor blockiert und somit eine Wachstumshemmung erzielt. Der Einsatz dieses Antikörpers erfolgt in Kombination mit einer Chemotherapie. Damit konnten die Überlebenszeiten bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom verlängert werden. Ein aktuell neuer therapeutischer Ansatzpunkt ergibt sich bei Magentumoren mit Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Diese Tumorzellen zeigen eine verstärkte genetische Inhomogenität. Aus dieser Inhomogenität resultiert eine verstärkte Immunogenität, d. h. diese Tumoren sind potenziell der Immuntherapie zugänglich, wenn es gelingt die Hemmung der Tumorantwort zu überwinden. Die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems gegen Tumorzellen ist ein Ansatzpunkt der modernen Immuntherapie, der sogenannten Checkpoint-Blockade. Mit den Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab konnte bei Patienten nach Versagen einer konventionellen Chemotherapie das Überleben verlängert werden. Voraussetzung zum Einsatz dieser Therapie ist der Nachweis der Mikrosatelliteninstabilität am Gewebe.

Tabelle 7: Ergebnisse der FIRE-3 Studie zur Prognose und den Therapieergebnissen bei kolorektalen Karzinomen in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung und der gewählten Therapie

	Rechtes Kolon	Linkes Kolon
	Mittlere Überlebenszeit	Mittlere Überlebenszeit
<b>Chemotherapie + Antikörper gegen EGF-Rezeptor (Cetuximab)</b>	18,3 Monate	38,3 Monate
<b>Chemotherapie + Antikörper gegen Angiogenese (Bevacizumab)</b>	23 Monate	28 Monate

### Therapie von metastasierten Darmtumoren - auf die Lokalisation kommt es an

Bei Patienten mit metastasierten Dickdarmtumoren konnte mit der Chemotherapie in Kombination mit Antikörpern, die entweder die Zellproliferation durch Blockade des epithelial growth factor (EGF-)Rezeptors hemmen (Antikörper gegen EGF-Rezeptor) oder durch Antikörper welche die Entwicklung von Tumorgefäßen reduzieren (Antikörper gegen Angiogenese), ein verlängertes Überleben erzielt werden. Dabei wurde bei Auswertung großer internationaler Studien festgestellt, dass Antikörper gegen Wachstumsrezeptoren im Bereich der linken Darmabschnitte eine höhere Effektivität entfalten als Antikörper mit Hemmung der Gefäßneubildung (Angiogenese). Antikörper die zu einer Hemmung der Angiogenese führen sind dagegen im rechten Dickdarmabschnitt besser wirksam. Damit konnte die Therapie bei metastasier-

tem Darmkrebs in den letzten beiden Jahren optimiert werden. Zusätzlich belegen diese Ergebnisse auch eindrucksvoll, dass die Prognose metastasierter Kolonkarzinome in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung deutlich unterschiedlich ist. Als Schlussfolgerung ergibt sich die Vermutung, dass Kolonkarzinome keine einheitliche Erkrankungsgruppe darstellen, sondern Besonderheiten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung zeigen. Der Aufklärung molekularer Mechanismen dieses differenten Verhaltens von Darmtumoren wird in aktuellen Forschungsbemühungen große Aufmerksamkeit geschenkt. Auch bei Dickdarntumoren wird zukünftig eine molekularbiologische Subtypisierung angestrebt. In Analogie zu der Entwicklung beim Magenkarzinom werden derzeit auch hier vier molekularbiologische Subtypen unterschieden, allerdings sind für die Evaluierung dieser Subtypen weitere internationale Forschungsbemühungen erforderlich.

### Seltene Mutationen-Chancen für den einzelnen Patienten

Maligne Tumoren verfügen über Zellmerkmale, die durch Mutationen entstehen und die Grundlagen für Tumorwachstum und Metastasierung darstellen. Durch diese Mutationen werden in der Regel Signalwege der Zellen aktiviert. Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom tritt mit einer Häufigkeit von etwa 10 % eine BRAF-Mutation auf. Diese Patienten sprechen auf die konventionelle Therapie, bestehend aus der Chemotherapie in Kombination mit einer Antikörpertherapie nur schlecht an. Eine alternative Therapiemöglichkeit besteht bei Einsatz des BRAF-Hemmers Vemurafenib. Mit dieser Therapie wird die durch die Mutation induzierte Zellproliferation gebremst. Vemurafenib hemmt intrazellulär einen für die Zellproliferation wichtigen Signalweg. Der Einsatz dieses Medikamentes erfolgt in Form einer Kombinationstherapie gemeinsam mit einer Chemotherapie, einem Antikörper gegen den EGFR-Rezeptor und eventuell einem MEK-Inhibitor, einem weiteren intrazellulär wirksamen Medikament, welches einen für die Tumorzellen wichtigen Signalweg hemmt.

Inzwischen sind bereits viele solcher Treibermutationen bekannt, weitere werden hinzukommen. Allerdings resultieren aus der Diversität und Seltenheit dieser Befunde Herausforderungen für einen rationalen klinischen Einsatz, die mit der Suche nach der

Stecknadel im Heuhaufen vergleichbar sind. Bei verschiedenen Tumorarten können diese Mutationen nur bei 1-2 % der Patienten nachgewiesen werden. Eine generelle Bestimmung aller verfügbarer Marker in der Routinediagnostik ist somit weder methodisch möglich noch wirtschaftlich denkbar. Im Rahmen wissenschaftlicher Studien ergeben sich aber Möglichkeiten für einen erweiterten Einsatz dieser modernen Therapieoptionen.

