

DIE ZIELGERICHTETE THERAPIE DES HER2-POSITIVEN FRÜHEN MAMMAKARZINOMS

Dr. med. Johannes Ettl

Klinikum rechts der Isar, München

Dr. med. Rachel Würstlein

Klinikum der Universität München, München

VNR: 2760909010370870014 | Gültigkeit: 14.04.2020–31.12.2020

1. EINLEITUNG

Eine Überexpression und/oder Genamplifikation des *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) tritt bei etwa 13–20% aller Mammakarzinome auf und geht, verglichen mit der HER2-negativen Erkrankung, mit einer schlechteren Prognose einher, wenn keine gegen HER2 gerichtete Therapie erfolgt [Loibl und Gianni 2017, Perrier et al. 2018]. Grundpfeiler der Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms ist die zielgerichtete Therapie mittels gegen HER2 gerichteter Wirkstoffe. Dabei ist zu beachten, dass sich die Therapielandschaft des HER2-positiven Mammakarzinoms in den vergangenen Jahren stark verändert und weiterentwickelt hat [Harbeck et al. 2019]. Für die Behandlung des frühen

HER2-positiven Mammakarzinoms steht eine Vielzahl von gegen HER2 gerichteten Wirkstoffen zur Verfügung, die abhängig von der individuellen Risikokonstellation und Vorbehandlung der Patientin ggf. miteinander oder mit einer Chemotherapie oder endokrinen Therapie kombiniert werden können [AGO 2020].

Diese CME-zertifizierte Fortbildung gibt einen Überblick der Therapieoptionen des frühen HER2-positiven Mammakarzinoms, inklusive Behandlungsoptionen im neoadjuvanten, postneoadjuvanten, adjuvanten und erweiterten (extendierten) adjuvanten Setting. Der Schwerpunkt soll dabei auf den aktuellen Therapieempfehlungen, dem Umgang mit Nebenwirkungen, sowie der Patientenkommunikation liegen.

2. PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG EINER HER2-ÜBEREXPRESSION

HER2 ist ein Transmembranprotein aus der Familie der humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (*human epidermal growth factor receptors*, HER-Familie; auch *epidermal growth factor receptors*, EGFR-Familie), welche neben HER2 die Rezeptoren HER1 (EGFR), HER3 und HER4 umfasst. Diese Rezeptorfamilie reguliert verschiedene zelluläre Prozesse einschließlich Wachstum, Proliferation, Differenzierung und Überleben [Perrier et al. 2018]. Eine genetische Amplifikation und/oder Überexpression von HER2 ist mit einer aggressiveren Form der Erkrankung und ohne zielgerichtete Therapie mit einer schlechteren klinischen Prognose im Vergleich zur HER2-negativen Erkrankung verbunden [Loibl und Gianni 2017, Perrier et al. 2018]. Aus der klinischen Routine des metastasierten Mammakarzinoms ist bekannt, dass HER2-positive Patientinnen, die adäquat systemtherapeutisch mit gegen HER2 gerichteten Therapien versorgt werden, verglichen mit den anderen molekularen Subtypen das längste Gesamtüberleben vorweisen [Taran et al. 2018].

Das Mammakarzinom wird in Abhängigkeit des Genexpressionsprofils in molekulare Subtypen unterteilt, die prädiktiv für die medikamentöse Therapie

sind und eine prognostische Abschätzung erlauben. Für die Zuteilung zu einem molekularen Subtyp können, wenn die Gensignatur nicht evaluiert werden kann, Surrogatmarker herangezogen werden. Diese umfassen die Überexpression des Östrogen- und/oder des Progesteronrezeptors (*estrogen receptor*, ER / *progesterone receptor*, PR), die zusammen als Hormonrezeptoren (HR) bezeichnet werden, sowie die Überexpression bzw. Genamplifikation von HER2 und den Proliferationsmarker Ki67 (ein nukleäres Protein, das in proliferierenden Zellen exprimiert wird) (**Tabelle 1**) [Perrier et al. 2018, Schrodi et al. 2017, Wörmann et al. Januar 2018].

Die Bestimmung des HER2-Status erfolgt mittels Immunhistochemie (IHC) und gegebenenfalls In-situ-Hybridisierung (ISH). Ein Mammakarzinom gilt als HER2-positiv, wenn ein immunhistochemischer Score von 3+ vorliegt oder wenn im Falle eines Scores von 2+ ein zusätzlicher Nachweis der HER2-Genamplifikation mittels ISH erfolgt ist (chromogene ISH [CISH], Fluoreszenz-ISH [FISH], Silber-ISH [SISH]) [AGO 2020].

Das HER2-positive Mammakarzinom, das mit gleichzeitiger Hormonrezeptor-Überexpression einhergeht, wird häufig als „triple-positives Mammakarzinom“ bezeichnet. Etwa 8–10% aller Patientinnen mit Mammakarzinom sind triple-positiv [Arpino et al. 2005, Dowsett et al. 2006, Martin et al. 2017].

Tab. 1: Subtypen des Mammakarzinoms. HER2-positive Subtypen sind hervorgehoben. Modifiziert nach Schrodi et al. 2017 und Wörmann et al. 2018.

Subtyp	HR		HER2	Ki67	10-Jahres-Prognose		
	ER	PR			Prävalenz	Rezidivrate	Überleben ^a
Luminal A-like	+	+	-	↓	51%	6%	87%
Luminal B-like HER2-negativ	+	+/- ^b	-	↑↓ ^b	26%	8%	78%
Luminal B-like HER2-positiv	+	+/-	+	↑↓	10%	9%	83%
HER2-enriched	-	-	+	↑↓	4%	13%	78%
Basal-like	-	-	-	↑↓	10%	15%	72%

ER: estrogen receptor, Östrogenrezeptor; PR: Progesteronrezeptor.
^aÜberleben bei Abwesenheit von Fernmetastasen; ^bentweder PR-negativ oder Ki67 hoch.

3. WIRKMECHANISMUS VON ZIELGERICHTETEN THERAPIEN GEGEN HER2

Die Rezeptoren der HER-Familie bestehen aus drei funktionellen Domänen: einer intrazellulären Tyrosinkinasedomäne (*intracellular domain, ICD*; bei HER3 nicht vorhanden), einer Transmembrandomäne und einer extrazellulären Domäne (*extracellular domain, ECD*; Abbildung 1). Im Gegensatz zu den anderen Mitgliedern der HER-Proteinfamilie bindet HER2 keine Wachstumsfaktoren und hat keinen bekannten Liganden [Perrier et al. 2018]. Die Aktivierung von HER2 erfolgt durch Homo- oder Hetero-Dimerisierung oder durch proteolytische Abspaltung der ECD [Gingras et al. 2017, Perrier et al. 2018]. Die Abspaltung der ECD resultiert in einer konstitutiv aktiven Form von HER2 mit hohem onkogenem Potenzial [Gingras et al. 2017, Perrier et al. 2018]. In der zielgerichteten Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, die an unterschiedliche Domänen von HER2 binden und den Rezeptor dadurch inhibieren (**Abbildung 1**). Zu unterscheiden sind hierbei die monoklonalen Antikörper (*mAb, monoclonal antibodies*), welche an die ECD von HER2 binden, und die niedermolekularen Tyrosinkinaseinhibitoren

(TKI), welche an die intrazelluläre Tyrosinkinasedomäne binden und damit die Weiterleitung der Signalkaskade in das Zellinnere unterbinden.

Während der mAb Trastuzumab eine direkte Hemmung von HER2 durch die Bindung an die Subdomäne IV des Rezeptors bewirkt, verhindert der mAb Pertuzumab durch die Bindung an die Subdomäne II die Dimerisierung und somit die Aktivierung von HER2. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*antibody-drug conjugate, ADC*) Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) besteht aus dem mAb Trastuzumab und dem cytotoxischen Maytansin-Derivat Emtansin (auch DM1 genannt, ein Hemmer des Spindelapparates) und wird nach Bindung an HER2 von der Zelle internalisiert, wo Emtansin in Lysosomen abgespalten und im Zellinneren freigesetzt wird [Barok et al. 2014, Verma et al. 2012].

Die TKI unterscheiden sich untereinander sowohl bezüglich ihrer Spezifität für verschiedene Mitglieder der HER-Proteinfamilie als auch bezüglich der Art der Bindung: während Lapatinib HER1 und HER2 reversibel bindet, ist die Bindung von Neratinib an HER1, HER2 und HER4 kovalent und damit irreversibel [Collins et al. 2019]. Aufgrund ihrer niedermolekularen Struktur unterscheiden sich TKI hinsichtlich Pharmakokinetik und Nebenwirkungsprofil deutlich von den monoklonalen HER2-Antikörpern.

