



fresh up

Innere Medizin

Onkologie/Hämatologie & Impfungen

▷ Inhalt

1. Anämie, Thrombopenie, MDS
Dr. Susanne Rittig, Berlin
2. Multiples Myelom, CLL, Lymphome
Prof. Dr. Norbert Frickhofen, Wiesbaden
3. Therapieprinzipien, Lungenkarzinom
Prof. Dr. Hans-Georg Kopp, Stuttgart
4. HPV, Pneumokokken, Herpes Zooster, Influenza, Covid-19
Prof. Dr. Fred Zepp, Mainz
5. Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Cervixkarzinom, Prinzipien der Supporttherapie
PD Dr. Beyhan Ataseven, Essen
6. Keimzelltumore, Urothelkarzinom, Prostatakarzinom, Nierenzellkarzinom
Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, Hamburg



fresh up

Innere Medizin

▷ Impressum

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg

Prof. Dr. Felix Herth, Heidelberg

Prof. Dr. Lothar Kanz, Tübingen

Prof. Dr. Bernhard Manger, Erlangen

Prof. Dr. Werner A. Scherbaum, Düsseldorf

Prof. Dr. Dr. Stephan Schirmer, Kaiserslautern

Organisation/Veranstalter

wikonect GmbH

Hagenauer Str. 53

65203 Wiesbaden

Tel.: +49 611 204809-0

freshup@wikonect.de

www.wikonect.de

Konzept

Prof. Dr. Christian Ell



Hämatonkologie

Thrombozytopenie 

Anämie 

Myelodysplastisches Syndrom – MDS

Susanne Rittig, Berlin



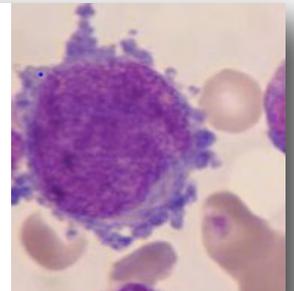
Thrombozytopenie

- Häufiger inzidenteller Blutbildbefund
- Normwerte: **150.000 – 450.000/μl**
 - Großer Referenzbereich
 - Individuelle Schwankung gering
- Schwangerschaftsthrombozytopenie
 - mild bis moderat, meist >70.000/μl
 - **kein Krankheitswert!**
 - Abgrenzung ggü. kritischen Thrombopenien

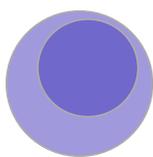


Thrombozytopenie

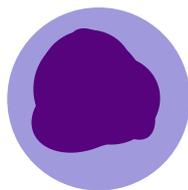
Thrombopoetin: TPO



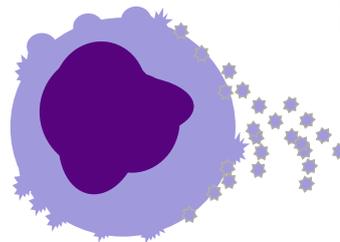
Stammzelle



Megakaryoblast



Promegakaryozyt



Megakaryozyt

Thrombozyten

1/3 aller Thrombozyten befinden sich in der Milz

Abbau durch Monozyten und Makrophagen im retikuloendothelialen System von Leber und Milz



Milz

Lebensdauer 8-10 Tage

Created with BioRender.com



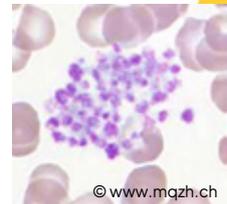
Blutungszeichen



- **Petechien** (abhängige Körperpartien: Beine, bei Bettlägerigen Rücken/sakral)
- „wet purpura“: Schleimhautblutungen
- Hämatomneigung
- **Blutungen:**
 - Epistaxis
 - Hämaturie
 - Hypermenorrhoe
 - GI-Blutung

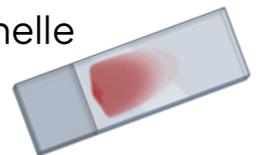


Cave – Pseudothrombozytopenie



© www.mqzh.ch

- **In vitro Artefakt**
- In 15-20% aller thrombozytopenen Patienten
- in-vitro-Aggregation von Thrombozyten durch konventionelle Antikoagulantien (v.a. EDTA und Heparin)
 - falsch-niedrige Thrombozytenwerte
- Im mikroskopischen Differentialblutbild: Thrombozytenaggregate
 - Citratröhrchen (Gerinnung) oder Spezialröhrchen (z.B. „Thromboexact®“ von Sarstedt) verwenden



Pathophysiologie

1. Reduzierte Bildung im Knochenmark

(Megakaryozyten)

- täglich Bildung von ca. 40.000 Thrombozyten/ μl Blut
- Bei erhöhtem Bedarf Steigerung bis ca. 300.000 – 400.000/ μl Blut

2. Zerstörung/Verbrauch

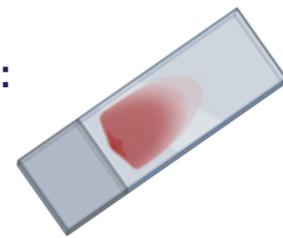
3. „Pooling“ (z. B. in der Milz)



Bildungsstörung I

Hämatologische und onkologische Erkrankungen:

- Myelodysplastische Syndrome
- Leukämien
- Knochenmarksinfiltration: Lymphome, solide Tumore (Karzinose)
- Myelofibrose
- Aplastische Anämie
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- ...



Bei Erstdiagnose
Thrombozytopenie immer
Blutausstrich:
u.a. Dysplasiezeichen,
Blasten?

in der Regel auch Anämie- und Leukozytopenie



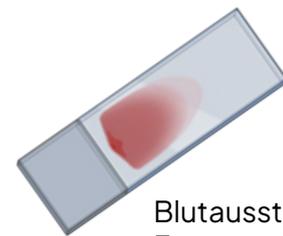
Bildungsstörung II

- **Alkoholismus:** direkt toxisch
- Lebererkrankung (Ort der Thombopoetin-Produktion)
- Malnutrition: Folsäure, Vit. B12: selten isolierte Thrombozytopenie
- Infektionen: **HIV**, HBV, HCV, H. pylori...
- **Medikamente**
- Hereditäre Thrombozytopathie/-penie (Rarität, z.B. TAR Syndrom)

Thrombocytopenia absent radius syndrome

Verbrauch/ Zerstörung

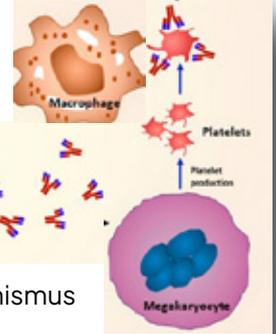
- **Immunthrombozytopenie (ITP)**
- **Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)**
- **Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)**
- **Medikamente**
- **Infektionen**, Sepsis, Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
- HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)
- Autoimmunerkrankungen (Antikörper-vermittelt)
- Posttransfusionspurpura: selten: 1:100.000 Transfusionen



Blutausstrich:
Fragmentozyten???

Created with BioRender.com

Verstärkter Abbau
der Thrombozyten



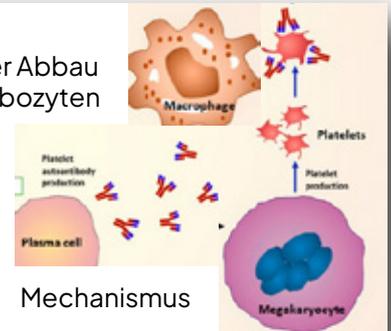
Mechanismus

Immunthrombozytopenie: ITP

- 0,4 Neuerkrankungen pro 10.000/Jahr
- Erworbene Erkrankung, **Ausschlussdiagnose**
- Auto-Immunreaktion gegen Thrombozyten und Megakaryozyten
- Klinik: Blutungszeichen, Fatigue, **AZ meist gut!**
- 80% primär, 20 % sekundär (Lymphome, Autoimmunerkrankungen, Medikamente)
- Bei Kindern häufig Spontanremission, bei Erw. bis 60% chronisch
- **Blutungsrisiko häufig geringer** als bei anderen Erkrankungen mit vergleichbarer Thrombozytopenie
- Cave bei Schleimhautblutungen („wet purpura“), Hämaturie

©Modifiziert, Singh, A. et al, J. Clin. Med. 2021

Verstärkter Abbau
der Thrombozyten



Mechanismus

Immunthrombozytopenie: ITP

- 0,4 Neuerkrankungen pro 10.000/Jahr
- Erworbene Erkrankung, **Ausschlussdiagnose**
- Auto-Immunreaktion gegen Thrombozyten und Megakaryozyten
- Klinik: Blutungszeichen, Fatigue, **AZ meist gut!**
- 80% primär, 20 % sekundär (Lymphome, Autoimmunerkrankungen, Medikamente)
- Bei Kindern häufig Spontanremission, bei Erw. bis 60% chronisch
- **Blutungsrisiko häufig geringer** als bei anderen Erkrankungen mit vergleichbarer Thrombozytopenie
- Cave bei Schleimhautblutungen („wet purpura“), Hämaturie

**Bei Verdacht:
Hämatologische
Abklärung**

©Modifiziert, Singh, A. et al, J. Clin. Med. 2021

ITP – Therapie

- Erst bei Thrombozyten $<30.000/\mu\text{l}$ oder höhergradigen Blutungen
 - **Steroide**, ggf. + intravenöse Immunglobuline
 - Rituximab (CD20 Antikörper)
 - Thrombopoietin-Rezeptor Agonisten (*Stimulation der Bildung*)
 - Romiplostim (Nplate®), Eltrombopag (Revolade®)
→ **Memo: Ziel sind NICHT normale Thrombozytenwerte**
 - Splenektomie
 - Weitere Immunsuppressiva
- Nicht selten Dauertherapie: Patienten sind **infektionsgefährdet**

Thrombotische Mikroangiopathien – TMA

Trias:

1. **Thrombopenie**
2. **Hämolyse:** Bilirubin, LDH; erniedrigtes Haptoglobin, Fragmentozyten
3. **Endorganschaden:** Neurologische Symptomatik, Nierenschädigung



- **Thrombozytopenische Purpura (TTP)**
- **Hämatolytisch-urämisches Syndrom (HUS), u. a.**
- Medikamentös induziert
- Pat. häufig in reduziertem AZ, ggf. Fieber
- ADAMTS13 Aktivität

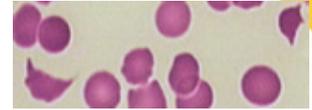
CAVE:
Thrombosen
trotz
Thrombopenie

- Therapie: Plasmapherese, ggf. Immunsuppression, C5-Antikörper (Eculizumab)

Thrombotische Mikroangiopathien – TMA

Trias:

1. **Thrombopenie**
2. **Hämolyse:** Bilirubin, LDH, Erythrozyten, Erythrozytenfremdkörper, Erythrozytenfragmentozyten
3. **Endorganschaden:** Nieren, Hirn, Herz, Schilddrüse, Leber, Lunge, Schilddrüse, Schilddrüse



Notfall: sofortige Einweisung bei Verdacht

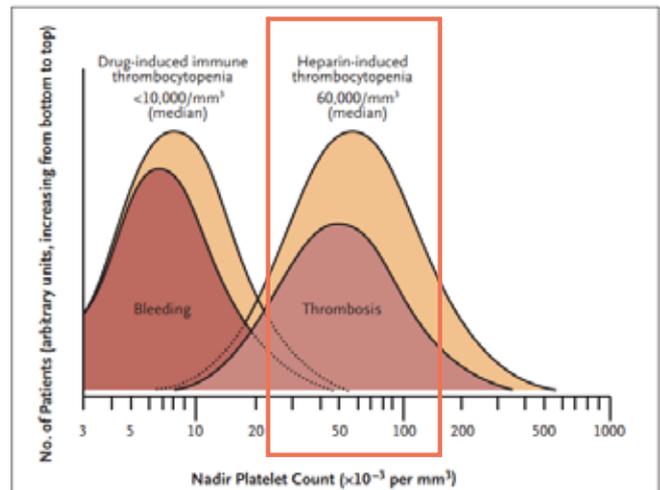
- **Thrombozytopenische Purpura**
- **Hämatolytisch-urämische**
- Medikamentös induziert
- Pat. häufig in reduziertem AZ, ggf. Fieber
- ADAMTS13 Aktivität

CAVE:
Thrombosen
trotz
Thrombopenie

- Therapie: Plasmapherese, ggf. Immunsuppression, C5-Antikörper (Eculizumab)

Heparin-induzierte Thrombozytopenie – HIT

- 0-3% unter Heparin
- 5-14 Tage nach Exposition (bei Re-Exposition früher)
- HIT Typ I: kein erhöhtes Blutungs- oder Thromboserisiko, selbstlimitierend
- **HIT Typ II: immunologisch bedingt**
- **Thrombozytenabfall mild**



Nadir Platelet Counts Shown on a Log₁₀ Scale.

© n engl j med 356;9 march 1, 2007

HIT

- Heparin induziert Antikörper gegen „platelet factor 4“ (PF-4)
→ Thrombopenie + Thrombozytenaktivierung
→ **lebensbedrohliche venöse und arterielle Thrombosen**
(1/3 der Patienten)
- Gelegentlich Anaphylaxie u./o. Nekrose an Einstichstelle
- Heparin **STOP**, Alternatives Antikoagulation: Fondaparinux, Danaparoid, Argatroban
- 4Ts-SCORE: <https://www.mdcalc.com/calc/1787/4ts-score-heparin-induced-thrombocytopenia#why-use>
- → wenn ≥ 4 , dann HIT-Diagnostik

CAVE:
Thrombosen
trotz
Thrombopenie

Infektionen/ Impfungen

- Hepatitis B und C: alle Virusinfektionen, die schwere Hepatitis auslösen:
 - reduzierte TPO-Produktion
- HIV
- Mumps, Varizella, Parvovirus, EBV, COVID-19
 - spontane Remission nach Ausheilung
- Vakzin-induzierte Thrombozytopenie
 - COVID-19 Vektor-basierte Vakzine (AstraZeneca und Janssen) 5-30 Tage nach Impfung
- auch in $<1:30.000$ Impfungen nach MMR
- Bakterielle Infektion/ Sepsis
- Helicobacter pylori
- Leptospirose, Brucellose, intrazelluläre Parasiten: z. B. Malaria



Blutausstrich: Malaria?

Created with BioRender.com

Infektionen/ Impfungen

- Hepatitis B und C: alle Virusinfektionen, die schwere Hepatitis auslösen:
 - reduzierte TPO-Produktion
- HIV
- Mumps, Varizella, Parvovirus B19
 - spontane Remission nach Infektion
- Vakzin-induzierte Thrombocytopenie
 - COVID-19 Vektor-basierte Vakzine (AstraZeneca und Janssen) 5-30 Tage nach Impfung
- auch in <1:30.000 Impfungen nach MMR
- Bakterielle Infektion/ Sepsis
- Helicobacter pylori
- Leptospirose, Brucellose, intrazelluläre Parasiten: z. B. Malaria

Hepatitis und HIV Serologie



Blutausstrich: Malaria?

Created with BioRender.com

Medikamente

1. **Direkte KM-Schädigung:**
 - Zytostatika, Strahlentherapie
2. **immunologisch vermittelt:**
 - Heparine (HIT)
 - Paracetamol, Ibuprofen, Cotrimoxazol, Valproinsäure, Linezolid u.a.
 - Klinik:
 - Bei Erst-Exposition innerhalb von 1-2 Wochen
 - innerhalb weniger Stunden nach Re-Exposition
 - nach Absetzen rasch reversibel
 - **Medikamenten-induzierte thrombotische Mikroangiopathie**
 - **Chinin:** Limptar, Tonic Wasser, Chinin in Mixgetränken
 - Cyclosporin A, Tacrolimus u.a.

Datenbank: <https://ouhsc.edu/platelets/ditp.html>

Medikamente

1. Direkte KM-Schädigung:

- Zytostatika, Strahlentherapie

2. immunologisch vermittelt:

- Heparine (HIT)
- Paracetamol, Ibuprofen, Cotrimoxazol, Valproinsäure, Linezolid u.a.
- Klinik: **Medikamentenanamnese**
 - Bei Erst-Exposition innerhalb von 1-2 Wochen
 - innerhalb weniger Stunden nach Re-Exposition
 - nach Absetzen rasch reversibel
- **Medikamenten-induzierte thrombotische Mikroangiopathie**
 - **Chinin:** Limptar, Tonic Wasser, Chinin in Mixgetränken
 - Cyclosporin A, Tacrolimus u.a.

Datenbank: <https://ouhsc.edu/platelets/ditp.html>

Blutungsrisiko einschätzen

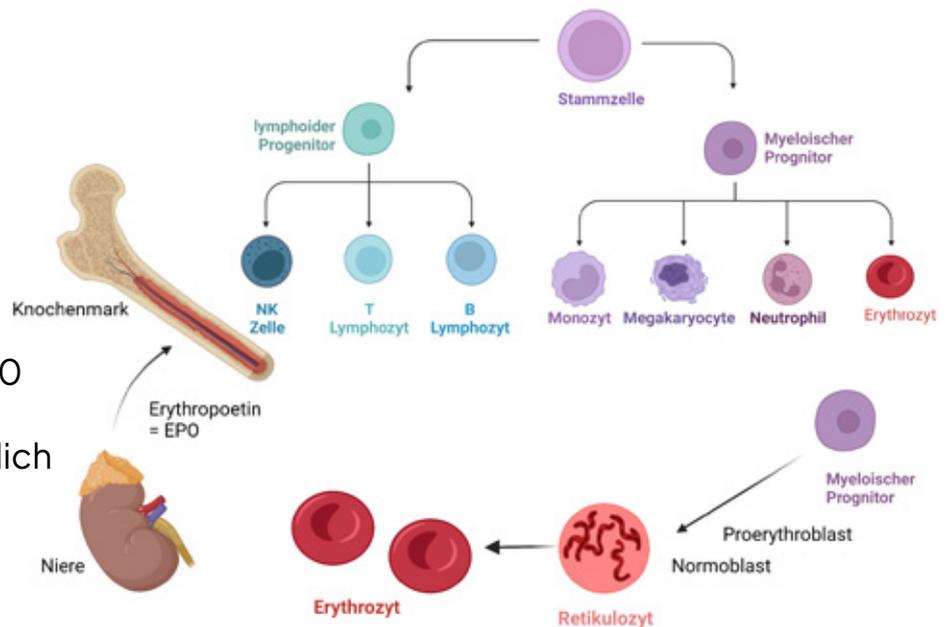
- **Spontane Blutungen:** Thr. $< 20.000/\mu\text{l}$, v. a. $< 10.000/\mu\text{l}$
- **Cave: bei gleichzeitiger Infektion: erhöhter Bedarf**
- Mukosale Blutungen („wet purpura“)
- Hämaturie!!
- frühere Blutungsereignisse?
- Grunderkrankung (Hepatopathie)
- Gerinnungsstörung
- Medikation
- Thrombozytenfunktion (ASS)

- **Antikoagulation:**

- Thrombozytopenie schützt nicht vor Thrombose!
- bei Thr. >50.000/ μ l Antikoagulation je nach Indikation, darunter Abwägung

- **Transfusion:**

- V. a. bei **Bildungsstörung**
- Bei Blutungen
- Vor Eingriffen/Operationen (siehe www.onkopedia.de Thrombozytopenie)
- Prophylaktisch: <5-10.000/ μ l (bei Fieber/raschem Abfall: <20.000/ μ l)
- Cave: fehlender Anstieg nach Transfusion? Alloimmunität; Antikörper gegen HLA-Klasse-I-Antigene \rightarrow HLA-gematchte Konzentrate verwenden
- Bei Verbrauchsstörung: DIC, ITP, TMA: nur bei vitaler Indikation (Blutungen)



- Lebensdauer Ery: 120 Tage
- 1% der Erys wird täglich abgebaut

Anämie

WHO-Definition: Hb < 12 g/dl (Frauen) bzw. < 13 g/dl (Männer)

1. Erniedrigter Hb bei Gesunden:
 - intensive körperliche Belastung (Marsch-Hämolyse), Verdünnung durch erhöhtes Plasmavolumen
 - Schwangerschaft: Erhöhung des Plasmavolumens, tolerabel Hb 10-11g/dl
2. Ausmaß der Anämie korreliert nicht zwangsläufig mit klinischen Beschwerden
3. gleichzeitig Leukopenie, Thrombopenie? → Knochenmark-Prozess, System-Erkrankung

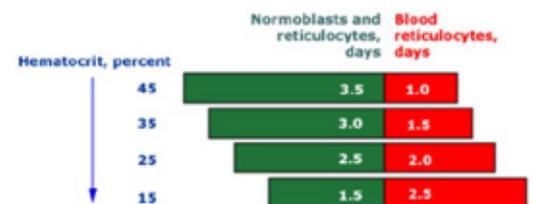
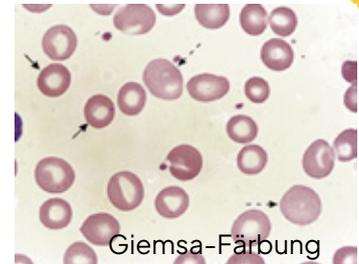
Laborparameter/Indizes

- MCV: durchschnittliches Volumen (Größe) der Erys (ca. 80-100fl)
 - $(\text{MCV in fl} = 10 \times \text{HCT in \%} \div \text{RBC in mio}/\mu\text{l})$
 - Mikro-/normo-/makrozytär
- MCH: durchschnittlicher Hb-Gehalt der Erys (ca. 27-34pg)
 - $(\text{MCH in pg/Zelle} = 10 \times \text{Hb in g/dl} \div \text{RBC in mio}/\mu\text{l})$
 - Hypo-/normo-/hyperchrom
- MCHC: durchschnittliche Hb-Konzentration der Erys (ca. 31,5-26g/dl)
 - $\text{MCHC in g/dl} = 100 \times \text{Hb in g/dl} \div \text{HCT in \%}$
 - Cave: häufig Laborfehler
- RDW - *Red cell distribution width*: Verteilung der Erythrozytengröße
- Bei Anämie verändern sich Hb, Hämatokrit und RBC meist parallel (Ausnahme ausgeprägte Mikrozytose, dann RBC erhöht)

MCV: Mean corpuscular volume
MCH: Mean corpuscular hemoglobin
MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration

Retikulozyten

- Retikulozyten: normal 1-2% der Erys, bei Anämie bis 5-fache Steigerung
- Retis sind größer als Erys
- fehlende zentrale Aufhellung
- Retikulozytenproduktionsindex*: RPI
 - **RPI >3** adäquat bei Anämie
 - **RPI <2** inadequate Antwort auf Anämie (hyporegeneratorisch)



* Häufig angegeben, oder berechenbar aus HCT in % und Retis in %
<https://www.msmanuals.com/de-de/profi/multimedia/clinical-calculator/retikulozyten-produktionsindex>

MCV normal (normozytär)

MCV 80-100 fl

- ACD- Anemia of chronic disease
 - Tumor, Entzündung, Infektion...
- **Blutung (früh):**
 - **Cave: okkulte Blutung!**
- **Renale Anämie:**
 - 5/10.000/Jahr
 - Niereninsuffizienz
 - Erythropoetin-Spiegel erniedrigt oder normal (nicht adäquat erhöht)
- Knochenmark-Prozess
- Medikation (Zytostatika)
- Hypothyreose
- Eisenmangel (früh)



MVC erniedrigt (mikrozytär)

MCV < 80 fl

1. EISENMANGELANÄMIE

2. Hämoglobinopathien, insbesondere Thalassämia minor!

3. ACD: Anemia of chronic disease

- Hypovitaminosen: Vitamin A, B₆, C, D
- Kupfermangel
- Bleivergiftung
- Aluminiumintoxikation
- andere

Eisenmangelanämie

- **Weltweit häufigste Anämie**
- Prävalenz in Europa 5-10%, bei Frauen im gebärfähigen Alter 20% (hier bei fehlendem Hinweis auf andere Anämie zuerst Eisenmangel ausschließen)
- Eisenstoffwechsel
 - Körpergehalt 3-5g, davon 3g Hämoglobineisen
 - Speichereisen Männer 500-1000mg, prämenopausale Frauen 200-400mg
 - Verlust durch Menstruation 25-40mg/Monat
 - Ausgewogene Ernährung: 20-40mg Eisen/d, Resorption 5-10% (2-4mg), bei Mangel 20-30% (bis 12mg)
 - Eisen in Fleisch liegt in 2-wertiger Form vor: bessere Resorption
 - Resorption erfolgt im Duodenum und oberen Jejunum
- Brüchige Fingernägel und Haare, Mundwinkelrhagaden, Atrophie der Zungenschleimhaut mit Dysphagie

Eisenmangel Ursachen

Verlust durch Blutung:

- Menstruation
- Refluxösophagitis, Hernien, Ulcera, Polypen,
- Karzinome, chronische Entzündung, Angiodysplasien, M. Osler, u.a.
- Blutspenden
- Dialyse

erhöhter Bedarf

- Schwangerschaft
- Wachstum
- Hochleistungssport
- Chron. intravasale Hämolyse (mech. Herzklappen)

verminderte Aufnahme

- inadäquate Ernährung:
 - Vegetarisch, vegan
 - Anorexie
- Resorptionsstörung:
 - atrophische Gastritis
 - Achlorhydrie,
 - Magenresektion, bariatrische OP
 - chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
 - Zöliakie, M. Whipple



Eisenmangelanämie – Diagnostik

MCV erniedrigt oder normal + Ferritin erniedrigt
→ Eisenmangel bestätigt

Flowchart s. Skript
oder Onkopedia.de
Eisenmangelanämie

MCV erniedrigt oder normal, aber Ferritin normal oder erhöht

Problem: Ferritin: akute Phase Protein: → CRP?

1. CRP normal: keine Eisenmangelanämie: → Thalassämie (MCV niedrig)?

2. CRP erhöht: **nächstes Problem**

- Löslicher Transferrinrezeptor: sTfR
 - sTfR erhöht: Eisenmangel
 - sTfR normal: Anämie der chron. Erkrankung (ACD)
- Alternativ Transferrinsättigung *

Memo: bei nachgewiesener Eisenmangelanämie **IMMER** Ursachenabklärung

*Rechner: <https://www.labor-gaertner.de/service/berechnungen/transferrin-s-ttigung/>

Therapie

- Bei erniedrigtem Speichereisen Eisensubstitution bei:
 - Schwangerschaft (bei Kinderwunsch Ziel Ferritin 50mg/dl)
 - Dialysepflichtigen Patienten
- Orale Substitution zu bevorzugen:
 - Fe²⁺ Präparate
 - 50-100mg täglich über 4-6 Monate (mind. 3 Monate nach Ausgleich des Hbs)
 - Bessere Resorption bei Nüchtern-Einnahme (1x/Tag, ggf. nur jeden 2. Tag)
 - NW: **Übelkeit, Obstipation**
 - Einnahme vorm Zubettgehen
 - Einnahme nach dem Essen
 - Wechsel auf ein anderes Fe²⁺ Präparat
 - Eisen(III)-Maltol (Feraccru®): bei Unverträglichkeit der Fe²⁺ Präparate, (96 EUR/Monat)
 - Kontrolle nach 14 Tagen:
 - Anstieg Retikulozyten?
 - Hb-Anstieg nach 4 Wochen ca. 2g/dl

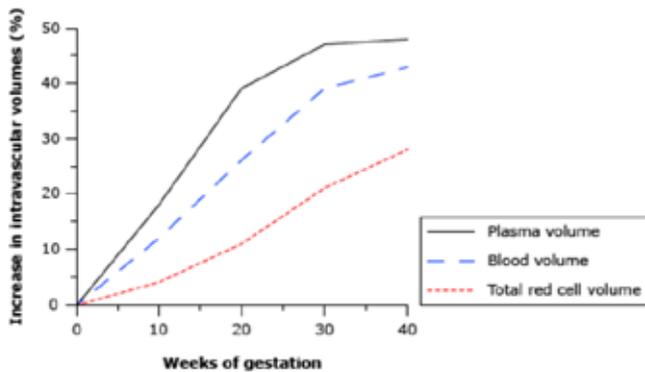
Compliance bei oraler
Eisensubstitution

Therapie

- Intravenöse Präparate mit gutem Sicherheitsprofil
- Anaphylaxie sehr selten!!
- häufig nur 1 Gabe notwendig:
 - Eisencarboxymaltose (Ferinject®)
 - Eisen(III)-Derisomaltose (Monofer®)
- Cave: bei schneller i. v. Gabe: Flush-Symptomatik
- 30min Nachbeobachtung

Memo: Bei (reiner) Eisenmangelanämie i. d. R. keine Transfusion indiziert

Schwangerschaft



- Plasmavolumen und Blutvolumen steigen mehr an als Erys
- Zu Beginn der Schwangerschaft kann Eisenspeicher über Ferritin bestimmt werden
- Als ausreichend geltender Hb:
 - 1. Trimester $\geq 11\text{g/dl}$
 - 2. und 3. Trimester $\geq 10,5\text{g/dl}$
- Eisensubstitution oral, ggf. i. v. (Ferinject, nicht im 1. Trimester)



Anämie der chron. Erkrankung (ACD)

- Zweithäufigste Anämie in Europa
- **meist keine schwere Anämie**
- Tumore, chron. Niereninsuffizienz, rheumatolog. Formenkreis, chron. Infekte ...

Mechanismus: proinflammatorische Zytokine, v.a. IL-6

→ Hepcidinausschüttung (Bildungsort: Leber)

→ Internalisierung und Degradation des Ferroportins

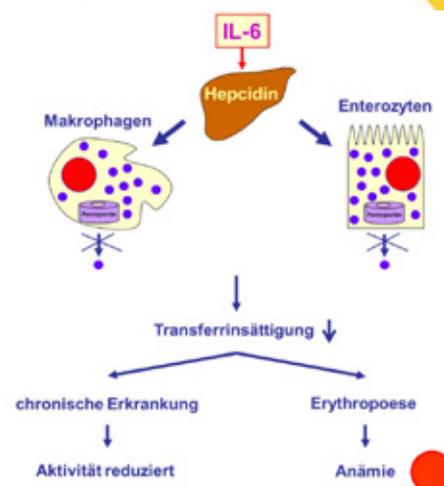
→ Eisen kann nicht aus den Zellen freigesetzt werden

Ziel des Körpers: Eisen entziehen:

- dem Infektionserreger, dem entzündlichen oder malignen Prozess

= Speichereisen vorhanden, aber nicht verwertbar

Eisenverwertungsstörung (relativer Eisenmangel) → **Anämie**



MCV erhöht (makrozytär)

MCV > 100 fl

- Vitamin B12 /Folsäure-Mangel
- hämatologische Erkrankungen:
 - Hämolytische Anämien
 - **Myelodysplastisches Syndrom MDS**
 - Aplastische Anämien
- Retikulozytose (z. B. nach akuter Blutung)
- Chronischer Alkoholismus (milde MCV Erhöhung auch bei Vit B12/Folsäure Substitution)
- Lebererkrankungen
- Hypothyreose
- Medikamente

Megaloblastäre Anämie – makrozytär, hyperchrom

- Vitamin B12/Folsäuremangel:
 - Ernährung (streng vegetarisch, vegan)
 - C2-Abusus
 - Magen Chirurgie
 - Gastritis, perniziöse Anämie
 - H. pylori
 - Chron. entzündliche Darmerkrankungen
 - Anorexie
 - **Medikation:** PPI, Antazida, Östrogene, hormonelle Kontrazeptiva...

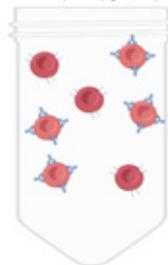
Megaloblastäre Anämie – Mechanismus

- Vitamin B12 und Folsäure essentiell für DNA und RNA Synthese
- Hämatopoese besonders betroffen (schnelle Teilungsrate)
- Meist **Panzytopenie** (milde Leukozytopenie und Thrombozytopenie)
- Inadäquate Retikulozytenzahl (hyporegeneratorisch)
- Knochenmark: Megaloblasten: **ineffektive Hämatopoese**:
 - LDH erhöht
 - Bilirubin erhöht
- **Diagnostik:** Vitamin B12 und Folsäure bestimmen, wenn grenzwertig Homocystein- und Methylmalonatspiegel

Hämolytische Anämie

- Meist rascher Abfall des Hbs
- Anstieg Retikulozyten (RPI)
- Hämolysparameter:
 - Anämie
 - Indirektes Bilirubin erhöht
 - LDH-Erhöhung
 - Erniedrigtes Haptoglobin
- Frage: immun-vermittelt?
 - Coombs-Test

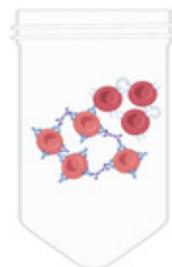
gewaschene Erythrozyten des Patienten mit Membrangebundenen Antikörpern (IgG, C3)



Inkubation mit Coombs-Serum: Antikörper gegen humanes IgG oder C3



positiver direkter Coombs-Test: Agglutination der Erythrozyten



Hämolytische Anämie – Beispiele

Nicht-immun vermittelt:

- Thrombotische Mikroangiopathien: Notfall: Fragmentozyten?
- Angeboren (Thalassämie, G6PD-Mangel, Sichelzellanämie ...)
- Infektionen (Malaria...)
- Verbrennung
- Mechanisch (Herzklappenersatz, Marschhämoglobinurie)
- Gift (Schlangen-/Spinnenbisse)

Immun-vermittelt:

- autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) durch Wärme-Antikörper
- AIHA durch Kälte-Antikörper
- Medikamenten-induziert
- Transfusionszwischenfälle



AIHA durch Wärme-Antikörper

- Hämolyseparameter
- Direkter Coombs-Test positiv
- 75% aller AIHA
- Ausgelöst durch:
 - Non-Hodgkin-Lymphome (meist niedrig-maligne, z.B. CLL)
 - Autoimmunerkrankungen (SLE)
 - nach Infekten (häufig bei Kindern)
 - In 75% idiopathisch

Therapie:

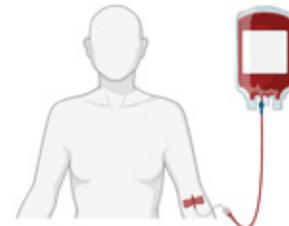
- Behandlung der Grunderkrankung
- Kortikosteroide: 1-2mg/kg KG/d Prednison (Ansprechen bei 80%)
- Intravenöse Immunglobuline
- Rituximab
- Splenektomie



Anämie im Alter

- Anämieverteilung Geschlechter:
 - <50 Jahre: Frauen>Männer
 - >75 Jahre: Männer>Frauen
- Ätiologie:
 - 1/3 Eisen, Folsäure, B12-Mangel
 - 1/3 ACD (Tumor, chron. Entzündung, Niereninsuffizienz)
 - 1/3 Rest: u.a. MDS; Multiples Myelom, Osteomyelofibrose etc.

Transfusion



Created with BioRender.com

- Bei symptomatischer Anämie, strenge Indikationsstellung: **nicht direkt abhängig von Hb** (teilweise gute Adaptation)
- Hämatologisch-onkol. Patienten: Hb <8g/dl: Indikation zur Transfusion prüfen!!
- Komorbiditäten beachten (KHK)
- Aufklärung!
- Immer Bedside-Test (ABO-Identität des Empfängers am Krankenbett prüfen)
- Wenn kein Notfall erst mal 1 Erythrozytenkonzentrat: Symptomatik gebessert?
- **Faustregel:** Hb-Anstieg um 1-2g/dl pro Erythrozytenkonzentrat



@<http://www.medtro.de/>

Fallbeispiel – Anämie

- 85-jähriger Mann stellt sich im August 2021 beim Kardiologen vor
- Rasch zunehmende **Leistungsminderung und Dyspnoe**
- **Weitere Diagnosen:**
 - Vorhofflimmern, Frequenzkontrolle β -Blocker
 - KHK, Z. n. ACVB und DES-Implantationen
 - Arterieller Hypertonus
 - Chron. Niereninsuffizienz, GFR 58 ml/min
 - Refluxösophagitis; Hiatushernie

Stationäre Einweisung

→ kleines Blutbild

Hb 8,4 g/dl
(1 Jahr zuvor 12,3 g/dl)
MCV 107 fl
MCH 36,5 pg



Fallbeispiel – Anämie

- Vitamin B12 und Folsäure: normwertig
- Bilirubin: gesamt 4,5 mg/dl
direkt 1,5 mg/dl
indirekt 3,0 mg/dl
- LDH: 560 U/L
- Haptoglobin: < 0,1 g/L

- **Hämolysezeichen**
- Direkter Coombstest positiv
→ AIHA mit Nachweis von Wärme-Antikörpern
- Weitere Diagnostik: sekundäre AIHA?
 - Knochenmarkpunktion: Hyperzelluläres hämatopoetisches Knochenmark mit einer massiv gesteigerten, links verschobenen Erythropoese
 - Kein Hinweis auf Autoimmunerkrankung

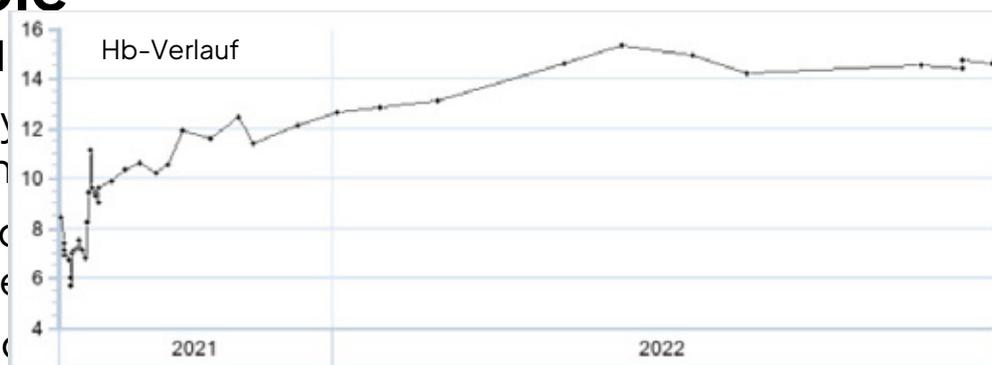


Therapie

- Prednisolon 100mg i. v., dann p. o. fortgeführt
- 2 Erythrozytenkonzentrate bei Hb 6,9g/dl und kardialer Vorerkrankung
- Nach 2 Monaten schrittweise Reduktion auf 30mg/d, nach etwas über 6 Monaten Prednisolon abgesetzt
- Hb stabil ohne Hämolysezeichen

Therapie

- Prednisolon
- 2 Erythrozytenkonzentrate bei kardialer Vorerkrankung
- Nach 2 Monaten schrittweise Reduktion auf 30mg/d, nach etwas über 6 Monaten Prednisolon abgesetzt
- Hb stabil ohne Hämolysezeichen



Myelodysplastisches Syndrom – MDS

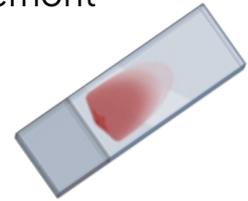
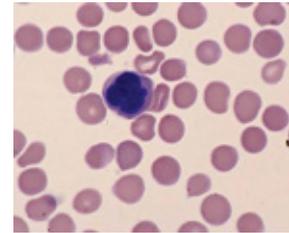
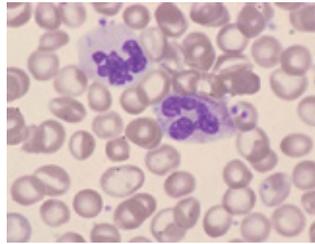
- Inzidenz 8000-10000 Neuerkrankungen jährlich
- Bei >70-jährigen Inzidenz: >30/100.000
- Häufigste maligne Bluterkrankung in Deutschland
- Klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle: Akkumulation von **genetischen Schäden** (chromosomale Aberrationen, Mutationen)
→ **Dysplasien (Zellen nicht funktionstüchtig) und Zytopenien**
- Gefahr des **Übergangs in akute myeloische Leukämie**
- Autoimmunphänomene in ca. 20% (Vaskulitis, Arthritis, Hämolyse)

Wann dran denken?

- Ältere Patienten
- häufig Zufallsbefund (vor OPs etc.)
- meist führend Anämie
- oft Bi- /Trizytopenie, ca. 25% präsentieren mit Thrombozytopenie
- 1/3 präsentiert mit rez. Infekten (bronchopulmonal)
- **MCV meist erhöht**
- **Risikofaktoren:**
 - Bestrahlung und/oder Chemotherapie (V. a. Alkylantien: Lymphom- oder Mamma-Ca. Therapie) = sekundäres MDS (10% der Fälle!)
 - Benzolexposition (Tankstelle, Flughafen, Maler und Lackierer)

Diagnostik

- Differential-Blutbild:
 - Anämie, ggf. Bi- oder Trizytopenie
 - **MCV normal bis erhöht**
 - RDW meist erhöht
- Retikulozyten: **hyporegenerativ**: erniedrigt oder inadäquat erhöht
- LDH
- Ferritin, Vit. B12, Folsäure
- Erythropoetin
- Ausstrich: Dysplasiezeichen
- **Knochenmarkpunktion**: Zytologie, Histologie, **Zyto- und Molekulargenetik**, Immunphänotypisierung



Klassifikation

1. WHO Klassifikation: kompliziert!! (Dysplasien, Zytopenien, Blasten etc.)
2. Scores:
 - Karyotyp
 - Zytopenien
 - Blastenanteil
- Risiko des Übergangs in AML
- Prognose: 0,8 bis 8,8 Jahre Überleben
- Einteilung in **Niedrigrisiko und Hochrisiko**
→ Davon abhängig Therapie

Therapie Niedrigrisiko MDS

- ggf. **watch and wait** (keine symptomatischen Zytopenien)
- Supportive Therapie: **Transfusion, Infektionsprophylaxe, Chelator-Therapie**
- Erythropoetin s.c. (40 000 IE/Woche), wenn EPO-Spiegel inadäquat
- Ggf. allogene Stammzelltransplantation: einziger kurativer Ansatz
- Selten: Luspatercept, Lenalidomid, Immunsuppressiva

Therapie Hochrisiko-MDS

- Hohes Risiko für Übergang in akute Leukämie
- Supportive Therapie: Transfusion, Infektionsprophylaxe, Chelator-Therapie
- Allogene Stammzelltransplantation: kurative Ansatz
- Chemotherapie
- Azacytidin (Vidaza®; hypomethylierend):
 - 75 mg/m² an 7 Tagen subkutan, Wiederholung alle 28 Tage, bis zum Progress
 - langsamer Wirkeintritt
 - ambulant durchführbar

Vidaza®



Einstichstellen



Fallbeispiel

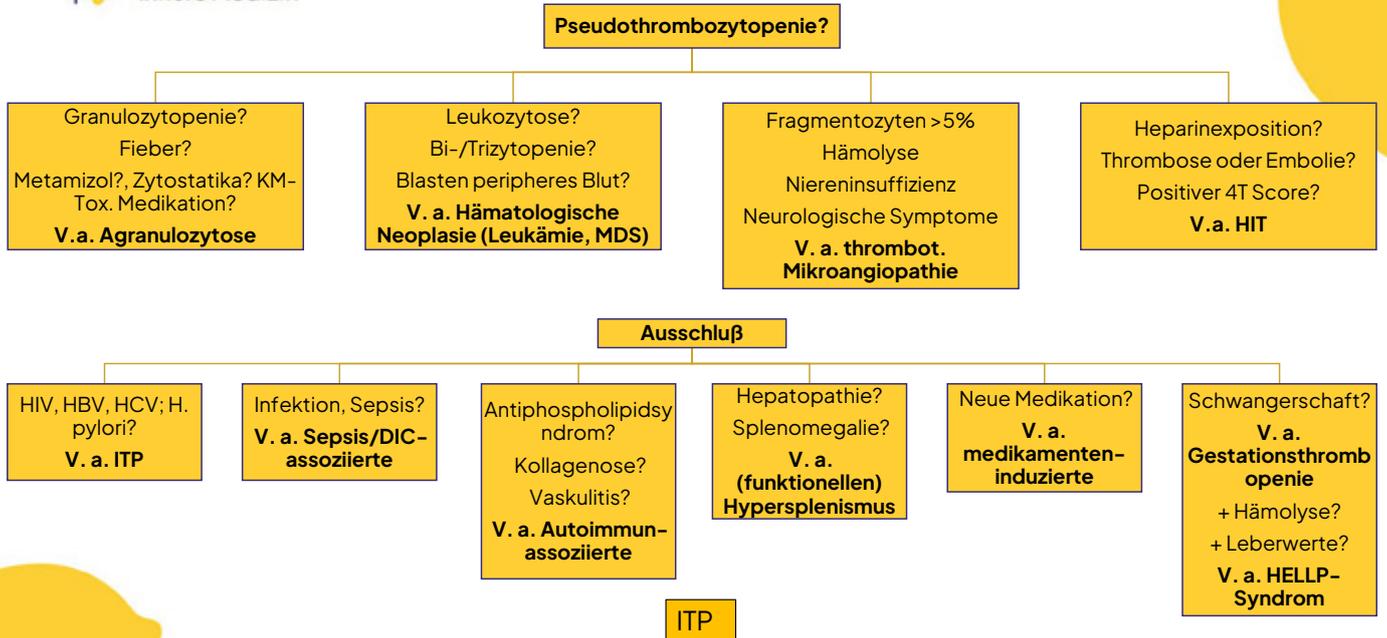
- 75-jährige Patientin wegen Anämie von 9,8g/dl zum Hämatologen überwiesen 09/2014
- Initiales Labor:
 - Leukozyten 4070/μl, Hb 9,6g/dl (MCV 99,0 fl), Thrombozyten 182/nl,
 - RPI: 0,84 → hyporegenerativ
 - Vitamin B12 und Folsäure normal, kein Hinweis auf Eisenmangel
 - Keine Hämolysezeichen
 - Gastros-, Koloskopie: unauffällig
- Knochenmarkpunktion von Pat. abgelehnt → **watch and wait (w&w)**
- Im Verlauf langsam zunehmende Anämie, jetzt **makrozytär** 09/2016
- **w&w, Bluttransfusionen**

Fallbeispiel

- Zunehmender Transfusionsbedarf
- 08/2019 Knochenmarkpunktion: Zytologie: Trilineäre Dysplasie, > 5 % Blasten, Ringsideroblasten >15 %
→ **MDS mit Ringsideroblasten und Mehrliniendysplasie**
- **Laut Score Hochrisiko:** prognostiziertes Überleben von **1,6 Jahre**
→ Einleitung einer Therapie mit **Vidaza®**



- Bis 04/2021 ambulante Therapie; Pat. zu Hause mit Unterstützung der Familie und Pflegedienst
- gramnegative Sepsis, Patientin auf Palliativstation verstorben: **1,8 Jahre nach Therapieeinleitung, 6,5 Jahre nach Erstvorstellung wegen Anämie**



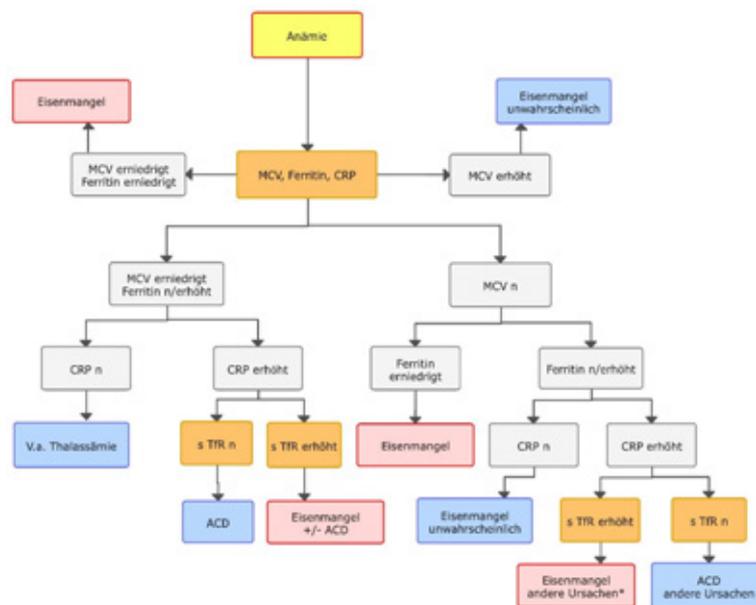
Thrombopenie – Risiko Thrombose!

- Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)
 - Vakzin-induzierte thrombotische Thrombozytopenie (VITT)
 - Antiphospholipid Syndrom (APS)
 - Disseminierte intravaskuläre Koagulation (DIC)
 - Thrombotische Mikroangiopathie: TTP, HUS
 - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
- **trotz Thrombopenie Thrombosen möglich!**

CAVE:
Thrombosen
trotz
Thrombopenie

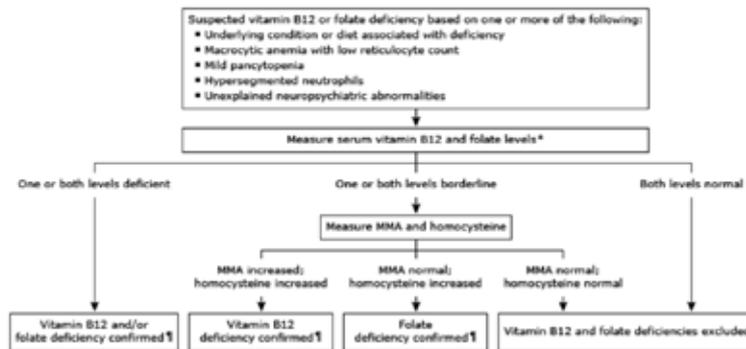
- Befund bestätigen: Pseudothrombozytopenie (bis 0,1% aller Pat.)?
- Schweregrad?
- Blutungszeichen: Petechien, Schleimhautblutungen, Epistaxis, Hämaturie?
- Bildungsstörung: weitere Zellreihen betroffen? (KM-Prozess) oder Verbrauch?
- Mikroskopisches Blutbild (Ausstrich)
- HIV und HCV Serologie
- Cave bei raschem Abfall (Vorwerte?)
- **Akut gefährdende Diagnosen:**
 - hämatologische Neoplasien (häufig Bi- oder Trizytopenie)
 - toxischer Knochenmarkschaden (häufig Bi- oder Trizytopenie)
 - Thrombotische Mikroangiopathie: Hämolyse, Niere, neurolog. Symptome
 - ITP
 - HIT-II
 - HELLP (Schwangerschaft)
- altersabhängige Gefäßfragilität, Komorbidität, gerinnungshemmende Medikation beachten

CAVE: Thrombosen trotz Thrombopenie

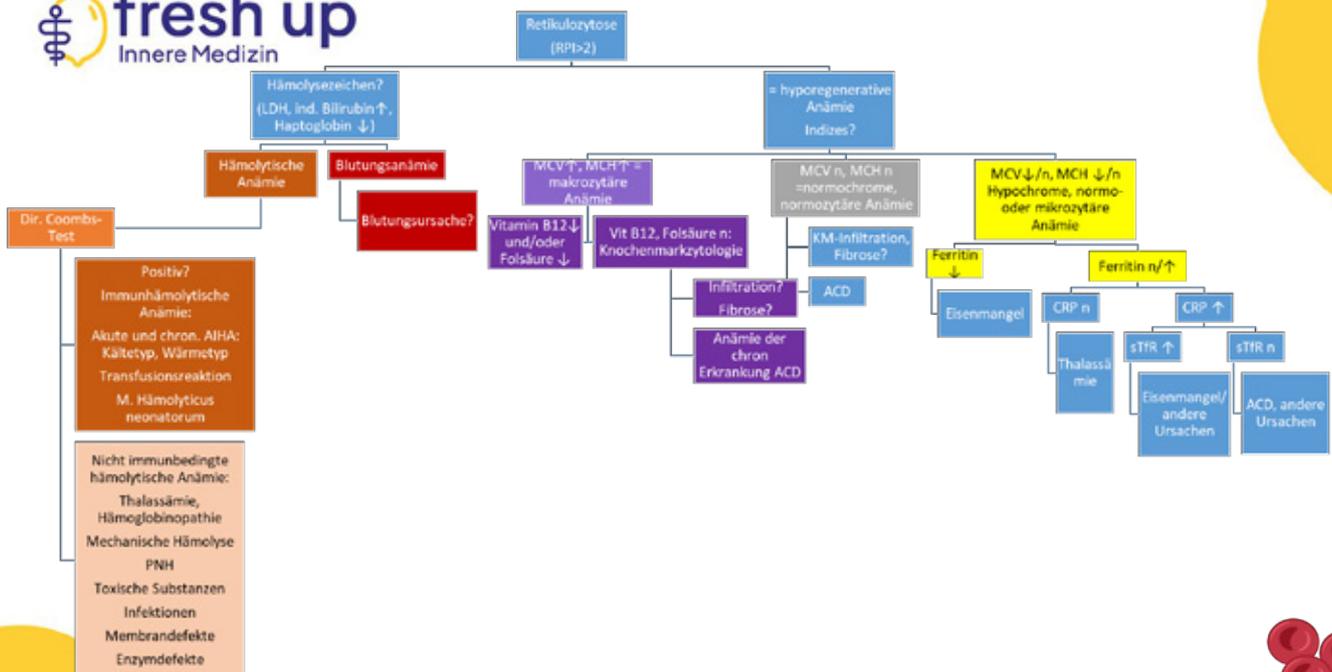


Vitamin B12/Folsäuremangel – Diagnostik

Diagnostic testing for suspected vitamin B12 or folate deficiency



@Uptodate.com

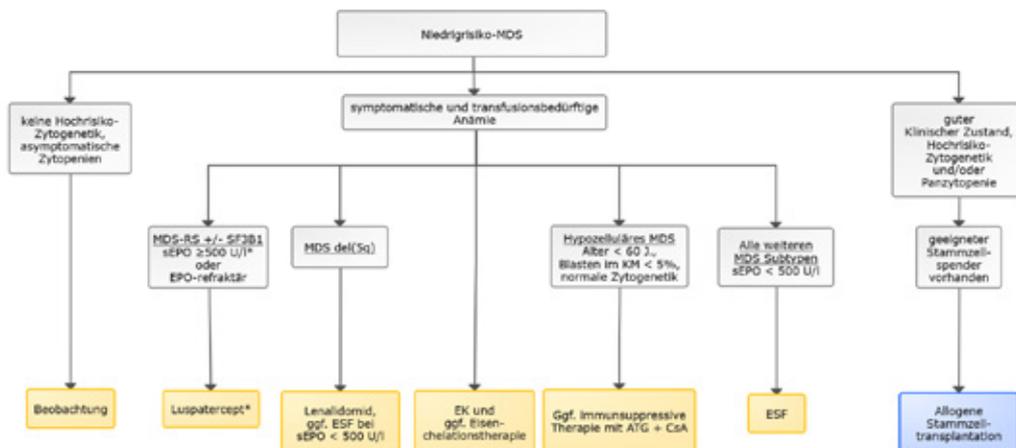


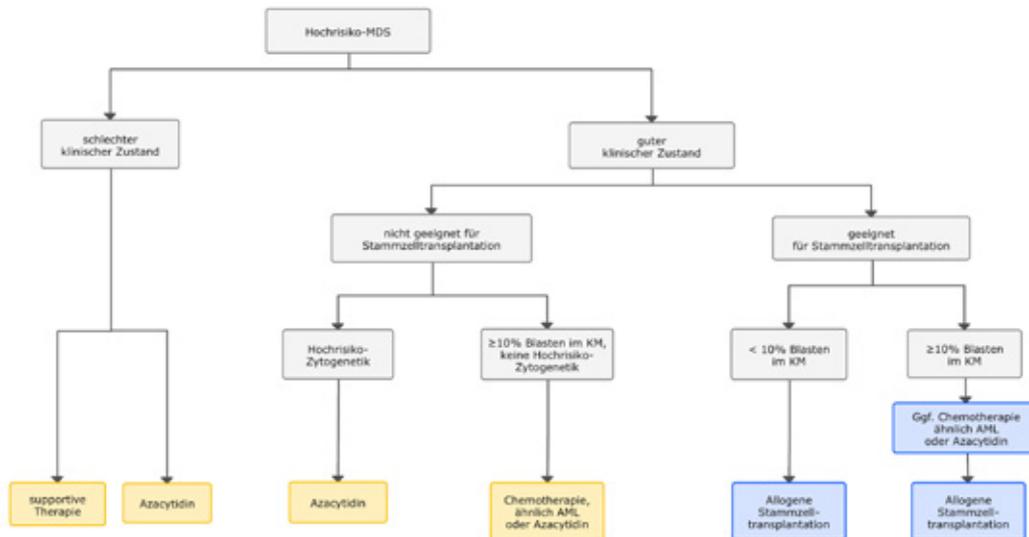
Take home message – Anämie

- Anamnese, Familienanamnese, Präsentation
- Blutbild mit Erythrozytenindizes:
 - MCV <80fl: Eisenmangel, Thalassämie, ACD
 - MCV >100fl: Vit B12, Folsäuremangel, Medikamente, MDS, Hepatopathie, Hämolyse
 - MCV n: Blutung, ACD, KM-Erkrankung, Genese multifaktoriell?
- RPI: adäquate Retikulozytose oder hyporegenerativ?
- Ferritin kann als Akut-Phase-Protein trotz Eisenmangelanämie normal bis erhöht sein:
 - Dann: Transferrinsättigung, sTfR hilfreich
- Leber, Nierenwerte
- Hämolyseparameter: LDH; ind. Bili, Haptoglobin → cave: AIHA? TMA?
- Bi- oder Trizytopenie: Knochenmark-Erkrankung?
- Cave: thrombot. Mikroangiopathie: Hämolyse plus Thrombozytopenie
- Eisenmangelanämie und ACD häufige Anämieformen in Europa



Therapie





Take home message – MDS

- Häufig Zufallsbefund: Anämie, ggf. Bi-/Trizytopenie
- Meist ältere Patienten mit Komorbiditäten
- Anämiesymptome, Infekte, selten Blutungen
- Viele Subtypen mit sehr unterschiedlicher Prognose (low-risk vs. high-risk)
- Genetik spielt prognostisch und therapeutisch zunehmend eine Rolle
- Gefahr: Übergang in akute Leukämie, dann sehr schlechte Prognose
- Therapie:
 - watch and wait
 - EPO
 - **Transfusionen**
 - **Azacytidin (Vidaza)**
 - Für wenige: allogene Stammzelltransplantation (kurativ)



Hämatologie und Onkologie

Multiplles Myelom, CLL, Lymphome

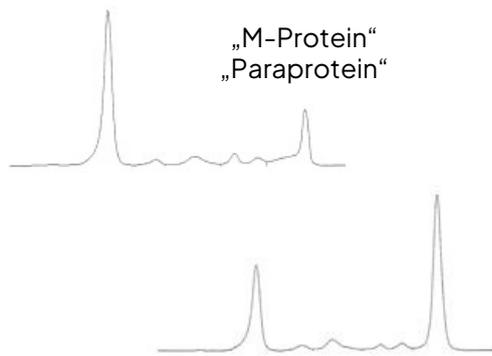
Norbert Frickhofen, Wiesbaden



Multiples Myelom

- Basiswissen
- Diagnostik
- Therapie

Typisch für den Verdacht



- Knochenschmerzen (ca. 60%) durch Sinterungen oder Frakturen, v.a. der Wirbelsäule
- Fatigue (ca. 40%)
- Hyperkalzämie (<10%)
- Infektneigung (ca.10-20%) durch Neutropenie und Antikörpermangel
- Gewichtsverlust (ca. 25%)
- Schäumender Urin und Nierenfunktionsverschlechterung

Bildquelle: N. Frickhofen, C. Schindel

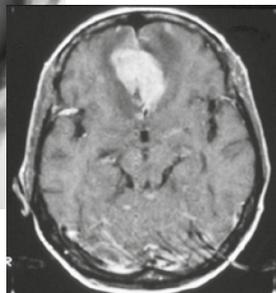
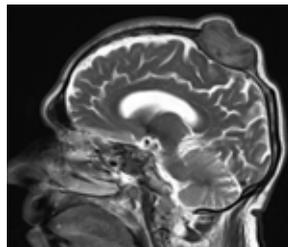
modifiziert nach Onkopedia.com/de – Multiples Myelom

Typisch für den Verdacht



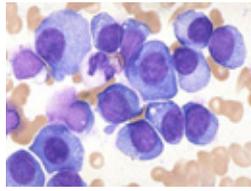
Bildquellen: N. Frickhofen / Helios HSK Wiesbaden

... aber auch anders



Bildquellen: N. Frickhofen / Helios HSK Wiesbaden

Diagnose



Klinische Chemie (Li-Heparin-Plasma)	
Na ⁺	129
K ⁺	5,3
Ca ²⁺	2,87
Chol	109
Cr	5,80
eGFR nach CKD-EPI	7
Harnstoff-N	120
GOT (ASAT)	16
LDH	382

Bildquelle: N. Frickhofen und S Boedecker-Lipps

Klonale Plasmazellen zyto-/histologisch (irgendwo, klassisch $\geq 10\%$ im Knochenmark) *

plus

mindestens ein „Myelom-definierendes Ereignis“ (MDE):

- Endorganschaden (CRAB-Kriterien)
 - Hyperkalzämie (C) oder Niereninsuffizienz, GFR < 40 ml/min (R) oder Anämie (A) oder ≥ 1 Knochenläsion (B)
- Zeichen der Malignität (SLiM-Kriterien)
 - $\geq 60\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark (S) oder Quotient freier Leichtketten ≥ 100 (klonale Leichtkette ≥ 100 mg/l) (Li) oder > 1 Knochen(mark)läsion im MRT, ≥ 5 mm (M)

*Sonderformen: 15% nur Leichtketten, 1-3% asekretorisch

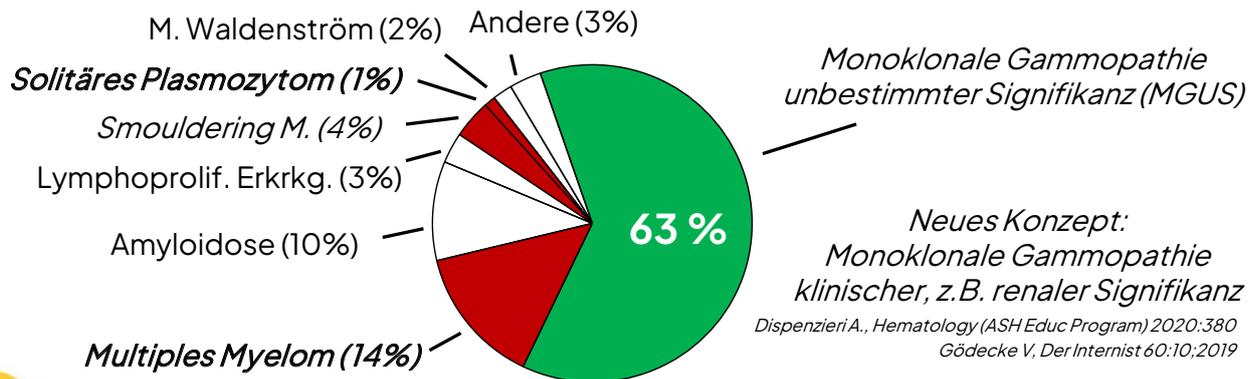
IMWG-Kriterien, Rajkumar SV et al, Lancet Oncol 15:e538;2014

Differentialdiagnosen Multiples Myelom

- Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)
- Schwelendes Myelom (smouldering myeloma)
- Solitäres Plasmozytom
- Plasmazell-Leukämie

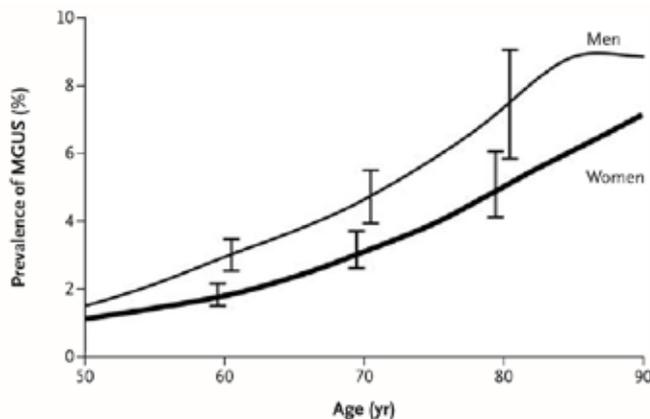
- Andere Erkrankungen mit M-Protein wie M. Waldenström, Amyloidose, Autoimmunerkrankung u.a.

MGUS = wichtigste DD bei M-Protein



Mayo-Klinik, 1149 Pat., 1998 (R.A. Kyle, 1999)

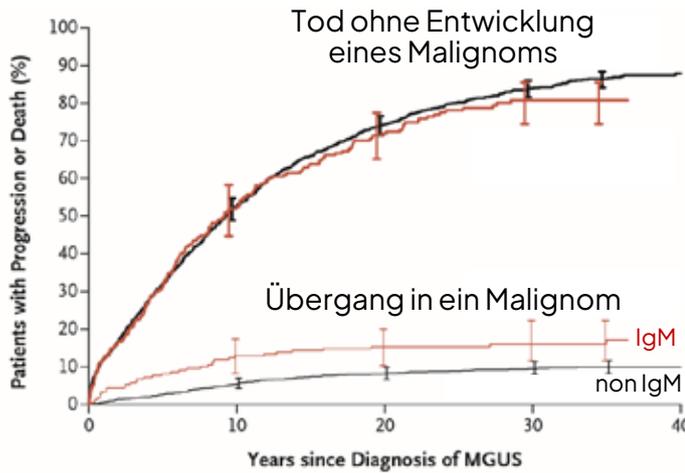
MGUS ist häufig



Prävalenz von MGUS in USA:
- 5,3 % im Alter von 70 Jahren
- 7,5 % im Alter von 85+ Jahren

Kyle R., NEJM 2006; 354: 13

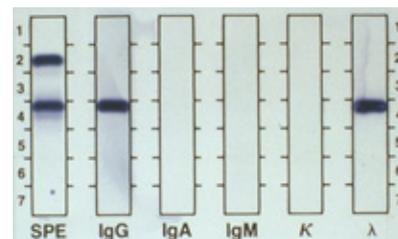
Meist Tod ohne Progression in Myelom MGUS Transformation in Myelom ca. 1%/Jahr



- Progressionsrisiko von MGUS:
- 10 % nach 10 Jahren
 - 18 % nach 20 Jahren
 - 28 % nach 30 Jahren
 - 36 % nach 40 Jahren
 - Tod konkurriert mit Progress!

Kyle R., NEJM 2018; 378: 241

Diagnostik M-Protein

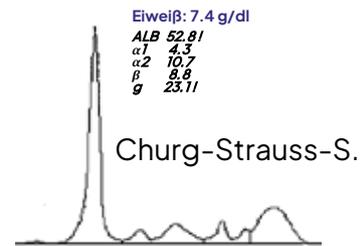
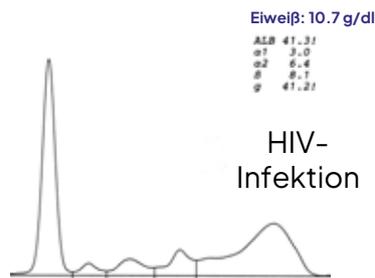
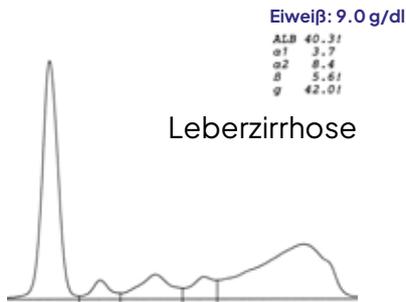


Elektrophorese: V.a. M-/Paraprotein \Rightarrow Immunfixation: IgG-lambda
Zusätzlich Analyse der freien (nicht an Schwerketten gebundenen) Leichtketten

Zusätzlich Laboranforderung „Immunglobuline IgG, IgA, IgM“
Warum? Sekundärer Ig-Mangel („Immunparalyse“), Menge M-Protein (?)

Kapillarelektrophoresen
Bildquelle: N. Frickhofen und C. Schindel

Diagnostik M-Protein vs. polyklonale Ig



Immunfixation jeweils „polyklonal“ („negativ“)

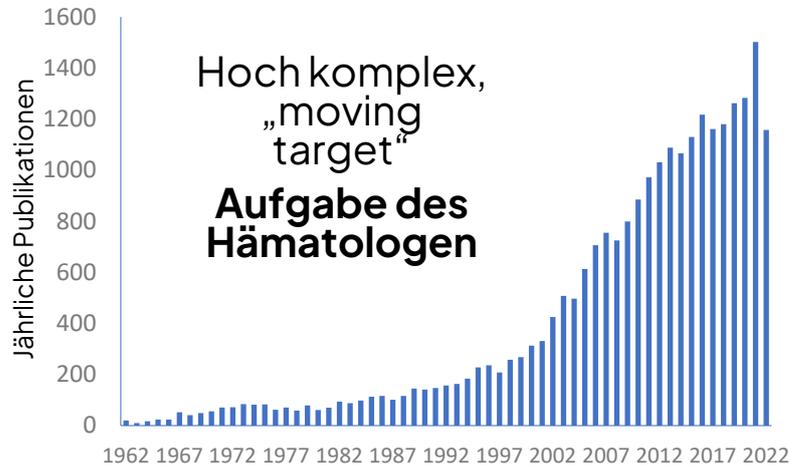
Stadieneinteilung nach R-ISS

- Stadium I** β_2 -Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl und Zytogenetik Standardrisiko* und LDH \leq oberer Normwert
- Stadium II** Weder Stadium I noch Stadium III
- Stadium III** β_2 -Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l und Zytogenetik Hochrisiko oder LDH $>$ oberer Normwert

* Keine *del(17p)*, *t(4;14)*, *t(14;16)*

R-ISS = Revised International Staging System. Palumbo A, JCO 33:2863;2015

Therapie



(("multiple myeloma"[All Fields])AND(("drug therapy"[All Fields])OR("transplantation"[All Fields])), 25.11.2022

Therapie-Prinzipien

Ist der Patient therapiefähig und will er eine Therapie?

Ja ↓ Nein → Palliativversorgung

Patient geeignet für Hochdosis-Tx und Transplantation?

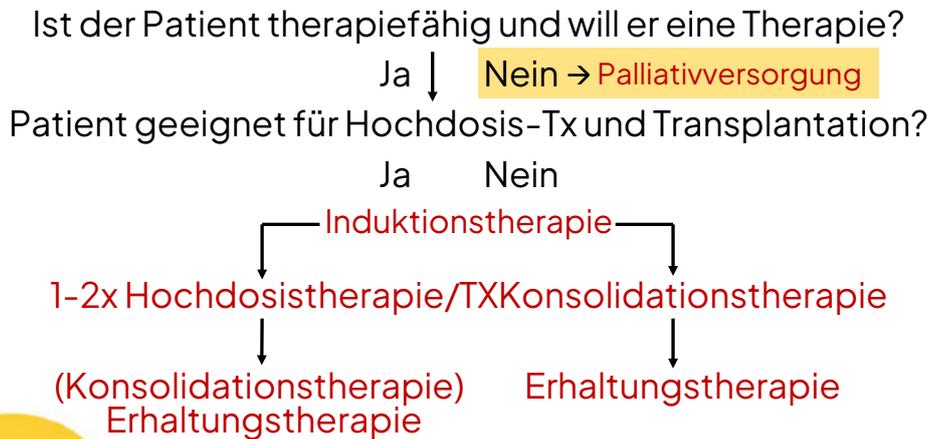
Ja Nein



Komorbidität?
Zulassung?
Studien?

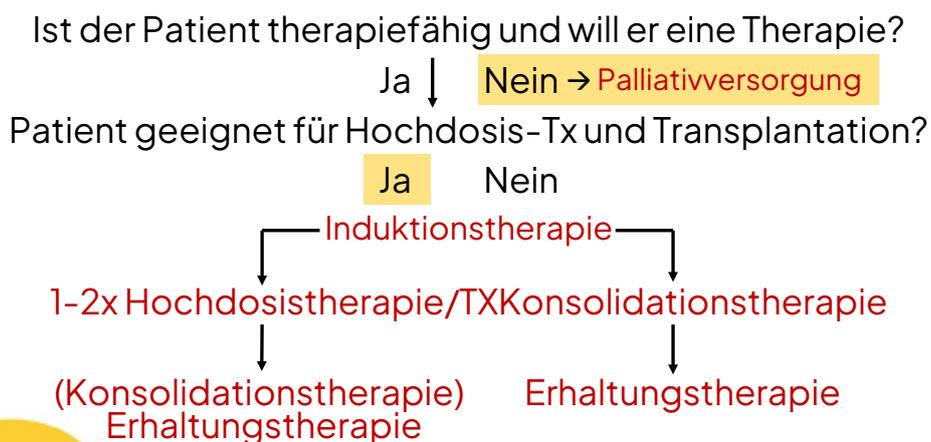
...

Therapie-Prinzipien



Komorbidität?
 Zulassung?
 Studien?
 ...

Therapie-Prinzipien



Komorbidität?
 Zulassung?
 Studien?
 ...

Therapie-Prinzipien

Ist der Patient therapiefähig und will er eine Therapie?

Ja ↓ **Nein → Palliativversorgung**

Patient geeignet für Hochdosis-Tx und Transplantation?

Ja **Nein**

Induktionstherapie

1-2x Hochdosistherapie/TXKonsolidationstherapie

(Konsolidationstherapie)
Erhaltungstherapie

Erhaltungstherapie



Komorbidität?
Zulassung?
Studien?

...

Therapie-Prinzipien

Ist der Patient therapiefähig und will er eine Therapie?

Ja ↓ **Nein → Palliativversorgung**

Patient geeignet für Hochdosis-Tx und Transplantation?

Ja **Nein**

Induktionstherapie

1-2x Hochdosistherapie/TXKonsolidationstherapie

(Konsolidationstherapie)
Erhaltungstherapie

Erhaltungstherapie

Zugelassene Substanzen

Immunomodulatory drugs (IMiDs) z.B. Lenalidomid
 Proteosominhibitoren z.B. Bortezomib
 CD38-Antikörper z.B. Daratumumab
 Histondeacetylase-Inhibitoren z.B. Panobinostat
 Zytostatika z.B. Melphalan, Cyclophosphamid
 Kortikosteroid Dexamethason

**3/4fach Kombi Standards
Erstlinie**



24.03.2019

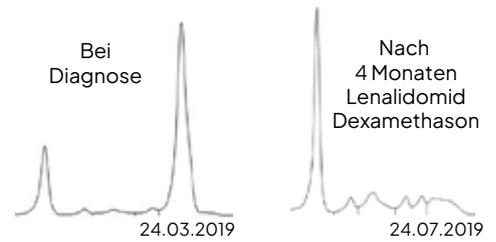
Bei Diagnose



24.07.2019

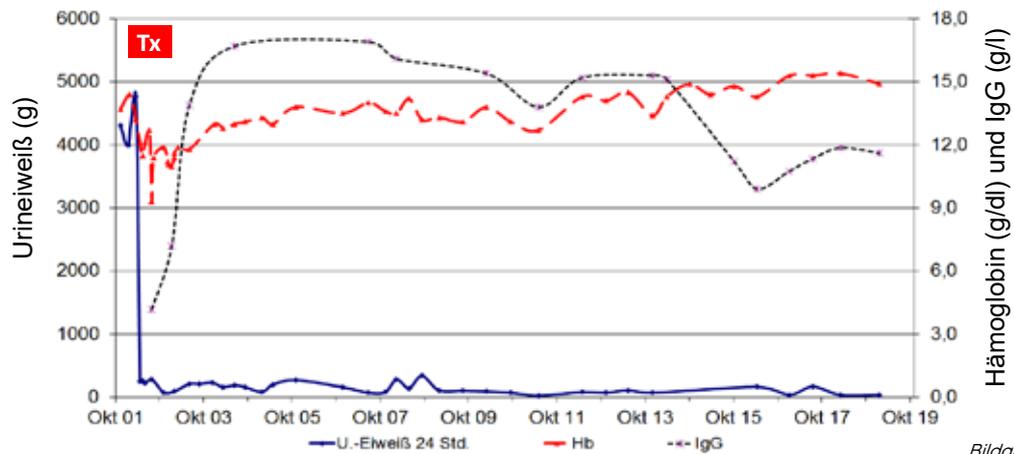
PR unter Therapie

70-jähriger Mann
Multiples Myelom
ISS III



Bildquellen: N. Frickhofen / Helios HSK Wiesbaden

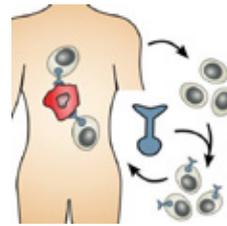
50-jährige Frau mit Kappa-Leichtketten-Myelom
Induktion und autologe Tandem-Transplantation 08/02 und 11/02
mindestens 18 Jahre in Remission!



Bildquelle: N. Frickhofen

Was gibt es Neues ?

- Antikörper-Zytostatikum-Konjugat (ADC)
z.B. Belantamab Mafodotin
- Bispezifische monoklonale Antikörper¹
z.B. Teclistamab (BCMA-CD3)²
- CART-Zellen³ hoch effektiv
bei ausgewählten Patienten



Bildquelle:
wissenschau.de



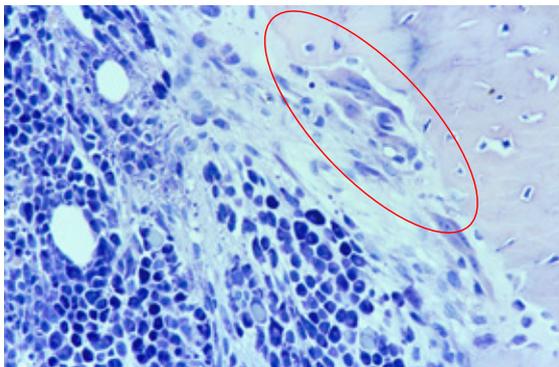
Bildquelle: Time

² - Bispecific T Cell Engager (BiTE)

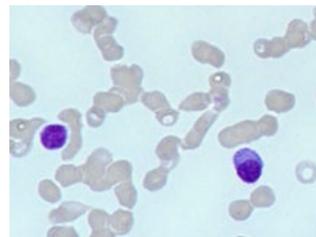
¹ - in Deutschland 02/23 nicht zugelassen

³ - Chimeric Antigen Receptor T-Lymphozyten

Supportive Therapie



**Knochenschutz mit
Bisphosphonat oder Denosumab**



**Anämie
mit ESA¹
korrigieren**



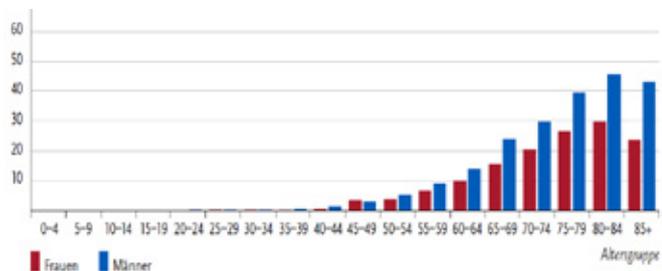
**Nierenprotektion mit
ACEi/ARB, (?) SGLT2-Hemmer**

Bildquelle: N. Frickhofen
¹ESA = Erythropoese-stimulierende Substanzen

Das Wichtigste

- Verknennung von Knochen-, v. a. Rückenschmerzen!
Bei atypischer Präsentation → M-Protein- / Paraprotein-Diagnostik:
 - Elektrophorese und freie Leichtketten
 - Unauffällig → Differentialdiagnostik
 - V. a. M-Protein → Immunfixation, Immunglobuline, ... ? → Hämatologe/in
 - Gibt es Organschäden (CRAB) oder Zeichen der Malignität (SLiM)?
 - Nein → Verlaufskontrolle, wahrscheinlich MGUS (DD SM) → Verlaufskontrollen
 - Ja oder bei Unsicherheit → ! Hämatologe/in zur DD und Therapie
- Aufgabe des betreuenden Arztes: Mithilfe bei supportiver Therapie, Erkennung von Therapie-Nebenwirkungen (z.B. Infektionen und Thromboembolien) und Hinweisen auf eine Progression

Fazit für die Praxis



Myelom-Patienten sind unverändert
mehrheitlich unheilbar.

Deutliche Fortschritte in der Therapie,
(lebensverlängernd und Symptom-kontrollierend)
lassen viele Patienten lange und gut mit der Krankheit leben.

Aktuelle Übersicht: [van de Donk NWCJ, Lancet 397:410;2021](#)

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

- Basiswissen
- Diagnostik
- Therapie

Typisch für den Verdacht



Auffälliges Labor, v.a. Lymphozytose und Anämie

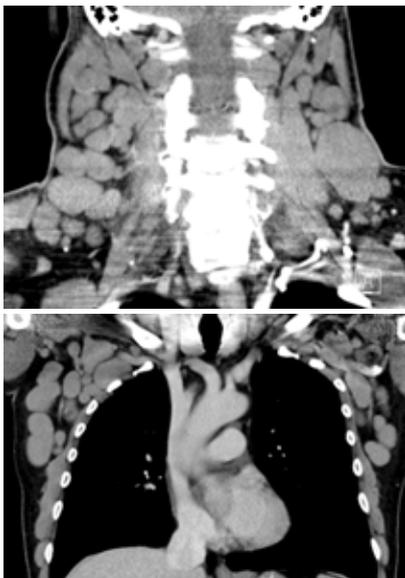
Hodgkin-Lymphom

- klassisches Hodgkin-Lymphom
- lymphozytenprädominantes HL

Non Hodgkin-Lymphome, 80 % B-Zell / 20 % T-Zell

- indolente Lymphome (früher „niedrig maligne“)
 - lymphozytisches Lymphom, nodal oder leukämisch („CLL“)
 - follikuläres Lymphom
 - Marginalzonenlymphom, Mantelzelllymphom... (15 Subtypen*)
- aggressive Lymphome (früher „hoch maligne“)
 - diffus großzelliges Lymphom und Varianten
 - mediastinales B-Zelllymphom, Burkittlymphom... (16 Subtypen*)

**WHO-Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue 2017*

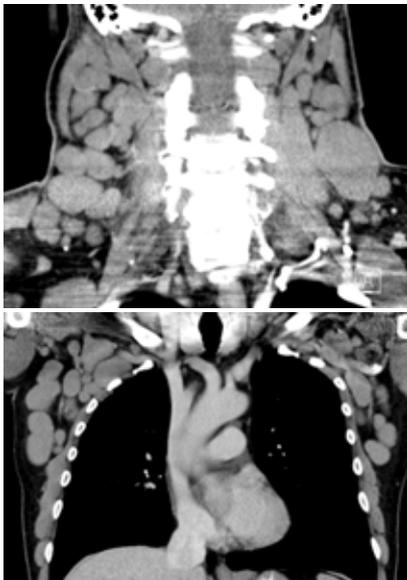


61-jähriger Mann
Lymphknotenschwellungen,
angeblich erst seit ca. 3 Monaten.
Kein Krankheitsgefühl.

Überweisung zum HNO-Arzt
zur Lymphknotenextirpation

Histologie 06.06.19:
3 LK submandibulär links
„... kleinzelliges lympho-
zytisches Lymphom/B-CLL“

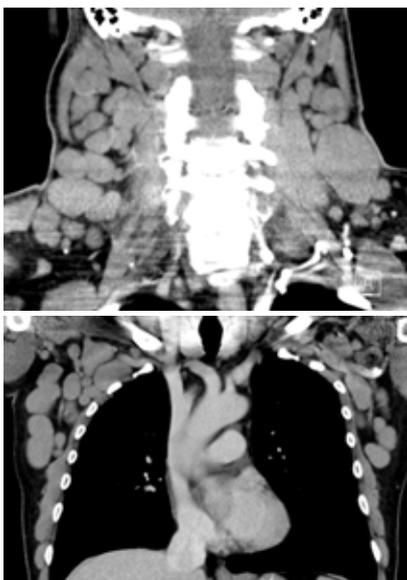
Bildquellen: N. Frickhofen / Helios HSK Wiesbaden



61-jähriger Mann
Lymphknotenschwellungen,
angeblich erst seit ca. 3 Monaten.
Kein Krankheitsgefühl.

Hämatologie / EDTA-Blut	
LEUKO	30.86 ++
ERY	5.14
HB	14.9
HCT	44.7
MCV	87
MCH	29.0
MCHC	33.3
RDW-CV	12.5
THR	199
MPV	10.0
Differentialblutbild in Zellen /nl	
NORM abs.	0.00 -
Manuelles Differentialblutbild	
SEGM.	8 --
TYP.LYMPH man	36
MONO man.	
BAZO	1
Atyp.Reakt. man	2 +
Kerns	53 ++

Bildquellen: N. Frickhofen / Helios HSK Wiesbaden



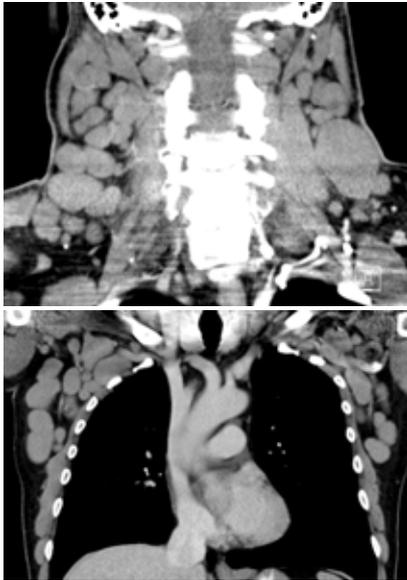
61-jähriger Mann
Lymphknotenschwellungen,
angeblich erst seit ca. 3 Monaten.
Kein Krankheitsgefühl.

Hämatologie / EDTA-Blut	
LEUKO	30.86 ++
ERY	5.14
HB	14.9
HCT	44.7
MCV	87
MCH	29.0
MCHC	33.3
RDW-CV	12.5
THR	199
MPV	10.0
Differentialblutbild in Zellen /nl	
NORM abs.	0.00 -
Manuelles Differentialblutbild	
SEGM.	8 --
TYP.LYMPH man	36
MONO man.	

Durchflusszytometrie („FACS“)

Immunphänotypisch Nachweis von knapp 30.000/µl klonalen B- Zellen
Immunphänotyp einer
CHRONISCH LYMPHATISCHEN LEUKÄMIE (B-CLL).

Bildquellen: N. Frickhofen / Helios HSK Wiesbaden



← 61-jähriger Mann
Lymphknotenschwellungen,
angeblich erst seit ca. 3 Monaten.
Kein Krankheitsgefühl.

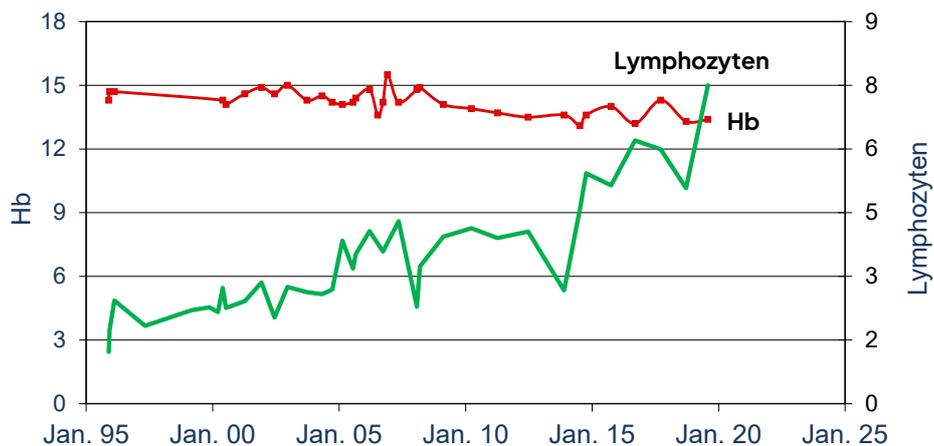
Hämatologie / EDTA-Blut	
LEUKO	30.86 ++
ERY	5.14
Hb	14.9
HCT	44.7
MCV	87
MCH	29.0
MCHC	33.3
RDW-CV	12.5
THR	199
MPV	10.0
Differentialblutbild in Zellen /nl	
NORM abs.	0.00 -
Manuelles Differentialblutbild	
SEG.M.	8 -
TYP.LYMPH man	36
MONO man.	

Durchflusszytometrie („FACS“)
Immunphänotypisch Nachweis von knapp 30.000/μl klonalen B- Zellen
Immunphänotyp einer
CHRONISCH LYMPHATISCHEN LEUKÄMIE (B-CLL).

Bildquellen: N. Frickhofen / Helios HSK Wiesbaden

CLL häufig chronische Erkrankung Für viele zeitlebens irrelevant

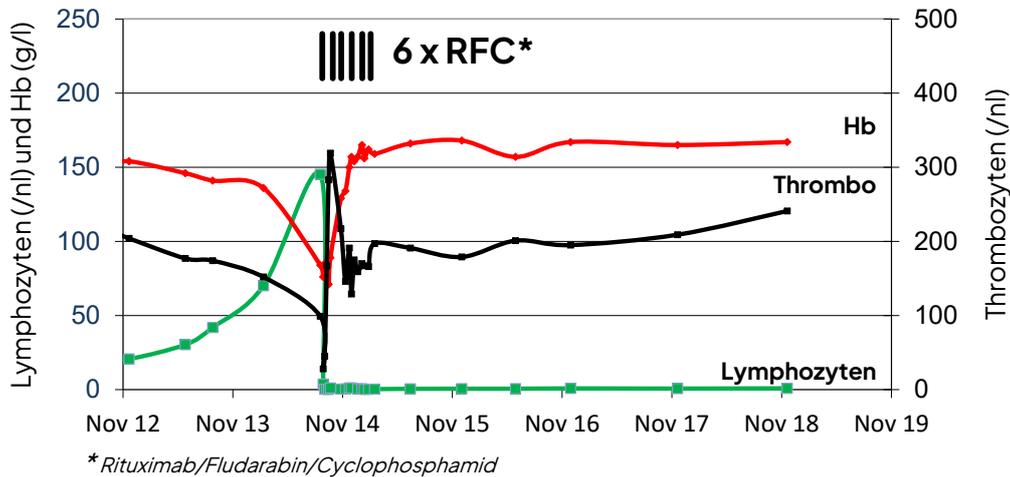
53-jähriger Mann, B-CLL, nicht behandelt
Bei Erstvorstellung gesund (Zufallsbefund). Anhaltend bis heute.



Bildquelle: N. Frickhofen

CLL kann aber auch krank machen! Therapie meist effektiv. Remissionsdauer variabel

40-jähriger Mann, B-CLL, Zufallsdiagnose
„Schnell“ schwer krank und therapiebedürftig.



Bildquelle: N. Frickhofen

Therapie-Prinzipien

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Indolentes Lymphom / häufigste Leukämie (ca. 1/3 aller Leukämien)
Erkrankung v. a. des alten Menschen, Median 70 Jahre
Heilung bisher nicht möglich

Therapie

Traditionell „watch and wait“, Therapie bei Bedarf und zurückhaltend

Seit ca 2000 Therapie früher, intensiver. Ziel: Tiefe, lange Remission

- seit 2005 Chemotherapie + CD 20-Antikörper
- seit 2013 Signalmoleküle als Therapieziel, selten Chemotherapie i.e.S.
Strategie adaptiert an Genetik / Tumorbiologie



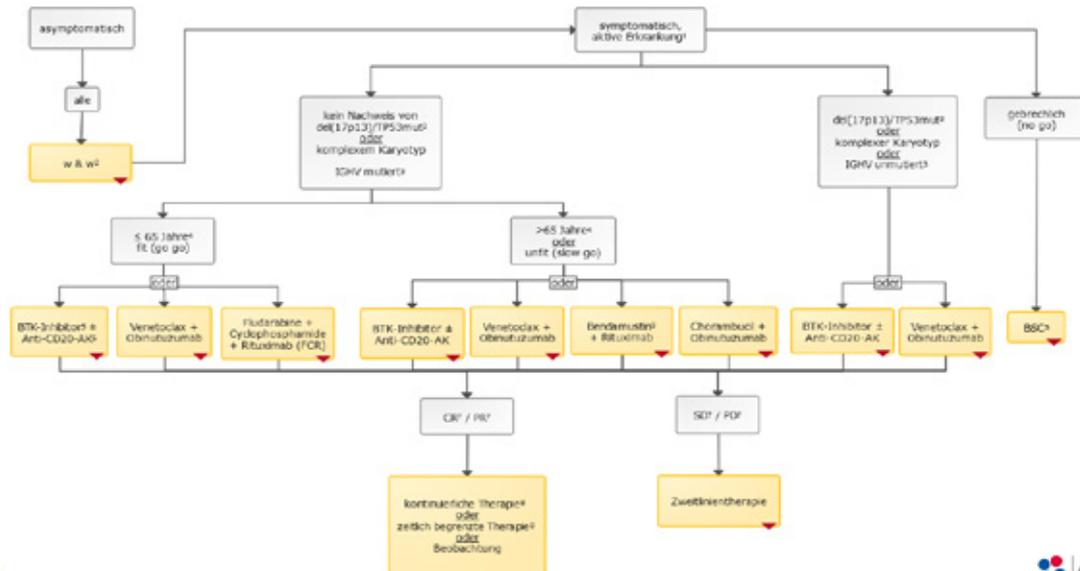
„go go“
Intensive Therapie
Ziel: Lange Remission.
Heilung?

