



wtz journal

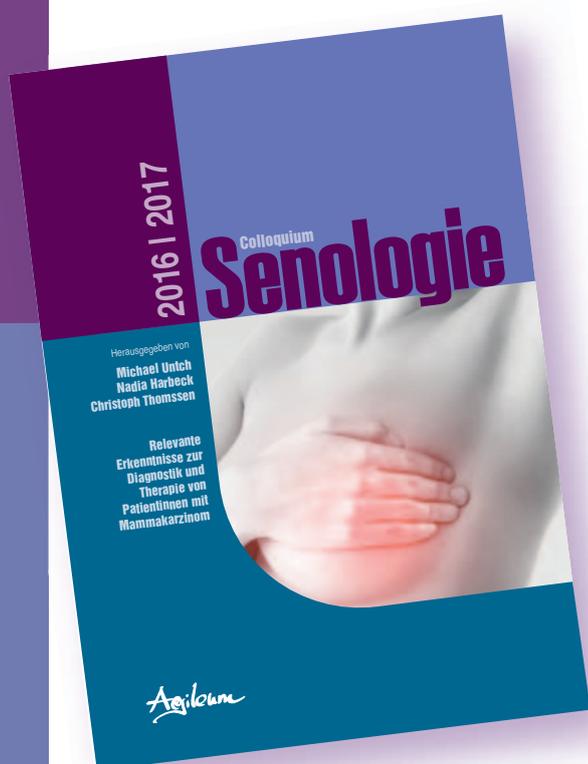
Journal des Westdeutschen
Tumorzentrums
WTZ Essen



- 4** **Translationale Forschung zum Pankreaskarzinom**
Jens Siveke über neue Erkenntnisse zur Bedeutung epigenetischer Mechanismen
- 8** **„Nicht nur Tumorgroße und Nodalbefall sind zielführend“**
Interview mit Bahriye Aktas
- 12** **Ipilimumab plus Nivolumab in der Behandlung von Patienten mit Malignem Melanom**
Lisa Zimmer
- 14** **Carfilzomib in der Therapie des Multiplen Myeloms**
Jan Dürig

Colloquium Senologie

Senologie begreifen



**Herausgegeben von Michael Untch,
Nadia Harbeck und Christoph Thomssen**

Epidemiologie, Prävention und Pathologie

*Jutta Engel, Sylvia Heywang-Köbrunner,
Hans H. Kreipe, Markus Schmidt*

Familiär gehäuft auftretende Mammakarzinome

*Christine Mau, Christine Zeder-Göß, Nina Ditsch,
Stephan Niemann*

Therapie beim frühen Mammakarzinom

*Thorsten Kühn, Wilfried Budach, Christoph Thomssen,
Nadia Harbeck, Volkmar Müller*

Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

*Ingo Bauerfeind, Rachel Würstlein, Anton Scharl,
Sibylle Loibl, Jens Huober, Oleg Gluz*

Osteonkologie, Supportive Maßnahmen und Komplementäre Verfahren

Ingo Diel, Karin Jordan, Gustav Dobos, Sherko Kümmel

Colloquium Senologie erscheint alternierend zur Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe beziehungsweise der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, im Oktober jeden Jahres. Colloquium Senologie 2016/2017 erhalten Sie im Fachbuchhandel oder direkt beim Agileum-Verlag.

Agileum

Agileum Verlag und Gesundheitsakademie GmbH
Landsberger Straße 480 a · 81241 München
Fon: 089-820 737 27
info@agileum-online.de · www.agileum.de



Liebe Leserin,
lieber Leser,

editorial

in Zeiten der molekular-zielgerichteten Tumorthherapie ist es für uns fast alltäglich geworden, Behandlungsstrategien unter Berücksichtigung von spezifischen Mutationen im Tumorgenom zu planen. Bei einer Reihe von Tumorentitäten sind wir mit dieser Strategie erfolgreich – beim Pankreas-karzinom leider nicht. Spezifische beziehungsweise therapeutisch angehbare Mutationen finden sich dort bislang nicht. Deshalb gilt es in dieser Indikation schon als Erfolg, wenn sich die Lebenserwartung dank wirksamerer Chemo-therapie um wenige Monate verlängern lässt. Jens Siveke berichtet im Schwerpunktbeitrag dieser Ausgabe über eine andere Strategie beziehungs-weise andere Ansatzpunkte: Nicht die Genetik, sondern epigenetische Mechanismen scheinen beim schnell metastasierenden und therapie-resistenten Pankreas-karzinom eine wichtige Rolle zu spielen.

Während die Chemotherapie bei Patienten mit Pankreas-karzinom derzeit die einzige klinisch verfügbare Option darstellt, machen sich Ärztinnen und Ärzte, die Mammakarzinom-Patientinnen behandeln, Gedanken darüber, wie sich in dieser Indikation eine Übertherapie mit Zytostatika vermeiden lässt. Speziell bei Hormonrezeptor-positiven, aber HER2-negativen Tumoren ist der Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie nicht immer klar. Welchen Stellenwert haben in diesem Zusammenhang die sogenannten Multigensignaturen, also Genexpressionstests für diese Patientenklientel? Bahriye Aktas beant-wortet Fragen dazu im Interview auf Seite 8.

Um neue Medikamente geht es schließlich auch in unserer Rubrik kurz und knapp. Jan Dürig und Lisa Zimmer porträtieren Innovationen in der Therapie des Multiplen Myeloms und des Malignen Melanoms.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.

Herzlichst
Ihre

Dirk Schadendorf

Geschäftsführender
Direktor des WTZ

Andreas Hüttmann

Redaktionsleiter des WTZ-Journals

4 Schwerpunkt

Translationale Forschung zum Pankreas-karzinom: Epigenetische Mechanismen spielen eine wichtige Rolle

Jens Siveke

Neue Ergebnisse aus der trans-lationalen Forschung liefern erste Hinweise darauf, wie die charakte-ristische schnelle Metastasierung und die Entwicklung von Therapie-resistenzen zustande kommen: Neben Genmutationen treiben epigenetische Regulationsmechani-smen diesen Tumor offensichtlich an.

8 Interview

„Zielführend bei der Entscheidung zur Chemotherapie sind nicht unbedingt Tumorgroße und Nodalbefall“

Klassische Prognosefaktoren wie Tumorgroße, Grading oder auch der Proliferationsmarker Ki67 erlauben bei Patientinnen mit Hormon-rezeptor-positivem, aber HER2-negativem Mammakarzinom nicht immer eine eindeutige Risikoein-schätzung. In diesen Fällen ist der Einsatz eines Genexpressionstests sinnvoll, betont Bahriye Aktas im Gespräch mit Ludger Wahlers.

10 Panorama

Professor Boris Hadaschik ist neuer Leiter der Urologischen Klinik Neue Abteilung für Neuroonkologie unter der Leitung von Professor Martin Glas

12 Kurz und knapp

Nivolumab/Ipilimumab (Opdivo®/Yervoy®)