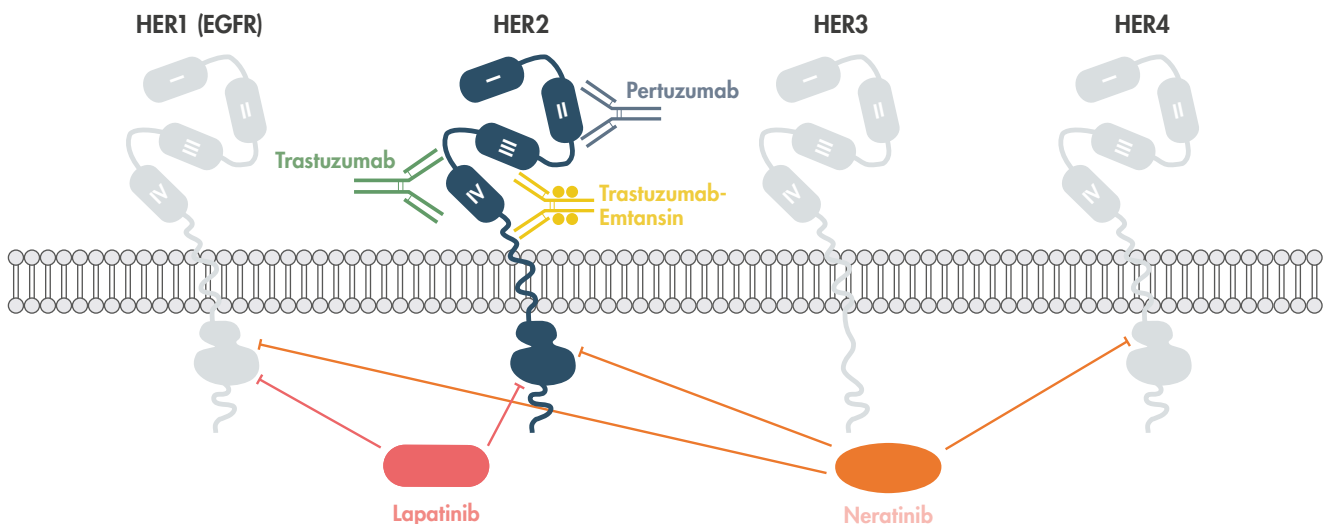


Abb. 1: Domänenstruktur der HER-Proteinfamilie mit den Bindestellen verschiedener Wirkstoffe.

4. ERSTZULASSUNGEN DER ZIELGERICHTETEN THERAPIEN GEGEN HER2

Die Erstzulassung neuer antineoplastischer Substanzen erfolgt meist zunächst im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Setting (**Abbildung 2**). Die Zulassungsstudie für den ersten gegen HER2 gerichteten mAb im Mammakarzinom wurde im Jahr 2001 für Trastuzumab publiziert. In Kombination mit einer Taxan- oder Anthracyclin-basierter Chemotherapie (CTx) verbesserte Trastuzumab in der Erstlinienbehandlung bei Frauen mit einem metastasierten Mammakarzinom gegenüber CTx allein sowohl das mediane progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS; 7,4 vs. 4,6 Monate; $p < 0,001$) als auch das mediane Gesamtüberleben (*overall survival*, OS; 25,1 vs. 20,3 Monate; $p = 0,046$) signifikant [Slamon et al. 2001]. Für den TKI Lapatinib erfolgte der erste Wirksamkeitsnachweis im Jahr 2006. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin im Vergleich zu Capecitabin allein nach vorheriger Therapie mit Chemotherapie und Trastuzumab demonstrierte eine signifikante Verlängerung des medianen PFS (8,4 vs. 4,4 Monate; $p < 0,001$), jedoch nicht des OS (22,1 % vs. 21,7% Sterbefälle innerhalb des Beobachtungszeitraums, $p = 0,72$) [Geyer et al. 2006]. Die im Jahr 2012 veröffentlichte **CLEOPATRA**-Studie zeigte, dass eine duale Blockade von HER2 mit den mAb Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel als Erstlinientherapie das mediane PFS gegenüber Trastuzumab mit Docetaxel signifikant verlängert (18,5 vs.

12,4 Monate; $p < 0,001$) [Baselga et al. 2012b]. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 50 Monaten konnte auch eine Verlängerung des medianen OS nachgewiesen werden (56,5 vs. 40,8 Monate, $p < 0,001$) [Swain et al. 2015].

Ebenfalls im Jahr 2012 erfolgte der erste Wirksamkeitsnachweis für Trastuzumab-Emtansin gegenüber der Kombinationstherapie Lapatinib + Capecitabin nach Vortherapie mit Trastuzumab + Taxan-basierter CTx beim metastasierten Mammakarzinom in der **EMILIA**-Studie. Für Trastuzumab-Emtansin wurde gegenüber Lapatinib + Capecitabin eine signifikante Verlängerung sowohl des medianen PFS (9,6 vs. 6,4 Monate; $p < 0,001$) als auch des medianen OS nachgewiesen (30,9 vs. 25,1 Monate, $p < 0,001$) [Verma et al. 2012]. In der laufenden Phase-III-Studie **NALA** mit Neratinib vs. Lapatinib, jeweils in Kombination mit Capecitabin nach zwei oder mehr vorausgegangenen Therapien für das metastasierte Setting, wurden bereits erste positive Ergebnisse zur Effektivität berichtet [Nasrazadani und Brufsky 2020, Saura et al. 2019]. Im Gegensatz zu anderen HER2-Inhibitoren erhielt Neratinib die europäische Erstzulassung im Jahr 2018 für die erweiterte adjuvante Behandlung des frühen Mammakarzinoms. Diese Zulassung erfolgte auf Basis der Zulassungsstudie **ExteNET** (Verbesserung des 5-Jahres-iDFS um 5,1 % in der Subgruppe der HR-positiven Patientinnen bei Therapiebeginn innerhalb eines Jahres nach Abschluss einer adjuvanten Trastuzumab-Therapie) [Fachinformation Neratinib Februar 2020, Gnant et al. 2018].

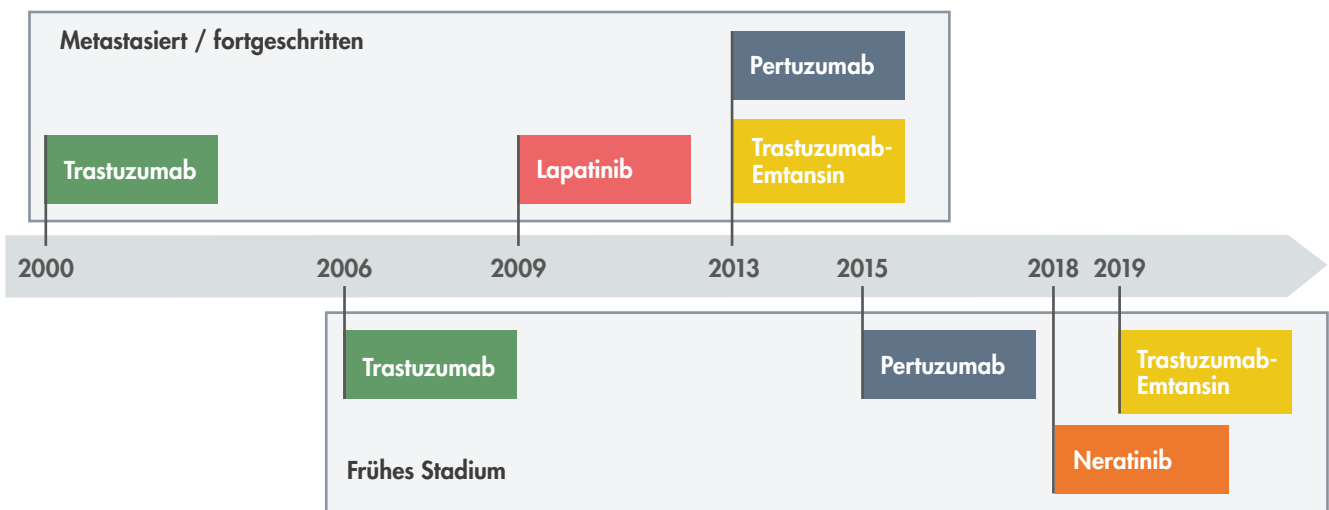


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf der Erstzulassungen für zielgerichtete HER2-Therapien beim Mammakarzinom in Deutschland.





5. BEHANDLUNGSOPTIONEN IN DER ZIELGERICHTETEN THERAPIE

Beim frühen Mammakarzinom folgt auf die operative Resektion des Tumors nach individueller Risiko-Nutzen-Bewertung üblicherweise eine adjuvante Therapie [AGO 2020, Harbeck et al. 2019]. Wenn der Resektion bereits eine neoadjuvante Induktionstherapie vorausging, wird die Behandlung nach der Resektion ebenfalls als adjuvante oder auch als postneoadjuvante Therapie bezeichnet. Im Anschluss kann für triple-positive Mammakarzinome jeweils eine extendierte adjuvante Therapie erfolgen, um das Rezidivrisiko weiter zu reduzieren (**Abbildung 3**). Die neoadjuvante CTx vor der Tumorresektion ist an sich mit der gleichen Überlebensrate verbunden wie die adjuvante CTx, wenn die postneoadjuvante Therapie nicht anhand des pathologischen Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie stratifiziert wird. Die Evaluation des Ansprechens auf die neoadjuvante CTx ermöglicht jedoch eine Prognoseverbesserung durch Individualisierung der postneoadjuvanten Therapie [AGO 2020, Harbeck et al. 2019, Würstlein und Harbeck 2017]. Zudem kann eine neoadjuvante Therapie bei primär inoperablen Tumoren eine Operabilität ermöglichen und verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation

[AGO 2020, Würstlein und Harbeck 2017]. Aus diesen und weiteren Gründen hat der Anteil der Patientinnen, die eine neoadjuvante Therapie erhalten, in den letzten Jahren stark zugenommen, so dass in Deutschland heute bei den meisten HER2-positiven Patientinnen eine neoadjuvante CTx in Kombination mit einer HER2-gerichteten Therapie erfolgt [Thomssen et al. 2017].