„slow go“
Milde Therapie
Ziel:
Symptomkontrolle

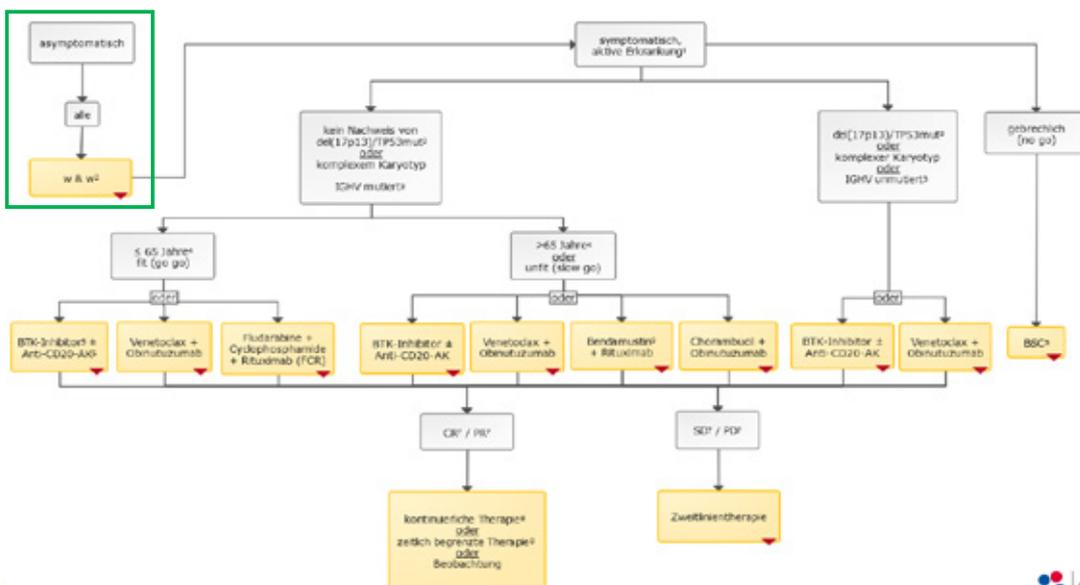
„no go“
Palliativversorgung
Ziel:
Symptomkontrolle



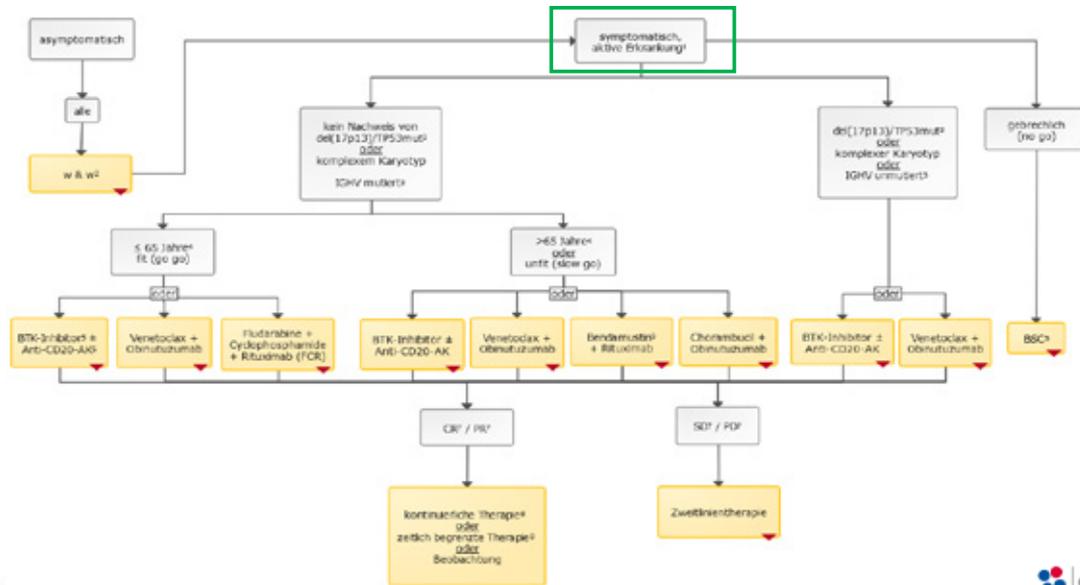
Erstlinien-Therapie



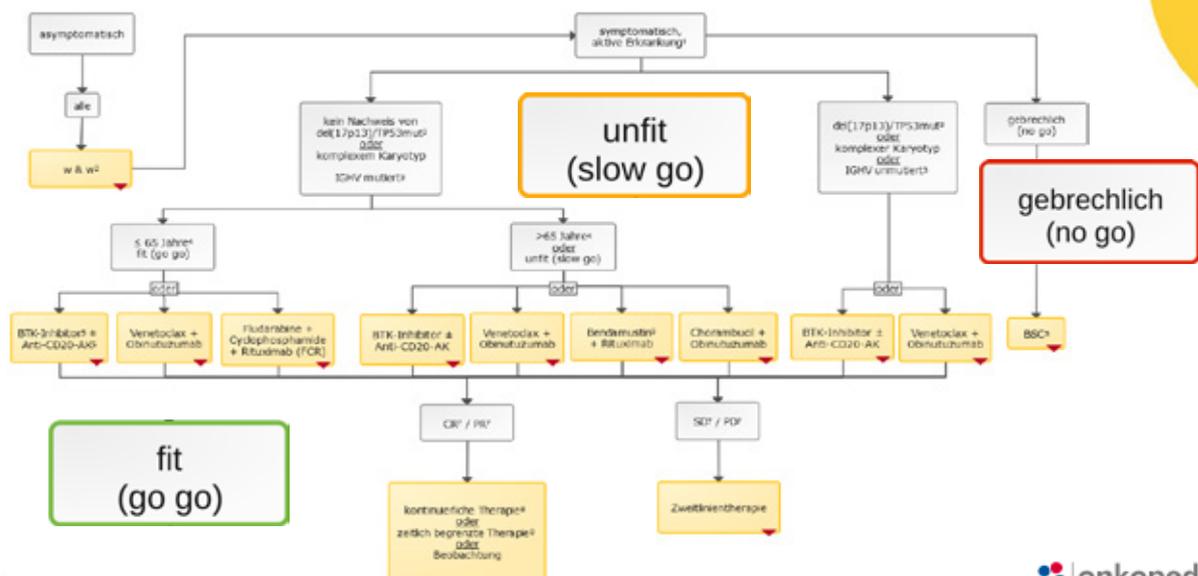
Erstlinien-Therapie



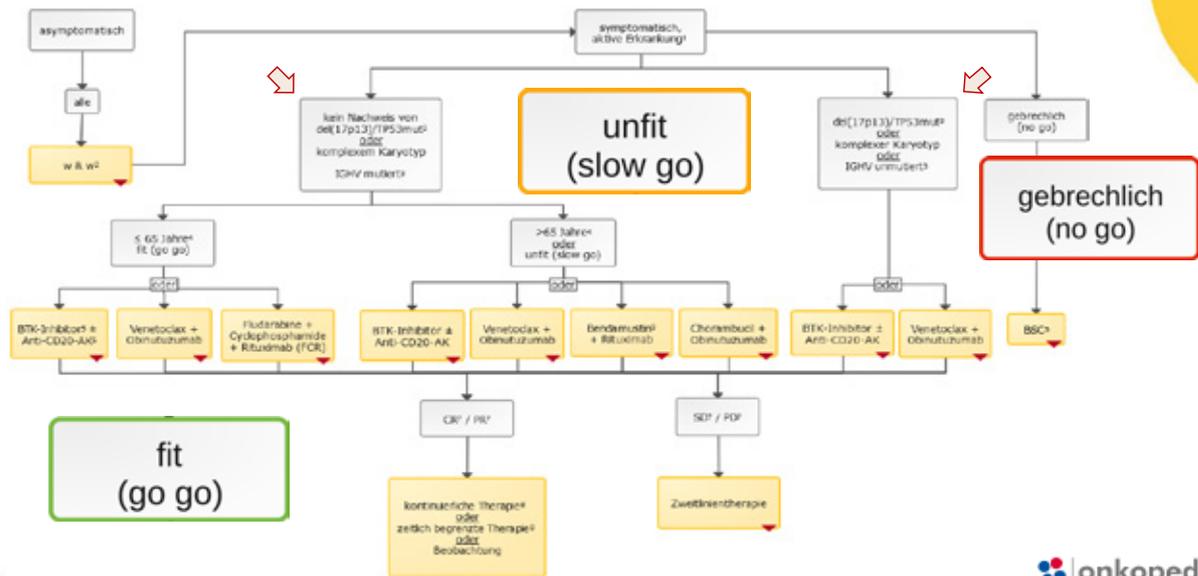
Erstlinien-Therapie



Erstlinien-Therapie



Erstlinien-Therapie



Therapie-Strategie

Gilt prinzipiell für alle indolenten Lymphome

1. Was soll erreicht werden?
 - lange Remission
 - Symptomkontrolle
2. Welche individuell beste Therapie?
 - Genetik diktiert die Therapieform
del(17p13)/p53^{mut}, IGHV^{mut}
3. Was ist die individuell richtige Tx?
 - Fitness, Komorbidität, individuelle Ziele

Zytostatika:
Chlorambucil
Cyclophosphamid
Bendamustin
Fludarabin

CD20-Antikörper:
Rituximab
Obinutuzumab

Zielgerichtete Therapie:
BTK-Inhib., z.B. Ibrutinib
Bcl2-Inhib., z.B. Venetoclax
PI3K-Inhib., z.B. Idelalisib

BTK – Signalmolekül „Bruton-Tyrosinkinase“
Bcl2 – Apoptose-Induktor „B cell lymphoma 2“
PI3K – Signalmolekül „Phosphatidylinositol 3-Kinase“

Wann behandeln?

GELF-Kriterien¹, modifiziert nach ESMO

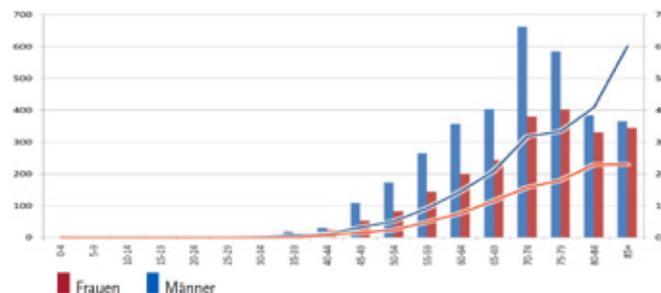
„Große Tumormasse, drohende Komplikationen, Symptome“

- Ein Lymphknoten >7 cm oder 3 distinkte LK >3 cm
- LDH ↑ oder β2Mikroglobulin ↑ als Zeichen von Tumormasse
- Drohende Komplikationen, z.B. Organkompression, Ergüsse
- Symptomatische Splenomegalie
- B-Symptome: Unerklärte Temperatur >38,5°C, Nachtschweiß, >10% Gewichtsverlust/6 Monaten

Effektive neue Therapien -> früher behandeln?

¹ Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires

Fazit für die Praxis



Bildquelle: Krebs in Deutschland, RKI/GKID

CLL-Patienten sind unverändert
mehrheitlich unheilbar.

Deutliche Fortschritte in der Therapie,
(lebensverlängernd und Symptom-kontrollierend)
lassen viele Patienten lange und gut mit der Krankheit leben.

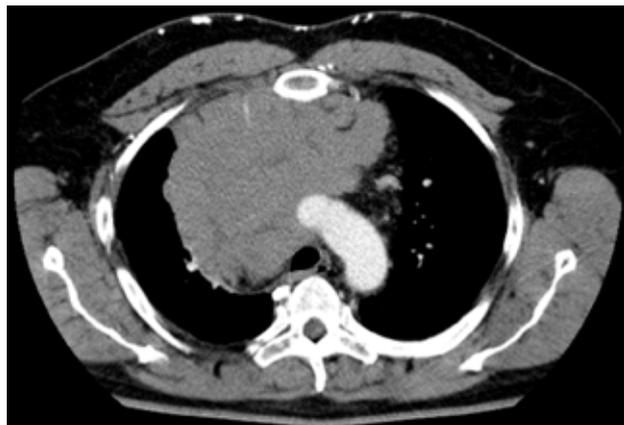
Aktuelle Übersicht: Hallek M, American J Hematol:96:1679;2021

Lymphome

M. Hodgkin und Non Hodgkin-Lymphome

- Basiswissen
- Diagnostik
- Therapie

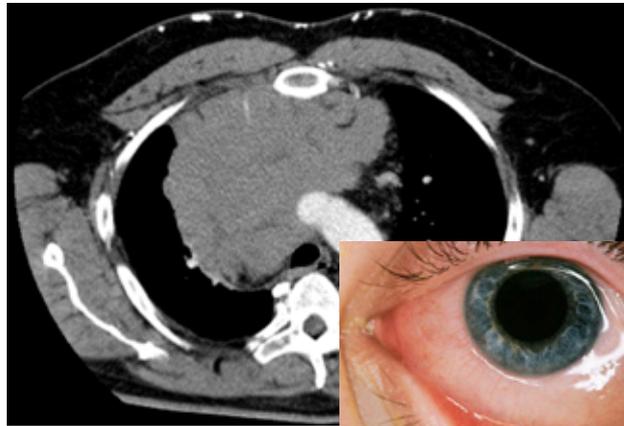
Typisch für den Verdacht



54-jähriger Mann

Bildquellen: N. Frickhofen / Helios HSK Wiesbaden

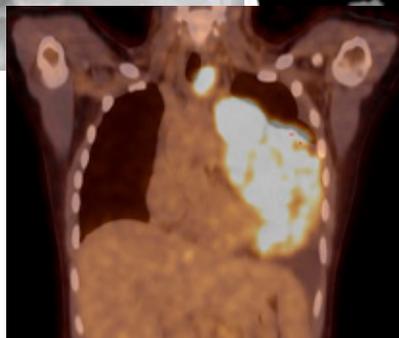
Typisch für den Verdacht



54-jähriger Mann

Bildquellen: N. Frickhofen / Helios HSK Wiesbaden

Typisch für den Verdacht



26-jährige Frau,
Husten seit 2 Monaten
M. Hodgkin IIA

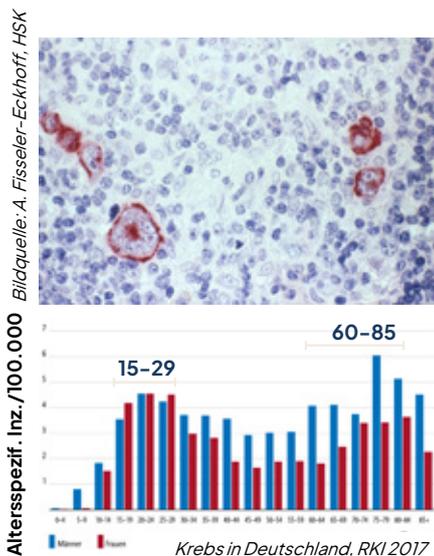
Bildquellen: N. Frickhofen / Helios HSK Wiesbaden



Thomas Hodgkin (1798–1866)

Bildquelle: artuk.org

Zusammenfassung -1



Wenig Tumorzellen, viel Reaktion
→ „krank“ („B-Symptome“)

Häufig, aber nicht nur junge Patienten.

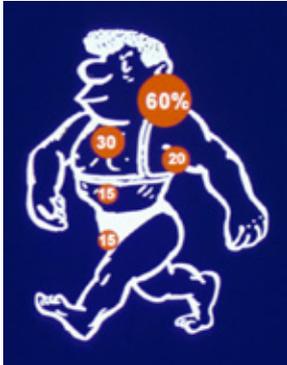
Meist heilbare Krebserkrankung.

Diagnostik- und Therapie-Prinzip:
Maximale Diagnostik
→ minimale notwendige Therapie
um Spättoxizität zu vermeiden

Meist Chemotherapie + Bestrahlung
Nahezu alle Therapien in Studien

Spättoxizität wichtiges Thema!

Zusammenfassung -2



Bildquelle: Lorient, mod. N. Frickhofen

Ausbreitung häufig geordnet von kranial nach kaudal

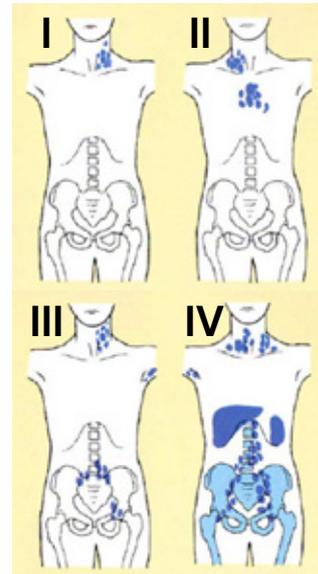
Symptome durch Masse und „B-Symptome“

Immundefizienz

Stadieneinteilung nach Lage zum Zwerchfell →

plus

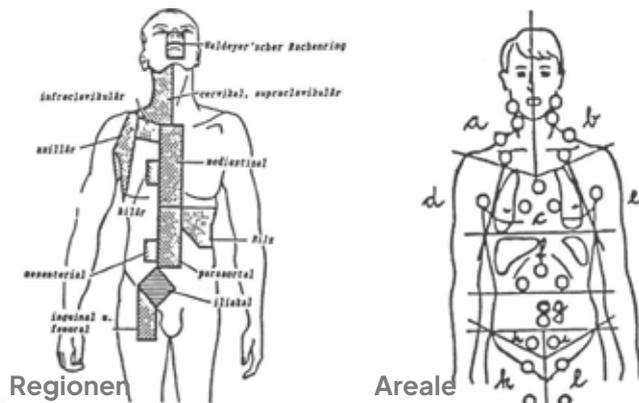
B-Symptome: Fieber, Nachtschweiß, Gewicht -10%/6 Mo



Bildquelle: Deutsche Hodgkin-Studiengruppe

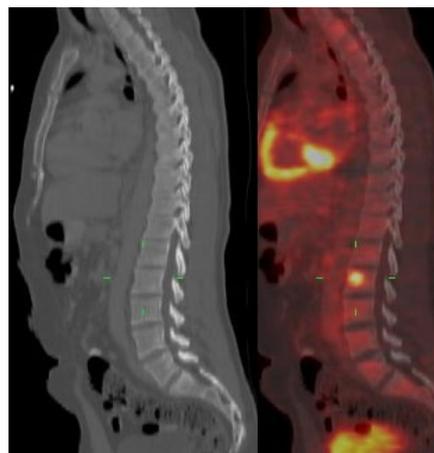
Diagnostik

Regionen nach Ann Arbor (Cotswold) und Areale zur Stadien-Einteilung



Bildquelle: Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (GHSG)

PET-CT erhöht Sensitivität und lenkt Therapie-Intensität



Bildquelle: Peter Borchmann

Stadien Risiko-orientiert

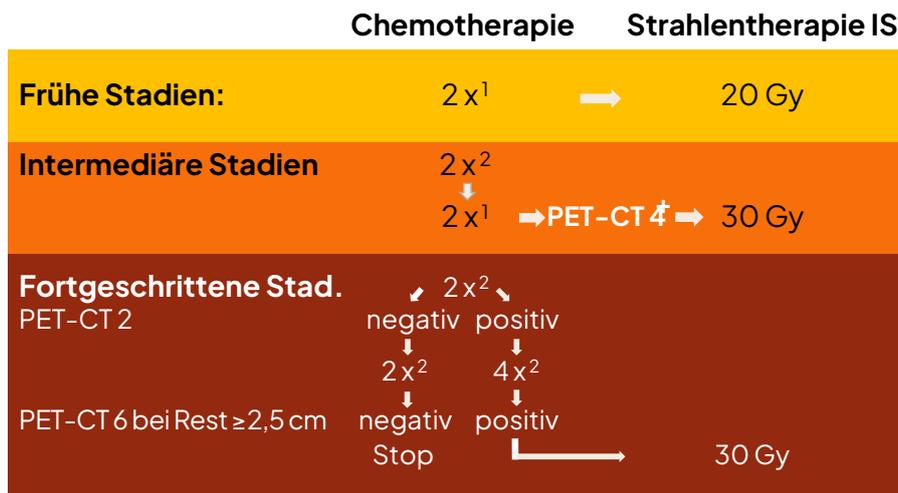
Intermediäre („frühe ungünstige“)

		Stadium (Ann Arbor)			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Risikofaktoren	keine	frühe Stadien		fortgeschrittene Stadien	
	≥ 3 befallene LK-Areale*	intermediäre Stadien**			
	hohe BSG				
	großer Mediastinaltumor				
	extranodaler Befall				

* Areale nach GHSG, fassen Ann Arbor-Regionen zusammen
** alternativ „early unfavorable“

German Hodgkin Study Group (GHSG), 2022

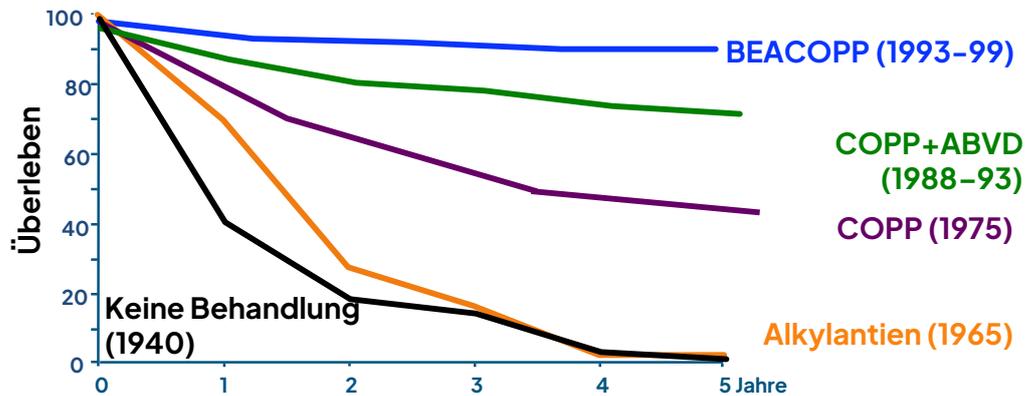
Therapie



Chemotherapien: ¹ABVD (AVD) ²BEACOPP eskaliert, nur bei Patienten ≤ 60 Jahre
Ablehnung/Unmöglichkeit BEACOPP eskaliert → ABVD u.a. Kombinationen
Strahlentherapie IS – involved site statt involved field

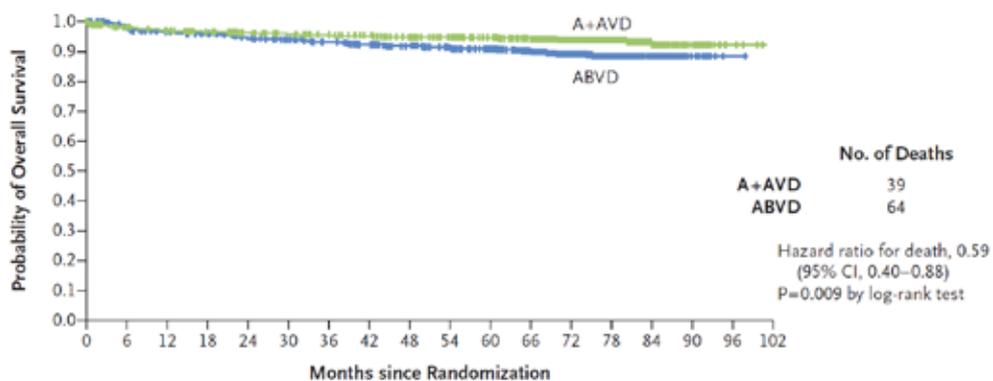
S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom 10/2022

Beeindruckende Fortschritte für Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom



German Hodgkin Study Group (GHSG) 2019

Exzellentes Überleben auch bei fortgeschrittener Erkrankung Echelon -1 Studie (ABVD vs A*-AVD)

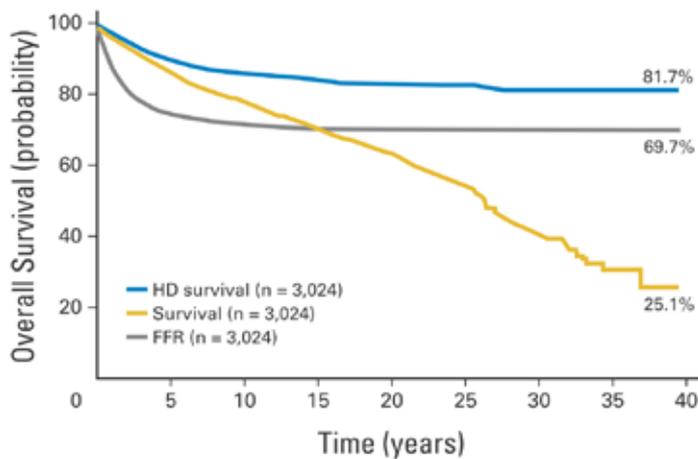


No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102
A+AVD	664	638	626	612	598	584	572	557	538	517	494	461	350	209	97	27	4	0
ABVD	670	634	614	604	587	567	545	527	505	479	454	411	308	191	84	11	1	0

*A – Brentuximab Vedotin statt Bleomycin. Ansell SM et al NEJM 387:310;2022

**Auf Spättoxizität achten:
Kardiovaskulär, Schilddrüse (Bestrahlung), Zweittumoren
Risikofaktoren meiden: Rauchen, Fettstoffwechselstörung, ...**

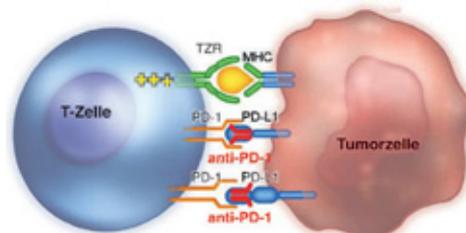


**Kardiovaskuläre
Erkrankungen
Zweittumoren**

Canellos JP, JCO 2014; 32:163

Neue Therapieprinzipien

- Antikörper-Toxin-Konjugat Brentuximab-Vedotin
- Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren
 - (PD-1 Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab)



Fu Y. et al., Antibody Therapeutics 2018; DOI:10.1093/abt/tby007

Petrausch U. et al., Schweiz Med Forum 2014; 14(3): 32-34

Offene Fragen

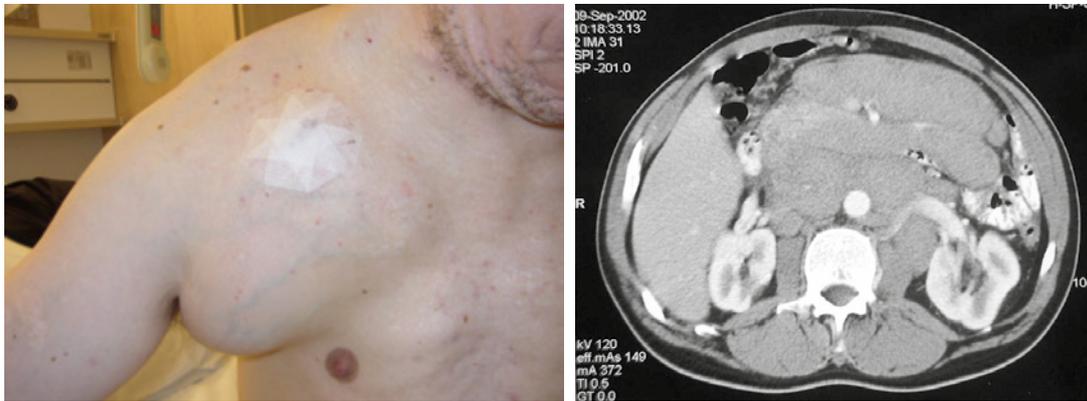
- Therapieergebnisse bei alten Patienten weiter unbefriedigend
Intensive Chemotherapie wie BEACOPP eskaliert zu toxisch
- Langzeitfolgen, relevant v.a. für junge Patientinnen und Patienten
Gefahr des Todes an Spätfolgen > Hodgkin-Rezidiv
- Wo wird Brentuximab-Vedotin am besten eingesetzt?
- Wo wird eine Immuntherapie am besten eingesetzt?

Aktuelle Übersicht: [S3-Leitlinie Hodgkin-Lymphom, V3.2 Okt. 2022](#)

Lymphome M. Hodgkin und **Non Hodgkin-Lymphome**

- Basiswissen
- Diagnostik
- Therapie

Typisch für den Verdacht



„Krank“ meist nur bei aggressiven Lymphomen
Auffälliges Labor spät, uneinheitlich

Bildquellen: N. Frickhofen / Helios HSK Wiesbaden

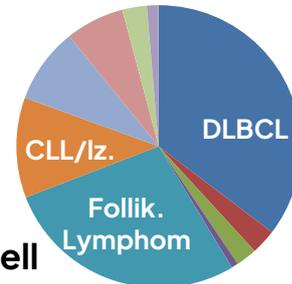
... aber auch anders



Bildquellen: N. Frickhofen

Hodgkin-Lymphom

- klassisches Hodgkin-Lymphom
- lymphozytenprädominantes HL



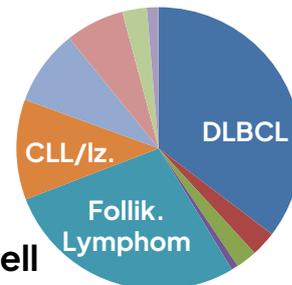
Non Hodgkin-Lymphome, 80 % B-Zell

- Indolente Lymphome (früher „niedrig maligne“)
 - lymphozytisches Lymphom, nodal oder leukämisch („CLL“)
 - follikuläres Lymphom
 - Marginalzonenlymphom, Mantelzelllymphom ... (15 Subtypen*)
- Aggressive Lymphome (früher „hoch maligne“)
 - diffus großzelliges Lymphom (DLBCL) und Varianten
 - mediastinales B-Zelllymphom, Burkittlymphom ... (16 Subtypen*)

*WHO-Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue 2017

Hodgkin-Lymphom

- klassisches Hodgkin-Lymphom
- lymphozytenprädominantes HL



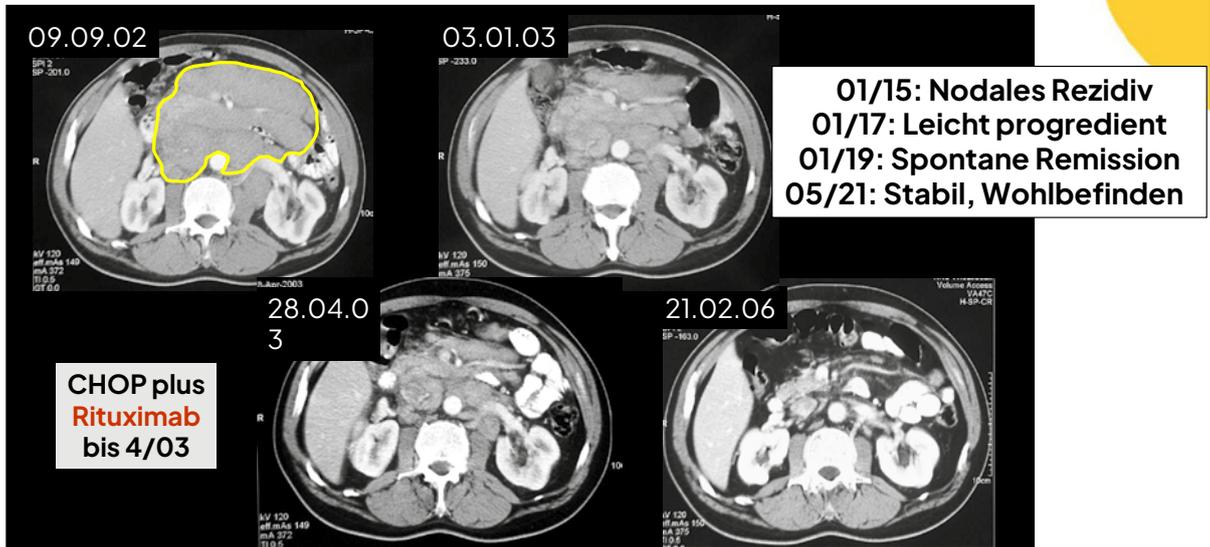
Non Hodgkin-Lymphome, 80 % B-Zell

meist unheilbar
meist heilbar

- Indolente Lymphome (früher „niedrig maligne“)
 - lymphozytisches Lymphom, nodal oder leukämisch („CLL“)
 - follikuläres Lymphom
 - Marginalzonenlymphom, Mantelzelllymphom ... (15 Subtypen*)
- Aggressive Lymphome (früher „hoch maligne“)
 - diffus großzelliges Lymphom (DLBCL) und Varianten
 - mediastinales B-Zelllymphom, Burkittlymphom ... (16 Subtypen*)

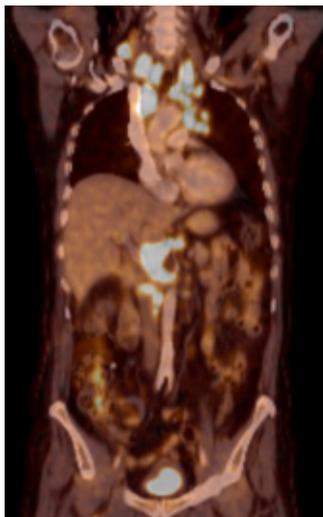
*WHO-Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue 2017

Indolentes Lymphom Follikuläres B-NHL



Bildquellen: N. Frickhofen / Helios HSK Wiesbaden

Aggressives Lymphom Diffus großzelliges B-NHL

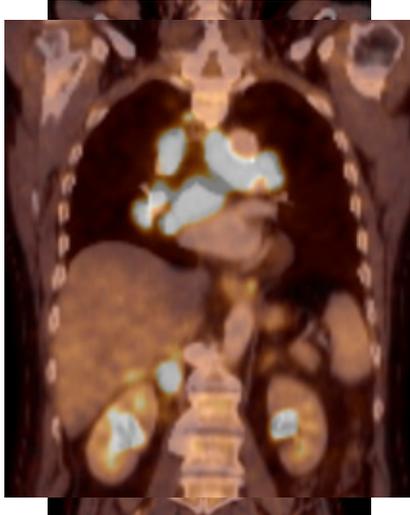


Bildquelle: Prof. Menzel, 25.07.2014

75-jähriger Mann, krank seit 1 Monat
Lymphknoten am Hals aufgefallen
6 kg Gewichtsabnahme in 2 Monaten
ND: KHK, Hypertonie, Diabetes (Insulin)

LK-Biopsie: Diffus großzelliges B-NHL
Proliferation 70 %, LK ubiquitär, Leber,
Nebenniere – Stadium IVA, aalPI 3

Aggressives Lymphom Diffus großzelliges B-NHL

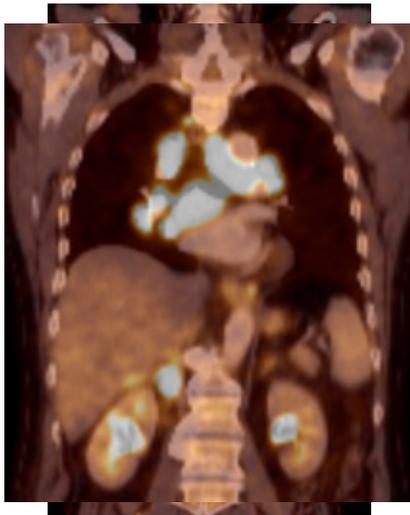


Bildquelle: Prof. Menzel, 25.07.2014

75-jähriger Mann, krank seit 1 Monat
Lymphknoten am Hals aufgefallen
6 kg Gewichtsabnahme in 2 Monaten
ND: KHK, Hypertonie, Diabetes (Insulin)

LK-Biopsie: Diffus großzelliges B-NHL
Proliferation 70 %, LK ubiquitär, Leber,
Nebenniere – Stadium IVA, aalPI 3

Aggressives Lymphom Diffus großzelliges B-NHL



Bildquelle: Prof. Menzel, 25.07.2014

75-jähriger Mann, krank seit 1 Monat
Lymphknoten am Hals aufgefallen
6 kg Gewichtsabnahme in 2 Monaten
ND: KHK, Hypertonie, Diabetes (Insulin)

LK-Biopsie: Diffus großzelliges B-NHL
Proliferation 70 %, LK ubiquitär, Leber,
Nebenniere – Stadium IVA, aalPI 3

Therapie in der OPTIMAL-Studie:

6 x R-CHOP-14 → 2 x R

Ergebnis:

Komplette Remission, PET-CT^{neg}

anhaltend bis 03/22 (letzte Information)

Komplikation: passager Polyneuropathie

International Prognostic Index (IPI)¹

• Alter	≤60	>60	}
• Allgemeinzustand	ECOG 0	ECOG 1	
• Ann-Arbor Stadium	I, II	III, IV	
• Extranodalbefall	0-1	>1	
• LDH	≤ ONG	>ONG	

Risiko-Klassifikation

0-1 Punkte	Niedrig
2 Punkte	niedrig-intermediär
3 Punkte	hoch intermediär
4 Punkte	hoch

Altersadaptiert IPI (aaIPI)

Nur Allgemeinzustand, Stadium und LDH

Varianten: FLIPI (follikuläres Lymphom), MIPI (Mantelzell-Lymphom), CLL-IPI (CLL), ...

¹ Shipp M, NEJM 329:987;1993

Therapiestrategie Indolente NHL

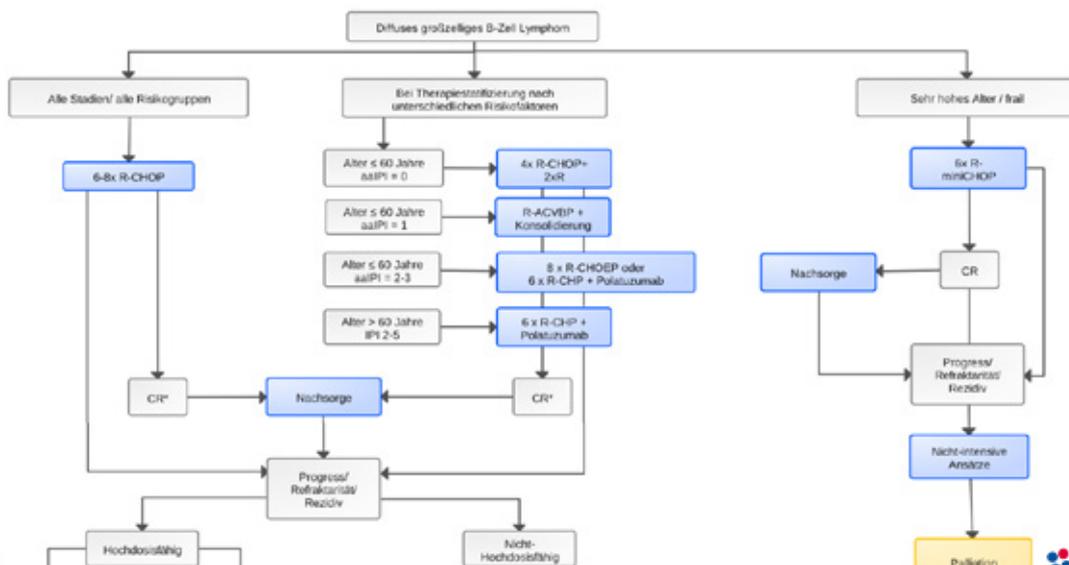
- Strahlentherapie kann indolente NHL im Stadium I (-II) heilen
- Therapieziel meist Symptomkontrolle, lange Progressionsfreiheit
- Therapie variabel, abhängig von Entität, Krankheits- und Patientenprofil
 - CD20-Antikörper, z.B. Rituximab Standard
 - CD20-Antikörper plus Zytostatika und/oder zielgerichtete Therapeutika
 - Bestrahlung ist effektiv
 - In Einzelfällen auch intensive Immun-Chemotherapie / autologe Transplantation (z.B. Mantelzell-NHL)
- Erhaltungstherapie mit CD20-Antikörper verlängert PFS

Therapiestrategie Aggressive NHL

- Ziel ist die Heilung! Erreichbar in 40–95 %
- So intensiv wie nötig behandeln, gesteuert nach
 - Risikofaktoren prätherapeutisch (IPI und genetische)
 - PET-CT zur Kontrolle der Therapieeffektivität
 - Bestrahlung von potenziellem Resttumor erwägen (involved site)
- Therapieregime:
 - CHOP¹, nahezu ungeschlagene Chemotherapie seit 1976
 - CHOP + CD20-Antikörper z.B. Rituximab hat seit 2002 die Heilungsraten deutlich verbessert (4+2R oder 6+2R Zyklen).
 - Bisher keine Verbesserung durch zielgerichtete Therapie
 - Keine Erhaltungstherapie

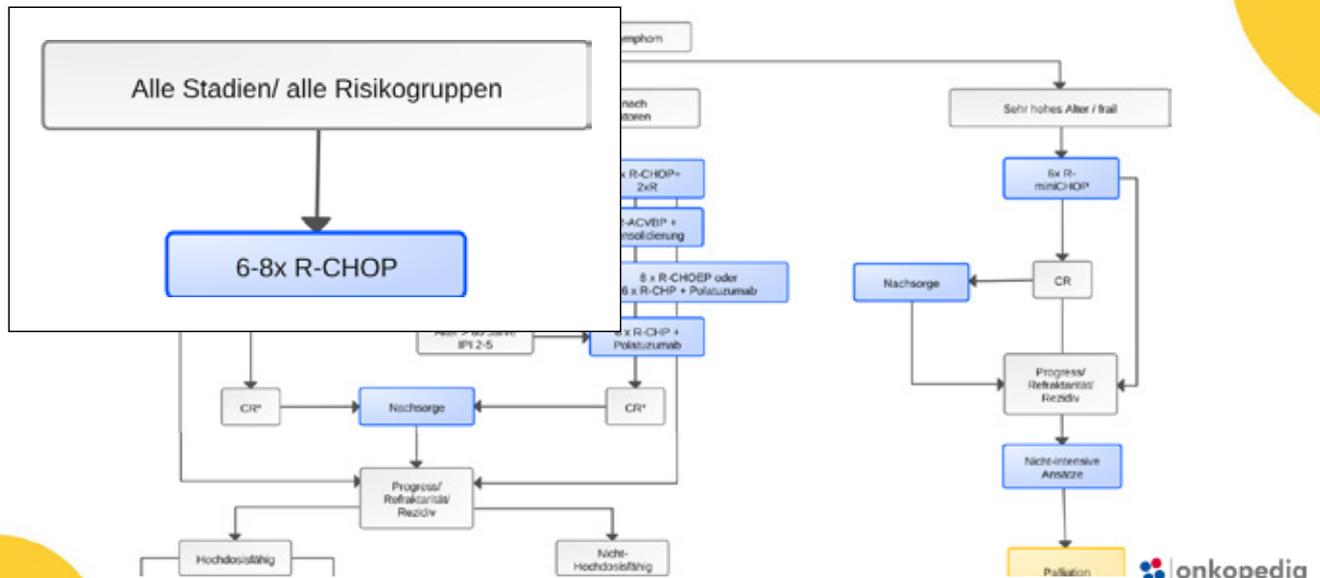
¹ CHOP – Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubin, Oncovin = Vincristin, Prednison

Therapiestrategie diffus großzelliges NHL



<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/...> 30.11.2022

Therapiestrategie diffus großzelliges NHL



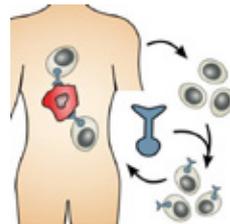
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/...> 30.11.2022

Offene Fragen NHL

- Therapieergebnisse bei alten Patienten weiter unbefriedigend!
- Verbesserungen gegenüber R-CHOP?
 - z.B. R-ACVBP bei Risiko für ZNS-Befall?
 - Kombination mit zielgerichteter Therapie?
- Stellenwert der Hochdosistherapie / autologen Transplantation
- Molekulargenetik prädiktiv statt nur prognostisch?
- PET-CT in Deutschland leider eingeschränkt zugelassen

Was gibt es Neues?