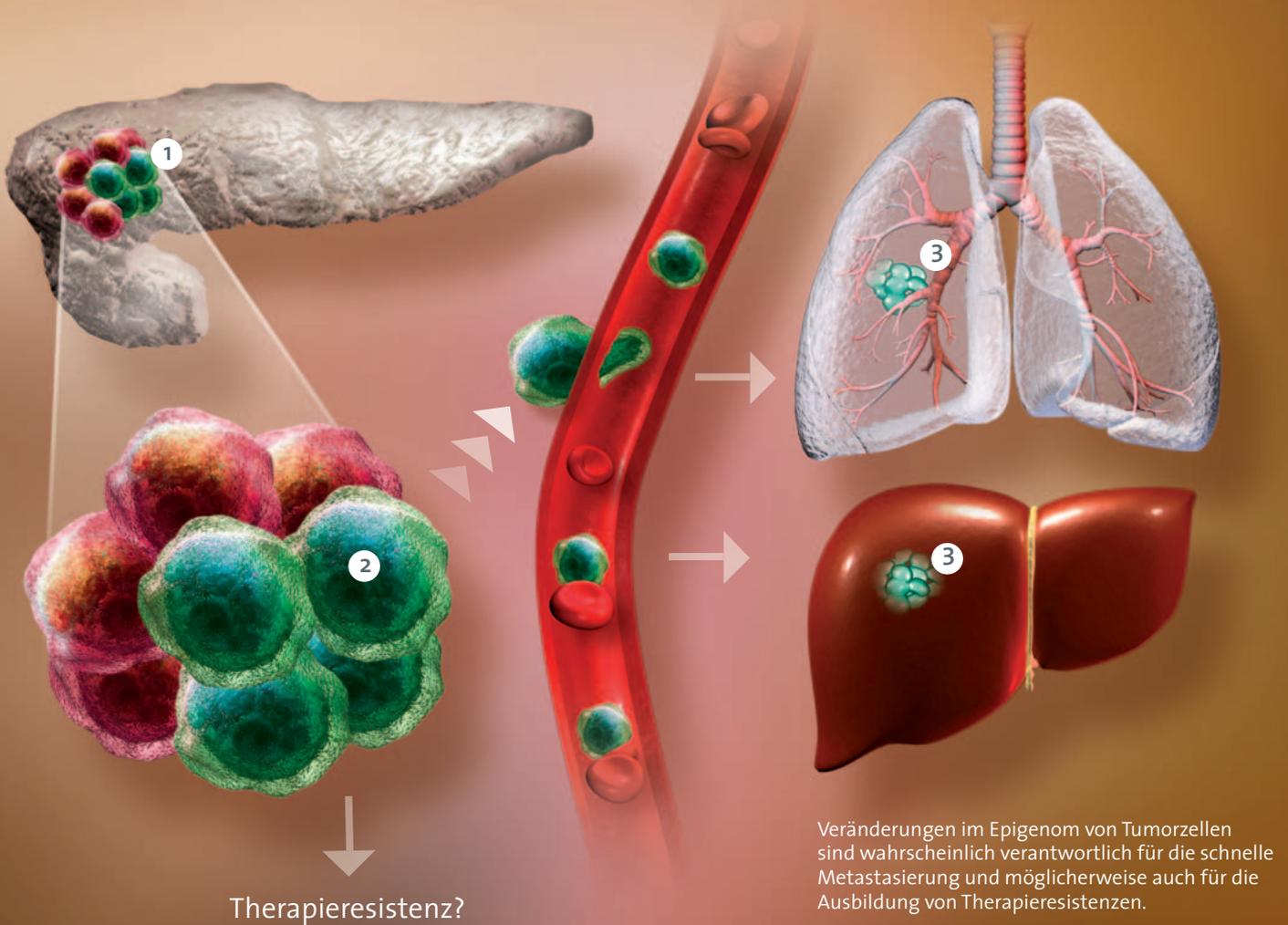
Lisa Zimmer,
Klinik für Dermatologie

Carfilzomib (Kyprolis®)

Jan Dürig, Klinik für Hämatologie

10 Alle Behandlungsgruppen auf einen Blick

15 Impressum



- [1] Pankreaskarzinom – Primärtumor
- [2] Verändertes Epigenom, homogene Präsenz von Treibermutationen wie KRAS oder TP53
- [3] Metastasen in Lunge und Leber

Epigenetische Mechanismen



Translationale Forschung zum Pankreaskarzinom

Professor Jens Siveke
Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, Standort WTZ Essen

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas hat die höchste Mortalitätsrate aller Tumorerkrankungen. Trotz zahlreicher chemotherapeutischer sowie molekular-zielgerichteter Ansätze haben sich Prognose und Heilungschancen der Patienten in den letzten 30 Jahren nicht verbessert. Neue Ergebnisse aus der translationalen Forschung liefern nun erste Hinweise darauf, wie die charakteristische schnelle Metastasierung und die Entwicklung von Therapieresistenzen zustande kommen: Neben Genmutationen treiben epigenetische Regulationsmechanismen diesen Tumor offensichtlich an.

Klinisch ist das Pankreaskarzinom durch aggressive Verläufe mit schneller Progression und durch eine ausgeprägte Therapieresistenz gekennzeichnet. In den letzten Jahren konnte zwar gezeigt werden, dass eine intensiviertere Chemotherapie die Prognose der Patienten signifikant erhöht. Allerdings ist die erreichbare Lebenszeitverlängerung auf in der Regel weniger als 1 Jahr limitiert. Auch bei vergleichsweise früher Diagnose und kurativ intendierter Resektion tritt in der Mehrzahl der Fälle ein Rezidiv auf, meist innerhalb der ersten 2 Jahre.

Genmutationen bieten keinen therapeutisch verwertbaren Ansatz

Theoretisch sollte eine molekular-zielgerichtete Intervention aussichtsreich sein, denn es existieren einige wenige, bei fast allen Pankreaskarzinomen vorkommende Genmutationen. Onkogene KRAS-Mutationen sind beispielsweise bei über 90% der Patienten nachweisbar. Damit würde sich prinzipiell der RAS-Signalweg als Zielstruktur für eine Therapie eröffnen. Entsprechende zielgerichtete Ansätze beispielsweise gegen den MAPK-Signalweg waren klinisch bislang allerdings nicht erfolgreich. Während die Charakterisierung von tumorgenomischen Veränderungen beispielsweise beim Lungenkarzinom zur Identifikation einer Vielzahl an potenziell therapeutisch angehbaren Mutationen in Onkogenen führte, ist die Situation beim Pankreaskarzinom also eine gänzlich andere. Auch der charakteristische Ausfall der Tumorsuppressorgene TP53 (in 70% bis 80% der Fälle), CDKN2A (70% bis 80%) und SMAD4 (50%) bietet bisher keinen therapeutisch verwertbaren Ansatz.

Neben diesen häufigen und homogenen Genmutationen wurden dank moderner Sequenzierungstechniken zahlreiche heterogene, das heißt mit hoher interindividueller Variabilität auftretende genetische Unterschiede gefunden. Aber auch diese Veränderungen erlauben weder die Konzeption eines neuen Therapieansatzes noch tragen sie bislang zum besseren Verständnis der Tumorbiologie (schnelle Progression) bei.

Mutationen in epigenetischen Regulatorgenen

In zwei kürzlich in *Nature Genetics* publizierten Arbeiten sind nun wichtige Erkenntnisse in der Molekularpathologie bereits fortgeschrittener Pankreaskarzinome erzielt worden [1, 2]. Danach finden sich – anders als bisher angenommen – in Primärtumoren und Metastasen keine unterschiedlichen, sondern praktisch uniforme Genmutationsmuster. Auffällig ist zusätzlich, dass bei etwa 30% aller Pankreaskarzinome Mutationen in zentralen epigenetischen Regulatorgenen vorliegen.

Was bedeutet das? Nicht nur die genetische Information als solche, sondern die Steuerung der Genexpression ist in Pankreaskarzinomen von essentieller Bedeutung. Nicht der genetische Bauplan ist verändert, sondern seine Ausführung variiert. Die Genetik erweist sich als vergleichsweise uniform, die Epigenetik (siehe Grafik Seite 6/7) macht den Unterschied.

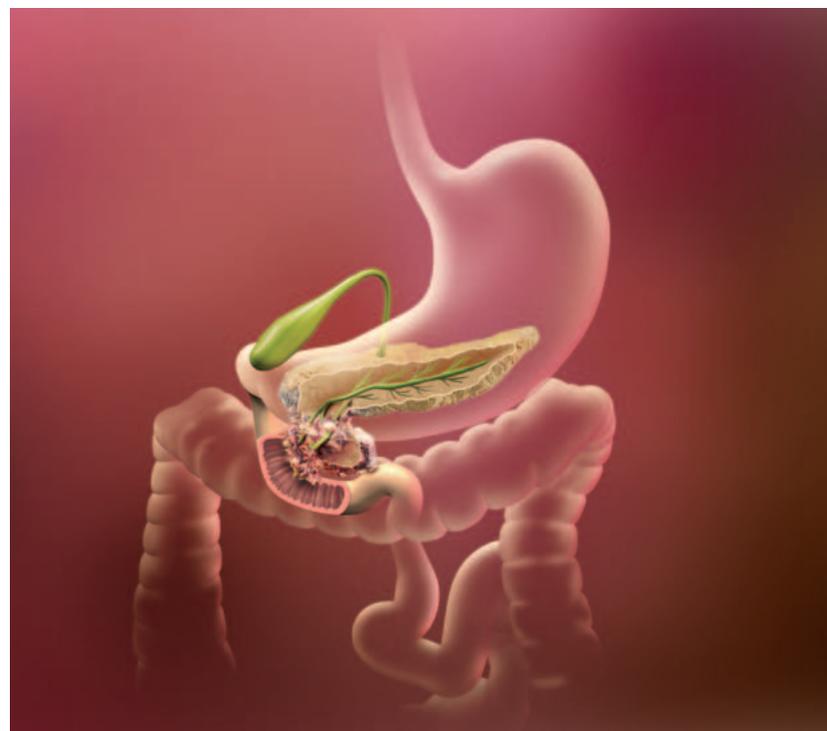
Epigenetische Regulatorgene, die letztlich für die Differenzierung jeder einzelnen Zelle zuständig sind, spielen daher möglicherweise eine zentrale Rolle für die Heterogenität von Pankreastumoren (Plastizität) und ihre aus-

geprägte Therapieresistenz. Viele epigenetisch aktive Schlüsselfaktoren sind beim erwachsenen Menschen hauptsächlich in Stammzellen aktiv, da dort aus identischem Erbmaterial unterschiedlich spezialisierte Zellen entstehen. Im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung können sie aber offensichtlich in Tumoren reaktiviert werden.

Trotz praktisch gleicher Genmutationsmuster führen epigenetische Faktoren also dazu, dass sich die Genexpression in Primärtumor und Metastasen voneinander unterscheiden. Und diese Unterschiede sind wahrscheinlich verantwortlich für die schnelle Metastasierung und möglicherweise auch für die Ausbildung der Therapieresistenz. So lassen sich auf Grundlage epigenetischer Veränderungen beim Pankreaskarzinom auch Tumorsubtypen über Genexpressionsmuster und nicht über Mutationen unterscheiden. Ein Subtyp ist beispielsweise definiert durch vermehrt auftretende mesenchymale Charakteristika dieser eigentlich epithelialen Tumoren. Pankreaskarzinome mit dieser epithelial-mesenchymalen Transition haben eine besonders schlechte Prognose. Allgemeiner ausgedrückt: Die epigenomische Reprogrammierung könnte für zentrale Eigenschaften von Pankreaskarzinomen verantwortlich sein.

