

Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformation	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	5
2.4 Risikofaktoren	6
3 Vorbeugung und Früherkennung	6
3.1 Vorbeugung	6
3.2 Früherkennung	6
4 Klinisches Bild	7
4.1 Symptome	7
4.2 Inzidentelle Befunde	7
5 Diagnose	7
5.2 Diagnostik	7
5.3 Klassifikation	8
5.3.1 Histologie	8
5.3.2 Stadien	8
5.4 Prognostische Faktoren	9
5.4.1 Prognose Score bei metastasiertem Nierenzellkarzinom	9
6 Diagnose	9
6.1 Therapiestruktur	9
6.1.1 Lokal begrenzte Stadien	10
6.1.1.1 Operation	10
6.1.1.1.1 Niere	10
6.1.1.1.2 Nebenniere	11
6.1.1.1.3 Lymphknoten	11
6.1.1.2 Andere lokale Therapieverfahren	11
6.1.1.2.1 Embolisierung	11
6.1.1.2.2 Minimal invasive, ablativ Maßnahmen	11
6.1.1.3 Adjuvante Therapie	12
6.1.2 Lokal fortgeschrittene Stadien	12
6.1.3 Metastasiertes Nierenzellkarzinom	12
6.1.3.1 Medikamentöse Therapie	13
6.1.3.1.1 Erstlinientherapie	13
6.1.3.1.2 Zweitlinientherapie	17
6.2 Therapiemodalitäten	18
6.2.1 Chirurgische Therapiemaßnahmen	18

6.2.1.1	Zytoreduktive Nephrektomie	18
6.2.1.2	Resektion von Metastasen	19
6.2.2	Medikamentöse Therapie (in alphabetischer Reihenfolge)	19
6.2.2.1	Avelumab	19
6.2.2.2	Axitinib	19
6.2.2.3	Bevacizumab	20
6.2.2.4	Cabozantinib	20
6.2.2.5	Everolimus	20
6.2.2.6	Interferon alpha (IFN alpha)	20
6.2.2.7	Ipilimumab	21
6.2.2.8	Lenvatinib	21
6.2.2.9	Nivolumab	21
6.2.2.10	Pazopanib	22
6.2.2.11	Pembrolizumab	22
6.2.2.12	Sorafenib	22
6.2.2.13	Sunitinib	23
6.2.2.14	Temsirolimus	23
6.2.2.15	Tivozanib	23
6.2.2.16	Zytostatika	23
6.2.3	Sequenztherapie, neue Optionen	24
6.3	Besondere Situationen	24
6.3.1	Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom	24
6.3.2	Palliative Therapie-symptomorientiert	24
6.3.2.1	Knochenmetastasen	24
6.3.2.2	Leber- und Lungenmetastasen	25
6.3.2.3	Hirnmetastasen	25
7	Rehabilitation	25
8	Verlaufskontrolle und Nachsorge	25
8.1	Verlaufskontrolle	25
8.2	Nachsorge postoperativ bei Patienten mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom ..	26
9	Literatur	26
11	Therapieprotokolle	29
13	Zulassungsstatus	29
15	Anschriften der Verfasser	29
16	Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	31

Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#)

ICD-10: C64

Stand: Mai 2022

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Lothar Bergmann, Thomas Bauernhofer, Carsten Bokemeyer, Jochen Casper, Anne Flörcken, Thomas Gauler, Viktor Grünwald, Markus A. Kuczyk, Inga Peters, Ron Pritzkeleit, Martin Raida, Manuela Schmidinger, Frank Stenner-Liewen, Gunhild von Amsberg

Vorherige Autoren: Hartmut H. Kirchner, Friedrich Overkamp, Michael Staehler, Maria de Santis

1 Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. In Europa sind Männer mit einer Inzidenz von ca. 26/100.000 deutlich häufiger als Frauen mit einer Inzidenz von ca. 12/100.000 betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. In den letzten Jahren wurden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Seit 2006 sinken die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten leicht.

Die wirksamsten Therapieverfahren sind die Operation besonders im lokalisierten Stadium und die medikamentöse Therapie. Die Operation mit kompletter Tumorentfernung ist die einzige kurative Option. Für die medikamentöse Tumorthherapie in der metastasierten Situation wurden in den letzten 15 Jahren zahlreiche neue Arzneimittel aus dem Bereich der Antiangiogenese, der Tyrosinkinase- und der Immuncheckpoint-Inhibition als Mono- und als Kombinationstherapien zugelassen. In palliativen Situationen, vor allem bei symptomatischen inoperablen Metastasen, kommt auch die Strahlentherapie zum Einsatz.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Das Nierenzellkarzinom macht etwa 85 % der malignen Nierentumore aus. Weitere Formen sind das vom Nierenbecken ausgehende Urothelkarzinom (10 %), Non - Hodgkin Lymphome, Sarkome, sowie im Kindesalter die Nephroblastome (Wilms - Tumor). Thema dieses Kapitels ist das Nierenzellkarzinom.

2.2 Epidemiologie

Pro Jahr werden in Deutschland ca. 15.000 neue Nierenkrebsfälle diagnostiziert [1], in Österreich etwa 1.350 [2], in der Schweiz in den Jahren 2012-2016 bei etwa 1.000 [3]. Knapp 110.000 Menschen leben in Deutschland, die in den letzten 10 Jahren eine Nierenkrebsdiagnose erhalten haben. Mehr als 90% aller diagnostizierten Nierenkrebserkrankungen sind histologisch Karzinome, von denen wiederum mehr als 95% Adenokarzinome sind. Für etwas mehr als 5.000

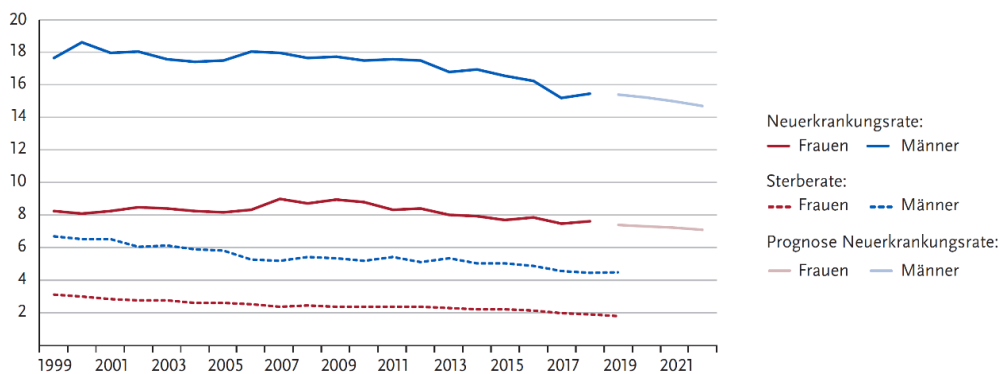
Todesfälle pro Jahr ist der Nierenkrebs in Deutschland ursächlich. Männer sind in etwas doppelt so häufig betroffen, wie Frauen.

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 65% (Männer) bzw. 71% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 76% (Männer) bzw. 78% (Frauen). Die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 69% (Männer) bzw. 72% (Frauen) [1].

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind, ebenso wie Sterberaten, bei Männern seit Jahren leicht rückläufig, siehe [Abbildung 1](#). In den letzten 14 Jahren verringerten sich die Raten um jährlich durchschnittlich 0,8% (Inzidenzrate) bzw. 1,5% (Mortalitätsrate). Bei Frauen ist die Inzidenzrate weitgehend konstant (-0,5% pro Jahr, stat. nicht signifikant). Trotz konstanter Inzidenzraten sank die Mortalitätsrate bei Frauen in gleichem Maße, wie die der Männer (-1,7% pro Jahr) [4]. Auch in Österreich und der Schweiz sind altersstandardisierten Raten der Krebsmortalität in den letzten Jahrzehnten gesunken.