Der Grundpfeiler der neoadjuvanten und (postneo-)adjuvanten Therapie des HER2-positiven frühen Mammakarzinoms ist heute die Therapie mit Substanzen, die zielgerichtet HER2 angreifen [AGO 2020, Harbeck et al. 2019]. Ihr klinischer Benefit wurde in verschiedenen Schlüsselstudien demonstriert. In der Folge erhielten Trastuzumab, Trastuzumab-Emtansin, Pertuzumab und Neratinib die Zulassung für die Therapie des frühen Mammakarzinoms und wurden in die nationalen Behandlungsempfehlungen der *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* (AGO) sowie in verschiedene internationale Leitlinien (ESMO, NCCN, ASCO und andere) aufgenommen (**Tabelle 2**) [AGO 2020, Cardoso et al. 2019, Denduluri et al. 2018, Fachinformation Neratinib Februar 2020, Fachinformation Pertuzumab März 2019, Fachinformation Trastuzumab-Emtansin Dezember 2019, Fachinformation Trastuzumab Juli 2019, NCCN September 2019].

Tab. 2: Wirkstoffe zur zielgerichteten Therapie des frühen HER2-positiven Mammakarzinoms und deren Indikationen.

Wirkstoff	Molekulares Ziel	Indikation	Quelle
Trastuzumab (mAb) 	HER2 (ECD)	<ul style="list-style-type: none"> Nach Resektion, CTx oder Strahlentherapie; in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel nach adjuvanter CTx mit Doxorubicin und Cyclophosphamid oder in Kombination mit adjuvanter CTx mit Docetaxel und Carboplatin Tumoren mit > 2 cm Durchmesser (in Kombination mit neoadjuvanter CTx, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Trastuzumab) 	Fachinformation Trastuzumab, Juli 2019
Pertuzumab (mAb) 	HER2 (ECD)	<ul style="list-style-type: none"> Neoadjuvant (bei lokal fortgeschrittenem oder entzündlichem Brustkrebs) oder adjuvant, je bei hohem Rezidivrisiko und in Kombination mit Trastuzumab und CTx 	Fachinformation Pertuzumab, März 2019
Neratinib (TKI) 	HER1, HER2, HER4 (je ICD)	<ul style="list-style-type: none"> Erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben 	Fachinformation Neratinib, Februar 2020
T-DM1 (mAb-Wirkstoff-Konjugat) 	HER2 (ECD)	<ul style="list-style-type: none"> Postneoadjuvant bei non-pCR (Nichterreichen einer pathologischen Komplettremission) nach neoadjuvanter Therapie 	Fachinformation Trastuzumab-Emtansin, Dezember 2019

Die aktuellen Behandlungsempfehlungen der AGO sind in **Abbildung 3** zusammengefasst. Die initiale medikamentöse Systemtherapie (Neoadjuvanz oder Adjuvanz) besteht in der Regel aus einer Chemotherapie (CTx), kombiniert mit einem oder zwei HER2-Antikörper(n) („duale Blockade“) [Würstlein und Harbeck 2017]. Das explizit empfohlene und verbreitete CTx-Schema in diesem Kontext besteht aus der Behandlung mit einem Anthracyclin und Cyclophosphamid, gefolgt von einem Taxan, jedoch sind auch andere Schemata möglich [AGO 2020, Thomssen et al. 2017]. Die Gabe von Trastuzumab (mit oder ohne Pertuzumab) kann laut AGO-Leitlinien zeitgleich mit der Gabe

der Taxane erfolgen [AGO 2020, Würstlein und Harbeck 2017]; die gleichzeitige Gabe von Anthracyclinen und Trastuzumab oder Pertuzumab ist hingegen mit einem erhöhten Risiko kardialer Toxizitäten assoziiert, weshalb vor Behandlungsbeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen muss [Fachinformation Pertuzumab März 2019, Fachinformation Trastuzumab Juli 2019]. Die zielgerichtete Therapie soll – über die Dauer der Chemotherapie hinaus – für insgesamt 1 Jahr erfolgen [AGO 2020]. Für Patientinnen mit lokalem Lymphknotenbefall (N+) wird neoadjuvant oder adjuvant eine duale Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab empfohlen [AGO 2020].

Bei Nichterreichen einer pathologischen Komplettremission (*pathologic complete remission*, pCR) empfiehlt die AGO die postneoadjuvante Therapie mit Trastuzumab-Emtansin [AGO 2020]. Alternativ kann eine postneoadjuvante Therapie mit Trastuzumab + Pertuzumab erwogen werden [AGO 2020]. Das Erreichen einer pCR ist von entscheidender prognostischer Bedeutung, sowohl in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben (*disease-free survival*,

DFS) als auch auf das Gesamtüberleben [Cortazar et al. 2014, Harbeck et al. 2019, Loibl et al. 2015]. Für Hormonrezeptor-positive Patientinnen wird eine extendierte adjuvante Therapie mit Neratinib nach Trastuzumab-basierter adjuvanter Behandlung empfohlen und kann bei fehlender pCR nach Trastuzumab-basierter postneoadjuvanter Behandlung ebenfalls erwogen werden [AGO 2020].

