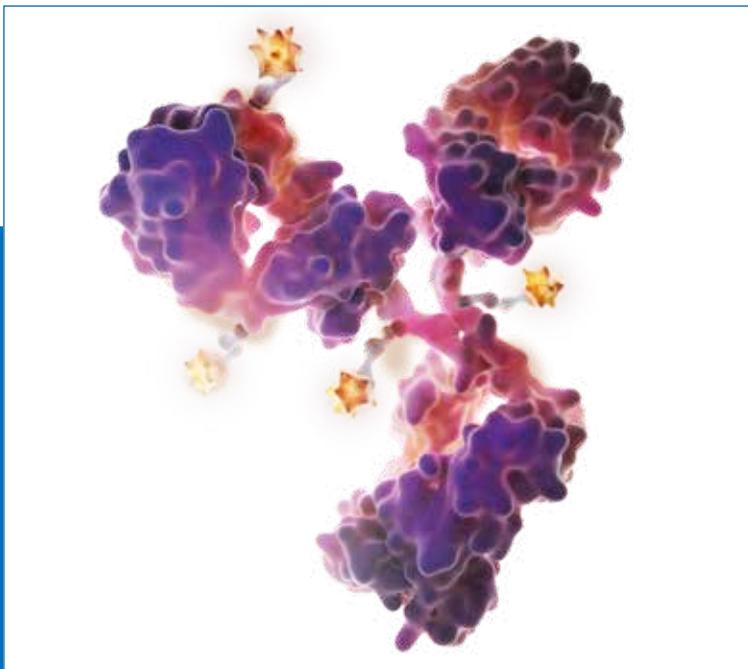


REMISSION

1•2020



Schwerpunkt

Polatuzumab Vedotin: Signifikante Vorteile beim Gesamtüberleben

Überblick

Atezolizumab: Potenzial der innovativen Behandlungsstrategie noch nicht ausgeschöpft

Internationale Literatur

Prognoseverbesserung: Post-neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin für Patienten ohne pathologische Komplettremission



Polatuzumab Vedotin: Heilung als realistische Perspektive?

Mit Polatuzumab Vedotin wird für Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) ein viel versprechender Therapieansatz verfügbar. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat – der erste Vertreter dieser Substanzklasse in dieser Indikation – ist voraussichtlich ab der Second-Line indiziert, wenn eine Stammzelltransplantation keine geeignete Option darstellt.

In der Zulassungsstudie hat Polatuzumab Vedotin bei dieser Patientengruppe mit schlechter Prognose durch Wirksamkeit beeindruckt. Insbesondere konnte für einen kleineren Teil der Patienten eine Remissionsdauer von mindestens zwei Jahren erreicht werden, d. h. ein Ansprechen, das mit alleiniger Chemotherapie höchstens ausnahmsweise gesehen wird. Nach den – bislang noch begrenzten – klinischen Daten scheint ein erreichtes Plateau in den Kaplan-Meier-Schätzungen zum Gesamtüberleben anzudeuten, sodass für Patienten mit diesem guten Ansprechen eine Heilung als realistische Perspektive diskutiert werden darf.

Die Verfügbarkeit von Polatuzumab Vedotin kennzeichnet einen wichtigen Schritt in der Behandlung von DLBCL-Patienten. Im Kontext mit anderen Ansätzen – z.B. CAR-T-Zellen, CD19-Antikörpern, PI3-Kinase- oder BTK-Inhibitoren – zeichnet sich ab, dass bei definierten Patientengruppen zukünftig vermehrt spezifische Therapien eingesetzt werden können. Aktuell stimmt die Verfügbarkeit von Polatuzumab Vedotin positiv, dass wir mehr DLBCL-Patienten als bislang auch in fortgeschrittenen Linien einen wirksamen Behandlungsansatz anbieten können.

Prof. Dr. Georg Lenz,
Direktor der Medizinischen Klinik A,
Universitätsklinikum Münster



Seite 3

Polatuzumab Vedotin: Signifikante Vorteile beim Gesamtüberleben

- Das neue Antikörper-Wirkstoff-Konjugat

Polatuzumab Vedotin ist für Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, welche für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ab der zweiten Therapielinie zugelassen. Verglichen mit Bendamustin und Rituximab allein wurde durch die zusätzliche Gabe von Polatuzumab Vedotin in der Zulassungsstudie GO29365 ein Überlebensvorteil von mehr als einem Jahr erreicht. Die Studie GO29365 ist damit die erste randomisierte klinische Studie, in der für diese schwierig zu therapierende Patientengruppe ein Vorteil beim Gesamtüberleben gezeigt werden konnte.

Seite 5

Melanom

- Kongressbericht

Seite 6–7

Urothelkarzinom

- Kongressbericht

Seite 8

Lungenkarzinom

- Kongressbericht

Seite 9

Hepatozelluläres Karzinom

- Aktuelles

Seite 10–11

Krebsimmuntherapie

- Überblick

Seite 12–13

HER2-positives Mammakarzinom

- Internationale Literatur

Seite 14

Next Generation Sequencing

- Aktuelles

Seite 15

HER2-, HR+ Mamma- karzinom

- Interview

Seite 20

Onkologie Newsletter

- Aktuelles

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin (Anti-CD79b-Antikörper und Monomethyl Auristatin E)
(© Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen)



Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Polatuzumab Vedotin: Signifikante Vorteile beim Gesamtüberleben

Prof. Dr. Georg Lenz, Direktor der Medizinischen Klinik A, Universitätsklinikum Münster

Für Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und fehlender Eignung zur Stammzelltransplantation ist eine neue Behandlungsoption verfügbar. Mit Polatuzumab Vedotin (Polivy® ▼) kann ab der zweiten Therapielinie in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (MabThera®) erstmals ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat eingesetzt werden. Die Zulassungsdaten belegen eine hohe Wirksamkeit, insbesondere einen signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben versus Bendamustin und Rituximab alleine ($p=0,0023$) [1].

Das DLBCL ist mit einem Anteil von ca. 30% der adulten Non-Hodgkin-Lymphome das häufigste maligne Lymphom. Mit den heute verfügbaren Therapien werden etwa 65% der Patienten geheilt. Dabei stellt R-CHOP (Rituximab – Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison) in der Erstlinie den anerkannten Standard für fast alle Patienten mit DLBCL dar. Therapeutische Herausforderungen bestehen bei Patienten, die auf diese Behandlung refraktär sind oder im Verlauf ein Rezidiv entwickeln. Hier werden aufgrund der schlechten Prognose neue Behandlungsstrategien benötigt und seit längerem klinisch erforscht.

In diesem Kontext steht die klinische Entwicklung von Polatuzumab Vedotin, einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das bei Patienten mit DLBCL eine zielgerichtete Chemotherapie ermöglicht. Die Grundlage hierfür bildet die Konjugierung des Mitosehemmstoffs Monomethyl Auristatin E (MMAE) mit einem humanisierten monoklonalen Anti-CD79b-Antikörper (Abb. 1). Über die Kopplung beider Moleküle wird MMAE gezielt an CD79b-exprimierende B-Zellen gebracht und von diesen internalisiert. Damit wird der therapeutisch erwünschte Effekt – die Blockade der Mikrotubuli-Polymerisation und Einleitung des programmierten Zelltodes – durch maligne Zellen selbst initiiert und gesundes Gewebe geschont.

Zulassungsstudie GO29365: Polatuzumab Vedotin bei vorbehandelten Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) wurden in der Studie GO29365 untersucht [1]. Das Studienziel war ein randomisierter offener Vergleich versus Bendamustin und Rituximab alleine. Bei den aufgenommenen Patienten

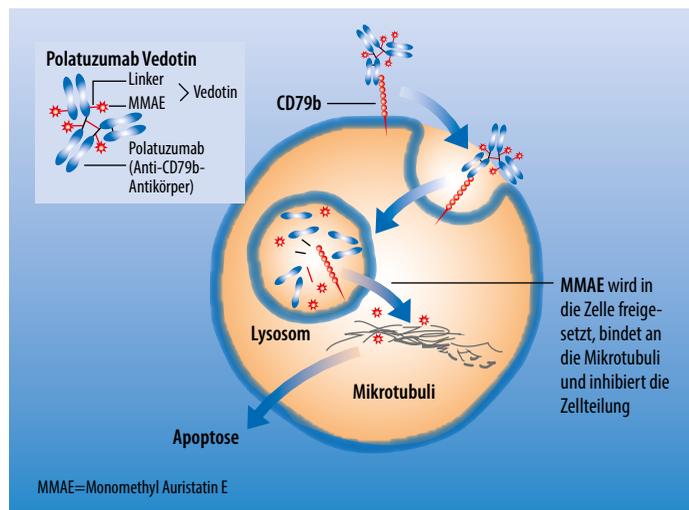


Abb. 1: Wirkmechanismus von Polatuzumab Vedotin (Quelle: © Roche)

im Alter von median etwa 70 Jahren war eine Stammzelltransplantation aufgrund fehlender Eignung ausgeschlossen. Die Mehrzahl der Teilnehmer befand sich zu Studienbeginn nach Ann-Arbor-Klassifikation im Stadium III/IV und war gegenüber der letzten vorherigen Therapie oder primär refraktär. Fast alle Patienten hatten zuvor bereits einen Anti-CD20-Antikörper erhalten.

Der Studienteilnahme waren median zwei Vortherapien vorausgegangen. Auf zwei Studienarme verteilt erhielten jeweils 40 Patienten alle 21 Tage bis zu 6 Zyklen entweder Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg KG) plus Bendamustin (90 mg/m² x 2 Tage) plus Rituximab (375 mg/m²) oder Bendamustin (90 mg/m² x 2 Tage) plus Rituximab (375 mg/m²).

Arzneimittel, die mit einem ▼ gekennzeichnet sind, unterliegen einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624 14 3183) oder die zuständige Bundesoberbehörde (www.pei.de oder www.bfarm.de (PEI/BfArM)) oder Fax: +49 6103/77-1234 (PEI) bzw. Fax: +49 228/207-5207 (BfArM).

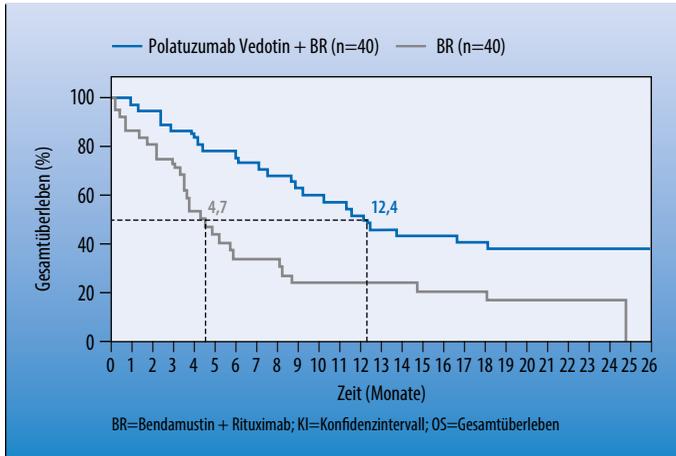


Abb. 2: Studie G029365: Gesamtüberleben (nach [1])

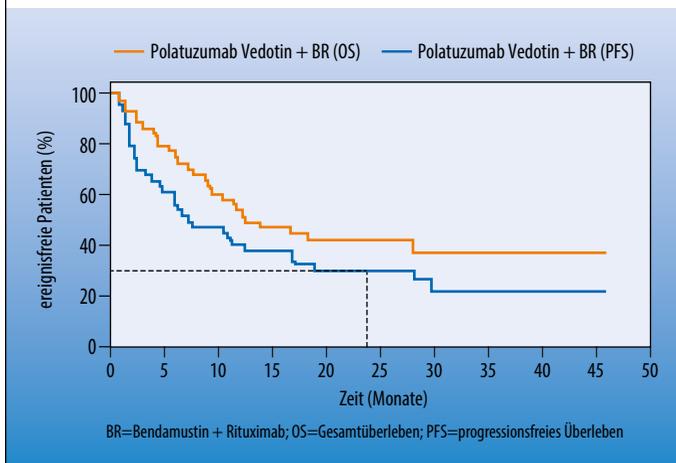


Abb. 3: Studie G029365: Langzeitüberleben nach Polatuzumab-Vedotin-basierter Therapie (nach [3])

Vorteile beim primären Studienendpunkt CR-Rate

Für Patienten im Studienarm mit Polatuzumab Vedotin wurde im Vergleich zu Patienten im Arm mit BR ein signifikanter Vorteil beim primären Studienendpunkt gezeigt: Mit 40 % versus 18 % erreichten mehr als doppelt so viele Patienten zum Ende der Behandlung (EOT) eine PET-kontrollierte komplette Remission (CR) ($p=0,026$). Durch ein unabhängiges Review-Komitee zum Zeitpunkt EOT war zudem eine signifikant höhere Rate für objektives Therapieansprechen (OR) nachweisbar (45 % versus 18 %; $p=0,008$).