### Immuntherapie beim kolorektalen Karzinom

Durch die Entwicklung der modernen Immuntherapie in Form der Checkpoint-Inhibition ergeben sich auch für Patienten mit kolorektalen Karzinomen neue Ansatzpunkte für eine Behandlung, wenn die Möglichkeiten der Chemotherapie oder der Kombinationstherapie mit Antikörpern ausgeschöpft sind. Voraussetzung ist allerdings der Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität bei diesen Patienten. Infolge einer Inaktivität von Reparaturgenen der DNA (Mismatch-Reparatur-Gene) resultiert eine genetische Vielfalt (Mikrosatelliteninstabilität) im Tumorgewebe, die wiederum zu einer verstärkten Empfindlichkeit dieser Tumoren gegenüber einer Immuntherapie führt. Die Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität ist eine notwendige Voraussetzung für den Einsatz einer Immuntherapie bei diesen Tumoren. Inzwischen ist der Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität als prädiktiver Mar-

ker für den Einsatz der Immuntherapie bei gastrointestinalen Erkrankungen anerkannt. Als prädiktiver Marker charakterisiert die Mikrosatelliteninstabilität eines Tumors eine Patientengruppe, die von einer Immuntherapie mit der Checkpoint-Inhibition profitieren kann. Mit dem Antikörper Nivolumab wurde bei Patienten mit kolorektalem Karzinom nach Versagen der Chemotherapie ein Ansprechen des Tumors in 32 % der Fälle nachgewiesen. Kombiniert man diese Therapie zusätzlich mit einem weiteren Antikörper (Ipilimumab), so steigt die Ansprechrate auf 55 % an. Mit dem Antikörper Pembrolizumab konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Patienten mit metastasierten Darmtumoren bei denen hingegen keine Mikrosatelliteninstabilität nachgewiesen werden kann, zeigen kein Ansprechen auf diese spezielle Therapieoption. Diese Ergebnisse bestätigen die Bedeutung von Biomarkern für die Etablierung der personalisierten Medizin bei Patienten mit metastasierten Darmtumoren.

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht der aktuell therapierelevanten Marker für den Einsatz bei kolorektalen Tumoren.

Aktuelle Forschungsstrategien haben die Entschlüsselung weiterer prognostischer und prädiktiver Marker im Tumorgewebe zum Gegenstand. Prognostische Marker informieren über die Verlaufsprognose von Tumorerkrankungen unabhängig von der eingesetzten Therapie. Demgegenüber erlauben prädiktive Marker eine Aussage darüber, welche Therapie erfolversprechend ist und somit zum Einsatz kommen sollte. Dieses Vorgehen ist die Voraussetzung jeder personalisierten Therapieanwendung. Auch in der Therapie von gastrointestinalen Tumoren haben sich dabei in den letzten Jahren Fortschritte ergeben. Weitere intensive Bemühungen sind aber erforderlich um die therapeutischen Möglichkeiten auch in der Zukunft weiter verbessern zu können.

Tabelle 8: Tumormarker mit prädiktiver Bedeutung bei kolorektalem Karzinom

Tumormarker	Häufigkeit bei kolorektalen Karzinomen	Therapeutische Option
RAS-Mutation	ca. 50%	anti-Angiogenese Antikörper
RAS-Wildtyp	ca. 45%	anti-EGFR Antikörper
Mikrosatelliteninstabilität	ca. 10%	Checkpoint-Inhibition
BRAF-Mutation	ca. 8-10%	Kombination Chemotherapie, BRAF-Inhibitor, MEK-Inhibitor und anti-EGFR-Antikörper
HER2-Amplifikation	ca. 2-4%	duale HER2-Blockade

## Fortschritte in der Prävention Chemotherapie-induzierter akuter und verzögerter Nausea und Emesis bei Tumorpatienten

Übelkeit (grch. nausea) und Erbrechen (grch. emesis, lat. vomitus), die durch onkologische Chemotherapien induziert werden, können neben der Tumorkrankheit selbst die Lebensqualität weiter stark einschränken. Sie gehören zu den häufigsten, belastendsten und gefürchtetsten unerwünschten Wirkungen bei Krebspatienten.

Sie führen zu körperlichem Leistungsverlust, verminderter Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme und beeinflussen die Therapietreue.

Als Komplikationen und klinische Symptome drohen Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, die Angst zu verhungern, Mangel an lebensnotwendigen Elektrolyten, Salzen, Vitaminen, Flüssigkeitsverlust, Störungen im Säure-Basen-Haushalt, Kreislaufstörungen infolge Blutdruckabfalls (Hypotonie), Verwirrtheit, neurogene Störungen und Schädigungen der Speiseröhre und Mundhöhle.