Nachweis der Wirksamkeit *in vitro* und im Tierversuch

Es stellt sich damit die Frage, inwieweit die zielgerichtete Inhibition epigenetischer Schlüsselfaktoren eine erfolgreiche Strategie zur Therapie des Pankreaskarzinoms darstellen könnte. In eigenen Studien konnten wir in diesem Zusammenhang zeigen, dass die Inhibition von zwei wesentlichen Regulatoren der epigenetischen Genregulationskontrolle erstaunlich wirksam ist. Konkret geht es um die sogenannten BET- und HDAC-Enzyme, die bei der Verpackung und Aktivität von DNA-Abschnitten eine zentrale Rolle spielen.



In komplexen Tumormodellen – sowohl in genetisch veränderten Mäusen als auch in patientenabgeleiteten Xenografts – stellte sich heraus, dass die gemeinsame Inhibition beider Proteine zu einem Rückgang des Tumorwachstums, zur Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose) und zur Verhinderung von Resistenzen führte. Diese und weitere Studien unterstützen dieses neuartige Konzept, demzufolge die im Pankreaskarzinom, aber auch in anderen Tumoren sehr ausgeprägte Therapieresistenz nicht (nur) durch Genmutationen, sondern durch epigenetische Regulationsmechanismen bedingt ist. Eine erste Phase-I/II-Studie zur Kombination von Chemotherapie und zielgerichteter Therapie bezogen auf epigenetische Schlüsselfaktoren befindet sich am UK Essen derzeit in Vorbereitung.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die schnelle Metastasierung und womöglich auch die Therapieresistenz des Pankreaskarzinoms sind nicht durch spezifische Genmutationen, sondern durch die Veränderungen in Bezug auf epigenetische Schlüsselfaktoren bedingt. Diese Erkenntnis bedeutet allerdings, dass die Anforderungen an frühe Detektions- und Präventionsstrategien noch größer sind als bislang angenommen, denn epigenetische Veränderungen sind nur deutlich aufwendiger zu identifizieren als Genmutationen.

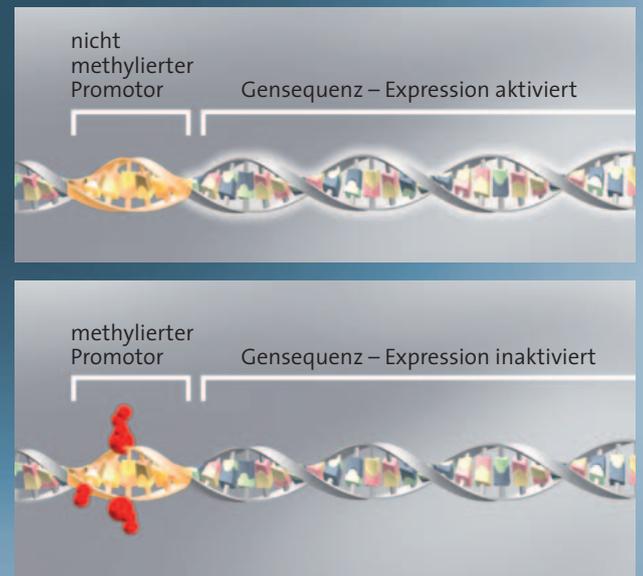
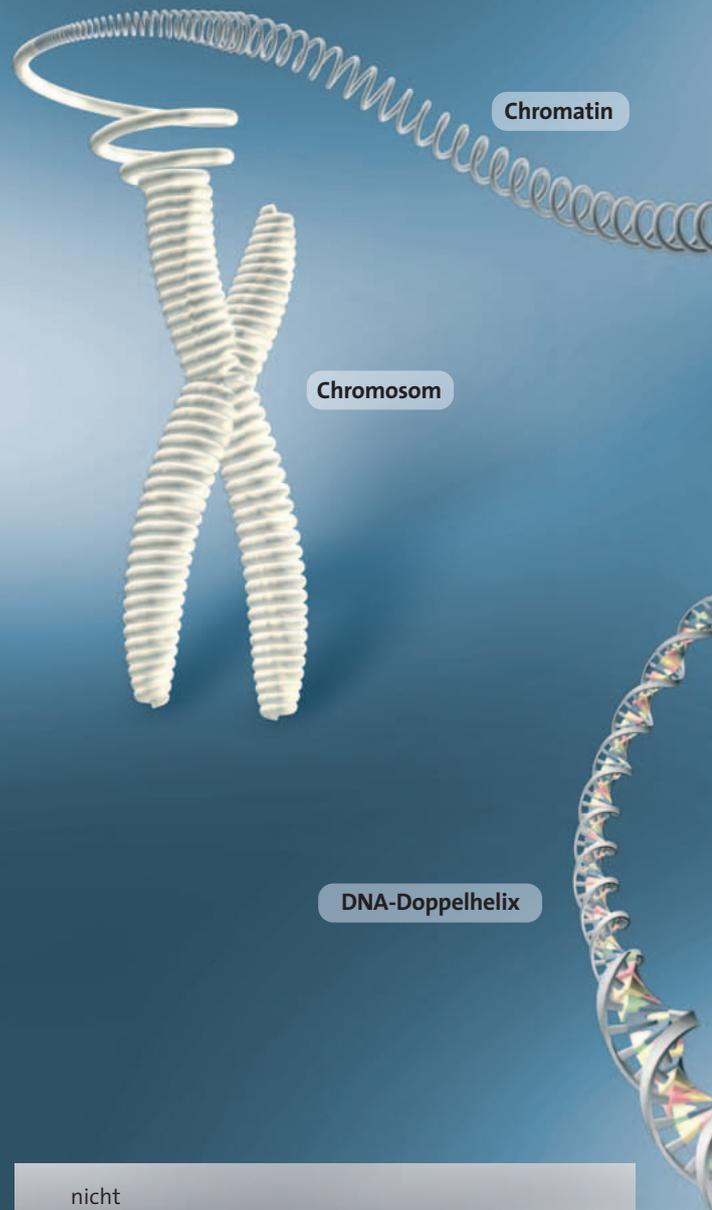
Die komplexen epigenetischen Mechanismen müssen weiter erforscht werden, und zwar sowohl in grundlagenorientierten als auch in translationalen Forschungsprojekten wie beispielsweise im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK). Die Konzeption und Durchführung früher klinischer Studien (*proof-of-concept studies*) ist essenziell, aber sehr anspruchsvoll, nicht nur weil sie einer möglichst genauen Kenntnis der beteiligten epigenetischen Zusammenhänge bedarf und Effekte unter Umständen erst im längerfristigen Verlauf sichtbar werden, sondern auch weil die Patientensicherheit bei dieser aggressiven Erkrankung an vorderster Stelle steht.

So faszinierend die Erkenntnisse zur Rolle epigenetischer Mechanismen beim Pankreaskarzinom auch sind – unser Verständnis der Komplexität der Tumorbiologie ist weiterhin limitiert. Bis zu signifikanten Fortschritten in der Therapie ist es noch ein langer Weg.

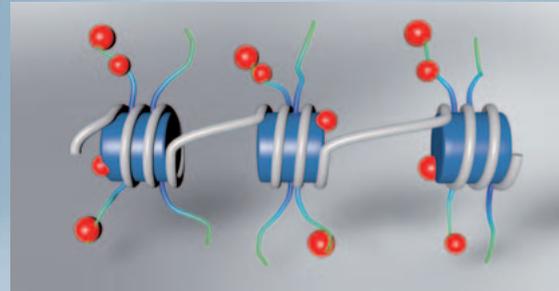
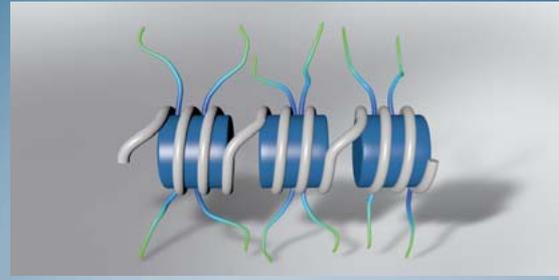
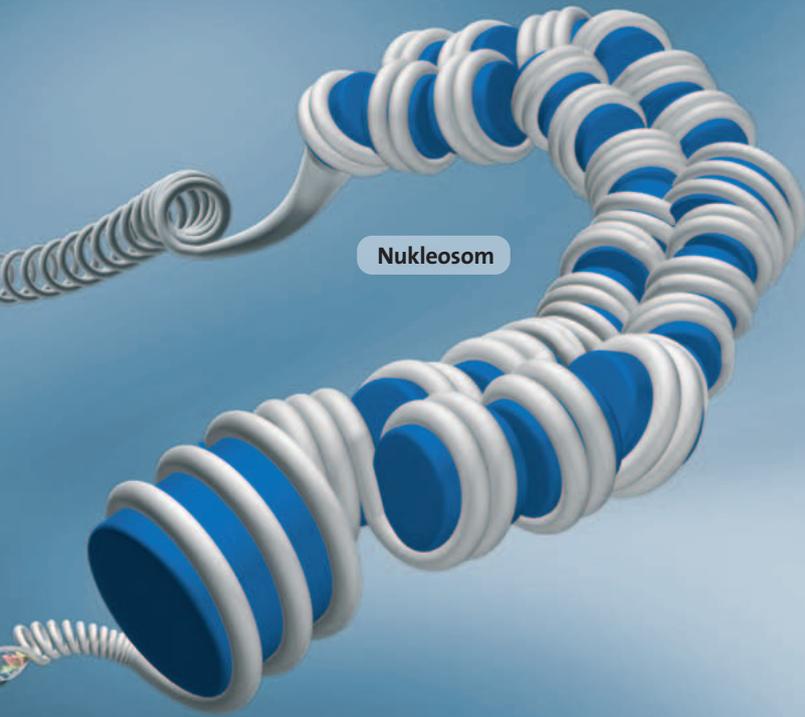
Literatur

