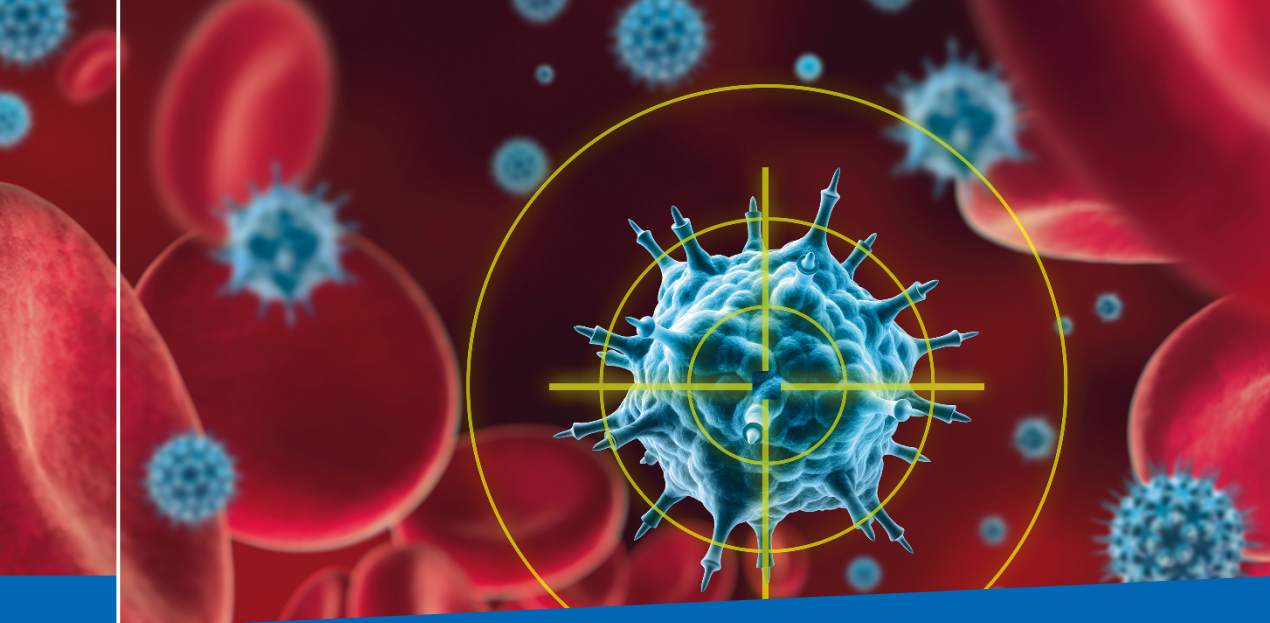




Lucie Heinzerling · Anke Hartmann
Martina Hund

Medikamentöse Tumorthherapie in der Dermato-Onkologie

2. Auflage

 Springer

Medikamentöse Tumorthherapie in der Dermato-Onkologie

Lucie Heinzerling

Anke Hartmann

Martina Hund

Medikamentöse Tumorthherapie in der Dermato-Onkologie

2. Auflage

Mit 102 Abbildungen



Springer

Lucie Heinzerling

Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Anke Hartmann

Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Martina Hund

Rzany und Hund, Berlin

ISBN 978-3-662-58011-0

ISBN 978-3-662-58012-7 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-58012-7>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2014, 2019

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Fotonachweis Umschlag: © deblik Berlin

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort

In der Therapie des metastasierten Melanoms konnten in den letzten Jahren bahnbrechende Erfolge mit zahlreichen neuen wirksamen Tumortherapien erreicht werden. Checkpoint-Inhibitoren (PD-1/PD-L1-Antikörper und CTLA4-Antikörper), als Stimulatoren der Immunabwehr, und Kinaseinhibitoren (BRAF/MEK-Inhibitoren), durch Hemmung der Signaltransduktion proliferierender Tumorzellen, haben zu Tumorantworten und einer Verlängerung des Überlebens von Patienten mit metastasiertem Melanom geführt. Die Dermatookologie ist hier auch Vorreiter für zahlreiche andere Tumorentitäten.

Die z. T. ausgeprägten und lang anhaltenden Tumorantworten unter Immuntherapie, aber auch die zahlreichen z. T. schwerwiegenden Nebenwirkungen belegen, welche Kraft das Abwehrsystem gegenüber dem Melanom darstellen kann. Das Versagen bei der Mehrzahl der Patienten hingegen zeigt, dass wir die Mechanismen der primären und sekundären Resistenz besser verstehen müssen. Neben neuen Kombinationspartnern, wie onkolytischen Viren oder neuen Checkpoint-Inhibitoren (LAG-3, TIM-3, u. a.), versprechen v. a. die Daten im adjuvanten Setting, die Prognose von Melanompatienten weiter zu verbessern. Wir hoffen, das metastasierte Melanom bei einem Großteil der Betroffenen zu einer chronischen oder sogar heilbaren Erkrankung zu machen.

Auch bei anderen Hauttumoren tragen die intensiven Forschungsanstrengungen Früchte: Durch das bessere pathogenetische Verständnis von Basaliom und Plattenepithelkarzinom konnten hier effektive, systemisch wirkende Therapeutika entwickelt werden. Checkpoint-Inhibitoren zeigen bei diesen Tumorentitäten ebenso Wirksamkeit wie bei seltenen Tumoren, z. B. dem Merkelzellkarzinom. Hohe Ansprechraten mit langanhaltenden Remissionen können auch hier die Prognose verbessern. Kutane Lymphom-erkrankungen können weiterhin mit einem multimodalen Ansatz bzw. zielgerichteten Antikörpern meist gut kontrolliert werden. Ein neues CD30-spezifisches Antikörper-Konjugat zeigte gutes Ansprechen bei CD30-positiven Lymphomen.

Wir befinden uns in einer Zeit mit enormen Erkenntniszugewinn und glücklicherweise sich daraus ergebenden neuen wirksamen Therapieoptionen.

Dieses Buch soll es jungen Kolleginnen und Kollegen erleichtern, sich das für die Durchführung medikamentöser Tumortherapien in der Dermatologie nötige Basiswissen anzueignen. Für Rückmeldungen und Verbesserungsvorschläge sind wir dankbar.

Die Medizin ist eine sich wandelnde Wissenschaft. Durch neue Forschungsergebnisse und zusätzliche klinische Erfahrung werden immer wieder Änderungen in der Behandlung und hierbei insbesondere der medikamentösen Therapie, notwendig. Die Autoren dieses Werks haben sich in dem Bestreben, die relevanten Informationen zutreffend und übersichtlich aufzubereiten, große Mühe gegeben, verlässliche Quellen einzubeziehen und alle Angaben auf ihre Richtigkeit hin zu überprüfen. Trotzdem können angesichts nicht gänzlich auszuschließender Fehler oder Änderungen der medizinischen Praxis weder die Autoren noch der Verlag dafür einstehen, dass alle in diesem Buch enthaltenen

Informationen in jeder Hinsicht korrekt und vollständig sind, und übernehmen somit keine Gewähr für die Richtigkeit, Vollständigkeit und Aktualität der in diesem Werk enthaltenen Informationen und Handlungsempfehlungen.

Dieses Buch soll einen Überblick geben über die medikamentöse Therapie in der Dermatoonkologie, kann aber andere Informationsquellen nicht ersetzen. Die Leser werden ermutigt, die von den Autoren zusammengetragenen Informationen mit anderen Quellen zu vergleichen. Insbesondere sollte sich der Arzt vor der Gabe eines Medikamentes anhand der aktuellen Fachinformationen über Dosis, Nebenwirkungen und Kontraindikationen informieren.

Prof. Dr. med. L. Heinzerling, MPH

Erlangen, im Sommer 2018

Danksagung

Das Autorenteam dankt Herrn Professor Göhl, Herrn Professor Ostgathe, Frau Gabriela Sigrist und Frau Doktor Semrau für deren wertvollen Input zu den Kapiteln Extremitätenperfusion, Palliativmedizin und Radiotherapie sowie Frau Doktor Landendinger für den Input zu kardiologischen Fragestellungen. Ebenso danken wir Herrn Professor Kieseewetter für seine kontinuierliche Unterstützung bei der Aufklärung histopathologischer Zusammenhänge. Schließlich bedanken wir für uns beim Springer-Verlag für die gute Zusammenarbeit und ganz herzlich bei Herrn Doktor Steven Goetze und Herrn Doktor Markus Heppt für die kritische Lektüre des Buchs.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	1
1.1	Definitionen	3
1.1.1	Studien	3
1.1.2	Therapieansprechen	4
1.1.3	Evidenzniveaus	5
1.1.4	Qualitäts- und Fehlermanagement	6
1.2	Normwerte und Formeln	6
1.3	Zulassungen	7
1.4	Wirkmechanismen der Tumorthapien	10
1.4.1	Immuntherapien	10
1.4.2	Zielgerichtete Therapie	13
1.4.3	Chemotherapeutika	16
1.4.4	Antiangiogene Therapie	22
1.4.5	Hormontherapien	23
1.5	Nebenwirkungen	24
1.5.1	Spezifische Nebenwirkungen der Immuntherapie	25
1.5.2	Spezifische Nebenwirkungen der zielgerichteten Therapie	29
1.5.3	Spezifische Nebenwirkungen der Chemotherapie	30
1.5.4	Besondere Nebenwirkungen	34
1.5.5	Therapie in Abhängigkeit von Organfunktion und Nebenwirkung	34
1.6	Performance-Status	34
1.7	Vorbereitung und Planung der Tumorthapie	34
1.8	Schwangerschaft	38
	Literatur	40
	Links	43
2	Melanom	45
2.1	Grundlagen	48
2.2	Arten des Melanoms und Spezifika des Uveamelanoms	49
2.2.1	Melanomtypen	49
2.2.2	Spezifika des Melanoma of unknown origin (MUP)	50
2.2.3	Spezifika des Uveamelanoms (Aderhautmelanom)	51
2.2.4	Spezifika des Schleimhautmelanoms	52
2.3	Stadieneinteilung	52
2.3.1	Primärtumor	52
2.3.2	Lymphknotenbeteiligung	53
2.3.3	Fernmetastasierung	54
2.4	Mutationen und Mutationsanalyse	55
2.5	Stadien- und tumorgerechte Therapie	57
2.5.1	Therapie des Primärtumors und von Lymphknotenmetastasen	57
2.5.2	Therapie bei Satelliten- und Fernmetastasen	59
2.5.3	Therapie des Uveamelanoms	65
2.6	Melanommarker	65
2.6.1	S-100	66
2.6.2	MIA	66