Folgen für die Tumorthherapie sind Dosisreduktion der chemotherapeutischen Arzneimittel, Verlängerung der Therapieintervalle (längere Therapiepausen) oder gar der Abbruch der Therapie. Diese Störungen der Therapieadhärenz führen dazu, dass die Chancen auf

Heilung oder Lebensverlängerung gravierend beeinträchtigt werden können.

## Definition der Formen von Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis

Nach dem zeitlichen Auftreten und den bekannten Pathomechanismen werden drei Formen definiert.

### Akute Nausea und Emesis

Die akute Form tritt innerhalb der ersten 24 Stunden nach Verabfolgung der Chemotherapie auf. Sie beginnt rasch, meist nach ein bis zwei Stunden. Sie wird v. a. von dem Botenstoff Serotonin vermittelt. Die onkologischen chemotherapeutischen Substanzen führen zur verstärkten Freisetzung von Serotonin aus speziellen Darmzellen. Serotonin aktiviert 5-Hydroxy-Tryptamin-3-Rezeptoren (5-HT<sub>3</sub>-R) auf Strukturen des Nervus vagus, wodurch der Brechreflex ausgelöst wird.

### Verzögerte Nausea und Emesis

Die verzögerte Form tritt erst ab Tag 2-5 nach Chemotherapiegabe auf. Eine verzögert auftretende Nausea und Übelkeit entsteht über die Aktivierung der im peripheren und zentralen Nervensystems vorkommenden Tachykinin-Familie-NK1 (NK-1-Rezeptoren) durch Substanz P. Es wurde erstmals bei Patienten beobachtet, die Cisplatin in hoher Dosierung erhielten.

Abbildung 8 zeigt den zeitlichen Verlauf von Übelkeit und Erbrechen bei antineoplastischer Chemotherapie.

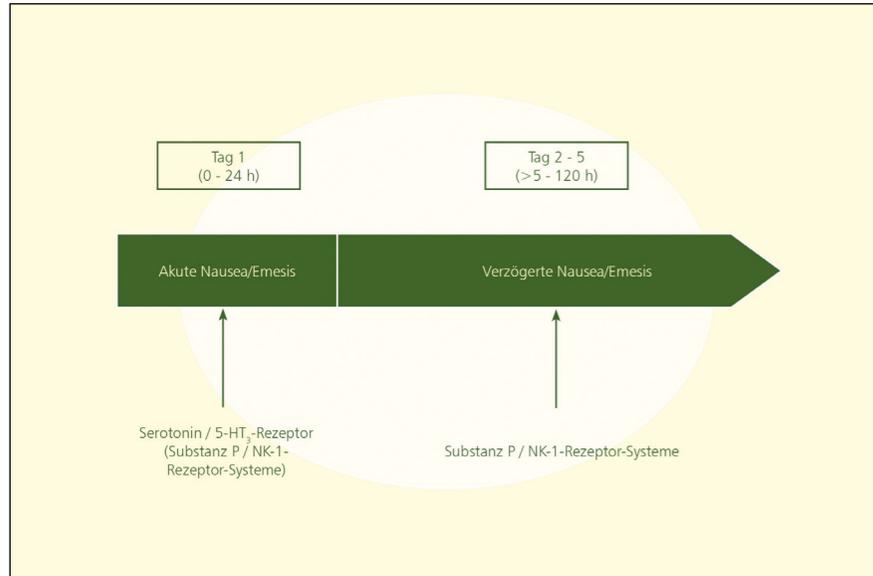


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie

### Antizipatorische Nausea und Emesis

Diese Form entsteht infolge einer klassischen Konditionierung (Pawlow'scher Reflex) nach schlechten Erfahrungen mit Übelkeit und Erbrechen bei früheren Chemotherapien, die nicht effektiv genug behandelt worden sind. Der Entstehungsmechanismus ist nicht völlig geklärt. Erwartungsangst vor der nächsten Chemotherapie, Schmeckstörungen oder Ängste können antizipatorische Symptome auslösen. Die medikamentöse Behandlung ist schwierig, weshalb die beste Prävention in

einer konsequenten leitliniengerechten Prävention akuter und verzögerter Nausea und Emesis von Beginn der Chemotherapie und von der ersten Gabe an, besteht.

### Anatomie und Pathophysiologie chemotherapieinduzierter Nausea und Emesis

Übelkeit und Erbrechen sind Symptome eines komplizierten Schutzreflexes. Sie gehen klinisch mit einer Reihe vegetativer Symptome wie verstärktem Speichelfluss, Schwitzen, Tränenfluss, Blässe, weiten Pupillen, Beschleunigung des

Herzschlags und der Atmung einher, weil die verantwortlichen Gehirnareale in enger Nachbarschaft zum Brechfunktionszentrum und der Chemorezeptoren-Triggerzone (CTZ) liegen.

Bei den neurophysiologischen Prozessen, die zu Übelkeit und Erbrechen bei vielen onkologischen Therapieprotokollen führen, spielt das Brechfunktionszentrum im Hirnstamm eine zentrale Rolle (Abb. 9). Es wird durch afferente (dem Zentralnervensystem zuströmende) Erregungen aus der CTZ (Dopamin-vermittelt), aus Neuronen der Darmschleimhaut über den Nervus vagus (Serotonin-vermittelt) und aus dem Gleichgewichtsorgan (Histamin-vermittelt) stimuliert.