- Antikörper-Zytostatika-Konjugate (ADC)
z.B. Polatuzumab-Vedotin (+ R-CHP o.a.)
- Bispezifische monoklonale Antikörper¹
z.B. Mosunetuzumab(CD20-CD3)
beim rezidierten follikulären NHL
- CART-Zellen² Standard im Rezidiv



Bildquelle:
wissenschau.de



Bildquelle: Time

1 - Bispecific T Cell Engager (BiTE)
2 - Chimeric Antigen Receptor T-Lymphozyten
Alle Therapien in Deutschland zugelassen

Aktuelle Übersichten in
[Onkopedia](#)



Onkologie und Hämatologie

Lungenkarzinom, Therapieprinzipien

Hans-Georg Kopp, Stuttgart



Abbildung 3.0-1
Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebserkrankungen in Deutschland 2018
ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (C44)

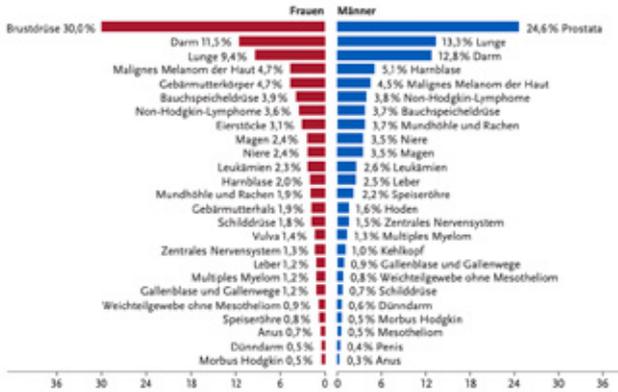


Abbildung 3.0-2
Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsterbefällen in Deutschland 2018

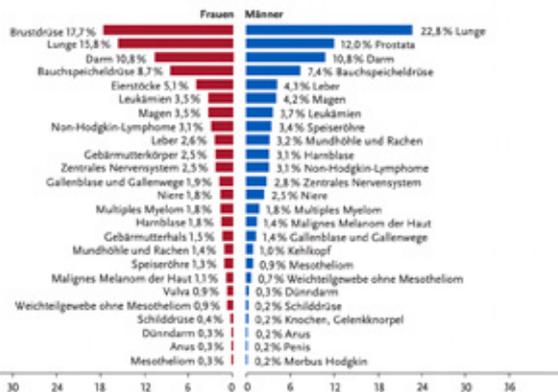
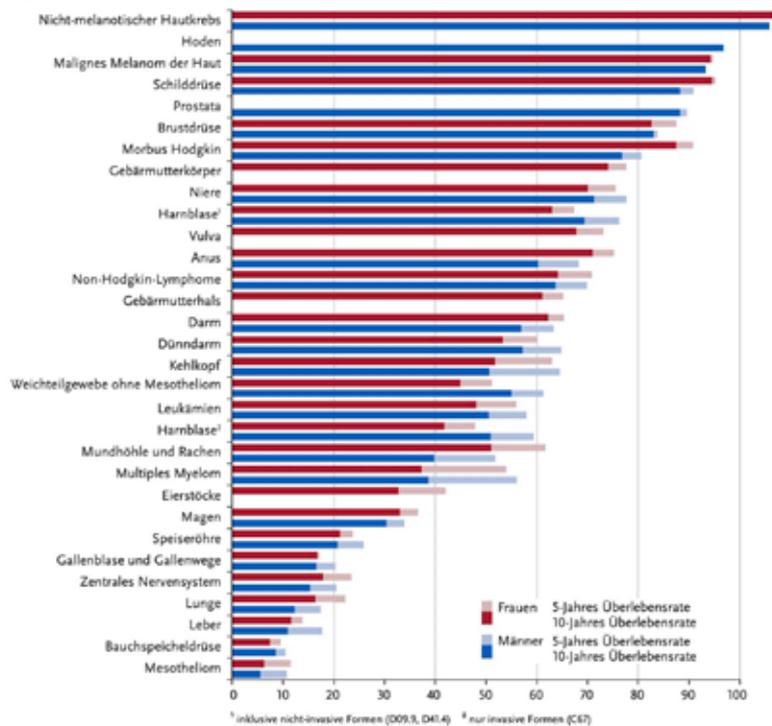


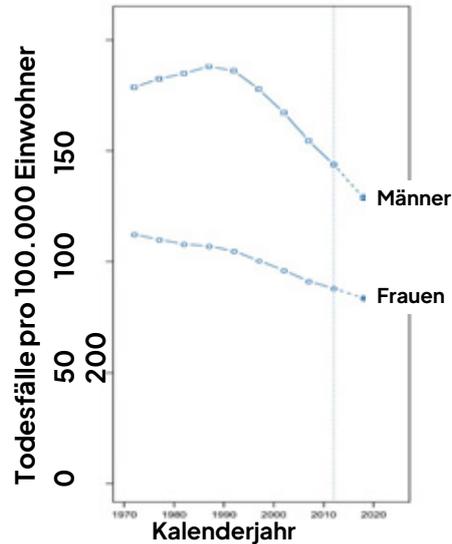
Abbildung 3.1.0
Vergleich der relativen 5-/10-Jahres-Überlebensraten nach Lokalisation und Geschlecht, Deutschland 2017–2018 (Periodenanalyse)

Epidemiologie



¹ inklusive nicht-invasive Formen (D09.9, D41.4) ² nur invasive Formen (C67)

Krebsmortalität aktuell



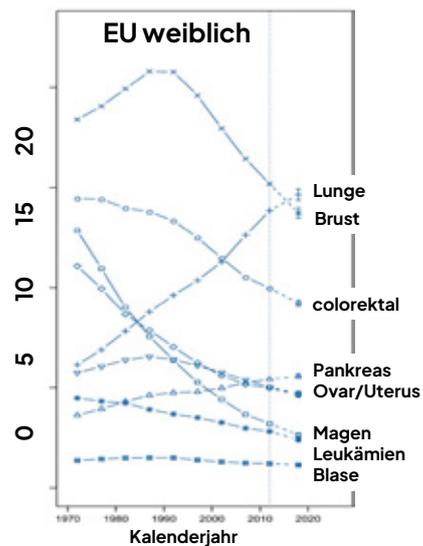
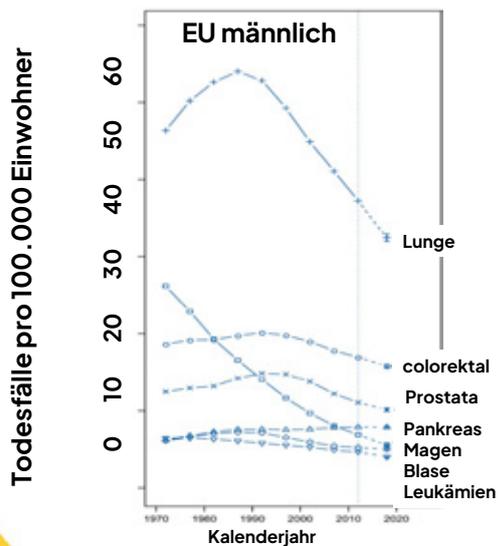
Prognose 2012-2018:
Rückgang der
altersstandardisierten
Krebsmortalität

Männer ca. 10%
Frauen ca. 5%

Alle Malignome EU 1970-2012

Malvezzi et al., Ann Oncol 2018; 29(4): 1016-1022

Krebsmortalität aktuell



Malvezzi et al., Ann Oncol 2018; 29(4): 1016-1022

Lokale Zeichen/Symptome

- Husten
- Hämoptysen
- Pneumonie
- Thoraxschmerzen
- Heiserkeit
- Dysphagie
- Stridor
- Obere Einflusstauung

Generalisierte Zeichen/Symptome

- Lymphadenopathie
- Knochenschmerzen
- Oberbauchschmerzen
- Ikterus
- Neurologische Symptomatik
- B-Symptomatik

Paraneoplastisch bedingte Klinik

- SIADH
- Ektope ACTH-Produktion
- Lambert-Eaton-Syndrom
- Myasthenie-Syndrom
- Hyperkalzämie
- Trommelschlägelfinger

Typische Staginguntersuchungen:

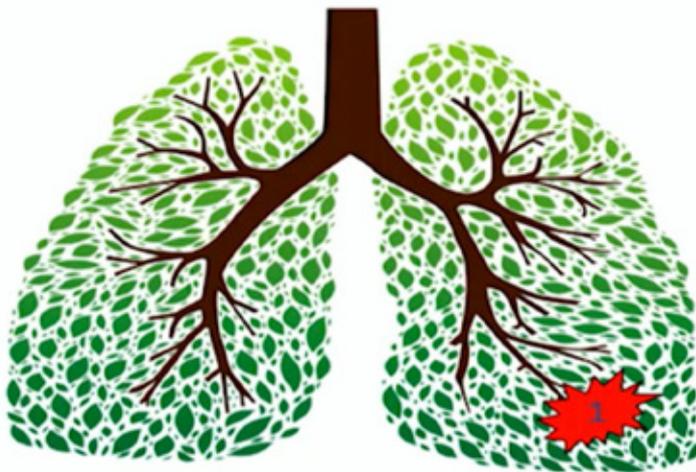
- CT-Thorax nativ und mit KM
- FDG-PET (außer bei sicherem Stadium IV)
- cMRT
- Mediastinales Staging:
 - EBUS
 - Mediastinoskopie
 - VATS
- Diagnostische Biopsie oder Operation

NSCLC Staging



Design: Alit Suarnegara: <https://www.designbyhumans.com>
Idee: Christopher G. Azzoli, M.D., MGH Boston

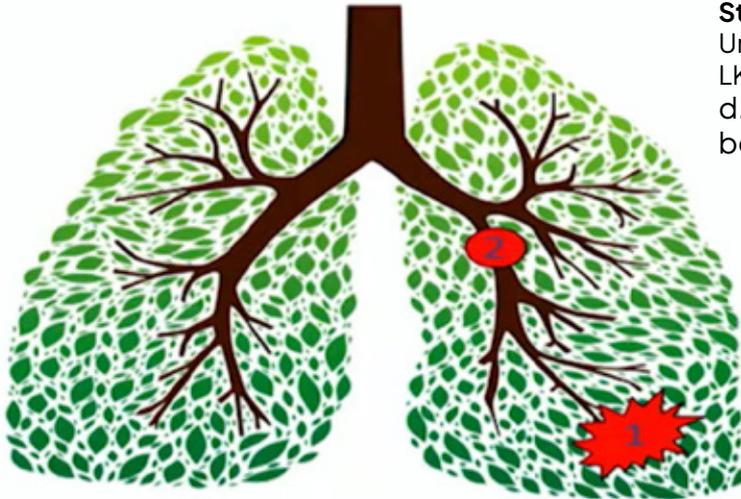
NSCLC Staging



Stadium I:
Unilateraler, kleiner Tumor
Keine LK-Metastasen

Design: Alit Suarnegara: <https://www.designbyhumans.com>
Idee: Christopher G. Azzoli, M.D., MGH Boston

NSCLC Staging

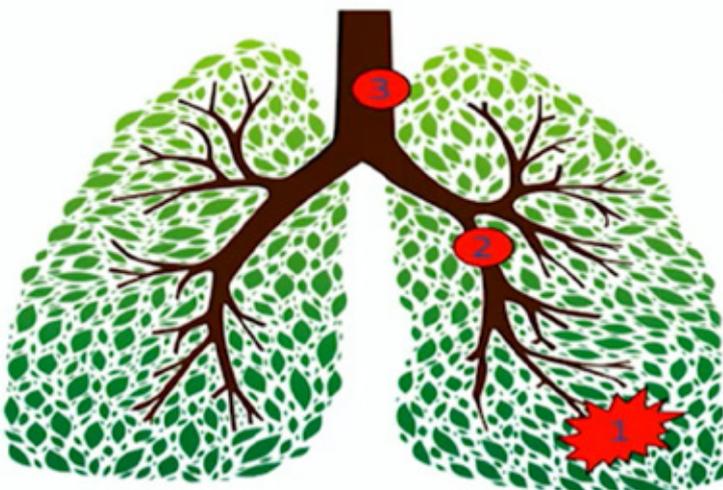


Stadium II:

Unilateraler, resektabler Tumor
LK-Metastasen N1,
d.h. anatomisch auf tumortragenden Ast
beschränkt

Design: Alit Suarnegara: <https://www.designbyhumans.com>
Idee: Christopher G. Azzoli, M.D., MGH Boston

NSCLC Staging

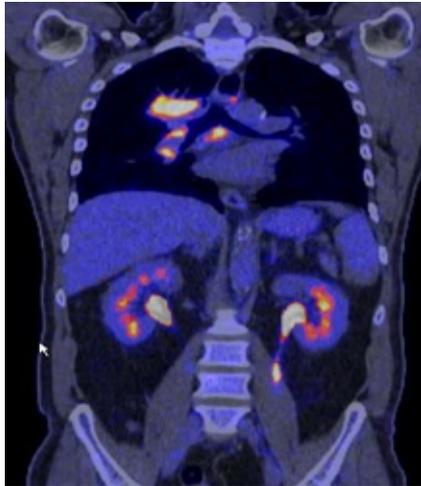


Stadium III:

Unilateraler, resektabler Tumor
LK-Metastasen N2-3,
d.h. der Stamm und/oder die kontralaterale
Seite sind beteiligt

Nicht resektabel: T4 oder N3

Design: Alit Suarnegara: <https://www.designbyhumans.com>
Idee: Christopher G. Azzoli, M.D., MGH Boston



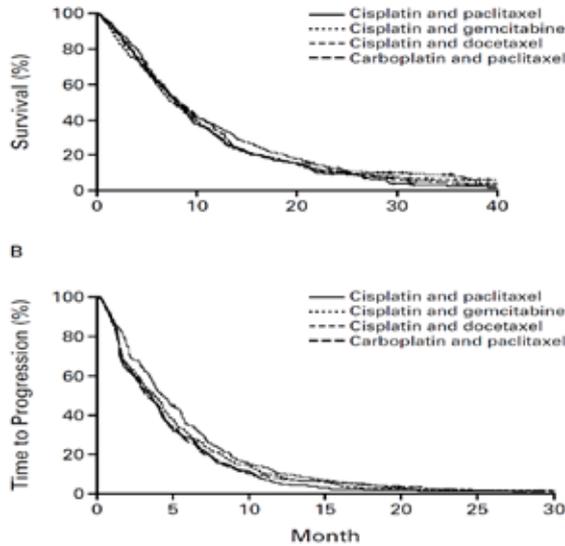
Was leistet die Chemotherapie?

Remissionsrate **ca. 25%**

AZ-Verbesserung **30%**

Symptombesserung **60%**
(Husten, Hämoptysen, Schmerzen)

Empirische Kombinationen: Plateaueffekt



1155 Patienten
4 verschiedene Chemotherapien
Keine signifikanten Unterschiede

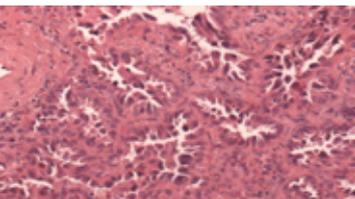
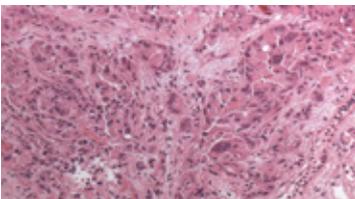
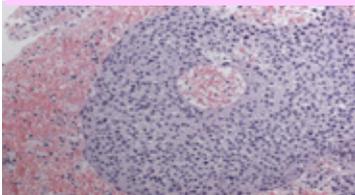
Ansprechrate 19%
Med. OS 7,9 Monate
1-JÜR 33%
2-JÜR 11%

Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival (Panel A) and the Time to Progression of Disease (Panel B) in the Study Patients, According to the Assigned Treatment.

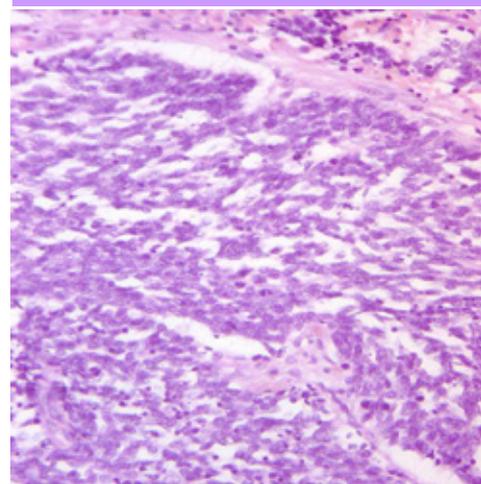
Schiller et al., NEJM 2002; 346(2): 92–98

Pathologie – früher

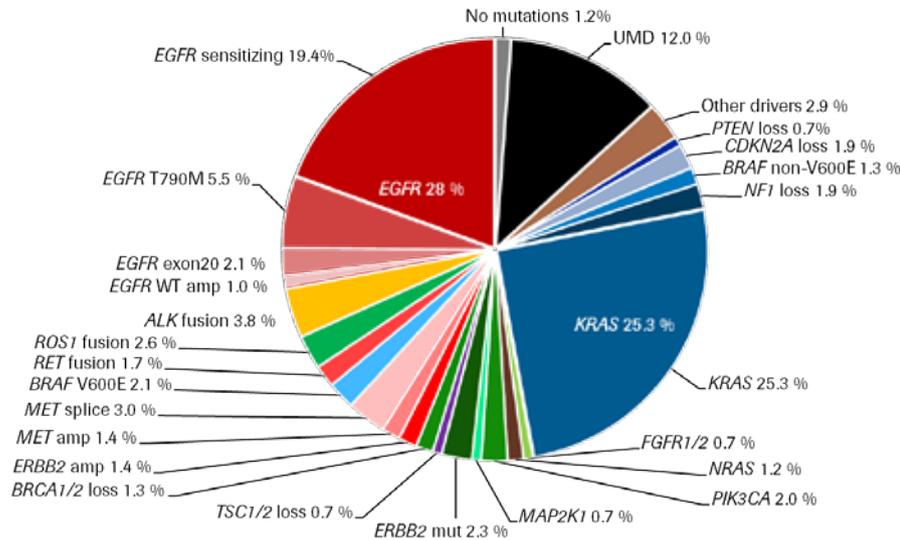
NSCLC, 80%



SCLC, 20%



Mutationspektrum beim Adeno-NSCLC

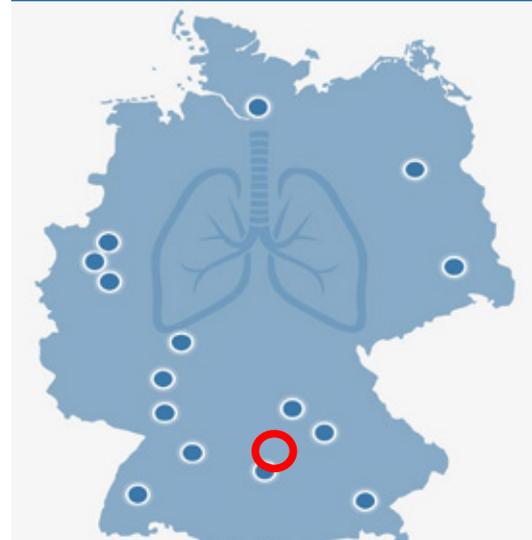


Blumenthal G (US Food and Drug Administration); Shaw AT (Massachusetts General Hosp. Cancer Ctr.); Kopetz S. (MD Anderson Cancer Ctr.) - Forum: Precision Therapy: When is better: up front or at relapse? AACR 2018 Jordan et al. Cancer Discov 7: 596-609, 2017.

nNGM Verbund

- Bundesweit flächendeckend einheitliche molekulare Diagnostik und einheitliche Qualitätssicherung durch die nNGM Zentren
- Aufbau einer gemeinsamen Dokumentations- und Evaluationsstruktur
- Gemeinsame Forschungsprojekte
- Einheitliche Therapieempfehlungen zu den erhobenen molekularen Befunden
- Abstimmung bei der Durchführung klinischer Studien

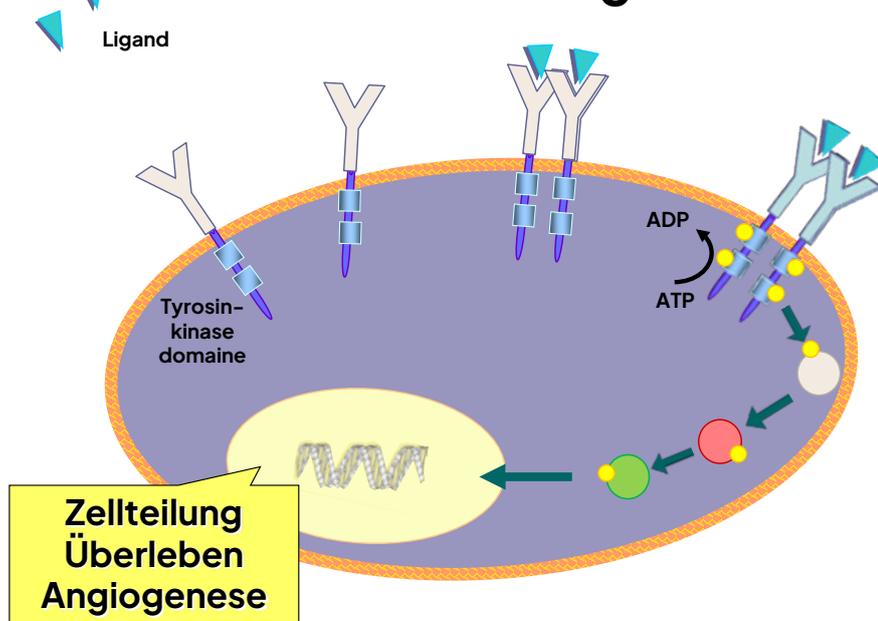
BERLIN	ESSEN	HEIDELBERG	TÜBINGEN
DRESDEN	FRANKFURT	KÖLN/BOHN	STUTTGART
DÜSSELDORF	FREIBURG	MAINZ	ULM
ERLANGEN	HAMBURG	MÜNCHEN	WÜRZBURG



Mutationstestungen NGS-Panel nNGM V2 NSCLC

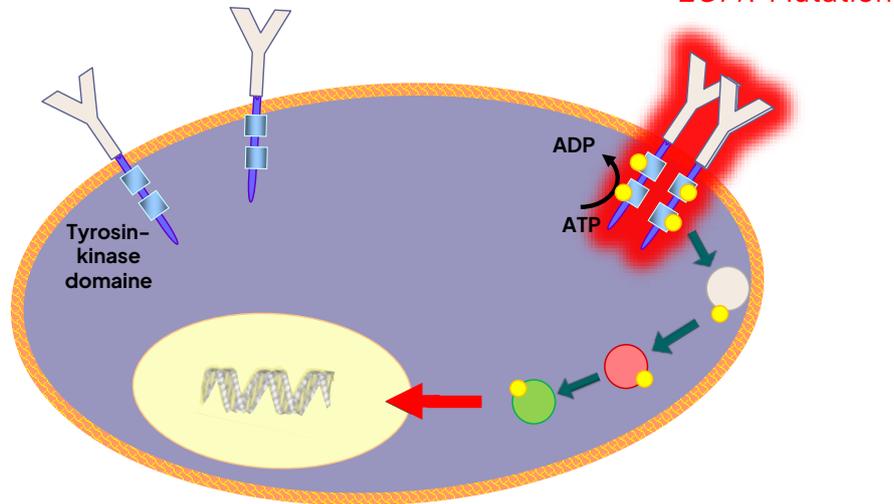
Gen/genet. Veränderung	Hotspots in Region	Fragestellung?
ALK Mutation	Exon 22-25 (Kinasedomäne)	Resistenz?
BRAF Mutation	Exon 11, 15	Therapie
CTNNB1 Mutation	Exon 3	
EGFR Mutation	Exon 18-21	Therapie
ERBB2 Mutation	Exon 8, 19, 20	Treiber, Studien
FGFR1 Mutation	Exon 4-7, 10, 12-15	Treiber, Studien
FGFR2 Mutation	Exon 6-8, 10, 11, 13-15	Treiber, Studien
FGFR3 Mutation	Exon 3, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 16, 18	Treiber, Studien
FGFR4 Mutation	Exon 3, 6, 9, 12, 13, 15, 16	Treiber, Studien
HRAS Mutation	Exon 2-4	Treiber
IDH1 Mutation	Exon 4	
IDH2 Mutation	Exon 4	
KEAP1 Mutation	Exon 2-6	Risikofaktor, Therapieansprechen
KRAS Mutation	Exon 2-4	Treiber, Studien
MAP2K1 Mutation	Exon 2, 3	Treiber
MET Mutation	Exon 14+Introns, 16-19	Ex14-Skipping, Therapie
NRAS Mutation	Exon 2-4	Treiber
NTRK1 Mutation	Exon 13-17 (Kinasedomäne)	Resistenz?
NTRK2 Mutation	Exon 14-19 (Kinasedomäne)	Resistenz?
NTRK3 Mutation	Exon 15-20 (Kinasedomäne)	Resistenz?
PIK3CA Mutation	Exon 8, 10, 21	Treiber, Resistenz?
PTEN Mutation	Exon 1-8	
RET Mutation	Exon 10-18 (Kinasedomäne)	Resistenz?
ROS1 Mutation	Exon 34-41 (Kinasedomäne)	Resistenz?
STK11 Mutation	Exon 1-9	Risikofaktor, Therapieansprechen
TP53 Mutation	Exon 4-8	Risikofaktor, Therapieansprechen

Übermittlung von Wachstumssignalen

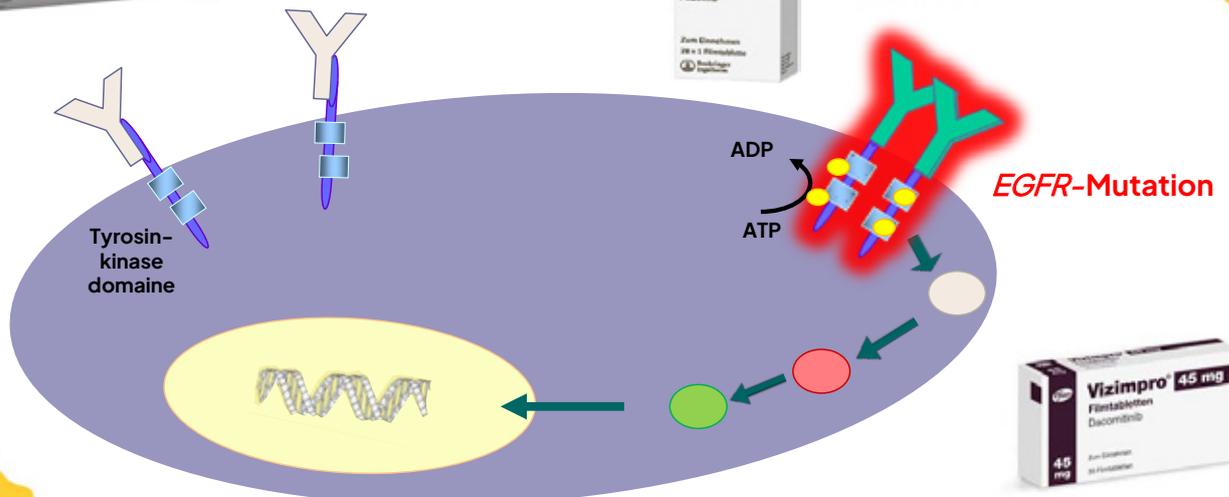


Aktivierende EGFR-Mutationen beim Lungenkarzinom

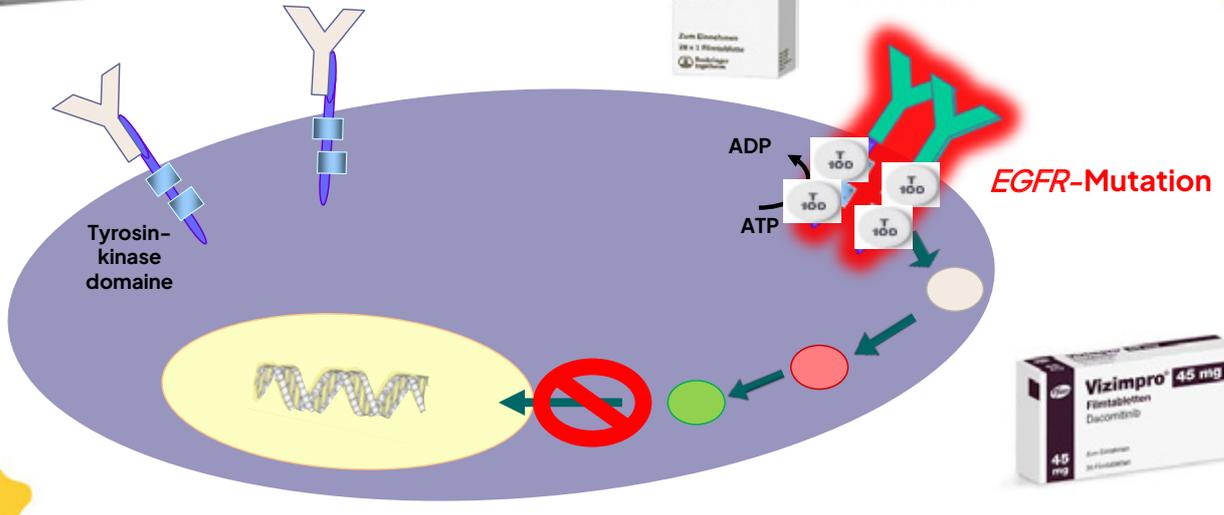
Ligand



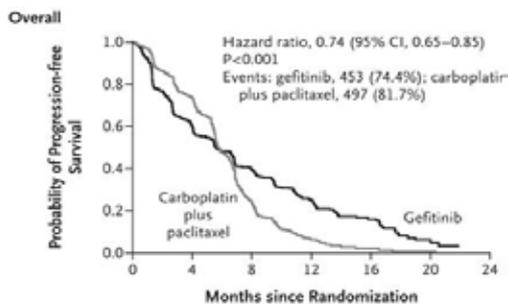
Mutierter EGFR als Target



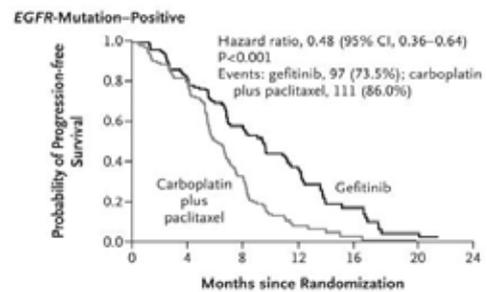
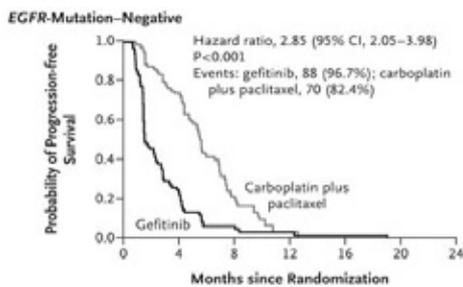
Mutierter EGFR als Target



EGFR-TKI in der ersten Linie



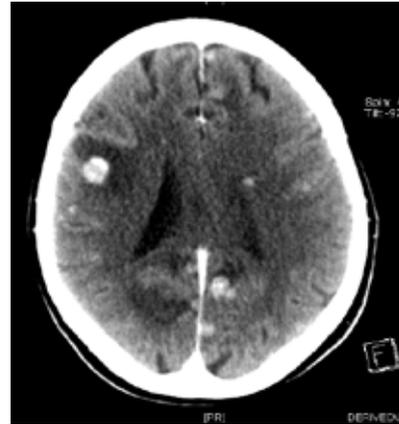
Progressionsfreies Überleben



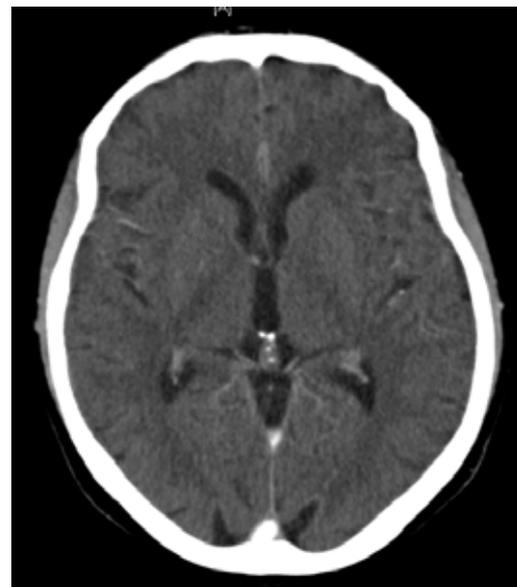
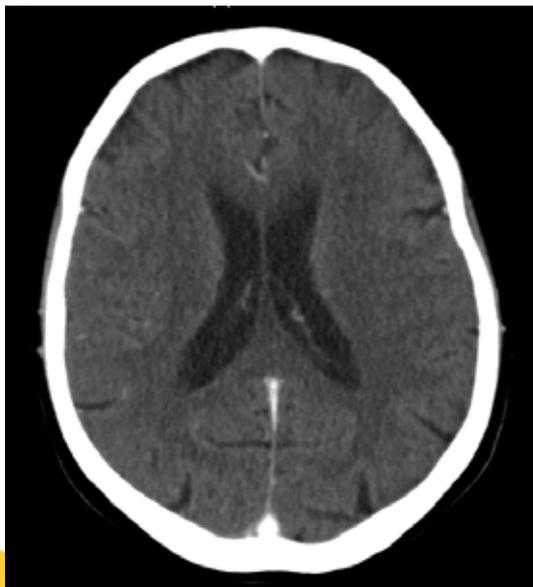
Mok TS et al. N Engl J Med 2009;361:947–957

Behandlungsbeginn mit EGFR-TKI

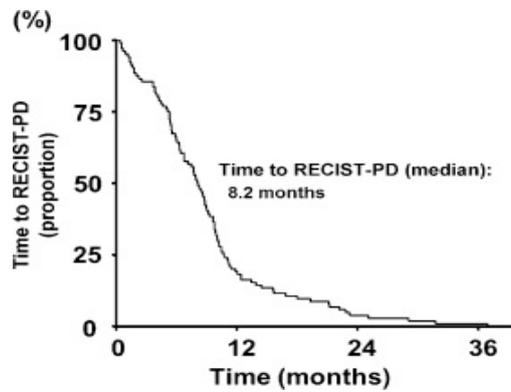
70jährige Nie-Raucherin
mit metastasiertem Adeno-Bronchialkarzinom
EGFR-Mutation (Exon19-Deletion)



Verlaufskontrolle nach 2 Wochen



Medianes PFS unter EGFR-TKI



PFS in der First-Line-Therapie bei EGFR-Mutation:

- Erlotinib: 9,7-13,1 Monate
- Gefitinib: 9,2-10,8 Monate
- Afatinib: 11-16,4 Monate

Yoshida T et al.: Lung Cancer 2015

TKI beim malignen Melanom

38-jähriger Melanompatient, Dana-Farber Cancer Inst. Boston

- **BRAF-Mutation V600E**
- Disseminierte subkutane Metastasen



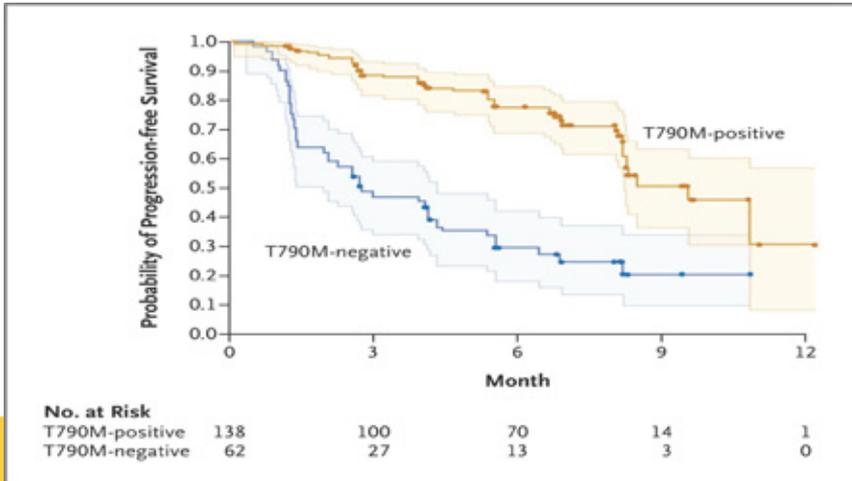
Nach 15 Wochen
Vemurafenib



Nach 23 Wochen
Vemurafenib

Wagle et al. JCO 2011;29:3085-3096

Osimertinib bei EGFR-TKI-Resistenz



EGFR T790M	+	-
Med. PFS	9,6 mo	2,8 mo

Beschleunigte Zulassung:
FDA am 13.11.2015
EMA am 3.2.2016

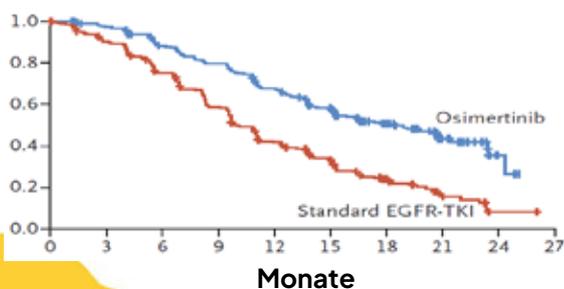
Jänne et al., NEJM 2015; 372: 1689-1699

Osimertinib als erste Therapie

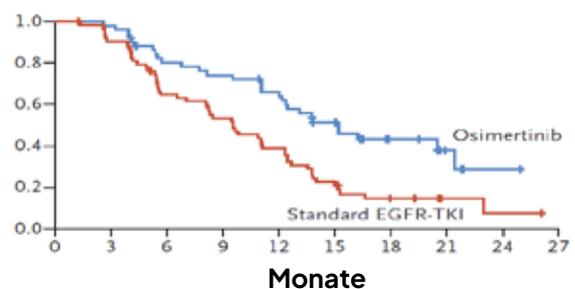
561 Pt.
EGFRmut NSCLC St. IV
unvorbehandelt



Progressionsfreies Überleben (alle Patienten)
Median: 19 Monate vs. 10 Monate



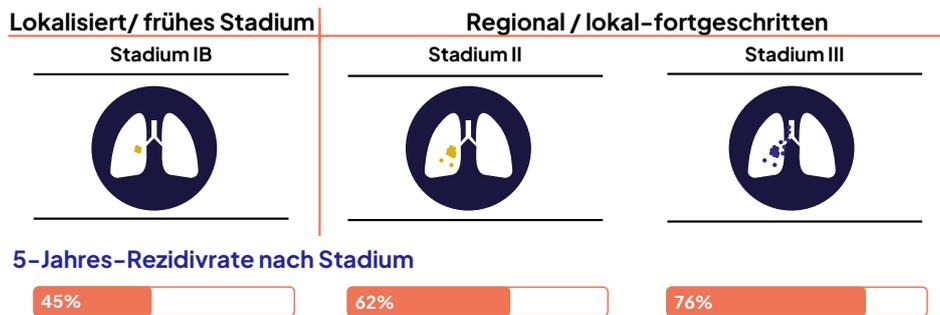
Progressionsfreies Überleben (Patienten mit Hirnmetastasen)
Median: 18 Monate vs. 10 Monate



Soria et al., N Engl J Med 2018; 378: 113-25

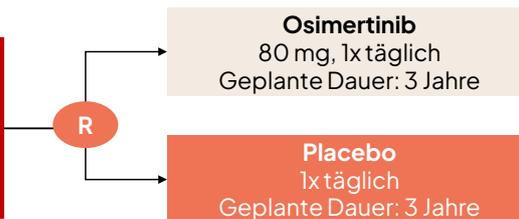
Resektables NSCLC Rezidivrate und adjuvante Therapie

- **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) in frühem klinischem Stadium:** Standardtherapie ist die Resektion, ggf. plus adjuvante Chemotherapie (OS HR 0,89)
- Rezidive oder Tod nach Resektion und adjuvanter Chemotherapie bleiben in allen Krankheitsstadien häufig



ADAURA Studiendesign

N = 682 Patienten
NSCLC Stadium IB, II, IIIA
EGFR-Mutation (Ex19del, L858R)
Nach kompletter Resektion
± adjuvante Chemotherapie

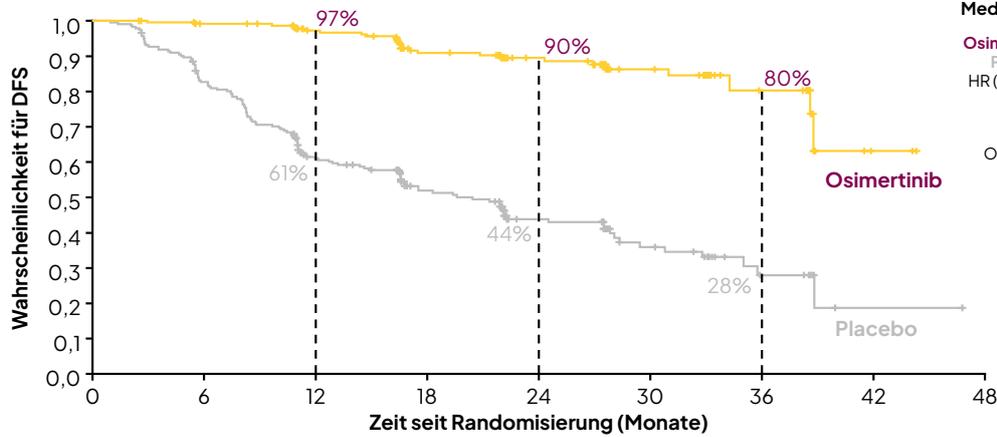


Primärer Endpunkt:
Krankheitsfreies Überleben

- Entsprechend der IDMC-Empfehlung wurde diese Studie früh entblindet; hier wird eine ungeplante Interimsanalyse gezeigt
- Zur Entblindung war Patienteneinschluss abgeschlossen und alle Patienten wurden mindestens 1 Jahr lang nachbeobachtet

ADAURA

Primärer Endpunkt – DFS bei Patienten mit Stadium-II/IIIA-Erkrankung



Medianes DFS, Monate (95% KI)

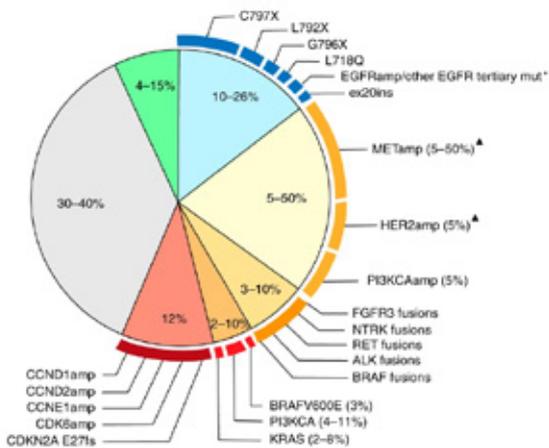
Osimertinib NR (38,8; NC)
Placebo 20,4 (16,6; 24,5)
HR (95% KI) 0,17 (0,12; 0,23)
P < 0,0001

Reife 33%:
Osimertinib 11%, Placebo 55%

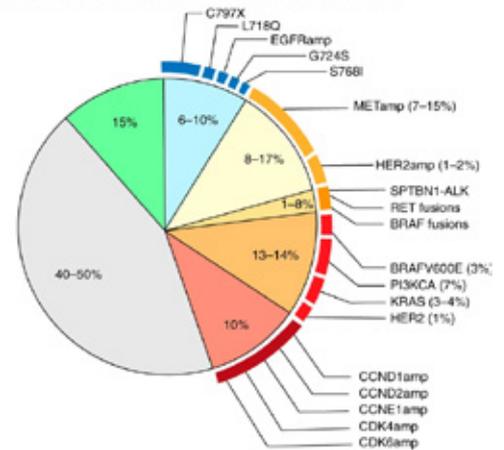
Zulassung am 28.05.2021

Problem Osi-Resistenz: Phänomenologie

Resistance mechanisms to second-line osimertinib

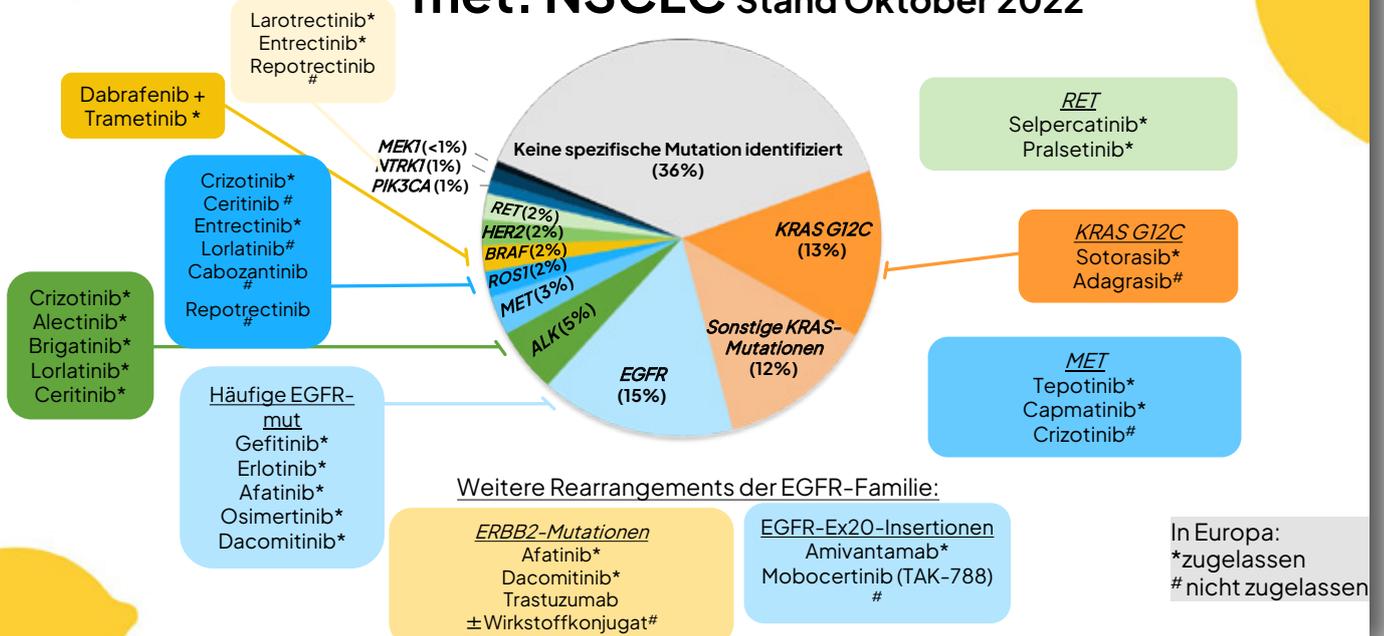


Resistance mechanisms to first-line osimertinib

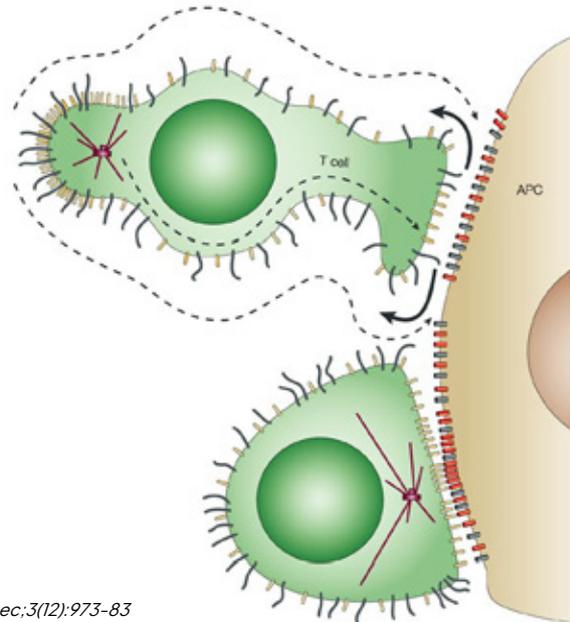
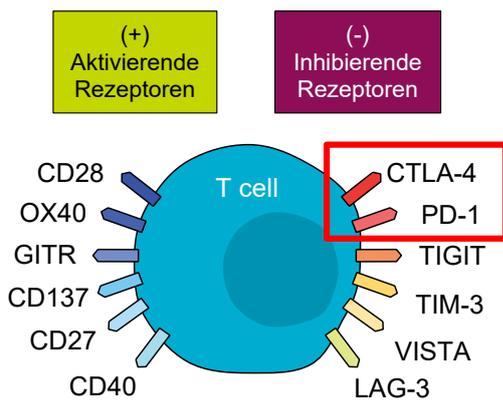


Leonetti et al., Br J Cancer 2019; 121: 725-737

Zielgerichtete Therapieoptionen: met. NSCLC Stand Oktober 2022



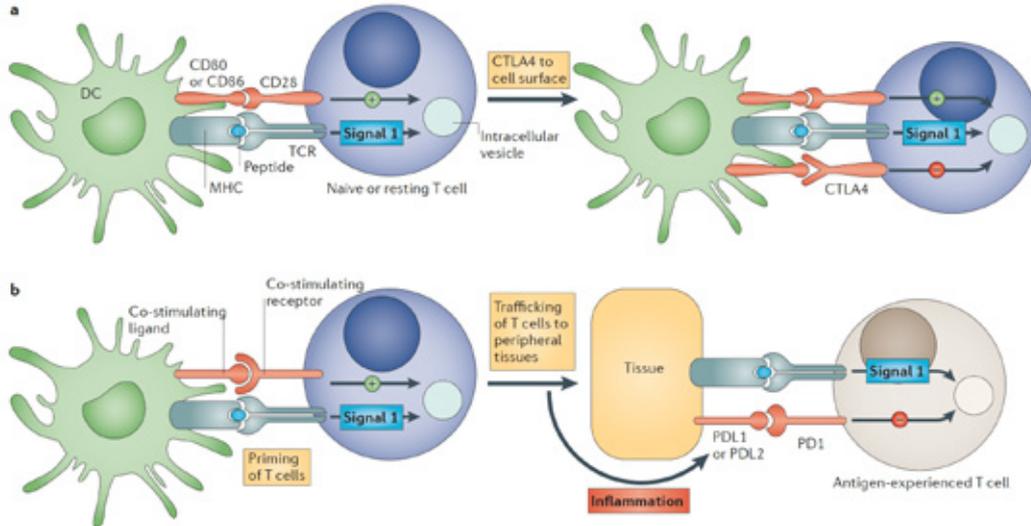
Die immunologische Synapse



Huppa & Davis; Nat Rev Immunol. 2003 Dec;3(12):973-83
Mellman et al., Nature. 2011; 480(7378): 480-489

Immune Checkpoints

CTLA-4: induzierbarer „Signaldämpfer“ für T-Zellen bei initialem Signalling über TCR

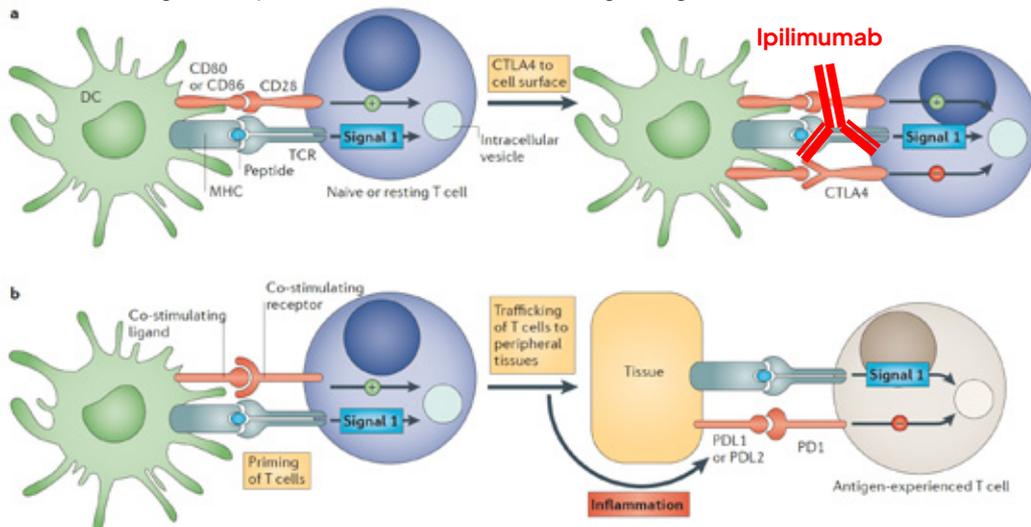


PD1: „Kollateralschadenblocker“ durch Inhibition von Effektor-T-Zellen in entzündetem Gewebe

Pardoll, Nat Rev Cancer 2012

Immune Checkpoints

CTLA-4: induzierbarer „Signaldämpfer“ für T-Zellen bei initialem Signalling über TCR

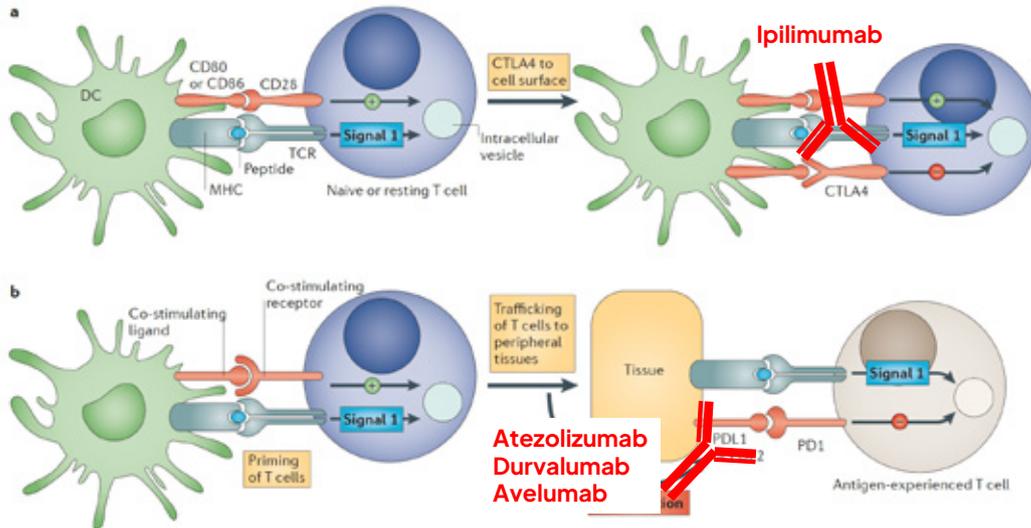


PD1: „Kollateralschadenblocker“ durch Inhibition von Effektor-T-Zellen in entzündetem Gewebe

Pardoll, Nat Rev Cancer 2012

Immune Checkpoints

CTLA-4: induzierbarer „Signaldämpfer“ für T-Zellen bei initialem Signalling über TCR