Signifikant längeres Gesamtüberleben

Als wichtigstes Resultat zeigte die Studie G029365 nach Polatuzumab-Vedotin-basierter Therapie eine deutliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (OS). Mit 12,4 versus 4,7 Monaten war der Unterschied bei einer medianen Nachbeobachtung von 22,3 Monaten signifikant (Hazard Ratio [HR] 0,42, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,27–0,75; $p=0,0023$) (Abb. 2). Der Benefit in Bezug auf OR und CR bestand unabhängig davon, ob Patienten zuvor

bereits zwei Therapielinien bzw. drei oder mehr Therapielinien erhalten hatten. Von der Behandlung mit Polatuzumab Vedotin konnten Patienten mit refraktärem DLBCL (CR: 27 % versus 9 %) ebenso profitieren wie Patienten im Rezidiv (CR: 80 % versus 43 %).

Remissionsdauer und progressionsfreies Überleben

Im Studienarm mit Polatuzumab Vedotin war die mediane Remissionsdauer versus BR mit 10,3 (5,6 – nicht erreicht) versus 4,1 (2,6–12,7) Monate signifikant länger (HR 0,44; 95 %-KI 0,20–0,95; $p=0,0321$). Entsprechend zeigte sich ein längeres medianes progressionsfreies Überleben (PFS) mit 2,0 (1,5–3,7) Monaten versus 7,6 (6,0–17,0) Monaten (HR 0,34; 95 %-KI 0,20–0,57; $p<0,0001$).

Sichere und verträgliche Therapie

Die Therapie mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit BR erwies sich in diesem Kollektiv mit median zwei Vortherapien und ungünstiger Prognose als insgesamt sicher und verträglich mit handhabbarer Toxizität. Im Vergleich zum Studienarm mit BR zeigte sich eine höhere Inzidenz für hämatologische Toxizität (Grad 3/4), wobei Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie am häufigsten auftraten [1, 2].

Langzeitremissionen

Aktuelle Daten zur Studie G029365 wurden beim ICML (International Conference on Malignant Lymphoma) 2019 vorgestellt [3]. Diese überblickten zum Zeitpunkt der letzten Datenanalyse ein medianes Follow-up von 27,6 Monaten und ein maximales Follow-up von 45,9 Monaten (Abb. 3). Es wurde ein viel versprechendes medianes 2-Jahres-PFS von 31,4 % berichtet. Eine erreichte CR war bei mehr als jedem fünften Patienten (22 %) über einen Zeitraum von mindestens 20 Monaten erhalten geblieben. Berechnungen zufolge könnten 35 % bzw. 22 % der Patienten, die ab der zweiten Therapielinie Polatuzumab Vedotin plus BR erhalten, ein 2-Jahres- bzw. 5-Jahres-Überleben erreichen, verglichen mit 12 % bzw. 3 % mit BR alleine [3].

POLARIX-Studie: Vorteile in der First-Line?

Die internationale multizentrische Phase-III-Studie POLARIX untersuchte eine mögliche Eignung von Polatuzumab Vedotin zur Erstlinientherapie von Patienten mit DLBCL. Mit einem randomisierten Design wurde ermittelt, ob die Hinzunahme von Polatuzumab zu R-CHP (Verzicht auf Vincristin) im Vergleich zum anerkannten Standard R-CHOP Vorteile bietet. An der POLARIX-Studie waren Zentren aus Deutschland beteiligt; die Studienleitung für Deutschland lag am Universitätsklinikum Münster. ■

Literatur

- Sehn LH et al., J Clin Oncol 2019, JCO1900172. doi: 10.1200/JCO.19.00172
- Fachinformation Polivy®, Stand: Januar 2020
- Sehn L et al., ICML 2019, Abstract #202

Melanom: Bei hohem LDH-Wert initial mit Cobimetinib/Vemurafenib behandeln

Eine erhöhte LDH (Laktatdehydrogenase)-Serumkonzentration ist ein ungünstiger Prognosefaktor bei Patienten mit fortgeschrittenem BRAF^{V600}-mutiertem Melanom und erhöht den Behandlungsdruck [1]. Die Patienten haben unter der Kombination aus MEK-/BRAF-Inhibitor eine fast doppelt so hohe Ansprechwahrscheinlichkeit wie unter Immuncheckpoint-Inhibitoren [2]. Für die First-Line-Therapie bietet sich die MEK/BRAF-Hemmung mit Cobimetinib (Cotellic[®] ▼) plus Vemurafenib (Zelboraf[®]) an, die das Progressionsrisiko unabhängig vom LDH-Serumwert effektiv senkt [3].

In der aktuellen Studie [2] hatten 173 Patienten mit fortgeschrittenem BRAF^{V600}-mutiertem Melanom und erhöhter LDH-Serumkonzentration als Ersttherapie entweder eine zielgerichtete Behandlung mit einer MEK-/BRAF-Inhibitor-Kombination (n=89) oder eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI; n=84) erhalten. Beide Patientengruppen waren insgesamt gut vergleichbar. Die Patienten, die first-line eine zielgerichtete Therapie erhalten hatten, hatten etwas höhere LDH-Serumkonzentrationen (>2xULN: 34,8 % versus 28,6 %), mehr Metastasenlokalisationen (>3: 69,7 % versus 55,9 %) und etwas häufiger einen ECOG PS [Eastern Cooperative Oncology Group] ≥1 (43,8 % versus 34,5 %).

Tumorkontrollrate fast verdoppelt • Die Ansprechrate lag unter der MEK-/BRAF-Inhibition deutlich höher mit einer objektiven Remissionsrate (ORR) von 63 % versus 37 %. Zuzüglich der Krankheitsstabilisierungen betrug die Krankheitskontrollrate (DCR) 80 % (versus 43 %) und lag damit fast doppelt so hoch wie unter ICI. Dies schlug sich in einer längeren medianen progressionsfreien Zeit (PFS) von 5,7 Monaten versus 3,1 Monate nieder (Abb. 1). Das Sterbe-

risiko lag damit in den ersten Monaten unter der MEK-/BRAF-Inhibition um den Faktor 1,7 (Hazard Ratio [HR] 1,7 [95 %-Konfidenzintervall 0,9–3,3]) niedriger als unter ICI [2].

Cobimetinib/Vemurafenib als First-Line-Option • Bei prätherapeutisch erhöhtem LDH-Wert bietet sich laut indirekten Studienvergleich verschiedener MEK-/BRAF-Inhibitor-Kombinationen die First-Line-Behandlung mit Cobimetinib/Vemurafenib an, die als einzige MEK-/BRAF-Kombination das Progressionsrisiko der Patienten mit erhöhter LDH-Serumkonzentration gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie genauso effektiv senkt wie bei Patienten mit physiologischer LDH-Konzentration (HR 0,57 bzw. HR 0,59) [3, 4].

Fazit für den klinischen Alltag • Die Datenlage [2–4] legt nahe, Patienten mit fortgeschrittenem BRAF^{V600}-mutiertem Melanom und hoher LDH-Serumkonzentration first-line mit Cobimetinib/Vemurafenib zu behandeln. Außerdem unterstützen die aktuellen Daten das Konzept einer Triple-Therapie (MEK-/BRAF-Inhibitor plus ICI) bei fortgeschrittenem BRAF^{V600}-mutiertem Melanom,

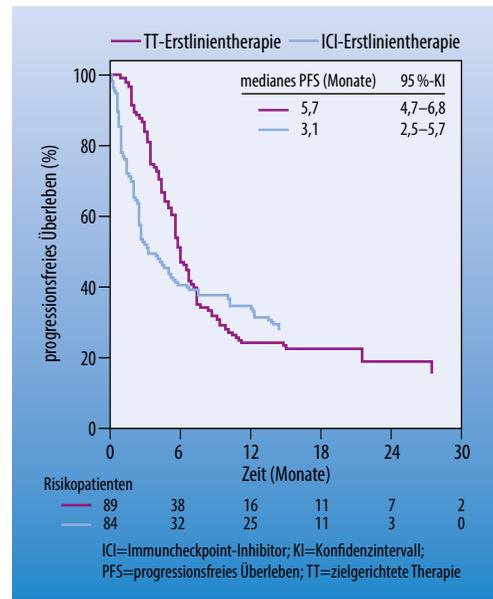


Abb. 1: Patienten mit fortgeschrittenem BRAF^{V600}-mutiertem Melanom: progressionsfreies Überleben (nach [2])

das sich derzeit in der klinischen Prüfung befindet. ■

Literatur

1. Gershenwald J et al., CA Cancer J Clin 2017, 67:472–492
2. Knipsel S et al., Ann Oncol 2019, 30 (Suppl 5):1345P
3. Schilling B et al., EADO 2018, Poster, #eado1800230
4. Ascierto PA et al., Lancet Oncol 2016, 17:1248–1260

44th ESMO, Barcelona, Spanien, 27. September bis 1. Oktober 2019

Metastasiertes Urothelkarzinom: Anhaltender Nutzen von Atezolizumab

Langzeitdaten der IMvigor211-Studie bestätigen erneut den Einsatz von Atezolizumab (Tecentriq® ▼) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC). Der PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)-Inhibitor wird in der Indikation mUC seit mehr als fünf Jahren in Studien untersucht und besitzt mit inzwischen mehr als 2.100 Patienten inklusive alltagsnahem Kollektiv die breiteste Evidenz.

Das Urothelkarzinom ist ein häufiger maligner Tumor, der zu mehr als 90 % in der Harnblase entsteht. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen an Harnblasenkrebs [1].

Die Prognose der Patienten hängt vom Grad der Ausbreitung der Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt ab und variiert demzufolge stark [1].

Breite klinische Evidenz für Atezolizumab beim mUC

Durch die Einführung von Checkpoint-Inhibitoren haben sich die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit mUC erheblich verbessert. Atezolizumab wird seit mehr als fünf

Jahren beim Urothelkarzinom in Studien untersucht. Inzwischen liegen Daten aus vier Phase-II/III-Studien (SAUL, IMvigor211, IMvigor210, und IMvigor130) vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit des PD-L1-Inhibitors bestätigen [2–5]. Mit mehr als 2.100 behandelten mUC-Patienten, darunter auch Patienten aus einem alltagsnahen Kollektiv (SAUL), zeigt Atezolizumab eine breite klinische Evidenz.

Atezolizumab ist in Europa für die Therapie des mUC bei platinvorbehandelten Patienten unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen, außerdem als Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Behandlung

mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen [6]. Die kürzlich präsentierten Langzeitdaten der IMvigor211-Studie belegen nach 34,3 Monaten eine anhaltende und deutliche Kurventrennung beim Gesamtüberleben (OS) durch Atezolizumab versus Chemotherapie [7].

Langzeitdaten der IMvigor211 – OS-Rate fast verdoppelt

Die internationale, randomisierte und offene Phase-III-Studie IMvigor211 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab (1.200 mg i. v. alle drei Wochen) im Vergleich zu einer Vinflunin-, Paclitaxel- oder Docetaxel-Chemotherapie nach Wahl des Behandlers bei Patienten mit mUC nach dem Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie [3]. Aktuell wurde eine Langzeitauswertung der Intention-to-Treat-Population präsentiert, die zugunsten der Therapie mit Atezolizumab nahezu eine Verdoppelung der OS-Rate im Vergleich zu Chemotherapie zeigte (18 % versus 10 %; Abb. 1) [7].

Das mediane OS für Patienten unter Atezolizumab war weiterhin numerisch länger als unter Chemotherapie (8,6 versus 8,0 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,82; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,71–0,94). Das im Vergleich zur Chemothe-

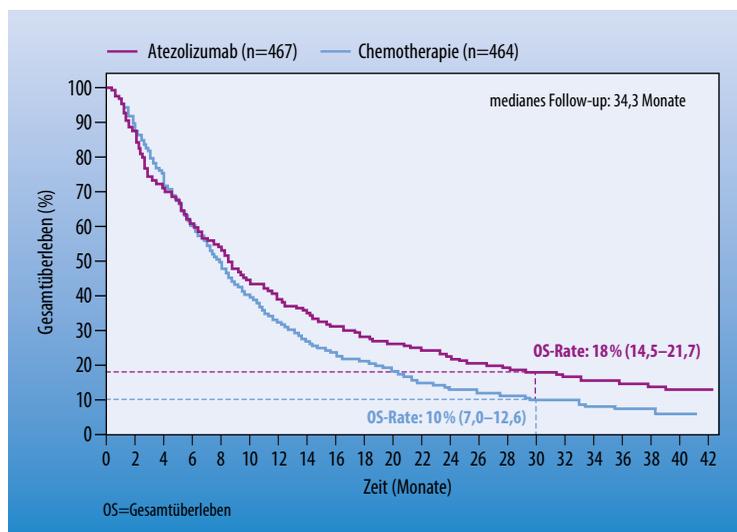


Abb. 1: IMvigor211-Studie: Gesamtüberleben (OS) in der Intention-to-Treat-Population in Abhängigkeit von der Therapie (nach [7])

rapie günstige Sicherheitsprofil des PD-L1-Inhibitors konnte in dieser Follow-up-Analyse wiederum beobachtet werden.

Die Langzeitdaten bestätigen die Wirksamkeit von Atezolizumab und deuten darauf hin, dass mehr Patienten über einen längeren Zeitraum von einer Therapie mit Atezolizumab profitieren können als von einer Chemotherapie.