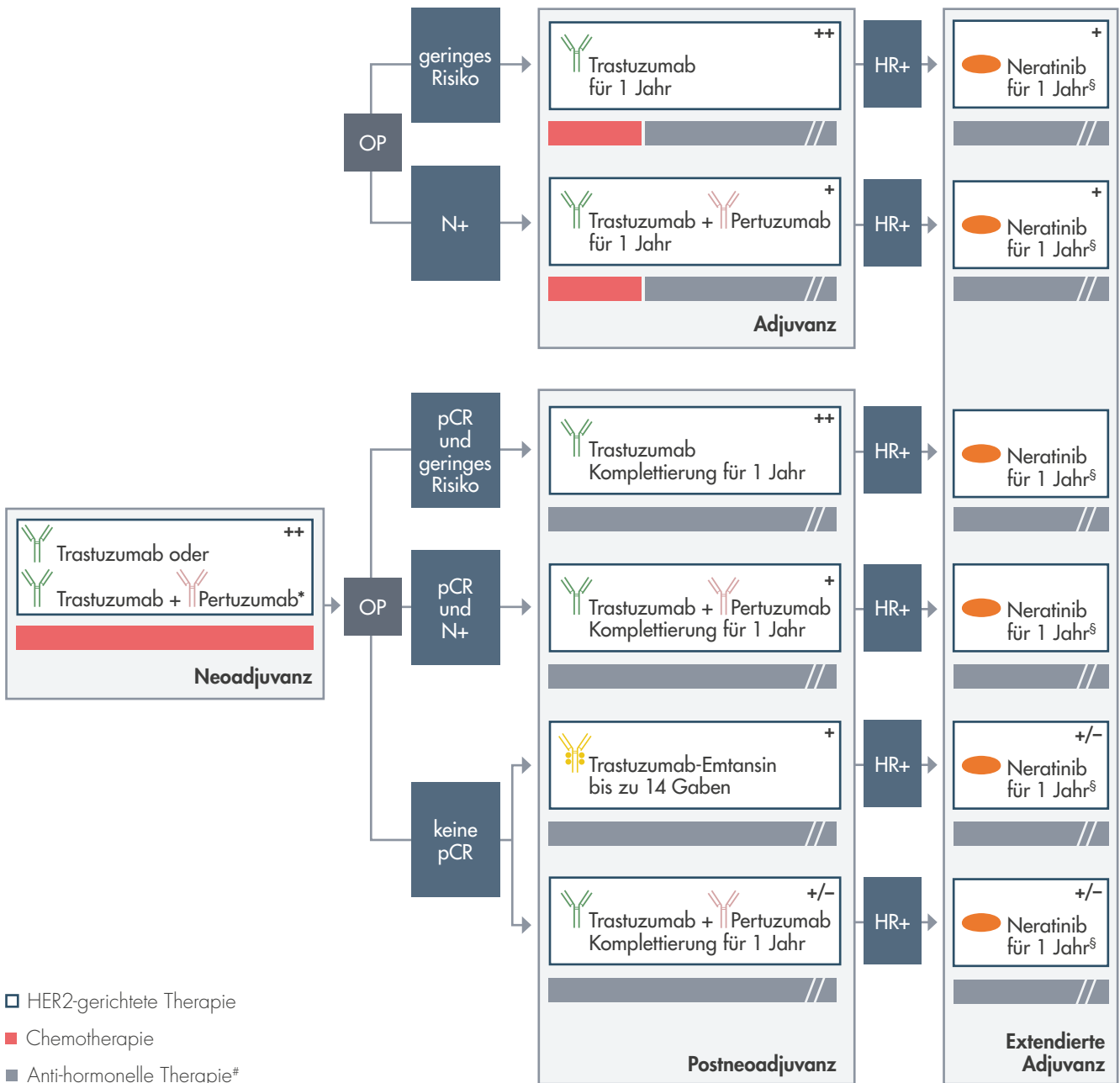


Abb. 3: Therapiealgorithmus für die neoadjuvante, (postneo-)adjuvante und extendierte adjuvante Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms entsprechend den aktuellen Empfehlungen der *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* [AGO 2020] und/oder dem Zulassungsstatus. Empfehlungsgrade: ++ Behandlung wird uneingeschränkt empfohlen und sollte durchgeführt werden; + Behandlung ist für die Patientin von eingeschränktem Vorteil und kann durchgeführt werden; +/- Behandlung kann in Einzelfällen durchgeführt werden. *falls nodal-positiv (cN+/pN+) oder cT≥2; #nur HR+; 5–10 Jahre; §wenn eine Trastuzumab-basierte Vortherapie vor weniger als 1 Jahr beendet wurde. HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*; HR: Hormonrezeptor; N: Lymphknoten-/Nodalstatus; OP: operative Tumorresektion; pCR: pathologische Komplettremission

Die klinischen Schlüsselstudien zur neoadjuvanten und (postneo-) adjuvanten Therapie des HER2-positiven frühen Mammakarzinoms, die den gegenwärtig zugelassenen und empfohlenen Behandlungen zugrunde liegen, werden im Folgenden vorgestellt und sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

5.1. NEOADJUVANTE THERAPIE

Im Jahr 2012 erfolgte mit den Ergebnissen der offenen Phase-II-Studie **NeoSphere** der Wirksamkeitsnachweis einer neoadjuvanten gegen HER2 gerichteten Therapie. Eine duale Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit CTx bewirkte im Vergleich zu Trastuzumab mit CTx, Pertuzumab mit CTx oder Trastuzumab mit Pertuzumab ohne CTx eine signifikante Erhöhung der pCR-Rate (45,8% vs. 29,0% vs. 24,0% vs. 16,8%) [Gianni et al. 2012].

Ebenfalls im Jahr 2012 wurden die ersten Ergebnisse der **NeoALTO**-Studie veröffentlicht, welche die Kombination von Trastuzumab und Lapatinib gegenüber den jeweiligen Einzelsubstanzen (jeweils mit CTx) in der neoadjuvanten Therapie untersuchte. Durch die Kombinationsbehandlung wurde eine höhere pCR-Rate erreicht als durch Hinzunahme von Trastuzumab allein (51,3% vs. 29,5%, $p=0,0001$) oder durch Lapatinib allein (51,3% vs. 24,7%) zur CTx [Baselga et al. 2012a]. Das ereignisfreie Überleben (*event-free survival*, EFS) wurde durch die Kombinationsbehandlung jedoch nicht signifikant verbessert, weder gegenüber Lapatinib + CTx (3-Jahres-EFS^a: 84% vs. 78%, $p=0,33$) noch gegenüber Trastuzumab + CTx (84% vs. 76%, $p=0,81$) [de Azambuja et al. 2014]. Für die Kombination aus Trastuzumab und Lapatinib + CTx liegt in diesem Setting keine Zulassung vor.

Die Studiengruppe ADAPT untersucht die (neo-)adjuvante Therapie verschiedener Subtypen des Mammakarzinoms. Die Studie **ADAPT HR+/HER2+** zeigte bei triple-positiven Patientinnen für eine neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab-Emtansin mit oder ohne endokrine Therapie (ET) eine signifikante Erhöhung der pCR-Rate gegenüber Trastuzumab mit ET (41,0% vs. 41,5% vs. 15,1%, $p=0,001$) [Harbeck et al. 2017], während die Studie **ADAPT HR-/HER2+** bei HER2-positiven HR-negativen Patientinnen für eine neoadjuvante Behandlung mittels dualer Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit CTx gegenüber der gleichen Behandlung ohne CTx eine deutlich höhere pCR-Rate demonstrierte (90,5% vs. 34,4%) [Nitz et al. 2017]. Trastuzumab-Emtansin ist nicht für die neoadjuvante Therapie zugelassen.

5.2. ADJUVANTE UND POSTNEOADJUVANTE THERAPIE

Der erste Wirksamkeitsnachweis für einen HER2-Antikörper im frühen Mammakarzinom erfolgte im Jahr 2005 durch die Studien **N9831** und **B-31**, deren gemeinsame Analyse zeigte, dass eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit einer CTx gegenüber CTx allein das DFS signifikant verbessert (4-Jahres-DFS^b: 85,3% vs. 67,1%; $p<0,0001$) [Romond et al. 2005]. Ebenfalls im Jahr 2005 wurden die ersten Ergeb-

nisse der **HERA**-Studie publiziert, die Trastuzumab im adjuvanten Setting (1 Jahr vs. 2 Jahre Behandlungsdauer) im Vergleich zu einer behandlungsfreien Beobachtung nach CTx untersuchte. Hierbei wurde eine signifikante Verbesserung des DFS durch einjährige Behandlung mit Trastuzumab nachgewiesen (2-Jahres-DFS^c: 85,8% vs. 77,4%; $p<0,0001$) [Piccart-Gebhart et al. 2005]. Eine zweijährige Behandlung mit Trastuzumab war einer einjährigen Behandlung nicht überlegen. Dieses Ergebnis wurde auch durch eine finale Analyse der Studie nach einem medianen Follow-up von 11 Jahren bestätigt (10-Jahres-DFS je 69% für 1 oder 2 Jahre Trastuzumab vs. 63% für beobachtungsfreie Beobachtung; $p<0,0001$) [Cameron et al. 2017].

Die im Jahr 2015 veröffentlichten Ergebnisse der einarmigen **APT**-Studie, die bei Patientinnen mit kleinen Tumoren (≤ 3 cm) und ohne Lymphknotenbefall die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie mit Trastuzumab und CTx (12 Wochen) gefolgt von Trastuzumab allein (18 Zyklen à 3 Wochen) in Bezug auf das iDFS untersuchte, zeigten für diese Behandlung in dieser Population ein 4-Jahres-iDFS^d: von 98,7% [Tolaney et al. 2015]. Eine Follow-up-Analyse der Studie zeigte ein 7-Jahres-iDFS von 93% [Tolaney et al. 2019].

Die parallel zur NeoALTO-Studie (neoadjuvantes Setting) konzipierte **ALTO**-Studie untersuchte Trastuzumab und Lapatinib im adjuvanten Setting entweder einzeln, in Kombination oder in Sequenz. Die Kombinationsbehandlung verlängerte gegenüber Trastuzumab allein das DFS signifikant (4-Jahres-DFS^e: 88% vs. 86%, $p=0,048$), während die sequenzielle Behandlung gegenüber Trastuzumab allein das DFS nicht signifikant verbesserte (87% vs. 86%, $p=0,61$) und für die Monotherapie mit Lapatinib gegenüber Trastuzumab kein Nachweis einer Nichtunterlegenheit erbracht werden konnte (82% vs. 86%, $p<0,0005$) [Piccart-Gebhart et al. 2016]. Für Lapatinib liegt keine Zulassung für die Behandlung in diesem Setting vor.

Die 2017 veröffentlichte **APHINITY**-Studie zeigte im adjuvanten Setting eine knappe Überlegenheit der Kombination von Trastuzumab mit Pertuzumab gegenüber Trastuzumab allein (jeweils in Kombination mit CTx). Das Überleben frei von invasiver Erkrankung (*invasive disease-free survival*, iDFS) nach drei Jahren wurde durch Ergänzung von Trastuzumab mit Pertuzumab gegenüber Trastuzumab allein verbessert, jedoch war dieser Unterschied nur bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall deutlich (4-Jahres-iDFS^f: in der Gesamtpopulation: 92,3% vs. 90,6%; $p=0,045$; in der Population mit Lymphknotenbefall: 89,9% vs. 86,7%; $p=0,02$) [von Minckwitz et al. 2017]. Eine Follow-up-Analyse der Studie zeigte ein 6-Jahres-iDFS von 90,6% vs. 87,7% für Pertuzumab vs. Placebo in der ITT-Population [Piccart et al. 2019].

Die **KATHERINE**-Studie, deren Ergebnisse im Jahr 2019 publiziert wurden, untersuchte Trastuzumab-Emtansin im Vergleich zu nicht-konjugiertem Trastuzumab in der postneoadjuvanten Therapie bei Patientinnen, die nach neoadjuvanter Vorbehandlung mit Trastuzumab und CTx keine pCR erreicht hatten. Die Ergebnisse zeigten für Trastuzumab-Emtansin gegenüber Trastuzumab eine signifikante Verbesserung des iDFS^g (3-Jahres-iDFS: 88,3% vs. 77,0%; $p<0,001$) [von Minckwitz et al. 2019]. Auf dieser Basis erteilte die EMA die Zulassung für Trastuzumab-Emtansin in der postneoadjuvanten Situation [Fachinformation Trastuzumab-Emtansin Dezember 2019].