2.6.3	Laktatdehydrogenase	67
2.6.4	Histologische Marker	67
2.7	Ausbreitungsdiagnostik (Staging)	67
2.8	Nachsorge	67
2.9	Checkpoint-Inhibitoren	69
2.9.1	Anti-PD1 Antikörper: Pembrolizumab und Nivolumab	73
2.9.2	Anti-CTLA4-Antikörper: Ipilimumab (Yervoy®)	74
2.10	BRAF-Inhibitoren und MEK-Inhibitoren und andere small molecules	75
2.10.1	BRAF-Inhibitoren	77
2.10.2	MEK-Inhibitoren	80
2.10.3	Andere Kinaseinhibitoren	82
2.11	Onkolytische Viren: Talimogen Laherparepvec (Imlygic®)	87
2.12	Interferon-alpha und Interleukin-2	88
2.12.1	Interferon-α (Roferon®, Intron-A®, Pegintron®)	88
2.12.2	Interleukin-2 (Proleukin®)	91
2.13	Bevacizumab, DCP/DNCB und Imiquimod	92
2.13.1	Bevacizumab (Avastin®)	92
2.13.2	DCP (Diphenylcyclopropenon)	93
2.13.3	DNCB (Dinitrochlorbenzol)	93
2.13.4	Imiquimod (Aldara®)	93
2.14	Chemotherapeutika – Dosierungen und Applikationsschemata	94
2.14.1	Dacarbazin, DTIC (Detimedac®)	94
2.14.2	Temozolomid (Temodal®)	95
2.14.3	Cisplatin (Cisplatin medac®, Platinex®)	97
2.14.4	Carboplatin (Carboplatin®, Carbomedac®)	99
2.14.5	Oxaliplatin (Eloxatin®)	100
2.14.6	Vincristin (Vincristin®, Oncovin®, Cellcristin®)	101
2.14.7	Vindesin (Eldisine®)	103
2.14.8	Fotemustin (Muphoran®)	104
2.14.9	Paclitaxel (Taxol®)	105
2.14.10	Docetaxel (Taxotere®)	106
2.14.11	Carmustin, BCNU (Carmubris®)	108
2.14.12	Lomustin (Cecenu®)	109
2.14.13	Gemcitabin (Gemzar®)	110
2.14.14	Treosulfan (Ovastat®)	111
2.14.15	Tamoxifen (Tamox®)	112
2.14.16	Melphalan (Alkeran®)	113
2.14.17	Trofosfamid (Ixoten®)	114
2.14.18	Busulfan (Myleran®)	115
2.14.19	Etoposid (Vepesid®)	116
2.14.20	Hydroxycarbamid/Hydroxyurea (Litalir®)	117
2.15	Experimentelle Therapie	118
2.16	Interventionelle Therapien	119
2.16.1	Elektrochemotherapie	119
2.16.2	Extremitätenperfusion	120
2.16.3	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	121
2.16.4	Selektive interne Radiotherapie (SIRT)	121
2.16.5	Chemosaturation	121
2.16.6	Radiofrequenzablation (RFA)	122

2.16.7	Radiotherapie	122
2.16.8	Chirurgische Resektion	123
	Literatur	124
	Links	134
3	Kutane Lymphome	135
3.1	Arten und Diagnostik Primär kutaner T-Zell-Lymphome (CTCL)	139
3.1.1	Mycosis fungoides (MF)	139
3.1.2	Follikulotrope MF	146
3.1.3	Pagetoide Retikulose	146
3.1.4	Granulomatous slack skin (elastolytisches T-Zell-Lymphom)	147
3.1.5	Sézary-Syndrom	148
3.1.6	Primär kutane CD30 ⁺ -lymphoproliferative Erkrankungen	150
3.1.7	Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATLL, HTLV-1 ⁺)	152
3.1.8	Seltene Entitäten	152
3.1.9	Diagnostik der CTCL	155
3.2	Therapeutika bei CTCL	156
3.2.1	PUVA (Psoralen + UVA)	156
3.2.2	Extrakorporale Photopherese (ECP)	157
3.2.3	Interferon- α	158
3.2.4	Retinoide	158
3.2.5	Methotrexat	161
3.2.6	Chlorambucil (Leukeran [®])	162
3.2.7	Liposomal verkapseltes Doxorubicin (Caelyx [®] , Myocet [®])	163
3.2.8	Doxorubicin	164
3.2.9	Cyclophosphamid (Endoxan [®])	166
3.2.10	Vincristin (Oncovin [®])	167
3.2.11	Brentuximab Vedotin (Adcetris [®])	167
3.2.12	Mogamulizhumab (Poteligeo [®])	168
3.2.13	Gemcitabin (Gemzar [®] , Ribozar [®])	168
3.2.14	Daunorubicin	169
3.2.15	Denileukin diftitox (Ontak [®])	169
3.2.16	Alemtuzumab (Mab Campath [®]) Anti-CD52-AK	170
3.2.17	Zanolimumab (Humax [®]): Anti-CD4-AK	171
3.2.18	Bortezomib (Velcade [®]): Proteasom-Inhibitor	171
3.2.19	Forodesin (Immucillin [®]): Purin-Nukleotid-Phosphorylase-Hemmer	172
3.2.20	Vorinostat (Zolinza [®]), Romidepsin (Istodax [®]): Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDACI)	172
3.2.21	Chlormethin (Ledaga [®])	173
3.2.22	Polychemotherapie-Schemata	173
3.3	Arten und Diagnostik Primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL)	174
3.3.1	Niedrig-maligne primär kutane B-Zell-Lymphome	174
3.3.2	Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome	177
3.3.3	Diagnostik kutaner B-Zell-Lymphome	179
3.4	Therapeutika bei CBCL	181
3.4.1	Anti-CD20 Antikörper	181
3.4.2	Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin [®])	183
3.4.3	Ibrutinib (Imbruvica [®])	184
3.5	CD4⁺-/CD56⁺-hämatodermische Neoplasien (HN)	184

3.5.1	Plasmozytoides dendritisches Lymphom/dendritische Zell-Leukämie	184
	Literatur	185
4	Andere Tumoren	191
4.1	Plattenepithelkarzinom	193
4.1.1	Anti-PD1 Antikörper: Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab	202
4.1.2	Cetuximab (Erbix [®])	202
4.1.3	Methotrexat (MTX [®])	204
4.1.4	5-Fluorouracil (5-FU [®] , Efudix [®])	204
4.1.5	Capecitabin	206
4.1.6	Cisplatin (Cisplatin medac [®] , Platinex [®])	206
4.1.7	Carboplatin (Carboplatin [®] , Carbomedac [®])	206
4.1.8	Bleomycin (Bleomedac [®])	206
4.1.9	Zalutumumab (in Studien)	207
4.2	Keratoakanthom	207
4.3	Basalzellkarzinom	209
4.3.1	Imiquimod (Aldara [®])	212
4.3.2	Photodynamische Therapie (PDT)	212
4.3.3	Hedgehog-Inhibitoren (Vismodegib – Erivedge [®] ; Sonidegib – Odomzo [®])	213
4.3.4	Itraconazol	214
4.3.5	Anti-PD1 Antikörper: Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab	214
4.4	Weichteiltumoren	215
4.4.1	Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)	215
4.4.2	Kaposi-Sarkom (KS)	218
4.4.3	Angiosarkom	222
4.4.4	Leiomyosarkom	228
4.4.5	Rhabdomyosarkom	229
4.4.6	Atypisches Fibroxanthom (AFX)	229
4.4.7	Fibromyxoides Sarkom	230
4.4.8	Klarzellsarkom	230
4.5	Merkelzellkarzinom	231
4.5.1	Anti-PD-L1-Antikörper: Avelumab (Bavencio [®])	234
4.5.2	Anti-PD1-Antikörper: Pembrolizumab (Keytruda [®])	234
	Literatur	234
5	Nebenwirkungen und Supportivtherapie	241
5.1	Blutbildveränderungen	243
5.1.1	Anämie	243
5.1.2	Thrombopenie	244
5.1.3	Neutropenie	244
5.2	Nausea und Erbrechen	246
5.3	Paravasate	249
5.4	Tumorschmerz	251
5.5	Diarrhö	254
5.6	Obstipation	254
5.7	Atemnot (Dyspnoe)	255
5.8	Kardiale Nebenwirkungen	255
5.9	Zerebrale Nebenwirkungen	256

5.10	Fatigue und Schlafstörungen	256
5.10.1	Fatigue	256
5.10.2	Schlafstörungen	257
5.11	Kachexie	257
5.12	Lymphödem	258
5.13	Angst und Depression	259
5.13.1	Angst	259
5.13.2	Depression	259
5.14	Hautnebenwirkungen	260
5.14.1	Hand-Fuß-Syndrom bei Chemotherapeutika	260
5.14.2	Hand-Fuß-Syndrom bei Multikinaseinhibitoren	261
5.14.3	Pulpitis und Xerosis	261
5.14.4	Paronychien	261
5.14.5	Akneiformes Exanthem	262
5.14.6	Radiation-Recall-Reaktionen	262
5.14.7	Mukositis	262
5.15	Haarausfall	263
5.16	Polyneuropathie	265
5.17	Hypersensitivität	267
5.18	Seltene Nebenwirkungen	268
5.18.1	Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	268
5.18.2	Venoocclusive disease/Lebervenenverschlusssyndrom (VOD)	268
5.18.3	Zweitmalignom	268
5.19	Protektiva	268
5.19.1	Amifostin (Ethyol®; WR-2721)	268
5.19.2	Dextromethorphan	269
5.19.3	Dexrazoxan (Cardioxane®)	269
5.19.4	Natriumthiosulfat	269
5.19.5	Mesna (Uromitexan®)	270
5.19.6	Vitamin E	270
5.19.7	Glutathion	270
5.19.8	Glutamin	270
5.19.9	All-trans Retinsäure (ATRA)	270
5.20	Metabolismus und Interaktionen	270
	Literatur	272
6	Notfälle in der Dermatoonkologie	275
6.1	Tumorinduzierte Hyperkalzämie	276
6.2	Tumorlysesyndrom	277
6.3	Kapillarlecksyndrom	279
6.4	Zytokin-Freisetzungs-Syndrom	280
6.5	Hirnödem	281
6.6	Kompression des Spinalkanals	281
6.7	Maligner Perikarderguss	282
	Literatur	283
7	Begleitung	285
7.1	Gesprächsführung	286
7.2	Palliative Care	287