Wirksamkeit und Sicherheit mehrfach bestätigt

Die bislang größte prospektive Phase-IIIb-Sicherheitsstudie SAUL (n=1.004, davon therapiert: 997) bestätigte zuletzt die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab (1.200 mg i. v. alle drei Wochen) bei Patienten mit mUC. Die Besonderheit von SAUL bestand darin, dass auch Patienten eingeschlossen wurden, die normalerweise von einer Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen sind: Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2 [Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 2]), Niereninsuffizienz, vorbehandelten asymptomatischen Metastasen des zentralen Nervensystems oder stabilen Autoimmunerkrankungen und Patienten unter Steroidtherapie [2].

Die Therapie mit Atezolizumab erwies sich auch bei diesem breiten Patientenkollektiv als sicher, es wurden keine neuen, sicherheitsrelevanten Ereignisse beobachtet, die nicht schon vorher aus den Zulassungsstudien IMvigor210 und IMvigor211 bekannt waren [2, 3, 8, 9]. Das mediane OS in der SAUL-Studie betrug 8,7 Monate, bei Patienten, deren Einschlusskriterien denen der Patienten aus der IMvigor211-Studie entsprachen (u. a. Progression während oder nach platinbasierter Chemotherapie, ECOG-Performance-Status 0–1; „IMvigor-like“-Patienten), sogar 10,0 Monate (Abb. 2) [2].

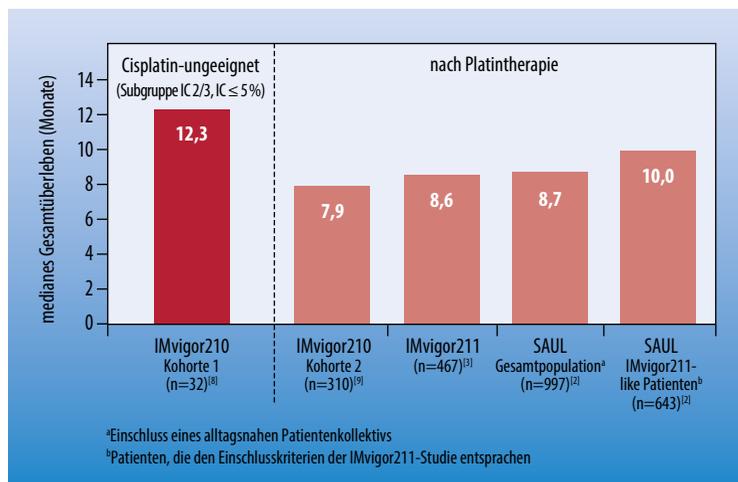


Abb. 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom: medianes Gesamtüberleben (Quelle: © Roche)

Subgruppenanalyse der SAUL-Studie

Nun wurden erstmals prospektive Daten für Patienten mit stabiler Autoimmunerkrankung (AID; n=35) präsentiert. Auch für diese Subgruppe ergab eine Post-Hoc-Analyse der SAUL-Studie ein akzeptables Sicherheitsprofil und eine mit der Gesamtpopulation vergleichbare Wirksamkeit. Somit kann Atezolizumab auch für Patienten mit AID in Betracht gezogen werden, auch wenn bei der Behandlung Vorsicht geboten ist. Die Krankheitskontrollrate lag bei AID-Patienten mit 51 % versus 39 % sogar etwas höher. Das bedeutet, dass jeder zweite Patient mit AID von der Behandlung mit Atezolizumab profitiert hat [10].

Durch den Einschluss von Patienten, die normalerweise nicht in Studien untersucht werden, schließt SAUL eine Datenlücke und erweitert die Evidenzbasis für Atezolizumab mit prospektiv erhobenen Daten.

Fazit

Die aktuellen Daten untermauern den Stellenwert von Atezolizumab in der Therapie von Patienten mit mUC. Der PD-L1-Inhibitor bietet heute schon einem breiten Patientenkollektiv, wie es im klinischen Alltag vorkommt, eine wirksame

und sichere Behandlungsoption. Das Potenzial von Atezolizumab beim mUC ist aber noch lange nicht ausgeschöpft. Der PD-L1-Inhibitor wird in verschiedenen Indikationen und Therapiesituationen weiterhin untersucht. Erste positive Daten einer Phase-III-Studie zum Einsatz von Atezolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie in der Erstlinie bei mUC-Patienten liegen bereits vor. ●

Literatur

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html> (letzter Aufruf: 10. Januar 2020)
- Sternberg CN et al., Eur Urol 2019, 76:73–81
- Powles T et al., Lancet 2018, 391: 748–757
- Balar AV et al., J Clin Oncol 2019, 37 (Suppl 7S):Abstract 394
- Grande E et al., Ann Oncol 2019; 30 (Suppl 5):v851–v934, Abstract LBA14_PR
- Fachinformation Tecentriq®, Stand: September 2019
- van der Heijden MS et al., Ann Oncol 2019, 30 (Suppl 5):v365–v366, Abstract 918P
- Balar AV et al., Lancet 2017, 389:67–76
- Balar AV et al., J Clin Oncol 2018, 36 (Suppl):Abstract 4523
- Loriot Y et al., ESMO 2019, Poster 922

44th ESMO, Barcelona, Spanien, 27. September bis 1. Oktober 2019

Neue Studiendaten zur Krebsimmuntherapie beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom

Die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab (Tecentriq®) eröffnet für immer mehr Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium („extensive stage“, ES-SCLC) bzw. fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) neue Perspektiven.

Für Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) ist Atezolizumab seit September 2019 als erster Checkpoint-Inhibitor überhaupt in Kombination mit der bisherigen Standardchemotherapie aus Etoposid und Carboplatin als First-Line-Therapie zugelassen [1]. Ein Update der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie IMpower133 bestätigt erneut den signifikanten Überlebensvorteil unter der Kombinationstherapie mit Atezolizumab nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,9 Monaten [2, 3].

Dass die Patienten langfristig von der Zugabe des Checkpoint-Inhibitors zu der Chemotherapie profitieren, zeigt die Auswertung nach 18 Mona-

ten: Unter der Kombinationstherapie mit Atezolizumab waren zu diesem Zeitpunkt noch mehr als ein Drittel (34%) der ES-SCLC-Patienten am Leben, gegenüber etwa einem Fünftel (21%) unter der alleinigen Chemotherapie (Abb. 1) [3].

Individueller therapieren gemäß der Tumorbiologie

Bislang ist Atezolizumab in der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC mit nichtplatteneithelialer Histologie unabhängig vom PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)-Status sowohl in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) plus Chemotherapie als auch in Kombination mit Chemotherapie allein zugelassen [1, 4, 5].

Den Ergebnissen der IMpower150-Studie zufolge profitieren besonders Patienten mit Lebermetastasen von der Zugabe des Immunchekpoint-Inhibitors zu dem Therapieregime Bevacizumab plus Carboplatin/Paclitaxel (CP): Das Mortalitätsrisiko konnte unter dem IMpower150-Regime gegenüber der Kombination aus Bevacizumab/Chemotherapie fast halbiert werden (medianes OS 13,3 versus 9,4 Monate; HR 0,52; 95%-KI 0,33–0,82) [4].

Eine weitere Zulassung erfolgte im September 2019 auf Basis der Studie IMpower130. Sie zeigt: Die Kombination von Atezolizumab mit einer platinbasierten Chemotherapie verschafft Patienten mit NSCLC ohne EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutation oder ALK (anaplastische Lymphomkinase)-Alteration in der First-Line-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie einen signifikanten Vorteil im OS ($p=0,033$) [5]. Dieses Regime kann durch die Verwendung von nab-Paclitaxel als Kombinationspartner insbesondere für Patienten mit Komorbiditäten wie z.B. Nierenfunktionsstörungen wertvoll sein.

Die Studiendaten unterstreichen, dass Patienten mit Lungenkarzinom entsprechend ihrer Tumorbiologie schon jetzt und zukünftig immer individueller behandelt werden können.

Literatur

1. Fachinformation Tecentriq®, Stand: September 2019
2. Horn L et al., N Engl J Med 2018, 379:2220–2229
3. Reck M et al., Ann Oncol 2019, 30 (Suppl 5):v710–v711, Abstract 1736O
4. Reck M et al., Lancet Respir Med 2019, 7:387–401
5. West M et al., Lancet Oncol 2019, 20:924–937

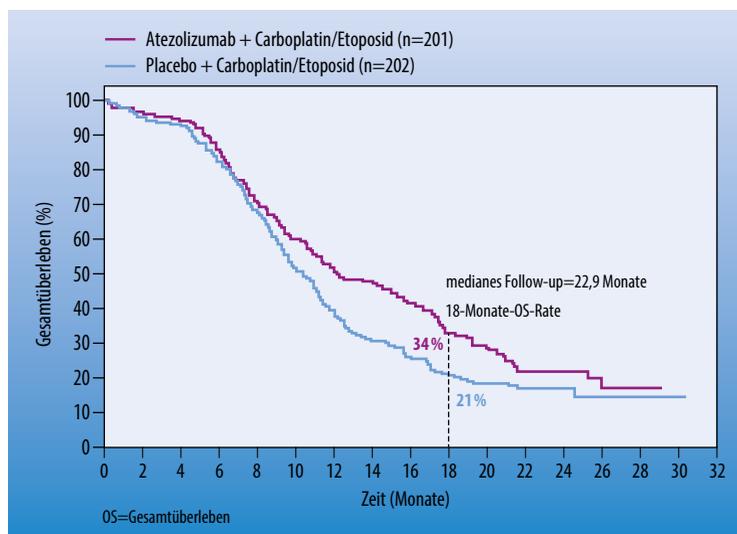


Abb. 1: IMpower133-Studie: Gesamtüberleben (OS) in der Intention-to-Treat-Population in Abhängigkeit von der Therapie (nach [3])

Hepatozelluläres Karzinom

Derzeit niedrige Überlebensrate – bessere Aussichten durch Kombinationstherapie?

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) gehört in Deutschland aktuell zu den wenigen Tumorarten mit steigender Inzidenz und Mortalität. Die Prognose der Erkrankung ist – insbesondere im fortgeschrittenen Stadium – äußerst ungünstig, sodass nach wie vor ein hoher Bedarf an neuen Therapien besteht. Einen viel versprechenden Ansatz könnte die Kombinationstherapie mit Atezolizumab (Tecentriq[®] ▼) und Bevacizumab (Avastin[®]) bieten.

Bösartige Tumoren der Leber bilden sich überwiegend aus den Leberzellen selbst (hepatozelluläres Karzinom, HCC), zu einem geringeren Teil aus den Gallengängen innerhalb der Leber (Cholangiokarzinom). In Deutschland ist Leberkrebs mit etwa 9.000 Neuerkrankungen pro Jahr eine eher seltene Tumorerkrankung, weltweit gesehen sind Tumoren der Leber allerdings häufiger und die insgesamt sechsthäufigste Krebsentität [1, 2].

Infaste Prognose • Da sich Leberkrebs in den meisten Fällen zunächst asymptomatisch entwickelt, wird die Diagnose oft erst in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium gestellt [3]. Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 14 % bei Männern und 11 % bei Frauen ist die Prognose der Betroffenen schlecht [1]; weniger als die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem HCC überlebt mehr als ein Jahr nach der Diagnose [4]. Infolgedessen ist das HCC eine der häufigsten Ursachen krebsbedingter Mortalität [1].

In den letzten Jahren wurde in Deutschland eine deutliche Zunahme der Neuerkrankungen und damit korrespondierend der Sterblichkeit an Leberkrebs festgestellt (Abb. 1) [1]. Zurückgeführt wird dies einerseits auf die steigende Zahl an Patienten mit chronischen Virushepatitiden (Hepatitis B und Hepatitis C), andererseits

auf die gleichbleibend hohe Zahl an Patienten mit alkoholtoxischer Lebererkrankung [1]. Auch eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), z. B. bei Diabetespatienten oder infolge einer Adipositas, erhöht das Leberkrebsrisiko [1].

Immunonkologische Kombinationstherapien • Für die Systemtherapie des metastasierten oder lokal nicht kontrollierbaren HCC in der Erstlinie war der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Sorafenib 2007 die erste und lange Zeit einzige zugelassene Behandlungsoption. Seit 2018 kann mit Lenvatinib ein zweiter TKI mit vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit in der palliativen Erstlinientherapie eingesetzt werden. Auch in der Zweitlinientherapie ist die Zahl der zugelassenen Therapiemöglichkeiten begrenzt, sodass ein hoher Bedarf für neue Behandlungsoptionen besteht.

Zurzeit werden verschiedene immunonkologische Kombinationstherapien auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit in der Behandlung des HCC hin untersucht. Positive Daten erbrachte die Phase-Ib-Studie GO30140 für Atezolizumab plus Bevacizumab [5]. Diese Kombination aus Checkpointinhibitor und Angiogenesehemmer wird zurzeit beim fortgeschrittenen HCC in der Phase-III-Studie IMbrave150 im direkten

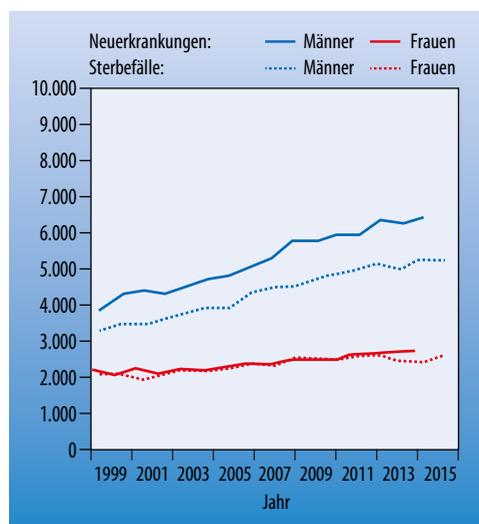


Abb. 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle an bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge in Deutschland (nach [1])

Vergleich zu Sorafenib untersucht – erste positive Ergebnisse wurden Ende 2019 vorgestellt [6].