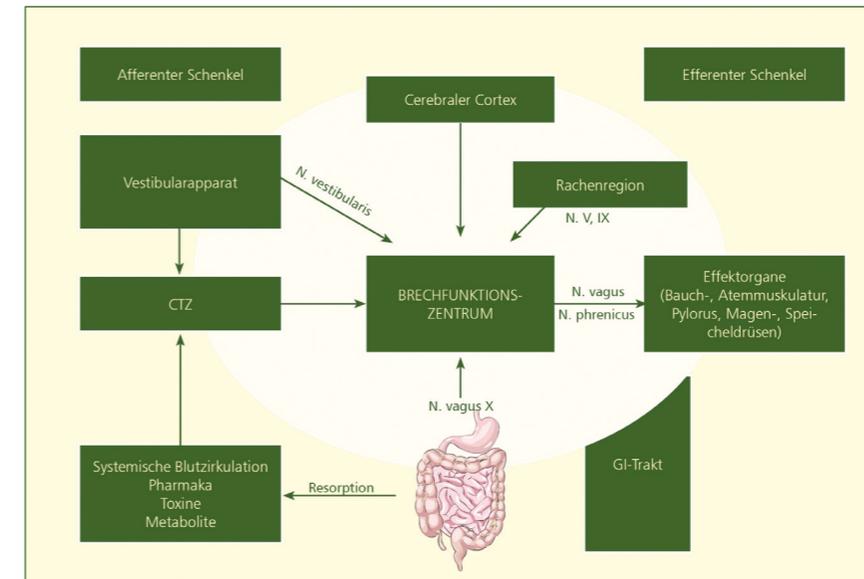


Abbildung 9: Anatomische Strukturen und Pathomechanismus von Übelkeit und Erbrechen

Die CTZ liegt in der Area postrema am Boden des 4. Ventrikels des Gehirns außerhalb der Blut-Hirn-Schranke, sodass sie emetogene Impulse über den Liquor cerebrospinalis (Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit) und den Blutweg erreichen. In der CTZ befinden sich Rezeptoren für die erwähnten Botenstoffe z. B. Dopamin, Serotonin, Substanz P (NK-1). Das Brechfunktionszentrum koordiniert diese Afferenzen über ebenso komplexe efferente (vom ZNS weggehende) Prozesse, die schließlich zu Übelkeit und zum Brechakt führen (Abb. 10).

### Risikofaktoren für Chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis

Die Art der Chemotherapie stellt den Hauptrisikofaktor dar. Das emetogene (Übelkeit und Erbrechen auslösende) Potenzial der Substanzen ist unterschiedlich stark ausgeprägt.

Wir unterscheiden nach der Wahrscheinlichkeit, wie häufig Patienten unter einem bestimmten Krebsmedikament

ohne antiemetische Prävention unter Übelkeit und Erbrechen leiden würden, vier Risikoklassen:

Hohes Risiko (> 90 %), moderates Risiko (30-90 %), geringes Risiko (10-30 %), minimales Risiko (< 10 %).

Hochemetogene Chemotherapien wie Anthrazyklin / Cyclophosphamid-basierte Protokolle werden v. a. bei Brustkrebs, Lungenkrebs und beim Morbus Hodgkin ; cisplatin-basierte Protokolle bei Hoden-, Harnblasen-, Lungen-, Speiseröhren-, Magen-, Schilddrüsen- und schwarzem Hautkrebs eingesetzt.

Moderat emetogene Chemotherapien werden v. a. bei Eierstocks-, Lungen-, Magen-, Darmkrebs und hämatologisch-onkologischen

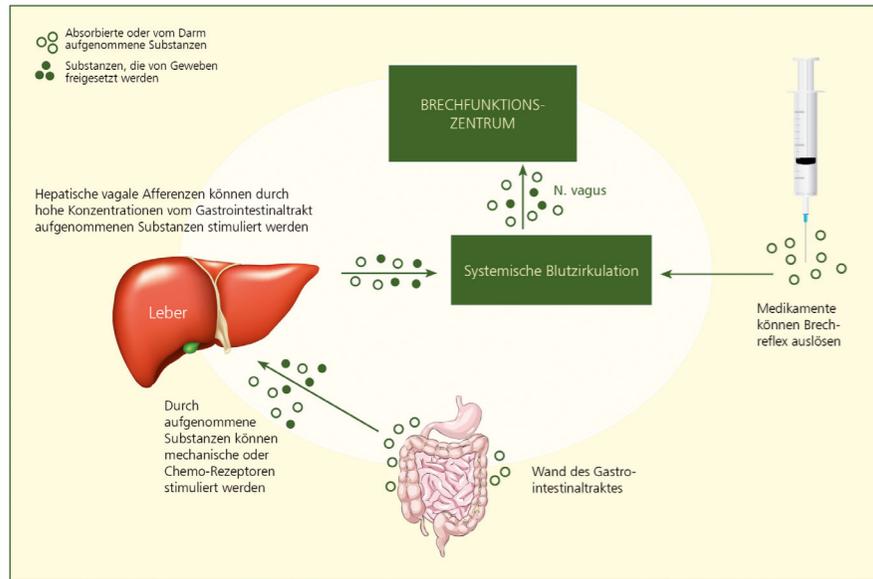


Abbildung 10: Pathophysiologisches Konzept Chemotherapieinduzierter Nausea und Emesis (modifiziert nach Schmoll HJ et al. 1999)

Krankheitsbildern wie Lymphomen oder dem Plasmozytom angewandt (Berger DP et al. 2013, Preiß J et al. 2016 / 17).