7.3	Psychoonkologie	289
	Literatur	291
	Links	291
8	Anhang	293
8.1	Behandlungsprotokolle Melanome	295
8.1.1	Checkpoint-Inhibitoren	295
8.1.2	DTIC	296
8.1.3	Temozolomid	297
8.1.4	Fotemustin	298
8.1.5	Carboplatin + Paclitaxel	299
8.1.6	Treosulfan + Gemcitabin	301
8.1.7	DCP	302
8.1.8	DVP-Protokoll	303
8.2	Behandlungsprotokolle Lymphome	304
8.2.1	Knosp-Protokoll	304
8.2.2	Liposomal verkapseltes Doxorubicin	305
8.2.3	CHOP-Protokoll	306
8.2.4	Rituximab	307
8.2.5	Leitlinien zu R-CHOP	309
8.2.6	R-CHOP-Protokoll	311
8.2.7	Brentuximab Vedotin	312
8.2.8	Mogamulizumab	313
8.2.9	Denileukin diftitox	314
8.3	Behandlungsprotokoll Merkelzellkarzinom	315
8.3.1	Avelumab	315
8.4	Medikamentenstandards	316
8.4.1	Checkpoint-Inhibitoren: Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab, Avelumab, Atezolizumab	316
8.4.2	BRAF/MEK-Inhibitoren: Dabrafenib/Trametinib	322
8.4.3	BRAF/MEK-Inhibitoren: Vemurafenib/Cobimetinib	324
8.4.4	BRAF/MEK-Inhibitoren: Encorafenib/Binimetinib	326
8.4.5	MEK-Inhibitor-Monotherapie: Binimetinib, Cobimetinib, Trametinib	328
8.4.6	Interferon-alpha (IFN-α)	330
8.4.7	Acitretin	331
8.4.8	Bexaroten	332
8.4.9	Methotrexat	333
8.4.10	Hedgehog-Inhibitoren: Vismodegib, Sonidegib	334
8.5	Checklisten und Dokumentationsbögen	336
8.5.1	Checkliste Erstvorstellung Tumorpatient	336
8.5.2	Hornheider Screeningbogen	337
8.5.3	Distress Thermometer	339
8.5.4	Psychoonkologische Basisdokumentation	340
8.6	Paravasate	342
8.6.1	Substanzspezifische Maßnahmen	342
8.6.2	Paravasat-Dokumentation	343
8.7	Nebenwirkungen der gebräuchlichsten Chemotherapeutika	344
	Serviceteil	355
	Sachverzeichnis	356

Abkürzungsverzeichnis

ACE	angiotensin converting enzyme	CTLA	cytotoxic T-lymphocyte antigen
ACTH	adrenokortikotropes Hormon	CyA	Ciclosporin A
ADCC	antibody dependent cytotoxicity, antikörperabhängige Zytotoxizität	Cyp	Cytochrom p
ADR	adverse drug reaction	d	Tag
ADL	activities of daily life	DC	dendritische Zellen
AFX	atypisches Fibroxanthom	DCP	Diphenylcyclopropenon
AkdÄ	Arzneimittelkommission der Ärztekammer	DFS	disease-free survival
ALL	akute lymphatische Leukämie	DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
ALM	akrolentiginöses Melanom	DHFR	Dihydrofolatreduktase
AME	Arzneimittlexanthem	DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
AML	akute myeloische Leukämie	Diff-BB	Differenzialblutbild
AP	alkalische Phosphatase	DNCB	Dinitrochlorbenzol
ARDS	acute respiratory distress syndrome, akutes respiratorisches Stresssyndrom	DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
AS	Angiosarkom	DTIC	Dacarbazin
ATLL	adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom	EBV	Ebstein-Barr-Virus
ATRA	All-trans-Retinsäure	ECP	extrakorporale Photopherese
AUC	area under the curve	ECT	Elektrochemotherapie
BB	Blutbild	EGFR	epidermal growth factor receptor
BCC	basal cell carcinoma, Basaliom, Basalzellkarzinom	EKG	Elektrokardiogramm
BDCA	blood dendritic cell antigen	ELND	elektive Lymphknotendissektion
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	EMA	epitheliales Membranantigen
Ca	Calcium	EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
C-ALCL	primär kutanes anaplastisches CD30+-großzelliges Lymphom	ERK	extracellular signal-regulated kinase
CBCL	cutaneous B-cell lymphoma; kutanes B-Zell-Lymphom	FACT	Functional Assessment of Cancer Treatment
CGD-TCL	kutanes γ/δ -T-Zell-Lymphom	FSH	follikelstimulierendes Hormon
CK	Kreatininkinase	5-FU	5-Fluorouracil
Cl	Chlorid	GCP	good clinical practice
CL	cutaneous lymphoma; kutanes Lymphom	GFR	glomeruläre Filtrationsrate
CLA	cutaneous lymphocyte associated antigen	GI	gastrointestinal
CLL	chronische lymphatische Leukämie	GIST	gastrointestinale Stromatumoren
CLS	Capillary-Leak-Syndrom; Kapillarlecksyndrom	GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
CML	chronische myeloische Leukämie	GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
CMV	Zytomegalievirus	GPX	Glutathionperoxidase
COX	Cyclooxygenase	Gy	Gray
CR	complete response, komplette Remission	HAART	hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie
CRS	Cytokine-Release Syndrome; Zytokin-Freisetzungssyndrom	HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
CT	Computertomographie	HAMA	humane Anti-Maus-Antikörper
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma; kutanes T-Zell-Lymphom	Hb	Hämoglobin
		HDACI	Histon-Deacetylase-Inhibitoren
		HN	hämatodermische Neoplasien
		HPS	hämophagozytisches Syndrom
		HPV	humanes Papillomavirus

HSV	Herpes simplex Virus	MTX	Methotrexat
HTLV	humanes T-lymphotropes Virus	MUP	melanoma with unknown primary tumor, Melanom mit unbekanntem Primärtumor
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom		
HWZ	Halbwertszeit		
ICH	International Conference on Harmonization	NC	no change
IDO	Indolamin 2,3-dioxygenase	NCAM	NK-cell-associated neural cell adhesion molecule
IFN	Interferon	NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Ig	Immunglobuline	NK-Zellen	natürliche Killerzellen
IL	Interleukin	NM	noduläres Melanom
INR	international normalized ratio	NOS	nicht genauer spezifiziert
irAE	immune-related adverse events	NSAR	nichtsteroidale Antiphlogistika
irRC	immune-related response criteria	NSCLC	non small cell lung cancer
i.t.	intratumoral	NSE	neuronenspezifische Enolase
i.v.	intravenös		
K	Kalium	OPN	Osteopontin
KG	Körpergewicht	ORR	objective response rate
KM	Knochenmark	OS	overall survival
KOF	Körperoberfläche		
KS	Kaposi-Sarkom	pAVK	periphere arterielle Verschluss-krankheit
LAD	Lymphadenektomie	p.o.	per os
LCA	leukocyte common antigen	PCFCL	primary cutaneous follicle center lymphoma, Keimzentrumslymphom, follikuläres B-Zell-Lymphom
LDH	Laktatdehydrogenase		
LH	luteinisierendes Hormon	PCMZL	primary cutaneous marginal zone lymphoma, Marginalzonenlymphom
LiTT	Laser-induzierte Thermotherapie	PCP	Pneumocystis-Pneumonie
LK	Lymphknoten	PCR	Polymerasekettenreaktion
LMM	Lentigo-maligna-Melanom	PD	progressive disease
LyP	lymphomatoide Papulose	PD-1	programmed cell death protein 1
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue	PDGFB	platelet derived growth factor B-chain
MAP	mitogen-activated protein	PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
MCC	Merkel cell carcinoma, Merkel-Zellkarzinom	PD-L1	programmed cell death ligand 1
MCH	mean corpuscular hemoglobin; mittlerer Zellhämoglobingehalt	PDT	photodynamische Therapie
MCPyV	Merkelzell-Polyomavirus	PET	Positronenemissionstomographie
MCV	mean corpuscular volume; mittleres korpuskuläres Volumen	PFS	progression-free survival, progressionsfreies Überleben
MDR	multi-drug resistance	P-HWZ	Plasmahalbwertszeit
MDS	myelodysplastisches Syndrom	PI3K	Phosphoinositol-3-Kinase
MED	minimale Erythredosis	PPAR	peroxisome proliferator activated receptor
MEK	mitogen-activated protein kinase		
MELTUMP	melanocytic tumor of uncertain malignant potential	PR	partielle Remission
MF	Mycosis fungoides	PTHrO	parathyroid hormone-related peptide
Mg	Magnesium	PTT	partielle Thromboplastinzeit
MIA	melanoma inhibitory activity	PUVA	Psoralen-UV-A-Therapie
Mio	Million		
MMF	Mycophenolatmofetil	QTc	korrigierte QT-Zeit
MPD	minimal phototoxische Dosis		
MR	mixed response	R	Rezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie	RAR	retinoid acid receptor, Retinoid-rezeptoren
MTD	maximale tolerable Dosis		
mTOR	mammalian target of rapamycin	RCC	renal cell carcinoma

RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	TACE	transarterielle Chemoembolisation
RFA	Radiofrequenzablation	TdT	terminale Deoxynukleotidyl-Transferase
RFS	rezidivfreies Überleben	TEN	toxisch epidermale Nekrolyse
ROS	reactive oxygen species	TGF	transforming growth factor
RR	Blutdruck	TIL	Tumor-infiltrierende Lymphozyten
RTK	Rezeptortyrosinkinase	TLR	Toll-like-Rezeptor
RXR	Retinoid-X-Rezeptor	TLS	Tumorlysesyndrom
s.c.	subkutan	TNF	Tumornekrosefaktor
SALT	skin-associated lymphoid tissue	TRALI	transfusion related acute lung injury
SCC	squamous cell carcinoma, Plattenepithelkarzinom	TSH	Thyroid stimulating hormone; Thyreoidea-stimulierendes Hormon
SD	stable disease	T-VEC	Talimogen laherparepvec
siRNA	small interfering RNA	TTF	time to treatment failure
SIRS	systemic inflammatory response syndrome	TTP	thrombotische thrombozytopenische Purpura
SIRT	selektive interne Radiotherapie	TTP	time to progression
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom	Tx	Transplantation
SLNB	Sentinel-lymph-node-Biopsie; Sentinel-Lymphknotenbiopsie	UNL	upper limit of normal; oberer Normwert
SLND	Sentinel-lymph-node-Dissektion; Sentinel-Lymphknotendissektion	VEGF	vascular endothelial growth factor
SNB	Sentinel-node-Biopsie	VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
SOD	Superoxiddismutase	VOD	veno-okklusive disease, veno-okklusive Erkrankung
SPTCL-AB	subkutanes pannikulitisartiges α/β -T-Zell-Lymphom	VZV	Varizella-zoster-Virus
SS	Sézary-Syndrom	ZNS	zentrales Nervensystem
SSM	superfiziell spreitendes Melanom		
SSRI	Serotonin-Reuptake-Inhibitoren		
SUSAR	serious unexpected suspected adverse reaction		



Allgemeines

1.1 Definitionen – 3

1.1.1 Studien – 3

1.1.2 Therapieansprechen – 4

1.1.3 Evidenzniveaus – 5

1.1.4 Qualitäts- und Fehlermanagement – 6

1.2 Normwerte und Formeln – 6

1.3 Zulassungen – 7

1.4 Wirkmechanismen der Tumorthapien – 10

1.4.1 Immuntherapien – 10

1.4.2 Zielgerichtete Therapie – 13

1.4.3 Chemotherapeutika – 16

1.4.4 Antiangiogene Therapie – 22

1.4.5 Hormontherapien – 23

1.5 Nebenwirkungen – 24

1.5.1 Spezifische Nebenwirkungen der Immuntherapie – 25

1.5.2 Spezifische Nebenwirkungen der zielgerichteten Therapie – 29

1.5.3 Spezifische Nebenwirkungen der Chemotherapie – 30

1.5.4 Besondere Nebenwirkungen – 34

1.5.5 Therapie in Abhängigkeit von Organfunktion und Nebenwirkung – 34

1.6 Performance-Status – 34

1.7 Vorbereitung und Planung der Tumorthapie – 34

1.8 Schwangerschaft – 38

Literatur – 40

Links – 43

Die medikamentöse Tumorthherapie umfasst die Anwendung und Überwachung der medikamentösen Therapie von Tumorerkrankungen, einschließlich supportiver Maßnahmen und der Therapie auftretender Komplikationen, und sollte nur von darin ausgebildeten und erfahrenen Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden. Vor jeder Therapie sollen der zu erwartende Nutzen, der Ablauf der Therapie, die Risiken und die Nebenwirkungen ausführlich mit dem Patienten besprochen werden. Ebenso soll der Patient informiert sein über mögliche Komplikationen und das Vorgehen bei Komplikationen. Der Patient muss instruiert werden, seine Symptome frühzeitig zu äußern.

Wichtige Fragen, die durch die betreuenden Ärzte zu klären sind, sind dabei:

- Besteht eine gesicherte Indikation für die gewählte Therapie?
- Bestehen keine Kontraindikationen?
- Was ist das Ziel der Therapie: kurativ, adjuvant/neoadjuvant oder palliativ?
- Wurde der Patient über die Therapie sowie alternative Therapiemöglichkeiten informiert ggf. mit einer Patienteninformation und konnte er Fragen stellen? Ist er einverstanden?
- Gibt es Einschränkungen von Organfunktionen bzw. Ko-Morbiditäten (z.B. Autoimmunerkrankungen bei Gabe von Checkpoint-Inhibitoren), die entsprechend berücksichtigt werden müssen (z. B. Niere: Cisplatin, Lunge: Bleomycin)?
- Wie ist die Vorbelastung durch vorangegangene Therapien? Bestehen Nebenwirkungen, die eine Unterbrechung/Dosismodifikation notwendig werden lassen?
- Wie wurden vorangegangene Therapien vertragen? Welche Nebenwirkungen werden erwartet?

Zusätzlich sollte immer vorab geprüft werden, ob der Allgemeinzustand des Patienten und seine Organfunktionen die gewählte Therapie zulassen.

Die medikamentöse Tumorthherapie umfasst eine Vielzahl unterschiedlichster Therapien:

- Immuntherapien (monoklonale Antikörper, zelluläre Therapien, Zytokine, Toll-like-Rezeptor (TLR)-Agonisten)
- Zielgerichtete Therapie (Signaltransduktionsinhibitoren, Tyrosinkinasehemmer, Antikörper)
- Chemotherapie
- Hormontherapie
- Differenzierungsinduzierende Therapie (Retinoide)
- Experimentell: Gentherapie, Vakzination

Behandelbarkeit verschiedener Tumorentitäten

Verschiedene Tumorentitäten unterscheiden sich in ihrer therapeutischen Beeinflussbarkeit durch medikamentöse Tumortherapien:

- **Potenziell heilbare Tumoren** (10–20% aller Tumoren): akute myeloische Leukämie (AML), akute lymphatische Leukämie (ALL), Morbus Hodgkin, aggressives Non-Hodgkin Lymphom (NHL), kleinzelliges Bronchialkarzinom, Hodentumoren, Chorionkarzinom
- **Palliative Therapie mit Verlängerung der Überlebenszeit** (40%): chronische myeloische Leukämie (CML), chronische lymphatische Leukämie (CLL), HNO-Plattenepithelkarzinome, Mammarkarzinom, Ovarialkarzinom, Uteruskarzinom, Prostatakarzinom, metastasiertes Melanom, nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom, Blasenkarzinom, Nierenkarzinom
- **Palliative Therapie ohne Verlängerung der Überlebenszeit** (20%): gynäkologische Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome des Gastrointestinaltrakts, Pankreaskarzinom
- **Nicht deutlich beeinflussbare Tumoren** (20%): ZNS-Tumoren, Leberkarzinom, Schilddrüsenkarzinom

Tab. 1.1 Übersicht über die Entwicklung neuer Therapieansätze in den Phasen von der Präklinik bis zu Post-Marketing Surveillance (Phase IV)

Phase	Beschreibung	Bemerkung
Präklinische Erprobung	In vitro und in Tiermodellen	Erste Daten zur Wirkung und zum Nebenwirkungsprofil; Ziel: maximale tolerable Dosis bei minimaler Mortalität (LD ₁₀ : 10% verstorben) = initiale Dosis für Phase I
I	Erprobung von Sicherheit und Toxizität (oft bei gesunden Probanden; bei Tumortheraeutika an Patienten)	Meist dosiseskalierend Bestimmung der maximalen tolerablen Dosis (MTD) ausgehend von 10% der LD ₁₀ Bestimmung der ct-Kurve (c = Zytostatika-konzentration und t = Applikationsdauer) und Dosierung Für jede Applikationsart/Kombination ist eine gesonderte Phase-I-Studie notwendig
II	Erprobung von Sicherheit und Wirksamkeit an einer begrenzten Zahl von Patienten	Oft proof-of-principle Prüfung des Wirkungsspektrums und der Effektivität. Ansprechrate der Tumorerkrankung wird mit den Kategorien CR (komplette Remission), PR (partielle Remission), minor response, MR (mixed response), NC (no change) und PD (progressive disease) ermittelt
III	Größere randomisierte Studien zur Erprobung von Sicherheit und Wirksamkeit in Patienten; oft doppelblind IIIa vor Einreichung des Zulassungsdossiers IIIb nach Einreichung des Zulassungsdossiers	Erkennung von Nebenwirkungen, die in 1/100 Fällen auftreten Oft als Zulassungsstudien konzipiert mit Standardtherapie (oder Placebo) als Kontrolle
IV	Nebenwirkungserfassung bei Anwendung Post-marketing-Surveillance	Erkennung seltener Nebenwirkungen oder von Nebenwirkungen, die bei bestimmten Komorbiditäten auftreten

1.1 Definitionen

1.1.1 Studien

Medikamente werden im Rahmen von Studien erprobt (Tab. 1.1). Alle Studien müssen von der zuständigen Ethikkommission bewilligt werden. Zusätzlich sollen sie in der EUDRACT-Datenbank der EMA eingetragen werden. Neue Therapien müssen zusätzlich durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. bei biologischen Präparaten (Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bear-

beitete Gewebeprodukte) durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) genehmigt werden. Die Zulassung erfolgt durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA, in der Vergangenheit EMEA).

Good Clinical Practice (GCP) Richtlinien, nach denen Studien durchgeführt werden müssen, damit die so generierten Daten für das Registrierungsdossier eines Heilmittels in EU/USA/Japan genutzt werden dürfen. GCP setzt einen (internationalen) Standard für Sicherheit und Qualität betreffend ethischer und wissenschaftlicher Planung, Durchführung, Dokumenta-

tion und Berichterstattung bei klinischen Prüfungen am Menschen.

1.1.2 Therapieansprechen

Zur Beurteilung des Tumoransprechens werden verschiedene Kategorien beurteilt und im Rahmen von Studien verschiedene Endpunkte gemessen: Bei Tumorerkrankungen sind der Einfluss der Behandlung auf die Überlebenszeit, das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Tumorregression sicher am wichtigsten. Aber auch sekundäre Endpunkte wie Lebensqualität oder die Möglichkeit, die täglichen Verrichtungen (activities of daily life; ADL) ohne Hilfe durchzuführen also die sogenannten ‚Patient-reported outcomes‘ (PRO), nehmen an Bedeutung zu. Eine Aufstellung der verschiedenen gemessenen und errechneten Endpunkte gibt die ► Übersicht.