Abbildung 1: Geschätzte Inzidenz des Nierenzellkarzinoms Deutschland - altersstandardisierte Rate [1]

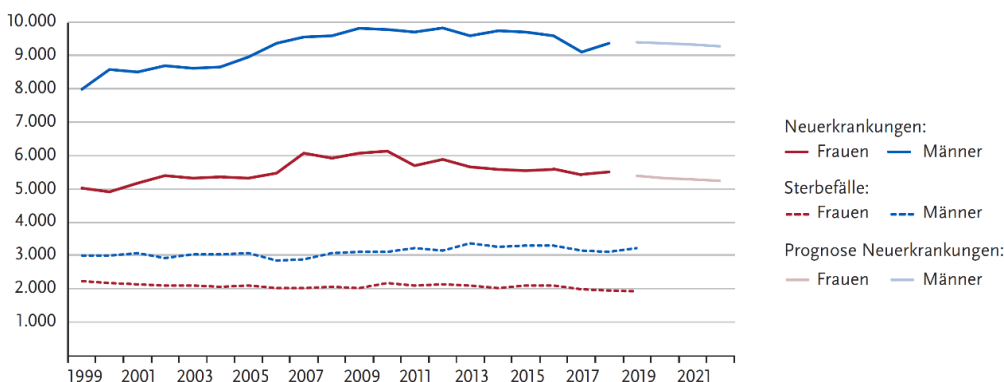
Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 1999–2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 je 100.000 (alter Europastandard)



Trotz sinkendem Erkrankungs- und Sterberisiko bei Männern steigen die Fallzahlen geringfügig an. Durchschnittlich nimmt die Zahl der Neuerkrankungen um 0,8% pro Jahr zu, die der Sterbefälle um 0,9% pro Jahr. Diese Diskrepanz beruht auf der Veränderung des Bevölkerungsaufbaus mit einer Zunahme von Personen im höheren, erkrankungsrelevanten Alter. Bei den Frauen bleiben die Fallzahlen sowohl der Neuerkrankungen als auch der Sterbefälle konstant, siehe [Abbildung 2](#).

Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle mit Nierenzellkarzinom in Deutschland [1]

Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 1999–2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022



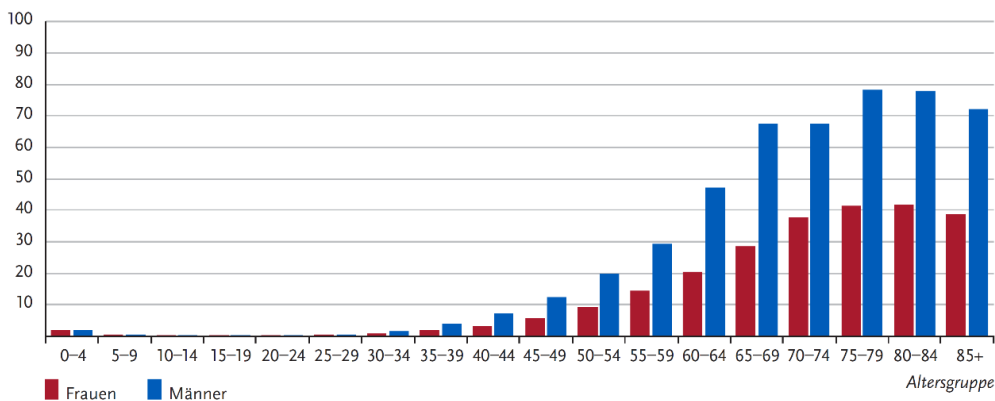
Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 68 Jahre, bei Frauen 72 Jahre und liegt damit 1 Jahr (Männer) bzw. 2 Jahre (Frauen) über dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt. Das mediane Sterbealter liegt bei 75 Jahren (Männer) bzw. 79 Jahren (Frauen). Die meisten Erkrankungsfälle treten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre auf. Die höhere Inzidenz der Männer zeigt sich praktisch in allen Altersgruppen. Lediglich bei den über 85-Jährigen ist die Fallzahl demografiebedingt bei den Frauen höher. Die Erkrankungsrate der Männer ist auch in dieser Altersgruppe etwa doppelt so hoch wie die der Frauen. Bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung liegen die höchsten Erkrankungsraten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 80-84 Jahre, siehe [Abbildung 3](#).

Abbildung 3: Geschätzte Inzidenz des Nierenkrebses in Deutschland - Neuerkrankungen/Todesfälle

[1]

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2017–2018

je 100.000



Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausbe-
rechnung des Statistischen Bundesamtes (G2L2W2 - moderat) zugrunde, dann kann in den
nächsten 20 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung,
mit einem Anwachsen der Fallzahlen um rund 24% auf etwa 18.200 Neuerkrankungsfälle
(2040) gerechnet werden [4].

2.3 Pathogenese

Das Nierenzellkarzinom ist eine heterogene Erkrankung. Histologisch dominieren das klarzel-
lige, das papilläre und das chromophobe Karzinom [5]. Die Pathophysiologie des Nierenzellkar-
zinoms ist durch die Dysregulation unterschiedlicher Signaltransduktionswege gekennzeichnet.

Die klarzelligen Karzinome machen etwa 75-80% der Tumore aus. Sie zeigen eine große inter-
als auch intratumorale Heterogenität. Bei etwa 80% findet sich eine funktionelle Inaktivierung
des von-Hippel-Lindau- (VHL) Gens. Diese führt zur Aktivierung von Hypoxia-inducible Factor
(HIF)-1 α und 2 α , und steigert die Expression von Genen der Neoangiogenese und der Zellproli-
feration. Die Inaktivierung des *VHL*-Gens ist für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms
jedoch nicht ausreichend. Mutationen finden sich in geringerer Häufigkeit auch im *PBRM1*-
(40%), *SETD2*- (15%) und im *BAP1*-Gen (15%) [6]. In einer Subgruppe von klarzelligen Nieren-
zellkarzinomen sind Komponenten des mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin)-Signalübertra-
gungswegs auf verschiedenen Ebenen alteriert. Weiterhin gibt es eine Vielzahl epigenetischer
Veränderungen, die in Studien teils prognostische teils auch prädiktive Wertigkeit zeigten [7].

Papilläre Nierenzellkarzinome (pRCC) Typ 1 sind mit Alterationen des *MET*-Gens assoziiert. Der
seltenen hereditären Form liegt eine Keimbahnmutation des *MET* Onkogens auf Chromosom 7
zugrunde. Papilläre Nierenzellkarzinome Typ 2 können genetisch in 3 prognostisch relevante
Subgruppen unterschieden werden [8]:

- *CDKN2A* Mutationen

- *ETD2*, *BAP1* und *PBRM1* Mutationen
- CpG Island Methylator Phänotyp (CIMP)

Beim chromophoben Nierenzellkarzinom treten insbesondere Aneuploidien mit Verlust spezifischer Chromosomen auf [9]. Mutationen finden sich gehäuft in *TP53*, *PTEN*, *FAAH2*, *PDHB*, *PDXDC1* und *NZF765*.

Im Mikroenvironment bieten Neoangiogenese und Immunreaktion Ansatzpunkte für gezielte Therapieformen.

2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- hereditär [10, 11, 12]:
 - Hereditäre Nierenzellkarzinome machen etwa 5% der Patienten aus. Inzwischen wurden mehr als 12 genetisch definierte Krankheitsbilder identifiziert. Bei 6-9% der neudiagnostizierten Nierenzellkarzinome lassen sich Keimbahnmutationen nachweisen [13]. Die bekanntesten Syndrome sind:
 - von Hippel - Lindau - Syndrom [OMIM, 193300, autosomal dominant]: Prädisposition für ein klarzelliges Nierenzellkarzinom
 - Birt-Hogg-Dubé Syndrom [OMIM 135150, autosomal dominant]: Prädisposition für ein chromophobes Nierenzellkarzinom
- erworben [14]
 - Adipositas
 - chronische Niereninsuffizienz
 - Rauchen
 - arterielle Hypertonie
 - berufliche Exposition: halogenierte Kohlenwasserstoffe, langjährige Röntgenbestrahlung

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Der Effekt der Prävention ist unklar. Allerdings gelten auf Basis der zugrundeliegenden Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms allgemeine Empfehlungen zur Vorbeugung:

- nicht rauchen (Nikotinkarenz)
- Übergewicht vermeiden

3.2 Früherkennung

Es gibt kein Früherkennungsprogramm. Angehörigen von Familien mit Hippel-Lindau-Syndrom sowie jungen Patienten werden eine genetische Beratung und eine individuelle Überwachungsstrategie empfohlen.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Das Nierenzellkarzinom ist symptomarm. Lokal bedingte Symptome können schmerzlose Makrohämaturie, Flankenschmerz, eine tastbare Raumforderung oder eine neu aufgetretene Varikozele sein. Allgemeine Krankheitszeichen sind Gewichtabnahme, Müdigkeit, Anämie und paraneoplastische Syndrome wie Polyzythämie, Fieber unklarer Genese, Neuropathie oder Hyperkalzämie. Viele Nierenzellkarzinome bleiben über längere Zeit asymptomatisch.