Die präventive Therapie gegen Übelkeit und Erbrechen wird von der Zuordnung des am stärksten emetogen wirkenden Chemotherapeutikums in die jeweilige Risikoklasse bestimmt. Es gibt keine additiven Effekte.

Auch patientenbezogene individuelle Risikofaktoren wie weibliches Geschlecht, Alter unter 35 Jahren, geringer oder kein Alkoholkonsum, vorausgegangene Chemotherapie mit Übelkeit und Erbrechen, vorbestehende Übelkeit, Reisekrankheit, ängstliche Persönlichkeit und

bekannte Schwangerschafts-übelkeit erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie.

### Leitliniengerechte Prävention Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis

Die Anwendung der Leitlinien der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) und der European Society of Medical Oncology (ESMO) von 2016 garantieren für die Mehrheit der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten,

in hohem Maße eine Verhinderung oder wirksame Linderung von Übelkeit und Erbrechen.

In der Praxis werden diese Empfehlungen allerdings noch immer nicht in ausreichendem Maße umgesetzt. Eine europäische Studie zeigte, dass Patienten im ersten Zyklus bei hoch- und moderat emetogener Chemotherapie eine leitliniengerechte Prävention für akute Nausea und Emesis nur zu 55 % und nur zu 46 % für die verzögerte Phase erhielten (Aapro M et al. 2012).

Akute Nausea und Emesis sind dank Einführung der 5-Hydroxy-Tryptamin-3-Rezeptor-Antagonisten 1987 sowie der Neurokinin-1-Rezeptor-

Antagonisten 2003 bei den meisten Patienten gut zu beherrschen.

Problematisch sind aber immer noch die Prävention verzögerten Erbrechens und schwerer emetogener Chemotherapie. Diese Symptome treten überwiegend dann ein, wenn sich die Patienten nach der Chemotherapie wieder zu Hause befinden.

In einer Beobachtungsstudie von Grunberg SM et al. 2005 litten mehr als 50 % der Patienten bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie an verzögerter Übelkeit.

In den Leitlinien wird für die Prävention von akuter und verzögerter Nausea und Emesis bei Chemotherapie mit hohem emetogenem Risiko wie Cisplatin, hoch dosiertem Cyclophosphamid, Dacarbazin, Procarbazin oder Streptozotocin, dem Anthrazyklin-Cyclophosphamid-Protokoll, das häufig bei Patientinnen mit Mammakarzinom eingesetzt wird, bei Hochdosischemotherapie vor Stammzelltransplantation und als Sonderfall bei einer Carboplatin-basierten, eigentlich moderat emetogen klassifizierten Chemotherapie eine Dreifach-Kombination aus einem 5-HT3-Rezeptorantagonisten, Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und Dexamethason empfohlen (MASCC/ESMO 2016).

Um diese auch aktuell immer wieder beklagten Defizite in der Prävention verzögerter Emesis und schwerer Nausea zu beheben, benötigen wir dringend Innovationen, um die Verträglichkeit besonders hochemetogener onkologischer Therapieregime weiter zu verbessern.

### Weniger verzögerte Nausea und Emesis bei Chemotherapie durch Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten

NK-1-Rezeptoren werden im Magen-Darm-Trakt und im Hirnstamm in der Chemorezeptoren-Triggerzone nachgewiesen. Die Chemorezeptoren-Triggerzone hat die Funktion eines Chemorezeptors für im Blut und Hirnwasser (Liquor) zirkulierende Stoffwechselprodukte, toxische Substanzen und Arzneimittel. Es sind die Bindungsstellen der Substanz P, einem Neurotransmitter (Botenstoff), der für Gefäßerweiterung, Anregung der Speichelproduktion und Kontraktion glatter Muskulatur verantwortlich ist.

NK-1-RA wirken hochselektiv an NK-1-Rezeptoren und hemmen die durch Substanz P hervorgerufene Nausea und Emesis v. a. in der verzögerten Phase in Kombination mit einem 5-HT3-RA und Dexamethason.

2003 wurde mit Aprepitant der erste oral verabreichbare NK-1-RA in Deutschland zugelassen. 2008 bereicherte Fosaprepitant als intravenös applizierbarer NK-1-RA das Repertoire.

## Rolapitant-ein selektiver NK-1-Rezeptor-antagonist mit lang anhaltender Rezeptorblockade

Seit Juni 2017 steht mit Rolapitant ein weiterer selektiver Substanz P / Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist in Tablettenform zur Verfügung, der mit hoher Affinität an den NK-1-Rezeptoren bindet. Es zeichnet sich durch eine lange Halbwertszeit von ca. sieben Tagen aus und kann deshalb einmalig innerhalb von zwei Stunden vor Beginn eines Chemotherapiezyklus verabreicht werden. Der Abstand zwischen zwei Gaben beträgt mindestens zwei Wochen. Es deckt also die gesamte emetogene Phase der Chemotherapie ab.