Endpunkte, die im Rahmen von Studien ausgewertet werden

- Remissionsdauer (time to progression –TTP)
- Disease free survival (DFS)
- Event free survival: Zeit zwischen Diagnosestellung bzw. Therapiebeginn und dem Auftreten neuer Tumormanifestation
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Time to treatment failure (TTF)
- Ansprechrates (Overall response rate, ORR)
- Dauer des Ansprechens (Duration of response, DOR)
- Krankheitskontrollrate (Disease control rate, DCR)
- Überleben (oft in Kaplan-Maier survival curves dargestellt)
 - Mediane Überlebenszeit
 - Überlebensraten (1-Jahres-Überlebensrate, 5-Jahres-Überlebensrate)
 - Overall survival (OS): Zeit zwischen Diagnosestellung bzw. Therapiebeginn und Tod

- Lebensqualität
 - Short-form 36 (SF-36)
 - EORTC QLQ-C30
 - EQ-5D
- Functional Assessment of Cancer Treatment (FACT): Misst multiple Dimensionen der Lebensqualität z. B. physisches, funktionales, emotionales und soziales Wohlbefinden
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): Screening-Instrument für Angst und Depression. Misst auf zwei Unterskalen Symptome von Angst und Depression in der vorangegangenen Woche mit Werten zwischen 0 (kein Unwohlsein) bis 21 (maximales Unwohlsein). Bei einem Wert von >7 auf einer der Unterskalen liegt ein klinisch signifikanter Befund vor.
- Kosten-Nutzen-Relation

Die seitens der Behörden anerkannten Endpunkte können sich unterscheiden und das Gesamtüberleben kann ein schwieriger Read-out sein, wenn auf die untersuchte Therapie andere überlebensverlängernde Therapien folgen. Weiterhin heißt ein signifikanter Unterschied nicht unbedingt, dass er klinisch relevant ist, z.B. im Falle einer Therapie mit Überlebensverlängerung von 2 Wochen, die allerdings zahlreiche Nebenwirkungen mit sich bringt.

Tumorregression

Nach einer Therapiephase wird das Ansprechen hinsichtlich der Tumorregression beurteilt. Hierbei wird der **Remissionsgrad** (complete response – CR, partial response – PR, stable disease – SD, progressive disease – PD) heute meist mittels der **RECIST-Kriterien** beurteilt (Eisenhauer et al. 2009). Während WHO-Kriterien (Miller et al. 1981) den Längs- und Querdurchmesser aller Läsionen, auch der die nicht in zwei Dimensionen messbar sind, beurteilen, werden für RECIST (response evaluation criteria in solid tumors; Therasse et al.

■ Tab. 1.2 WHO- und RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al. 2009)

Tumorantwort	WHO	RECIST
Complete response CR	Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumorparameter für ≥4 Wochen	Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumorparameter für ≥4 Wochen. Verschwinden aller extranodalen Herde, alle LK sind im kurzen Durchmesser <10mm, Tumormarker sind im Normbereich
Partial response PR	Größe (Längs- × Querdurchmesser) aller messbaren Tumoren im Vergleich zur Baseline ≤50% für ≥4 Wochen, keine neuen Metastasen, keine Progression anderer Tumorparameter	≥30% Reduktion der Größe (Längsdurchmesser) aller Target-Läsionen im Vergleich zur baseline ≥4 Wochen, kein Auftreten neuer Läsionen, keine Progression von Non-Target-Läsionen
Stable disease SD	Größe (Längs- × Querdurchmesser) aller messbaren Tumoren im Vergleich zur Baseline 50–125% für ≥4 Wochen, keine neuen Metastasen, keine Progression anderer Tumorparameter	Rückgang um <30% und keine Zunahme >20% der Größe (Längsdurchmesser) aller Target-Läsionen im Vergleich zur Baseline für ≥4 Wochen, kein Auftreten neuer Läsionen, keine Progression von Non-Target-Läsionen
Progressive disease PD	Größe (Längs- × Querdurchmesser) aller messbaren Tumoren im Vergleich zur Baseline >125% für ≥4 Wochen und/oder neue Metastasen und/oder Progression anderer Tumorparameter	Zunahme um ≥20% Größe (Längsdurchmesser) aller Target-Läsionen im Vergleich gegenüber dem besten Resultat und ≥5 mm absolut für ≥4 Wochen und/oder Auftreten neuer Läsionen und/oder Progression von Non-Target-Läsionen

2000) nur Längsdurchmesser der Target-Läsionen (in zwei Dimensionen messbar) gemessen und Non-Target-Läsionen und neue Metastasen beurteilt (■ Tab. 1.2).

Bei Immuntherapeutika kann es aufgrund der induzierten Entzündungsreaktion zu einer Rekrutierung von T-Lymphozyten in den Tumor kommen und damit zunächst zu einer Größenzunahme, der sogenannten Pseudoprogression. Da gemäß RECIST-Kriterien eine Größenzunahme gleichbedeutend mit einem Tumorprogress ist, wurden für Immuntherapeutika wie Ipilimumab neue radiologische Kriterien, die sog. „immune-related response criteria“ (irRC), definiert (O'Regan et al. 2011). So wird nach einer initialen Einstufung als progressive disease nach 12 Wochen die Bildgebung 4 Wochen später nochmals wiederholt, um ein Ansprechen nach initialer Größenzu-

nahme auszuschließen. Interessanterweise kann auch ein radiologischer Tumorprogress histologisch ohne Nachweis von vitalem Tumorgewebe bleiben (Schliep et al. 2018).

Aus den Tumorregressionen einer Studienpopulation ergibt sich die **Ansprechrate** (objective response rate – ORR), also der Anteil von Patienten mit kompletter oder partieller Tumorregression: (CR+PR)/alle behandelten Patienten. Eine neuere Angabe die sog. disease control rate beinhaltet alle Patienten, die keinen Progress zeigten (CR+PR+SD)/alle behandelten Patienten.

1.1.3 Evidenzniveaus

■ Tab. 1.3 gibt eine Übersicht über die Evidenzniveaus und ihre Datenquellen.

Tab. 1.3 Evidenzniveaus und ihre Datenquellen

Evidenz-niveau	Datenquellen
I	Metaanalyse aus kontrollierten Studien oder randomisierte Studie mit niedrigem falsch-positivem und niedrigem falsch-negativem Fehler (hohe Power)
II	Randomisierte Studie oder mindestens eine gut geplante, kontrollierte experimentelle Studie
III	Nicht-randomisierte Studie mit Kontrollgruppe (Fall-Kontroll-Studien); Prä-post-Kohorten
IV	Nicht-randomisierte Studie mit historischer Kontrollgruppe
V	Fallberichte

1.1.4 Qualitäts- und Fehlermanagement

Qualitätsmanagement (QM)

- **Qualität ist die Gesamtheit von Merkmalen eines Gegenstandes/einer Dienstleistung bezüglich seiner Eignung bestimmte Anforderungen zu erfüllen (DIN EN ISO 8402).**

Qualität in der Medizin ist der Grad, zu welchem Gesundheitsdienstleistungen für Individuen oder Populationen die Wahrscheinlichkeit erwünschter Gesundheitsergebnisse erhöhen und mit dem professionellem Wissen übereinstimmen (Institute of Medicine).

Qualität im Gesundheitswesen ist der Grad, zu welchem die Gesundheitsversorgung das Erzielen erwünschter Ergebnisse wahrscheinlicher macht und die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Ergebnisse vermindert, basierend auf dem aktuellen evidenzbasierten Wissen und der Good Clinical Practice.

Qualität kann untergliedert werden in

- **Strukturqualität:** „Die richtigen Voraussetzungen haben“ (apparative und personelle Ausstattung, Medikamente, Infrastruktur)
- **Prozessqualität:** „Das richtige tun“ (adäquate Diagnostik und Therapie gemäß der Leitlinien)
- **Ergebnisqualität:** „Das Ziel erreichen“ (Tumorremission, Vermeiden von Rezidi-

ven, Funktionalität erhalten, Überleben, Lebensqualität)

Fehlermanagement

„Primum nil nocere“ – dem Patienten nicht schaden. Traditionell wurden Fehler bei Individuen gesucht. Im modernen Fehlermanagement sucht man die Fehler im System (Menschen machen Fehler, Organisation, Strukturen und Vorrichtungen müssen diese verhindern).

- **Fehleranalyse (CIRS: critical incident reporting system): Melden von Beinahe-Fehlern und Analyse dieser ermöglicht die Verbesserung der Abläufe.**

Bei der Applikation von nebenwirkungsreichen medikamentösen Therapien ist besonderer Wert auf Sicherheit zu legen. Kann die Gabe aufgrund von Nebenwirkungen erfolgen, in der richtigen, dem Patienten angepassten Dosis (ggf. in Anpassung an die vorab untersuchte Organfunktion), nach korrekter Indikationsstellung und umfassender Aufklärung beim richtigen Patienten?

1.2 Normwerte und Formeln

Während bei Immuntherapien Nebenwirkungen anhand von Anamnese und Untersuchung vor jeder Infusion evaluiert, ggf. behandelt und ggf. die Checkpoint-Inhibitorgabe pausiert werden muss, sind bei Chemotherapien in Ab-

hängigkeit von der Organfunktion ggf. schon bei der ersten Infusion Dosisanpassungen vorzunehmen. Bei Checkpoint-Inhibitoren besteht keine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung, d. h. Dosisreduktionen werden nicht empfohlen. Bei beiden Therapieformen gilt es die Laborwerte sorgfältig zu prüfen.