^aEFS war in der NeoALTO-Studie definiert als das Ausbleiben von folgenden Ereignissen: im Falle einer operativen Behandlung: Rezidiv nach operativer Resektion, Auftreten einer zweiten primären malignen Erkrankung oder Tod ohne Wiederauftreten der Erkrankung; *ohne* operative Behandlung: Tod während Follow-up oder unvollständige Durchführung jeglicher untersuchter Behandlung aufgrund Krankheitsprogression.

^bDFS war in den Studien N9831 und B-31 definiert als das Ausbleiben von folgenden Ereignissen: Lokoregionäres Rezidiv oder Fernrezidiv, kontralateraler Brustkrebs einschließlich eines duktales Karzinoms *in situ*, Auftreten einer sonstigen primären Krebserkrankung oder Tod.

^ciDFS war in der HERA-Studie definiert als das Ausbleiben von folgenden Ereignissen: Rezidiv des Brustkrebses an jeglicher Position, Auftreten von ipsilateralem oder kontralateralem Brustkrebs einschließlich eines duktales und ausschließlich eines lobulären Karzinoms *in situ*, Auftreten einer zweiten malignen Erkrankung mit Ausnahme eines Basal- oder Plattenzellkarzinoms oder eines Zervixkarzinoms *in situ* oder Tod jeglicher Ursache.

^diDFS war in der APT-Studie definiert als das Ausbleiben von folgenden Ereignissen: Rezidiv eines ipsilateralen invasiven Tumors in der Brust, ipsilateraler lokoregionärer invasiver Brustkrebs, Fernmetastasen, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Auftreten einer zweiten primären Krebserkrankung anderer Art als Brustkrebs oder Tod jeglicher Ursache.

^eDFS war in der ALTO-Studie definiert als das Ausbleiben von folgenden Ereignissen: Rezidiv des Brustkrebses an jeglicher Position, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Auftreten einer zweiten malignen Erkrankung anderer Art als Brustkrebs oder Tod jeglicher Ursache.

^fiDFS war in der APHINITY-Studie definiert als das Ausbleiben von folgenden Ereignissen: Rezidiv eines ipsilateralen invasiven Tumors in der Brust, ipsilaterale lokoregionäre invasive Krankheit, Fernmetastasen, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder Tod jeglicher Ursache.

^giDFS war in der KATHERINE-Studie definiert als das Ausbleiben von folgenden Ereignissen: Rezidiv eines ipsilateralen invasiven Tumors in der Brust, ipsilateraler lokoregionärer invasiver Brustkrebs, Fernmetastasen, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder Tod jeglicher Ursache.

^hiDFS war in der ExteNET-Studie definiert als das Ausbleiben von folgenden Ereignissen: Rezidiv eines ipsilateralen invasiven Tumors, lokales oder regionäres invasives Rezidiv, Fernmetastasen, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder Tod jeglicher Ursache.

5.3. EXTENDIERTE ADJUVANTE THERAPIE

In der extendierten adjuvanten Therapie im Anschluss an eine Trastuzumab-basierte (neo)adjuvante Therapie zeigte die **ExteNET**-Studie für den pan-HER-Inhibitor Neratinib eine signifikante Verbesserung des iDFS^h gegenüber Placebo (2-Jahres-iDFS in der ITT-Population 93,9% vs. 91,6%; p=0,0091) [Chan et al. 2016]. Eine Follow-up-Analyse der Studie fünf Jahre nach Randomisierung bestätigte den Vorteil von Neratinib gegenüber Placebo [Martin et

al. 2017]. Die Subgruppe der Hormonrezeptor-positiven Patientinnen, die die Therapie mit Neratinib innerhalb eines Jahres nach Abschluss der adjuvanten Trastuzumab-Therapie begonnen hatten, profitierte dabei besonders (n = 1.334, 5-Jahres-iDFS 90,8% vs. 85,7%, HR 0,58 [95% CI 0,41 – 0,82]) [Gnant et al. 2018]. Die europäische Zulassung für Neratinib erfolgte entsprechend für die einjährige extendierte adjuvante Behandlung von triple-positiven (d.h. HER2+/HR+) Patientinnen, die die Trastuzumab-basierte Vortherapie vor weniger als einem Jahr beendet haben [Fachinformation Neratinib Februar 2020].

Tab. 3: Klinische Schlüsselstudien zur zielgerichteten Therapie des HER2-positiven frühen Mammakarzinoms. Zulassungsstudien sind hervorgehoben.

Studie	Studienarme	Primärer Endpunkt: Arm 1 vs. Arm 2; HR (95% KI); p-Wert	Quellen
NeoSphere (Neoadjuvanz)	Trastuzumab + Pertuzumab + CTx vs. Trastuzumab + CTx vs. Pertuzumab + CTx vs. Trastuzumab + Pertuzumab	pCR: 45,8% vs. 29,0% vs. 24,0% vs. 16,8%	Gianni et al. 2012
NeoALTO (Neoadjuvanz)	Trastuzumab + Lapatinib + CTx vs. Trastuzumab + CTx vs. Lapatinib + CTx	pCR: 51,3% vs. 29,5%; p<0,0001	Baselga et al. 2012a, de Azambuja et al. 2014
ADAPT HR+/ HER2+ (Neoadjuvanz)	TDM1 + ET vs. TDM1 vs. Trastuzumab + ET	pCR: 41,0% vs. 41,5% vs. 15,1%; p=0,001	Harbeck et al. 2017
ADAPT HR-/ HER2+ (Neoadjuvanz)	Trastuzumab + Pertuzumab + CTx vs. Trastuzumab + Pertuzumab	pCR: 90,5% vs. 34,4%	Nitz et al. 2017
N9831 & B-31 (Adjuvanz)	Trastuzumab + CTx vs. CTx	10-Jahres-DFS ^b in der Gesamtpopulation: 73,7% vs. 62,2% HR 0,60 (0,53–0,68); p<0,001	Perez et al. 2014
HERA (Adjuvanz)	Trastuzumab 1 Jahr vs. Trastuzumab 2 Jahre vs. Beobachtung	10-Jahres-DFS ^c in der Gesamtpopulation: 69% vs. 63% (1 Jahr vs. Beobachtung); HR 0,76 (0,68–0,86); p<0,0001	Piccart-Gebhart et al. 2005, Cameron et al. 2017
APT (Adjuvanz)	Trastuzumab + CTx, dann Trastuzumab	7-Jahres-iDFS ^d in der Gesamtpopulation (NO): 93%	Tolaney et al. 2015, Tolaney et al. 2019
ALTO (Adjuvanz)	Trastuzumab + Lapatinib (T+L)* vs. Trastuzumab, dann Lapatinib (T→L)* vs. Lapatinib (L)* vs. Trastuzumab (T)*	4-Jahres-DFS ^e in der Gesamtpopulation: 88% vs. 87% vs. 82% vs. 86% T+L vs. T: HR 0,84 (0,70–1,02); p=0,048 T→L vs. T: HR 0,96 (0,80–1,15); p=0,61 L vs. T: HR 1,34 (1,13–1,60); p<0,0005	Piccart-Gebhart et al. 2016
APHINITY (Adjuvanz)	Trastuzumab + Pertuzumab + CTx vs. Trastuzumab + CTx	4-Jahres-iDFS ^f in der N+-Population: 89,9% vs. 86,7% HR 0,77 (0,62–0,96); p=0,02	von Minckwitz et al. 2017
KATHERINE (Postneo- adjuvanz)	Trastuzumab-Emtansin vs. Trastuzumab	3-Jahres-iDFS ^g in der Gesamtpopulation: 88,3% vs. 77,0%; HR 0,50 (0,39–0,64); p<0,001	von Minckwitz et al. 2019
ExteNET (extendierte Adjuvanz)	Neratinib vs. Placebo	5-Jahres-iDFS ^h in der HR+-Subgruppe Therapiebeginn ≤ 1 Jahr nach Ende der Trastuzumab-Behandlung: 90,8% vs. 85,7% HR 0,58 (0,41–0,82); p=0,002	Gnant et al. 2018

Definition pCR: NeoSphere und NeoALTO, Abwesenheit (mikroskopisch nachweisbarer) invasiver Tumorzellen im resezierten Brustgewebe (ypTO/is); ADAPT Studien, zusätzlich Abwesenheit invasiver Tumorzellen in Lymphknoten, ypTO/is ypNO.

*Die jeweilige HER2-gerichtete Therapie in ALTO erfolgte in jedem der vier Studienarme entweder nach Abschluss jeglicher CTx (Design 1), nach Abschluss Anthracyclin-basierter CTx zusammen mit Taxan-basierter CTx (Design 2) oder zusammen mit Docetaxel- und Carboplatin-basierter CTx (Design 2B).