[1] Makohon-Moore AP, Zhang M, Reiter JG, et al. (2017) Limited heterogeneity of known driver gene mutations among the metastases of individual patients with pancreatic cancer. *Nature Genetics*. <http://doi.org/10.1038/ng.3764>

[2] McDonald OG, Li X, Saunders T, et al. (2017) Epigenomic reprogramming during pancreatic cancer progression links anabolic glucose metabolism to distant metastasis. *Nature Genetics*. <http://doi.org/10.1038/ng.3753>



Methylierung in der Promotorenregion eines Gens führt zur Inaktivierung. Das Gen wird nicht abgelesen, also nicht exprimiert.



Eng gepackte Nukleosomen (oben) weichen nach Acetylierung der Histonproteine auseinander; Transkriptionsfaktoren können die DNA erreichen.

Genetik und Epigenetik

Die **Genetik** beschäftigt sich mit den Gesetzmäßigkeiten und den materiellen Grundlagen der Weitergabe von Genen, im Kern also mit Fragen zur Sequenz und Replikation der DNA, in dieser Grafik „vom Chromosom bis zum Gen“ dargestellt.

Die **Epigenetik** (altgr. ἐπί *epi* „dazu“, „außerdem“ plus Genetik) untersucht keine Veränderungen in der DNA-Sequenz (Mutation), sondern beschäftigt sich mit der Frage, wie es der Zelle gelingt, bestimmte Gene gezielt zu aktivieren oder zu deaktivieren.

Grundlage sind Veränderungen an den Chromosomen, wodurch bestimmte Gene oder auch größere DNA-Abschnitte in ihrer Aktivität beeinflusst werden. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von epigenetischer Veränderung oder epigenetischer Prägung. Die DNA-Sequenz wird dabei jedoch nicht geändert. In den Inserts dieser Grafik sind exemplarisch zwei typische Modifikationen dargestellt, die zur Aktivierung oder Deaktivierung führen können: Die Acetylierung von Histonproteinen im Nukleosom (oben) sowie die Methylierung der DNA in der Promotorenregion (links unten). Nach Acetylierung ändern sich die Ladungsverhältnisse in den ursprünglich eng gepackten Nukleosomen: Sie weichen auseinander, Transkriptionsfaktoren können die DNA erreichen, die Genexpression wird also aktiviert. Die Methylierung der Promotorenregion eines Gens dagegen führt zur Deaktivierung. Das Gen wird nicht abgelesen, also nicht exprimiert.

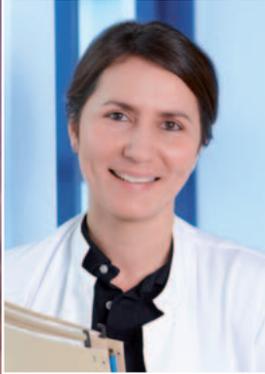


Entscheidung zur Chemotherapie

„Zielführend bei der
sind nicht unbedingt Tumorgröße und Nodalbefall“

8

Professorin Bahriye Aktas über den Stellenwert der neuen Genexpressionstests für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom



Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, aber HER2-negativem Mammakarzinom benötigen zusätzlich zur Antihormontherapie eine Chemotherapie, falls ein individuelles Risiko für ein Rezidiv besteht. Klassische Prognosefaktoren wie Tumorgröße, Grading oder auch der Proliferationsmarker Ki67 erlauben nicht immer eine eindeutige Risikoeinschätzung. In diesen Fällen ist der Einsatz eines Genexpressionstests sinnvoll. Mit Frau Professorin Bahriye Aktas sprach Ludger Wahlers unter anderem über die Validierung der vier in Deutschland zugelassenen Tests.

Frau Professorin Aktas, warum brauchen wir in der Brustkrebsbehandlung Multigenassays?

Bei manchen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom wissen wir nicht, wie hoch ihr Risiko ist, an einem Rezidiv zu erkranken. Multigenassays helfen uns festzustellen, wie hoch dieses Risiko ist. Auf der Grundlage dieser Risikoeinschätzung entscheiden wir dann, ob die Patientin zusätzlich zur Antihormontherapie eine Chemotherapie benötigt.

Also brauchen wir solche Assays nicht bei HER2-positiven oder tripelnegativen Karzinomen.

Nein, überhaupt nicht. Denn bei diesen Brustkrebsformen ist völlig klar, dass die Patientinnen eine Chemotherapie bekommen. Sie haben immer ein hohes Rezidivrisiko. Anders bei manchen Hormonrezeptor-positiven Tumoren: Hier gibt es Patientinnen, die ein niedriges Rezidivrisiko haben und deshalb eben keine Chemotherapie benötigen.

Das überprüfen Sie aber auch mit klassischen Labormethoden und nicht nur mit dem Multigenassay.

So ist es. Mit den klassischen Faktoren wie Alter, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading und mit dem Proliferationsmarker Ki67 finden wir in den meisten Fällen heraus, ob das Rezidivrisiko niedrig oder hoch ist. Es gibt aber Patientinnen, bei denen die klinischen Angaben eher widersprüchlich sind, also kein einheitliches Bild für oder gegen ein hohes Rezidivrisiko liefern.

Zum Beispiel?

Das sind zum Beispiel Patientinnen mit G2-Tumoren mit hoher Hormonrezeptorexpression und einem gering erhöhten Ki67-Wert. In einer solchen Konstellation würde ich einen Gensignaturtest einsetzen, um letztlich entscheiden zu können, ob die Patientin von einer Chemotherapie zusätzlich profitieren würde oder nicht.

Chemotherapie bedeutet ja heutzutage meist auch neoadjuvante Chemotherapie. Heißt das, der Test wird immer an Stanzmaterial schon vor der Operation durchgeführt?

Sinnvoll ist es auf jeden Fall. Allerdings müssen anhand der Stanzmaterialien ja auch Hormonrezeptorstatus, HER2-Status und Grading bestimmt werden. Deshalb ist manchmal nicht genügend Material für die Durchführung des Gensignaturtests übrig. Eine Testung ist aber auch anhand des OP-Präparats noch möglich und sinnvoll; es kommt durchaus auch vor, dass sich beispielsweise das Grading im OP-Befund noch ändert, etwa von G1 auf G2.

In Deutschland stehen prinzipiell vier Tests zur Verfügung. Welche sind das?

Das sind Oncotype DX und MammaPrint sowie Prosigna und EndoPredict. Beim EndoPredict kommt noch der sogenannte EPclin hinzu, der neben den Gensignaturen auch klinische Befunde wie Tumorgröße und Nodalstatus berücksichtigt. Mit MammaPrint und Prosigna lässt sich zusätzlich noch der molekulare Subtyp der Brustkrebskrankung – also Luminal A oder Luminal B – mit bestimmen.

Was genau messen diese Tests eigentlich? Mutationen in geschädigten Zellen?

Nein, das hat mit Mutationen nichts zu tun. Gemessen werden Expressionsprofile von brustkrebsassoziierten Genen und zusätzlich Referenzgenen. Die vier Tests messen unterschiedliche Gene, beim Oncotype DX sind das beispielsweise 21 Gene, davon 16 krebsassoziiert plus 5 Referenzgene zur Berechnung des Scores.



Sie haben vorhin gesagt, dass die Gensignaturtests dann eingesetzt werden, wenn mit klassischen Prognoseparametern keine eindeutige Risikoabschätzung möglich ist. Welche Rolle spielt dabei der Lymphknotenbefall?

Eine ganz wichtige Frage, die mir ein wirklich großes Anliegen ist: Eine bestimmte Tumorgroße mit Lymphknotenbefall ist – im Fall der Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Tumoren – heutzutage keine zwangsläufige Indikation mehr für eine Chemotherapie. Patientinnen mit sehr günstiger Tumorbiologie und mit einem bis drei befallenen Lymphknoten haben kein schlechteres Outcome als solche, bei denen keine Lymphknoten befallen sind. Das ist eine überaus wichtige Aussage. Nehmen wir ein Beispiel: Sie haben eine Patientin mit einem 5 cm großen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom und einem Ki67 von 5%, dann ist für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie nicht die Tumorgroße führend, sondern eben der Ki67-Wert, die Tumorbiologie. Um auf Ihre Frage konkret zu antworten: Ein Gensignaturtest macht Sinn bei bis zu drei befallenen Lymphknoten.