Normwerte der wichtigsten Laborbefunde

- Bilirubin – 1,0 mg/dl
- CK – 70 U/l Frauen; – 80 U/l Männer
- GOT (ASAT) – 40 U/l
- GPT (ALAT) – 40 U/l
- Kreatinin – 1,5 mg/dl LDH – 90 U/l
- AP – 280 U/l
- TSH – 4 mU/l
- Leukozyten 4000–10.000/μl
 - Neutrophile 2000–6000/μl
 - Lymphozyten 2000–3000/μl
- Thrombozyten 100.000–400.000/μl
- Hb 12–16 g/dl Frauen; 14–18 g/dl Männer

Area under the curve (AUC) Gesamtwirkstoffkonzentration über einen Zeitabschnitt in mg/ml × min. AUC ist einer der wichtigsten Parameter zur Abschätzung der Wirksamkeit und möglicher Nebenwirkungen eines Zytostatikums.

Dosisberechnung Entsprechend einer angestrebten AUC erfolgt die Dosisberechnung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion nach der **Calvert-Formel**:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{angestrebter AUC-Wert} \times (\text{Kreatinin-Clearance} + 25)$$

Je niedriger die glomeruläre Filtrationsrate, desto niedriger wird die Dosis gewählt.

Glomeruläre Filtrationsrate Cockcroft-Gault-Formel zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR):

$$\text{Kreatinin – Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{\text{Konzentration Plasma – Kreatinin (mg / dl)} \times 72}$$

(× 0,85 bei Frauen, sonst × 1)

Die Kreatinin-Clearance wird über den Sammelurin mit Bestimmung der Kreatinin-Konzentrationen in Plasma und Urin und dem Volumen des Urins bestimmt.

$$\text{GFR} = \frac{\text{Konzentration Kreatinin Urin} \times \text{Volumen Urin}}{\text{Konzentration Kreatinin Plasma} \times \text{Zeit}}$$

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht der aktuelle Kreatininwert, sondern die Kreatinin-Clearance maßgeblich zur Dosisanpassung. Bei älteren Patienten wird durch die verminderte aktive Muskelmasse weniger Kreatinin gebildet. Daher kann der Serumkreatininwert, bei verminderter Kreatinin-Clearance normal sein!

! Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Toxizität von Alkylanzien, Platinderivaten, Antimetaboliten und zytotoxischen Antibiotika (Anthracycline, Bleomycin, Etoposid) erhöht.

Körperoberfläche Männer: etwa 1,9 m², Frauen etwa 1,6 m². Vereinfachte Formel nach Mosteller (1987):

$$\text{Körperoberfläche} = \sqrt{(\text{Größe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}) / 3600}$$

1.3 Zulassungen

Gerade in der Dermatologie ist eine Vielzahl der verwendeten Therapeutika nicht für die jeweiligen Indikationen zugelassen. Einen Überblick über die Wirkstoffe und ihre Zulassungssituation gibt **Tab. 1.4**.

Tab. 1.4 Wirkstoffe und deren Zulassungen

Wirkstoff		Zulassung
Immuntherapien		
Atezolizumab (Tecentriq®) Anti-PD-L1-Antikörper		Urothelkarzinom nach Platin-basierter oder statt Platin-basierter Chemotherapie, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) nach Chemotherapie und bei ALK-positiven bzw. EGFR-aktivierenden Mutationen nach zielgerichteter Therapie
Avelumab (Bavencio®) Anti-PD-L1-Antikörper		Merkelzellkarzinom, metastasiertes
Ipilimumab (Yervoy®) Anti-CTLA4-Antikörper		Melanom, metastasiertes oder nicht resezierbares
Cemiplimab (Libtayo®) Anti-PD1-Antikörper		Plattenepithelkarzinom, fortgeschrittenes oder metastasiertes
Nivolumab (Opdivo®) Anti-PD1-Antikörper		Melanom, metastasiertes oder nicht resezierbares als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab; zur adjuvanten Therapie des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion; Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs nach Platin-basierter Chemotherapie; nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC); klassisches Hodgkin-Lymphom, Urothelkarzinom; Nierenkarzinom (RCC)
Pembrolizumab (Keytruda®) Anti-PD1-Antikörper		Melanom, metastasiertes oder nicht resezierbares; zur adjuvanten Therapie des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion; nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC; PD-L1 abhängige Zulassungsindikationen); klassisches Hodgkin-Lymphom, Urothelkarzinom
Talinogen laherparepvec (T-VEC®) Attenuiertes HSV-1-Virus + kodierende Sequenz für GM-CSF		Melanom, metastasiertes oder nicht resezierbares ohne Knochen- Lungen-, Hirnmetastasen oder andere viszerale Beteiligung (IIIB, IIIC, IV M1a)
Zielgerichtete Therapien – Kinaseinhibitoren/small molecules		
BRAF/MEK-Inhibitoren	Dabrafenib (Tafinlar®) BRAF-Inhibitor	Melanom, metastasiertes oder nicht resezierbares mit BRAF-V600-Mutation; nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit BRAF V600-Mutation in Kombination mit Trametinib; zur adjuvanten Therapie im Stadium III nach vollständiger Resektion in Kombination mit Trametinib
	Trametinib (Mekinist®) MEK-Inhibitor	Melanom, inoperables oder metastasiertes mit BRAF-V600E-Mutation, in Kombination mit Dabrafenib; zur adjuvanten Therapie im Stadium III nach vollständiger Resektion in Kombination mit Dabrafenib; nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit BRAF V600-Mutation in Kombination mit Dabrafenib
	Vemurafenib (Zelboraf®) BRAF-Inhibitor	Melanom, inoperables oder metastasiertes, mit BRAF-V600-Mutation
	Cobimetinib (Cotellic®) MEK-Inhibitor	Melanom, inoperables oder metastasiertes, mit BRAF-V600E-Mutation in Kombination mit Vemurafenib
	Encorafenib (Braftovi®) BRAF-Inhibitor	Melanom mit BRAF-V600 Mutation in Kombination mit Binimetinib
	Binimetinib (Mektovi®) MEK-Inhibitor	Melanom mit BRAF-V600 Mutation in Kombination mit Encorafenib

Tab. 1.4 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Zulassung
Imatinib (Glivec®) Inhibitor von bcr-abl, c-KIT, PDGF-R und anderen	Dermatofibrosarcoma protuberans
Pazopanib (Votrient®) Inhibitor von VEGFR, PDGF-R und c-KIT	Weichteilsarkome, nach Progress unter Vorthherapie (nicht alle Typen wurden im Rahmen der klinischen Studie untersucht)
Trabectedin (Yondelis®) DNA-Ligand	Weichteilsarkom, nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid, v.a. Liposarkome und Leiomyosarkome
Vismodegib (Erivedge®) Hedgehog-Inhibitoren	Basalzellkarzinom, metastasiert oder Operation bzw. Radiotherapie nicht geeignet
Sonidegib (Odomzo®)	Basalzellkarzinom, lokal fortgeschrittenes für das Operation oder Radiotherapie nicht in Frage kommt
Zielgerichtete Therapien – Antikörper	
Alemtuzumab (Lemtrada®) Anti-CD52-Antikörper	Multiple Sklerose
Brentuximab Vedotin (Adcetris®) CD30-Antikörper-Konjugat	CD30+ Hodgkin-Lymphom, rezidiertes, refraktäres oder hohes Risiko des Rezidivs; systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL), rezidiertes oder refraktäres
Cetuximab (Erbix®) EGFR-Antikörper	Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich bei lokal fortgeschrittener Erkrankung + Radiatio. Plattenepithelkarzinom rezidivierend und/oder metastasiert + Platin-basierter Chemotherapie
Mogamulizumab (Poteligeo®) Anti-CCR4-Antikörper	Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom (kutanes Z-Zell-Lymphom) nach einer systemischen Vorthherapie
Olaratumab (Lartruvo®) PDGFR-α Antikörper	Weichteilsarkom, inoperables, in Kombination mit Doxorubicin
Rituximab (Mabthera®*) Anti-CD20-Antikörper	Lymphom, follikuläres; CD20-positives diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom in Kombination mit CHOP
Obinutuzumab (Gazyvaro® oder ausserhalb EU Gazyva®) Anti-CD20-Antikörper	Lymphom follikuläres, in Kombination mit Chemotherapie oder in Kombination mit Bendamustin nach Nichtansprechen auf Rituximab oder Progress innerhalb von 6 Monaten nach Rituximab; chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Chemotherapien	
Bleomycin (Bleomedac®)	Plattenepithelkarzinom von Kopf und Hals, äußeren Genitalen; intrapleural bei malignen Pleuraergüssen
Carboplatin	Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich
Cisplatin	Tumoren im Kopf-Hals-Bereich
Dacarbacin	Melanom (850 mg/m ² alle 3 Wochen); Weichteilsarkom; Hodgkin-Lymphom
Docetaxel	+ Cisplatin + 5-FU für die Induktionstherapie bei lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich

■ Tab. 1.4 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Zulassung
Doxorubicin, liposomales (Caelyx®)	Kaposi-Sarkom
Eribulin (Halaven®)	Liposarkom, nach Anthrazyklintherapie
Fotemustin	In Frankreich, Portugal, Österreich, Italien: Melanom
Lomustin (Cecenu®)	Melanom, metastasiertes (70–100 mg/m ² alle 6 Wochen)
Paclitaxel (Taxol®)	Second line Kaposi-Sarkom
Temozolomid (Temodal®)	Glioblastom, maligne Gliome
Vincristin	Maligne Lymphome (Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphome); Rhabdomyosarkom
Vindesin	Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich
* Biosimilars verfügbar	

1.4 Wirkmechanismen der Tumorthapien

Polygene Defekte an Tumorsuppressorgenen, Protoonkogenen und DNA-Reparaturgenen sind ursächlich für die Tumorentwicklung. Dabei können Mutationen, Deletionen und Schwankungen der Anzahl der Genkopien auftreten (Hanahan u. Weinberg 2011). Nur 5–10% der Tumoren sind monogen (z. B. Basaliome bei Gorlin-Goltz Syndrom: PTCH1-Gen, familiäres Melanom: p16).

Der wesentliche Unterschied von Tumorzellen und Normalgewebe liegt in der gestörten Regulation des Wachstums mit erhöhter Proliferation und verminderter Apoptose, im Verlust der Differenzierungsfähigkeit, Veränderungen des Metabolismus und der Fähigkeit zur unkontrollierten Zellmigration (Metastasierung).