Literatur

- https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html (letzter Aufruf: 08. Januar 2020)
- <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf> (letzter Aufruf: 18. November 2019)
- Charach L et al., EMJ Hepatol 2017, 5:81–88
- Giannini G et al., Hepatology 2015, 61:184–190
- Lee MS et al., Liver Cancer 2019, 8 (Suppl 1):Abstract O-035
- Cheng A-L et al., Ann Oncol 2019, 30:Suppl 9, LBA3

Krebsimmuntherapie

Atezolizumab: Potenzial der innovativen Behandlungsstrategie noch nicht ausgeschöpft

Mit der Krebsimmuntherapie hat die moderne Onkologie eine neue Ära erreicht. Gleichzeitig ist das Potenzial dieser innovativen Behandlungsstrategie noch lange nicht ausgeschöpft. Zukünftig soll jeder Patient eine genau auf seine Bedürfnisse zugeschnittene Krebsimmuntherapie erhalten. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde und wird Atezolizumab (Tecentriq®) im Rahmen eines umfassenden Studienprogramms in verschiedenen Indikationen und Therapiesituationen geprüft – als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapien und anderen zielgerichteten Therapien.

Die Krebsimmuntherapie hat sich bei einigen Tumorerkrankungen mittlerweile als fünfte Säule neben Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie und zielgerichteten Therapien etabliert. Zum Teil werden mit der Krebsimmuntherapie Behandlungsergebnisse erzielt, die noch vor wenigen Jahren unvorstellbar waren. In zahlreichen Studien konnte zudem gezeigt werden: Die neuen Therapien sind indikationsübergreifend wirksam und gut verträglich.

Zurzeit wird daran gearbeitet, die krebsimmunologischen Behandlungsansätze mit anderen Therapien wie z.B. Chemo-, Strahlen- und zielgerichteten Therapien zu kombinieren. Das Ziel dabei ist, den klinischen Nutzen der Krebsimmuntherapien zu optimieren und noch mehr Patienten mit Krebserkrankungen ein schnelles und dauerhaftes Ansprechen auf die Behandlung zu ermöglichen.

tes Ansprechen auf die Behandlung zu ermöglichen.

Mehr Optionen mit Atezolizumab beim NSCLC

Ein hoher Bedarf an neuen Behandlungsoptionen besteht trotz aller Erfolge der letzten Jahre noch immer beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Für Atezolizumab haben sich die Einsatzmöglichkeiten beim fortgeschrittenen NSCLC mit nichtplatteneithelialer Histologie erweitert, sodass mit dem PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)-Inhibitor eine patientenindividuelle Behandlung anhand von klinischen Parametern, die über klassische Biomarker hinausgehen, in vielen Fällen möglich ist [1].

So kann Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) und Carboplatin/Paclitaxel als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasier-

tem nichtplatteneitheliales nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (nsqNSCLC) eingesetzt werden (Abb. 1). Insbesondere Patienten mit EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutationen nach dem Versagen zielgerichteter Therapien (IMpower150-Studie) und Patienten mit Lebermetastasen profitieren von diesem Regime [1, 2].

Eine weitere Option, Patienten individuell zu behandeln, bietet die Kombination aus Atezolizumab/Carboplatin und nab-Paclitaxel. Wie die Studie IMpower130 gezeigt hat, verschafft die Kombination von Atezolizumab mit einer platinbasierten Chemotherapie Patienten mit NSCLC ohne aktivierende Mutationen im Gen für den EGFR oder die ALK (anaplastische Lymphomkinase) in der Erstlinientherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie einen Vorteil im Gesamtüberleben (OS) (Abb. 2) [1, 3]. Dieses Regime kann durch die Kombination mit nab-Paclitaxel insbesondere für Patienten mit Komorbiditäten wie z. B. Nierenfunktionsstörungen wertvoll sein.

Neuer Behandlungsstandard beim SCLC

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium („Extensive stage“, ES-SCLC) waren die Therapieoptionen bislang stark limitiert. Die Entwicklung und Zulassung neuer Präparate stagnierte seit Jahren. Auf Basis der Ergebnisse der IMpower133-Studie konnte die Zulassung von Atezolizumab

Indikation		Dosierung [1]			PD-L1-IC-Status
		q2w 840 mg	q3w 1.200 mg	q4w 1.680 mg*	
SCLC	1L ES-SCLC in Kombination mit Carboplatin und Etoposid	–	✓	–	unabhängig
	1L nsqNSCLC in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel, Carboplatin	–	✓	–	unabhängig
NSCLC	1L nsqNSCLC in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin	–	✓	–	unabhängig
	2L NSCLC als Monotherapie	✓	✓	✓	unabhängig
TNBC	1L mTNBC in Kombination mit nab-Paclitaxel	✓	–	–	PD-L1-IC-positiv (≥1%)
UC	1L mUC Cisplatin-ungeeignet als Monotherapie	✓	✓	✓	PD-L1-IC-positiv (≥5%)
	mUC nach Platintherapie als Monotherapie	✓	✓	✓	unabhängig

*2 x 840 mg

q2w=alle zwei Wochen; q3w=alle drei Wochen; q4w=alle vier Wochen; SCLC=kleinzelliges Lungenkarzinom; ES-SCLC=Extensive Stage SCLC; NSCLC=nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; nsqNSCLC=nichtplatteneitheliales NSCLC; TNBC=triple-negatives Mammakarzinom; UC=Urothelkarzinom; m=metastasiert; PD-L1 IC=programmierter Zelltod-Ligand 1 auf tumorinfiltrierenden Immunzellen

Abb. 1: Zulassungen von Atezolizumab (Quelle: © Roche)

in Kombination mit der bisherigen Standardchemotherapie aus Etoposid und Carboplatin auf die Therapie des ES-SCLC in der Erstlinie ausgeweitet werden [1, 4]. Damit wurde der erste medikamentöse Durchbruch bei dieser aggressiven und schwer zu behandelnden Form von Lungenkrebs seit über zwei Jahrzehnten erzielt – mit Atezolizumab als erstem Checkpoint-Inhibitor in dieser Indikation. Der Behandlungsstandard von Patienten mit ES-SCLC hat sich dank der Zulassungserweiterung erheblich verbessert und die Chance der betroffenen Patienten auf ein verlängertes Überleben ist erhöht. Damit ist Atezolizumab laut den Leitlinien (NCCN, ESMO, Onkopedia) in Kombination mit Etoposid und Carboplatin Standard in der Erstlinientherapie des ES-SCLC.

Breite klinische Evidenz beim mUC

• Zugelassen ist Atezolizumab darüber hinaus als einziger PD-L1-Inhibitor zur Monotherapie von bereits platinvorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) unabhängig vom PD-L1-Status sowie als Erstlinientherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren auf Immunzellen eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen [1]. Atezolizumab wird in der Indikation mUC seit mittlerweile mehr als fünf Jahren in Studien untersucht und besitzt mit mehr als 2.100 behandelten Patienten – inklusive einem alltagsnahen Patientenkollektiv – die breiteste Evidenz. Mit den Ergebnissen der SAUL-Studie wurde unlängst zum dritten Mal die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab bei Patienten mit mUC bestätigt [5–7].

Erste zugelassene Krebsimmuntherapie beim mTNBC

• Neue Perspektiven bietet Atezolizumab auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC) und einer PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) auf $\geq 1\%$ der Tumorfläche. Da die Tumoren weder Rezeptoren für die Hormone Östrogen

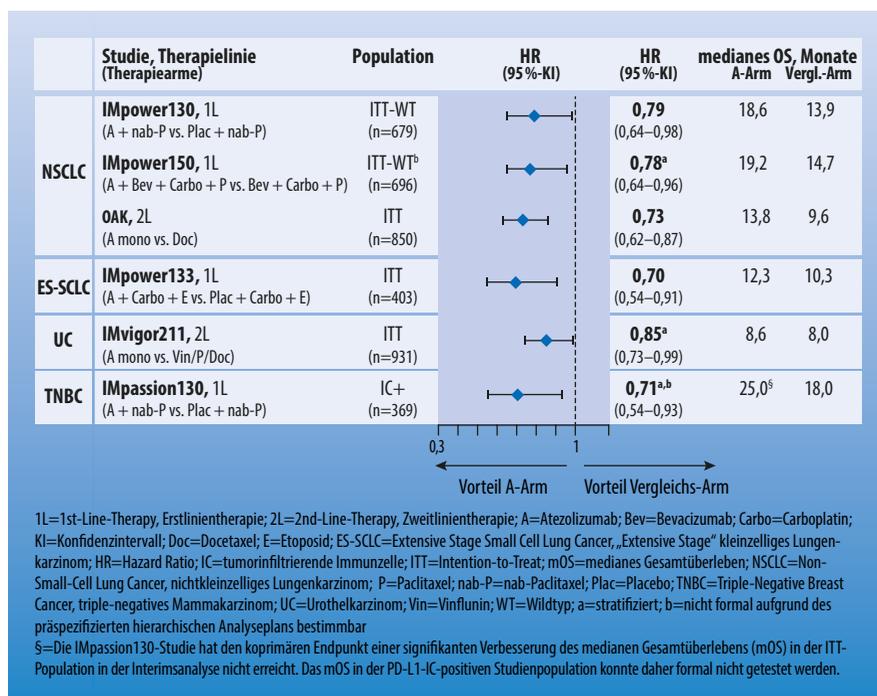


Abb. 2: Überlebensvorteil durch Atezolizumab in zulassungsrelevanten Phase-III-Studien beim NSCLC, ES-SCLC, UC und TNBC (Quelle: © Roche)

oder Progesteron noch für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2 (HER2) exprimieren, stand für das mTNBC bisher keine auf die Tumorbiologie speziell zugeschnittene Therapie zur Verfügung. Das TNBC ist ein oft rasch und sehr aggressiv wachsender Tumor, der insbesondere im fortgeschrittenen Stadium nur schwer kontrolliert werden kann, woraus eine äußerst schlechte Prognose resultiert.

Die Zulassung von Atezolizumab für die Behandlung in der Erstlinie markiert deshalb jetzt einen Wendepunkt in der Therapie des mTNBC. Eingesetzt werden kann der PD-L1-Inhibitor in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Patienten mit mTNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben [1]. Die Zulassung von Atezolizumab in der Indikation erfolgte auf Grundlage von IMpassion130, der ersten positiven Phase-III-Studie, in welcher ein klinischer Nutzen für eine Krebsimmuntherapie bei Patienten mit PD-L1-IC-positivem mTNBC gezeigt werden konnte [8, 9]. Da nur PD-L1-IC-positivem mTNBC-

Patienten von einer Therapie mit Atezolizumab profitieren, sollte direkt nach der Diagnosestellung eine Bestimmung von PD-L1 auf Immunzellen erfolgen.

Fazit • Die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab hat bereits heute die Behandlung von Menschen mit unterschiedlichen Tumorarten individueller und effektiver gemacht. ●

Literatur

1. Fachinformation Tecentriq® 840 mg (Stand: September 2019); Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg (Stand: September 2019)
2. Socinski MA et al., N Engl J Med 2018, 378:2288–2301
3. West M et al., Lancet Oncol 2019, 20:924–937
4. Reck M et al., Ann Oncol 2019, 30 (Suppl 5):v710–v711, Abstract 1736O
5. Sternberg CN et al., Eur Urol 2019, 76:73–81
6. Powles T et al., Lancet 2018, 391: 748–757
7. Balar AV et al., J Clin Oncol 2019, 37 (Suppl 7S):Abstract 394
8. Schmidt P et al., N Engl J Med 2018, 379:2108–2121
9. Schmidt P et al., J Clin Oncol 2019, 37 (Suppl):Abstract 1003

Frühes HER2-positives Mammakarzinom

Prognoseverbesserung: Post-neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin für Patienten ohne pathologische Komplettremission

Patienten mit frühem HER2-positivem Brustkrebs, bei denen die neoadjuvante Taxan-basierte und HER2-gerichtete Therapie zu keiner pathologischen Komplettremission (pCR) führte, haben eine ungünstige Prognose mit hohem Rückfallrisiko. Die Daten der Phase-III-Studie KATHERINE bedeuten für Betroffene neue Hoffnung: Durch die post-neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) wird im Vergleich zu Trastuzumab (Herceptin®) das Risiko für Rezidive und Todesfälle halbiert und das invasiv-krankheitsfreie Überleben signifikant verlängert.

Das Therapiekonzept beim frühen Brustkrebs wird zum Zeitpunkt der Primärdiagnose festgelegt. Ist eine Chemotherapie indiziert, sollte laut aktueller Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO Mamma) die neoadjuvante Therapie bevorzugt werden [1]. Ziel ist das Erreichen einer pCR in Brust und Axilla (ypT0/is ypN0), die mit einem besseren Überleben assoziiert ist. Allerdings rezidivieren selbst bei Erreichen einer pCR 10–17 % aller Patienten im weiteren Verlauf; bei Betroffenen ohne pCR liegt die Rate bei 16–43 % [2–6].