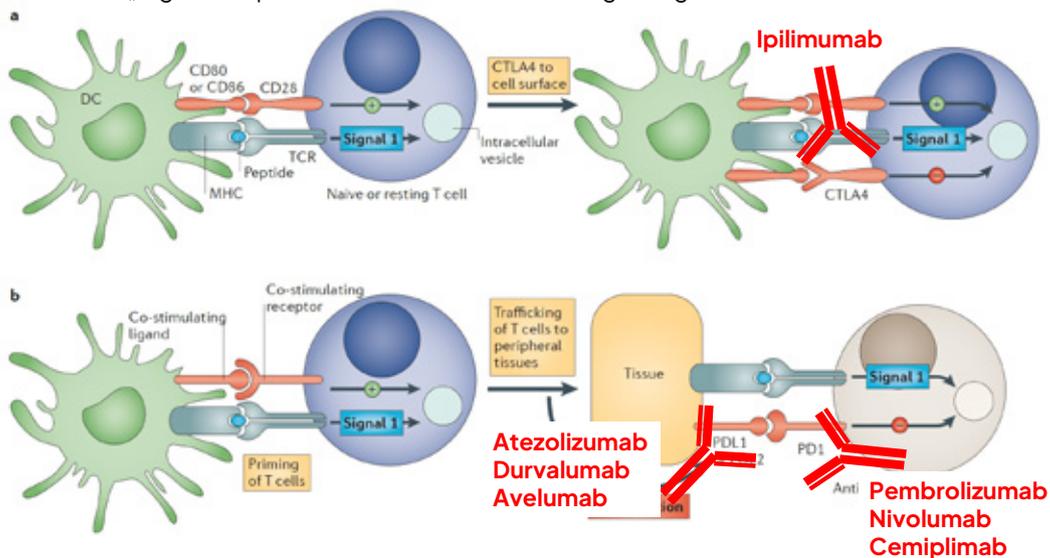


PD1: „Kollateralschadenblocker“ durch Inhibition von Effektor-T-Zellen in entzündetem Gewebe

Pardoll, Nat Rev Cancer 2012

Immune Checkpoints

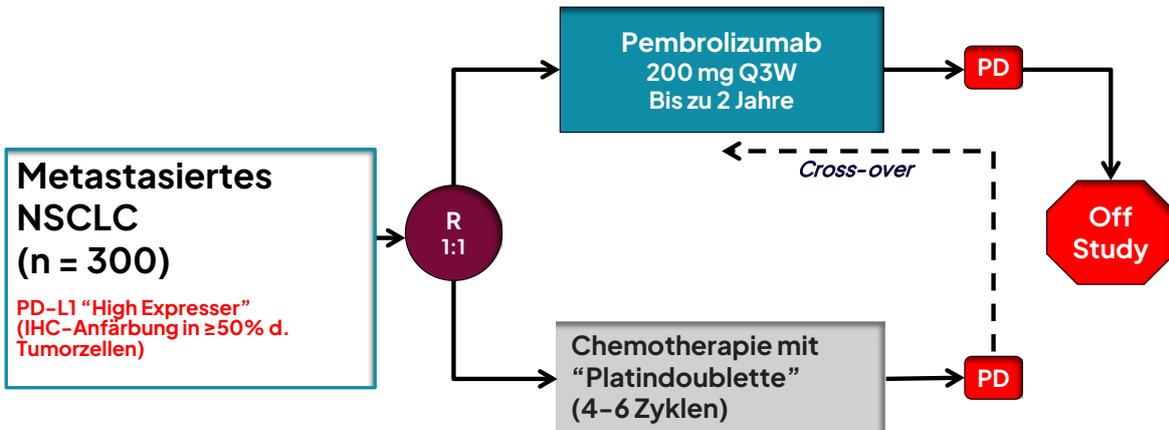
CTLA-4: induzierbarer „Signaldämpfer“ für T-Zellen bei initialem Signalling über TCR



PD1: „Kollateralschadenblocker“ durch Inhibition von Effektor-T-Zellen in entzündetem Gewebe

Pardoll, Nat Rev Cancer 2012

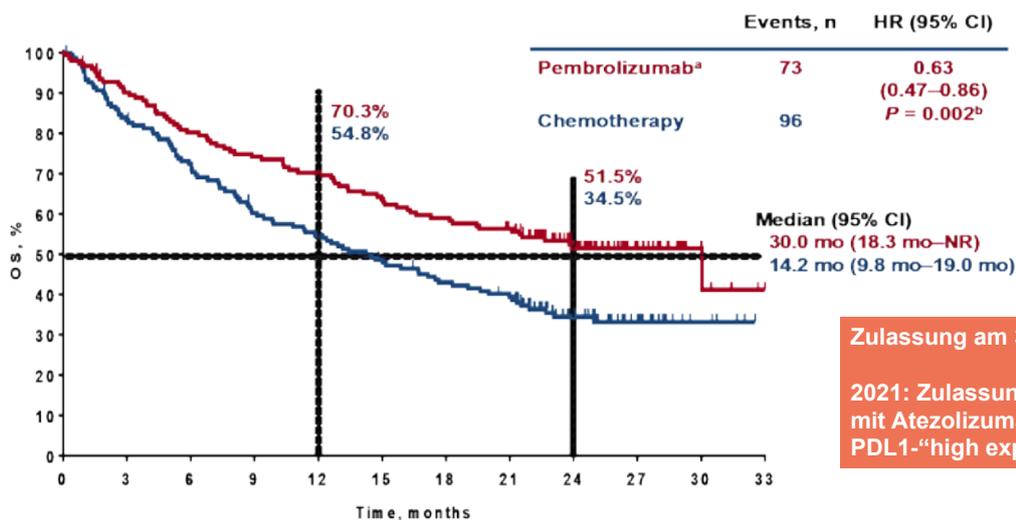
2016: Chemo vs. Pembro mono first line



Primärer Endpunkt: PFS
Sekundäre Endpunkte: OS, ORR

Die Studie wurde am 16.06.2016 wegen signifikant besserem OS im Pembrolizumab - Arm vorzeitig geschlossen

KEYNOTE-024: Pembrolizumab – 1st line



Zulassung am 31.01.2017

2021: Zulassung für 1L Monotherapie mit Atezolizumab bzw. Cemiplimab für PDL1-“high expresser“

OS-Update

(WCLC 2019, Abstract OA14.01): mOS 26.3 vs. 14.2 Monate

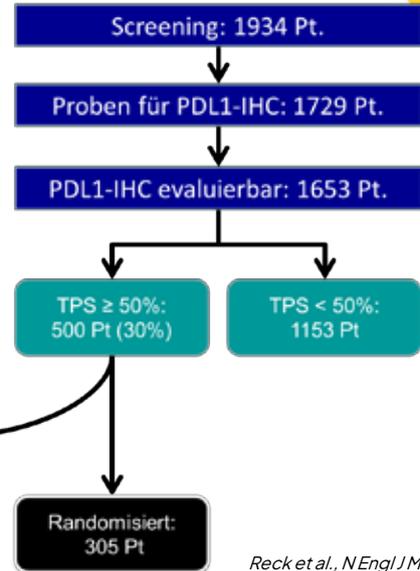
Reck et al., J Clin Oncol 2019; 37: 537-546 – 5-Jahres-Update

KEYNOTE-024: Geheimnis des Erfolgs



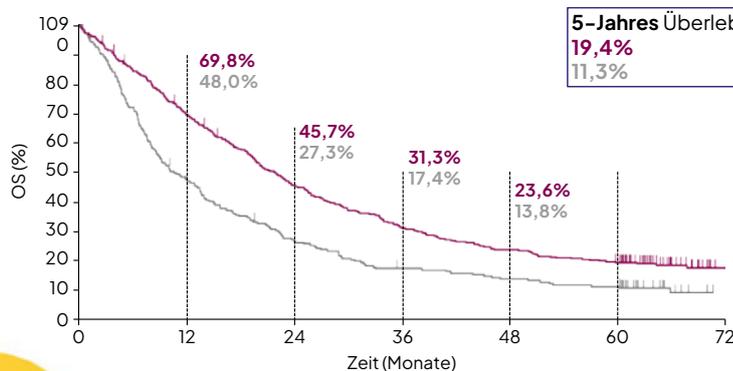
KeyNote 024

Zerebrale Metastasen	n=59
EGFR/ALK-Aberration	n=30
ECOG ≥ 2	n=27
Organdysfunktion	n=19
Prohibited Condition	n=16
NSCLC nicht bestätigt	n=13
Andere Gründe	n=33



Reck et al., N Engl J Med. 2016

Chemo/IO-Kombi beim NSCLC



Zulassung am 11.09.2018

Weitere Immun-Chemo-Kombinationen mit Zulassungen 2019/2020

Median (95% CI)
22.0 mo (19.5–25.2)
10.6 mo (8.7–13.6)

HR (95% CI): 0.58 (0.45–0.7)

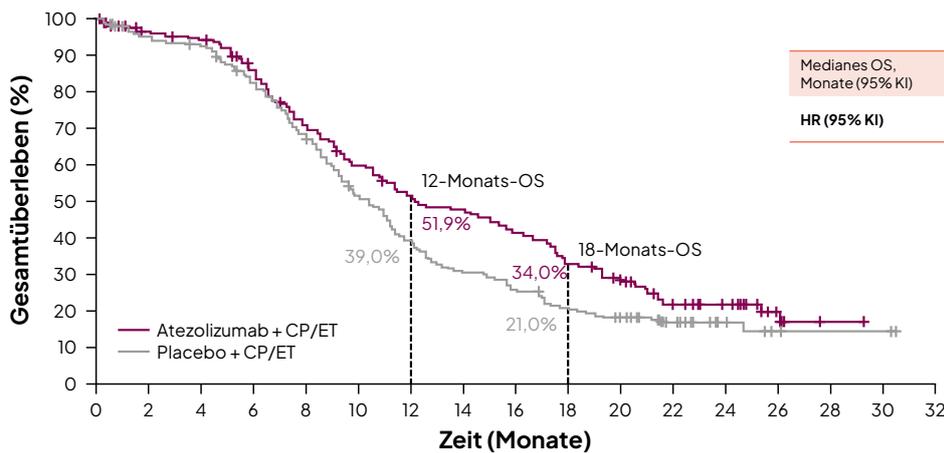
Gandhi et al. N Engl J Med 2018; 378:2078-2092
KeyNote 189 - Garassino MC et al | 973MO | ESMO 2022

Kleinzelliges Bronchialkarzinom



IMpower133: OS-Update

Gesamtüberleben in der ITT-Population



	Atezolizumab + CP/ET (N=201)	Placebo + CP/ET (N=202)
Medianes OS, Monate (95% KI)	12,3 (10,8; 15,8)	10,3 (9,3; 11,3)
HR (95% KI)	0,76 (0,6; 0,95) P=0,0154*	

Medianes Follow-up 22,9 Monate

Zulassung am 06.09.2019
Analoge Zulassung f. Durvalumab im September 2020

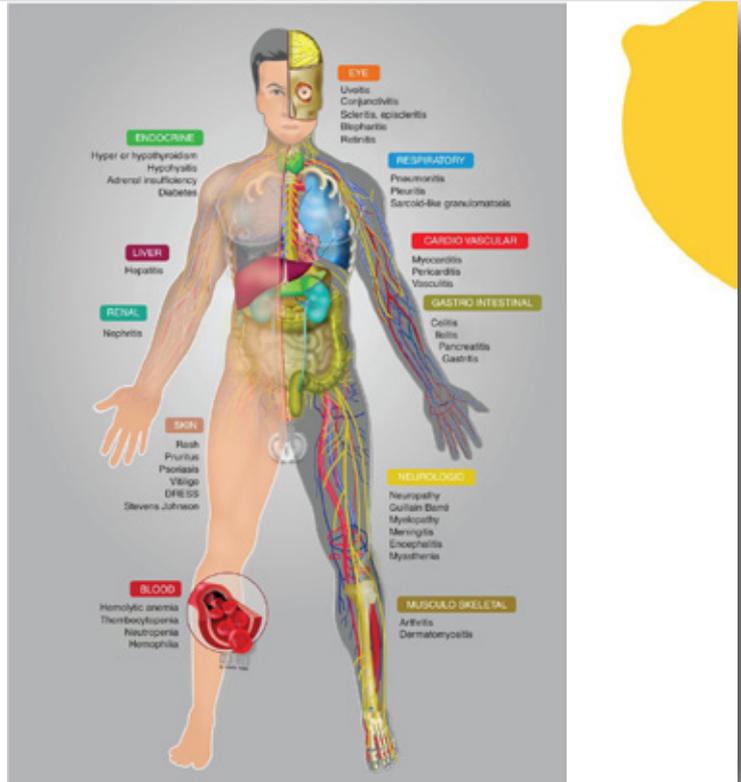
Reck et al., ESMO 2019

Spektrum immunologischer UAW

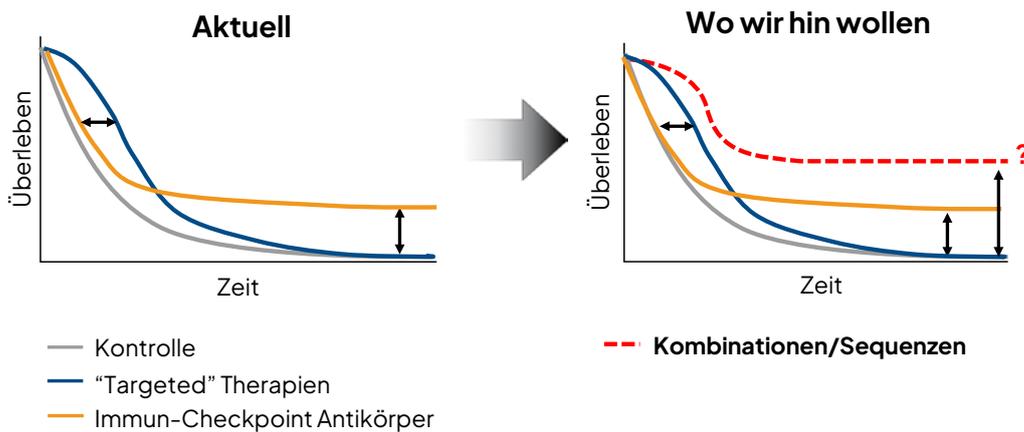
“immune-related Adverse Event”

irAE

Champiat et al.,
Ann Oncol. 2016; 27(4): 559-574



“Überlebensmuster”



mod. Sharma P, Allison JP. Cell. 2015; 161(2): 205-214



Impfungen

Impfungen für Erwachsene/Jugendliche

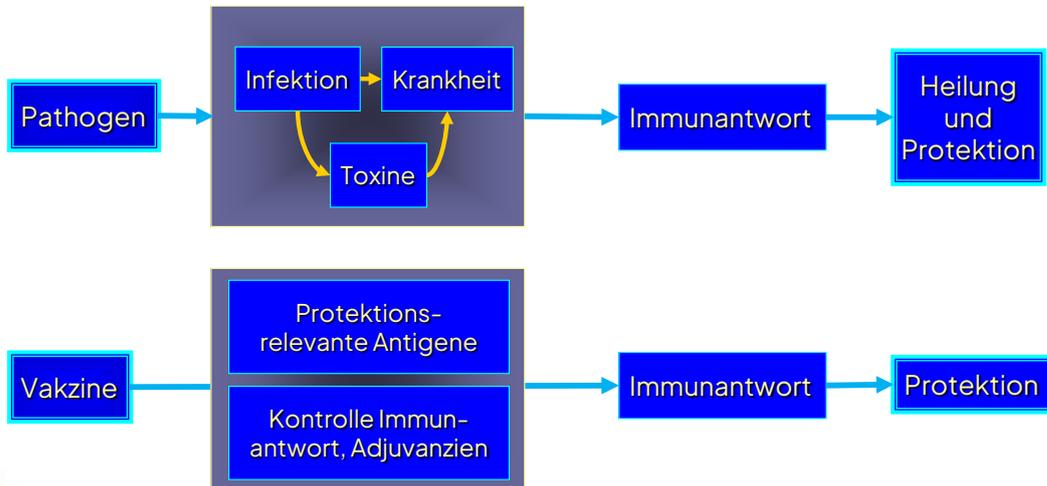
Fred Zepp, Mainz



Impfungen für Erwachsene/Jugendliche

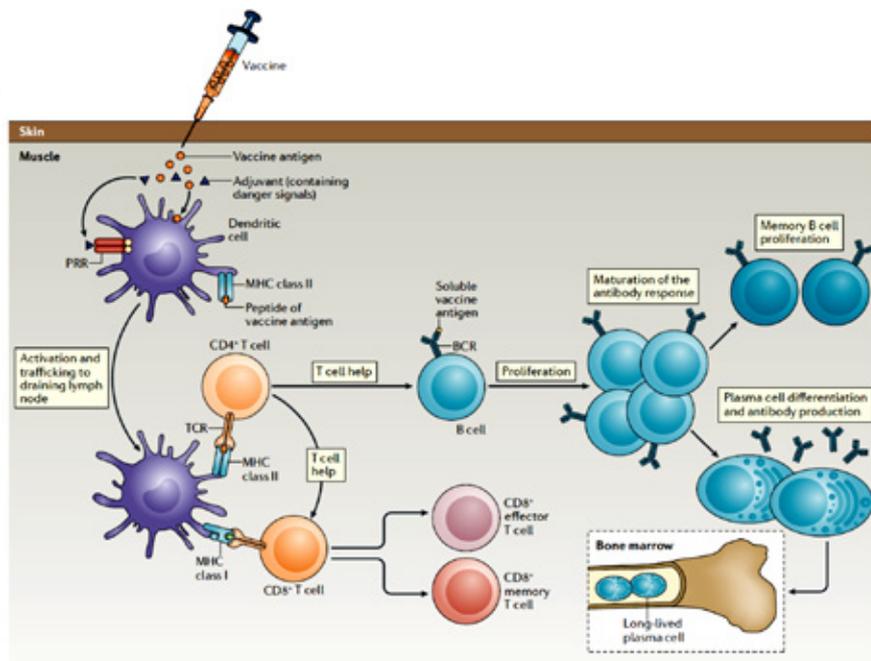
- **Wie funktionieren Impfungen?**
- Welche Eigenschaften von Impfstoffen sind relevant?
- Welche Ziele können mit Impfungen erreicht werden werden?
- Wer entwickelt Impfkonzepete und empfiehlt Impfungen?
- Was ist der Impfkalender und wo finde ich ihn?
- Welche Impfungen sind für Jugendliche und Erwachsene besonders wichtig
- Worauf ist beim Impfen zu achten?
- ... und ein paar Tipps zum Impfen

Immunantwort nach Infektion versus Impfung

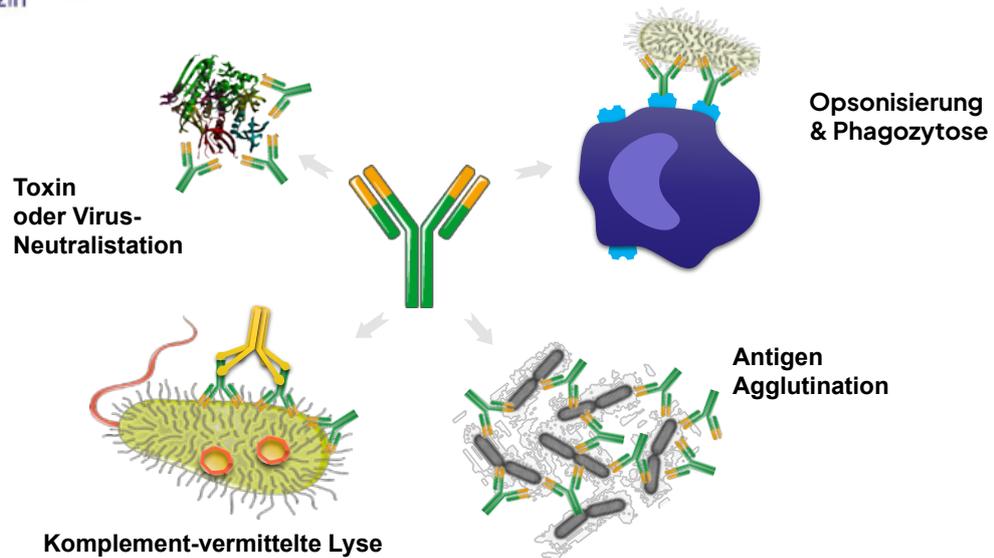


Impfstoff-Strategien	Zugelassene Impfstoffe
Inaktivierte/abgetötete Erreger ± Adjuvanz(ien)	Polio, Japanische Enzephalitis, Hepatitis A, Rabies
Mikrobielle Fragmente (Toxoide)	Diphtherie, Tetanus
Subunit-Vakzinen (rekombinante Proteine, Peptide, Polysaccharide)	Azellulär Pertussis, Influenza, Hepatitis B, Meningokokken, Pneumokokken, Hepatitis A
Protein-Polysaccharid-Konjugate	Hämophilus influenza B, Pneumokokken, Meningokokken
Virus-Like-Partikel	Humana Papilloma Viren
Lebend attenuierte Viren	Rotavirus, Mumps, Masern, Röteln, Varizellen, Gelbfieber, Japanische Enzephalitis, Polio oral
Lebend rekombinante Vakzinen	Rotavirus
Virale Vektor-Vakzinen	COVID-19
Nukleinsäure-Vakzinen (DNA, RNA)	COVID-19

Der Schutz vor Infektion durch eine Impfung wird durch die Qualität der induzierten Immunantwort bestimmt



Wie wirken Impfungen?



- **Wie funktionieren Impfungen?**
- **Welche Eigenschaften von Impfstoffen sind relevant?**
- Welche Ziele können mit Impfungen erreicht werden werden?
- Wer entwickelt Impfkonzeppte und empfiehlt Impfungen?
- Was ist der Impfkalender und wo finde ich ihn?
- Welche Impfungen sind für Jugendliche und Erwachsene besonders wichtig
- Worauf ist beim Impfen zu achten?
- ... und ein paar Tipps zum Impfen

- Sicherheit
- Immunogenität
- Wirksamkeit

Sicherheit

- **Lokale Reaktionen:** Rötung, Schwellung, Schmerz



Dtsch Arztebl 2021; 118(14): A-722 / B-609

Sicherheit

- **Lokale Reaktionen:** Rötung, Schwellung, Schmerz
- **Systemische Reaktionen:** Fieber, Malaise, Muskelschmerz, Kopf- und Gliederschmerzen
- **Weitere (sehr seltene) unerwünschte Ereignisse:** Anaphylaxie, Thrombosen, Thrombopenie, Guillain Barré Syndrom, Peri-/Myokarditis, Facialisparesse, Krampfanfall, Arthritis u.a.

Immunogenität

- Nachweis von Impfantigen-spezifischen Antikörpern (i.d.R. keine Korrelate für Protektion!!!)
- Nachweis der Funktion von Impf-Antikörpern z.B. durch Neutralisations- oder Opsonisierungsteste
- Messung spezifischer T-Zell-Antworten (Proliferation, Zytotoxizität, Zytokinexpression u.a.)

Wirksamkeit

- Nachweis der durch die Impfung vermittelten Protektion durch große Phase 3 Studien (i.d.R. 40. – 80.000 Teilnehmer*innen)
- Populationsbezogene Phase 4 Erhebungen (nach Zulassung)
- **Cave:** Wirksamkeitsdaten aus klinischen Studien repräsentieren nur bedingt das wirkliche Leben, da in der Studie unter idealen Bedingungen die Wirksamkeit eines Impfstoffes ermittelt wird.

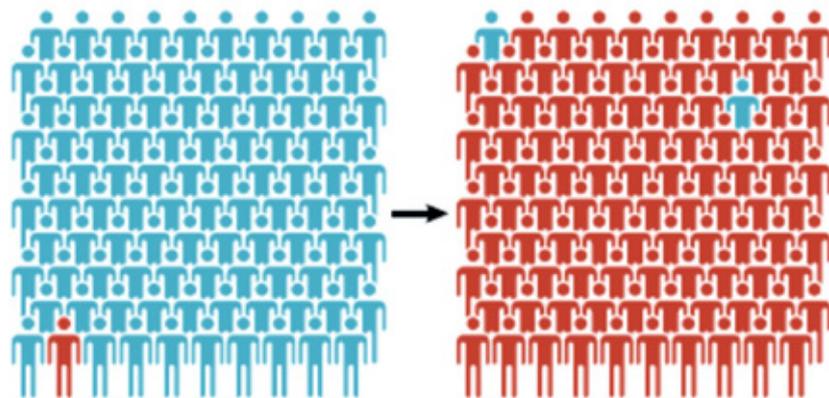
- **Wie funktionieren Impfungen?**
- **Welche Eigenschaften von Impfstoffen sind relevant?**
- **Welche Ziele können mit Impfungen erreicht werden werden?**
- Wer entwickelt Impfkonzeppte und empfiehlt Impfungen?
- Was ist der Impfkalendarer und wo finde ich ihn?
- Welche Impfungen sind für Jugendliche und Erwachsene besonders wichtig
- Worauf ist beim Impfen zu achten?
- ... und ein paar Tipps zum Impfen

Impfziele

- Verhütung von Infektion und/oder Krankheit – individuell und/oder Populations-bezogen
- Vermeidung von Krankheits-Komplikationen
- **Verminderung der Erregerübertragung**
- Erreger-Eradikation
- Reduktion von Krankheitskosten
- Reduktion volkswirtschaftlicher Kosten (sekundäre Kosten)
- Solidarität (Chronisch Kranke, Immungeschwächte, LMICs)
- **Neu in der Pandemie: indirekte Folgen, wie Einschränkungen der sozialen und kulturellen Teilhabe abmildern.**

No vaccination

**Herden-
Protektion:**
Impfen schützt das
Individuum und
– bei hoher
Durchimpfungsrate –
auch die Population



 Erkrankt  Empfänglich  Geimpft

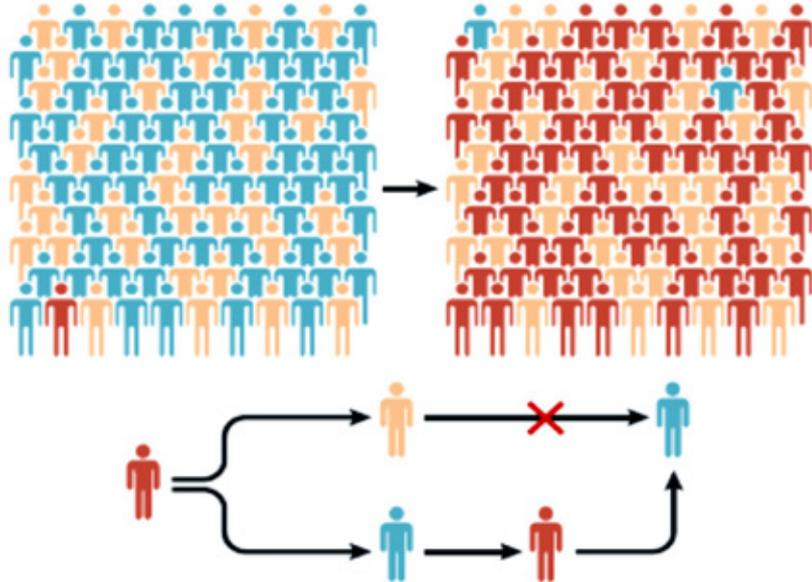


A.Pollard, E. Bijker: Nature Reviews-Immunology. Vol 21, 2021, pp. 83-100.

Herden- Protektion:

Impfen schützt das Individuum und
- bei hoher Durchimpfungsrate -
auch die Population

Vaccine coverage below threshold for herd protection

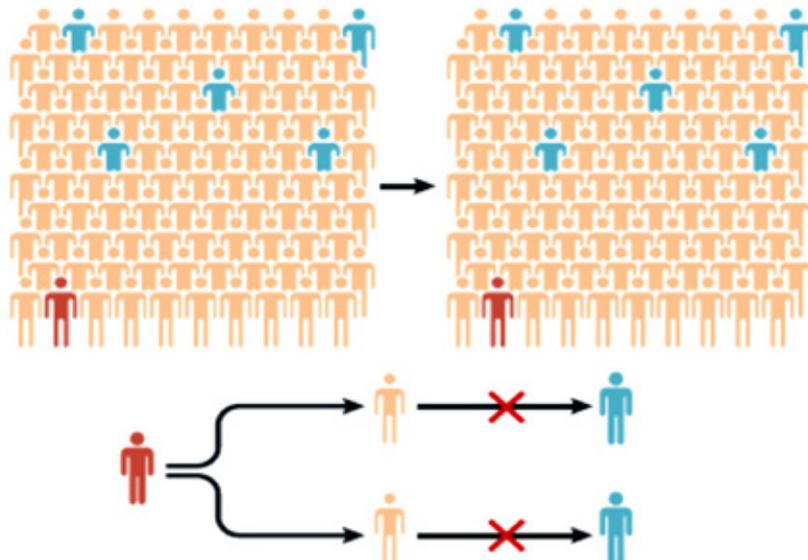


A.Pollard, E. Bijker: Nature Reviews-Immunology. Vol 21, 2021, pp. 83-100.

Herden- Protektion:

Impfen schützt das Individuum und
- bei hoher Durchimpfungsrate -
auch die Population

Vaccine coverage above threshold for herd protection



A.Pollard, E. Bijker: Nature Reviews-Immunology. Vol 21, 2021, pp. 83-100.

Festival-assoziierte Masernfälle in UK



Festival-assoziierte Masernfälle in UK



STIKO-Empfehlungen

- **Wie funktionieren Impfungen?**
- **Welche Eigenschaften von Impfstoffen sind relevant?**
- **Welche Ziele können mit Impfungen erreicht werden werden?**
- **Wer entwickelt Impfkonzeppte und empfiehlt Impfungen?**
- Was ist der Impfkalendarer und wo finde ich ihn?
- Welche Impfungen sind für Jugendliche und Erwachsene besonders wichtig
- Worauf ist beim Impfen zu achten?
- ... und ein paar Tipps zum Impfen

Was ist die STIKO?

- Unabhängiges wissenschaftliches Expertengremium
- 12-18 ehrenamtliche Mitglieder – Kinderärzte, Hausärzte, Infektiologen, Epidemiologen, Statistiker, Behördenmitarbeiter*innen
- Bestellung durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Einvernehmen mit den obersten Bundesgesundheitsbehörden
- Weitere Ständige Vertreter Bundesministerium für Gesundheit, Bundesländer, Paul-Ehrlich-Institut, Bundeswehr, Auswärtiges Amt, Nationaler Gemeinsamer Ausschuss G-BA, BZgA
- Administrative Unterstützung durch die STIKO-Geschäftsstelle des RKIs
- Die STIKO trifft sich (mindestens) 3-mal im Jahr für jeweils zwei Tage

Welche Bedeutung haben STIKO-Empfehlungen für die ärztliche Tätigkeit?

- **§ 20 IfSG:** Schutzimpfungen und andere Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe
- **§ 23a IfSG:** Personenbezogene Daten von Beschäftigten
- **§ 60 IfSG:** Versorgung bei Impfschaden und bei Gesundheitsschäden durch andere Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe
- **§ 61 IfSG:** Gesundheitsschadensanerkennung
- **Masernschutzgesetz** seit 01.03.2020: Gesetz für den Schutz vor Masern und zur Stärkung der Impfprävention

Von der Zulassung zur Empfehlung

Zulassung (EMA, FDA u. a.)

- Evaluation: Ist der Impfstoff sicher und für die geplante Verwendung wirksam?
- **immer Produkt-spezifisch**
- **Kriterien** - Produkt-spezifisch
 - 1) Sicherheit
 - 2) Wirksamkeit (incl. Immunogenität und/oder Effektivität in der Prävention klinischer Endpunkte)
 - 3) Qualität Herstellungsprozesses



Empfehlung (STIKO)

Evaluation: Wie kann ein zugelassener Impfstoff am effektivsten eingesetzt werden?

In der Regel **nicht Produkt-spezifisch**,
Ausnahmen sind möglich
(z.B. Konjugat- oder Lebendvakzinen, etc.)

Kriterien:

- 1) Sicherheit und Wirksamkeit
- 2) Public Health Impact
- 3) Relevanz der präventablen Erkrankung (Alters-spezifisch, Risiko-Gruppen)
- 4) Integration in bestehende Impfprogramme
- 5) Kosteneffektivität

- **Wie funktionieren Impfungen?**
- **Welche Eigenschaften von Impfstoffen sind relevant?**
- **Welche Ziele können mit Impfungen erreicht werden werden?**
- **Wer entwickelt Impfkonzepete und empfiehlt Impfungen?**
- **Was ist der Impfkalender und wo finde ich ihn?**
- Welche Impfungen sind für Jugendliche und Erwachsene besonders wichtig
- Worauf ist beim Impfen zu achten?
- ... und ein paar Tipps zum Impfen

STIKO-Impfkalender 2021/2022

Impfung	Alter in Wochen	Alter in Monaten										Alter in Jahren							
		6	2	3	4	5-10	11*	12	13-14	15	16-23	2-4	5-6	7-8	9-14	15-16	17†	ab 18	ab 50
					U4	U5	U6				U7	U8	U9	U10	J1		J2		
Rotaviren		G1*	G2	(G3)															
Tetanus [†]			G1		G2		C3*						A1		A2			A*	
Diphtherie [†]			G1		C2		C3*						A1		A2			A*	
Pertussis [†]			G1		C2		C3*						A1		A2			A1*	
Hib [†] <i>H. influenzae Typ b</i>			G1		C2		C3*												
Polioomyelitis [†]			G1		C2		C3*							A1					
Hepatitis B [†]			G1		G2		C3*												
Pneumokokken [†]			G1		G2		C3*											S*	
Meningokokken C								G1											
Masern								G1										S*	
Mumps, Röteln									G1										
Varizellen									G1										
HPV Humane Papillomviren														G1*	G2*				
Herpes zoster																		G1* G2*	
Influenza																		S jährlich	

Epidemiolog. Bulletin, 4/2022

- Wie funktionieren Impfungen?
- Welche Eigenschaften von Impfstoffen sind relevant?
- Welche Ziele können mit Impfungen erreicht werden werden?
- Wer entwickelt Impfkonzepete und empfiehlt Impfungen?
- Was ist der Impfkalender und wo finde ich ihn?
- Welche Impfungen sind für Jugendliche & Erwachsene besonders wichtig?
- Worauf ist beim Impfen zu achten?
- ... und ein paar Tipps zum Impfen

Impfung	Alter in Jahren							
	4	5–6	7–8	9–14	15–16	17	ab 18	ab 60
	/U8	U9	U10	U11/J1		J2		
Rotaviren								
Tetanus ^b		A1		A2			A ^e	
Diphtherie ^b		A1		A2			A ^e	
Pertussis ^b		A1		A2			A3 ^e	
Hib ^b – <i>H. influenzae</i> Typ b								
Poliomyelitis ^b	A1							
Hepatitis B ^b								
Pneumokokken ^b	S ^f							
Meningokokken C								
Masern	S ^f							
Mumps, Röteln								
Varizellen								
HPV – Humane Papillomviren	G1 ^d G2 ^d							
Herpes zoster	G1 ^h G2 ^h							
Influenza	S (jährlich)							

Impfung	Alter in Jahren							
	4	5–6	7–8	9–14	15–16	17	ab 18	ab 60
	/U8	U9	U10	U11/J1		J2		
Rotaviren								
Tetanus ^b		A1		A2			A ^e	
Diphtherie ^b		A1		A2			A ^e	
Pertussis ^b		A1		A2			A3 ^e	
Hib ^b – <i>H. influenzae</i> Typ b								
Poliomyelitis ^b	A1							
Hepatitis B ^b								
Pneumokokken ^b	S ^f							
Meningokokken C								
Masern	S ^f							
Mumps, Röteln								
Varizellen								
HPV – Humane Papillomviren	G1 ^d G2 ^d							
Herpes zoster	G1 ^h G2 ^h							
Influenza	S (jährlich)							

Td-Auffrischimpfung alle 10 Jahre. Die nächste fällige Td-Impfung einmalig mit Tdap- bzw. Tdap-IPV

Impfung	Alter in Jahren									
	4	5-6	7-8	9-14	15-16	17	ab 18	ab 60		
	/U8	U9	U10	U11/J1		J2				
Rotaviren										
Tetanus ^b		A1		A2			Td-Auffrischimpfung alle 10 Jahre. Die nächste fällige Td-Impfung einmalig mit Tdap- bzw. Tdap-IPV			
Diphtherie ^b		A1		A2			A ^c			
Pertussis ^b		A1		A2			A3 ^e			
Hib ^b – <i>H. influenzae</i> Typ b										
Poliomyelitis ^b		A1								
Hepatitis B ^b										
Pneumokokken ^b									S ^f	
Meningokokken C										
Masern		Einmalige Impfung für alle nach 1970 Geborenen ≥ 18 Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung, vorzugsweise mit einem MMR-Impfstoff								
Mumps, Röteln										
Varizellen										
HPV – Humane Papillomviren				G1 ^d	G2 ^d					
Herpes zoster									G1 ^h	G2 ^h
Influenza									S (jährlich)	

Impfung	Alter in Jahren									
	4	5-6	7-8	9-14	15-16	17	ab 18	ab 60		
	/U8	U9	U10	U11/J1		J2				
Rotaviren										
Tetanus ^b		A1		A2			Td-Auffrischimpfung alle 10 Jahre. Die nächste fällige Td-Impfung einmalig mit Tdap- bzw. Tdap-IPV			
Diphtherie ^b		A1		A2			A ^c			
Pertussis ^b		A1		A2			A3 ^e			
Hib ^b – <i>H. influenzae</i> Typ b										
Poliomyelitis ^b		A1								
Hepatitis B ^b										
Pneumokokken ^b									S ^f	
Meningokokken C										
Masern		Einmalige Impfung für alle nach 1970 Geborenen ≥ 18 Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung, vorzugsweise mit einem MMR-Impfstoff								
Mumps, Röteln										
Varizellen										
HPV – Humane Papillomviren		HPV-Standardimpfung für Kinder/Jugendliche im Alter 9 – 14 Jahre mit 2 Impfdosen im Abstand von mindestens 5 Monaten, bei Nachholimpfung im Alter > 14 Jahren oder bei Impfabstand < 5 Monate zwischen 1. + 2. Dosis ist eine 3. Dosis erforderlich								
Herpes zoster									G1 ^h	G2 ^h
Influenza									S (jährlich)	

Impfung	Alter in Jahren							
	4	5-6	7-8	9-14	15-16	17	ab 18	ab 60
	/U8	U9	U10	U11/J1		J2		
Rotaviren								Td-Auffrischimpfung alle 10 Jahre. Die nächste fällige Td-Impfung einmalig mit Tdap- bzw. Tdap-IPV
Tetanus ^b		A1		A2				
Diphtherie ^b		A1		A2			A*	
Pertussis ^b		A1		A2			A3*	
Hib ^b – <i>H. influenzae</i> Typ b								
Poliomyelitis ^b	A1							
Hepatitis B ^b								
Pneumokokken ^b								S ^b
Meningokokken C								
Masern	Einmalige Impfung für alle nach 1970 Geborenen ≥ 18 Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung, vorzugsweise mit einem MMR-Impfstoff							
Mumps, Röteln								
Varizellen								
HPV – Humane Papillomviren	HPV-Standardimpfung für Kinder/Jugendliche im Alter 9 – 14 Jahre mit 2 Impfdosen im Abstand von mindestens 5 Monaten, bei Nachholimpfung im Alter > 14 Jahren oder bei Impfabstand < 5 Monate zwischen 1. + 2. Dosis ist eine 3. Dosis erforderlich							
Herpes zoster	Zweimalige Impfung mit adjuvantierten HZ-Totimpfstoff							
Influenza								S (jährlich)

Impfung	Alter in Jahren							
	4	5-6	7-8	9-14	15-16	17	ab 18	ab 60
	/U8	U9	U10	U11/J1		J2		
Rotaviren								Td-Auffrischimpfung alle 10 Jahre. Die nächste fällige Td-Impfung einmalig mit Tdap- bzw. Tdap-IPV
Tetanus ^b		A1		A2				
Diphtherie ^b		A1		A2			A*	
Pertussis ^b		A1		A2			A3*	
Hib ^b – <i>H. influenzae</i> Typ b								
Poliomyelitis ^b	A1							
Hepatitis B ^b								
Pneumokokken ^b								S ^b
Meningokokken C								
Masern	Einmalige Impfung für alle nach 1970 Geborenen ≥ 18 Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung, vorzugsweise mit einem MMR-Impfstoff							
Mumps, Röteln								
Varizellen								
HPV – Humane Papillomviren	HPV-Standardimpfung für Kinder/Jugendliche im Alter 9 – 14 Jahre mit 2 Impfdosen im Abstand von mindestens 5 Monaten, bei Nachholimpfung im Alter > 14 Jahren oder bei Impfabstand < 5 Monate zwischen 1. + 2. Dosis ist eine 3. Dosis erforderlich							
Herpes zoster	Zweimalige Impfung mit adjuvantierten HZ-Totimpfstoff							
Influenza	Jährliche Impfung mit inaktiviertem quadrivalenten Hochdosis-Impfstoff							

Influenza-Impfung

Saisonale Influenza-Impfung
mit einem 4-valenten
Hochdosis-Impfstoff ab dem
Alter von 60 Jahren

Erwartete zusätzliche Effekte eines Hochdosis Influenza-Impfstoffs

Ausgangslage		Szenario mit rVE=15%		
rVE: relative Vakzine- Wirksamkeit	herkömmliche Impfstoffe	Durchschnitt- liche Saison	schwache Saison	starke Saison
	Gesamtzahl	Verhinderte Ereignisse		
Infektionen	25.235.159	111.632	12.113	352.951
Syst. Erkrankung	16.882.321	74.682	8.104	236.124
Konsultation	5.150.023	23.013	2.927	54.185
Hospitalisierung	45.980	314	37	767
Todesfälle	7.002	163	15	564

Hochdosis (HD) Influenza-Impfstoff

- induziert bei älteren Erwachsenen einen besseren Impfschutz gegen bestätigte Influenzaerkrankung als ein Standard-Influenza-Totimpfstoffe.
- ist seit 2009 durch die FDA (USA) und seit 2021 durch die EMA zugelassen.
- Stellt für ältere Menschen, insbesondere bei erhöhtem Infektionsrisiko, eine Verbesserung der Influenza-Prävention dar.

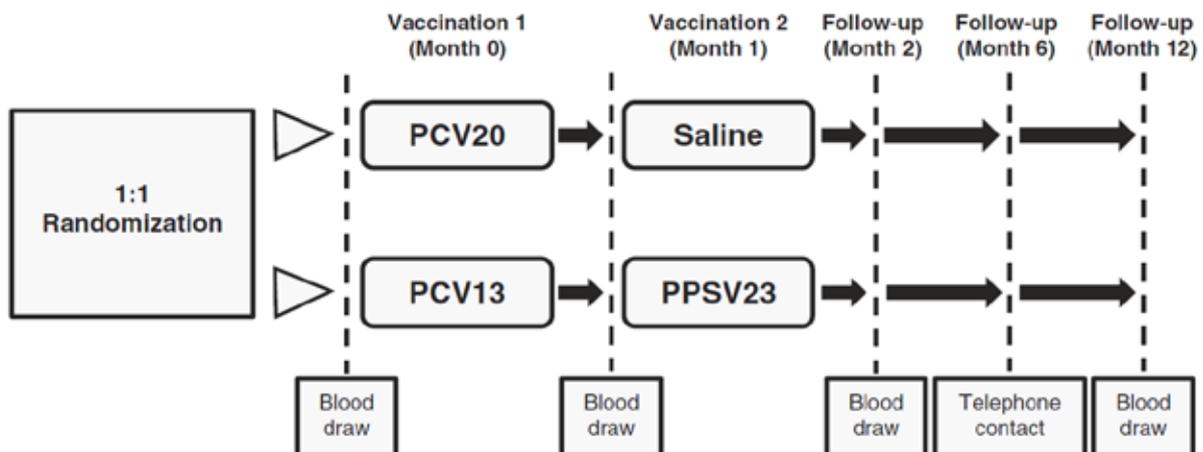
Pneumokokken-Impfung

Pneumokokken (PnK)-Impfung ab dem Alter von 60 Jahren mit 23-valentem Polysaccharid-Impfstoff ± PnK-Konjugatimpfstoff

STIKO-Pnk-Impfempfehlung für Menschen ≥ 60 Jahre: PPSV23 einmalig

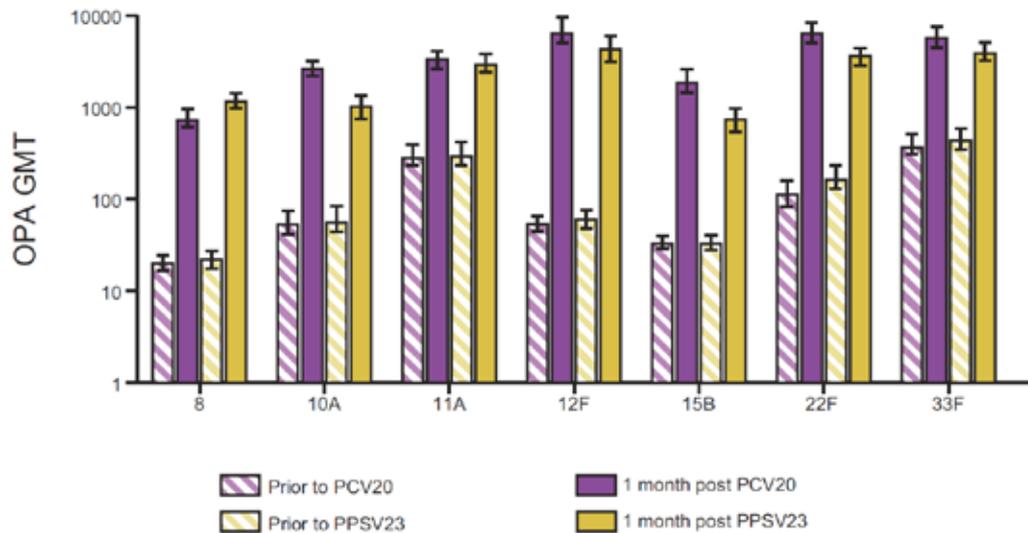
Indikation	Anwendungshinweis
Personen ≥ 60 Jahre	Impfung mit einem Polysaccharid-Impfstoff und Boosterimpfung nach 6 Jahren
Risikopopulationen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Angeborene/erworbene Immundefekte bzw. Immunsuppression 2. Chronische Krankheiten 3. Anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokkenmeningitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23 nach 6 - 12 Monaten • PPSV23 erst ab dem Alter von 2 Jahren • Wiederimpfung mit PPSV23 in allen drei Risikogruppen alle 6 Jahre. • Ab dem Alter von 16 Jahren wird bei chronischen Krankheiten nur die wiederholte Impfung mit PPSV23 empfohlen

20-valenter Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff



Hurley D et al. Clin Infect Dis. 2020 Jul 27;ciaa1045. doi:10.1093/cid/ciaa1045.

20-valenter Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff



Hurley D et al. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 27; ciaa1045. doi: 10.1093/cid/ciaa1045.