4.2 Inzidentelle Befunde

In den letzten Jahren werden bis zu 50 % der Nierenzellkarzinome zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Diese asymptomatischen Tumore befinden sich tendenziell in einem früheren Stadium [10]. Metastasen - bedingte Symptome entsprechen den Prädilektionsstellen: Knochenschmerzen bei Skelettbefall, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler, neurologische Ausfälle bei zerebraler/spinaler Manifestation.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

Sorgfältige Anamnese und komplette körperliche Untersuchung sind Grundlage rationeller Diagnostik. Der nächste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, siehe [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

Untersuchung	Empfehlung
Sonographie Nieren und Abdomen	Methode der ersten Wahl bei klinischer Symptomatik
CT ¹ Abdomen mit Kontrastmittel	Methode der ersten Wahl bei ausreichender Nierenfunktion
MRT ² Abdomen mit Kontrastmittel	Methode der ersten Wahl bei Niereninsuffizienz, Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel, V. a. Vena-Cava-Infiltration, und regionaler Verfügbarkeit
Labor - Blut	Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), LDH, Nierenfunktion, Leberwerte einschl. Albumin, Gerinnung
Labor - Urin	Status
Labor - Blut und Urin	eGFR

Legende:

¹ CT - Mehrphasen-Computertomographie; ² MRT - Magnetresonanztomographie;

Wenn sich die Verdachtsdiagnose eines Nierenzellkarzinoms in der bildgebenden Diagnostik bestätigt hat, ist die Ausbreitungsdiagnostik (Staging) indiziert, siehe [Tabelle 2](#). Fernmetastasen können in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Lunge, Skelett, Leber und Gehirn.

Tabelle 2: Ausbreitungsdiagnostik

Untersuchung	Empfehlung
CT ¹ Thorax und Abdomen inklusive des kleinen Beckens	Mehrphasentechnik
Skelettszintigraphie	bei klinischem Verdacht auf ossäre Metastasen außerhalb der in der Schnittbilddiagnostik bereits untersuchten Bereiche alternativ: Knochen-CT oder MRT
CT oder MRT ² Schädel	bei klinischem Verdacht
Labor - Urin	Status
PET-CT/MRT	kein Stellenwert in der Routine-Diagnostik bzw. -Nachsorge

Legende:

¹ CT - Mehrphasen-Computertomographie; ² MRT - Magnetresonanztomographie;

Eine Biopsie ist indiziert, wenn davon das weitere therapeutische Vorgehen beeinflusst wird, z. B. vor lokal ablativen Verfahren oder vor systemischer Therapie bei primär metastasierter Erkrankung. Ebenso kann eine Biopsie zur Malignitätseinschätzung bei kleinen Nierentumoren <2cm, sog. *small renal masses*, als Basis einer potentiellen aktiven Überwachungsstrategie indiziert sein, insbesondere bei älteren und komorbiden Patienten [15].

Darüber hinaus ist eine histologische Sicherung vor operativer Intervention nicht erforderlich.

5.3 Klassifikation

5.3.1 Histologie

Die histopathologische Einteilung erfolgt nach der aktuellen WHO-Klassifizierung [16], siehe [Tabelle 3](#).

Tabelle 3: Histologische Einteilung der Nierenzellkarzinome

Entität	Häufigkeit (%)
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	70-80
Papilläres Nierenzellkarzinom, Typ I und II	~ 15
Multilokulär zystisches Nierenzellkarzinom niedriger Malignität Hereditäre Leiomyomatosis assoziiertes Nierenzellkarzinom Chromophobes Nierenzellkarzinom Ductus Bellini (Sammelrohr) Karzinom Medulläres Nierenzellkarzinom MiT familiäres Translokationskarzinom der Niere Succinat dehydrogenase-defizientes Nierenzellkarzinom Tubulozystisches Nierenzellkarzinom Erworbenes zystisches Nierenzellkarzinom Klarzellig-papilläres Nierenzellkarzinom Nierenzellkarzinom, unklassifizierbar Papilläres Adenom	jeweils ≤1

Eine sarkomatöse Dedifferenzierung kann bei allen histologischen Subgruppen auftreten und sollte dokumentiert werden. Andere pathohistologische Klassifikationen sind prognostisch relevant, haben aber bisher keinen Einfluss auf die operative Strategie oder auf die Formen medikamentöser Therapie.

5.3.2 Stadien

Die Klassifikation erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC Kriterien [17, 18], siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Klassifikation der Tumorstadien [17, 18]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1 T1a T1b	N0	M0
II	T2a T2b	N0	M0
III	T3a T3b T3c T1-3	N0 N1	M0
IV	T4 alle T	N0, N1 alle N	M0 M1

5.4 Prognostische Faktoren

5.4.1 Prognose Score bei metastasiertem Nierenzellkarzinom

Verschiedene Modelle wurden zur Berechnung und zur standardisierten Bewertung von Risikofaktoren entwickelt. Der sogenannte MSKCC oder Motzer Score wurde bei Chemotherapie- und Interferon- behandelten Patienten validiert [19, 20], siehe [Tabelle 5](#).

Tabelle 5: MSKCC (Motzer) Score

- Karnofsky Performance Status (KPS) <80%
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie im Rezidiv < 1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol / l (> 10 mg / dl)
- LDH > 1,5 des oberen Normwertes

In neueren Studien wird vor allem der IMDC Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) verwendet. Er wurde in der TKI-Ära entwickelt und basiert auf der Identifikation von 6 unabhängigen prognostischen Faktoren, siehe [Tabelle 6](#) [21].

Tabelle 6: IMDC prognostischer Score

- Karnofsky Performance Status (KPS)
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der medikamentösen Therapie im Rezidiv <1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) >2,5 mmol / l (>10 mg / dl)
- Absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- Absolute Thrombozytenzahlen über Normwert

Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, der IMDC Score fasst dies zusammen [22].

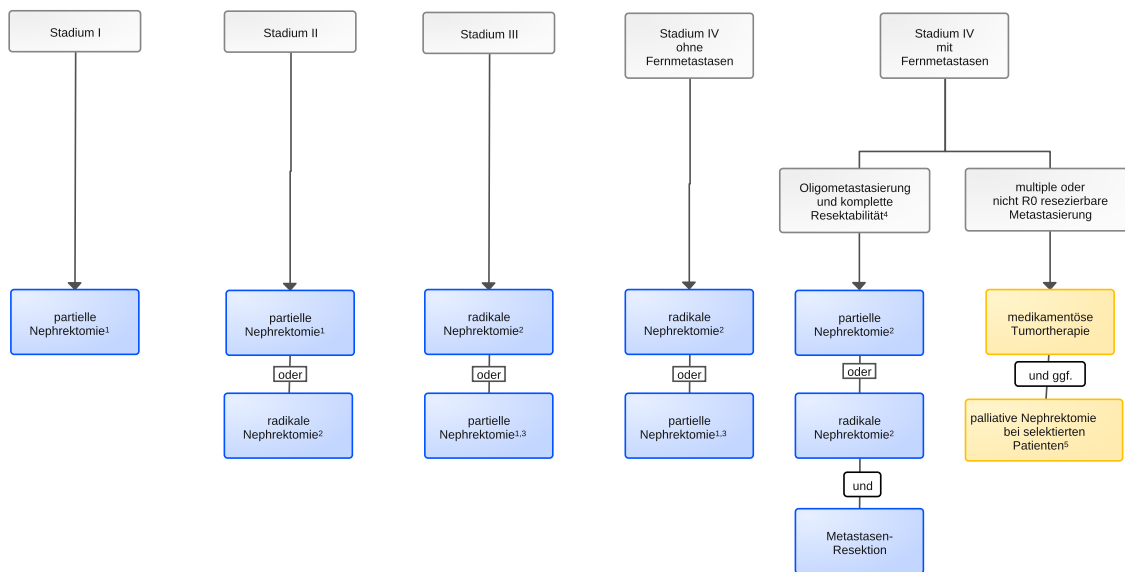
Der IMDC Score ist prädiktiv für die Auswahl der systemischen Therapie.

6 Diagnose

6.1 Therapiestruktur

Die wirksamsten kausalen Therapieverfahren sind die Operation und die medikamentöse Therapie. Die Operation ist die einzige kurative Option. Das Gesamtbehandlungskonzept soll vor der ersten therapeutischen Maßnahme festgelegt werden. Ein Therapie - Algorithmus ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

Abbildung 4: Algorithmus für die Primärtherapie



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

¹ wenn chirurgisch möglich; ² minimal invasiv, wenn möglich; ³ in Einzelfällen; ⁴ Indikationsstellung abhängig von Allgemeinzustand, Risikogruppe, Histologie und weiteren Faktoren; ⁵ kein Benefit bei intermediärem und Hochrisiko gegenüber Sunitinib allein;

6.1.1 Lokal begrenzte Stadien

Therapie der Wahl beim lokal begrenzten Nierenzellkarzinom ist die chirurgische Resektion.