Rolapitant ist wie die anderen zugelassenen NK-1-RA Teil einer Dreifachkombinationstherapie und kann mit jedem 5-HT3-RA und

Dexamethason kombiniert werden.

In Phase-III-Studien verringerte diese Dreifachkombination signifikant das Risiko verzögerter Nausea und Emesis für Patienten unter einer hoch und moderat emetogenen Chemotherapie gegenüber Patienten der Kontrollgruppe, die nur mit einem 5-HT3-RA und Dexamethason präventiv behandelt wurden. Rolapitant verbessert signifikant die Lebensqualität (Chasen M et al. 2017).

In der Zulassungsstudie litten bei Cisplatin-Therapie 9 % der Patienten weniger, bei Carboplatin-Therapie 16,7 % weniger als in der Kontrollgruppe unter Erbrechen. Die Patienten benötigten auch seltener eine Notfallmedikation. Außerdem litten signifikant weniger Patienten unter Übelkeit (Jordan A 2017).

Tabelle 9: Leitliniengerechte Empfehlungen zur Prävention akuter Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis (MASCC/EMSO 2016)

Risikoklassen Übelkeit / Erbrechen	Antiemetische Prävention
Hoch (Cisplatin)	5-HT3-RA* + Dexamethason + NK-1-RA**
Hoch (Kombination Antrazyklin / Cyclophosphamid)	5-HT3-RA* + Dexamethason + NK-1-RA**
Hoch (Sonderfall Carboplatin)	5-HT3-RA* + Dexamethason + NK-1-RA**
Moderat	5-HT3-RA* + Dexamethason
Gering	5-HT3-RA* oder Dexamethason oder Metoclopramid
Minimal	Keine Routineprävention

(\*5-HT3-RA:5-HT3-Rezeptorantagonist; \*\*NK-1-RA:Neurokinin-1-Rezeptorantagonist)

## Netupitant / Palonosetron (NEPA)-die erste Fixkombination gegen Übelkeit und Erbrechen

Die Leitlinien zur antiemetischen Prävention bei Chemotherapie empfehlen die gleichzeitige Verabfolgung von Medikamenten, die die an Übelkeit und Erbrechen beteiligten Signalwege der Botenstoffe Serotonin und Substanz P hemmen.

2015 wurde in Deutschland eine erste fixe Kombination aus dem NK-1-RA Netupitant sowie dem 5-HT3-RA Palonosetron (NEPA) zur Prävention akuter und verzögerter Nausea und Emesis bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie in Deutschland zugelassen.

Sein dualer Wirkmechanismus garantiert eine zuverlässige Prävention von Übelkeit und Erbrechen in der akuten Serotonin-vermittelten und in der verzögerten Substanz P-vermittelten Phase.

Diese Kombination liegt in einer einzigen Kapsel vor. Aufgrund der langen Halbwertszeit der einzelnen Substanzen (Palonosetron 40 Stunden und Netupitant 90 Stunden) deckt NEPA, dass 1-2 Stunden vor Chemotherapiebeginn gegeben werden soll, den gesamten Risikozeitraum bis zu fünf Tagen ab.

NEPA / Dexamethason zeigte mit einer signifikanten Reduktion von Übelkeit und Erbrechen gegenüber Palonosetron / Dexamethason eine

Tabelle 10: Leitliniengerechte Empfehlungen zur Prävention verzögerter Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis (MASCC/EMSO 2016)

Risikoklassen Übelkeit / Erbrechen	Antiemetische Prävention
Hoch (Cisplatin)	Dexamethason oder APR*, wenn es in der akuten Phase eingesetzt wurde
Hoch (Kombination Antrazyklin / Cyclophosphamid)	Metoclopramid + Dexamethason oder Dexamethason + APR*, wenn es in der akuten Phase eingesetzt wurde
Hoch (Sonderfall Carboplatin)	APR*, wenn es in der akuten Phase eingesetzt wurde
Moderat (Antrazyklin, Cyclophosphamid, Oxaliplatin)	Dexamethason kann erwogen werden Sonst keine Outineprävention
Gering / Minimal	Keine Outineprävention

(\*APR: Aprepitant)

überzeugende Wirksamkeit bei Patientinnen mit Brustkrebs (Aapro M et al. 2014 und 2016).

Im ersten Therapiezyklus wurde von 94 % der Patienten kein Erbrechen und von 82 % keine Übelkeit angegeben.

Gegenüber der freien Kombination Palonosetron / Aprepitant war die Wirkung für NEPA über alle sechs Zyklen vergleichbar (Gralla R et al. 2014). NEPA zeigte ein anhaltendes totales Ansprechen über alle sechs Zyklen Anthrazyklin / Cyclophosphamid.

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen bestanden in Kopfschmerzen, Stuhlverstopfung (Obstipation) und Ermüdung. Sie waren aber nie schwerwiegend (Schilling J et al. 2017).

NEPA vereinfacht das Vorgehen in der antiemetischen Prävention. Es verbessert dadurch die Möglichkeiten, eine leitliniengerechte Prävention Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis praktisch umzusetzen.