Kommen wir zurück zu den vier Tests. Sind die alle gleich validiert?

Für die Validierung wurden zum Teil Proben aus bereits abgeschlossenen Studien verwendet. Das heißt, man hat aus einer Gewebedatenbank Blöckchen von ehemaligen Studienteilnehmerinnen benutzt und an diesen Blöckchen die Tests durchgeführt, und zwar nach einem prospektiv erarbeiteten Schema. Das hat natürlich den großen Vorteil, dass man das Outcome bereits kennt. Man verfügt also über eine Probe, zu der die 5- oder 10-Jahres-Daten bereits vorliegen. Man kann dann recht zügig das an der Probe ermittelte Testergebnis mit den Langzeitdaten in Beziehung setzen. Man führt also einen prospektiv geplanten Test an retrospektiv gewonnenem Material durch. Solche prospektiv geplanten retrospektiven Analysen gibt es für alle vier Tests. Für zwei Tests, nämlich Oncotype DX und MammaPrint liegen mittlerweile auch Ergebnisse aus prospektiv durchgeführten, randomisierten Phase-III-Studien vor.

Noch einmal zurück zu den an Geweblöckchen anderer Studien gewonnenen Validierungsdaten: Ist da sichergestellt, dass man zumindest eine repräsentative Auswahl der Blöckchen untersucht hat?

In diesen Validierungsstudien ist immer nur ein Teil der Geweblöckchen untersucht worden. Es ist auch nicht immer unterschieden worden nach prä- und postmenopausalen Frauen. Das Material stammte zum Teil auch von Frauen, die mehr als drei befallene Lymphknoten hatten, aus heutiger Sicht also für einen Multigenassay gar nicht in Frage kämen. Das ist natürlich ein Bias, den man als Kliniker vor Augen haben muss, wenn man sich bei einer konkreten Patientin für einen konkreten Test entscheidet.

Können Sie dazu eine klare Aussage machen?

Durchaus. Der EndoPredict- und der Prosigna-Test sollten bei postmenopausalen Frauen zum Einsatz kommen, solange noch keine weiteren Studiendaten zu prämenopausalen Patientinnen vorliegen. Für MammaPrint und den Oncotype DX liegen ausreichende Studiendaten auch für prämenopausale Frauen vor.

Die vier Tests unterscheiden sich auch hinsichtlich der Bildung von Risikogruppen.

Alle vier Tests unterscheiden Niedrig- und Hochrisikogruppen. MammaPrint und EndoPredict beziehungsweise EPclin bilden genau diese zwei Gruppen, Oncotype DX und Prosigna dagegen bilden auch noch eine intermediäre Risikogruppe ab.

Was heißt das?

Bei Frauen in der intermediären Risikogruppe gibt uns der Gensignaturtest keinen eindeutigen Hinweis zur Risikoeinschätzung.

Wenn diese intermediäre Risikogruppe bei MammaPrint und EndoPredict fehlt, heißt das, dass diese Tests immer ein eindeutiges Ergebnis liefern?

Formal möglicherweise. Aber natürlich sind auch in diesen vermeintlich eindeutigen Testergebnissen Frauen dabei, bei denen das Ergebnis nicht eindeutig ist: Bei MammaPrint und EndoPredict sind das diejenigen, die ganz knapp neben dem Cutoff liegen, Oncotype DX und Prosigna ordnen diese Frauen in eine eigene intermediäre Gruppe ein. In jedem Fall muss man als Kliniker die Patientin über das nicht eindeutige Ergebnis aufklären, ihr also erläutern, dass der Gentest leider keine Klarheit darüber gebracht hat, ob sie von einer Chemotherapie profitiert oder die Nachteile der Nebenwirkungen überwiegen.

Ab welchem Rückfallrisiko empfehlen Sie der Patientin eine Chemotherapie?

Das entscheide ich sehr individuell unter Einbeziehung der Patientin. Die finalen Therapieentscheidungen werden natürlich auch im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenzen verabschiedet. Sinn macht eine Chemotherapie aber erst, wenn sicher ist, dass der Nutzen der zytostatischen Therapie das Risiko überwiegt. Man kann davon ausgehen, dass das ab einem Rezidivrisiko von 10% der Fall ist.

Macht es Sinn, einen zweiten Test zu Rate zu ziehen, wenn der erste kein eindeutiges Ergebnis gebracht hat?

Davon ist absolut abzuraten. Die Tests sind alle für sich genommen validiert, aber sie korrelieren nicht hoch miteinander. Wenn die Entscheidung für einen Test gefallen ist, dann muss man das Ergebnis auch akzeptieren – auch wenn es nicht eindeutig ausgefallen ist.

Wie sieht die Kostenübernahme durch die Krankenkassen derzeit aus?

Die Kostenübernahme ist noch nicht abschließend geklärt. Auf Antrag erstatten die meisten Kassen die Kosten allerdings, gleichzeitig gibt es über die Hersteller noch Programme, die sicherstellen, dass die Patientin nichts hinzuzahlen muss.

Frau Professorin Aktas, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.



Alle Behandlungsprogramme im Überblick

10

Programm 1:
Tumorerkrankungen des
Magen-Darm-Traktes
(Westdeutsches Magen-Darm-
Zentrum)
Kontakt: PD Dr. S. Kasper
Innere Klinik (Tumorforschung)
Telefon: 0201-723-2039
Mail: stefan.kasper@uk-essen.de

Programm 2:
Tumorerkrankungen der Lunge
und der Thoraxorgane
(Lungenkrebszentrum am
Westdeutschen Tumorzentrum)
Kontakt: Dr. W. Eberhardt
Innere Klinik (Tumorforschung)
Telefon: 0201-723-3312
Mail: wilfried.eberhardt@uk-
essen.de

Programm 3:
Hämatologische Onkologie
(Leukämien, Lymphome und
Myelome)
Kontakt: Prof. Dr. U. Dührsen
Klinik für Hämatologie
Telefon: 0201-723-2417
Mail: ulrich.duehrsen@uk-
essen.de

Programm 4:
Gynäkologische Tumoren
Kontakt: Prof. Dr. R. Kimmig
Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Telefon: 0201-723-2441
Mail: rainer.kimmig@uk-
essen.de

Programm 5:
Neuroonkologie
Kontakt: Prof. Dr. U. Sure
Klinik für Neurochirurgie
Telefon: 0201-723-1201
Mail: ulrich.sure@uk-essen.de

Programm 6:
Urologische Tumoren
Kontakt:
Prof. Dr. B. Hadaschik
Klinik für Urologie
Telefon: 0201-723-3211
Mail: boris.hadaschik@uk-
essen.de

Programm 7:
Pädiatrische
Hämatologie/Onkologie
Kontakt:
Prof. Dr. D. Reinhardt
Zentrum für Kinder und
Jugendmedizin, Klinik für
Kinderheilkunde III
Telefon: 0201-723-3784
Mail: dirk.reinhardt@uk-essen.de

Programm 8:
Hauttumoren
Kontakt: Prof. Dr. D. Schadendorf
Klinik für Dermatologie
Telefon: 0201-723-2430
Mail: dirk.schadendorf@uk-
essen.de

Programm 9:
Endokrine Tumoren
Kontakt:
Prof. Dr. D. Führer-Sakel
Klinik für Endokrinologie und
Stoffwechselerkrankungen
Telefon: 0201-723-6401
Mail: dagmar.fuehrer@uk-
essen.de

Programm 10:
Kopf-/Hals-Tumoren
Kontakt: Prof. Dr. S. Lang
Klinik für HNO-Heilkunde
Telefon: 0201-723-2481
Mail: stephan.lang@uk-essen.de

Programm 11:
Augentumoren
Kontakt: Prof. Dr. K.-P. Steuhl
Zentrum für Augenheilkunde
Erkrankungen des vorderen
Augenabschnitts
Telefon: 0201-723-2370
Mail: klaus-peter.steuhl@uk-
essen.de

Prof. Dr. N. Bornfeld
Zentrum für Augenheilkunde
Erkrankungen des hinteren
Augenabschnitts
Telefon: 0201-723-3568
Mail: retina@uni-essen.de

Programm 12:
Knochen- und Weichteiltumoren
Kontakt: Prof. Dr. S. Bauer
Innere Klinik (Tumorforschung)
Telefon: 0201-723-2112
Mail: sebastian.bauer@uk-
essen.de

Programm 13:
Knochenmarkstransplantation
Kontakt: Prof. Dr. D. W. Beelen
Klinik für Knochenmarkstran-
splantation
Telefon: 0201-723-3136
Mail: dietrich.beelen@uk-
essen.de

Programm 14:
Primäre Tumoren der Leber
(Lebertumor-Centrum am WTZ)
Kontakt: Prof. Dr. G. Gerken
Klinik für Innere Medizin,
Gastroenterologie und
Hepatology
Telefon: 0201-723-3611
Mail: guido.gerken@uk-essen.de



Professor
Boris Hadaschik

Neuer Leiter der Urologischen Klinik

Professor Boris Hadaschik (42) ist neuer Direktor der Urologischen Klinik am Universitätsklinikum Essen (UK Essen) und damit Nachfolger von Professor Herbert Rübben. Hadaschik übernimmt gleichzeitig die Professur für das Fachgebiet in der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen (UDE).