6.1.1.1 Operation

6.1.1.1.1 Niere

Alternativ stehen die radikale und die partielle Nephrektomie zur Verfügung. Der frühere Goldstandard war die offene, radikale Nephrektomie mit Resektion der Gerota - Faszie, der ipsilateralen Nebenniere und der regionalen Lymphknoten. Die partielle Nephrektomie hat das Ziel der Erhaltung funktionsfähigen Nierengewebes. Eine postoperative Niereninsuffizienz ist ein negativer prognostischer Faktor [23].

In einer randomisierten EORTC Studie bei Patienten mit klinischem und bildgebendem Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom im Stadium cT1/2 N0 lag die Überlebensrate nach 10 Jahren bei 81,1 % für die radikal vs 75,7% für die partiell nephrektomierten Patienten, siehe [Studienergebnisse Nierenzellkarzinom](#). Während in der Intent to Treat (ITT) Analyse ein signifikanter Unterschied (p=0,03) berechnet wurde, war er für die Nierenzellkarzinompatienten nach Überprüfung der Einschlusskriterien nicht signifikant (p=0,07). Aus diesen Daten, aus Phase II Studien mit langer Langzeitbeobachtung und einem systematischen Überblick [24] lassen sich folgende Empfehlungen ableiten:

Indikationen für eine partielle Nephrektomie [24]

- anatomische oder funktionelle Einzelniere
- erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz aus anderer Ursache (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus)

- hereditäre Nierenzellkarzinom – Syndrome
- T1 Stadium

Im Stadium T2 ist der Erfolg einer partiellen Nephrektomie von der sorgfältigen Patientenselektion und der chirurgischen Expertise abhängig.

Sowohl die radikale als auch die partielle Nephrektomie können offen oder minimal invasiv (retroperitoneoskopisch, laparoskopisch, Roboter-assistiert) durchgeführt werden. Die laparoskopische Nephrektomie ist weniger invasiv und kann das Risiko perioperativer Morbidität reduzieren [25]. Allerdings fehlen große randomisierte Studien zur Gleichwertigkeit der offenen und der laparoskopischen, partiellen Nephrektomie unter onkologischen Gesichtspunkten. Endoskopische Verfahren sollten an ausgewählten Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden. Wenn immer onkologisch vertretbar, sollte dem Nierenerhalt mittels partieller Nephrektomie der Vorzug gegenüber dem radikalen Verfahren gegeben werden.

6.1.1.1.2 Nebenniere

Die Adrenalektomie ist nur erforderlich bei bildgebendem oder intraoperativem Verdacht auf Tumordinfiltration oder Metastasen [26].

6.1.1.1.3 Lymphknoten

Die Lymphknotenresektion hat keinen Einfluss auf die Prognose [27]. Sie wird nur empfohlen bei Patienten mit bildgebendem oder intraoperativem Verdacht auf Infiltration zur Sicherung des TNM Stadiums und bei lokalen Symptomen.

6.1.1.2 Andere lokale Therapieverfahren

6.1.1.2.1 Embolisierung

Die Embolisierung des Tumors wird eingesetzt zur Reduktion von Blutungskomplikationen in folgenden Situationen eingesetzt:

- als alleinige palliative Maßnahme bei persistierender Makrohämaturie, wenn weder eine Operation noch eine systemische Therapie aufgrund schlechten Allgemeinzustands möglich ist
- in Einzelfällen vor chirurgischer Resektion lokal fortgeschrittener Tumore
- bei der Resektion von Knochenmetastasen.

6.1.1.2.2 Minimal invasive, ablativ Maßnahmen

Verschiedene physikalische Verfahren werden zur perkutanen, gezielten Therapie unter bildgebender Kontrolle angewandt [28]. Tumorkontrollraten von bis zu 85% nach einem Jahr lassen sich durch die Kryotherapie und die Radiofrequenzablation erzielen. Die Lasertherapie und der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) sind weniger effektiv. Kontrollierte vergleichende Studien mit Langzeitbeobachtung fehlen. Diese physikalischen Verfahren sind experimentell. Voraussetzung für ihren Einsatz ist die vorherige bioptische Sicherung der Diagnose. Relative Kontraindikationen für lokal ablativ Verfahren sind Lebenserwartung <1 Jahr, multiple Metasta-

sen, geringe Aussicht auf Erfolg, hilusnahe Tumore, Tumore >5 cm, Tumore in unmittelbarer Nähe des Hohlsystems oder des proximalen Ureters. Absolute Kontraindikationen sind Gerinnungsstörungen oder schwere Komorbidität.

6.1.1.3 Adjuvante Therapie

Die meisten Studien in der adjuvanten Situation für diverse Ansätze der Immuntherapie, z. B. Interferon oder Tumorstoffe, waren negativ. Mehrere randomisierte Studien mit Tyrosinkinasehemmern (Assure, S-TRAC, PROTECT) zeigten mit Ausnahme von Sunitinib in der S-TRAC-Studie keine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) [29, 30, 31], ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde bisher nicht gezeigt, siehe [Studienergebnisse Nierenzellkarzinom](#).

In der adjuvanten Studie mit Pembrolizumab für 1 Jahr bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (i.e., Tumorstadium 2 mit Fuhrman Grad 4 oder sarkomatoider Differenzierung; Tumorstadium 3 oder höher, regionale Lymphknotenmetastasen oder Stadium M1 mit NED nach Metastasenresektion) nach Tumornephrektomie ergab sich eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens gegenüber Placebo (HR 0,68 (0,53-0,87), $p=0,002$) [32]. Nach 24 Monaten lag die Rate an krankheitsfreiem Überleben bei 77,3% vs 68,1%. Die Studie wurde nur bei klarzelligen Nierenzellkarzinomen durchgeführt. Gesamtüberlebensdaten sind bei noch relativ kurzer Nachbeobachtungszeit derzeit nicht signifikant unterschiedlich.

Weitere Phase III-Studien mit Checkpoint-Inhibitoren stehen aus.

Eine adjuvante Therapie sollte daher bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (i.e., Tumorstadium 2 mit Fuhrman Grad 4 oder sarkomatoider Differenzierung; Tumorstadium 3 oder höher, regionale Lymphknotenmetastasen oder Stadium M1 mit NED nach Metastasenresektion) beim Nierenzellkarzinom durchgeführt werden [33].

6.1.2 Lokal fortgeschrittene Stadien

Ein offenes Gebiet ist die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen, bei denen eine komplette Resektabilität aufgrund der bildgebenden Diagnostik fraglich erscheint. Die Effektivität der neueren Systemtherapien hat zu Konzepten der primären (neoadjuvanten) Systemtherapie mit anschließender Operation geführt. Diese Patienten sollen im Rahmen von Studien behandelt werden. Ein Vorteil der neoadjuvanten Therapie in Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte wie Operabilität, progressionsfreies und Gesamtüberleben konnte bisher nicht gezeigt werden. Ebenso ungeklärt ist, welcher der verfügbaren Substanzen der Vorzug zu geben wäre.

6.1.3 Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Im Vordergrund der Behandlung steht die medikamentöse Tumorthherapie, siehe [Abbildung 5](#). Eine ergänzende, zytoreduktive Nephrektomie kann als Element eines multimodalen Therapiekonzeptes in Abhängigkeit vom Progressionsrisiko im interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden, siehe 6. 2. 1. 1. Zytoreduktive Nephrektomie Weitere lokale Therapieverfahren wie Bestrahlung ossärer Metastasen oder stereotaktische Bestrahlung können im Rahmen symptomorientierter Maßnahmen eingesetzt werden, siehe 6. 2. 3. Palliative Therapie – symptomorientiert.