6. NEBENWIRKUNGEN VON ZIELGERICHTETEN THERAPIEN GEGEN HER2

Das Nebenwirkungsprofil zielgerichteter Therapien, auch das der gegen HER2 gerichteten Antikörper und TKIs, unterscheidet sich deutlich von dem der klassischen Chemotherapie. Dabei können bestimmte Nebenwirkungen durch eine angemessene Prophylaxe vermieden bzw. reduziert werden. Auch die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen und ggf. eine Anpassung der Behandlung kann dazu beitragen, die Verträglichkeit der Therapie zu verbessern und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen zu vermeiden.

Eine häufige Nebenwirkung unter Behandlung mit Trastuzumab, die bei etwa 1–4% aller Patientinnen auftritt, ist die Kardiotoxizität in Form der Entstehung einer Herzinsuffizienz mit verringerter linksventrikulärer Ejektionsfraktion [Jawa et al. 2016]. Zudem treten Infusionsreaktionen häufig auf [Thompson et al. 2014]. Häufige Nebenwirkungen unter Behandlung mit Pertuzumab sind Neutropenien und Diarrhoe [Thompson et al. 2014]. Unter Behandlung mit Trastuzumab-Emtansin waren die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien Thrombozytopenie, Polyneuropathie und erhöhte Leberwerte, wobei die Unterschiede des Nebenwirkungsprofils von Trastuzumab-Emtansin gegenüber dem zugrundeliegenden mAb Trastuzumab auf Emtansin zurückzuführen sind [Verma et al. 2012, von Minckwitz et al. 2019].

Ein erhöhtes Risiko für Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität besteht u. a. abhängig von Alter, Übergewicht, Hypertonie, Hypercholesterinämie und vorbestehenden Herzerkrankungen insbesondere in Kombination mit Anthracyclinen [AGO 2020, Mohan et al. 2018]. Aus diesem Grund wird während und nach einer Trastuzumab-Therapie eine regelmäßige Dokumentation von Herzfrequenz, Körpergewicht und ggf. bestehenden kardialen Symptomen empfohlen [AGO 2020]. Vor Therapiebeginn sowie alle drei Monate danach sollte zudem eine Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) erfolgen [AGO 2020].

Eine häufige Nebenwirkung unter Behandlung mit den TKI Lapatinib (Lapatinib vs. Trastuzumab, Grad 3–4: 11% vs. 1%) oder Neratinib (Neratinib vs. Placebo, alle Grade: 95% vs. 35%, Grad 3: 40% vs. 2%, Grad 4: 1 Ereignis vs. kein Ereignis) ist Diarrhoe [Geyer et al. 2006, Martin et al. 2017, Piccart-Gebhart et al. 2016]. Hierbei kann eine primäre Prophylaxe, z. B. mit Loperamid [AGO 2020] und ggf. kombiniert mit weiteren Substanzen, zu einer deutlichen Reduktion der Diarrhoe-Dauer und des Auftretens beitragen [Barcenas et al. 2019, Hurvitz et al. 2018a]. Eine entsprechende Patientenaufklärung vor Therapiestart ist erforderlich.

7. BEHANDLUNGSOPTIONEN BEI HOHEM REZIDIVRISIKO

Obwohl sich in Studien signifikante Verbesserungen der klinischen Ergebnisse bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom im Frühstadium nach einer Behandlung mit Trastuzumab bzw. Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab plus adjuvanter CTx zeigten, werden bei längerem Follow-up dennoch relativ häufig Rezidive beobachtet (etwa 26–30% nach 10 Jahren bei Trastuzumab + CTx adjuvant [Cameron et al. 2017, Perez et al.

2014]); dabei handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um ein peripheres Rezidiv mit Fernmetastasen und somit um nicht mehr kurativ behandelbare Situationen (18% der Patientinnen der HERA-Studie nach 11 Jahren, Behandlungsarm mit 1 Jahr Trastuzumab) [Cameron et al. 2017].

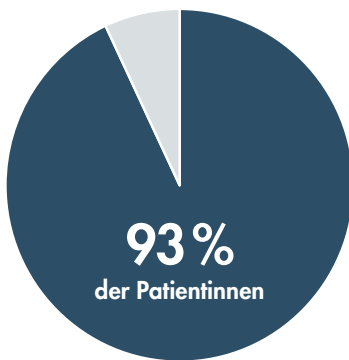
Zusätzlich scheint die HR-positive Subgruppe innerhalb der HER2-positiven Tumoren ein sehr spezifisches Risikoprofil aufzuweisen. Verglichen mit HER2-positiven/HR-negativen Patientinnen ist das Risiko für ein Rezidiv in der HR-positiven Subgruppe initial zwar niedriger, bleibt jedoch konstant auch über die ersten fünf Jahre hinaus bestehen. Im Gegensatz dazu ist das Rezidivrisiko in der HR-negativen Subgruppe insbesondere innerhalb der ersten fünf Jahre hoch und nimmt danach konstant ab, im Sinne einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Heilung nach einem krankheitsfreien Intervall von ca. 5 Jahren [Lambertini et al. 2019, Romond et al. 2012, Strasser-Weippl et al. 2015, Vaz-Luis et al. 2012].

Darüber hinaus scheint die HR-positive/HER2-positive Subgruppe schlechter auf eine neoadjuvante Therapie anzusprechen [Hurvitz et al. 2018b] und der Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer pathologischen Komplettremission nach einer neoadjuvanten Therapie und einem längeren Gesamtüberleben erscheint nach aktueller Datenlage weniger stark ausgeprägt als bei der HR-negativen/HER2-positiven Subgruppe [Cortazar et al. 2014].

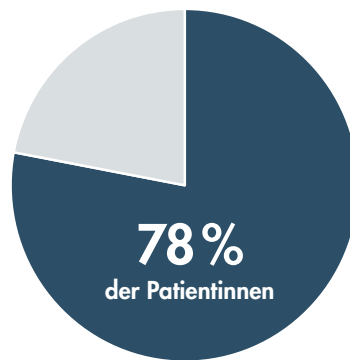
Eine verlängerte adjuvante Behandlung mit Trastuzumab über 2 Jahre bewirkte keine Reduktion des Rezidivrisikos im Vergleich zur 1-jährigen Trastuzumab-Therapie, während eine extendierte adjuvante Therapie im Anschluss an die Behandlung mit Trastuzumab das Risiko verringern kann [Budd und Vogel 2018, Gnant et al. 2018, Martin et al. 2017, Refae et al. 2016].

8. PATIENTENKOMMUNIKATION

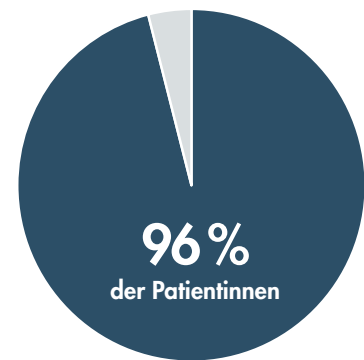
Eine maligne Erkrankung stellt für die Patientinnen eine erhebliche psychische Belastung dar – nicht nur durch die Erkrankung selbst, sondern auch durch die Aussicht auf eine lange und komplexe Behandlung einschließlich Strahlen- und sequenzieller Chemotherapie sowie chirurgischer Eingriffe. Unter den Langzeitfolgen der Behandlung treten Erschöpfung, Depression und depressive Verstimmungen, Konzentrationsverlust, Hautveränderungen, chronischer Schmerz und chronische Neuropathien am häufigsten auf, insbesondere nach einer Chemotherapie [Haidinger und Bauerfeind 2019]. Bei der Kommunikation mit den Patientinnen ist es daher von Anfang an wichtig, den vor ihnen liegenden Behandlungsweg zu erklären, um sie darauf vorzubereiten, welche Behandlungen mit welchen Nebenwirkungen im Verlauf der verschiedenen Therapieabschnitte auf sie zukommen. Das Ziel der Therapie des frühen Mammakarzinoms ist stets kurativ. Auch nach erfolgreicher Behandlung ist die Angst vor einem Rezidiv für viele Patientinnen jedoch eine Belastung und führt oft zu einer Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität [Simard et al. 2013]. In einer entsprechenden Umfrage mit 307 teilnehmenden Patientinnen gaben 93% der Befragten an, dass die Sorge vor einem Rezidiv sie belastet, und für 78% stellte ein Rezidiv ihre größte Sorge dar (**Abbildung 4**). Interesse an zusätzlichen Behandlungsoptionen, die das Rezidivrisiko senken, hatten 96% der Befragten [Jenkins 2019]. Für die Patientinnen ist es daher wichtig zu wissen, dass die Behandlung abhängig von ihrer persönlichen Situation entweder eskaliert oder deeskaliert werden kann.



fühlen sich durch die Sorge
vor einem Rezidiv belastet.



empfinden die Angst vor einem
Rezidiv als ihre größte Sorge.



haben Interesse an zusätzlichen Behandlungs-
optionen, die das Rezidivrisiko senken.

Abb. 4: Die Angst vor einem Rezidiv stellt für viele Patientinnen eine Belastung dar. Modifiziert nach Jenkins 2019; n = 307.