Der Krebs im Urogenitaltrakt steht im Zentrum seiner Forschung. Dazu wird er in seinen Spezialgebieten Blase, Niere und Prostata onkologische Studien durchführen sowie neue diagnostische und therapeutische Technologien einsetzen. Eine enge Zusammenarbeit mit dem Westdeutschen Tumorzentrum (WTZ) und dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ) ist geplant. Den Bereich der Kinderurologie möchte Professor Hadaschik mit der Kinderklinik II langfristig stärken.

Der leidenschaftliche Querflötist Hadaschik studierte zunächst Orchestermusik an der Staatlichen Musikhochschule in Karlsruhe. Parallel dazu war er ab 1996 an der Universität Heidelberg sowie zwei US-amerikanischen Universitäten im Fach Medizin eingeschrieben. Beide Studiengänge schloss er in der Regelstudienzeit mit „sehr gut“ ab und promovierte 2002. Professor Hadaschik wechselte 2004 an die Urologische Klinik der Universität Mainz, 2008 ging er nach einem zweijährigen Forschungsaufenthalt in Vancouver zurück an das Klinikum Heidelberg und war ab 2014 unter anderem stellvertretender Leiter der Urologischen Abteilung. Wissenschaftliche Studien führten ihn an Universitäten in den USA, Kanada und Ägypten. Seine Arbeit wurde mehrfach ausgezeichnet.



Neue Abteilung für Neuroonkologie

Unter der Leitung des Neurologen und Hirntumorspezialisten Professor Martin Glas entsteht an der Klinik für Neurologie (Direktor

Professor Christoph Kleinschnitz) eine neue Abteilung für klinische Neuroonkologie. In den kommenden Monaten soll das Angebot für Hirntumorpatienten deutlich ausgebaut werden. Dazu ist geplant, die interdisziplinäre onkologische Zusammenarbeit insbesondere mit den Kliniken für Neurochirurgie, Strahlentherapie, Innere Medizin (Tumorforschung) und mit dem Westdeutschen Protonenzentrum auszubauen. Durch die enge Kooperation mit Professor Björn Scheffler, Leiter der DKFZ-Abteilung für Translationale Neuroonkologie am Westdeutschen Tumorzentrum, will Professor Martin Glas zukunftsweisende Hirntumorforschung mit modernster Patientenversorgung verbinden. Ziel ist unter anderem, die Behandlung von Patienten mit einem Glioblastom im Rahmen neuer Studien langfristig zu verbessern.



Stark starten mit der I-O-Kombination. Durch höhere Ansprechrate² Perspektive bieten.

OPDIVO
(nivolumab)



YERVOY
(ipilimumab)

KOMBINATION



Jetzt zugelassen für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

- stark starten ab der ersten Therapielinie
- unabhängig vom BRAF- und PD-L1-Status^{*,1}

* OPDIVO[®] ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur OPDIVO[®] Monotherapie wurde in der Kombination OPDIVO[®] mit YERVOY[®] nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt.

1. OPDIVO[®]-Fachinformation, aktueller Stand.

2. Wolchok JD et al. Abstract 9505, ASCO 2016, oral presentation. Im Vergleich zur Ipilimumab-Monotherapie.



Bristol-Myers Squibb



bms-onkologie.de/immunonkologie

OPDIVO[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Melanom: OPDIVO[®] ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):** OPDIVO[®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. **Nierenzellkarzinom (RCC):** OPDIVO[®] ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Weitere Hinweise:** Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformation für Ipilimumab. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können. **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Verminderter Appetit, Diarrhö, Übelkeit, Hautausschlag, Juckreiz, Müdigkeit, Hypokalziämie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Veränderung der Laborwerte. **Nivolumab-Monotherapie:** Hyperkalziämie, Hypokalziämie. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Hypothyreose, Kopfschmerzen, Kolitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, Neutropenie, Hypokalziämie. **Häufig:** Infektionen der oberen Atemwege, infusionsbedingte Reaktion, Hyperkaliämie, Hypertyreose, Hyperglykämie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, verschwommenes Sehen, Hypertonie, Pneumonitis, Dyspnoe, Husten, Stomatitis, Obstipation, trockener Mund, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Muskel- und Skelettschmerzen, Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust. **Nivolumab-Monotherapie:** Hypothyreose, Kopfschmerzen, trockene Augen, Kolitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, Neutropenie. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Pneumonie, Eosinophilie, Nebeniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Dehydrierung, Hepatitis, Uveitis, Tachykardie, Lungenembolie, Gastritis, Urtikaria, Nierenversagen, Schmerzen, Hyperkalziämie. **Gelegentlich:** Bronchitis, diabetische Ketoazidose, Pleuraerguss, Pankreatitis, Psoriasis, Arthritis, tubulointerstitielle Nephritis, Schmerzen in der Brust. **Nivolumab-Monotherapie:** Pneumonie, anaphylaktische Reaktion, Nebeniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Dehydrierung, metabolische Azidose, Hepatitis, Hyperbilirubinämie, Polyneuropathie, Uveitis, Tachykardie, Vaskulitis, Erythema multiforme, Rosazea, Urtikaria, rheumatische Polymyalgie, Nierenversagen, Schmerzen. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Sarkoidose, Diabetes mellitus, Guillain-Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Darmperforation, Duodenitis, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Myopathie. **Selten:** Toxische epidermale Nekrolyse. **Nivolumab-Monotherapie:** Histiozytäre nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Lymphadenitis), Eosinophilie, Diabetes mellitus, Cholestase, Guillain-Barré-Syndrom, Demyelinisierung, myasthenes Syndrom, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Lungeninfiltration, Gastritis, Zwölffingerdarmgeschwür, Myopathie.

Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Stand des Textes: v5 aktuelle Fachinformation.



kurz & knapp

12



Nivolumab/Ipilimumab (Opdivo®/Yervoy®)

Nivolumab ist in Deutschland und Europa zugelassen zur Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms, des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms und des klassischen Hodgkin-Lymphoms. In diesem Beitrag geht es ausschließlich um den Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Therapie des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Diese Kombinationstherapie ist in Europa seit Mai 2016 zugelassen.

Unsere Expertin Dr. Lisa Zimmer ist Koordinatorin des Hauttumorzentrums in der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Essen. Sie gibt einen Überblick zum Stellenwert der Kombination.

1. Wie wirken Nivolumab und Ipilimumab?

Nivolumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das Rezeptorprotein PD-1 (*Programmed Cell Death Protein 1*) gerichtet ist. PD-1 wird auf T- und B-Zellen exprimiert und interagiert mit zwei Liganden: PD-L1 und PD-L2, die von Tumorzellen und Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden. Die Bindung von PD-1 an PD-L1 beziehungsweise PD-L2 führt zur Inaktivierung der jeweiligen T-Zelle, eine theoretisch mögliche Immunantwort gegen die Tumorzelle wird also ausgeschaltet. Nivolumab bindet spezifisch an PD-1 und verhindert so dessen Interaktion mit PD-L1 beziehungsweise PD-L2. Auf diese Weise kommt es zu einer verstärkten T-Zell-Aktivität im Bereich des Tumors und das Immunsystem des Patienten kann so den Tumor wirksamer bekämpfen.

Physiologischerweise wird die Interaktion zwischen PD-1 sowie PD-L1 und PD-L2 zur Steuerung der Immunantwort genutzt, sie schützt letztlich vor Überstimulierung. Wegen dieser Steuerungsfunktion werden Rezeptorproteine wie PD-1 auch als Immun-Checkpoints bezeichnet. Ein weiterer Immun-Checkpoint ist CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen 4*), das bei der Aktivierung und Proliferation von T-Zellen im Lymphknoten eine entscheidende Rolle spielt. Durch Bindung an den Liganden B7 auf Antigen-präsentierenden Zellen behindert es dessen Interaktion mit CD28 auf T-Zellen und bremst dadurch die T-Zell-Aktivierung. Ipilimumab blockiert durch spezifi-

sche Bindung CTLA-4 und löst damit die Immunbremse.

Ipilimumab wirkt also in der Priming-Phase der Immunantwort im Lymphknoten, Nivolumab in der Effektor-Phase im peripheren Gewebe. Beide Substanzen führen zu einer Verstärkung der antitumoralen Immunantwort.

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

Studienergebnisse: Progressionsfreies Überleben (PFS) und Ansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) bei Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Melanom unter Kombinationstherapie PFS: 11,5 Monate; ORR: 58% – mit Nivolumab allein PFS: 6,9 Monate; ORR: 44% – mit Ipilimumab allein PFS: 2,9 Monate; ORR: 19%. PFS stratifiziert nach PD-L1-Status: Das PFS bei Patienten mit positivem PD-L1-Status ($\geq 5\%$) unter Kombinationstherapie versus Nivolumab-Monotherapie lag in beiden Gruppen bei 14 Monaten. Verbesserungen unter der Kombination hinsichtlich des PFS in erster Linie bei Patienten mit negativem PD-L1-Status ($< 5\%$): PFS Kombination 11,2 Monate versus PFS Nivolumab allein 5,3 Monate.