6.1.3.1 Medikamentöse Therapie

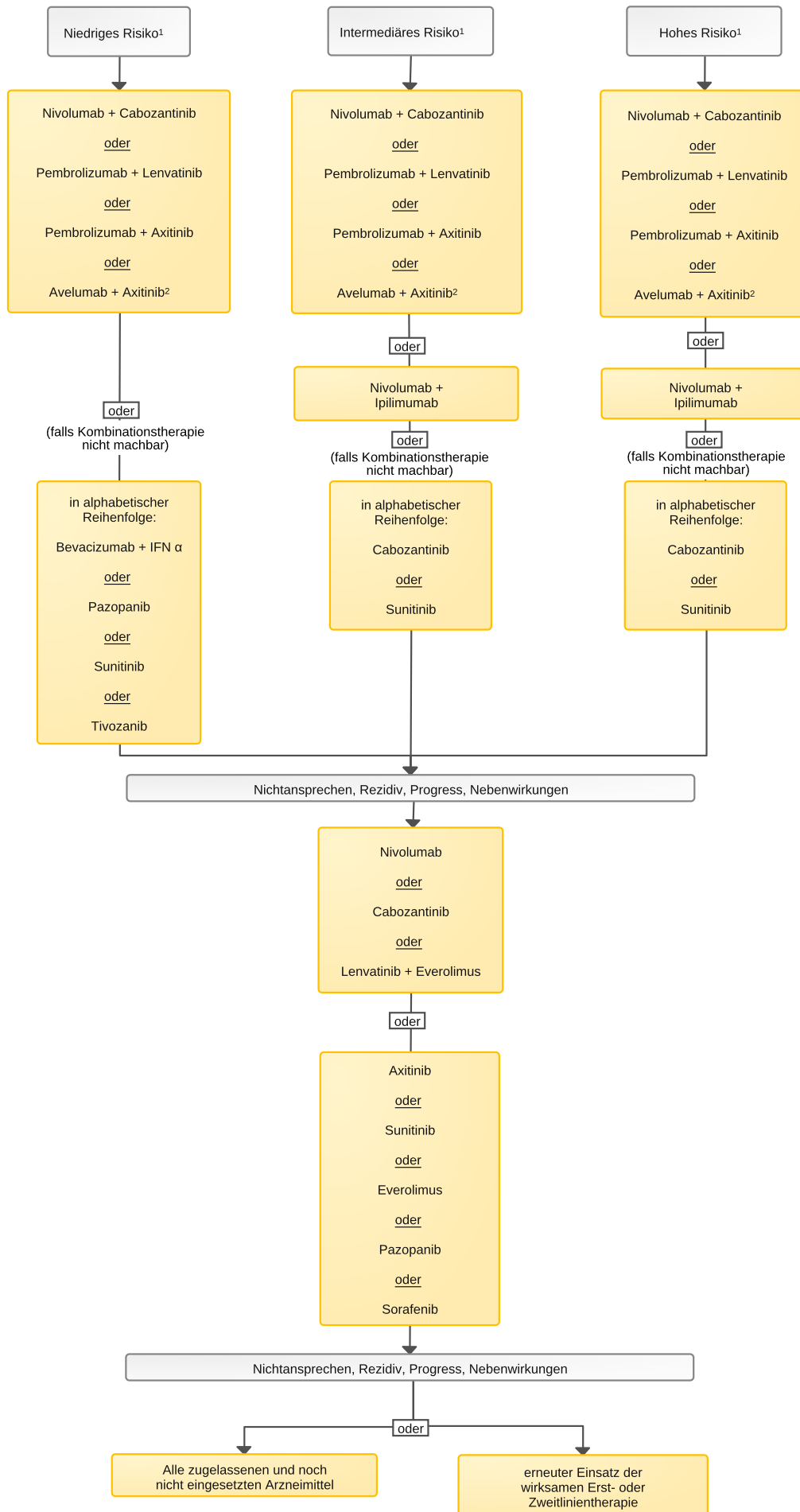
Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist fast immer palliativ. Vor Einleitung einer medikamentösen Therapie sollte bei Patienten mit niedrigem oder mit intermediärem Risiko ohne klinische Symptomatik die Möglichkeit eines abwartenden Vorgehens geprüft werden, insbesondere bei fehlender Progression in den Verlaufskontrollen mittels Schnittbildgebung. Bei einem abwartenden Vorgehen sind regelmäßige klinische und bildgebende Kontrollen in mindestens dreimonatigen Abständen empfohlen. Einen deutlichen Fortschritt mit signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber dem früheren Standard Interferon alpha konnte mit Angiogenese-hemmenden Multityrosinkinase-Inhibitoren (TKI), mTOR - Inhibitoren [33, 34], der Kombination Interferon alpha und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab sowie aktuell durch neuere TKIs und Checkpoint-Inhibitoren erreicht werden, siehe [Studienergebnisse Nierenzellkarzinom](#). Informationen zum Einsatz der Medikamente sind im [Anhang Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

6.1.3.1.1 Erstlinientherapie

Die Konzepte zur medikamentösen Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms haben sich in den letzten 2 Jahren grundlegend geändert. Es stehen nun unterschiedliche Kombinations- und Monotherapien zur Verfügung. Dabei muss beachtet werden, dass in den meisten Erstlinienstudien nur klarzellige Nierenzellkarzinome (ccRCC) bzw. Nierenzellkarzinome mit klarzelliger Komponente eingeschlossen wurden. Für die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen (nccRCC) gibt es dagegen nur wenige und von den Fallzahlen limitierte Studien, so dass hier die Evidenz deutlich geringer ist. Allerdings gibt es auch hier Studien, die bevorzugt diese Patienten überwiegend im Phase II Setting eingeschlossen haben. Dabei ergab sich, dass im Wesentlichen die Ansätze, die bei der Therapie des klarzelligen Karzinoms eingesetzt werden auch bei den anderen Subformen effektiv sind, wenn auch mit etwas geringerer Effektivität als bei der klarzelligen Variante [35].

Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie, insbesondere in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit, unterscheidet sich in den verschiedenen Risikogruppen nach dem IMDC-Score. Ein Therapie-Algorithmus für die medikamentöse Therapie ist in [Abbildung 5](#) dargestellt.

Abbildung 5: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

¹ Risiko-Scores siehe Kapitel 5.4.1;

² Axitinib Avelumab (OS Vorteil gegenüber Sunitinib ist nur in der Untergruppe von Patienten mit hohem Risiko gezeigt)¹

Die Mehrzahl der aktuell publizierten, randomisierten Studien vergleicht die jeweils neue Therapie gegenüber einer Sunitinib-Monotherapie. Aufgrund dieser Daten und des Zulassungsstatus gelten die Kombinationen von Nivolumab mit Cabozantinib [36], Pembrolizumab mit Axitinib [37], Pembrolizumab mit Lenvatinib [38] oder mit Einschränkung Avelumab mit Axitinib [40] als neuer Standard in der Erstlinientherapie unabhängig vom Risikofaktor oder histologischer Entität, wenngleich keine ausreichenden Daten für die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinome und für die Kombination von Axitinib mit Avelumab keine OS Daten vorliegen. Für Patienten mit intermediärem und hohem Risiko stellt die Kombination Ipilimumab und Nivolumab [40] eine gleichwertige Alternative dar. Eine Priorisierung kann bei fehlenden Vergleichsstudien derzeit nicht vorgenommen werden. Daten sind in [Tabelle 7](#) zusammengestellt.

Tabelle 7: Vergleich der Studien zur Erstlinientherapie

Studie	Checkmate 214 [40]	Checkmate 9ER [36]	Keynote 426 [37]	CLEAR [38]	JAVELIN Renal 101 [39]
Immunkombinations-therapie	Ipilimumab/ Nivolumab	Nivolumab/ Cabozantinib	Pembrolizumab/ Axitinib	Pembrolizumab/ Lenvatinib	Avelumab/ Axitinib
Primäre Studienendpunkte	ORR, PFS, OS bei Patienten mit intermediärem und schlechtem Risiko	PFS	OS und PFS in der IIT-Kohorte	PFS	PFS und OS der Patienten mit PD-L1 pos. Tumor (>1% der Immunzellen)
ORR (%)	39,0*	55,7	59,3	71,0	51,4
CR (%)	10,2*	8,0	5,8	16,1	3,4
Primärer Progress (%)	20*	5,6		5,4	11,5
Medianes PFS (Monate) Immunkombinations-therapie vs. Sunitinib	12,4* vs. 12,3 P<0,001	16,6 vs 8,3 P<0,001	15,1 vs. 11,1 P<0,001	23,9 vs. 9,2 P<0,001	13,8 vs 8,4 P<0,0001
OS (Monate) Immunkombinations-therapie vs. Sunitinib	NR vs. 32,0 P<0,001	Median NR P<001	Median NR P<0,001	Median NR P=0,005	Median NR n.s.