9. AUSBLICK: BEHANDLUNGSOPTIONEN BEIM METASTASIIERTEN MAMMAKARZINOM

Die Therapielandschaft für das HER2-positive Mammakarzinom ist in der metastasierten Situation durch die Vielzahl an Behandlungsoptionen komplexer als im frühen Setting. Andererseits sind Patientinnen in der metastasierten Situation heute intensiver vorbehandelt und es bestehen u. U. Resistenzen gegenüber Wirkstoffen, die bereits im Rahmen einer vorherigen Therapie für die Behandlung der frühen Erkrankung zum Einsatz kamen [AGO 2020]. Aus diesem Grund besteht ein medizinischer Bedarf für neue Behandlungsoptionen sowohl für das frühe als auch für das metastasierte Mammakarzinom.

In einer Subgruppenanalyse der deutschen Registerstudie PRAEGNANT, die gezielt die Therapielandschaft beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom untersuchte, wurden im Therapieverlauf 58 % der Patientinnen mit Trastuzumab, 57 % mittels dualer Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab, 20 % mit Lapatinib und 30 % mit Trastuzumab-Emtansin behandelt [Lux et al. 2018]. Den Empfehlungen der AGO entsprechend soll beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom in der Erstlinienbehandlung eine CTx mit Trastuzumab und Pertuzumab kombiniert werden. Empfohlene Therapieoptionen in den nachfolgenden Linien umfassen u. a. Trastuzumab-Emtansin, Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab (Hormonrezeptor-negative Patientinnen), sowie verschiedene weitere Kombinationen, die Trastuzumab oder Vinorelbin beinhalten. Triple-positive Patientinnen sollten im Anschluss an die CTx eine endokrine Erhaltungstherapie erhalten [AGO 2020]. Neue Substanzen wie Tucatinib, Margetuximab und Trastuzumab-Deruxitecan werden gegenwärtig in klinischen Studien erprobt und stehen bisher nicht zur Verfügung.

10. FAZIT

Eine genetische Amplifikation und/oder Überexpression von HER2 ist – ohne eine zielgerichtete anti-HER2-Therapie – mit einer im Vergleich zum HER2-negativen Mammakarzinom aggressiveren Form der Erkrankung und einer schlechteren klinischen Prognose verbunden. Der Grundpfeiler der adjuvanten Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms ist heute die zielgerichtete Therapie. Hierbei stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, die abhängig von der individuellen Risikokonstellation der Patientin, der Wahl einer neoadjuvanten Therapie und dem Vorliegen einer pCR Einsatz finden. Trotz großer Fortschritte bei der Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms besteht nach Abschluss einer Trastuzumab-basierten (postneo-)adjuvanten Therapie weiterhin ein Risiko, ein Rezidiv zu erleiden. Dieses Risiko besteht in der Subgruppe der HR-positiven Patientinnen auch über einen Zeitraum von über 5 Jahren hinaus. Eine extendierte adjuvante Therapie kann dieses Risiko zusätzlich senken. Nebenwirkungen der Chemotherapie sowie der zielgerichteten Substanzen, die an den Rezeptoren der HER-Familie angreifen, können die Lebensqualität der Patientinnen beeinträchtigen und erfordern eine angemessene Behandlung bzw. Prophylaxe sowie eine offene Patientenkommunikation von Therapiebeginn an. Die Vielzahl der verfügbaren Optionen in der Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms erlaubt eine zunehmende Individualisierung der Therapie, die je nach Bedarf eskaliert oder deeskaliert werden kann.

11. LITERATUR

- AGO.** Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome – Empfehlungen der AGO Kommission Mamma (Version 1/2020). 2020.
- Arpino G,** Weiss H, Lee AV, et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(17):1254–61.
- Barcnas CH,** Hurvitz SA, Di Palma JA, et al. Effect of prophylaxis on neratinib-associated diarrhea and tolerability in patients with HER2+ early-stage breast cancer: Phase II CONTROL trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15_suppl):548.
- Barok M,** Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res* 2014;16(2):209.
- Baselga J,** Bradbury I, Eidmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012a;379(9816):633–40.
- Baselga J,** Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012b;366(2):109–19.
- Budd GT,** Vogel WH. Neratinib for extended anti-HER2 therapy in early breast cancer. *J Adv Pract Oncol* 2018;9(3):298–302.
- Cameron D,** Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389(10075):1195–205.
- Cardoso F,** Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(10):1674.
- Chan A,** Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):367–77.
- Collins DM,** Conlon NT, Kannan S, et al. Preclinical Characteristics of the Irreversible Pan-HER Kinase Inhibitor Neratinib Compared with Lapatinib: Implications for the Treatment of HER2-Positive and HER2-Mutated Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11(6).
- Cortazar P,** Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164–72.
- de Azambuja E,** Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1137–46.
- Denduluri N,** Chavez-MacGregor M, Telli ML, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018;36(23):2433–43.
- Dowsett M,** Houghton J, Iden C, et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Ann Oncol* 2006;17(5):818–26.
- Fachinformation Neratinib.** Februar 2020.
- Fachinformation Pertuzumab.** März 2019.
- Fachinformation Trastuzumab-Emtansin.** Dezember 2019.
- Fachinformation Trastuzumab.** Juli 2019.
- Geyer CE,** Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733–43.
- Gianni L,** Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25–32.
- Gingras I,** Gebhart G, de Azambuja E, et al. HER2-positive breast cancer is lost in translation: time for patient-centered research. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(11):669–81.
- Gnant M,** Iwata H, Bashford AE, et al. Duration of extended adjuvant therapy with neratinib in early-stage HER2+ breast cancer after trastuzumab-based therapy: Exploratory analyses from the phase III ExteNET trial. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):524.
- Haidinger R,** Bauerfeind I. Long-Term Side Effects of Adjuvant Therapy in Primary Breast Cancer Patients: Results of a Web-Based Survey. *Breast Care (Basel)* 2019;14(2):111–6.
- Harbeck N,** Gluz O, Christgen M, et al. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early BC HER2- and Hormone Receptor-Positive Phase II Randomized Trial-Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine With or Without Endocrine Therapy (ET) Versus Trastuzumab Plus ET. *J Clin Oncol* 2017;35(26):3046–54.
- Harbeck N,** Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):66.
- Hurvitz S,** Chan A, Iannotti N, et al. Effects of adding budesonide or colestipol to loperamide prophylaxis on neratinib-associated diarrhea in patients with HER2+ early-stage breast cancer: The CONTROL trial. *Cancer Res* 2018a; 10.1158/1538-7445.sabcs17-p3-14-01:P3-14-01.
- Hurvitz SA,** Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018b;19(1):115–26.
- Jawa Z,** Perez RM, Garlie L, et al. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(44):e5195.
- Jenkins M.** Abstract P5-14-03: Patient perspectives on HER2+ breast cancer recurrence: Results from an online patient survey. 2019; 10.1158/1538-7445.sabcs18-p5-14-03:P5-14-03-P5-14-03.
- Lambertini M,** Campbell C, Gelber RD, et al. Dissecting the effect of hormone receptor status in patients with HER2-positive early breast cancer: exploratory analysis from the ALTO (BIG 2-06) randomized clinical trial. *Breast Cancer Res Treat* 2019;177(1):103–14.
- Loibl S,** Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet* 2017;389(10087):2415–29.
- Loibl S,** Jackisch C, Lederer B, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(2):377–87.
- Lux MP,** Nabieva N, Hartkopf AD, et al. Therapy Landscape in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data from the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. *Cancers (Basel)* 2018;11(11).
- Martin M,** Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1688–700.
- Mohan N,** Jiang J, Dokmanovic M, et al. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. *Antib Ther* 2018;1(1):13–7.
- Nasrazadani A,** Brufsky A. Neratinib: the emergence of a new player in the management of HER2+ breast cancer brain metastasis. *Future Oncol* 2020;16(7):247–54.
- NCCN.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 3.2019). September 2019.
- Nitz UA,** Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab +/- weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2017;28(11):2768–72.
- Perez EA,** Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744–52.
- Perrier A,** Gligorov J, Lefevre G, et al. The extracellular domain of Her2 in serum as a biomarker of breast cancer. *Lab Invest* 2018;98(6):696–707.
- Piccart-Gebhart M,** Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1034–42.