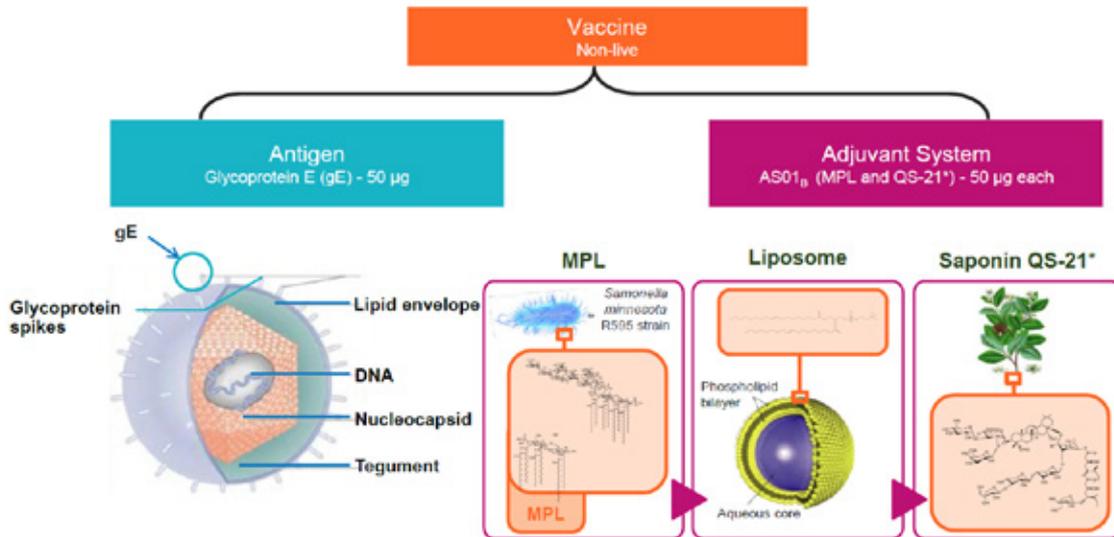
- Bisher empfiehlt die STIKO **ab dem Alter von 16 Jahren** die Impfung mit einem (nicht-konjugierten) **23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23)**
- Im Seniorenalter ist die Persistenz und Auffrischbarkeit des Impfschutzes von PPSV23 eingeschränkt
- Vielen Staaten der Welt nutzen deshalb ein **sequenzielles Impfschema**, beginnend mit dem 13-valentem Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (PCV13) gefolgt von PPSV23
- Mit höher-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe (PCV15 und PCV20) kann ein besserer, langanhaltender Impfschutz gegen (invasive) Pneumokokken-Infektionen im Alter und in Risikopopulationen erreicht werden

Herpes Zoster-Impfung

Herpes Zoster Vakzine ab dem Alter von 60 Jahren, sowie für Menschen mit besonderen Risiken ab dem Alter von 50 Jahren

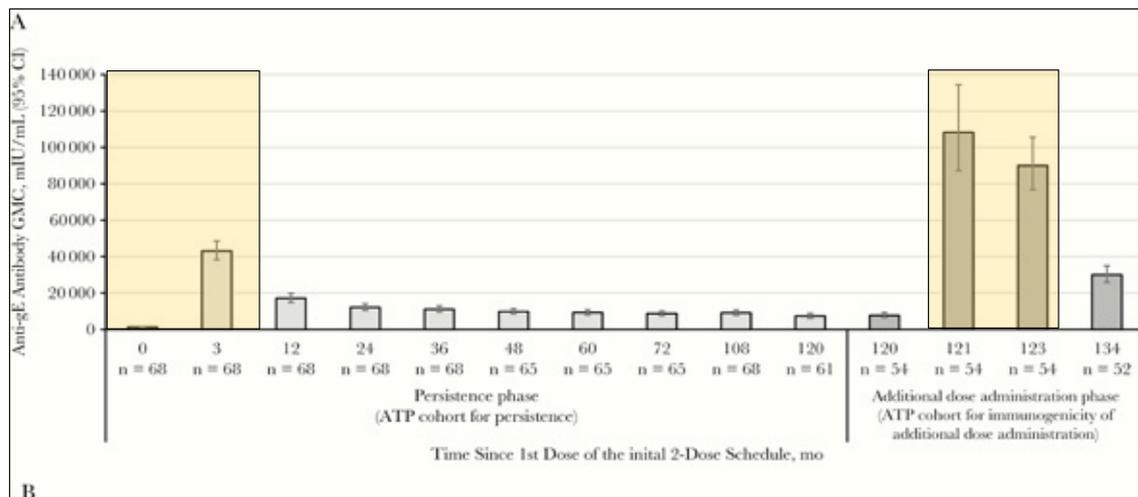


Neuer Zoster-Impfstoff HZ/su



ACIP: February 22, 2017 Colindres, R.

Persistenz & Auffrischung der Impfantwort der rekomb. Zoster-Vakzine

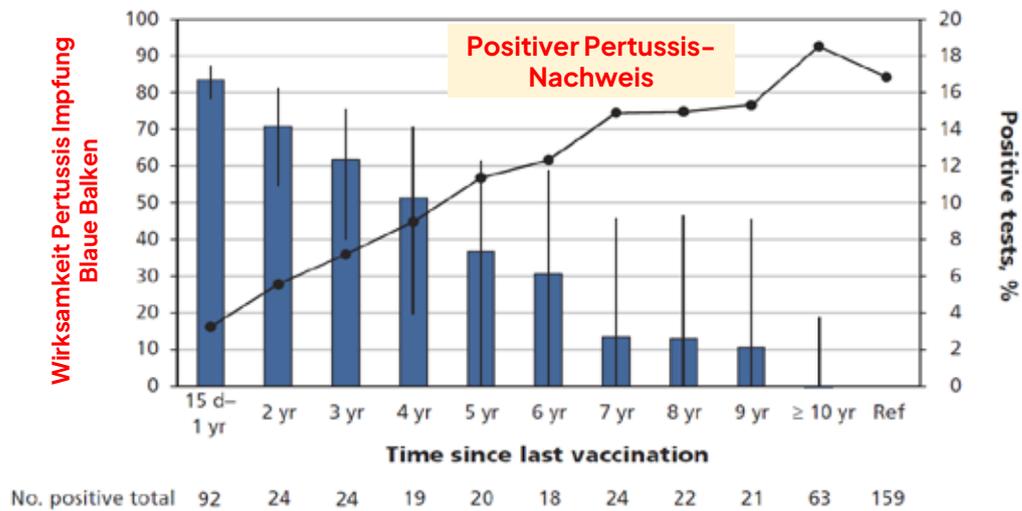


Hastie A et al. *J Infect Dis.* 2020 Jun 5; jiaa300

- Die zweimalige Impfung mit dem rekombinanten Herpes Zoster-Impfstoff induziert eine persistierende spezifische Immunantwort (Antikörper und CD4-TZ)
- Eine wichtige neue Erkenntnis ist der Nachweis der guten Auffrischbarkeit der Impfantwort mit einer einzigen Impfdosis nach 10 Jahren.

Pertussis-Auffrischimpfung von Erwachsenen

Wirksamkeit und Persistenz des Pertussis-Impfschutzes

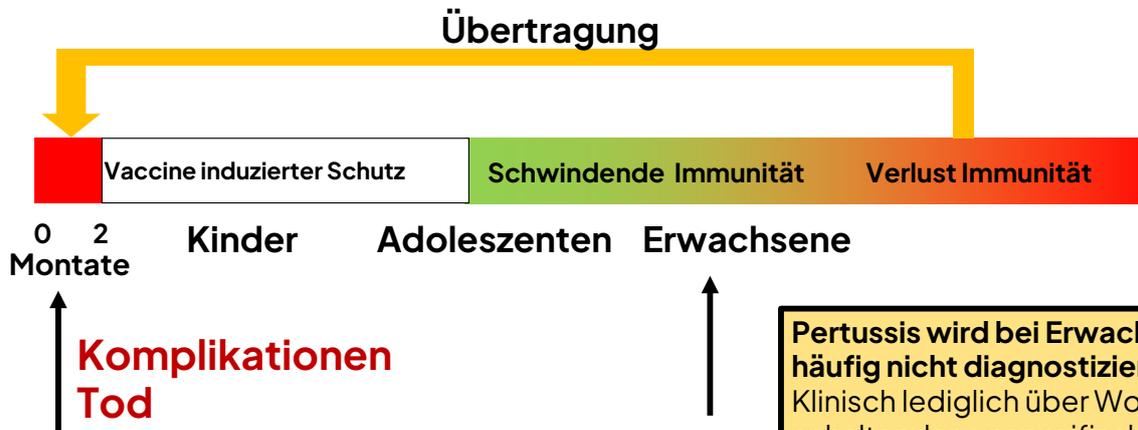


Schwartz KL, et al., CMAJ. 2016 Nov 1; 188(16): E399-E406

Pertussis im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter



Pertussis Übertragung



Pertussis wird bei Erwachsenen häufig nicht diagnostiziert:
Klinisch lediglich über Wochen anhaltender, unspezifischer Husten

Hewlett et al. *N Engl J Med* 2005;352:1215-22. Wendelboe et al. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S58-S61

COVID-19

Sicherheit von COVID-19 Impfstoffen
COVID-19 Booster-Impfung



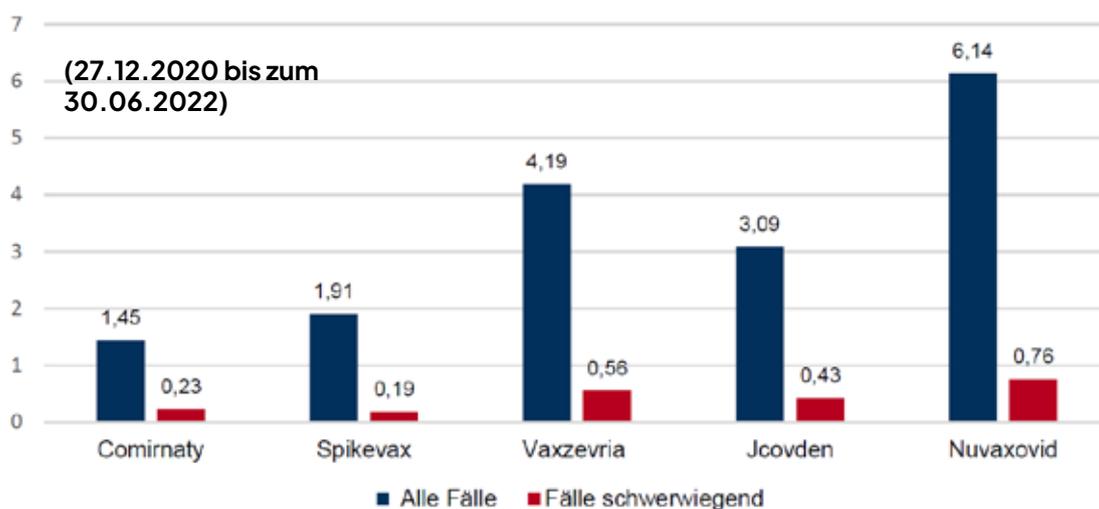
In Europa (bedingt) zugelassene COVID-19 Impfstoffe

Vakzine		Zulassung	Impf-Schema	VE (%)	Ungewöhnliche Nebenwirkung
Biontech	mRNA	≥ 6 Mo	2 Dosen: 0 - 21	95 - 100	Peri-/Myokarditis
Moderna	mRNA	≥ 6 Mo	2 Dosen: 0 - 28	86,4 - 94,5	Peri-/Myokarditis
Astra Zeneca	Vektor	≥ 18 J.	2 Dosen: 0 - 56	65,6	Thrombosen (TTS)
Johnson & Johnson	Vektor	≥ 18 J.	1 Dosis	66,9	Thrombosen (TTS)
Novavax	Protein	≥ 12 J.	2 Dosen: 0 - 21	90,4	Peri-/Myokarditis ?
Valneva	Inaktiv. Virus	≥ 18 - 50	2 Dosen: 0 - 28	nicht AZ-unterlegen	?

- Die (bedingte) Zulassung von mRNA-COVID-19-Impfstoffen in Europa durch die EMA beruhte auf den Daten aus klinischen Phase 3 Studien mit 44.000 (Pfizer-Biontech) bzw. 30.000 (Moderna) Erwachsenen.
- Die Zulassungs-Studien belegen die Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit (gegenüber symptomatischer Infektion) in der untersuchten Population im Vergleich zu Placebo-Empfängern.
- Anschließende Phase 2/3 Studien untersuchten die Sicherheit und Immunogenität in „Nicht-Unterlegenheitsstudien“ bei 12 – 15/17-Jährigen, bei 5 – 11-Jährigen und bei Säuglingen/Kleinkindern ab dem Alter von 6 Monaten bis zum Alter von 4 Jahren.

Verdachtsfällen von Nebenwirkungen/1.000 Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen

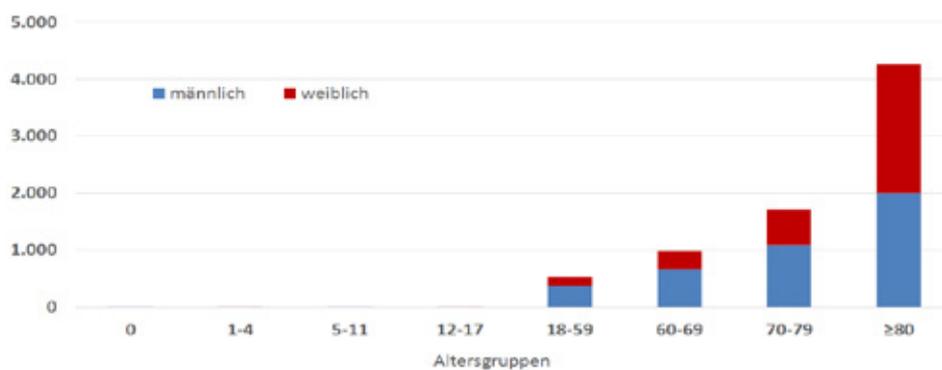
Melderate pro 1.000 Impfungen nach Fallmeldungen



PEI-Sicherheitsbericht 07.09.2022

- Die schützende Immunantwort nach Impfung mit mRNA- und Vektor-basierten COVID-19 Impfstoffen schwindet über einen Zeitraum von 6 – 12 Monaten
- Booster-Impfungen mit mRNA-COVID-19 Impfstoffen führen zu einer Steigerung der schützenden Impfantwort auch gegenüber neuen Virus-Varianten (Variants of Concern – VOC)
- Personen höheren Alters und/oder Immundefunktionsstörungen profitieren besonders von einer Boosterimpfung
- Der Effekt einer zweiten Boosterimpfung ist geringer und schwindet innerhalb von 12 – 18 Wochen.

COVID-19-bedingte Todesfälle (12/2021+01/2022)



	0	1-4	5-11	12-17	18-59	60-69	70-79	≥80	Gesamt
♂	1	0	2	0	367	660	1087	2002	4119
♀	0	1	0	2	160	322	626	2258	3369
Gesamt	1	1	2	2	527	982	1713	4260	7488

RKI-Berichterstattung 17.01.2022

STIKO empfiehlt die 2. COVID-19 Auffrischimpfung für ...

- Menschen ab 60 Jahren,
- BewohnerInnen/Betreute in Pflege-Einrichtungen,
- Menschen mit Immunschwäche,
- Tätige in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen.

Die 2. Auffrischimpfung soll bei gesundheitlich gefährdeten Personen frühestens 3 Monate nach der 1. Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff erfolgen, ansonsten frühestens 6 Monate nach dem letzten vorangehenden Ereignis (Impfung/Infektion)

Wer aktuell eine 2. Auffrischimpfung benötigt, kann diese mit jedem der verfügbaren altersspezifischen mRNA-Impfstoffe durchführen

- **Wie funktionieren Impfungen?**
- **Welche Eigenschaften von Impfstoffen sind relevant?**
- **Welche Ziele können mit Impfungen erreicht werden werden?**
- **Wer entwickelt Impfkonzepete und empfiehlt Impfungen?**
- **Was ist der Impfkalender und wo finde ich ihn?**
- **Welche Impfungen sind für Jugendliche und Erwachsene besonders wichtig**
- **Worauf ist beim Impfen zu achten?**
- ... und ein paar Tipps zum Impfen

- **Impfstoff-Applikation** i.d.R. intramuskulär, bei Gerinnungsproblemen ggf. subkutan
- **Säuglinge und Kleinkinder:** M. quadriceps: M. vastus lateralis
- **Ab 2. Lebensjahr:** M. deltoideus

Kanüle: Nr.2 (Ø 0,8mm, 40mm) Nr. 12 (Ø 0,7mm, 30mm)

Intramuskuläre Applikation ist im Regelfall beschwerdeärmer als subkutane Injektion (Rötung, Schwellung, Schmerz)



Onkologie und Hämatologie

Mamma- / Ovarial- / Endometrium- / Zervixkarzinom Prinzipien der Supportivtherapie

Beyhan Ataseven, Essen



Themenübersicht

Gynäkologische
Onkologie
Basics

Mammakarzinom

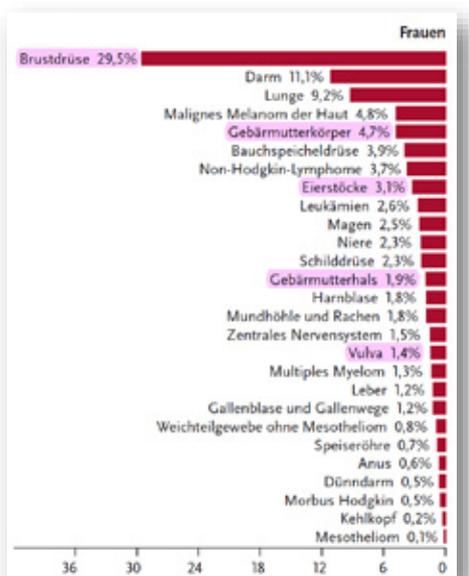
Endometriumkarzinom

Ovarialkarzinom

Zervixkarzinom

Supportivtherapie
&
NW-Management

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016



Zahlen für 2016	Jährl. Neuerkrankungen
Mamma	68.950
Endometrium	11.090
Ovar	7.350
Zervix	4.380
Vulva	3.330

RKI- Krebs in Deutschland 2019

In den Richtlinien ist das Nähere zur Früherkennung der folgenden Krebserkrankungen geregelt:

- Brustkrebs (Mammografie-Screening sowie klinische Untersuchung der Brust)
- Darmkrebs
- Gebärmutterhalskrebs
- Hautkrebs
- Prostatakrebs

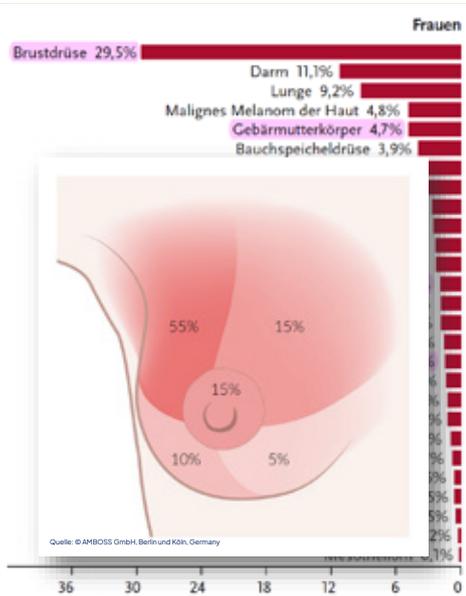
Brustkrebs-Früherkennung – Mammographie-Screening-Programm

Zur Früherkennung von Brustkrebs haben Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf eine Mammographie-Untersuchung. Ziel dieser Untersuchung ist es, Brustkrebs möglichst früh zu erkennen, um ihn besser behandeln zu können und die Heilungschancen zu erhöhen.

Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs

Die Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) wird als organisiertes Screeningprogramm angeboten. Unabhängig von den im organisierten Programm vorgegebenen Untersuchungsabständen haben Frauen ab einem Alter von 20 Jahren wie bisher jährlich Anspruch auf eine klinische Untersuchung, wenn diese nicht bereits als jährlicher Programmbestandteil erbracht wurde.

Mammakarzinom



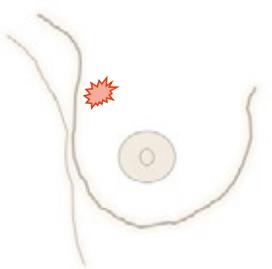
- ~ 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr
- ~ 30% - häufigste Malignomerkrankung der Frau
- jede 9. Frau erkrankt am Brustkrebs
- jede 29. Frau verstirbt an Brustkrebs
- Bei Frauen im Alter zwischen 35 und 55 Jahren ist es die häufigste Todesursache.
- Mittleres Erkrankungsalter 63 Jahre
- 20% aufgrund erblicher Disposition
- Mutation in BRCA1/2-Genen: → Lebenszeitrisiko bei 70-80%
- **In 60-80% durch Selbstuntersuchung der Frau entdeckt**
- Häufigste Lokalisation (50-60%) - oberer/äußerer Quadrant

Quelle: Robert Koch-Institut, Berlin 2019, Krebs in Deutschland; 12. Auflage

Abklärung von Symptomen



© AGO e. V.
in der DGGG e. V.
sowie
in der DRG e. V.



www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Mamma/Axilla/LAG:

- Klinische Untersuchung
- Sonographie
- Biospie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Klinische Untersuchung	3b	B	++
▪ Mammographie	1b	A	++
▪ Tomosynthese***	2a	B	+
▪ Kontrastmittelmammographie (alleine oder zusätzlich)	2a	B	+
▪ Sonographie	2b	B	++
▪ Elastographie (Shear wave)*	2b	B	+
▪ Automat. 3D-Sonographie	3b	B	+/-
▪ Minimalinvasive Biopsie	1b	A	++
▪ MRT**	3a	B	+

* Zusatzuntersuchung

** Wenn klinische, mammographische und sonographische Diagnostik inkl. Nadelbiopsie keine endgültige Diagnose erlauben.

*** Ersatz der DM durch synthetische Mammographie (SM)



Diagnose?
Falls maligne

Staging-
untersuchungen

Tumorstadium?
Kurative?
Palliativ/metastasiert?

Rezeptoren?
(ER, PR, HER2, (Ki67))
Molekularer Subtyp?

- Luminal A
- Luminal B
- TNBC (triple negativ)
- HER2-positiv

Kurativ:

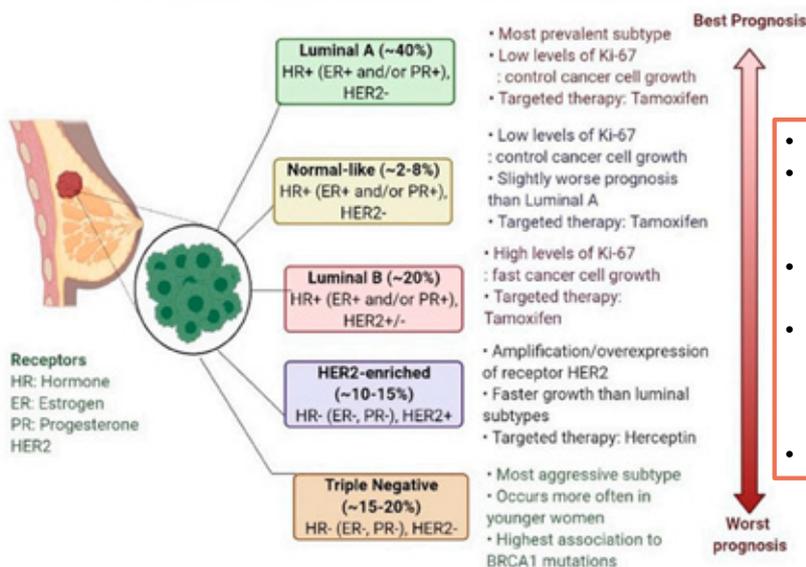
- Lokale LK-Metastasen?
- Ki67? (ggf. nach endokriner Induktion-dynamische Prädiktion?)
- Multigen-Signatur?
- Neoadjuvante Therapie?
- Postneoadjuvante Therapie?
- Adjuvanten Therapie

Palliativ/Metastasiert:

- Symptome? Remissionsdruck?
- Lebensqualität?

Sorlie et al., PNAS 2001, vol. 98, no. 19, 10871

Five Main Intrinsic or Molecular Subtypes of Breast Cancer



- Endokrine /antihormonelle Therapie?
- Chemotherapie?
 - Anthrazykline, Taxane, ADCs, Alkylantien,
- Zielgerichtete Therapien?
 - Anti-Her2-Therapie?
- Weitere „biologische Therapien“
 - CDK 4/6-Inhibitoren
 - PARP-Inhibitoren
 - mTOR/AKT-Inhibitoren
- Immuntherapie

Singh & Yadav Biomedicines 2021

Operation

- Zeitpunkt?
- welche Radikalität an Brust, Axilla?
- Rekonstruktion?
- Genetik?
-

Systemtherapie

- Zu welchem Zeitpunkt (Neoadjuvant? Adjuvant? Postneoadjuvant, Palliativ?)
- Endokrine Therapie? Alleine ausreichend?
- Chemotherapie erforderlich?
- Zielgerichtete Therapie erforderlich?
- Immuntherapie erforderlich?
-

Radiatio

- Brust?
- Thoraxwand?
- Axilla?/LAG?
- Welches Protokoll?
-

Radikale Mastektomie



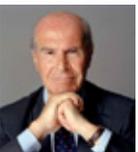
Mastektomie



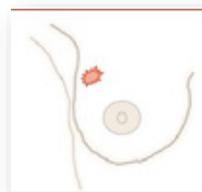
Brusterhaltende Therapie-BET + Radiatio



Bernard Fisher
*1918 -2020



Umberto Veronesi
1925 - 2016



Axilläre LNE → Sentinel-LK



Die brusterhaltende Operation mit anschließender Bestrahlung ist eine sichere Therapiemaßnahme
(Entfernung mit Sicherheitssaum)

CAVE: präventive Operationen bei Hochrisikopatientinnen (z.B. BRCA1/2-Genträgerinnen)

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

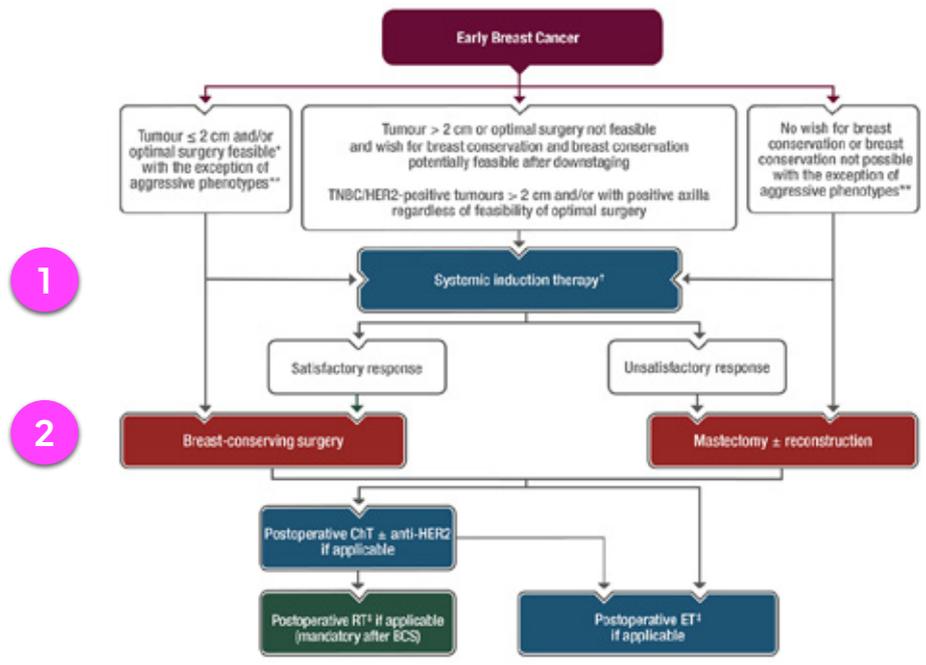
Treatment

* Biology that requires ChT (TNBC, HER2-positive, luminal B-like), to assess response and prognosis and eventually decide on postoperative therapies, should preferentially receive preoperative ChT

** Aggressive phenotypes: TNBC or HER2-positive breast cancer

† If ChT is planned, it should all be given as neoadjuvant

‡ Concomitant postoperative RT, postoperative ET and anti-HER2 therapy

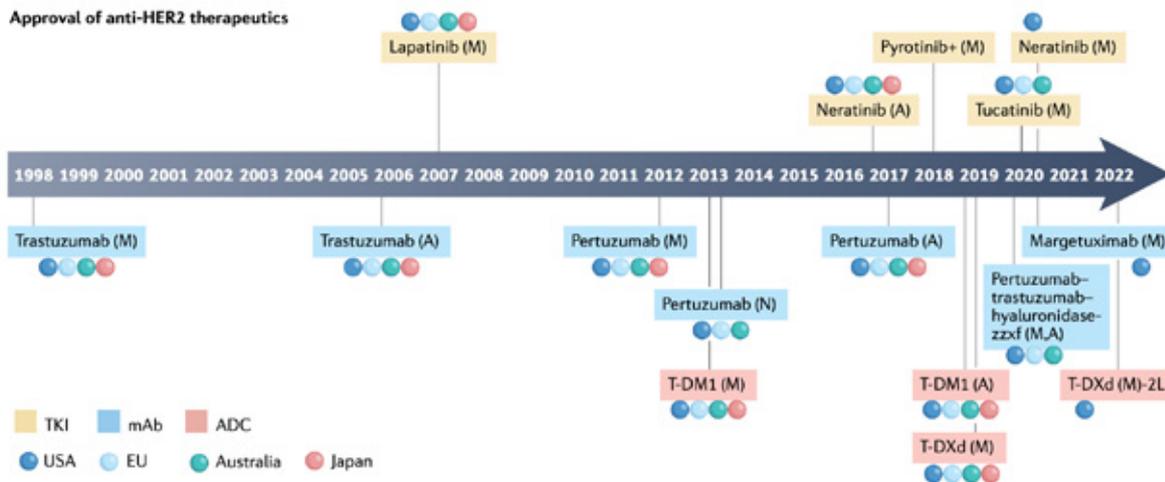


© 2019 ESMO. All rights reserved. esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Early-Breast-Cancer



Beispiel HER2-positiv

Approval of anti-HER2 therapeutics



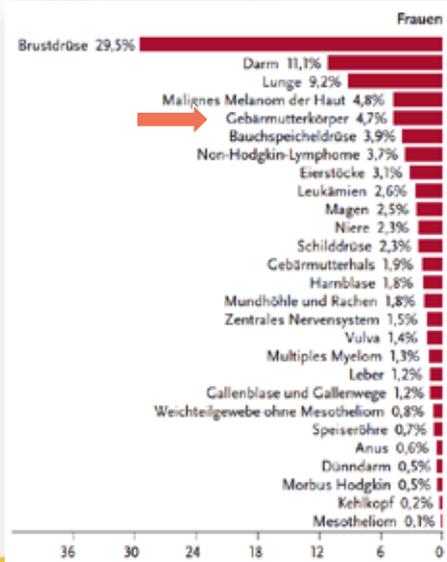
Swain et al. Nature Reviews Drug Discovery 2022

Mammakarzinom Take home messages

- Abklärung unklarer Mamma-/Axilla-Befunde über Biopsie
- OP-Radikalität wurde über die Jahrzehnte zurückgenommen (ohne Auswirkung auf Überleben)
- Hoher Stellenwert der Systemtherapie – individualisiert- personalisiert
- Bestimmung der prädiktiven/prognostischen Marker
- Genetik nicht vergessen!
- Studienteilnahme

Endometriumkarzinom

Krebs-Statistik - RKI



- nach Mamma-Ca zweithäufigstes gynäkologisches Malignom
- Unter allen Malignomen der Frau:
 - D: 5. Stelle
 - Neuerkrankungen 11.200 / Jahr
 - mittleres Erkrankungsalter 68 Jahren
 - 1 von 50 Frauen erkrankt an EC (Lebenszeitrisiko 2%)
 - 1 von 200 Frauen verstirbt an EC (Lebenszeitrisiko 0.5%)
- 3-5% erblich bedingt (Lynch)
- Anstieg der Inzidenz (global) um 0.69%/jährlich zwischen 1990-2019¹
- 80% der frühen EC sind haben gute Prognose: 5-JÜR: 95%²
- **Verbleibende 20% haben mind. einen Risikofaktor → Mortalitätsrisiko**
- 5-JÜR beim fortgeschrittenen/metastasierten EC: 17%³
- Herausforderung:
 - Identifikation des individuellen Risikos
 - personalisierte Therapie

RKI Krebs in Deutschland 2019

¹Gu et al. Gynecol Oncol 2021; ²Colombo et al. Ann Oncol 2016 ³American Cancer Society. Endometrial cancer survival rates, by stage, <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosisstaging/survival-rates.html>; <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/d> (accessed 5 March 2021).

Risikofaktoren/Symptome

Risikofaktor	Relatives Risiko
Regionale Herkunft: USA, Europa	3-18
Höheres Lebensalter	2,2
Höherer sozioökonomischer Status	2
Adipositas (prä- und postmenopausal)	2-5
Nulliparität/ Infertilität, Anovulation	2-3
Späte Menopause (> 52 Jahre vs. < 49 Jahre)	2-3
Östrogen-produzierende Tumoren wie Granulosazelltumor en (endogener Hyperöstrogenismus)	> 5
Exogene Östrogensubstitution ohne Gestagen antagonisierung ^a	6-9
Tamoxifen-Einnahme bei Brustkrebs	1,5-3
Vorausgegangene Radiotherapie eines Zervixkarzinoms	> 1 (Pothuri et al. 2005)

^aZunächst Entwicklung einer Endometriumhyperplasie.

- **Klinische Symptome**
- Schmerzlose postmenopausale Blutung (PMB)
 - Wahrscheinlichkeit für EC bei PMB → 10%
- Blutungsstörung (Menometrorrhagie/Zwischenblutung)
- 90% der Frauen zeigen Blutungsstörungen
- 75% im Frühstadium
- Unterbauchschmerzen
- Abnormer vaginaler Ausfluss (Fluor)

Quelle: Praxisbuch Gynäkologische Onkologie 2019_ Springer

Operation

- Uterus + (-) Adnexe
- Lymphknoten (ungeklärt, ob systematische LND oder SNB ausreichend)

Radiatio

- Risikofaktoren? (z.B. LVSI?, N+)
- Brachtherapie o/u EBRT?
- Simultane Chemo?

Systemtherapie

- **Im kurativen Setting:**
 - optimale Definition prognostischer und prädiktiver Faktoren?
 - Chemotherapie? (Zielgerichtete Therapien in Studien – z.B. Rainbow Projekt)
- **Im palliativen Setting:**
 - 1st-line Chemotherapie (Stellenwert der Immuntherapie in Studien)
 - Ab 2nd-line: Immuntherapie +/- TKI
 - Antihormonelle Therapie nicht vergessen
 - Andere zielgerichtete Therapien (anti-HER2, CDK4/6, ...)

Wo stehen wir heute in der Therapie des met./rezidv. (nicht kurativ) EC?

1. Linie
Carboplatin/Paclitaxel

2. Linie
Monotherapie**

3. Linie

4-x. Linie
...

Medianes Überleben – Therapienaive*

PFS: ~ 13 Monate
OS: ~ 39 Monate

*Miller et al. JCO 2020

Response Rate 2. Linie**
5-15 %
Med. PFS 4 Mo
Med. OS 8 Mo

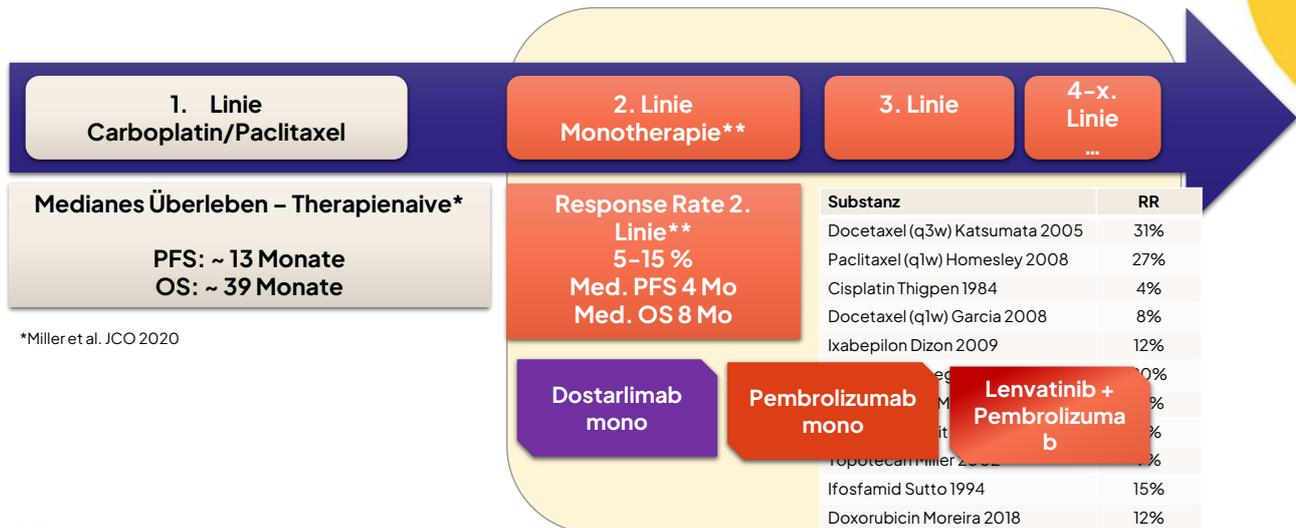
Substanz	RR
Docetaxel (q3w) Katsumata 2005	31%
Paclitaxel (q1w) Homesley 2008	27%
Cisplatin Thigpen 1984	4%
Docetaxel (q1w) Garcia 2008	8%
Ixabepilon Dizon 2009	12%
Peg. Doxo DiLegge 2011	20%
Dactinomycin Moore 1999	12%
Gemcitabin Tait 2011	4%
Topotecan Miller 2002	9%
Ifosfamid Sutto 1994	15%
Doxorubicin Moreira 2018	12%

** z.B. Doxorubicin, Taxane, Cisplatin, Ixabepilon, Gemcitabine, Topotecan, Peg. Doxo

Fachinformationen: Jemperli® September 2022, Lenvinma® November 2021, KEYTRUDA® April 2022

**Katsumata 2005, Homesley 2008, Thigpen 1984, Garcia 2008, Dizon 2009, DiLegge 2011, Miller 2009, Moore 1999, Tait 2011, Miller 2002, Moreira 2018

Wo stehen wir heute in der Therapie des met./rezidv. (nicht kurativ) EC?



** z.B. Doxorubicin, Taxane, Cisplatin, Ixabepilon, Gemcitabine, Topotecan, Peg. Doxo

Fachinformationen: Jemperli® September 2022, Lenvinma® November 2021, KEYTRUDA® April 2022

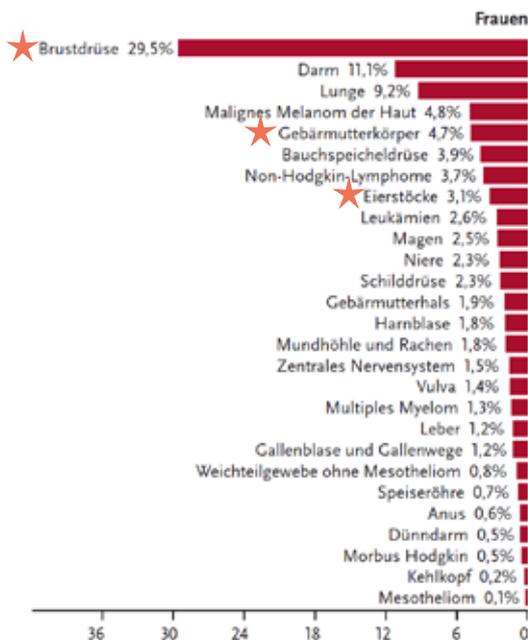
**Katsumata 2005, Homesley 2008, Thigpen 1984, Garcia 2008, Dizon 2009, DiLegge 2011, Miller 2009, Moore 1999, Tait 2011, Miller 2002, Moreira 2018

Endometriumkarzinom Take home messages

- Blutungsstörung / Postmenopausenblutung
- Meist im Frühstadium → sehr gute Heilungschancen
- Molekulare Subtypisierung essentiell
- Immuntherapie im „Vormarsch“
- GENETIK nicht vergessen!

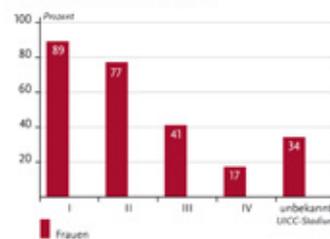
Ovarialkarzinom

Epidemiologie – RKI



- Dritthäufigste gynäkologischer Krebs der Frau
- Jährlich ca. 7.000 Neuerkrankungen
- Das mittlere Alter liegt bei 68 Jahren
- Lebenszeitrisko: 1,3% (Erkrankungsrisiko); 1% (Sterberisiko)
- CAVE: Mutationsträgerinnen mit deutlich höheren Risiko (Z.B. *BRCA1* bis zu 50%)
- Etwa eine von 75 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Eierstockkrebs.

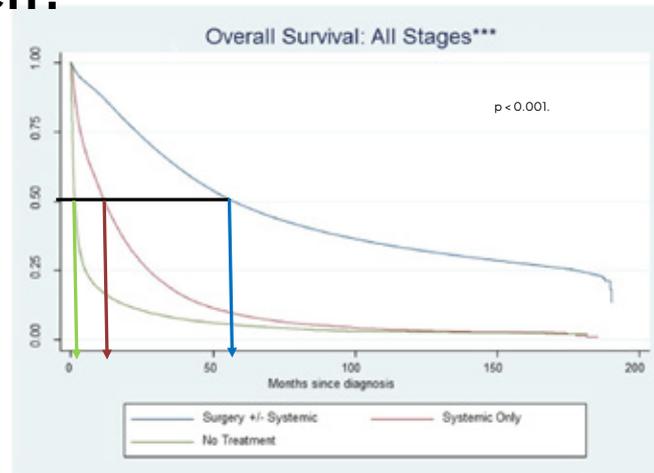
Abbildung 3.21.5
Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium,
ICD-10 C56, Deutschland 2015 – 2016



**Bei Erstdiagnose:
76% im
fortgeschrittenen
Stadium (FIGO III/IV)**

Sollen wir überhaupt eine Therapie machen?

- National Cancer Database
- 210667 Patientinnen-Daten (2003–2011)
- 82% erhielten OP
- 95% der Pat. Ohne OP waren im fortgeschrittenen Stadium (FIGO III/IV)
 - hier in 80% Grund für Nicht-OP unbekannt
- Daher Vorsicht- Verzerrung der Aussage

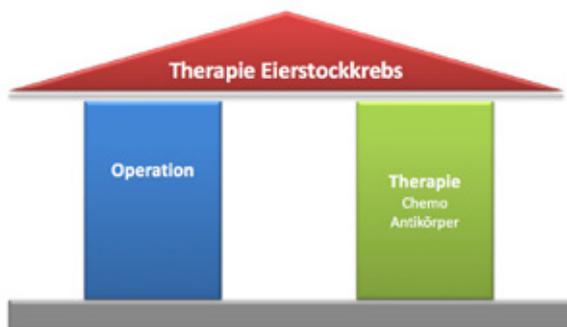


- Medianes Gesamtüberleben :
- OP +/- Systemtherapie: 57.4 Monate
- Systemtherapie alleine : 11.9 Monate
- Keine Therapie: 1.35 Monate

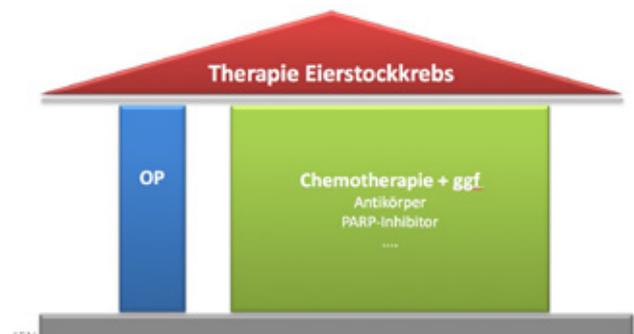
D.I. Shalowitz et al. / Gynecologic Oncology 142 (2016) 30–37

Übersicht: Standardtherapie bei Eierstockkrebs

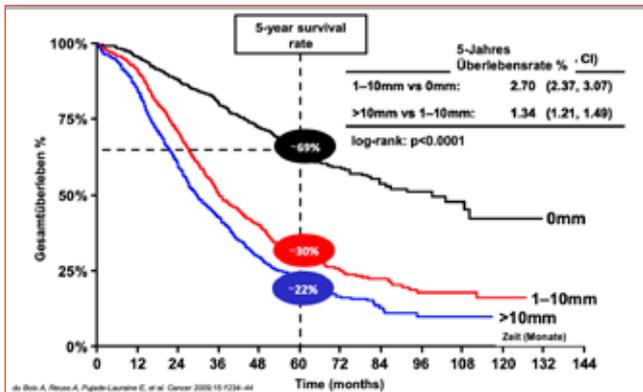
Bei Erstdiagnose



Beim Rezidiv



Bedeutung der Operation



Relevante Aspekte:

- Behandlung in einem operativ versierten Zentrum
- Optimale Patientenselektion
- Optimale Patientenvorbereitung
- Interdisziplinäres/Interprofessionelles Management
- Optimales Komplikationsmanagement

Meilensteine: Erstlinientherapie EOC

FIGO IIb-IV
RD > 0

Carboplatin + Paclitaxel

AGO-OVAR3 (Bessere Verträglichkeit; HR 1.050)

2003

2011

2018

2019

2022

Bevacizumab

FIGO III-IV
RD > 0

GOG-218
Bevacizumab
HR 0.71

FIGO I-IV

ICON7
Bevacizumab
HR 0.81

PARP-Inhibitoren

SOLO1- BRCAmut

PRIMA

PRIME

PAOLA

ATHENA

VELIA

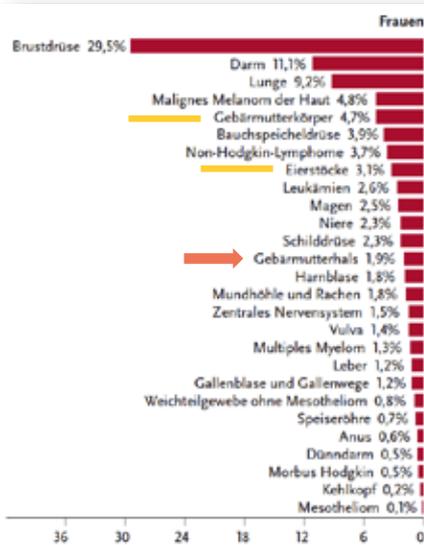
Ovarialkarzinom

Take home messages

- Behandlung in einem versierten Zentrum!
- Operation: makroskopische Komplettresektion
- Chemotherapie: Carboplatin/Paclitaxel
- Erhaltungstherapie: Bevacizumab +/- PARP-Inhibitoren
- Individuelle Therapie im Rezidiv
- GENETIK nicht vergessen!

Zervixkarzinom

Krebs-Statistik – RKI Zervixkarzinom



- **Unter allen Malignomen der Frau:**
 - D: 13. Stelle
 - Neuerkrankungen 4.400 / Jahr
- mittleres Erkrankungsalter 55 Jahren
- Lebenszeitrisiko: 0.8% (1:130)
- 5-J- Überleben (alle Stadien): 67%
- **4.-häufigste Krebserkrankung der Frau weltweit**
- **Hauptrisikofaktor: persistierenden HPV-Infektion!**

Ziel der Früherkennungsuntersuchung

Frühzeitige Erkennung von Krebsvorstufen
(Veränderungen an den Zellen im Abstrich)

=

Sekundär Prävention

Rückgang der Inzidenz/Häufigkeit von Gebärmutterhalskrebs seit Einführung der Vorsorgeuntersuchung (Abstrich 1x/jährlich) – pro 100.000

	Vor Einführung des Screening	Nach Einführung des Screening	Reduktion um
Deutschland	36	12 (RKI 8,5)	66% (RKI >70%)
Dänemark	31	15	51%
Niederlande	19	7	62%
Schweden	18	9	52%
Finnland	15	9	42%

Gustafson et. al 1997; Int J Cancer

Noch besser ist es, die Krankheitsentstehung zu verhindern

=

Primäre Prävention

>99% aller Gebärmutterhalskrebs werden durch HPV (humane Papillomviren) induziert

Risikofaktoren

Haupttrisikofaktoren

- Infektion mit humanem Papilloma-Virus hauptsächlich HPV Typ 16 + 18)
- Krebsvorstufen/Dysplasien
- (Cervikale intraepitheliale Neoplasie; CIM1-CIM 3/ CIS (LSIL; HSIL) und Adenocarcinoma in situ; ACIS)

Nicht-genetische Risikofaktoren / Co-Faktoren

- Rauchen (> 15 Zigaretten pro Tag)
- Immunsupprimierte Patientinnen (HIV, Medikamente)
- Früher Beginn der sexuellen Aktivität (< 14. Lebensjahr)
- Häufig wechselnde Geschlechtspartner (< 4 in 10 Jahren)
- Andere Infektionen (z.B. Herpes genitalis, Chlamydien, Gonokokken)
- Niedriger sozioökonomischer Status
- Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva < 5 Jahre (ggf. Confounder)
- Geburtenzahl

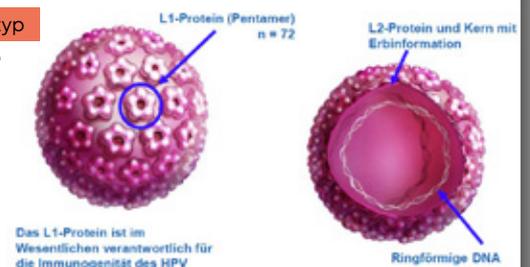
Wissenswertes: HPV?