Legende:

*Ergebnisse für Patienten mit intermediärem und schlechtem Risiko

Die Ergebnisse für die verschiedenen Risikogruppen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Niedriges Progressionsrisiko
 - Die Kombinationen Nivolumab/Cabozantinib, Axitinib/Pembrolizumab und Pembrolizumab/Lenvatinib führen in der niedrigen Risikogruppe gegenüber Sunitinib zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Sunitinib konnte bisher nicht gezeigt werden, da hierfür noch zu wenige Ereignisse vorliegen
 - Axitinib/Avelumab führt bei niedrigem und intermediärem Risiko gegenüber Sunitinib zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, (eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Sunitinib konnte bisher nicht gezeigt werden)

- Nivolumab + Ipilimumab ist Sunitinib bei der Remissionsrate und beim progressionsfreien Überleben unterlegen (HR 2,18; Median – 9,8 Monate), der Unterschied bei der Gesamtüberlebenszeit ist nicht signifikant.
- Alternativen bei Kontraindikationen bezüglich dieser Kombinationen sind:
 - Tyrosinkinase-Inhibitoren: Zugelassen sind Sunitinib, Pazopanib und Tivozanib. Die Vergleichsarme der jeweiligen Zulassungsstudien waren unterschiedlich.
 - Sunitinib führt gegenüber Interferon-alpha zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 6 Monate).
 - Pazopanib zeigt in einer Nicht-Unterlegenheitsstudie gegenüber Sunitinib keinen signifikanten Unterschied im progressionsfreien und im Gesamtüberleben, aber ein etwas anderes Nebenwirkungsprofil.
 - Tivozanib führt gegenüber Sorafenib zu einer höheren Remissionsrate und zu einem längeren progressionsfreien Überleben (HR 0,795; Median 2,4 Monate), nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
 - Bevacizumab + Interferon alpha: Diese Kombination führt gegenüber Interferon alpha zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 3,3 Monate), aber auch zu einer höheren Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4.
- Intermediäres und hohes Progressionsrisiko
 - Die Kombinationen Nivolumab/Cabozantinib, Axitinib/Pembrolizumab und Pembrolizumab/Lenvatinib führten in der intermediären und hohen Risikogruppe gegenüber Sunitinib zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate, Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Sunitinib
 - Nivolumab + Ipilimumab führt bei intermediärem Risiko gegenüber Sunitinib zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,697; Median bisher nicht erreicht), der Unterschied beim progressionsfreien Überleben ist nicht signifikant.
 - Axitinib + Avelumab führt bei niedrigem und intermediärem Risiko gegenüber Sunitinib zu Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens), **nicht** der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,87; Median der Überlebenszeit bisher nicht erreicht).
- Alternativen bei Kontraindikationen bezüglich dieser Kombinationen sind Tyrosinkinase-Inhibitoren:
 - Sunitinib führte gegenüber Interferon-alpha zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 6 Monate).
 - Cabozantinib führt in einer kleinen Studie gegenüber Sunitinib zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,48; Median 3,3 Monate), nicht der Gesamtüberlebenszeit.

Details der jeweiligen Zulassungsstudien einschl. Bewertung des klinischen Nutzens nach der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO MCBS) und der frühen Nutzenbewertung des G-BA finden sich in den [Fact Sheets](#).

6.1.3.1.2 Zweitlinientherapie

Durch die Einführung von Kombinationstherapien in der Erstlinie und fehlenden kontrollierten Studien in der Zweitlinie nach einer Kombinationstherapie kann eine evidenzbasierte Empfehlung nicht gegeben werden. Die Zweitlinie sollte daher nach individueller Abwägung (z.B. Vortherapie, Ansprechen, Verlauf, Comorbidität) erfolgen.

- Nach einer Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und deren Kombination mit einem TKI oder einem anderen Immuncheckpoint-Inhibitor gibt es derzeit keine Evidenz-basierten Daten für die weitere Therapiesequenz. Nicht in der Primärtherapie eingesetzte Substanzen können in der Zweit- und nachfolgenden Linien versucht werden.
- Nivolumab führt bei Patienten, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,40; Median 0,2 Monate), zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,51; Median 10 Monate) und zur Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4.
- Cabozantinib führt ebenfalls bei Patienten, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 3,5 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,67; Median 4,9 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist höher.
- Lenvatinib + Everolimus führt in einer kleinen Studie bei Patienten, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 9,1 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,73; Median 5,8 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist höher. Daten einer Folgestudie mit niedrigerer Lenvatinib-Dosierung stehen aus.

Nicht in der Primärtherapie eingesetzte Substanzen können in der Zweit- und nachfolgenden Linien versucht werden. So darf vermutet werden, dass Medikamente, die in der Erstlinienbehandlung oder nach VEGF-gerichteter Therapie wirksam sind, auch nach den neuen Kombinationen ihre Effektivität beibehalten. Hier werden prospektive Studien oder zumindest Registerdaten dringend benötigt. Eine randomisierte Studie zum Vergleich von Tivozanib versus Sorafenib bei Patienten nach Vorbehandlung mit VEGFR- und Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigte eine leichte Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,73; Median 1,7 Monate), nicht der Gesamtüberlebenszeit, siehe Studienergebnisse Nierenzellkarzinom. Aktuell richtet sich die Therapieempfehlung vor allem nach der Art der Vorbehandlung, nach dem Allgemeinzustand des Patienten und nach Nebenwirkungen vorhergehender Therapien, siehe [Abbildung 5](#).

Abhängig von Therapieziel, Komorbidität und Nebenwirkungen vorhergehender Therapien können auch andere TKI und der mTOR-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden.

Details der jeweiligen Zulassungsstudien einschl. Bewertung des klinischen Nutzens nach der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO MCBS) und der frühen Nutzenbewertung des G-BA finden sich in den [Fact Sheets](#).

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Chirurgische Therapiemaßnahmen

6.2.1.1 Zytoreduktive Nephrektomie

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom kann die Nephrektomie zur Regression von Metastasen führen, dieses Phänomen wurde aber bei weniger als 2% der Patienten beobachtet. Bei einer Systemtherapie mit Interferon Alpha verlängert die Nephrektomie die mittlere Überlebenszeit um 3 bis 10 Monate, siehe [Studienergebnisse Nierenzellkarzinom](#).

In einer Nicht-Unterlegenheitsstudie bei metastasierten Patienten mit intermediärem und hohem Risiko war Sunitinib allein gegenüber zytoreduktiver Tumornephrektomie gefolgt von Sunitinib nicht unterlegen, es gab sogar eine Tendenz im OS zugunsten von Sunitinib allein

[41]. Der Wert einer sequenziellen Tumornephrektomie wurde auch in der SURTIME-Studie untersucht. Die Studie erreichte den primären Endpunkt nicht, insgesamt wurden 99 Patienten randomisiert [42]. Durch die Selektion für Patienten mit Ansprechen auf die TKI-Therapie konnte bei Patienten mit einer ungünstigen Prognose (PD innerhalb von 4 Monaten) die zusätzliche OP vermieden werden.

Die Ergebnisse moderner Therapiestrategien mit TKI oder Immuncheckpointinhibitoren wurden vorwiegend bei nephrektomierten Patienten erzielt. Zur Wertigkeit und Sequenz einer Tumornephrektomie liegen bisher keine Daten mit Immuncheckpointinhibitoren und Kombinationstherapien (IO/TKI oder IO/IO) vor.

6.2.1.2 Resektion von Metastasen

Nach Resektion von Metastasen, vor allem in Lunge, Leber und Gehirn, wurden langanhaltende Remissionen beobachtet worden. Deshalb wird diese Maßnahme nach sorgfältigem Staging für Patienten empfohlen, bei denen eine R0 Resektion möglich ist [33, 43, 44, 45]. Die Entscheidung zur chirurgischen Therapie ist individuell zu treffen und muss Faktoren wie Komorbiditäten, Prognose und Patientenwunsch berücksichtigen. Eine Verlaufskontrolle zur Detektion von etwaigen neuen Metastasen sollte vor einer Metastasenchirurgie durchgeführt werden, um die Dynamik der Erkrankung und Sinnhaftigkeit einer Metastasenresektion abschätzen zu können. Konzeptionell soll eine chirurgische Metastasenresektion mit dem Ziel der kompletten Resektion der Tumorlast oder aber zur alleinigen Palliation erfolgen. Eine Debulking-Operation soll nur zur Symptomkontrolle oder bei drohender/manifester Komplikation eingesetzt werden. Auch nach systemischer Therapie kann durch eine anschließende komplette Metastasektomie noch ein langfristiges therapiefreies Intervall erreicht werden .