Tumorzellen reagieren unzureichend auf intrinsische und oder extrinsische Signale, die die Zellteilung und die Kontaktinhibition kontrollieren.

Bei metastasierten oder nicht operablen Hauttumoren werden aktuell insbesondere Immuntherapien, zielgerichtete Therapien und Chemotherapie eingesetzt. Bei den Immuntherapien sind v.a. die Checkpoint-Inhibitoren zu erwähnen, bei den zielgerichteten Therapien

BRAF- und MEK-Inhibitoren. Die Chemotherapien haben an Wichtigkeit verloren und werden häufig erst eingesetzt, wenn es unter den anderen Therapien zu einer Progression der Erkrankung kommt. Sie könnten aber in Sequenz oder Kombination auch synergistisch mit der Immuntherapie wirken (Kirchberger et al. 2017).

1.4.1 Immuntherapien

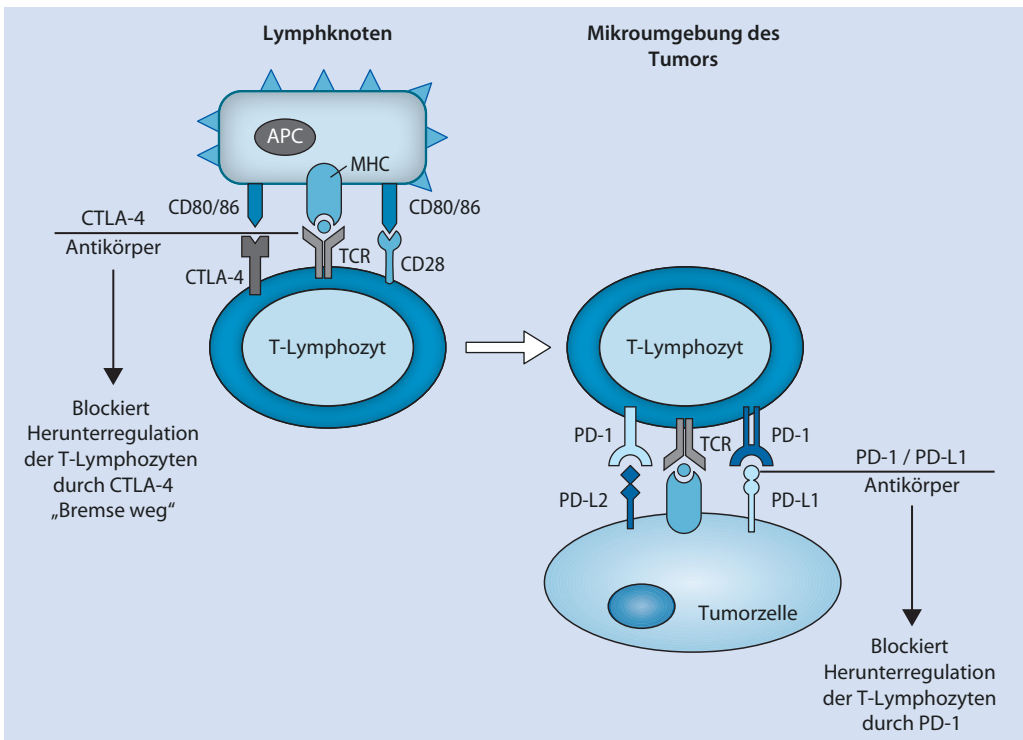
Immuntherapien können spezifisch oder unspezifisch wirken. Bei der spezifischen Immuntherapie wird versucht, T-Zell-medierte Immunantworten gegen tumorassoziierte Antigene oder mutierte Antigene zu induzieren bzw. zu verstärken. Ein Problem der spezifischen Immuntherapien stellt jedoch bislang die Diskrepanz zwischen induzierter Immunantwort und klinischem Ansprechen dar. Die Mechanismen, die die Tumorabwehr trotz Immunantwort insbesondere im Effektorschengel der Immunantwort im Tumormikromilieu unterbinden, werden zunehmend besser verstanden und damit auch beeinflussbar (► Übersicht). Solche **Immun-Escape-/Suppressions-Mechanismen** unterdrücken die Tumorerkennung und Tumorlyse durch das Immunsystem.

Immun-Escape-/Suppressions-mechanismen

- Expression von inhibitorischen Molekülen wie PD-1-Ligand durch Melanomzellen
- Verlust der Expression von HLA-Molekülen oder Tumorantigenen (Erkennungsstrukturen für zytotoxische T Zellen)
- Förderung des Tumorwachstums durch regulatorische T-Zellen (Tregs) und MDSC (myeloid-derived suppressor cells), welche die antitumorale T-Zell-Antwort unterdrücken
- Sekretion immunsuppressiver Zytokine (IL-10, TGF- β)
- Tumorzell-induzierte Apoptose von Effektorzellen (Lymphozyten)
- Fehlende kostimulatorische Moleküle

Bei der unspezifischen Immuntherapie werden vorhandene Immunreaktionen verstärkt bzw. Immun-Escape-Mechanismen antagonisiert. Hier haben die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren die Tumorthherapie revolutioniert mit langanhaltendem Ansprechen und Überlebensverlängerung bei zahlreichen Tumor-entitäten. Mittels dieser Checkpoints wird das Immunsystem reguliert. Hierbei bestehen kostimulatorische wie auch koinhibitorische Signalwege. Während zahlreiche Antikörper, die inhibitorische Checkpoints blockieren, zugelassen sind, befinden sich Antikörper, die kostimulatorische Signalwege aktivieren noch in Studien. Tumoren mit hoher Mutationslast zeigen in der Regel ein besseres Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren.

Anti programmed cell death receptor 1 (PD-1)-Antikörper (Nivolumab, Pembrolizumab) binden an PD-1 und verhindern die Interaktion mit dessen Liganden PD-L1 und PD-L2.



■ **Abb. 1.1** Ansatzpunkte der Immuntherapie mit CTLA-4- und PD-1-Antikörpern. Beide Checkpoint-Inhibitoren intervenieren mit hemmenden Signalen. Während der CTLA-4-Antikörper die frühe Aktivierung fördert, wirken PD-1/PD-L1-Antikörper auf die Effektorphase.

Über die Bindung an PD-1 führen PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen, Tumorzellen oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu exprimiert werden zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Anti-PD-1 führt über die Blockade dieser hemmenden Interaktion zu einer Stimulation der T-Zellreaktion („Bremse weg“) (■ Abb. 1.1). Anti-cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (**CTLA-4**)-Antikörper, wie Ipilimumab greifen ähnlich in die Immunregulation ein, indem sie das inhibitorische Signal, welches über CTLA-4 mediiert wird, unterbinden. Die Kombination einer Therapie mit PD-1-Antikörper und Ipilimumab resultiert in einer verbesserten Anti-Tumor-Aktivität bei metastasiertem Melanom.

Ebenso wirken die programmed death-ligand 1 (**PD-L1**)-Antikörper (Avelumab, Atezolizumab, Durvalumab). PD-L1 kann auf Tumorzellen und/oder tumorinfiltrierenden Immunzellen exprimiert werden und hemmt die antitumorale Immunantwort im Mikromilieu des Tumors. Bindet PD-L1 an die Rezeptoren PD-1 und B7.1 auf T-Lymphozyten und Antigen-präsentierenden Zellen wird die zytotoxische T-Zellaktivität, die T-Zellproliferation und die Zytokinproduktion unterdrückt. Durch Anti-PD-L1 wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben und die antitumorale Immunantwort reaktiviert, ohne dass eine Antikörper-induzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird. PD-L1-Antikörper haben keinen Einfluss auf die PD-L2/PD-1-Interaktion, sodass die PD-L2/PD-1-vermittelten inhibitorischen Signale fortbestehen.

Im Rahmen des **adoptiven T-Zelltransfers** werden autologe oder allogene Effektorlymphozyten, die aus dem Blut oder dem Tumor gewonnen werden, ex vivo expandiert und aktiviert und dann dem lymphodepletierten Patienten zurückinfundiert.

Es stellt sich jedoch zunehmend heraus, dass eine Immuntherapie nur bei Patienten klinische Wirksamkeit entfalten kann, bei denen im Tumormikromilieu eine gewisse T-Zell-Antwort a priori abläuft, d. h. der Tumor nicht komplette Suppression bewirkt hat. Dies scheint für Checkpoint-Inhibitoren und selbst für die adoptive

T-Zell-Therapie zu gelten (bei letzterer gelingt das Anzüchten von tumorspezifischen T-Zellen nur bei einigen Patienten, sodass eine Präselektion stattfindet). Daher werden aktuell in Studien neue Checkpoint-Inhibitoren (TIM-3, LAG-3, u.a.), die Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Toll-like Rezeptor (TLR)-Agonisten oder mit onkolytischen Viren (Talimogen laherparepvec; T-VEC) untersucht.

Talimogen laherparepvec (T-VEC) ist die erste zugelassene **onkolytische Immuntherapie** gegen das Melanom. Das modifizierte Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1), welches kodierende Sequenzen für Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) enthält, wird direkt in Melanom-metastasen gespritzt. Es dringt in Tumorzellen ein und lysiert diese, was zu Antigen-Release und Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen führt und so systemische Effekte hat. T-VEC ist aktuell als Monotherapie beim metastasierten Melanom zugelassen, konnte aber in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren (Ipilimumab oder Pembrolizumab) deren Ansprechraten erhöhen. Zudem wird der Einsatz von T-VEC bei anderen Tumoren, wie Pankreas- oder Leberkarzinom, bzw. Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich geprüft.

Einen anderen Ansatz der zellulären Therapie stellt die **chimeric antigen receptor (CAR)-T-Zelltherapie** dar. Hierbei werden die T-Zellen des Patienten isoliert und ex vivo mit einem künstlichen Rezeptor ausgestattet, dem chimeric antigen receptor (CAR). Die erste CAR-T-Zelltherapie wurde für die Behandlung von aggressiven Formen der akuten lymphatischen Leukämie zugelassen, wobei der CAR gegen CD19 gerichtet ist. In einer Studie zeigten 83% (52 von 63 Patienten), die mit Tisagenlecleucel (Kymriah®) behandelt wurden, eine komplette Remission (Buechner et al. 2017). Eine zweite CAR-T-Zelltherapie (Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®) wurde für Patienten mit groß-zelligem B-Zell Lymphom nach vorherigem Progress unter zwei systemischen Vortherapien in den USA zugelassen.