- Humane Papillomviren (HPV/HP-Viren)
- >200 HPV-Typen, ca. 40 genitale HPV
- Bestehen aus Erbmateriale und schützende Eiweißhülle
- keinen eigenen Stoffwechsel → benötigen einen Wirt, um zu vermehren (z.B. Mensch)
- Das einzige natürliche Reservoir für HPV ist der Mensch
- häufigsten von HPV hervorgerufene Krebserkrankung ist Gebärmutterhalskrebs

Niedrigrisikotyp

Hochrisikotyp

Der Aufbau des HPV



HPV: Was sollten wir darüber wissen?

- Etwa jeder 10. Infektion persistiert (>6 -18 Monate) in infizierter Schleimhautschicht
- HPV-Infektion-Persistenz: altersabhängig: 20% bei <25J, 50% bei >55J
- Co-Faktoren:
 - Immunsuppression
 - Rauchen: Anreicherung von Zusatzstoffen (z.B. Nikotin, Nitrosamine im Zervikalschleim --> Epithelveränderungen und lokale Abwehrschwäche --> Persistenz des Virus
 - Herpes simplex/Chlamydien
 - Orale Antikonzeptiva (eher ein Surrogatmarker; nach 10 Jahren sinkt Risiko)
- Infektion mit Hochrisikotypen → 5-30% der Fälle werden zu Dysplasien (Krebsvorstufen)
- Infektion mit Niedrigrisikotypen → Risiko für spätere Gebärmutterhalskrebs-erkrankung nicht erhöht, allerdings können Feigwarzen, Genitalwarzen (Kondylome)

<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gebaermutterhalskrebs/index.php>

HPV-Impfung



- Der zweivalente Impfstoff (Cervarix®) schützt durch die enthaltenen Antigene direkt vor etwa 70% (HPV 16 und 18),
- Gardasil®9: schützt vor etwa 90% (zusätzlich HPV 31, 33, 45, 52 und 58) der durch Hochrisiko-HPV-Typen ausgelösten Gebärmutterhalskarzinome.

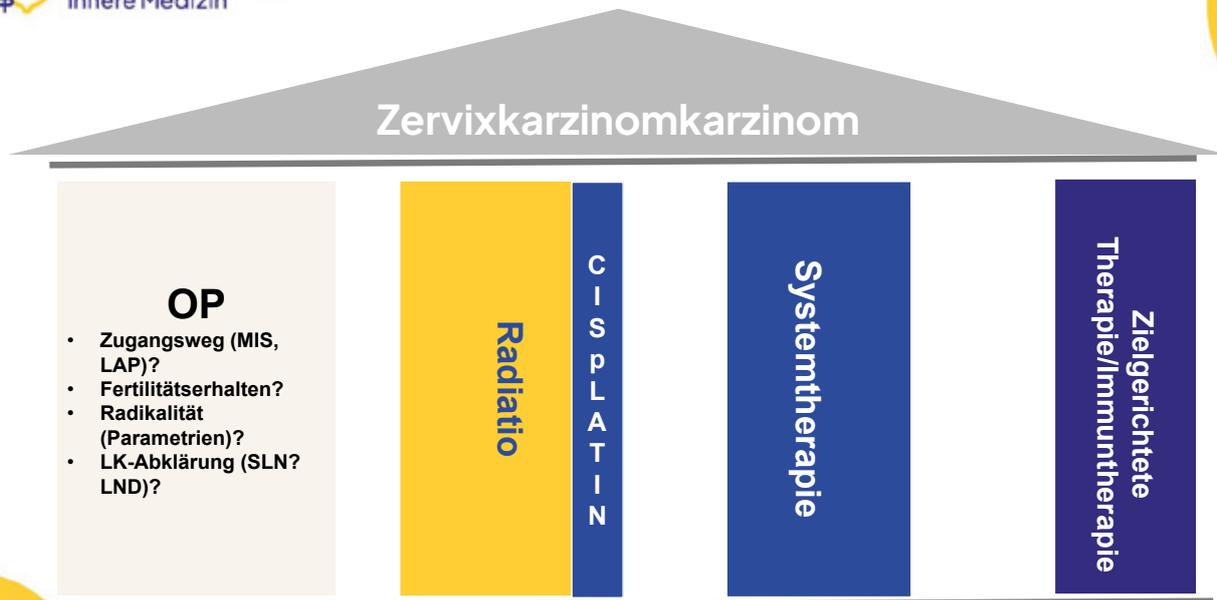


Empfehlung der STIKO /RKI

9 -14 Jahre: 2 Dosen im Abstand von mind. 5 Monaten (bei kürzerem Abstand sind 3 Dosen notwendig)

>15 Jahre : Cervarix®: 0 - 1 - 6 Monate Gardasil®9: 0 - 2 - 6 Monate

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/HPV.pdf?__blob=publicationFile

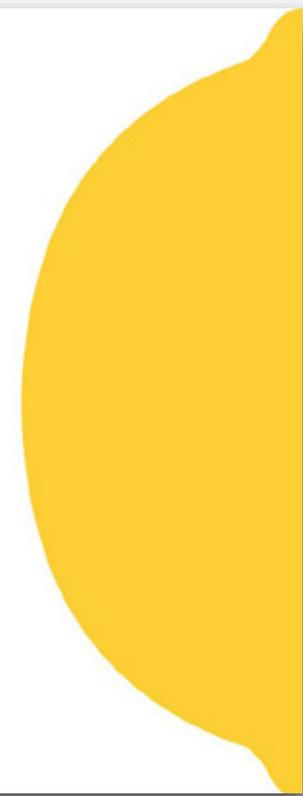


Zervixkarzinom Take home messages

- Screening: Zytologie +/-HPV
- Potentiell vermeidbare Erkrankung durch HPV-Impfung!
- Gute Heilungschancen im Frühstadium
- Im metastasierten Stadium: Immuntherapie (trotzdem deutlich limitiertes Überleben)

IMPfung!

Supportivtherapie & NW-Management



Substanz	Nebenwirkungen										
	Blutbild	Stomatitis	Diarrhoe	Übelkeit	Erbrechen	Haut	Neurologie	Herz	Niere	Leber	andere
5-Fluorouracil	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Capecitabine	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Epirubicin	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Etoposid	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Fluorouracil	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Docetaxel	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Paclitaxel	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
irinotecan	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Oxaliplatin	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cisplatin	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Carboplatin	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Docetaxel	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Epirubicin	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Etoposid	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Fluorouracil	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Docetaxel	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Paclitaxel	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
irinotecan	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Oxaliplatin	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cisplatin	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Carboplatin	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Potentielle Nebenwirkungen

Chemotherapie – Akute Toxizitäten II

Substanz	Nebenwirkungen									
	Blutbild	Stomatitis	Diarrhoe	Übelkeit	Erbrechen	Haut	Neurologie	Herz	Niere	Leber
5-Fluorouracil	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Capecitabine	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Epirubicin	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Etoposid	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Fluorouracil	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Docetaxel	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Paclitaxel	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
irinotecan	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Oxaliplatin	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cisplatin	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Carboplatin	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Nebenwirkungen CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib / Ribociclib / Abemaciclib)

ULN	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Neutropenie	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
Leukopenie	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
Anämie	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
Thrombopenie	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
Fatigue	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
Diarrhoe	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
Übelkeit	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
Erbrechen	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
Stomatitis	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
Alanin	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
Asparat	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
Gamma-GT	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
AST	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
ALT	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
Albumin	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)
CRP	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)	84,1% (ULN)

Nebenwirkungen anti-HER2 TKI: Neratinib, Lapatinib

Lapatinib			Neratinib		
ULN	Alle Grade	Grad 3-4	ULN	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Diarrhoe	65%	6%	Diarrhoe	89	46,3
Nausea	58%	6%	Nausea	43	2
Stomatitis	48%	6%	Stomatitis	36	2
Fatigue	55%	6%	Fatigue	27	2
Exzema	3%	1-2 N, SAE	Exzema	26	2
Hyperbilirubinämie	6%	1-2 N, SAE	Hyperbilirubinämie	18	0,8
Alanin	6%	1-2 N, SAE	Alanin	14	0,8
Asparat	6%	1-2 N, SAE	Asparat	12	0,2
Gamma-GT	6%	1-2 N, SAE	Gamma-GT	18	0,4
AST	6%	1-2 N, SAE	AST	9	3,2
ALT	6%	1-2 N, SAE	ALT	2	0,2
Albumin	6%	1-2 N, SAE	Albumin	2	0,2
CRP	6%	1-2 N, SAE	CRP	2	0,2

Nebenwirkungen Alpelisib (PI3K-Inhibitor) in Kombination mit endokriner Therapie

Alpelisib + Fulvestrant		
ULN	Alle Grade	Grad 3-4
Hyperglykämie	63,7%	32,7%
Diarrhoe	57,7%	4,7%
Übelkeit	44,7%	3,3%
Appetitlosigkeit	34,6%	1-2 N, SAE
Hypercholesterinämie	33,5%	3,3%
Exzema	27,3%	1-2 N, SAE
Stomatitis	26,4%	3,3%
Fatigue	24,3%	3,3%
Exzema	24,3%	3,3%
Hyperkalzämie	19,7%	0
Alanin	18,4%	3,3%

Berücksichtigung der Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement (Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Insulinresistenz und metabolisches Syndrom)

LoE GR AGO
2b B **

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

- Nebenwirkungen 2 Grad 3
 - Diarrhoe
 - Fatigue
 - Hautveränderungen (z. B. makulopapulöses Exanthem, Vitiligo, Epidermolysen)
 - Pneumonie
 - Colitis
 - Hypophysitis
 - Hepatitis
 - Nephritis
 - Thyreoiditis (Hyper- / Hypothyreose)
 - Guillain-Barré-Syndrom
 - Kardiomyopathie
 - Myopathie – Myalgie – Rhabdomyolyse
 - Uveitis

...und noch viel mehr.....

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf

S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen

Langversion 1.3 – Februar 2020
AWMF-Registernummer: 032/0540L

...und noch viel mehr.....

https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_14_Supportive_Therapie_und_NW-Management.pdf

Prätherapeutische Aspekte (z. B.)

- Fertilitätserhalt?
- Impfungen?
- Labor?
- Genetik?
- Echo/EKG,...?
- Thrombose / Embolie?
- **Hepatitis-B-Screening** vor Therapiestart (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) ggf. Therapie
- **DPD*-Testung vor Start einer FU**-haltigen** Therapien
- STIKO-Empfehlung RKI: **Herpes Zoster Impfung** (Alter ab 60 Jahre oder Alter ab 50 Jahre + Risikofaktor: z.B. angeb. Immundefizienz, Kollagenose, chron. Darm-/Lungenerkrankungen, Niereninsuff., DM)

Antiemetika

- Optimale Antiemetika-Prophylaxe

Febrile Neutropenie

- Bewertung der FN-Risikos und entsprechende GCSF-Prophylaxe (primär oder sekundär)

CIPN (Polyneuropathie)

- Leider keine suffiziente Prävention (Kühlung an Händen und Füßen), keine Therapie

Wahrnehmung von Nebenwirkungen von onkologischer Systemtherapie

Befragung onkolog. Patienten nach Bedürfnissen und Wahrnehmung v. Therapienebenwirkungen/-einflüssen → Karteikarten mit physischen Symptome (45) und nicht-physischen Symptomen (27)

Rang	1983 Coates et al	1996 Griffin et al	2002 Carelle et al	2019 Ataseven et al.
1	Erbrechen	Übelkeit	Beeinträchtigung meiner Familie, meines Partners	Schlafstörungen
2	Übelkeit	Dauerhafte Müdigkeit	Haarverlust	Beeinträchtigung meiner Familie, meines Partners
3	Haarverlust	Haarverlust	Dauerhafte Müdigkeit	Haarverlust
4	Gedanken daran zur Therapie zu müssen	Beeinträchtigung meiner Familie, meines Partners	Beeinträchtigung meiner Arbeit/Beruf und häuslichen Aufgaben	Kurzatmigkei, schlecht Luft bekommen
5	Die Länge der Therapiedauer in der Klinik	Erbrechen	Beeinträchtigung meiner sozialen Aktivitäten	Taubheitsgefühl in Gliedmaßen (Finger/Füße)

Coates et al. 1983, Eur J Cancer Clin Oncol; Griffin et al. 1996, Ann Onco; Carelle et al. 2002, Cancer; Ataseven et al. 2019, J. Supp Care Cancer.

Monitoring – vor Therapiebeginn:

Anamnese:

Autoimmunerkrankungen
Stuhlfrequenz

Infektions-Screening:

HIV-Serologie
Hepatitis-Serologie
CMV-Serologie
EBV-Serologie
Quantiferon

Kardiales Screening:

EKG
Echo (LVEF)
HF
RR
Troponin, CK
Ggfs. NT- proBNP

Hämatologie:

Diff. Blutbild

Hormone:

βHCG
TSH, fT3, fT4
Cortisol

Gerrinnung:

PT
INR
aPTT

Klinische Chemie:

Elektrolyte (Ca²⁺, K⁻, Na⁺, Cl⁻)
Kreatinin, GFR
GOT

GPT

GGT

ALP

Bilirubin

LDH

Amylase

Lipase

Glucose

Harnstoff

CK

Troponin

Albumin

Gesamteiweiss

Bicarbonate

BUN (Blood urea nitrogen)

ALP

Urin-Stix

- Totimpfstoffe jederzeit (ohne Sicherheitsbedenken)
- suffiziente Immunantwort → Abstand von 2 Wochen zum Beginn antineoplastische Therapie (minimale Zeitspanne für ausreichende AK-Produktion)
- Lebendimpfstoffe (=attenuierte, replizierbare Impfviren → potentiell lebensbedrohliche Infektion bei Immunsuppression) → Lebendimpfstoffe nur bis 4 Wochen vor Beginn antineoplastischen Therapie
 - **Totimpfstoffe:**
 - z.B. Diphtherie, Hep B, Hib, Polio, Pertussis, Tetanus, Pneumokokken, Meningokokken, Herpes zoster, FSME, Tollwut, HPV
 - **Lebendimpfstoffe:**
 - z.B. Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Rotaviren,

Laws et al.: Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:588–644 <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03123-w>

Impfungen unter/nach antineoplastischer Therapie

Unter antineoplastischer Therapie (inkl. einer weniger intensiven Erhaltungstherapie)

- Totimpfstoffe ohne möglich.
- Lebendimpfstoffe unter antineoplastischer Therapie kontraindiziert. Nur unter Erhaltungstherapien mit geringem immunsuppressivem Potential können diese erwogen werden.

Nach antineoplastischer Therapie bzw. autologer/allogener SZT

- Totimpfstoffe erst ab 3 Monaten nach Abschluss Therapie bzw. ab 6 Monaten nach autologer/allogener SZT.
- Lebendimpfstoffe ab 6 Monaten nach Ende Therapie und ab 24 Monaten nach autologer bzw. allogener SZT

Laws et al.: Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:588–644 <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03123-w>

Impfungen von Kontaktpersonen (STIKO-Empfehlungen)

Tab. 2 Anwendungshinweise zu Impfungen für Kontaktpersonen immundefizienter oder immunsupprimierter Personen

Impfung	Anwendungshinweis	Zusätzliche Hinweise	Literatur
Altersabhängige Standardimpfungen	Auf Vollständigkeit und Aktualität der Impfungen achten	–	–
Pertussis	Auffrischimpfung, sofern letzte Impfung > 10 Jahre zurückliegt	Bei fortbestehendem Kontakt zu immundefizienten/-supprimierten Personen Auffrischimpfung alle 10 Jahre	[ExpertInnenkonsens]
Influenza	Jährliche Impfung mit Totimpfstoff	Lebendinfluenzaimpfstoff aufgrund des möglichen Übertragungsrisikos für Kontaktpersonen nicht empfohlen	[206, 327]
Masern, Mumps, Röteln	Auf vollständigen Impfschutz gegenüber Masern, Mumps, Röteln achten	Ggf. fehlende Impfungen nachholen	[61, 235]
Varizellen	Kontaktpersonen, die empfänglich für Varizellen sind, sollten altersunabhängig gegen Varizellen geimpft werden	Nur bei Auftreten eines Exanthems nach Varizellenimpfung wird empfohlen, den Kontakt zu immunsupprimierten Personen bis zum Abklingen des Exanthems zu vermeiden	[61, 206, 235]

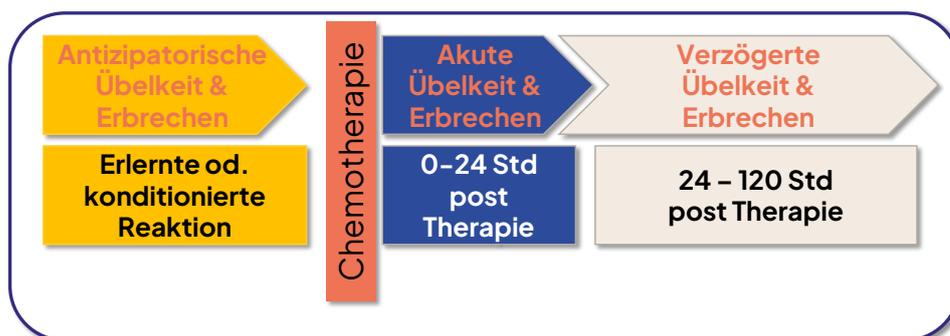
Besonders wichtig ist der vollständige Schutz gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen. Zudem wird eine **Auffrischung der Pertussis-Impfung alle 10 Jahre** empfohlen. Weiterhin sollte eine jährliche Impfung gegen Influenza mit einem Totimpfstoff durchgeführt werden.

Laws et al.: Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:588–644 <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03123-w>

Übelkeit / Erbrechen

Erhebung des emetogenen Potentials einer intendierten Therapie

Emetogenes Risiko	% pts
Hoch emetogen	≥90 % der Patienten entwickeln akute Emesis
Moderat emetogen	30 % - 90 % der Patienten entwickeln akute Emesis
Gering emetogen	10 % - 30 % der Patienten entwickeln akute Emesis
Minimal emetogen	<10 % der Patienten entwickeln akute Emesis



AKUTE Übelkeit und Erbrechen: ZUSAMMENFASSUNG

EMESIS-RISIKOKLASSE	ANTIEMESE
Hoch Nicht-AC	5-HT ₃ + DEX + NK ₁
Hoch AC	5-HT ₃ + DEX + NK ₁
Carboplatin	5-HT ₃ + DEX + NK ₁
Moderat (ohne Carboplatin)	5-HT ₃ + DEX
Gering	5-HT ₃ oder DEX oder DOP
Minimal	Keine Routine-Prophylaxe

HINWEIS: Ist bei AC-Chemotherapie kein NK₁-Rezeptor-Antagonist verfügbar, ist Palonosetron der zu bevorzugende 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist.

International Association of Supportive Care in Cancer
Supportive Care in Melanoma/Esophageal Cancer Care Profile



VERZÖGERTER Übelkeit und Erbrechen: ZUSAMMENFASSUNG

EMESIS-RISIKOKLASSE	ANTIEMESE
Hoch Nicht-AC	DEX oder (wenn APR 125mg für akut: MCP + DEX) oder (APR + DEX)
Hoch AC	Nichts oder (wenn APR 125mg für akut: DEX oder APR)
Carboplatin	Nichts oder (wenn APR 125mg für akut: APR)
Oxaliplatin, oder Anthrazyklin oder Cyclophosphamid	DEX kann erogen werden
Moderat (andere)	Keine Routine-Prophylaxe
Gering und Minimal	Keine Routine-Prophylaxe

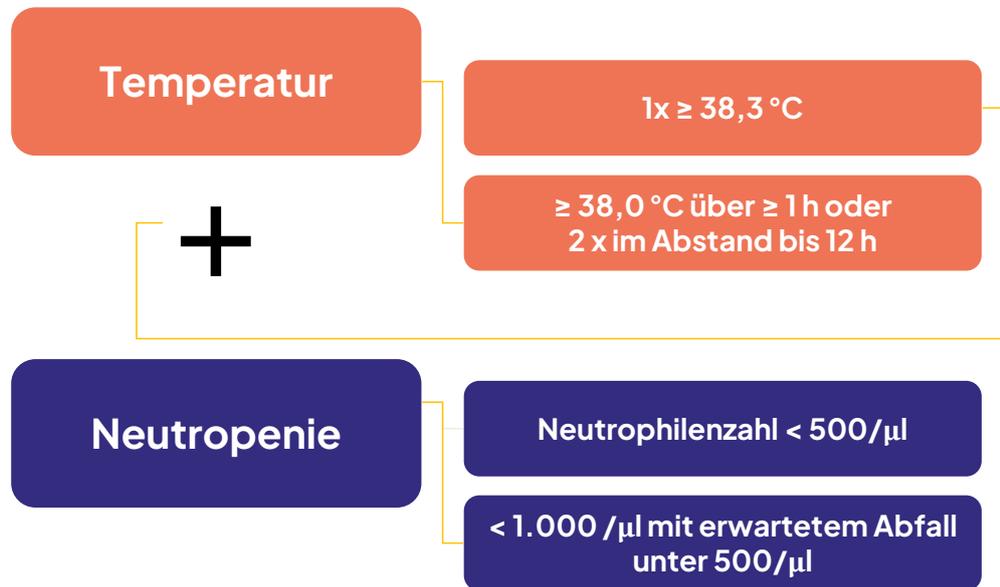
International Association of Supportive Care in Cancer
Supportive Care in Melanoma/Esophageal Cancer Care Profile



MASCC 2016

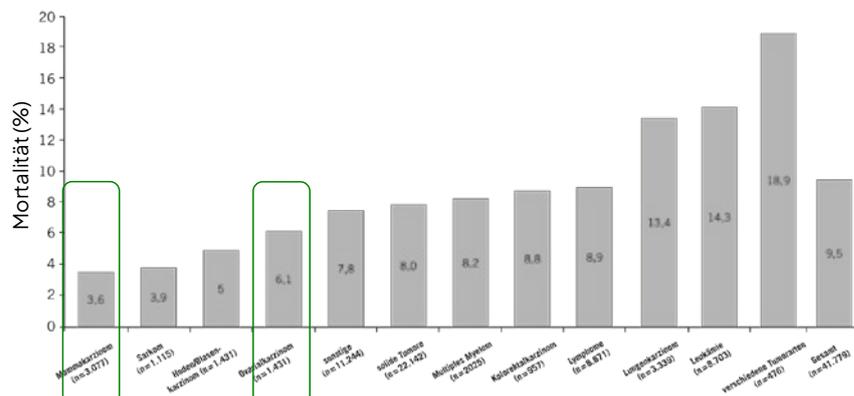
Febrile Neutropenie

Febrile Neutropenie – Definition



Febrile Neutropenie – Fakten

Hohe Mortalität (ca. 10%; zunehmend mit Komorbidität)



Tumorart	n	Mittleres Alter
Diverse	41.779	53,6 Jahre

Kuderer Net al. Cancer 2006; 106: 2258–2266.

Febrile Neutropenie – Fakten

- Hohe Mortalität (ca. 10%; zunehmend mit Komorbidität)
- Hohe Kosten (stationäre Behandlung)
- Zyklusverschiebung
- Dosisreduktion
- Infektdokumentation:
 - 50% kein Fokusbachweis
 - 30% mikrobiologischer Erregernachweis
 - 20% Infektion klinisch gesichert
- **Sofortiger** Beginn einer empirischen Therapie erforderlich

Management der febrilen Neutropenie

Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)
der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) www.dgho-infektionen.de



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Definition (orale Temp. > 38,5 °C oder zwei konsekutive Messungen > 38 °C über 2 h in einer Patientin mit einem ANC < 500 cells/mm³ oder erwarteter Abfall < 500 cells/mm³)

- Klinische Untersuchung
- Tägliche Kontrollen
- Hospitalisierung von Hochrisikopatienten
- Ambulante Therapie bei Niedrigrisikopat. möglich
- Differentialblutbild
- Blutkulturen
- Bildgebung der Lunge
- Sofortige empirische antibiot. Therapie
- Empirische antimykotische Therapie nach 4–7 d bei keiner Besserung unter der antibiotischen Therapie
- G-CSF als therapeutische Maßnahme

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	5	D	++
	5	D	++
	1b	A	++
	1b	A	+
	5	D	++
	5	D	++
	3	C	++
	1a	A	++
	1b	A	++
	2b	B	+/-

Initiales Management bei febriler Neutropenie – MASCC–Score (empirische Therapie)

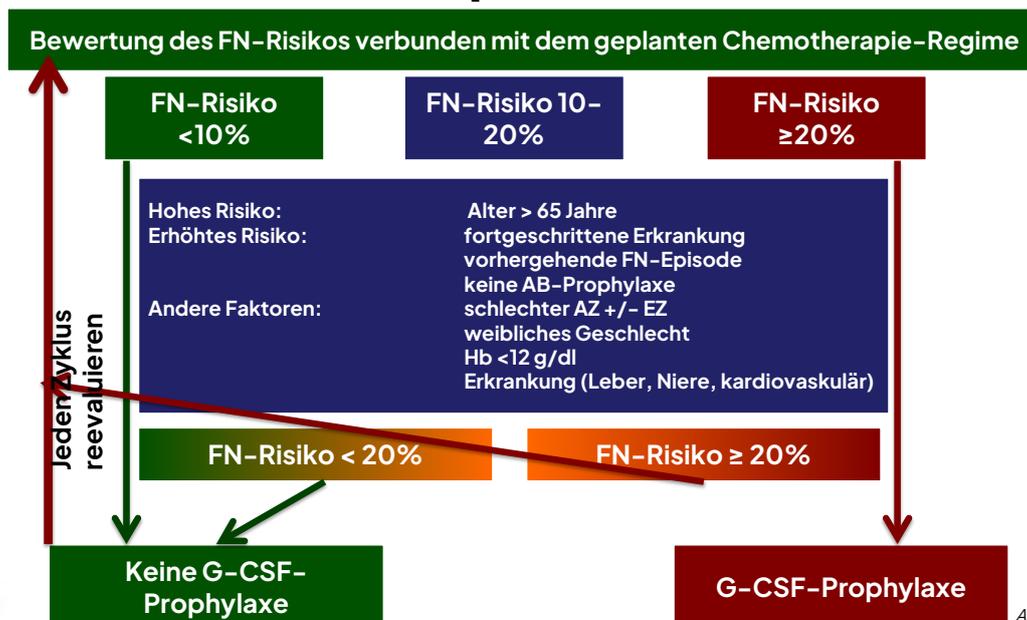
Antibiotische Therapie der febrilen Neutropenie bei low-risk (≥ 21 Punkte):

- Amoxicillin/Clavulansäure (875mg/125mg) 2–3 x/d
(bei Penicillinallergie: Clindamycin 3x600 mg po) +
- (Ciprofloxacin 2x 750 mg p.o. / d)
- Piperacillin / Tazobactam 3x 4,5 g i.v. / d

Antibiotische Therapie der febrilen Neutropenie bei high-risk (< 21 Punkte):

- Piperacillin / Tazobactam 3x 4,5 g i.v. / d
oder
- Imipenem / Cilastatin 4x 500 mg i.v. / d

Verhinderung einer febrilen Neutropenie



Aapro 2011 EORTC Leitlinie

Supportive Therapie G-CSF Optionen

G-CSF (kurzwirksam)

Filgrastim

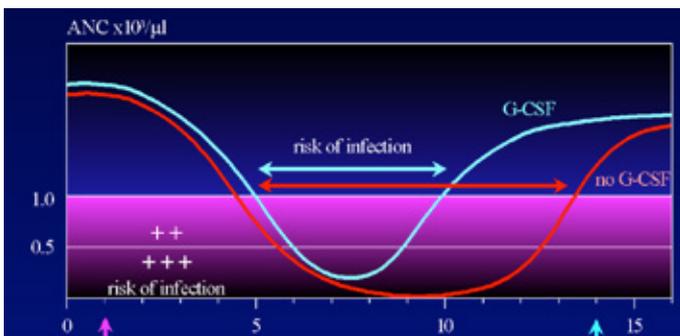
Lenograstim

G-CSF (langwirksam)

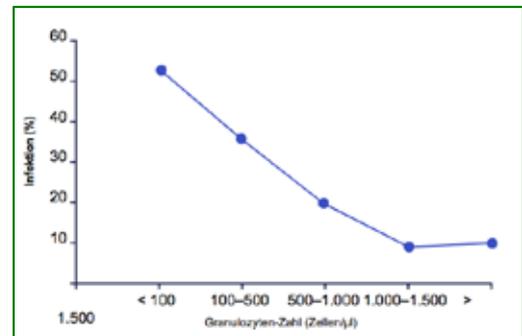
Pegfilgrastim

Lipegfilgrastim

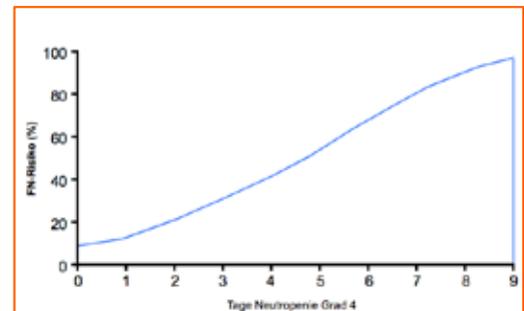
Supportive Therapie G-CSF Wirkung



Link 1996



Bodey et al. *Ann Intern Med.* 1966;64(2):328-340.



Crawford J, et al. *N Engl J Med.* 1991;325:164-170



Onkologie und Hämatologie

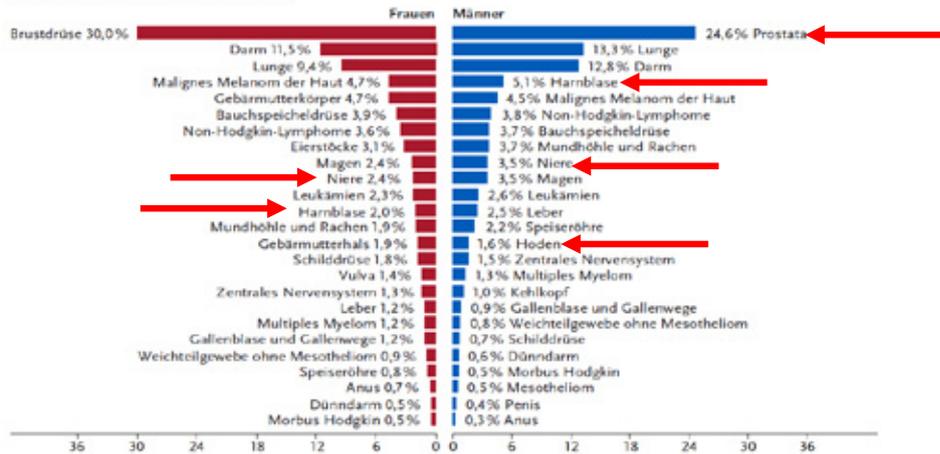
Keimzelltumore, Urothelkarzinom, Prostatakarzinom, Nierenzellkarzinom

Carsten Bokemeyer, Hamburg



Urogenitalmalignome Häufigkeit in Deutschland

Abbildung 3-03
Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018
ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (C44)



Krebs in Deutschland für 2017/2018 13. Ausgabe; Robert Koch-Institut, Berlin 2021

Keimzelltumoren des Hodens

Keimzelltumore des Mannes

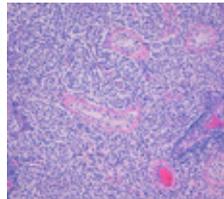
Inzidenz in Deutschland 9 / 100 000

Primär-Lokalisation:

gonadal: 95 - 97 %

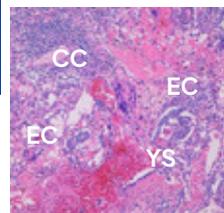
extragonadal (Retroperitoneum, Mediastinum, Zerebrum): 3-5 %

Seminome



- 45%
- Altersgruppe um 30 Jahre
 - Strahlentherapie empfindlich
 - keine Tumormarker

Nicht - Seminome



- Teratom
- Chorion-Karzinom
- Dottersacktumor
- Embryonales Karzinom

- 55%
- Altersgruppe um 20 Jahre
 - Chemotherapie empfindlich
 - Tumormarker AFP und/oder β -HCG

Courtesy of Dr Pedro Oliveira, The Christie NHS Foundation Trust. Histopathology Dept

Erhöhtes Risiko für Hodentumoren

- vorheriger maligner Hodentumor (5 % Inzidenz kontralateraler Tumoren)
- Kryptorchismus (Hodenunterentwicklung)
- Prolongierter Hodenhochstand (je später chirurgische Korrektur (Orchidopexie), desto höher das Risiko)
- Mumpssporchitis
- familiäres Risiko (erstgradig Verwandte)
- CHEK2 als hereditärer Faktor identifiziert

S. AIDubayan JAMA Oncol 5: 514-522, 2019



https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodentumoren/LL_Hodentumoren_Langversion_1.0.pdf

Hodentumor – Stadienfestlegung Primärdiagnose

Tumormarker

- vor Orchiektomie
- 5-7 Tage postop
- bei Chemotherapie

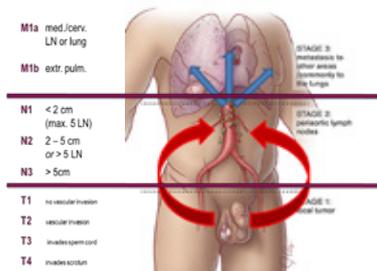
HWZ β -HCG 1 – 3 Tage

AFP 4 – 7 Tage

- vor jedem Therapiezyklus
- nicht unter Gabe der Ctx / direkt danach
- Zukunft: neuer Marker miRNA 371a-3p?

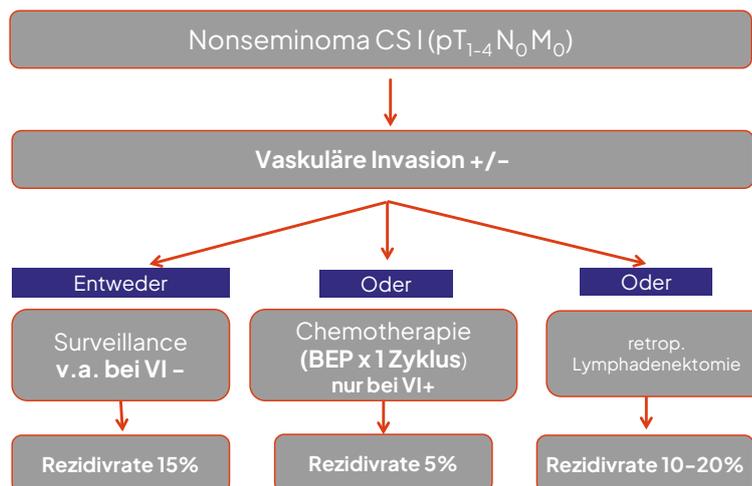
Radiologie

- CT Abdomen und CT Thorax mit KM
- Schädel-CT und Knochenszinti bei ausgedehnter Metastasierung

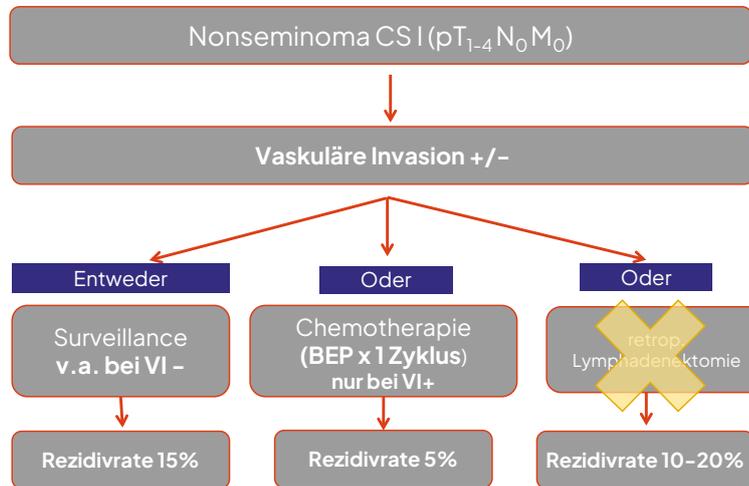


ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline, Oldenburg J,..Bokemeyer C...2022; Ann Oncol, 33:362-375
S3 LL Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, AWMF 2019

Therapie des Nicht-Seminoms im klinischen Stadium I



Therapie des Nicht-Seminoms im klinischen Stadium I



Therapieauswahl Seminome im klinischen Stadium I

Radiatio	Carboplatin mono	Akt. Surveillance
20 Gy paraaortal (10x2 Gy)	1 Zyklus Carboplatin AUC7	<ul style="list-style-type: none"> • 4x CT-A • 2x CT-Th
Rezidiv 3-4%	Rezidiv 3-10%	Rezidiv 15-20%

Rete-Testis Invasion, Tumor > 4cm als Risikofaktoren

Therapieauswahl Seminome im klinischen Stadium I

Radiatio	Carboplatin mono	Akt. Surveillance
20 Gy paraaortal (10x2 Gy)	1 Zyklus Carboplatin AUC7	<ul style="list-style-type: none"> • 4x CT-A • 2x CT-Th
<i>Risiko: Sekundärmalignome</i>		
Rezidiv 3-4%	Rezidiv 3-10%	Rezidiv 15-20%

Rete-Testis Invasion, Tumor > 4cm als Risikofaktoren

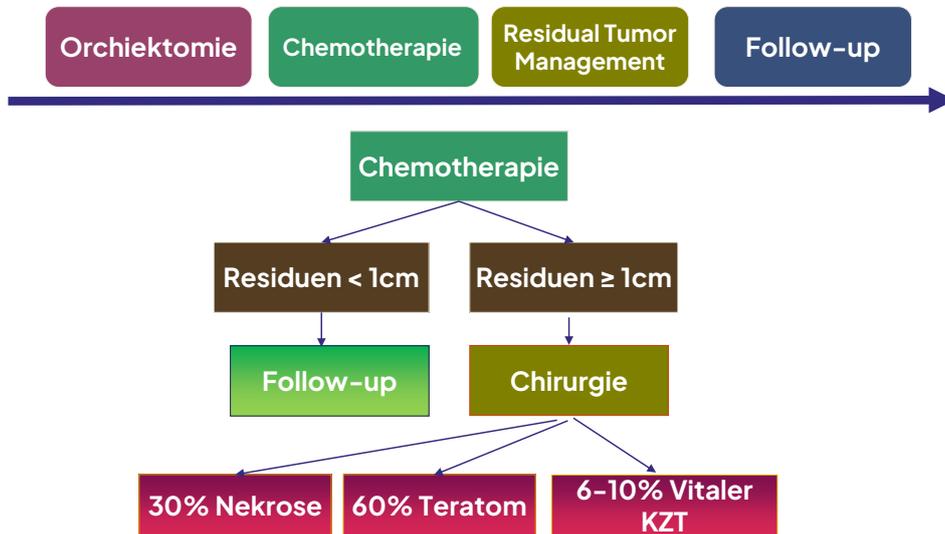
*ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline, Oldenburg J., Bokemeyer C...2022; Ann Oncol, 33:362-375
S3LL Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, AWMF 2019*

Risikoklassifikation Stadium IIC/IIIA-C

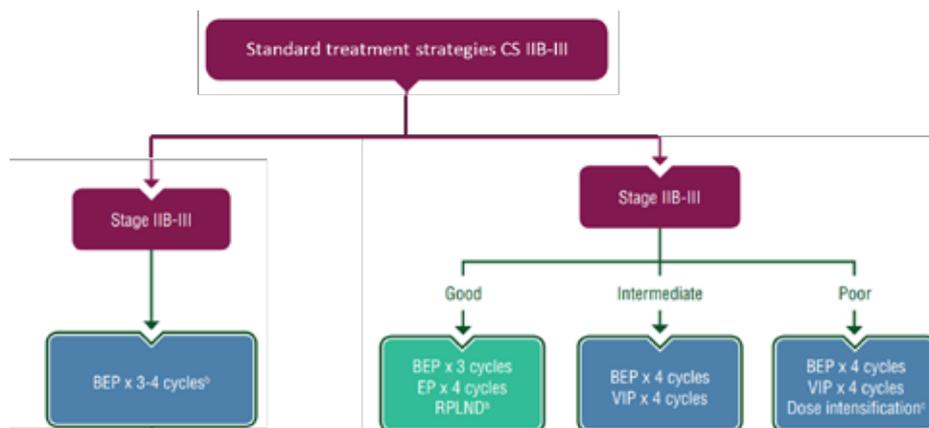
	5-J. OS	Seminoma	Non-seminoma
Good	95%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Any primary location ▪ No non-pulmonary visceral metastases ▪ Any marker level 90% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Testis or primary extragonadal retroperitoneal tumor ▪ No non-pulmonary visceral metastases ▪ Low markers ▪ AFP < 1,000 ng/ml ▪ HCG < 5,000 IU/l ▪ LDH < 1.5 x normal level 56%
Intermediate	89%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Any primary location ▪ Presence of non-pulmonary visceral metastases (liver, CNS, bone, intestine) ▪ Any marker level 10% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Testis or primary extragonadal retroperitoneal tumor ▪ No presence of non-pulmonary visceral metastases ▪ Intermediate markers ▪ AFP 1,000-10,000 ng/ml ▪ HCG 5,000-50,000 IU/l ▪ LDH 1.5-10 x normal level 28%
Poor	67%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Does not exist 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Primary mediastinal GCT with or without testis ▪ Primary retroperitoneal tumor ▪ Presence of non-pulmonary visceral metastases (liver, CNS, bone intestine) ▪ High markers ▪ AFP > 10,000 ng/ml ▪ HCG > 50,000 IU/l ▪ LDH > 10 x normal level 16%

Mead GM: International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 15:594-603, 1997 and updates 2021

Therapieablauf



Therapie der metastasierten Stadien

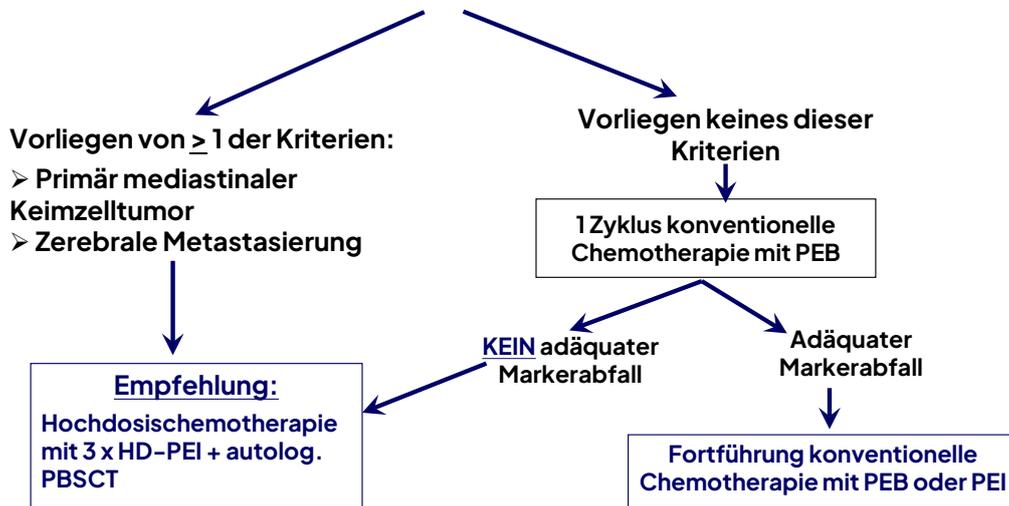


BEP; Cisplatin, Etoposide, Bleomycine | EP; Cisplatin, Etoposide | VIP; Cisplatin, Etoposide, Ifosfamide

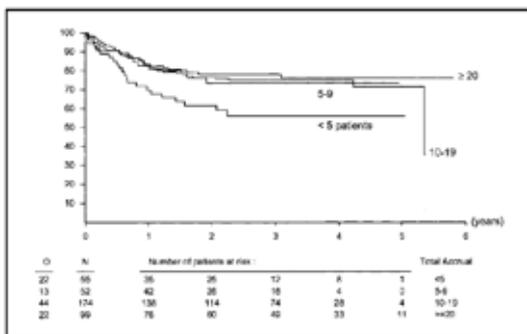
Adapted from Oldenburg et al. Ann Oncol 2022; 33:362-75

S3 Leitlinien-Empfehlungen

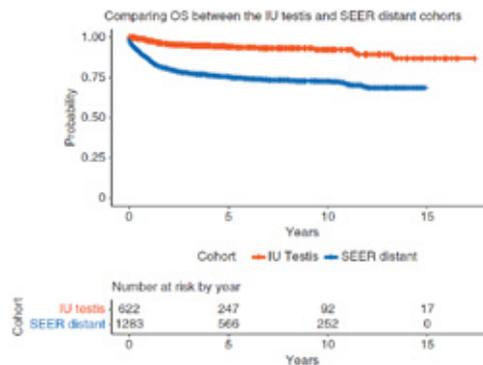
Patienten mit „poor prognosis“ KZT



Zentrumseffekt der Behandlung



Fléchon A, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2001; 37:35-46.