Bei initial kompletter Resektion des Primarius und der Metastasen („no evidence of disease“, NED) ist eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab indiziert (siehe Kapitel 6.1.1.3).

6.2.2 Medikamentöse Therapie (in alphabetischer Reihenfolge)

6.2.2.1 Avelumab

Avelumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper. Er bindet an den [programmierten Zelltod](#)-Liganden 1 (PD-L1) und verhindert dessen Bindung an seinen Rezeptor PD-1. Eine PD-1/PD-L1-Rezeptoren/Liganden Interaktion führt zur Hemmung von CD8+-T-Zellen und somit zur Hemmung einer Immunabwehr. Avelumab ist in Kombination mit Axitinib für die Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom zugelassen. Die Kombination führt gegenüber Sunitinib zu einer höheren Ansprechrate (51,4% vs. 25,7%) und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (13,8 vs. 8,4 Monate; HR 0,69). Nebenwirkungen der Monotherapie von Avelumab sind relativ selten. In der Monotherapie beim Merkelzellkarzinom betrafen schwere Nebenwirkungen im Schweregrad CDTAE Grad 3/4 ausschließlich Laborwerte, siehe Avelumab. Häufigste Nebenwirkungen aller Grade waren Fatigue (24%), Infusionsreaktion (17%), Diarrhoe (9%), Asthenie (8%), Exanthem (7%) und Appetitlosigkeit (6%). Mögliche immunvermittelte Reaktionen traten im Grad 1/2 auf: Hypothyreose (3%), Hyperthyreose (2%), Pneumonitis (1%), Typ 1 Diabetes mellitus (1%). Die Nebenwirkungen der Kombinationstherapie entsprechen denen von Axitinib und anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren (siehe auch unter Nivolumab).

6.2.2.2 Axitinib

Axitinib ist ein Tyrosinkinase - Inhibitor der zweiten Generation. Er blockt selektiv die VEGF Rezeptoren 1-3. In der Zweitlinientherapie wurden Remissionsraten von 19% und eine gegen-

über der Kontrolle signifikant längere progressionsfreie Überlebenszeit erreicht, siehe [Studien-ergebnisse Nierenzellkarzinom](#). Die Überlebenszeit wurde nicht verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren Hypertonie (16%), Diarrhoe (11%) und Fatigue (11%). Bei längerfristig mit Multikinase - Inhibitoren behandelten Patienten können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.2.3 Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. Bei Zytokin- vorbehandelten Patienten kann eine Monotherapie den Progress verzögern. In Kombination mit Interferon alpha wurden Remissionsraten von 25 - 30 % und eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Monotherapie mit Interferon alpha erreicht. Die Analyse nach prognostischen Subgruppen ergab einen Gewinn für Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko Score. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren: Fatigue (12-35 %), Asthenie (10-17%), Proteinurie (7-13%) und Hypertonie (3-13 %). Seltener kritische Komplikationen sind thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.

6.2.2.4 Cabozantinib

Cabozantinib ist ein Multikinase-Inhibitor. Neben den VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen hemmt es auch AXL und MET. Cabozantinib ist beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom als Monotherapie in der Erstlinie (gilt nicht für die Schweiz) für Patienten mit einem intermediären und hohen Risiko und in der Zweitlinie in einer Dosierung von 60 mg/Tag zugelassen. In der Zulassungsstudie führte Cabozantinib nach VEGFR-gerichteter Vortherapie gegenüber Everolimus zur Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,67; Median 4,9 Monate), des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 3,5 Monate) und zur Steigerung der Remissionsrate. Die Rate schwerer Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen ist unter Cabozantinib deutlich höher als unter Everolimus, Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger als im Everolimus-Arm auftraten, waren Hypertonie (15%) und Fatigue (9%). Die häufigsten, zu Dosisreduktion führenden Nebenwirkungen unter Cabozantinib waren Diarrhoe (16%), palmoplantare Erythrodysesthesie (11%) und Fatigue (10%). In der Zulassungsstudie war bei 60% der Patienten unter Cabozantinib eine Dosisreduktion erforderlich.

6.2.2.5 Everolimus

Everolimus ist ein oraler mTOR - Inhibitor. Die Zulassungsstudie wurde bei Patienten in der Therapie der zweiten oder späteren Linie nach Vorbehandlung mit Sorafenib und / oder Sunitinib durchgeführt und zeigte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber der Placebo - Kontrollgruppe. Zwei Drittel der Patienten war auch mit Zytokinen vorbehandelt. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, waren Infektionen (10%) und Dyspnoe (7%). Seltener, aber belastende Nebenwirkung von mTOR - Inhibitoren ist eine Pneumonitis.

6.2.2.6 Interferon alpha (IFN alpha)

IFN alpha ist ein Mitglied der Interferon - Familie. Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirksamkeit ist nicht geklärt. IFN alpha stimuliert NK Zellen, steigert die Immunogenität von Tumorzellen, induziert Apoptose, wirkt antiangiogenetisch und über die Induktion Cyclin - abhängiger Kinase - Inhibitoren auch antiproliferativ. In der Monotherapie werden Remissions-

raten von 12-13% (0-39) erzielt, komplette Remissionen bei etwa 2-3 % der Patienten. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 13 Monaten (6-28 Monate). Ein Teil der Studien zur Überlegenheit der neueren Substanzen (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus) wurde im Vergleich zu einer Monotherapie mit IFN alpha durchgeführt. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, waren: Asthenie (4-26 %), Anämie (5-22 %), Fatigue (13%).

6.2.2.7 Ipilimumab

Ipilimumab ist ein gegen das Protein CTLA-4 gerichteter humanisierter monoklonaler Antikörper. Durch seinen Einsatz kann eine negative Immunregulation durch CTLA-4 aufgehoben und durch T-Zell Stimulation eine anti-tumorale Wirkung erzielt werden. Beim Nierenzellkarzinom wurde Ipilimumab in Anlehnung an Studien bei anderen Tumoren, vor allem dem Melanom, in Kombination mit Nivolumab in einer Phase III Studie getestet. Die Kombination zeigt bei intermediärem und hohem Risiko gegenüber Sunitinib eine deutlich erhöhte Ansprechrate (42% vs 27%), verlängertes progressionsfreies (HR 0,83) und gesamtes Überleben (HR 0,63). Bei Patienten mit niedrigem Progressionsrisiko war die Kombination Nivolumab/Ipilimumab dem Sunitinib unterlegen. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 1% der Patienten im Nivolumab/Ipilimumab-Arm auftraten, waren Fatigue (4%), Erhöhung der Lipase (10%) und Diarrhoe (4%). Aufgrund von Nebenwirkungen wurde die Therapie im Nivolumab/Ipilimumab-Arm bei 22% der Patienten abgebrochen.

6.2.2.8 Lenvatinib

Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor und hemmt die VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen. Lenvatinib ist beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Erstlinie in Kombination mit Pemrolizumab in einer Dosierung von 20 mg/Tag p.o. in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg i.v. alle 21 Tage zugelassen. Die Kombination führt gegenüber Sunitinib zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtansprechens (71,0% vs 36,1%), des progressionsfreien Überlebens (23,9 Monate vs 9,2 Monate; HR 0,39:0,32-0,49; $p < 0,001$) und des Gesamtüberlebens (HR 0,66:0,49-0,88; $p = 0,005$). Die Rate schwerer Nebenwirkungen Grad 3/4 waren unter der Kombination etwas höher (82,4% vs 71,8%), wobei Hypertension (27,6%), Diarrhoe (9,7%) und Gewichtsverlust (8,0%) im Vordergrund standen.

In der Zweitlinie ist Lenvatinib als Kombinationstherapie mit Everolimus in einer Dosierung von 18 mg/Tag plus Everolimus in einer Dosierung von 5 mg/Tag zugelassen. Basis der frühen Nutzenbewertung war eine dreiarmlige Phase 1b/2-Studie mit insgesamt 153 Patienten. Lenvatinib/ Everolimus führt in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,51; Median 10,1 Monate), des progressionsfreien Überlebens (HR 0,40; Median 9,1 Monate) und der Remissionsrate. Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen war unter Lenvatinib/Everolimus deutlich höher als unter Everolimus. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Everolimus-Arm auftraten, waren Diarrhoe (20%), Fatigue (14%), Hypertonie (14%), Erbrechen (8%), Übelkeit (6%), Proteinurie (4%) und Rückenschmerzen (4%).