## **Ingwerwurzel unterstützt antiemetische Therapie**

Die Ingwerwurzel ist ein Phytotherapeutikum (pflanzliche Substanz), das eine Reihe hochwirksamer Inhaltsstoffe enthält. Sie blockieren wie die antiemetisch wirksamen Arzneimittel Serotoninrezeptoren. Da Serotonin nicht mehr binden kann, wird eine Aktivierung des Brechzentrums und somit Übelkeit und Erbrechen verhindert (Niesler B 2013). Ingwerextrakte z. B. in Form von Teeaufgüssen unterstützen die Wirkung der antiemetischen Arzneimittel bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit.

## **ES IST DIE GROSSE LIEBE IM KAMPF GEGEN KREBS.**

Auch wer an Krebs erkrankt ist, sollte Zukunftspläne haben. Genau dafür haben wir bei Bristol-Myers Squibb die Krebsforschung revolutioniert.

Krebsbekämpfung ist Teamwork: Das Immunsystem von Patienten, ihre Familien, Freunde, Ärzte und die Forschung sind gemeinsam eine kraftvolle Waffe im Kampf gegen Krebs. Als forschendes Pharmaunternehmen ist Bristol-Myers Squibb Pionier in der Immunonkologie. Mit präzisen Therapien für eine lebenswerte Zukunft von Patienten zu kämpfen, ist unsere größte Aufgabe.

**KREBS.DE**

#gemeinsamgegenkrebs

## Verzeichnis der Abkürzungen und Glossar

AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ASCO	American Society of Clinical Oncology (Amerikanische Gesellschaft für klinische Onkologie)
bcr-abl	breakpoint cluster region-Abelson leukemia virus (Aneinanderlagerung von zwei Genabschnitten durch Translokation)
BRAF	Protoonkogen (Es entspricht einer Serin / Threonin-Protein-Kinase, welche das Braf-Protein kodiert, das über den RAS- , RAF-Signalweg am Wachstum und Überleben von Zellen beteiligt ist)
CD	Cluster of Differentiation (Immunphänotypische Oberflächenmerkmale von Zellen)
CI	Confidential Interval (Konfidenzintervall): Vertrauensintervall oder Erwartungsbereich ist eine Größe aus der Statistik . Sie gibt an wie genau Messungen sind
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CTLA-4	Cytotoxic T - Lymphocyte-Associated protein 4 (Schaltstellenprotein auf der Oberfläche der T-Zellen aus der Gruppe der Immun-Checkpoint-Rezeptoren, die die Immunantwort modulieren)
CTZ	Chemorezeptoren - Trigger - Zone (Hirnzentrum am Boden des 4. Ventrikels (Area postrema), die die Funktion eines Chemorezeptors für im Blut und Liquor cerebrospinalis zirkulierende Substanzen erfüllt)

DNS (engl. DNA)	Desoxyribonukleinsäure
EAU	European Association of Urology (Europäische Gesellschaft für Urologie)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Onkologische Forschungsgruppe in Nordamerika)
EGF R	Epithelial Growth Factor Receptor (Epithelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur: Zulassungsbehörde)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer (Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs)
ESMO	European Society of Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)
FDA	Food and Drug Administration (US - Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittel - Überwachung)
HDAC	Histondeacetylasen (Enzyme, die durch Deacetylierung die Bindung von Histonen an die DNS verstärken und die Transkription von genetischen Informationen herunterregulieren)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor (gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren)
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin, ein Gewebshormon und Neurotransmitter)

MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer (Internationale Vereinigung für unterstützende Behandlungsmaßnahmen bei Krebskrankheiten)
MEK	Mitogen-activated protein kinase (Schlüsselenzym in einem komplexen Stoffwechselweg von der Zellmembran zur DNS im Zellkern)
MSI	Mikrosatteliteninstabilität (Entstehung von Längenveränderungen innerhalb kurzer, sich wiederholender DNS - Sequenzen als Folge von DNS-Reparaturschäden)
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin (Protein, das bei der intrazellulären Signalübertragung eine bedeutende Rolle spielt)
NK-1- RA	Neurokinin - 1 - Rezeptor - Antagonisten (wirken hochselektiv an NK-1-Rezeptoren im Magen - Darm - Trakt und im Hirnstamm und hemmen Übelkeit und Erbrechen)
NK - Zellen	Natürliche Killer-Zellen (Population von Effektorzellen, die für die angeborene Immunantwort gegen Tumorzellen wichtig sind)
ORR	Objective Response Rate (Partielles oder komplettes Ansprechen auf eine Therapie)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-1	Programmed Death-1 (Protein für den programmierten Zelltod, wird auf T-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen und B-Zellen exprimiert)
PD-L1	Programmed Death - Ligand 1 (Tumorzellen nutzen diese Liganden, um eine Antitumorreaktion zu unterbinden)

PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase (Enzym, das bei der Signaltransduktion für Zellwachstum, Zellproliferation, Migration, Differenzierung, Überleben und Zelladhäsion eine wichtige Rolle spielt)
RAS	Rat Sarcoma (erstes entdecktes Protoonkogen, das für ein kleines G-Protein kodiert, RAS - Familie: K - RAS, N - RAS, molekularer Tumormarker)
SWOG	Southwest Oncology Group (Onkologische Forschungsgruppe der USA)
TK	(Tyrosinkinase übertragen eine Phosphatgruppe auf die Aminosäure Tyrosin eines anderen Proteins von außen in die Zelle und beeinflussen die Aktivität des Zielproteins).
TK I	Tyrosinkinase-Inhibitor (Blockade von Signalwegen durch Hemmung spezifischer Enzyme)
TP 53 / p53	Tumorsuppressorgen 53 / Tumorsuppressorprotein 53 (TP53 kodiert für das Protein p53, spielt eine Rolle bei der Regulation des Zellzyklus-Wächter des Genoms)
VEGF / VEGFR R	Vascular Endothelial Growth Factor / Receptor (Gefäßendothel-Wachstumsfaktor/Rezeptor) (Signalmoleküle, die an spezifischen VEGF-Rezeptoren binden und intrazelluläre Tyrosinkinase aktivieren und somit die Teilung und Wanderung vaskulärer Endothelzellen stimulieren)



## Die Sächsische Krebsgesellschaft e. V.

Die Sächsische Krebsgesellschaft e. V. ist eine wissenschaftliche Fachgesellschaft mit einer stark ausgeprägten gesundheitspolitischen Zielsetzung. Sie arbeitet zur Erfüllung ihrer Aufgaben eng mit allen Behörden, Körperschaften, Organisationen und Einzelpersonen zusammen, die gleiche oder ähnliche Ziele verfolgen und fördert alle Bestrebungen zur Bekämpfung der Krebskrankheiten im Freistaat Sachsen und darüber hinaus. Die Sächsische Krebsgesellschaft e. V. entstand nach der Auflösung der ehemaligen Gesellschaft für Geschwulstbekämpfung der DDR im November 1990 als selbständige, gemeinnützig tätige Landeskrebsgesellschaft. Sie ist Mitglied der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (Berlin) und des Paritätischen Wohlfahrtsverbandes e. V. Sachsens. Mitglied der Sächsischen Krebsgesellschaft e. V. kann jeder werden, der ihre satzungsmäßigen, humanitären Ziele anerkennt und unterstützt. Weitere Informationen erhalten sie unter [www.skg-ev.de](http://www.skg-ev.de)

### Hauptaufgaben

- Information und Aufklärung der Bevölkerung
- Bereitstellung von Aufklärungsliteratur, Mitteilungsblatt, Vorträge, Aktionen zur Aufklärung und Vorsorge in Zusammenarbeit mit weiteren in der Krebsbekämpfung tätigen Partnern u.v.a.m.
- Wissenschaftliche Arbeit
- Durchführung von Kongressen, Seminaren, Weiterbildungen und Lehrgängen
- Unterstützung der Krebsregister in Sachsen
- Koordinierung von Vernetzung in der medizinischen Praxis
- Unterstützung der Selbsthilfebewegung Krebskranker in Sachsen (Aktionstage, Lehrgänge, Kurse und Anleitungen)
- Unterstützung und Neubildung von Selbsthilfegruppen nach Krebs
- Supervision für LeiterInnen von Selbsthilfegruppen und Betroffene
- Psychosoziale Beratung und Betreuung
- Krebsberatungstelefon (ca. 50 Std. pro Woche)

### Die Sächsische Krebsgesellschaft im Internet

Sächsische Krebsgesellschaft e. V.  
Krebsinfo Sachsen-Veranstaltungen  
Krebsportal Sachsen  
Laufend gegen Krebs  
Musterhandbuch für Psychosoziale Beratung  
Onkolotse  
Paddeln gegen den Strom  
Partner der Sächsischen Krebsgesellschaft  
Portal für Selbsthilfegruppen  
Sonnenblumenfest

[www.skg-ev.de](http://www.skg-ev.de)  
[www.krebsinfo-sachsen.de](http://www.krebsinfo-sachsen.de)  
[www.krebsportal-sachsen.de](http://www.krebsportal-sachsen.de)  
[www.laufend-gegen-krebs.de](http://www.laufend-gegen-krebs.de)  
[www.musterhandbuch-skg.de](http://www.musterhandbuch-skg.de)  
[www.onkolotse.de](http://www.onkolotse.de)  
[www.paddeln-gegen-den-strom.de](http://www.paddeln-gegen-den-strom.de)  
[www.skg-partner.de](http://www.skg-partner.de)  
[www.krebs-selbsthilfe.info](http://www.krebs-selbsthilfe.info)  
[www.sonnenblumenfest-sachsen.de](http://www.sonnenblumenfest-sachsen.de)



## **Herausgeber**

Sächsische Krebsgesellschaft e. V.  
Schlobigplatz 23  
08056 Zwickau

Telefon 0375-28 14 03  
Fax 0375-28 14 04  
E-Mail [info@skg-ev.de](mailto:info@skg-ev.de)  
URL [www.skg-ev.de](http://www.skg-ev.de)

## **Spendenkonto**

IBAN DE87 8704 0000 0255 0671 01  
BIC COBADEFFXXX

**Spenden sind steuerbegünstigt.**