Andere Ansätze umfassen die **Vakzinierung mit dendritischen Zellen** (Gross et al. 2017;

Schultz et al. 2004; Ridolfi et al. 2011; Besser et al. 2010; Curiel 2013), mRNA und **Peptidvakzinierungen**. Die Zulassung der spezifischen Immuntherapie Sipuleucel-T (Provenge®), einer Vakzine mit dendritischen Zellen zur Anwendung bei Prostatakarzinom, wurde jedoch wieder zurückgezogen. Hierbei wurde mit autologen dendritischen Zellen, die gegen das Tumorantigen (prostata-spezifische saure Phosphatase) gerichtet sind, vakziniert. Interleukin-2 mit Peptidimpfung mit gp100 konnte eine höhere Ansprechrate und ein längeres Überleben bei Melanompatienten zeigen im Vergleich zu Interleukin-2 alleine (Schwartzentruber et al. 2011). IMCgp100, ein löslicher **gp100-spezifischer T-Zellrezeptor** mit anti-CD3 single-chain antibody fragment, hat in ersten Studien bei Patienten mit Uveamelanom überraschend positive Resultate gezeigt (Sato et al. 2018).

Interleukin-2 ist in Amerika im therapeutischen Setting zugelassen und wird in Europa off-label v. a. für die intratumorale Therapie angewendet. **Interferon-α** ist für die adjuvante Therapie zugelassen, obwohl die positive Datenlage sich über die Jahre relativiert hat. Nur bei ulzerierten Primären und bei Mikrometastasen zeigte Interferon-α in Posthoc-Subgruppen-Analysen einen Benefit (Eggermont et al. 2012). Die Anwendung von Kontaktallergenen wie DNCB und DCP, die in der Therapie kutaner Melanometastasen zur Aktivierung des Immunsystems eingesetzt wurden, treten ebenfalls zunehmend in den Hintergrund. Weiterhin zeigte mit dem Imiquimod ein topisch anzuwendender Toll-like-Rezeptor-7 (TLR-7)-Agonist Wirksamkeit beim oberflächlichen Basalzellkarzinom (► Kap. 4.3.1), und in Einzelfallbeschreibungen auch beim Melanom (Steinmann et al. 2000; Spenny et al. 2007). Weitere TLR-7/8 Agonisten (z. B. MEDI 9197) werden im Rahmen klinischer Studien bei verschiedenen Tumorentitäten erprobt.

1.4.2 Zielgerichtete Therapie

Bei der molekularen Untersuchung der Krebsentstehung sind verschiedene Signaltransduktionswege bekannt geworden, welche bei be-

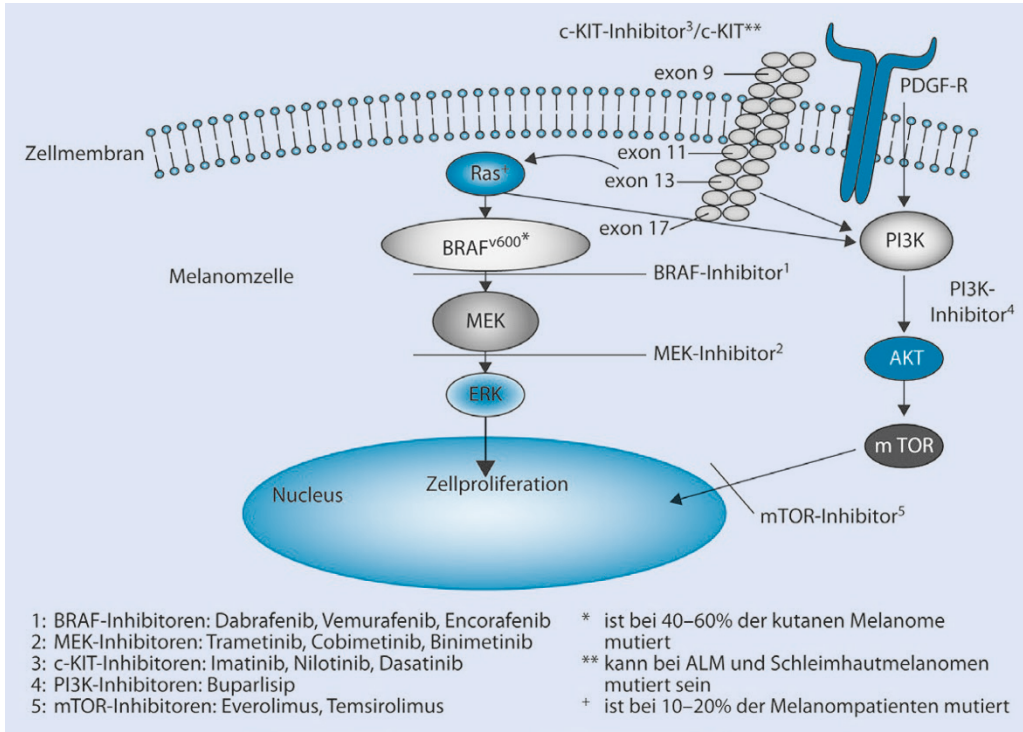
stimmten Krebsformen Mutationen einzelner Moleküle aufweisen. Dadurch kann es zu einer gesteigerten Proliferation kommen, welche durch Neutralisation von Zielmolekülen oder Hemmung der Signalkaskade wieder reduziert werden kann. Eine Hemmung von Signalpräsentation, Signalaufnahme und -transduktion kann mittels blockierender Antikörper, Rezeptorfusionsproteinen, Aptameren, Kinaseinhibitoren wie Proteinkinase-, Rezeptortyrosinkinaseinhibitoren (RTK-Inhibitoren) und MAP-Kinaseinhibitoren, Antisense-Oligonukleotiden und siRNA (small interfering RNA) erfolgen.

Proteinkinaseinhibitoren

Proteinkinasen sind aktuell in der Tumorthherapie wichtige Zielstrukturen. Proteinkinasen sind Enzyme, die ein Protein oder anderes organisches Molekül phosphorylieren. Die Phosphatgruppe wird meist an Serin- oder Threonin-Seitenketten (durch Serin-Threonin-Kinasen) oder an Tyrosinreste (durch Tyrosinkinasen) angehängt. Eine Phosphorylierung führt meist zur Aktivierung des betroffenen Proteins. Proteinkinasen können mit spezifischen oder weniger spezifischen Proteinkinaseinhibitoren gehemmt werden.

Der **RAS/RAF/MEK/ERK-Pathway** ist ein wichtiger Signaltransduktionsweg, der bei Aktivierung die Proliferation von Zellen induziert, sowie Überleben der Zellen und Invasion kontrolliert. Nach Aktivierung der EGF-R-Tyrosinkinase durch EGF oder durch Integrin aus der extrazellulären Matrix kommt es über aktivierende Signale der RAS-GTPase zu GTP-gebundenem RAS. Dieses RAS aktiviert wiederum v. a. RAF und PI3K (Phosphatidylinositol-3-Kinase). Aktiviertes RAF phosphoryliert und aktiviert die MAPK/ERK-Kinase, welche letztlich ERK (extracellular signal-regulated kinase) aktiviert. ERK steuert die Expression zahlreicher Faktoren in Zytoplasma und Nukleus.

Signalkaskaden unterhalb von RAS sind beim Melanom häufig von Mutationen betroffen. Aktivierende RAS-Mutationen finden sich bei etwa 10–20% der Melanome, BRAF-Mutationen bei etwa 40–60%. Medikamente können RAS, RAF, MEK und ERK inhibieren (Fecher



■ Abb. 1.2 Ansatzpunkte der zielgerichteten Therapie bei Melanomen

et al. 2007). Insbesondere wurden Therapien entwickelt, die genau diese mutierten Moleküle hemmen. Das heißt, die Wirkung dieser Pharmaka setzt das Vorhandensein einer Zielstruktur voraus, welche nicht bei allen Erkrankten vorhanden ist. Selektive BRAF-Inhibitoren, wie Vemurafenib, Dabrafenib oder Encorafenib, sind nur bei Vorliegen der BRAF-V600-Mutation (Aminosäureaustausch von Valin (V)) wirksam (da Rocha Dias et al. 2013). Derartige Pharmaka greifen in die Signaltransduktion der Tumorzelle ein und verhindern so die z. B. aufgrund von aktivierenden oder inaktivierenden Mutationen gesteigerte Proliferation (■ Abb. 1.2). Bei Monotherapie mit den BRAF-Inhibitoren kam es oft schnell zu Resistenzentwicklung sowie über eine paradoxe Aktivierung von BRAF-Wildtyp-Zellen z. B. zu ausgeprägten hyperproliferativen kutanen Nebenwirkungen. Durch die Kombination mit MEK-Inhibitoren (Cobimetinib, Trametinib und Binimetinib) lassen sich beide Aspekte verbessern, so dass

die Kombination in der Therapie BRAF-mutierter Melanompatienten Standard ist.

Ein weiterer wichtiger Signaltransduktionsweg ist der **PI3K/PDK1/AKT/mTOR-Pathway**. Dessen Aktivierung erfolgt über RAS und führt zu Zellproliferation, Apoptose, Veränderungen des Zytoskeletts und Chemoresistenz.

Die Multikinaseinhibitoren Imatinib und Nilotinib, die die Kinasen bcr-abl, c-KIT und platelet derived growth factor Rezeptor (PDGF-R) hemmen, sind für die Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie (durch Bcr-Abl-positives Philadelphia-Chromosom) und Imatinib zusätzlich zur Behandlung des Dermatofibrosarcoma protuberans (durch PDGF-R-stimulierendes Fusionsprotein) zugelassen. Gleichmaßen wirken sie, wenn eine Mutation des c-KIT vorliegt und hier sogar spezifisch nur bei Mutationen in bestimmten Exons. Dies ist bei etwa 1% der Melanome (v. a. akrale Melanome, Schleimhautmelanome und Melanome der chronisch licht-exponierten Haut) der Fall.