Albanay C et al. Ann Oncol. 2018;29:341-346

Optionen beim Rezidiv nach Platinhaltiger Chemotherapie

Therapieversagen bei 20-30 % der Pat mit metastasiertem Keimzelltumor

Klassisches Rezidiv:

1-2 Jahre nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie

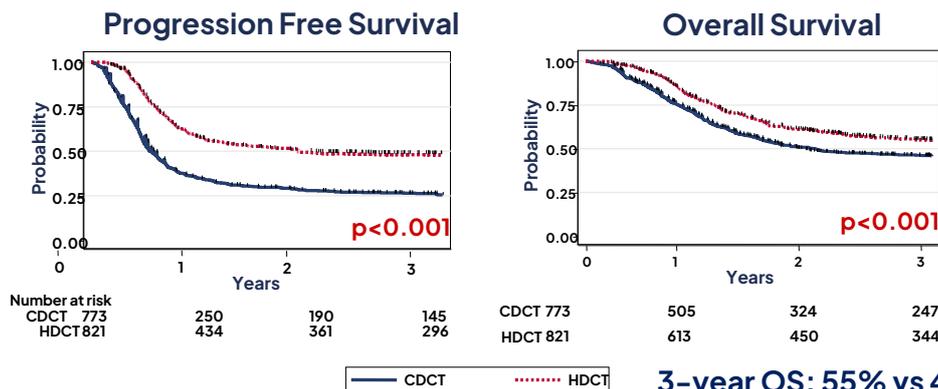
Platin-refraktäre Erkrankung:

Progress unter oder direkt nach Therapie oder Versagen nach HD-Rezidivtherapie → schlechte Prognose

CTX: Gem / Ox / Tax und/oder experimentelle Therapie

HD Therapie ist Standarddosistherapie überlegen

1594 Pat. im 1. Rezidiv nach Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie: 773 CD-CTX / 821 HD-CTX

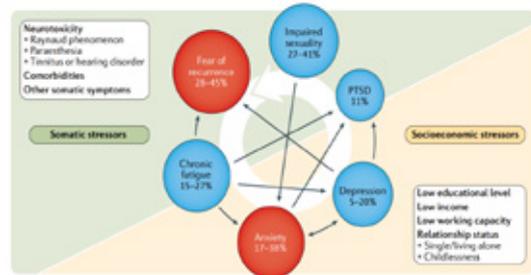
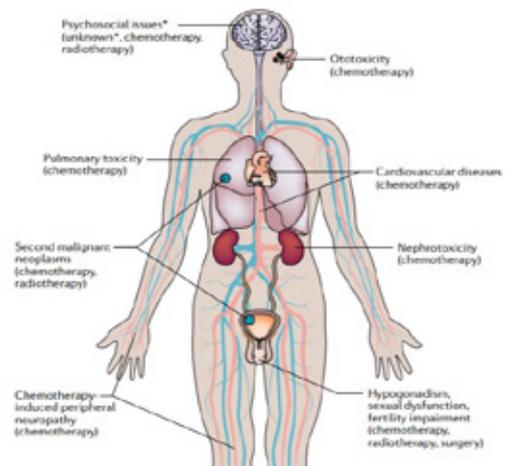


Randomisierte Studie sinnvoll, um die optimale Rezidivtherapie zu definieren (Tiger Study: worldwide G3 Consortium)

Late adverse effects and quality of life in survivors of testicular germ cell tumour

Michal Chovanec¹, Jakob Lauritsen², Mikkel Bandak³, Christoph Ohlig⁴,
Cry Gundgaard Kier⁵, Michael Kreiberg⁶, Josephine Rosekilde⁷, Thomas Wagner⁸,
Carsten Bokemeyer⁹ and Gedske Dougaard^{10*}

- **Secondary Neoplasms**
 - Leukemia
 - Lung, Bladder, Sarcoma
 - Pancreas, Stomach
- **Cardiovascular Events**
- **Metabolic Syndrome**
- **Neurotoxicity**
- **Pneumonitis, Fibrosis**
- **Chronic Kidney Failure**
- **Fatigue**
- **Hypogonadism / Infertility**



Chovanec et al. Nat Rev Urol 2021; 18:227-45

Harnblasenkarzinom

Harnblasenkarzinom: Ätiologie

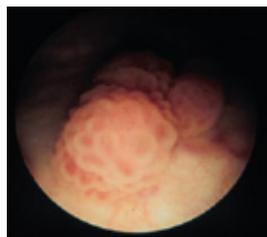
- In Deutschland an 6. Stelle der Krebstodesursachen bei Männern
- Männer : Frauen → 4:1
- 90 % Urothelkarzinome
- Rauchen
- Karzinogene: 2-Naphtylamin, Benzidin, Dichlorbenzidin, Orthotoludin (Friseur)
- Medikamente: Phenacetin, Cyclophosphamid, Ifosphamid (Ctx)
- Chron. Entzündungen: Harnwegsinfekte, Bilharziose
- Radiatio

Stadienbezogene Therapieoptionen



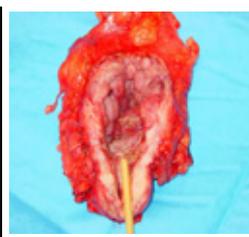
superfiziell
bis pT1G3

**Organerhalt
Instillation (BCG)**



invasiv
pN0, M0

**Zystektomie
(Organerhalt)**



invasiv
cN+, M0

**Neoadjuvant TX
oder adjuvant
nach Zystektomie**



invasiv
metastasiert

**Primäre
Systemtherapie
(CTX, CKI, ADC)**

Anzahl bei Diagnose

75%

18%

5%

2%

Chemotherapie des Urothelkarzinoms

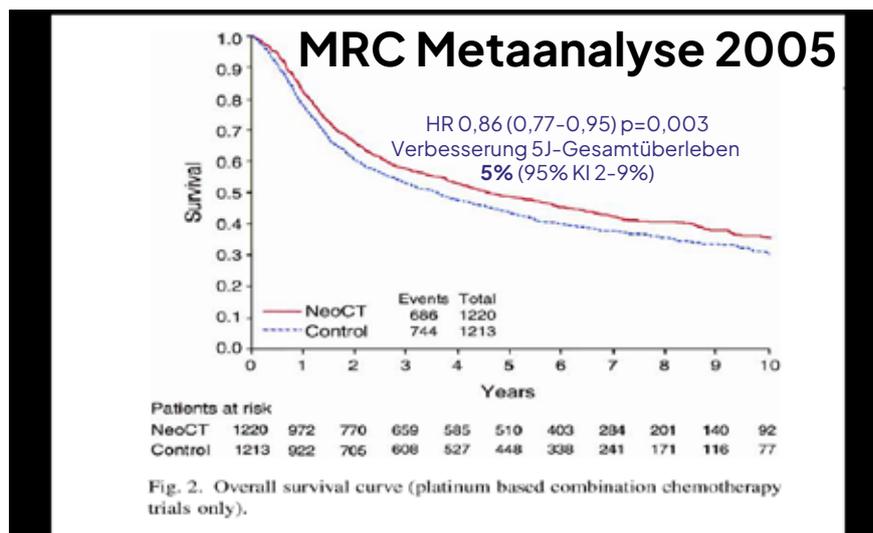
- Urothelkarzinom prinzipiell chemotherapiesensible Erkrankung
- „klassische“ aktive Substanzen:

Cisplatin	}	Ansprechrate 10–20 %
Methotrexat		
Vinblastin		
Adriamycin		
Paclitaxel		
Gemcitabin		
Vinflunin		

- Kombinationen:

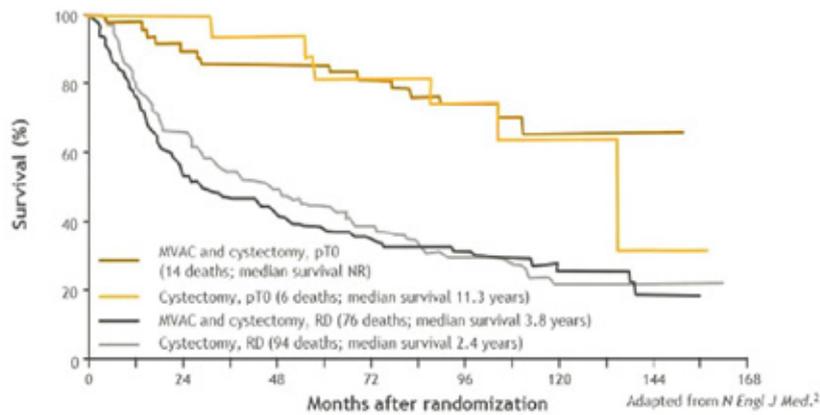
MVAC	}	Ansprechrate 40–60 %
Gem/Cis		

Neoadjuvante Chemotherapie



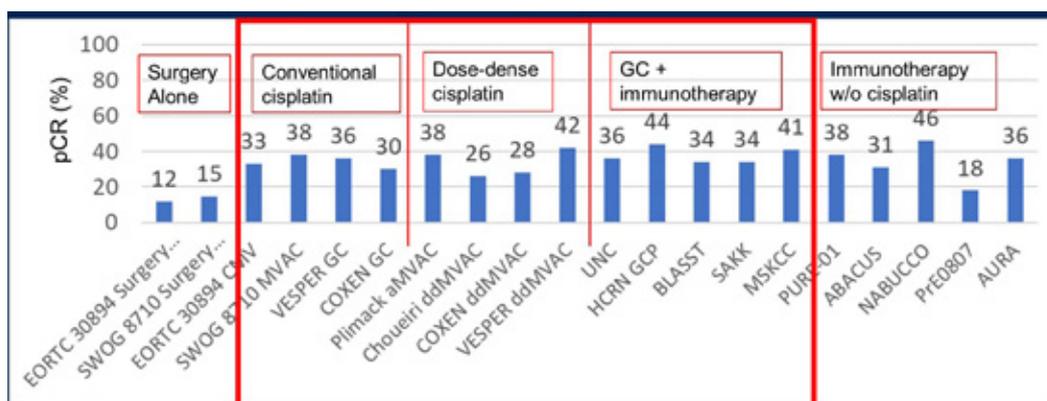
Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol. 2005;48:189-19

Pathologisches Ansprechen und dessen Bedeutung für das Gesamtüberleben



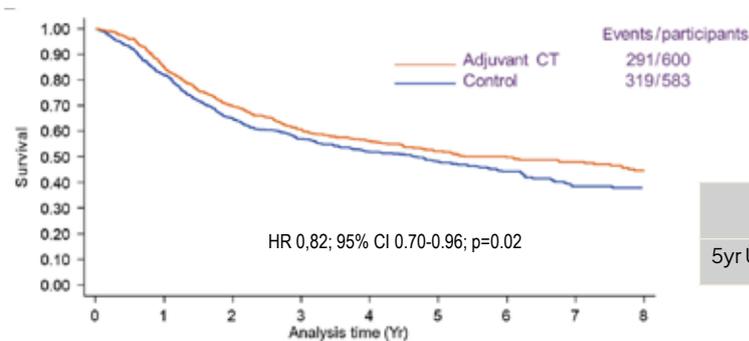
Sonpavde Cancer 2009; 115; 4104-4109; Grossmann et al. N Engl J Med 2003; 349: 859-66

Neoadjuvante Therapie – Chemotherapie, Immuntherapie oder Kombination?



Posterdiskussion Milowsky ASCO 2022; Rose et al JCO 2021; Hoimes et al. ESMO 2018 abstr. 5681; Gupta et al. JCO 38, 6supp Feb 2020; Cathomas ASCO 2022 Abstr 4515; Funt et al JCO 2022; Grossmann NEJM 2003; Necchi JCO 2018; Grivas et al. ASCO 2021; Kaimakliotis ASCO 2020; Pfister Europ Urol 2021;

Onkologischer Benefit der adjuvanten CTX Meta-Analyse



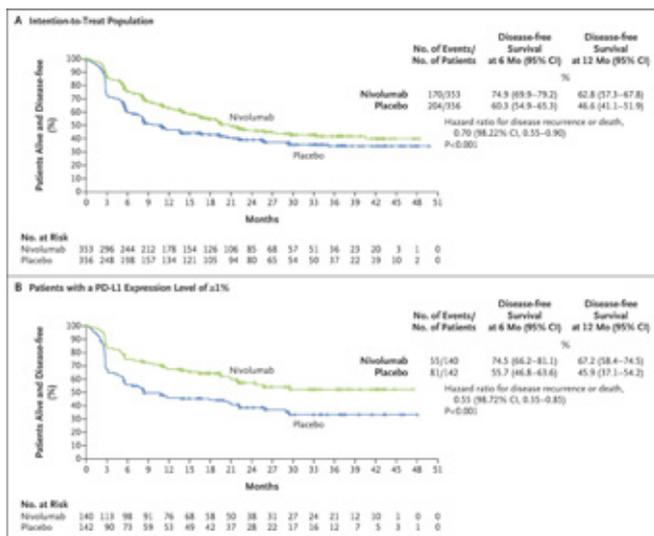
At risk:	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Adj CT	600	480	380	303	240	191	149	116	88
Control	583	462	356	289	238	187	130	82	65

	local Tx + AC	Local Tx alone +/- CTX on relapse
5yr Überleben (%)	59	50

*Adjusted for age, sex, pT stage and N stage
** based on 1075 participants (9RCTs)

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group EUROPEAN UROLOGY 81 (2022) 50–61

Adjuvante Gabe von Nivolumab: Disease-free Survival



Studie zur adjuvanten Gabe von Nivolumab nach Zystektomie (mit und ohne vorherige neoadjuvante CTX) versus Placebo

790 Pat mit muskelinvasivem UrothelCa, postoperative Therapiedauer 1 Jahr

Bajorin DF, et al. N Engl J Med. 2021; 384:2102–2114

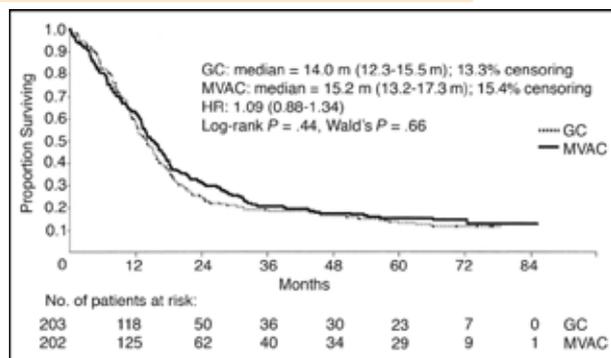
Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie bei metastasierter Erkrankung

- Überlebenszeit ohne Therapie bei metastasierter Erkrankung 3–6 Monate
- Kombinationschemotherapie hinsichtlich Ansprechrate und ÜLZ der Monotherapie signifikant überlegen
- mittlere Ansprechrate 50 %, 10–20 % CR
- mediane ÜLZ mit cisplatinhaltiger CTX bei metastasierter Erkrankung 12–15 Monate
- oft aber cisplatin-haltige Therapie schwierig, da multimorbide Patienten

Cisplatin und Gemcitabin in der Erstlinientherapie

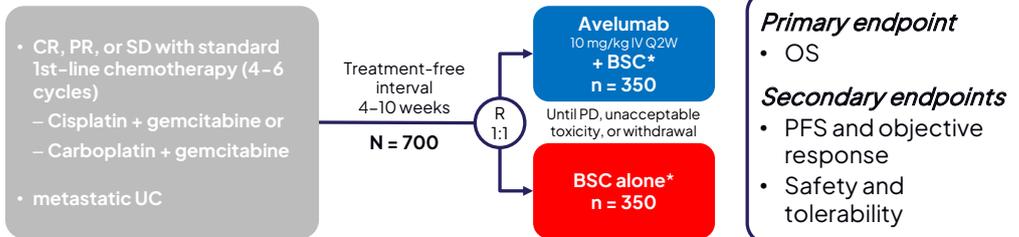
9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase soll eine cisplatinhaltige Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten dies zulassen.

Behandlungseffekt	Cisp/ Gem
Ansprechrate	49,4%
Komplette Remission (CR)	12,2%
Stabile Erkrankung (SD)	33,5%
Mediane Überlebenszeit	14 Monate



S3 Leitlinie Urothelca Update 2020; H. von der Maase et al., J Clin Oncol. 2000;18:3068-77.

JAVELIN Bladder 100 Studie: CTX und Immuntherapie

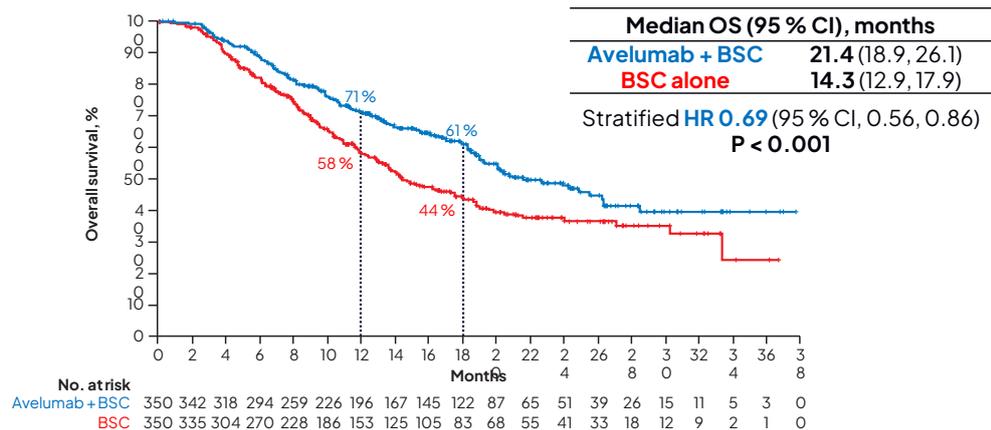


ASCO GU 2022: Beobachtungszeit nun 38 Monate

T. Powles et al. *N Engl J Med* 2020; 383: 1218–30

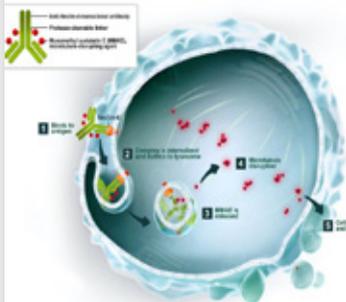
Powles T, et al. *ASCO 2020; J Clin Oncol. 2020;38:abstract LBA1. J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 6; abstr 487)*

Überlebenszeit in der Gesamtpopulation



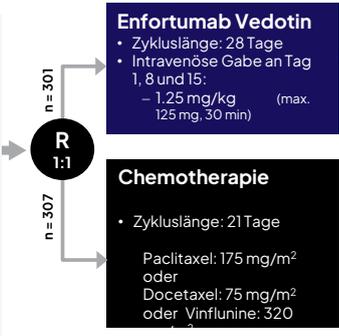
T. Powles et al. *N Engl J Med* 2020; 383: 1218–30

EV-301: Phase-3 Studie Enfortumab-Vedotin gegen Chemotherapie



Patientenpopulation
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom:

- ECOG PS 0-1
- Radiographischer Progress nach oder während einer PD-(L)1 Inhibitorthherapie
- Vorangegangene platinhaltige Chemotherapie



Primärer Endpunkt

- Gesamtüberleben (OS)

Sekundäre Endpunkte

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Ansprechrate (ORR)
- Zeitdauer bis zum Ansprechen auf die Therapie (DoR)
- Lebensqualität (QoL)
- Sicherheit

Nebenwirkungen: 48 % Rash, 50 % Neuropathie, 11 % Hyperglykämie (3-10 % >= Grad 3)

Powles et al. ASCO GU 2021; N Engl J Med 2021; 384:1125-1135

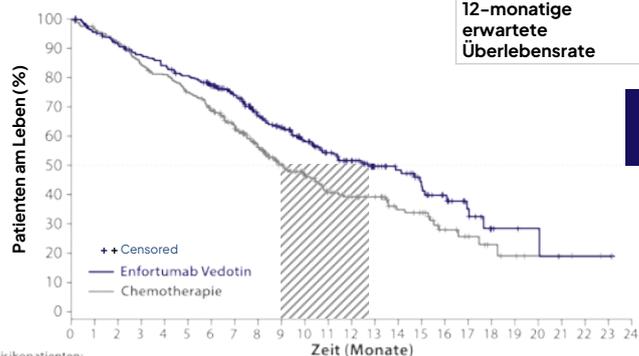
EV-301: Gesamtüberleben Interimsanalyse

Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben

Median Monate (95% CI)

12-monatige erwartete Überlebensrate

	Enfortumab Vedotin (n=301)	Chemotherapie (n=307)
Median Monate (95% CI)	12.88 (10.58 - 15.21)	8.97 (8.05 - 10.74)
12-monatige erwartete Überlebensrate	51.5 % (44.6 - 58.0)	39.2 % (32.6 - 45.6)



30% Reduktion des Sterberisiko

Anzahl der Risikopatienten:

	301	286	272	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1
Enfortumab Vedotin	301	286	272	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1
Chemotherapie	307	288	274	238	219	198	163	131	101	84	66	51	44	32	29	16	11	6	4	2	2	1	0

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; OS: overall survival/Gesamtüberleben; EV: Enfortumab Vedotin. Modifiziert nach Powles et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021; doi:10.1056/NEJMoa2035807 [Epub ahead of print].

Ansprechrate: EV 40,6 % vs Ctx 17,9 %; Krankheitskontrolle in 72% vs 53 %

Powles et al. ASCO GU 2021; N Engl J Med 2021; 384:1125-1135

- CP-Inhibitoren aktiv (Atezolizumab, Avelumab, Pembrolizumab, Nivolumab)
- Ansprechrate korreliert mit PD-L1 Expression, aber Remissionen auch unabhängig von PD-L1-Expression
- First line DDP-unfit: CPI (wenn PDL1/CPS score hoch)
- First line DDP-fit: CTX Induktion gefolgt von CPI-Erhaltung neuer Standard
- Enfortumab Vedotin (zugelassen 3/2022) als neue 2nd/3rd line Therapie

Prostatakarzinom

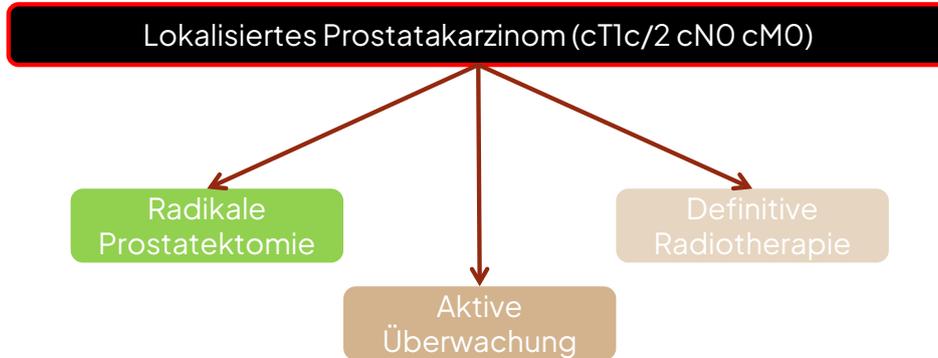
- Inzidenz in Europa 88/100.000 pro Jahr
- 12.000 Todesfälle pro Jahr durch Prostatakarzinome in Deutschland
- Inzidenz stark altersabhängig
Latente Karzinome bei > 60% der 80-Jährigen
- > 95 % Adenokarzinome
- Hämatogene Metastasierung, vor allem ossäre Herde

- Effektivität des PSA Screening weiter umstritten
- Individueller Benefit wird von den Patienten überschätzt
(nur jeder 10. Patient mit PCa verstirbt an seinem Tumor)

3.2.	Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden.	A	2+	[24-33]
	Zusätzlich sollte eine digital-rektale Untersuchung empfohlen werden.	B		

- Anteil metastasierter Stadien bei Erstdiagnose:
1989: 20 % → 2015: 3,3 %
- PSA-Rezidivraten nach Prostatektomie (15 Jahre) 15 - 40 %
- PSA-Rezidivraten nach Radiotherapie (5 Jahre) 30 - 50 %

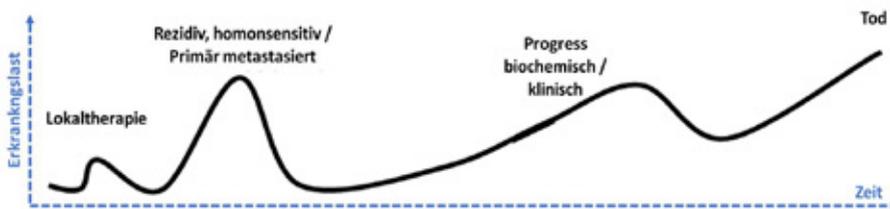
Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms



Therapieentscheid nach Patienten- und erkrankungsspezifischen Faktoren (Alter, Lebenserwartung, Gleason, PSA-Wert etc.)

PSA-Rezidivraten nach Prostatektomie (10 Jahre) 15 - 40 %
PSA-Rezidivraten nach Radiotherapie (10 Jahre) 30 - 40 %

Stadiengerechte Therapieoptionen beim Prostatakarzinom



Hormonsensitiv		Kastrationsresistent		
NO M0	M1 HSPC	M1 CRPC		
AS / RP / RT	ADT	Asymptomatisch	Mild symptomatisch	Symptomatisch
NO M0 CRPC	+ Abirateron/Pred	ADT + ...	Docetaxel	
ADT	+ Docetaxel		Cabazitaxel (nach Docetaxel)	
+ Apalutamid	+ Enzalutamid		Abirateron/Prednison	
+ Enzalutamid	+ Apalutamid		Enzalutamid	
+ Darolutamid	+ RT Prostata		+ Radium-223 (nur ossäre Metastasen)	

Oing C & Bokemeyer C, DerPrivatarzt 2020

<https://www.der-privatarzt.de/artikel/aufmacher-prostatakarzinom-pao-02-20-onkomed>

Intensivierung der antiandrogenen Therapie beim hormonsensitiven, *high risk* metastasierten Prostatakarzinom

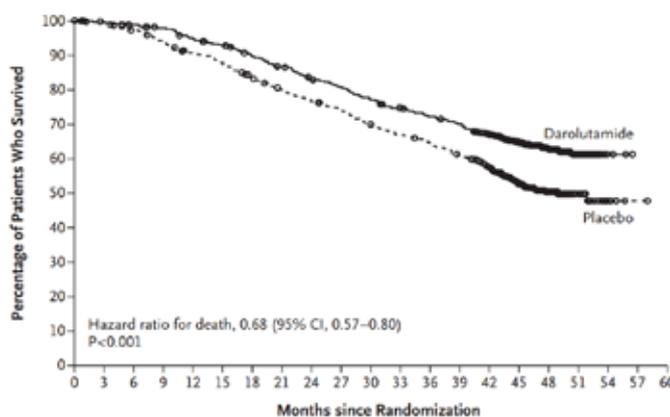
ADT plus:

- CHARTED/ Docetaxel
- LATITUDE / Abirateron
- ENZAMET / Enzalutamid
- ARCHES / Enzalutamid
- TITAN / Apalutamid

→ Überlebensvorteil von 12-18 Monaten gegenüber ADT alleine

Dreifachtherapie beim hormonsensitiven met PCa

ARASENS: TRIPLE-Therapie mit Darolutamid



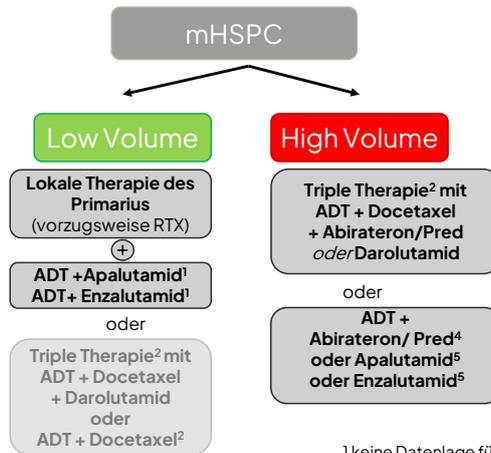
Darolutamid plus Docetaxel / ADT reduziert das Risiko zu versterben signifikant um 32,5% gegenüber Docetaxel / ADT

	Median Survival (95% CI) mo
Darolutamide	mo
Placebo	48.9 (44.4-NE)

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
Darolutamide	651	645	637	627	608	593	570	548	525	509	486	468	452	436	402	267	139	56	9	0	0
Placebo	654	646	630	607	580	565	535	510	488	470	441	424	402	383	340	218	107	37	6	1	0

Smith M. Et al. N Engl J Med. 2022;386:1132-1142

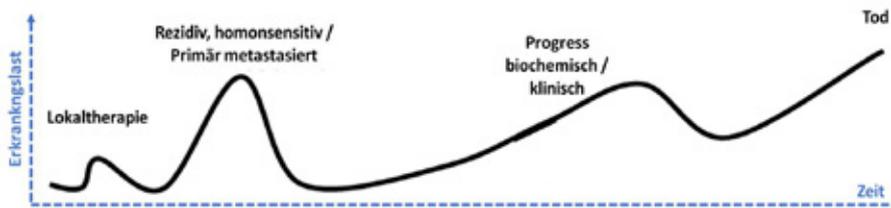
(M)eine Entscheidungshilfe



1 keine Datenlage für die Kombination NHA + lokale Therapie beim mHNPC;
2 Keine Zulassung,

ÜLZ: 35 Mo (ADT) vs 45 Mo (ADT plus Abi) vs 60 Monate (ADT + Doce + Abi)

Stadiengerechte Therapieoptionen beim Prostatakarzinom

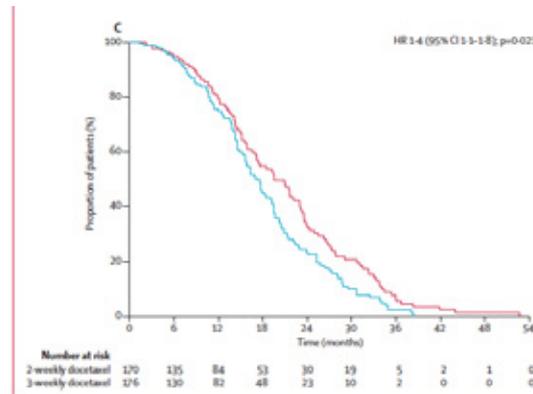


Hormonsensitiv		Kastrationsresistent		
N0 M0	M1 HSPC	M1 CRPC		
AS / RP / RT	ADT	Asymptomatisch	Mild symptomatisch	Symptomatisch
N0 M0 CRPC	+ Abirateron/Pred + Docetaxel + Enzalutamid + Apalutamid + RT Prostata	ADT + ...	Docetaxel	
+ Apalutamid + Enzalutamid + Darolutamid	Cabazitaxel (nach Docetaxel)			
	Abirateron/Prednison			
	Enzalutamid			
			+ Radium-223 (nur ossäre Metastasen)	

Oing C & Bokemeyer C, Der Privatarzt 2020

<https://www.der-privatarzt.de/artikel/aufmacher-prostatakarzinom-pao-02-20-onkomed>

DOCETAXEL: 2- bzw. 3-wöchentlich



	2-weekly docetaxel (n=170)	3-weekly docetaxel (n=176)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Median (95% CI) TTF (months)	5.6 (5.0-6.2)	4.9 (4.5-5.4)	1.3 (1.1-1.6)	0.014
Median (95% CI) TTP or death (months)	15.8 (13.6-18.1)	14.6 (13.2-16.0)	1.3 (1.0-1.6)	0.047
Median (95% CI) overall survival	19.5 (15.9-23.1)	17.0 (15.0-19.1)	1.4 (1.1-1.8)	0.021

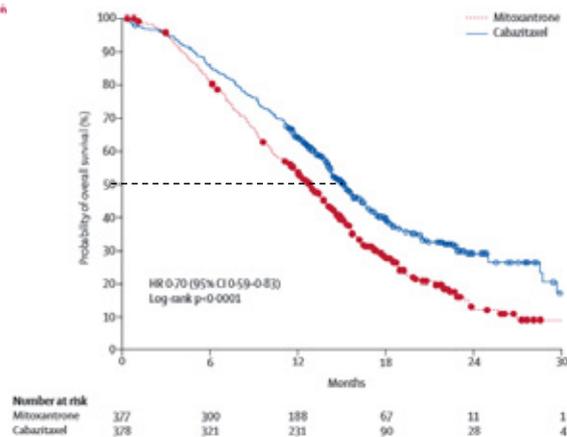
Kellokumpu-Lethinen et al. Lancet Oncol. 2013;14:117-24

2nd-line Cabazitaxel – Tropic Studie

Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial

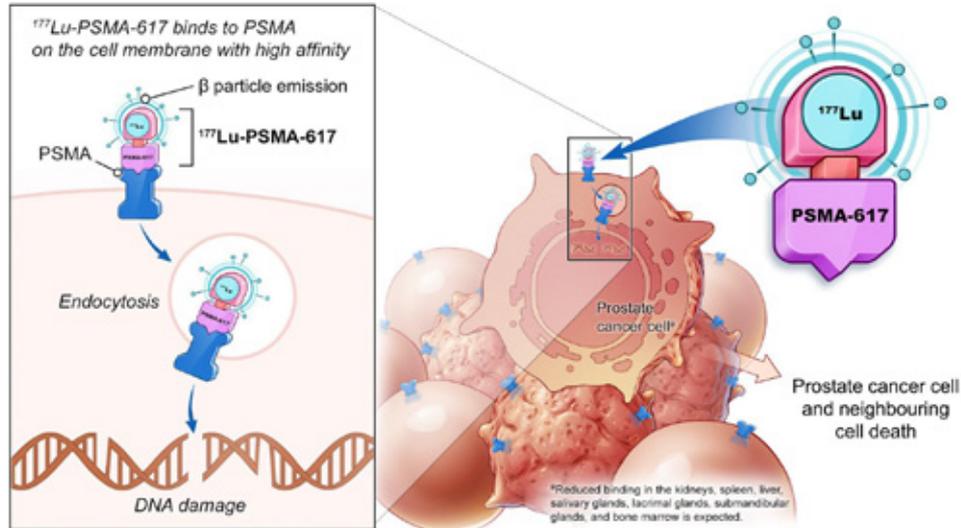
Johanne Sebastian de Bono, Stéphane Oudard, Mustafa Özgür, Sridharan Harsh, Jean-Pascal Machiels, Ino Kisch, Guerselle Gueh, Akram Baday, Mary J Madenci, Li-Juan Sun, Martin Roessel, Sarah Gupta, A Omer Sait, for the TROPIC Investigators*

- Phase III RCT 2nd-line nach Docetaxel, 755 Patienten
- Cabazitaxel vs. Mitoxantron
- Medianes OS 15,1 Monate
- 82% ≥ CTC °3 Neutropenie



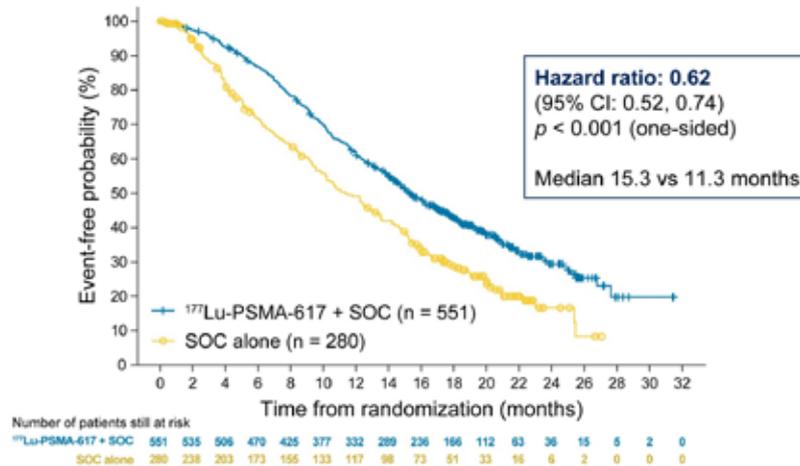
Lancet 2010; 376:1147-54

VISION: ^{177}Lu -PSMA-617 beim mCRPC



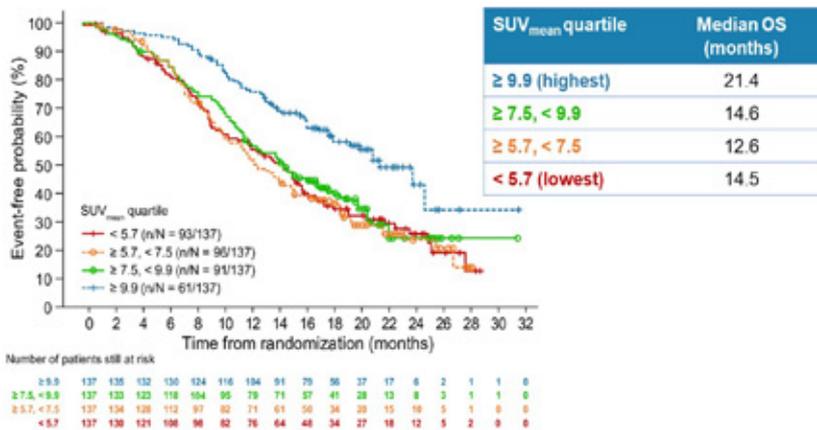
Morris et al. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr LBA4)

VISION: Primärer Endpunkt Gesamtüberleben (n=831)



Morris et al. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr LBA4)

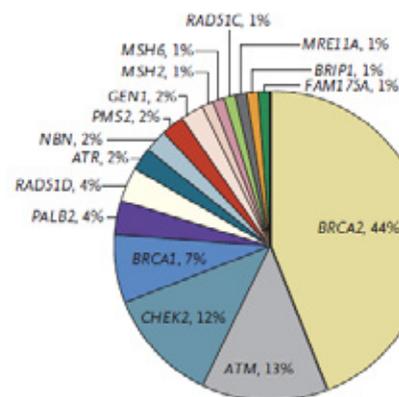
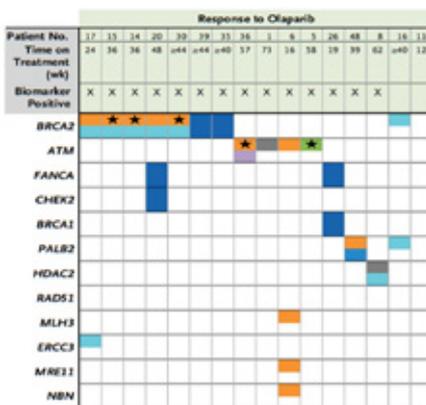
VISION: OS in Abhängigkeit der Ganzkörper-SUV-Durchschnittsquartilen



CI, confidence interval; HR, hazard ratio; FAS, full-analysis set; OS, overall survival; SUV, standardized uptake value

Armstrong A et al. ASCO 2022 Abstract 5002 J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 16; abstr 5002)

Aberrationen von DNA-Reparaturgenen



33% Mutationen in DNA-Reparaturgenen

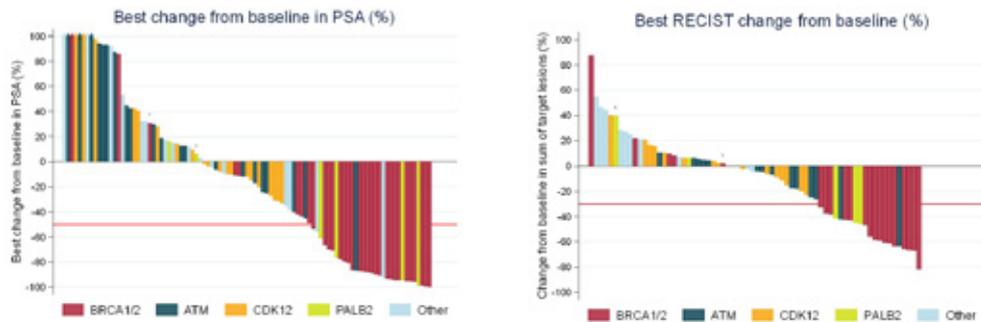
12% Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen

Mateo et al. N Engl J Med. 2015; 373:1697-708

Pritchard et al. N Engl J Med. 2016; 375:443-5

Olaparib bei Biomarker- selektionierten mCRPC mit DDR - Aberrationen

Beste Gruppen: BRCA 1/2: 83%, PALB2 57 %, ATM 37% Ansprechrate



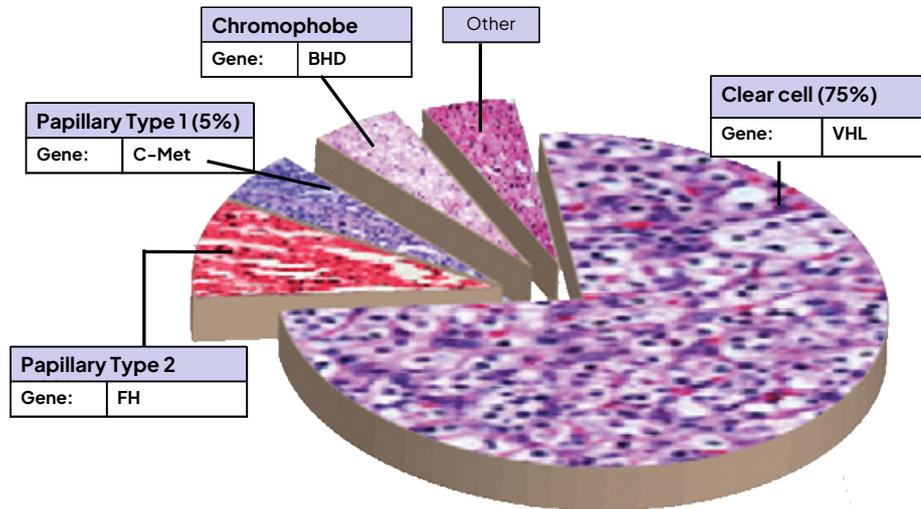
Mateo et al Lancet Oncol. 2020;21:162-174

Nierenzellkarzinom

- Docetaxel und Cabazitaxel etablierte Standards in kastrationsresistenter Situation
- Effektivität der PSMA-gerichteten Radioligandentherapie in randomisierten Studien gezeigt
- PARPi (Olaparib) zugelassen zur Behandlung des vorbehandelten mCRPC mit *BRCA1/2*-Mutation
- Gen-Testung damit neuer Standard beim mCRPC

- 90 – 95% aller primären renalen Neoplasien
- 80-90% klarzellige Histologie
- 3% der Tumorerkrankungen beim Erwachsenen
- 25 – 30% der RCC-Patienten mit metastasierter Erkrankung
- resistent gegenüber Radiatio und Chemotherapie
- schlechte Prognose bei Metastasierung

Histologie des RCC



Linehan WM, et al. In: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 2006:1139-1140.

Risikoeinstufung des RCC nach IMDC Prognose-Score

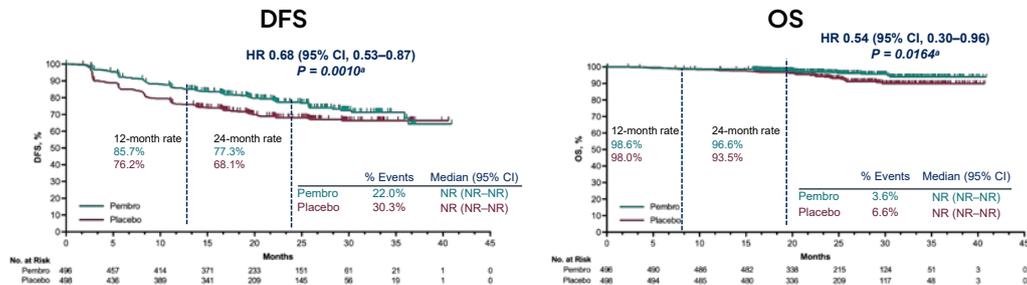
IMDC-Risikofaktoren	IMDC-Risikogruppen	Medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit Anti-VEGF-Therapie
<ul style="list-style-type: none"> KPS < 80 % Zeit zwischen Diagnose und Beginn Systemtherapie < 12 Monate Hämoglobin < LLN Kalzium-Konzentration > 10 mg/dL Neutrophile > ULN Thrombozyten > ULN 	0 Risikofaktoren = Günstiges Risikoprofil	43 Monate
	1-2 Risikofaktoren = Intermediäres Risikoprofil	23 Monate
	3-6 Risikofaktoren = Ungünstiges Risikoprofil	8 Monate

IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS = Karnofsky-Performance-Status-Score; LLN = Lower Limit of Normal; ULN = Upper Limit of Normal

Heng DYC et al. Lancet Oncol. 2013; 14: 141-48
Escudier Bet al., Ann Oncol 2019; 5:706-20

Adjuvante Therapie des Nierenzellkarzinoms

Adjuvante Therapie mit TKI (Sunitinib und anderer) kein Effekt

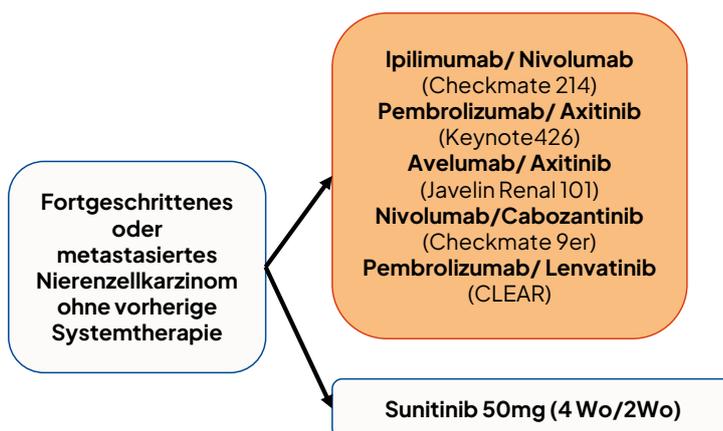


Ergebnisse Pembrolizumab 1 Jahr adjuvant versus Placebo

Median follow-up: 24.1 Monate

Choueiri et al *N Engl J Med.* 2021;385:683–694

Zulassungsstudien beim metastasierten RCC



Studieneckdaten und Patientencharakteristika der Phase-3-Studien (indirekter Vergleich)

	CheckMate 214 (Ipi/ Nivo)	Keynote 426 (Pembro/ Axi)	CheckMate 9ER (Cabo/ Nivo)	CLEAR (Lenva/ Pembro)
Primäre Studienendpunkte	ORR, PFS, OS bei Patienten mit intermediärem und schlechtem Risiko	OS und PFS in der ITT-Kohorte	PFS in der ITT-Kohorte	PFS
Risikogruppe				
Good Risk	23 %	32%	23%	31%
Intermediate Risk	61%	55%	58%	59%
Poor Risk	17 %	13%	19%	9%
Vorherige Nephrektomie	82 %	83 %	69%	74%

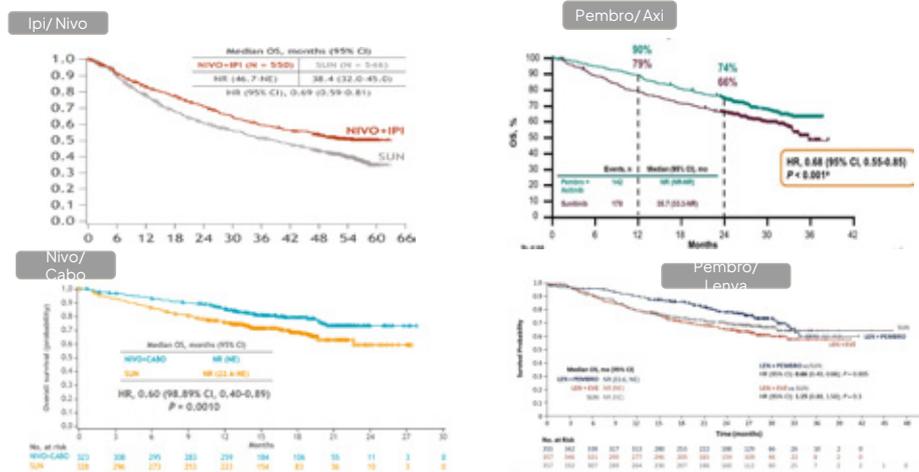
4-Jahres-FU Motzer et al., ESMO 2020 (ITT); 27-Monats-FU Plimack ASCO 2020; Abstract 5001(ITT). 19-Monats-Choueiri et al., Annals of Oncol 04/2020 (overall population), Choueiri et al., N Engl J Med. 2021; 384(9): 829-841. Motzer et al., 2021 ASCO GU Abstract 269; NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716.

Therapieansprechen in den Phase-3-Studien (indirekter Vergleich)

	CheckMate-214 (Ipi/ Nivo)	Keynote-426 (Axi/ Pembro)	CheckMate 9ER (Cabo/ Nivo)	CLEAR (Lenva/ Pembro)
	48 Monate FU	42 Monate FU	18 Monate FU	27 Monate FU
ORR	39%	60 %	56%	71%
CR	11%	10%	8%	16%
PD	18%	11%	6%	5%

4-Jahres-FU Motzer et al., ESMO 2020 (ITT); Rini et al ASCO 2021# 4500. 19-Monats-Choueiri et al., Annals of Oncol 04/2020 (overall population), Choueiri et al., N Engl J Med. 2021; 384(9): 829-841. Motzer et al., 2021 ASCO GU Abstract 269; NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716.

Gesamtüberleben in den Phase-3-Studien



4-Jahres-FU Motzer et al., ESMO 2020 (ITT); Rini et al ASCO 2021 # 4500. 19-Monats-Choueiri et al., Annals of Oncol 04/2020 (overall population), Choueiri et al., N Engl J Med. 2021; 384(9): 829-841. Motzer et al., 2021 ASCO GU Abstract 269; NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716.

Unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche in den Phase-3-Studien (indirekter Vergleich)

	CheckMate-214 (Ipi/ Nivo)	Keynote-426 (Pembro/ Axi)	Checkmate9er (Nivo/ Cabo)	CLEAR (Pembro/ Lenva)
Behandlungsbezogene AEs \geq G3	46%	63%	61%	72%
Behandlungsbedingte Todesfälle	1%	1%	1 Tx ass. TF	4 Tx ass. TF
Behandlungsabbruch eines der beiden Medikamente	22%	31%	20%	38%
Hochdosierte Steroide	35%	27%	19%	15%

4-Jahres-FU Motzer et al., ESMO 2020 (ITT); Rini et al ASCO 2021 # 4500. 19-Monats-Choueiri et al., Annals of Oncol 04/2020 (overall population), Choueiri et al., N Engl J Med. 2021; 384(9): 829-841. Motzer et al., 2021 ASCO GU Abstract 269; NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716.

Therapieauswahl 1st-line beim mRCC

- Kombinationen neuer Standard der 1st-line
- Auswahl muss potentiell Nebenwirkungsprofil berücksichtigen
- IO/IO bei IMDC intermediate/poor risk mit geringem Remissionsdruck
 - 2nd-line TKI (keiner zugelassen!)
- IO/TKI bei allen IMDC Risikogruppen, insb. bei hohem Remissionsdruck
 - Optimale 2nd-line unklar (IO vs. TKI)
- Welche first-line Therapie nach adjuvantem Pembrolizumab?