Bislang hatte das Ergebnis der neoadjuvanten Therapie keine Auswirkung auf das weitere postoperative Vorgehen. Aktueller Standard bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko, d.h. positivem Nodal- oder negativem Hormonrezeptor (HR)-Status, ist die Komplettierung der doppelten Antikörperblockade mit Trastuzumab plus Pertuzumab (Perjeta®) nach der Operation auf insgesamt 18 Zyklen. Bei allen anderen Patienten ist die Komplettierung nur mit Trastuzumab angezeigt [1,7,8].

Aufgrund des höheren Rezidivrisikos bei Patienten, deren neoadju-

vante Therapie zu keiner pCR geführt hat, besteht Bedarf nach weiteren Therapieoptionen. In diesem Zusammenhang hat die Phase-III-Studie KATHERINE untersucht, ob die post-neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin die Prognose von Patienten, bei welchen nach der neoadjuvanten Therapie keine pCR erzielt werden konnte, im Vergleich zu Trastuzumab verbessern kann [9].

Halbierung des Rückfall- und Sterberisikos

Im Dezember 2019 erhielt Trastuzumab Emtansin die Zulassungserweiterung für den post-neoadjuvanten Einsatz. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat ist seitdem für die Behandlung von Patienten mit frühem HER2-positivem Brustkrebs zugelassen, deren neoadjuvante Taxan-haltige und HER2-gerichtete Therapie nicht zu einer pCR geführt hat und bei denen infolgedessen von einer ungünstigen Langzeitprognose auszugehen ist [10]. Basis der Zulassungserweiterung sind die positiven Ergebnisse der KATHERINE-Studie, die ausschließlich Patienten ohne pCR einschloss: Durch die post-neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin konnte das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Trastuzumab halbiert werden [9].

In der KATHERINE-Studie wurden 1.486 Patienten mit frühem HER2-positivem Brustkrebs ohne pCR in Brust und/oder Axilla nach neoadju-

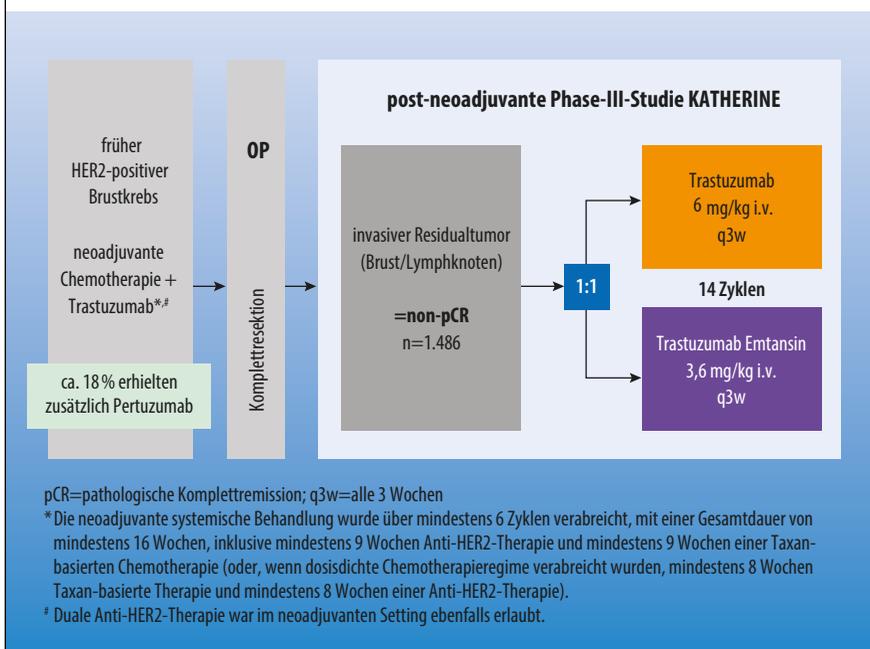


Abb. 1: Design der Phase-III-Studie KATHERINE (nach [8])

juvanter Taxan-basierter Chemotherapie plus Trastuzumab eingeschlossen. 18 % der eingeschlossenen Patienten erhielten in der Neoadjuvanz die doppelte Antikörperblockade mit Pertuzumab und Trastuzumab. Nach der Operation erhielten die Patienten randomisiert entweder Trastuzumab Emtansin (3,6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen) oder Trastuzumab (6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen) über 14 Zyklen (Abb. 1) [9]. Primärer Endpunkt war das invasiv-krankheitsfreie Überleben (iDFS). Das iDFS wurde im Zeitraum der Randomisierung bis zum erneuten Auftreten eines Rezidivs, eines kontralateralen invasiven Brustkrebs oder Tod jeglicher Ursache definiert [9].

Nach einem medianen Follow-up von 41 Monaten wurden die Daten ausgewertet: Durch die post-neoadjuvante Gabe von Trastuzumab Emtansin wurde die 3-Jahres-iDFS-Rate signifikant von 77,0% im Kontrollarm mit Trastuzumab auf 88,3% gesteigert (Abb. 2) [9]. Der Unterschied entspricht einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Rezidiv- und Mortalitätsrisikos um 50% (Hazard Ratio 0,50; 95 %-Konfidenzintervall 0,39–0,64; $p < 0,001$). Die Überlegenheit von Trastuzumab Emtansin beim iDFS erstreckte sich über alle klinisch relevanten Subgruppen und war unabhängig von z. B. HR- und Nodalstatus sowie Art der neoadjuvanten Therapie.

Das Sicherheitsprofil von Trastuzumab Emtansin stimmt weitgehend mit dem aus früheren Studien überein. Häufigste unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 waren Thrombozytopenien bei 5,7% und Hypertonien bei 2,0% der Patienten. Die häufigste Nebenwirkung im Trastuzumab-Arm war ebenfalls Hypertonie bei 1,2 % der Patienten [9].

Weitere Individualisierung der Therapie möglich • Die auf den KATHERINE-Ergebnissen basierende Zulassungserweiterung von Trastuzumab Emtansin ermöglicht eine wichtige Erweiterung der Therapiesequenz beim frühen HER2-positiven Brustkrebs: Die

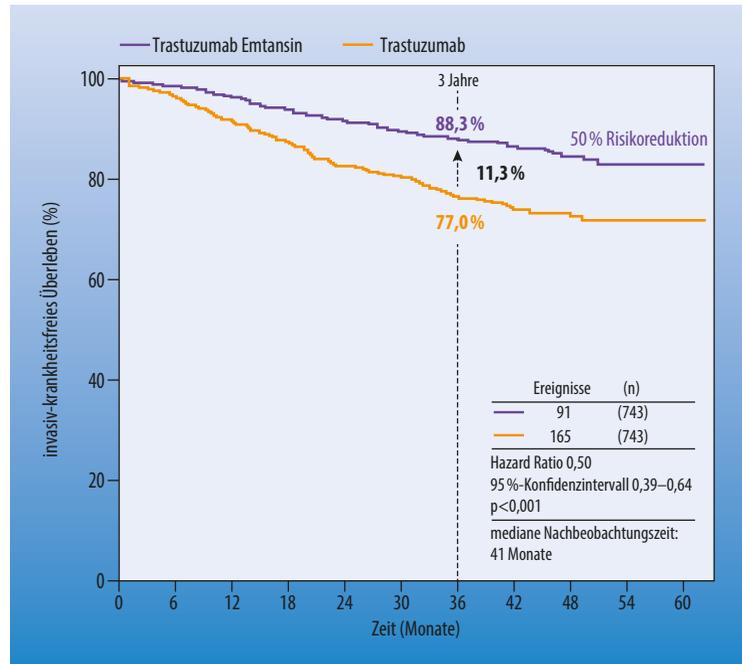


Abb. 2: KATHERINE-Studie: invasiv-krankheitsfreies Überleben (nach [9])

post-neoadjuvante Therapie kann somit weiter individualisiert und optimal auf das Risikoprofil des einzelnen Patienten zugeschnitten werden. Für Patienten mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiver oder HR-negativer Erkrankung), bei denen die neoadjuvante Therapie eine pCR erzielt hat, ist die Komplettierung der doppelten Antikörperblockade mit Pertuzumab und Trastuzumab auf 18 Zyklen die Therapie der Wahl [7]. Patienten ohne hohes Rezidivrisiko, deren neoadjuvante Therapie zu einer pCR führte, erhalten auf 18 Zyklen komplettiert Trastuzumab [8]. Der neue post-neoadjuvante Therapiestandard bei Patienten, deren neoadjuvante Taxan-haltige und HER2-gerichtete Therapie keine pCR erzielt hat, ist Trastuzumab Emtansin [10].

Die Empfehlungen der AGO Mamma unterstreichen die Bedeutung von Trastuzumab Emtansin [1]: Bereits vor der Zulassungserweiterung hatte sich die AGO Mamma für die post-neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin mit einem „Plus“ ausgesprochen. Durch die Erweiterung der Therapiesequenz kann die Behandlung der Patienten nach der Operation besser individualisiert und für den Einzel-

nen optimiert werden. Ein Therapiewechsel zu einem post-neoadjuvanten Einsatz von Trastuzumab Emtansin ermöglicht nun auch für Patienten, deren neoadjuvante Taxan-haltige und HER2-gerichtete Therapie keine pCR erzielt hat, eine deutliche Verbesserung der Therapieoptionen. ■

Literatur

1. AGO Kommission Mamma; Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs; Empfehlungen 2019. www.ago-online.de
2. Gianni L et al., *Lancet Oncol* 2016, 17:791–800
3. Untch M et al., *J Clin Oncol* 2011, 29:3351–3357
4. Untch M et al., *J Clin Oncol* 2018, 36:1308–1316
5. Jackisch C et al., *JAMA Oncol* 2019, 5:e190339. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0339
6. Schneeweiss A et al., *Eur J Cancer* 2018, 89:27–35
7. Fachinformation Perjeta®; Stand: März 2019
8. Fachinformation Herceptin®; Stand: Juli 2019
9. von Minckwitz G et al., *N Engl J Med* 2019, 380:617–628
10. Fachinformation Kadcyla®; Stand: Dezember 2019

Next Generation Sequencing (NGS) zur Detektion seltener onkogener Alterationen

Neben immunhistologischen Laboranalysen und bildgebenden Verfahren umfasst molekulares Tumorprofiling auch die Identifizierung von onkogenen Alterationen [1, 2]. Dieses sollte am besten mit einer umfassenden molekularen Testmethode wie dem NGS erfolgen. Denn ein damit erstelltes Tumorprofil kann auch seltene onkogene Alterationen, wie z. B. NTRK- oder ROS1-Genfusionen, beinhalten.

NTRK (neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase-Genfamilie)-Gene sind auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert und kodieren für Tropomyosinrezeptorkinasen (TRK) [3]. NTRK-Genfusionen können mit unterschiedlicher Frequenz in verschiedenen soliden Tumortypen (NSCLC, Kolonkarzinom, Mammakarzinom, GIST, Sarkome und mehr) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten gefunden werden [4, 5]. Entsprechend hoch ist das therapeutische Potenzial zielgerichteter Wirkstoffe, die auf NTRK-Genfusionen ausgerichtet sind [6].

Molekularpathologische Testungen

Die ESMO (European Society für Medical Oncology) empfiehlt für Tumoren mit niedriger NTRK-Prävalenz einen zweistufigen Ansatz zur Testung [5]. Falls eine NGS-Plattform verfügbar ist, sollte front-line mittels NGS getestet werden; die Bestätigung der Proteinexpression sollte in diesem Fall über Immunhistochemie (IHC) erfolgen. Ist keine NGS-Plattform verfügbar, kann ein Prä-Screening zunächst mittels IHC erfolgen; zur Bestätigung ist im positiven Fall ein Nachweis über NGS erforderlich [6]. Prof. Dr. Hans-Ulrich Schildhaus, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen, ergänzte dazu, dass die IHC zwar schnell und kostengünstig ist, auf diese Weise aber keine Fusionspartner und Lokalisationen detektierbar sind. Darüber

hinaus kann eine NTRK-IHC nicht unterscheiden zwischen Wildtyp und Fusionen. Dafür wird auf jeden Fall ein NGS benötigt. Auch in Bezug auf die Assays macht es durchaus einen Unterschied, ob man DNA- oder RNA-basiertes NGS einsetzt, erläuterte Schildhaus. Die unterschiedliche Anzahl und Größe von Introns der drei NTRK-Gene macht den Nachweis onkogener Fusionen mit Hilfe von DNA-Methoden schwierig. Eine aktuelle Untersuchung von Pathologie-Zentren in Deutschland und Dänemark kommt zu dem Ergebnis, dass in der Routine RNA-basierte Tests implementiert werden sollten [7].