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

Die Ansprechrate, das heißt der Anteil der Patienten, die eine komplette oder partielle Rückbildung ihrer Metastasen entwickeln, beträgt unter Kombinationstherapie bei Patienten mit positivem PD-L1-

Status 72% und bei Patienten mit negativem PD-L1-Status 55%. Im Vergleich dazu liegt die Ansprechrate unter Monotherapie mit Nivolumab bei Patienten mit positivem PD-L1-Status bei 58% und bei Patienten mit negativem PD-L1-Status bei 41%. Die Ansprechrate unter Kombinationstherapie ist also unabhängig vom PD-L1-Status höher als unter Monotherapie mit Nivolumab. Verbesserungen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens unter der Kombinationstherapie verglichen mit Nivolumab allein wurden nur bei Patienten mit negativem PD-L1-Status beobachtet.

4. Was müssen verabreichende Ärzte besonders beachten?

Unter Kombinationstherapie treten im Vergleich zur Monotherapie mit Nivolumab deutlich häufiger schwere bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Grad 3/4) auf (Kombi 57% versus Nivolumab 20%). Es handelt sich vor allem um immunvermittelte Nebenwirkungen, die entsprechend vorliegender Therapiealgorithmen mit immunsuppressiven Medikamenten wie zum Beispiel Kortikosteroiden behandelt werden müssen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung ist eine Therapiepause oder ein dauerhaftes Absetzen der Kombinationstherapie notwendig. Es sollten keine Dosisreduktionen erfolgen. Nutzen und Risiko der Kombinationstherapie im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie sollten ausführlich mit dem Patienten besprochen werden.



Neue Daten der
7,6
 Monate
 längeres OS^{1,*}
 ENDEAVOR-Studie

BREAKING NEWS

Kyprolis®
 (Carfilzomib)

* Das neueste Ergebnis der ENDEAVOR-Studie zeigt ein längeres medianes Gesamtüberleben mit Kyprolis® im Vergleich zu Bortezomib (beide in Kombination mit Dexamethason) in der Behandlung des rezidierten multiplen Myeloms (Kd: 47,6 Monate im Median, Vd: 40 Monate im Median; ergibt eine Differenz von 7,6 Monaten) **Kd:** Kyprolis® + Dexamethason **OS:** Gesamtüberleben **Vd:** Bortezomib + Dexamethason **1** Dimopoulos MA et al. IMW Congress 2017; oral presentation.

Kurzinformation: Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Carfilzomib. **▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung sollte gemeldet werden. Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 10 mg/30 mg/60 mg Carfilzomib. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 2 mg Carfilzomib. Sonstige Bestandteile: Hexakis- und Heptakis-0-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9), Citronensäure (E 330), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung). Jeder ml der rekonstituierten Lösung enthält 7 mg Natrium. **Anwendungsgebiet:** Kyprolis® ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Stillende Frauen. Da Kyprolis® in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind deren Fachinformationen bezügl. zusätzl. Gegenanzeigen zu beachten. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Pneumonie, Infektion der Atemwege, Nasopharyngitis, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Lymphopenie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Schwindel, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Erbrechen, Diarrhö, Konstipation, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, erhöhtes Kreatinin im Blut, Infusionsreaktionen, Pyrexie, periphere Ödeme, Asthenie, Fatigue. Häufig: Sepsis, Grippe, Infektion der Harnwege, Bronchitis, Virusinfektion, Rhinitis, febrile Neutropenie, Leukopenie, Dehydratation, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Hypoalbuminämie, Angstzustände, Parästhesie, Hypoästhesie, Katarakt, verschwommenes Sehen, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Tachykardie, Herzklopfen, tiefe Venenthrombose, Hypotonie, Hautrötung, Lungenembolie, Lungenödem, Epistaxis, oropharyngeale Schmerzen, Dysphonie, Keuchen, pulmonale Hypertonie, Dyspepsie, Zahnschmerzen, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-glutamyl-Transferase, Hyperbilirubinämie, Hautausschlag, Pruritus, Erythem, Hyperhidrose, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen in der Brust, Knochenschmerzen, Myalgie, Muskelschwäche, akutes Nierenversagen, Nierenversagen, Nierenfunktionsstörung, verminderte renale Kreatinin-Clearance, Brustschmerzen, Schmerzen, Reaktionen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, erhöhtes C-reaktives Protein, erhöhte Harnsäure im Blut. Gelegentlich: Infektion der Lunge, Arzneimittelüberempfindlichkeit, hämolytisch-urämisches Syndrom, Tumolyse-Syndrom, intrakranielle Hämorrhagie, Schlaganfall, Herzstillstand, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, verringerte Ejektionsfraktion, Perikarditis, Perikarderguss, hypertensive Krisen, Hämorrhagie, ARDS, akutes Lungenversagen, pulmonale Hämorrhagie, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, gastrointestinale Hämorrhagie, gastrointestinale Perforation, Leberversagen, Cholestase, Multiorganversagen. Selten: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, thrombotische Mikroangiopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, hypertensive Nofälle. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: Dezember 2016. AMGEN Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München)**

Die empfohlene Dosis beträgt für Nivolumab 1 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Ipilimumab in einer Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht. Es werden zunächst 4 Gaben der Kombination alle 3 Wochen intravenös verabreicht. Anschließend folgt eine Fortführung der Therapie mit Nivolumab allein, 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen.

5. Welche unerwünschten Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Die Aktivierung des Immunsystems durch Immun-Checkpoint-Blocker kann auch zu einer Immunantwort gegen Normalgewebe und damit zu immunvermittelten Nebenwirkungen führen. Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen betreffen die Haut (Exanthem, Pruritus), den Darm (Kolitis, Diarrhö), das endokrine System, vor allem die Hypophyse (Hypophysitis) sowie die Schilddrüse (Thyreoiditis), die Leber (Hepatitis) und die Lunge (Pneumonitis). Generell kann aber jedes

Organ betroffen sein, unter anderem sind Fälle von immunvermittelten Entzündungen des Herzmuskels (Myokarditis), der Niere (Nephritis), des Muskel-Skelettsystems (Arthralgie, Myalgie, Arthritis), des Nervensystems (Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie, Enzephalitis), der Augen (Uveitis) und Blutbildveränderungen (Anämie, Thrombopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Eosinophilie) beschrieben.

6. Wie lange muss das Präparat eingesetzt werden?

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Aktuell ist noch unklar, wie lange die Therapie fortgeführt werden muss, wenn die Patienten ein Tumoransprechen zeigen.

7. Wie hoch sind die Therapiekosten?

Erstes Therapiejahr: 143 000 Euro, zweites Therapiejahr: 85 000 Euro.

Die Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab mit einer Ansprechrate von 58% stellt eine neue effektive Therapiemöglichkeit zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms unabhängig vom Mutationsstatus dar. Ein verbessertes progressionsfreies Überleben im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie ist bisher nur für Patienten mit negativem PD-L1-Status gezeigt. Überlebensdaten der Phase-III-Studie stehen bisher noch aus. Demgegenüber steht eine 3-fach höhere Rate an schweren Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Nivolumab. Eine Nutzen-Risikoabwägung der Kombinationstherapie im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Patienten- und Tumorcharakteristika vor Therapieeinleitung erfolgen.



Carfilzomib (Kyprolis®)

Carfilzomib ist in Deutschland und Europa seit November 2015 in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason zugelassen zur Therapie des rezidierten Multiplen Myeloms (rMM).

Unser Experte Professor Jan Dürig ist stellvertretender Direktor der Klinik für Hämatologie des Universitätsklinikums Essen. Er gibt einen Überblick zum Stellenwert des Präparats.

1. Wie wirkt Carfilzomib?

Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor (PI) der zweiten Generation. Im Unterschied zu Bortezomib (Velcade®) blockiert der Wirkstoff irreversibel die Chymotrypsin-artige 20S-Untereinheit des Proteasoms, also einen Proteinkomplex, der für den Abbau nicht mehr benötigter Proteine in der Zelle erforderlich ist. Ohne die Proteasom-Aktivität kommt es zu Kumulationseffekten, die schließlich zum Absterben der Zelle führen. Myelomzellen weisen eine erhöhte Expression der Proteasombestandteile auf und produzieren zudem sehr viele Proteine (i. e. monoklonale Antikörper), was die besonders gute Wirksamkeit der PI bei dieser Erkrankung erklärt.

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

In der randomisierten Phase-III-Studie ASPIRE wurde die Kombination Lenalidomid plus Dexamethason mit und ohne Carfilzomib an 792 Patienten mit rMM getestet: Mit Carfilzomib verlängerte sich das progressionsfreie Überleben (PFS) gegenüber dem Kontrollarm von 17,6 auf 26,3 Monate (HR 0,56; $p=0,0001$). In einer zweiten Studie, der randomisierten Phase-III-Studie ENDEAVOR wurde Carfilzomib mit Bortezomib bei 929 Patienten mit rMM verglichen. Für Bortezomib lag das mediane PFS bei 9,4 Monaten, für Carfilzomib bei 18,7 Monaten (HR 0,53; $p<0,0001$). Carfilzomib verlängerte das progressionsfreie Überleben in beiden Studien also um etwa 9 Monate. Anfang März wurden beim 16. Internationalen Myeloma

Workshop die Daten zum Gesamtüberleben (OS) in der ENDEAVOR-Studie präsentiert. Danach betrug das mediane OS in der Bortezomib-Gruppe 40 Monate, in der Carfilzomib-Gruppe aber 47,6 Monate.