- Piccart-Gebhart** MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659–72.
- Piccart** M, Procter M, Fumagalli D, et al. Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2019.
- Refae** S, Pistilli B, Delalogue S. Extended anti-HER2 therapy in early breast cancer: longer beats shorter? *Curr Opin Oncol* 2016;28(6):469–75.
- Romond** EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3792–9.
- Romond** EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673–84.
- Saura** C, Oliveira M, Feng Y-H, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):1002.
- Schrodi** S, Eckel R, Hölzel D, et al. Outcome von Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten. *Senologie* 2017;14(02):A1–A53.
- Simard** S, Thewes B, Humphris G, et al. Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors: a systematic review of quantitative studies. *J Cancer Surviv* 2013;7(3):300–22.
- Slamon** DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783–92.
- Strasser-Weippl** K, Horick N, Smith IE, et al. Long-term hazard of recurrence in HER2+ breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. *Breast Cancer Res* 2015;17:56.
- Swain** SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):724–34.
- Taran** FA, Fasching PA, Volz B, et al. Abstract P5-21-09: Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry. 2018; 10.1158/1538-7445.sabcs17-p5-21-09:P5-21-09-P5-21–09.
- Thompson** LM, Eckmann K, Boster BL, et al. Incidence, risk factors, and management of infusion-related reactions in breast cancer patients receiving trastuzumab. *Oncologist* 2014;19(3):228–34.
- Thomssen** C, El Saghir NS, Francis PA, et al. Dual HER2 Blockade. *Breast Care (Basel)* 2017;12(5):345–9.
- Tolaney** SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(2):134–41.
- Tolaney** SM, Guo H, Pernas S, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1868–75.
- Vaz-Luis** I, Ottesen RA, Hughes ME, et al. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2012;14(5):R129.
- Verma** S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783–91.
- von Minckwitz** G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617–28.
- von Minckwitz** G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):122–31.
- Wörmann** B, Aebi S, Balic M, et al. Onkopedia-Leitlinie Mammakarzinom der Frau. Januar 2018.
- Würstlein** R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2017;12(2):81–92.

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche der folgenden Aussagen zu den molekularen Subtypen des Mammakarzinoms ist **richtig**?
 - A) Der Subtyp "Luminal A-like" hat eine vergleichsweise geringe Prävalenz.
 - B) Der Subtyp "Luminal B-like" ist Hormonrezeptor-negativ.
 - C) Der Subtyp "Basal-like" ist mit einer vergleichsweise geringen Rezidivrate und hohen Überlebensrate assoziiert.
 - D) Der Subtyp „Luminal B-like, HER2-positiv“ wird auch als „triple-positiv“ bezeichnet.
 - E) Der Subtyp „HER2-enriched“ ist HER2-positiv und Hormonrezeptor-positiv oder -negativ.

2. Welche der folgenden Aussagen zum Wirkmechanismus von zielgerichteten Therapien gegen HER2 ist **falsch**?
 - A) Trastuzumab bewirkt eine direkte Hemmung von HER2 durch Bindung an dessen Subdomäne IV.
 - B) Pertuzumab verhindert durch Bindung an die Subdomäne II von HER2 dessen Dimerisierung und somit Aktivierung.
 - C) Trastuzumab-Emtansin wird nach Bindung an HER2 von der Zelle internalisiert, wo das cytotoxische Emtansin freigesetzt wird.
 - D) Neratinib inhibiert HER1, HER2 und HER4 irreversibel.
 - E) Lapatinib ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und inhibiert HER2 durch Bindung an dessen Transmembrandomäne.

3. Welcher der folgenden Gründe für eine neoadjuvante Chemotherapie vor der Tumorresektion ist gemäß den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [AGO] (Stand 2020) **unzutreffend**? Die neoadjuvante Chemotherapie...
 - A) führt zu einer geringeren Überlebensrate als eine adjuvante Therapie.
 - B) ermöglicht eine Prognoseverbesserung durch Individualisierung der postneoadjuvanten Behandlung.
 - C) kann eine Basis für die Wahl der postneoadjuvanten Therapie sein.
 - D) kann bei inoperablen Tumoren eine Operabilität ermöglichen.
 - E) verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation.

4. Welches **Ansprechen** ist von entscheidender prognostischer Bedeutung für den langfristigen Erfolg der Behandlung in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben? Das Erreichen einer...
 - A) pathologischen Komplettremission (*pathologic complete remission, pCR*)
 - B) pathologischen sehr guten partiellen Remission (*pathologic very good partial remission, pvgPR*)
 - C) pathologischen partiellen Remission (*pathologic partial remission, pPR*)
 - D) pathologischen Remission (*pathologic remission, pR*)
 - E) pathologischen stabilen Erkrankung (*pathologic stable disease, pSD*)

5. Welche postneoadjuvante Therapie wird durch die aktuellen Behandlungsempfehlungen der AGO bei **Nichterreichen einer pathologischen Komplettremission (non-pCR)** direkt im Anschluss an die neoadjuvante Therapie und OP empfohlen (Empfehlungsgrad +)?
 - A) Pertuzumab in Monotherapie (Komplettierung für ein Jahr)
 - B) Trastuzumab in Monotherapie (Komplettierung für ein Jahr)
 - C) Duale Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab für ein Jahr
 - D) Trastuzumab-Emtansin
 - E) Neratinib für ein Jahr

6. Welche zielgerichtete anti-HER2-Therapie wird durch die aktuellen Behandlungsempfehlungen der AGO neoadjuvant oder adjuvant für **Patientinnen mit Lymphknotenbefall (N+)** empfohlen (Empfehlungsgrad ++)?
 - A) Lapatinib als Monotherapie
 - B) Neratinib als Monotherapie
 - C) Trastuzumab-Emtansin als Monotherapie
 - D) Trastuzumab als Monotherapie
 - E) Duale Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab

- 7. Für welche Patientinnen wird durch die aktuellen Behandlungsempfehlungen der AGO eine **postneoadjuvante Therapie mit Trastuzumab allein** (Komplettierung für ein Jahr) empfohlen (Empfehlungsgrad ++)?**
- A)** Für Patientinnen mit geringem Risiko und ohne Lymphknotenbefall (N0) bei Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Therapie
 - B)** Für Patientinnen mit Lymphknotenbefall (N+) bei Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Therapie
 - C)** Für Patientinnen unabhängig vom Nodalstatus bei Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Therapie
 - D)** Für Patientinnen mit Lymphknotenbefall (N+), die nach neoadjuvanter Therapie keine pathologische Komplettremission erreicht haben (non-pCR)
 - E)** Für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (N0), die nach neoadjuvanter Therapie keine pathologische Komplettremission erreicht haben (non-pCR)
- 8. Für welche der folgenden Patientinnen wird durch die aktuellen Behandlungsempfehlungen der AGO eine **postneoadjuvante Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab** (Komplettierung für ein Jahr) empfohlen (Empfehlungsgrad +)?**
- A)** Für Patientinnen mit Lymphknotenbefall (N+), die nach neoadjuvanter Therapie und OP keine pathologische Komplettremission erreicht haben (non-pCR)
 - B)** Für Patientinnen mit Lymphknotenbefall (N+), die nach neoadjuvanter Therapie und OP eine pathologische Komplettremission erreicht haben (pCR)
 - C)** Für Patientinnen mit negativem Hormonrezeptor-Status (HR-), unabhängig vom Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR / non-pCR)
 - D)** Für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (N0), die nach neoadjuvanter Therapie und OP keine pathologische Komplettremission erreicht haben (non-pCR)
 - E)** Für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (N0), die nach neoadjuvanter Therapie und OP eine pathologische Komplettremission erreicht haben (pCR)
- 9. Für welche Patientinnen wird entsprechend den aktuellen Behandlungsempfehlungen der AGO eine **extendede adjuvante Therapie mit Neratinib** nach Abschluss einer adjuvanten Therapie empfohlen (Empfehlungsgrad +) bzw. kann nach Abschluss einer postneoadjuvanten Therapie bei Nichterreichen einer pathologischen Komplettremission erwogen werden (Empfehlungsgrad +/-)?**
- A)** Für Hormonrezeptor-negative (HR-) Patientinnen, deren Trastuzumab-basierte Vortherapie vor weniger als einem Jahr beendet wurde
 - B)** Für Hormonrezeptor-negative (HR-) Patientinnen, deren Trastuzumab-basierte Vortherapie vor mindestens einem Jahr beendet wurde
 - C)** Für Hormonrezeptor-positive (HR+) Patientinnen, deren Trastuzumab-basierte Vortherapie vor weniger als einem Jahr beendet wurde
 - D)** Für Hormonrezeptor-positive (HR+) Patientinnen, deren Trastuzumab-basierte Vortherapie vor mindestens einem Jahr beendet wurde
 - E)** Für alle Hormonrezeptor-positiven (HR+) Patientinnen
- 10. Welche Aussage zum Auftreten von Nebenwirkungen unter zielgerichteter Therapie gegen HER2 ist **falsch**?**
- A)** Unter Behandlung mit Trastuzumab kommt es häufig zu Kardiotoxizität.
 - B)** Unter Behandlung mit Lapatinib kommt es häufig zu Diarrhoe.
 - C)** Unter Behandlung mit Pertuzumab kommt es häufig zu Hypercholesterinämie.
 - D)** Unter Behandlung mit Neratinib kommt es häufig zu Diarrhoe.
 - E)** Unter Behandlung mit Trastuzumab-Emtansin kommt es häufig zu Thrombozytopenie oder Polyneuropathie.

IMPRESSUM

AUTOREN

Dr. med. Johannes Ettl,
Klinikum rechts der Isar,
München

Dr. med. Rachel Würstlein,
Klinikum der Universität München,
München

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Philip Böhler & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

VERANSTALTER

CME Medipoint, Neusäß

SPONSOR

Diese Fortbildung wurde von der Pierre Fabre Pharma GmbH mit insgesamt 13.034 € finanziell unterstützt.
Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.
Diese Fortbildung ist auf www.cme-medipoint.de online verfügbar.
Die Transparenzinformationen sind dort einsehbar.