Leitlinienempfehlungen zu Testungen bei NSCLC

Die Testung auf molekulargenetische Marker für die Therapieentscheidung wird für verschiedene solide Tumore in entsprechenden Leitlinien empfohlen [2, 8–11]. Die Onkopedia-Leitlinie zum NSCLC empfiehlt explizit, die Testung auf wichtige molekulargenetische Marker (EGFR, ALK, ROS1, BRAF und NTRK) im klinischen Alltag als Standarduntersuchung zu etablieren [9]. Denn NSCLC ist nicht gleich NSCLC. Der Nachweis von immer neuen onkogenen Alterationen führt dazu, dass Patienten mit diesem Tumor in immer kleinere Subgruppen aufgeteilt werden. Die Behandlung sollte darauf basierend personalisiert wer-

den [12], da dies ein besseres klinisches Ergebnis ermöglichen kann [13, 14]. Bei der Therapieauswahl sollte zudem bedacht werden, dass gerade NSCLC-Patienten mit einer ROS1- oder ALK-Genfusion relativ häufig von ZNS-Metastasen betroffen sind. Ein zielgerichteter Wirkstoff sollte daher nicht nur systemisch, sondern auch intrakraniell wirken. Dies gilt beispielsweise für Alecitinib (Alecensa▼), von dem Patienten mit ALK-Fusions-positivem NSCLC sowohl systemisch als auch intrakraniell in der First-Line deutlich profitieren [15].

Literatur

1. Zehir A et al., Nat Med 2017, 23: 703–713
2. S3-Leitlinie Lungenkarzinom. AWMF-Registernummer: 020/007OL. Stand: Februar 2018
3. Amatu A et al., ESMO Open 2016, 1:e000023
4. Vaishnavi A et al., Cancer Discov 2015, Cancer Discov 2015, 5:25–34
5. Amatu A et al., ESMO Open 2016, 1:e000023
6. Marchio C et al., Ann Oncol 2019, 30:1417–1427
7. Pfarr N et al., Genes Chromosomes Cancer 2019. doi: 10.1002/gcc.22819
8. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. AWMF-Registernummer: 021/007OL. Stand: Januar 2019
9. Griesinger F et al., Onkopedia-Leitlinie „Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)“, Stand: November 2018
10. Wörmann B et al., Onkopedia-Leitlinie „Mammakarzinom der Frau“, Stand: Januar 2018
11. Planchard D et al., Ann Oncol 2018, 29 (Suppl 4):iv192–iv237 (Updated: 18. September 2019)
12. Jordan EJ et al., Cancer Discov 2017, 7:596–609
13. Massard C et al., Cancer Discov 2017, 7:586–595
14. Verlingue L et al., Eur J Cancer 2017, 87:122–130
15. Mok T et al., Ann Oncol 2019, 30 (Suppl 5):v602–v666



Metastasiertes HER2-, HR+ Mammakarzinom

„Bevacizumab plus Capecitabin: Wirksam bei sehr guter Lebensqualität“

Prof. Dr. Pia Wülfing, Mammazentrum Hamburg am Krankenhaus Jerusalem, Hamburg

Wegen einer Progression unter den endokrinen Vortherapien wird es im Therapieverlauf einer Patientin mit metastasiertem HER2-negativem (HER2-), Hormonrezeptor-positivem (HR+) Mammakarzinom irgendwann doch oft notwendig, eine Chemotherapie einzusetzen. In Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) ist neben Paclitaxel auch Capecitabin zugelassen, das laut Prof. Dr. Pia Wülfing, Hamburg, derzeit eine Renaissance erlebt.

Was schätzen Sie an der Capecitabin-Gabe bei der Therapie einer Patientin mit metastasiertem HER2-, HR+ Mammakarzinom?

Wülfing: Ich schätze insbesondere das gute Nebenwirkungsprofil und die hohe Praktikabilität der Anwendung. Capecitabin kann ich z.B. auch bei Patientinnen mit bereits eingeschränkter Leberfunktion einsetzen. Der Wirkstoff eignet sich auch für Patientinnen mit neurologischen Vorschädigungen z. B. nach vorausgehender Therapie mit einem neurotoxischen Zytostatikum oder bei neurologischen Vorerkrankungen. Bei diesen Patientinnen könnte Paclitaxel eine Polyneuropathie (PNP) weiter verschlechtern. Auch bei der älteren Patientin, bei der eine höhergradige PNP die Mobilität und Selbstständigkeit stark einschränken würde, wähle ich gerne Capecitabin. Eine solche Chemotherapie kombiniere ich eigentlich immer mit Bevacizumab, es sei denn, es liegen Kontraindikationen vor. Denn dies erhöht die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben, ohne der Patientin erhebliche zusätzliche Nebenwirkungen zuzumuten.

Wann reduzieren Sie die Capecitabin-Dosierung?

Wülfing: In den letzten Jahren haben wir immer mehr Erfahrung mit Capecitabin gewonnen und ein größeres Fingerspitzengefühl bezüglich der Dosisanpassung entwickeln können. Als häufige und frühe Nebenwirkung tritt bei

Kombinationstherapie Bevacizumab plus Capecitabin

Die Zulassung der Kombinationstherapie Bevacizumab und Capecitabin (1.000mg/m² bid an Tag 1-14 in jedem 21-Tage-Zyklus) für Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativem Mammakarzinom beruht auf den Ergebnissen der internationalen, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie RIBBON-1. Verglichen mit der Capecitabin-Monotherapie verlängerte die Kombinationstherapie die progressionsfreie Überlebenszeit von 5,7 Monate auf 8,6 Monate (p<0,001). Bei guter Verträglichkeit konnte die Ansprechrate durch die Kombinationstherapie im Vergleich zur Capecitabin-Monotherapie signifikant verbessert werden: 35,4% versus 23,6%; p<0,001 [1].

Literatur

1. Robert NJ et al., J Clin Oncol 2011, 29:1252-1260

einer relativen Überdosierung bei den Patientinnen das Hand-Fuß-Syndrom auf. Deshalb kläre ich die Patientinnen im Vorfeld sehr ausführlich über präventive Maßnahmen und auch über frühe Warnzeichen des Hand-Fuß-Syndroms auf, bei denen sie sich melden sollen, und reduziere dann die Dosis bereits beim Auftreten erster Symptome. Dies verhindert höhergradige Schäden, fördert die Compliance und die Therapie wird fortgesetzt. Meine Erfahrung ist: Bei einer individuell angepassten Capecitabin-Dosierung hat die Patientin unter der Therapie eine sehr gute Lebensqualität.

„Die Patientinnen schätzen das gute Nebenwirkungsprofil und die praktische Anwendbarkeit der Therapie.“

Welche Kriterien für die Therapieauswahl sind Ihren Patientinnen heutzutage besonders wichtig?

Wülfing: Die Erwartungen der Patientinnen an eine Therapie haben sich in der palliativen Situation gewandelt: Die Vermeidung von Nebenwirkungen hat einen höheren Stellenwert bekommen. Vielen Patientinnen ist z.B. der Erhalt ihrer (manchmal gerade erst wieder nachgewachsenen) Haare wichtig; ihnen empfehle ich gerne die Kombination Bevacizumab plus Capecitabin. Besonders interessant ist die Kombination auch für Patientinnen, die Planungssicherheit, Mobilität und Unabhängigkeit wünschen. Im Gegensatz zu den (wöchentlichen) Infusionstherapien mit Paclitaxel o.Ä. schätzen diese Patientinnen die praktische Anwendbarkeit der oral verfügbaren Capecitabin-Therapie. Kürzlich sagte mir beispielsweise eine Patientin, die ich auf Bevacizumab plus Capecitabin eingestellt habe: „Jetzt kann ich wieder ganz flexibel mit meinem Wohnmobil durch die Gegend fahren.“

Alecensa® 150 mg Hartkapseln.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfarm.de oder Fax: +49 228/207-5207).

Wirkstoff: Alectinib. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält Alectinibhydrochlorid entsprechend 150 mg Alectinib. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumhydroxid, Magnesiumstearat, Carmellose-Calcium, Kapselhülle: Hypromellose, Carrageen, Kaliumchlorid, Titandioxid (E171), Maisstärke, Carnaubawachs. Drucktinte: Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Carnaubawachs, weißer Schellack, Glycerolmonooleat.

Anwendungsgebiete: Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten. Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Alectinib oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Anämie (einschl. erniedrigtem Hämoglobin), Obstipation, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, erhöhtes Bilirubin (einschl. erhöhtes Bilirubin im Blut, Hyperbilirubinämie, erhöhtes konjugiertes Bilirubin), erhöhte AST, erhöhte ALT, Ausschlag (einschl. makulopapulöser Ausschlag, akneiforme Dermatitis, Erythem, generalisierter Ausschlag, papulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, makulärer Ausschlag, exfoliativer Ausschlag), Myalgie (einschl. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems), erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Blut, Ödeme (einschl. peripheres Ödem, generalisiertes Ödem, Ödem des Augenlids, periorbitales Ödem, Gesichtsoedem, lokales Ödem), Gewichtszunahme, Dysgeusie (einschl. Hypogeusie), Sehstörungen (einschl. Verschwommensehen, Sehverschlechterung, Mouches volantes, verringerte Sehschärfe, Asthenopie, Diplopie), Bradykardie (einschl. Sinusbradykardie), Stomatitis (einschl. Mundulcerationen), erhöhte alkalische Phosphatase, Lichtempfindlichkeit, erhöhtes Kreatinin im Blut, akute Nierenschädigung, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, arzneimittelbedingte Leberschädigung. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2018.

Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Bevacizumab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche Bevacizumab 25 mg/ml enthält 100 mg/400 mg Bevacizumab in 4 ml/16 ml. Sonstige Bestandteile: α, α-Trehalose 2 H₂O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** In Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom. In Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. Zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie. In Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren. In Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV. In Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platin sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. In Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben. In Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin, oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile, CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper, Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** Febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anorexie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, periphere, sensorische Neuropathie, Dysarthrie, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Augenerkrankung, erhöhter Tränenfluss, Hypertonie, (venöse) Thromboembolie, Dyspnoe, Rhinitis, Epistaxis, Husten, Rektalblutung, Stomatitis, Verstopfung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Wundheilungsstörungen, exfoliative Dermatitis, trockene Haut, Hautverfärbung, Arthralgie, Myalgie, Proteinurie, Ovarialinsuffizienz, Asthenie, Fatigue, Pyrexie, Schmerzen, Schleimhautentzündung, Gewichtsabnahme, Sepsis, Abszess, Zellulitis, Infektion, Harnwegsinfekt, Anämie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen, Dehydratation, Apoplex, Synkope, Schläfrigkeit, kongestive Herzinsuffizienz, supraventrikuläre Tachykardie, (arterielle) Thromboembolie, Blutungen, tiefe Venenthrombose, Lungenblutung/Bluthusten, Lungenembolie, Hypoxie, Dysphonie, Magen-Darm-Perforation, Darm-Perforation, Ileus, intestinale Obstruktion, rektovaginale Fisteln, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Proktalgie, palmoplantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Fisteln, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Schmerzen im Becken, Lethargie, nekrotisierende Faszitis, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, hypertensive Enzephalopathie, renale thrombotische Mikroangiopathie, Aneurysmen und Arteriendissektionen, pulmonale Hypertonie, Perforation der Nasenscheidewand, Magen-Darm-Ulzera, Gallenblasenperforation, Kiefernekrose, nicht-mandibuläre Osteonekrose, fetale Anomalien. Veränderungen der Laborwerte: Hyperglykämie, erniedrigter Hämoglobinwert, Hypokalziämie, Hyponatriämie, reduzierte Leukozytenzahl, erhöhte International Normalised Ratio (INR), erhöhter Serumkreatininspiegel sowohl mit als auch ohne Proteinurie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: September 2019.

Cotellic® 20 mg Filmtabletten.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfarm.de oder Fax: +49 228/207-5207).

Wirkstoff: Cobimetinib. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält Cobimetinibhemifumarat, entsprechend 20 mg Cobimetinib. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; Tablettenüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol und Talkum.

Anwendungsgebiet: Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Anämie, seröse Retinopathie (einschl. Chorioretinopathie u. Netzhautablösung), verschwommenes Sehen, Bluthochdruck, Blutungen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit (Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Sonnenbrand, Solar dermatitis, aktinische Elastose), Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Akne-ähnlicher Ausschlag, Hyperkeratose, Pyrexie, Schüttelfrost, Anstieg der CPK, Anstieg der ALT/AST, Anstieg der γ-GT, Anstieg der ALP, Basalzellkarzinom, kutanes Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, Dehydratation, Hypophosphatämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Sehchwäche, Pneumonitis, verminderte Auswurfproduktion, erhöhter Bilirubinwert im Blut, Rhabdomyolyse. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2018.