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

Subgruppenanalysen der genannten Studien ergaben, dass die Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit von Carfilzomib gegenüber den PI der ersten Generation auch bei Patienten mit zytogenetischen Risikofaktoren (del17p13, t(4;14) und t(14;16)) nachweisbar sind. Eine bestimmte Subgruppe, bei der das Präparat besonders gut wirkt, ließ sich bislang aber nicht identifizieren.

Impressum

WTZ-Journal

ISSN: 1869-5892

© 2017 by Westdeutsches Tumorzentrum Essen und LUKON-Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion

PD Dr. med. Andreas Hüttmann
(Redaktionsleitung, verantwortlich);
Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf;
Günter Löffelmann, Tina Schreck (CvD),
Ludger Wahlers
(089-820 737-0; L.Wahlers@Lukon.de),
Anschrift wie Verlag

Anzeigen

Reinhard Bröker (089-820 737-0;
R.Broeker@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

Herausgeber

Direktorium Westdeutsches
Tumorzentrum Essen WTZ, vertreten durch
Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf,
Hufelandstraße 55, 45122 Essen
www.wtz-essen.de

Verlag

LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a, 81241 München
Fon: 089-820 737-0, Fax: 089-820 737-17
E-Mail: WTZ-Journal@Lukon.de
www.lukon-verlag.de

Abonnement

Das WTZ-Journal erscheint viermal jährlich zum Einzelpreis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zuzüglich Versandkosten: Inland 3,00 €; Ausland: 12,00 €. Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abonnement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird. Für Mitglieder des Westdeutschen Tumorzentrums (WTZ) ist der Bezug des WTZ-Journals im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

Layout, Gestaltungskonzept und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Druck

flyeralarm, Würzburg. Printed in Germany

Bildnachweis

Titel, Seite 8: vitanovski (fotolia);
Seite 10 oben: UDE/Frank Preuß;
alle anderen Fotos: UK Essen;
alle Grafiken und Illustrationen:
Charlotte Schmitz, Haan

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. In der unaufgeforderten Zusendung von Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

Auflage 2000 Exemplare

15

4. Was müssen verabreichende Ärzte besonders beachten?

Das Präparat wurde für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit MM, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, zugelassen. Erste Ergebnisse aktuell laufender Studien lassen erwarten, dass der Einsatz von Carfilzomib mit anderen als den oben genannten Kombinationspartnern (beispielsweise Pomalidomid) und in der Primärbehandlung vielversprechend sein könnte. Eine Zulassung liegt für diese Indikationen allerdings noch nicht vor.

Die intravenöse Applikation an zwei aufeinanderfolgenden Wochentagen (im KRd-Schema sind Carfilzomib-Infusionen an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 vorgesehen) und bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen erschwert die Therapiedurchführung im klinischen Alltag insbesondere bei älteren und immobilen Patienten.

5. Welche unerwünschten Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen schließen kardiale Toxizität, Lungentoxizität, pulmonale Hypertonie mit Dyspnoe und Hypertonie sowie Infusionsreaktionen ein. Carfilzomib sollte daher bei älteren Patienten mit kardialen und pulmonalen Begleiterkrankungen nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Daneben treten für die Substanzgruppe der PI typische Nebenwir-

kungen wie Anämie und Thrombozytopenie und Fatigue gehäuft auf. Die mit der Gabe von Kyprolis assoziierten neurologischen Nebenwirkungen (Polyneuropathien) scheinen dagegen im Vergleich zur Vorläufersubstanz Bortezomib weniger stark ausgeprägt zu sein.

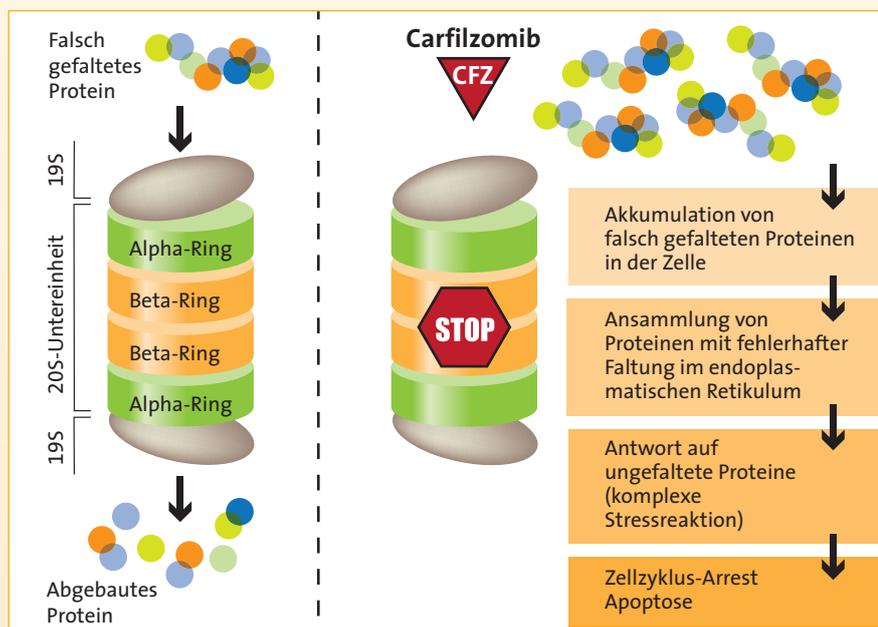
6. Wie lange muss das Präparat angewandt werden?

Die Behandlung sollte gemäß Zulassung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten fortgeführt werden.

7. Wie hoch sind die Therapiekosten?

Die Therapiekosten einer Kombinationsbehandlung mit KRd werden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit circa 219 000 Euro im ersten Jahr der Therapie angegeben.

Die Einführung von Carfilzomib stellt eine wichtige Innovation für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem MM dar. Insbesondere die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) ist aktuell eines der wirksamsten Therapieschemata in der Rezidivsituation. Die Anwendung im klinischen Alltag wird durch die 2-mal wöchentliche Gabe sowie kardiopulmonale Nebenwirkungen insbesondere bei älteren und komorbiden Patienten limitiert.



Wirkweise von Carfilzomib: Spezifische und irreversible Hemmung der Chymotrypsin-artigen Bindestelle im Beta-Ring der 20S-Untereinheit des Proteasoms

CHEMO oder KEINE CHEMO

Für Brustkrebs im Frühstadium
Keine Fragen. Nur Antworten.

Brustkrebs – Chemotherapie ja oder nein?

Patientinnen mit frühem Brustkrebs werden bei einem geringen klinischen Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen adjuvant mit einer alleinigen endokrinen Therapie und bei hohem Risiko mit einer zusätzlichen Chemotherapie behandelt. Der MammaPrint-Test identifiziert Patientinnen, die von einer solchen Chemotherapie nicht profitieren.

Die kürzlich im New England Journal of Medicine veröffentlichte MINDACT-Studie konnte zeigen, dass durch den Einsatz des MammaPrint-Tests 46% der Patientinnen mit klinisch hohem Risiko eine Chemotherapie erspart werden kann. Diese Studie ist bisher die einzige prospektive Phase-III-Studie mit medizinischem Evidenzgrad 1A, die einen Genexpressionstest mit der klinisch-pathologischen Risikoeinschätzungen verglichen hat.



46 % der Hochrisiko-Patientinnen wird die Chemotherapie erspart ¹

In dieser multizentrischen, europäischen Studie wurden 6693 Patientinnen untersucht, davon konnte 1550 Patientinnen, die nach klinisch-pathologischen Standardkriterien ein hohes Metastasierungsrisiko hatten, durch den Einsatz des 70-Gen-Tests ein niedriges Metastasierungsrisiko bescheinigt werden.

94,7 % dieser Patientinnen hatten nach 5 Jahren keine Fernmetastasen entwickelt

Dabei hatten 48% der 1550 Patientinnen 1–3 positive Lymphknoten, 58% einen Tumor größer als 2 cm und 93% ein Tumorgrading von 2 oder 3 – also eindeutige Hochrisiko-Faktoren. Trotzdem haben diese Patientinnen eine derart gute Prognose, dass eine adjuvante Chemotherapie keinen Nutzen bringt und diese sicher auf eine Chemotherapie verzichten können. Der FDA-zertifizierte MammaPrint-Test (FFPE) analysiert 70 Gene, die im Gegensatz zu anderen genomischen Brustkrebstests alle 7 Wege abdecken, die eine Tumorzelle bis zur erfolgreichen Entwicklung einer Fernmetastase durchlaufen muss (die sogenannte „Metastatische Kaskade“). Das Ergebnis ist binär und lautet entweder „Hohes Risiko“ oder „Niedriges Risiko“. Die MINDACT-Studie belegt den Zusatznutzen von MammaPrint® beim Einsatz in der klinischen Praxis auf höchstem medizinischen Evidenzgrad und hilft Übertherapien sicher zu vermeiden.

1. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2016; 375:717-29.