Herceptin® 150 mg, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

Perjeta® 420 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wichtige Information zur Anwendung von Herceptin® und/oder Perjeta® bei Frauen im gebärfähigen Alter:

- Die Gabe von **Herceptin** während der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus. Zur Anwendung von **Herceptin** bei Schwangeren liegen nur limitierte Daten vor und es konnte noch nicht nachgewiesen werden, dass die Anwendung von **Herceptin** während der Schwangerschaft und Stillzeit sicher ist.
- Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

- Nach der Markteinführung sind bei schwangeren Frauen, die mit **Herceptin** behandelt wurden, in Zusammenhang mit Oligohydramnien Fälle von Wachstumsstörungen der Niere und/oder Nierenfunktionsstörungen beim Fötus berichtet worden, von denen manche mit tödlich verlaufender pulmonaler Hypoplasie des Fötus einhergingen.
- Führen Sie vor dem Beginn der Behandlung mit **Herceptin** einen Schwangerschaftstest durch. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit **Herceptin** und für mindestens 7 Monate nach dem Ende der Behandlung, eine effiziente Kontrazeption durchzuführen.
- Wenn eine Frau während der Behandlung mit **Herceptin** oder in den 7 Monaten danach schwanger wird, sollte eine engmaschige Überwachung – möglichst durch ein multidisziplinäres Team und insbesondere auf das mögliche Auftreten einer Oligohydramnie – erfolgen.
- Es ist nicht bekannt, ob **Herceptin** beim Menschen in die Milch übertritt. Da menschliches IgG1 jedoch in die Milch abgegeben wird und das Gefährdungspotenzial für den Säugling nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit **Herceptin** und für 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.
- Perjeta** sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Zur Anwendung von **Perjeta** bei Schwangeren liegen limitierte Daten vor und es konnte noch nicht nachgewiesen werden, dass die Anwendung von **Perjeta** während der Schwangerschaft und Stillzeit sicher ist.
- Führen Sie vor dem Beginn der Behandlung mit **Perjeta** einen Schwangerschaftstest durch. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie **Perjeta** erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Anwendung von **Perjeta** eine effiziente Kontrazeption durchführen.
- Überwachen Sie Patientinnen, die während der Behandlung mit **Perjeta** oder in den 6 Monaten nach der letzten Anwendung von **Perjeta** schwanger werden, genau auf das mögliche Auftreten einer Oligohydramnie.
- Melden Sie umgehend an die lokale Abteilung Arzneimittelsicherheit der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen (grenzach.drug_safety@roche.com oder per Fax +49 7624 14 3183), wenn Herceptin und/oder Perjeta während der Schwangerschaft angewendet wird/werden oder wenn eine Patientin innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Anwendung von Perjeta bzw. innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Anwendung von Herceptin schwanger wird.**
- Während einer Schwangerschaft mit einer Exposition gegenüber Herceptin und/oder Perjeta und im ersten Lebensjahr des Säuglings wird Roche zusätzliche Informationen anfordern. Dies wird dazu beitragen, die Sicherheit von Herceptin und Perjeta besser zu verstehen und ermöglicht, den Gesundheitsbehörden, dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten die entsprechende Information zur Verfügung zu stellen.**

Herceptin® 150 mg, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

Wirkstoff: Trastuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Trastuzumab. Sonstige Bestandteile: L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin, α , α -Trehalosedihydrat, Polysorbat 20. **Anwendungsgebiete:** *Metastasierter Brustkrebs:* Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert: 1) als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet; 2) in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist; 3) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben; 4) in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. *Brustkrebs im Frühstadium:* Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium indiziert: 1) nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend); 2) nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel; 3) in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin; 4) in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren >2cm im Durchmesser. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde. *Metastasiertes Magenkarzinom:* Herceptin ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumore eine HER2-Überexpression, definiert durch ein IHC2+ und ein bestätigendes SISH- oder FISH-Ergebnis, oder durch ein IHC3+ Ergebnis, aufweisen. Hierfür sollten genaue und validierte Untersuchungsmethoden angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab, Mausproteine oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Ruhedyspnoe, die durch Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung verursacht wird oder die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigt. **Nebenwirkungen:** Infektion, Nasopharyngitis, febrile Neutropenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt/Leukopenie, Thrombozytopenie, Gewicht erniedrigt/Gewichtsverlust, Anorexie, Schlaflosigkeit, Tremor, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörung, Konjunktivitis, verstärkte Tränensekretion, Blutdruck erniedrigt oder erhöht, Herzschläge unregelmäßig, Palpitationen, Herzflattern, Auswurfreaktion vermindert, Hitzewallung, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Rhinorrhoe, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, geschwollene Lippen, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Obstipation, Stomatitis, Erythem, Ausschlag, geschwollenes Gesicht, Haarausfall, Nagelveränderungen, palmar-plantares Erythrozytäsiesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Arthralgie, Muskelspannung, Myalgie, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Grippe-ähnliche Symptome, infusionsbedingte Reaktion, Schmerzen, Fieber, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, neutropenische Sepsis, Zystitis, Herpes zoster, Influenza, Sinusitis, Hautinfektion, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Erysipel, Cellulitis, Pharyngitis, Überempfindlichkeit, Angst, Depression, Denkstörungen, periphere Neuropathie, erhöhter Muskeltonus, Somnolenz, Ataxie, trockenere Augen, Herzinsuffizienz (kongestiv), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Kardiomyopathie, Hypotonie, Vasodilatation, Pneumonie, Asthma, Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit, hepatozelluläre Verletzung, Hepatitis, Druckschmerz der Leber, Akne, trockene Haut, Ekchymose, Hyperhidrose, makulopapulöser Ausschlag, Pruritus, Onychoklasie, Dermatitis, Arthritis, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Nierenerkrankung, Brustentzündung/Mastitis, Unwohlsein, Ödeme, Prellung, Sepsis, Taubheit, Perikarderguss, Urtikaria, Parese, Pneumonitis, Ikterus, Progression der malignen Tumorerkrankung bzw. Tumorerkrankung, Hypoprothrombinämie, Immuntrombozytopenie, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Tumorlyse-Syndrom, Hyperkaliämie, Hirnödem, Papillenödem, Netzhautblutung, kardiogener Schock, Perikarditis, Bradykardie, Galopprrhythmus vorhanden, Lungenfibröse, respiratorische Insuffizienz, Atemnot, Lungeninfiltration, akutes Lungenödem, akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Bronchospasmus, Hypoxie, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Kehlkopfödem, Orthopnoe, Lungenödem, interstitielle Lungenerkrankung, Leberversagen, Angioödem, membranöse Glomerulonephritis, Glomerulonephropathie, Nierenversagen, Oligohydramnie, Nierenhypoplasie, Lungenhypoplasie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juli 2019.

Perjeta® 420 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Pertuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 14 ml Konzentrat enthält insgesamt 420 mg Pertuzumab in einer Konzentration von 30 mg/ml. Sonstige Bestandteile: Essigsäure 99 %, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC):* Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur: neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko; adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. *Metastasierter Brustkrebs:* Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Nasopharyngitis, febrile Neutropenie (einschl. Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang), Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Infusionsreaktion, vermindertem Appetit, Schlaflosigkeit, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Dysgeusie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Parästhesie, verstärkte Tränensekretion, Hitzewallungen, Husten, Epistaxis, Dyspnoe, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit, Obstipation, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Alopezie, Ausschlag, Nagelveränderungen, Pruritus, trockene Haut, Myalgie, Arthralgie, Schmerz in den Extremitäten, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, Pyrexie, Fatigue, Asthenie, Paronychie, Infektion der oberen Atemwege, Überempfindlichkeit, Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel, linksventrikuläre Dysfunktion, Schüttelfrost, Schmerzen, Ödeme, anaphylaktische Reaktion, kongestive Herzinsuffizienz, interstitielle Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juli 2018.

MabThera® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Rituximab, ein gentechn. hergest. monoklon. chimärer Antikörper der Klasse IgG. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechfl. MabThera enthält: 100 mg/10 ml bzw. 500 mg/50 ml Rituximab. Sonst. Bestandteile: Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injekt.-zwecke. Dieses Arzneimittel enthält Natrium. Packungsbeilage beachten. **Anwendungsgebiete:** MabThera ist in Komb. mit einer Chemother. für die Erstbehandl. erw. Pat. mit follikulärem Lymphom (FL) im Stadium III-IV angezeigt. Eine MabThera Erhaltungsther. ist bei Pat. mit FL angezeigt, die auf eine Induktionsther. angesprochen haben. MabThera ist als Monother. für die Behandl. von Pat. mit FL im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemother. resistent sind od. nach einer solchen einen zweiten od. neuerlichen Rückfall haben. MabThera ist für die Behandl. von Pat. mit CD20-positivem, diffus großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Komb. mit einer CHOP-Chemother. angezeigt. MabThera ist in Komb. mit einer Chemother. für nicht vorbehandelte Pat. u. für Pat. mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angezeigt. Für Pat. mit CLL, die eine Vorbehandl. mit monoklon. Antikörpern einschl. MabThera erhalten haben od. für Pat. mit CLL, die refraktär auf eine vorherige Behandl. mit MabThera in Komb. mit einer Chemother. sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit u. Sicherheit vor. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. den Wirkstoff, gg. Mauseproteine od. einen der sonst. Bestandt. des AM Aktive, schwere Infekt., stark geschwächtes Immunsystem. Bei *Indikation Rheuma* zusätzl.: Schwere Herzinsuff. (NYHA Klasse IV) od. schwere, unkontrollierte Herzerkrank. **Nebenwirkungen:** Infusionsbed. NW einschl. Schmerz. an der Infus.-stelle, allergische Reakt. (bei Indikation Autoimmunerkrank. auch bis zu 24 h nach der Infus.), die auch mit e. Verschlech. bestehender Herzerkrank. verbunden sein können. Bakterielle od. virale Infekt. wie Sepsis, Pneumonie, Atemwegsinfekt., Herpes zoster, Hepatitis B, Harnwegsinfekt., Pilzinfekt. (verurs. z.B. durch *Pneumocystis jirovecii*), Hepatitis-B-Reaktivierung (einige mit tödlichem Ausgang). *Sehr selten:* PML, die tödlich verlief. Schwere Hautreakt. wie SJS od. TEN (einige mit tödlichem Ausgang). *Indikation NHL/CLL:* *Sehr häufig:* bakterielle od. virale Infekt., Entzündung der Bronchien (Bronchitis), geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen (mit od. ohne Fieber) od. Blutplättchen, Übelkeit, Alopezie, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, verminderte Immunabwehr. *Häufig:* Sepsis, Lungenentzündung, Herpes, Erkältungen, Infekt. der Bronchien, Pilzinfekt., Infekt. unbekanntes Ursprungs, Sinusitis, Hepatitis B, Anämie, Panzytopenie, Überempfindl., hohe Blutzuckerwerte, Gewichtsverlust, Schwellungen im Gesicht u. am Körper, erhöhte LDH Werte, erniedrigte Serumkalziumwerte, Parästhesie, Unruhe, Einschlafschwierigkeiten, Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühl, erhöhte Tränenbildung, Störung der Tränensekretion und -bildung, Konjunktivitis, Ohrgeräusche u. -schmerzen, Herzinfarkt, unregelm. od. erhöhte Herzfrequenz, Hypertonie, Hypotonie einschl. orthostatische, Bronchospasmus, Entzündung/Reizung der Lungen/Nasenbenhöhlen od. im Rachen, Atemnot, laufende Nase, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen, Reizung u./od. Geschwürbildung in Rachen u. Mund, Schluckbeschwerden, Verstopfung, Verdauungsstör., Essstör., Nesselsucht, verstärktes Schwitzen, Nachtschweiß, Myalgie, Gelenk-, Muskel-, Rücken- und Nackenschmerzen, allgemeines Unwohlsein od. Unbehagen od. Müdigkeit, Zittern, Anzeichen einer Grippe, Multiorganversagen. *Gelegentlich:* Gerinnungsstör., aplastische hämolytische Anämie, geschwollene/vergrößerte Lymphknoten, düstere Gemütslage, Depression, Nervosität, Stör. der Geschmacksempfindung, Angina pectoris, Asthma, Sauerstoffmangel, Vergrößerung des Bauchraums. *Sehr selten:* erhöhte IgM-Antikörperspiegel, Stör. der Blutchemie, verursacht durch den Abbau absterbender Krebszellen, periphere Neuropathie, Gesichtslähmung, Herzinsuff., Gefäßentzündungen auch mit Hautveränderungen, Atemversagen, Darmwandperforation, schwere, potenziell lebensbedrohliche Hauterkrank. mit Blasenbildung, Nierenversagen, schwerer Sehverlust. *Nicht bekannt:* verzögerte Verminderung der weißen Blutzellen, infusionsbedingte sofortige Abnahme der Blutplättchen (auch mit tödlichem Verlauf), Gehörverlust, Verlust anderer Sinne. Veränderungen von Laborwerten. *Indikation Autoimmunerkrank.:* Bluthdruckveränd., erhöhter Blutdruck, Übelkeit, Hautreakt., Ausschlag, Erröten (mit Hitzegefühl), Hautausschlag einschl. Akne od. Flecken auf der Haut, Juckreiz, Urtikaria, Fieber, Rhinitis, Zittern, Tremor, beschl. Herzschlag, Änderung des Herzrhythmus, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Sinusitis, Schmerzen im Bauch, Rücken, in Muskeln, Händen, Füßen u./od. Gelenken, Erbrechen, Verdauungsstör., Sodbrennen, Durchfall, Verstopfung, Reizg. u./od. Geschwüre im Mund od. Rachen, Atemprobleme, Tinea pedis, Hypercholesterinämie, Parästhesie, Ischialgie, Migräne, Benommenheit, Schwindel, Alopezie, Depression, Angstgefühl, Ödeme, Entz./Reizg. u./od. Engegefühl der Lunge u. Rachen, Husten, Kurzatmigkeit, Komplex von Krankheitserschein. einige Wo. nach Infus., die einer Allergie ähneln, Neutropenie, vermind. Immunglobulinspiegel, verstopfte Nase, Nasenbluten, Muskelverspannung, Muskelzuckungen od. -zittern, niedrige Anzahl weißer Blutzellen u./od. Blutplättchen, Insomnia, Schwellungen an Händen od. Knöcheln, Anstieg der Kaliummenge im Blut, Anämie.

Dosierung: Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, Kombination, primäre sowie rezidive Erkrank., Induktionsther.: MabThera in Komb. mit einer Chemother. beträgt: 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) über bis zu acht Zyklen, verabreicht an Tag 1 eines jeden Chemother.-zyklus nach der i.v. Gabe der Glukokortikoid-Komponente der Chemother., falls zutreffend. **Erhaltungsther.:** 375 mg/m² KOF, einmal alle zwei Monate bei Erstbehandl. bzw. alle drei Monate bei rezidivier./refraktärer Behandl. bis zum Fortschreiten der Krankheit od. über einen max. Zeitraum von zwei Jahren. **Monother., rezidive Erkrank., Ther.:** 375 mg/m² KOF, einmal wöchentl. über vier Wochen als i.v. Infus. Bei Wiederaufnahme der Behandl. nach Auftreten eines Rezidivs bei Pat., die ursprünglich auf MabThera angesprochen hatten, 375 mg/m² KOF, einmal wöchentl. über vier Wochen als i.v. Infus. **Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom:** MabThera sollte in Komb. mit einer CHOP-Chemother. angewendet werden. Die empfohlene Dos. beträgt 375 mg/m² KOF, verabreicht an Tag 1 eines jeden Chemother.-zyklus, über acht Zyklen, nach der i.v. Gabe der Glukokortikoid-Komponente der CHOP-Ther. **Chronische lymphatische Leukämie:** Anw. in Komb. m. Chemother.: Erster Behandl.-zyklus 375 mg/m² KOF MabThera, weitere Zyklen mit 500 mg/m² KOF über insgesamt 6 Zyklen. 48 h vor Behandl.-beginn adäquate Hydratation u. Urinkostatika empfohlen. Bei Lymphozytenzahl > 25 x 10⁹/l Prednison/Prednisolon i.v. empfohlen.

Prämedikation: Prämed. mit Analgetikum, Antihistaminikum, Glukokortikoiden gem. Fachinformation beachten. Besondere Vorsicht bei Pat. mit hohen Zellzahlen od. hoher Tumorklast. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2018.

Kadcyla® 100 mg/160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

Wichtige Information zur Anwendung von Kadcyla® bei Frauen im gebärfähigen Alter:

- **Kontrazeption bei Männern und Frauen:** Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Trastuzumab Emtansin erhalten und in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von Trastuzumab Emtansin eine effiziente Kontrazeption durchführen. Auch männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner sollten ebenfalls eine effiziente Kontrazeption durchführen.
- **Schwangerschaft:** Es liegen keine Daten zur Anwendung von Trastuzumab Emtansin bei Schwangeren vor. Trastuzumab, ein Bestandteil von Trastuzumab Emtansin, kann bei Verabreichung an eine schwangere Frau zur Schädigung oder zum Tod des Fötus führen. Nach der Markteinführung wurde bei Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, über Fälle von Oligohydramnie berichtet, von denen manche mit einer tödlich verlaufenden pulmonalen Hypoplasie des Fötus einhergingen. Tierexperimentelle Studien mit Maytansin, einem chemisch eng verwandten Wirkstoff aus derselben Substanzklasse der Maytansinoide wie DM1, lassen vermuten, dass DM1, die mikrotubulihemmende zytotoxische Komponente in Trastuzumab Emtansin, wahrscheinlich teratogen und potenziell embryotoxisch ist. Die Anwendung von Trastuzumab Emtansin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen und Frauen sollten, bereits bevor sie schwanger werden, darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Schädigung des Fötus besteht. Frauen, die schwanger werden, müssen sich umgehend an ihren Arzt wenden. Wenn eine schwangere Frau mit Trastuzumab Emtansin behandelt wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen.
- **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab Emtansin in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergehen und die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, sollte vor Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin abgestillt werden. Frauen können 7 Monate nach Abschluss der Behandlung mit dem Stillen beginnen.
- **Fertilität:** Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Trastuzumab Emtansin durchgeführt.
- **Melden Sie umgehend an die lokale Abteilung Arzneimittel-sicherheit der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen (grenzach.drug_safety@roche.com oder per Fax +49 7624/14-3183), wenn Kadcyla während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Anwendung schwanger wird.**
- **Während einer Schwangerschaft mit einer Exposition gegenüber Kadcyla und im ersten Lebensjahr des Säuglings wird Roche zusätzliche Informationen anfordern. Dies wird dazu beitragen, die Sicherheit von Kadcyla besser zu verstehen und ermöglicht, den Gesundheitsbehörden, dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten die entsprechende Information zur Verfügung zu stellen.**

Wirkstoff: Trastuzumab Emtansin. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 100 mg bzw. 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ergibt nach Zubereitung 5 ml bzw. 8 ml Trastuzumab Emtansin in einer Konzentration von 20 mg/ml. Sonstige Bestandteile: Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Sucrose, Polysorbat 20. **Anwendungsgebiete: Brustkrebs im Frühstadium:** Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Restenerkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen. **Metastasierter Brustkrebs:** Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten

entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab Emtrastin oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Harnwegsinfektion, Thrombozytopenie, Anämie, Insomnie, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Blutung, Epistaxis, Husten, Dyspnoe, Stomatitis, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz, erhöhte Transaminasen, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Fatigue, Fieber, Asthenie, Neutropenie, Leukozytopenie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Hypokaliämie, Schwindel, Dysgeusie, Gedächtnisstörungen, trockenes Auge, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, linksventrikuläre Dysfunktion, Hypertonie, Dyspepsie, Zahnfleischbluten, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, Ausschlag, Pruritus, Alopezie, Nagelstörungen, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Urtikaria, peripheres Ödem, Schüttelfrost, infusionsbedingte Reaktionen, Pneumonitis (ILD), Hepatotoxizität, Leberschaden, noduläre regenerative Hyperplasie, Pfortaderhochdruck, Extravasation an der Injektionsstelle, Strahlenpneumonitis. **Warnhinweise:** Zytotoxisch. Nur unter Aufsicht eines Arztes zu verabreichen, der über Erfahrung in der Anwendung zytotoxischer Arzneimittel verfügt. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Dezember 2019.

Polivy® 140 mg Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234).

Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche zur Einmalanwendung enthält 140 mg Polatuzumab Vedotin. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Polatuzumab Vedotin. Sonstige Bestandteile: Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Saccharose, Polysorbat 20 (E 432). **Anwendungsgebiet(e):** Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Polatuzumab Vedotin oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen. **Nebenwirkungen:** Pneumonie, Herpesvirus-Infektion, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hypalbuminämie, verminderter Appetit, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Juckreiz, Fatigue, Fieber, Asthenie, Schüttelfrost, Gewichtsverlust, infusionsbedingte Reaktionen, Sepsis, Cytomegalovirus-Infektion, Panzytopenie, Gangstörungen, Parästhesie, Hypoästhesie, verschwommenes Sehen, Pneumonitis, Arthralgie, erhöhte Transaminasewerte, erhöhte Lipasewerte, Hypophosphatämie. **Warnhinweise:** Zytotoxisch, nicht schütteln. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Dezember 2019.

Tecentriq® 840 mg/1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234).

Wirkstoff: Atezolizumab. **Zusammensetzung:** 840 mg: Eine Durchstechflasche mit 14ml Konzentrat enthält 840mg Atezolizumab, entsprechend einer Konzentration von 60mg/ml vor Verdünnung. 1.200 mg: Eine Durchstechflasche mit 20ml Konzentrat enthält 1.200 mg Atezolizumab, entsprechend einer Konzentration von 60mg/ml vor Verdünnung. Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Essigsäure 99%, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete: Urothelkarzinom:** Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen. **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:** Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden. Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben. Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben. **Kleinzelliges Lungenkarzinom:** Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC). **Triple-negative Mammakarzinom:** Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC - triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Atezolizumab oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen: Monotherapie:** Harnwegsinfektion, verminderter Appetit, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Fieber, Fatigue, Asthenie, Thrombozytopenie, infusionsbedingte Reaktion, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Hypotonie, Pneumonitis, Hypoxie, verstopfte Nase, Nasopharyngitis, Bauchschmerzen, Kolitis, Dysphagie, oropharyngeale Schmerzen, erhöhte AST/ALT, Hepatitis, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis, Pankreatitis, Myositis, Hypophysitis, myasthenes Syndrom, Myokarditis, Nephritis. **Kombinationstherapie:** Lungeninfektion, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Schwindel, Dyspnoe, Husten, Übelkeit, Diarrhoe, Verstopfung, Erbrechen, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Rückenschmerzen, Fieber, Fatigue, Asthenie, verminderte Lymphozytenzahl, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Synkope, Dysphosie, Stomatitis, Dysgeusie, erhöhte AST/ALT, Proteinurie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: September 2019.

Zelboraf® 240 mg Filmtabletten.

Wirkstoff: Vemurafenib. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 240mg Vemurafenib (als Kopräzipitat von Vemurafenib und Hypromelloseacetatsuccinat). Sonstige Bestandteile: Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff od. einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Plattenepithelkarzinom der Haut, Keratoakanthom, seborrhoische Keratose, Hautpapillom, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Schwindelgefühl, Husten, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, aktinische Keratose, Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Pruritus, Hyperkeratose, Erythem, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Alopezie, trockene Haut, Sonnenbrand, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Schmerzen des Bewegungsapparates, Rückenschmerzen, Abgeschlagenheit, Pyrexie, periphere Ödeme, Asthenie, Follikulitis, Basalzellkarzinom, neue primäre Melanome, Neutropenie, Lähmung des Nervus facialis, periphere Neuropathie, Uveitis, Vaskulitis, papulöser Ausschlag, Pannikulitis (einschließl. Erythema nodosum), Keratosis pilaris, Arthritis, Anstieg der ALT, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg der AST, Anstieg des Bilirubins, γ -GT-Anstieg, Gewichtsabnahme, QT-Verlängerung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Potenzierung von Strahlenschäden, nicht-cuSCC, retinaler Venenverschluss, Iridozyklitis, Pankreatitis, Leberschaden, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Fibromatose der Plantarfaszie (Morbus Ledderhose), Dupuytren-Kontraktur, chronische myelomonozytäre Leukämie, Adenokarzinom des Pankreas, Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, akute interstitielle Nephritis, akute tubuläre Nekrose, Sarkoidose. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juni 2018.

Onkologie Newsletter

Aktuelles zu onkologischen/hämatologischen Themen sowie Services

Im Fokus des monatlich erscheinenden Roche Onkologie Newsletters stehen Ergebnisse klinischer Studien, Kongress-Updates, Hinweise auf Veranstaltungen und Services rund um die tägliche Arbeit.

Die Schwerpunkte liegen auf aktuellen Daten klinischer Studien, neuen Zulassungen und Indikationserweiterungen sowie Hintergrundberichten und Expertenstatements.

Aktuelle Zulassung und Zulassungserweiterung

Der aktuelle Newsletter beleuchtet ausführlich die kürzlich erteilte Neuzulassung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Polatuzumab Vedotin (Polivy[®]▼). Polatuzumab ist zugelassen für Erwachsene in Kombination mit Bendamustin und Rituximab mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL (diffusum großzelligem B-Zell-Lymphom), die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen. Welche Therapieoptionen sich für diese schwierig zu therapierende Patientengruppe eröffnen, zeigt der Newsletter im Detail. Auf der Anmeldeseite erhalten Sie einen Einblick.

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla[®]) wurde vor Kurzem zugelassen für Patienten mit frühem HER2-positivem Brustkrebs, die nach neoadjuvanter Taxan-haltiger und HER2-gerichteter Therapie keine pathologische Komplettremission (pCR) erreicht haben. Wie sich dadurch die Therapiesequenz erweitert und das Entscheidungskriterium pCR in den Fokus rückt, ist ebenfalls Thema des Roche Onkologie Newsletters. Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg, erläutert im Videointerview den Behandlungsweg und ordnet die Zulassungserweiterung ein.

Kongress und Fortbildungsveranstaltungen

Einen weiteren Schwerpunkt bilden Kongresse und Fortbildungsveranstaltungen. Im Vorfeld finden Sie eine Vorschau auf wichtige Termine und Themen. Im Nachgang der großen Kongresse, z.B. auch zum Deutschen Krebskongress 2020, bietet der Onkologie Newsletter ein Update mit relevanten Neuigkeiten und weiterführenden Informationen.

Neu ist der verstärkte Blick auf diagnostische Themen, die in der Personalisierten Medizin einen immer größeren Raum einnehmen. Ergänzt wird die Themenauswahl des Newsletters durch übergreifende Zusammenhänge, z.B. Neuerungen beim einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), Aktuelles zur Digitalisierung, Big Data oder Real-World-



Daten. Auch praktische Tipps für besondere APPs oder Services für die täglich klinische Praxis sind regelmäßig erscheinende Themen.

IMPRESSUM

Sponsor:
Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Verlag:
Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3 · 14197 Berlin

Geschäftsführer:
Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

Redaktion:
Dr. Friederike Holthausen

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Unter Mitarbeit von:
Dr. Katharina Arnheim, Freiburg i.Br.
Daniel Neubacher, Oberursel
Dr. Henrike Ottenjann, München
Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen
Dr. Silke Wedekind, Frankfurt/Main

Konzeption:
Künkel + Lopka Werbeagentur, Heidelberg

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

ISSN 0943-7932

© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit geprüft werden.