6.2.2.9 Nivolumab

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Nivolumab blockiert die Apoptose aktiver T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. Nivolumab ist in der Erstlinientherapie in Kombination mit Ipilimumab zugelassen. Die Kombination Nivolumab + Ipilimumab zeigt bei Patienten mit intermediärem und hohem Progressionsrisiko gegenüber Sunitinib eine deutlich erhöhte Ansprechrate (42% vs 27%), verlängertes progressionsfreies (HR 0,83) und gesam-

tes Überleben (HR 0,63). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 1% der Patienten im Nivolumab/Ipilimumab-Arm auftraten, waren Fatigue (4%), Erhöhung der Lipase (10%) und Diarrhoe (4%). Aufgrund von Nebenwirkungen wurde die Therapie im Nivolumab/Ipilimumab-Arm bei 22% der Patienten abgebrochen.

Nivolumab ist als Monotherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom für die Zweitlinientherapie zugelassen. Nivolumab führt in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,73; Median 5,4 Monate), zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird nicht signifikant verlängert. Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen ist unter Nivolumab deutlich niedriger als unter Everolimus, die Rate von Therapieabbrüchern ist ebenfalls niedriger. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Nivolumab waren Fatigue (2%), Anämie (2%), Diarrhoe (1%), Dyspnoe (1%), Pneumonitis (1%) und Hyperglykämie (1%). Fatigue (33%), Übelkeit (14%), Pruritus (14%), Diarrhoe (12%), Appetitlosigkeit (12%) und Exanthem/Akne (10%) waren auch die häufigsten aller Nebenwirkungen unter Nivolumab.

6.2.2.10 Pazopanib

Pazopanib ist ein weiterer, oraler Tyrosinkinase - Inhibitor mit einem etwas anderen Kinase-Profil als Sorafenib und Sunitinib. In die Zulassungsstudie wurden sowohl Patienten in der Erstlinientherapie als auch nach Vorbehandlung mit Zytokinen aufgenommen. Die RR lag bei 30%, die progressionsfreie Überlebenszeit signifikant über der Placebo - Kontrolle. Die Überlebenszeit wurde nicht verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, gab es nicht. Zu beachten sind regelmäßige Kontrollen von ALT und Bilirubin zur frühzeitigen Erkennung einer hepatischen Toxizität. Bei längerfristig mit Multikinase - Inhibitoren behandelten Patienten können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.2.11 Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper. Er bindet an den [programmierten Zelltod](#)-Rezeptor (PD-1) und verhindert die Bindung seiner Liganden wie PD-L1. Eine PD-1/PD-L1-Rezeptoren/Liganden Interaktion führt zur Hemmung von CD8⁺-T-Zellen und somit zur Hemmung einer Immunabwehr; Pembrolizumab wirkt dieser negativen Regulation entgegen. Pembrolizumab ist in Kombination mit Axitinib für die Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom zugelassen. Die Kombination führt gegenüber Sunitinib zu einer höheren Ansprechrate (59,3% vs. 35,7%), einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (15,1 vs. 11,1 Monate; HR 0,69) und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,53; Median noch nicht erreicht). Die Nebenwirkungen entsprechen denen von Axitinib und anderen Immuncheckpointinhibitoren (siehe unter Nivolumab).

6.2.2.12 Sorafenib

Sorafenib ist ein oraler Inhibitor mehrerer Tyrosinkinasen, u. a. der VEGF Rezeptoren, von PDGFRB, Flt-3 und c-KIT. In der Signalübertragung blockt es auch Serin-Threonin-Kinasen der Raf Familie im MAPK Weg. In der bisher größten Studie mit Sorafenib wurde diese Substanz als Zweitlinientherapie bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko untersucht. Das progressionsfreie Überleben war signifikant verlängert. In der Erstlinientherapie ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Remissionsrate und im progressionsfreien Überleben im Vergleich zu Interferon alpha. Schwere Nebenwirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in der Zulassungsstudie auftrat, war ein Hand - Fuß - Syndrom (Grad 3/4). Bei längerfristig

mit Multikinase - Inhibitoren behandelten Patienten können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.2.13 Sunitinib

Sunitinib ist ein oraler Inhibitor, der auf Tyrosinkinase-Niveau mehrere VEGF, PDGF Rezeptoren sowie c-KIT und Flt-3 blockt. In der Zulassungsstudie wurde Sunitinib bei Patienten in der Erstlinientherapie im Vergleich mit IFN alpha eingesetzt. Die progressionsfreie Überlebenszeit war signifikant länger, die Remissionsrate lag in der Endauswertung bei 47%. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, waren Hypertonie (12%), Fatigue (11%), Diarrhoe (11%), Hand - Fuß - Syndrom (9%) und Asthenie (7%). Bei längerfristig mit Multikinase - Inhibitoren behandelten Patienten können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.2.14 Temsirolimus

Temsirolimus war der erste, zugelassene mTOR Kinase - Inhibitor beim Nierenzellkarzinom. Das Medikament wird intravenös appliziert. Die Wirksamkeit wurde in einer randomisierten Phase III Studie bei Patienten mit mindestens drei von 6 Risikomeerkmalen ([Tabelle 5](#)) untersucht. Patienten im Vergleichsarm wurden mit IFN alpha, Patienten in einem dritten Arm mit Temsirolimus + IFN Alpha behandelt. Die Therapie mit Temsirolimus führte zu Remissionsraten von 8,6%, das mittlere progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit waren signifikant gegenüber der Monotherapie mit IFN Alpha verlängert. Die Kombination ergab keinen Gewinn gegenüber der Monotherapie mit Temsirolimus, allerdings wurde im Kombinationsarm die Dosis von Temsirolimus auf 15 mg pro Woche reduziert. Bei über 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftretende schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) waren Anämie (20%), Asthenie (11%), Hyperglykämie (11%) und Dyspnoe (9%). Seltener, aber belastende Nebenwirkung von mTOR Kinase-Inhibitoren ist eine Pneumonitis.

6.2.2.15 Tivozanib

Tivozanib ist ein weiterer, oraler Tyrosinkinase - Inhibitor mit selektiver Hemmung der VEGF-Rezeptoren. In der Zulassungsstudie wurde Tivozanib gegenüber Sorafenib getestet und führte zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der Erstlinientherapie von 12,7 vs 9,1 Monaten, insgesamt von 11,9 vs 9,1 Monaten (Hazard Ratio 0,756 für die Erstlinientherapie, $p=0,037$). Die Remissionsrate wurde auf 33,1 gegenüber 23,4% gesteigert. Die Überlebenszeit wurde durch Tivozanib nicht verlängert, die Daten sind aber aufgrund einer Switching-(Crossover-)Rate von 61% aus dem Sorafenib- in den Tivozanib-Arm nur eingeschränkt bewertbar. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Patienten unter Tivozanib in der Zulassungsstudie auftraten, waren Hypertonie (27%), Fatigue (5%) und eine Erhöhung der Lipase (9%). Weitere häufige Nebenwirkung ist eine Dysphonie.

6.2.2.16 Zytostatika

Konventionelle Zytostatika haben nur eine geringe Wirksamkeit beim Nierenzellkarzinom. Eingesetzt wurden u. a. 5-Fluorouracil in Kombination mit Immuntherapie oder Vinblastin. Die Remissionsraten der Chemotherapie lagen unter 5 %, siehe [Nierenzellkarzinom Studienergebnisse](#).

6.2.3 Sequenztherapie, neue Optionen

Die neuen medikamentösen Behandlungsoptionen beim metastasierten Nierenzellkarzinom haben das Bild der Krankheit und den Umgang mit den Patienten tiefgreifend verändert. Bei einer Mehrzahl von Patienten werden im Krankheitsverlauf mehrere Substanzen mit unterschiedlichen Wirkprofilen als Sequenztherapie zum Einsatz kommen. Die optimale Sequenz ist bisher nicht etabliert. Die Wahl der Medikamente sollte sich daher am Behandlungsziel und am klinischen Allgemeinzustand respektive den Begleiterkrankungen unter dem Aspekt der zu erwartenden therapiebedingten Nebenwirkungen orientieren.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom

Das klarzellige Nierenzellkarzinom stellt histologisch die dominierende Entität dar. Die Mehrzahl der Studien mit den neueren Medikamenten wurde ausschließlich in dieser Entität durchgeführt. Patienten mit papillärem Nierenzellkarzinom Typ II haben einen aggressiveren Verlauf und eine kürzere Lebenserwartung. Analysen dieser Subgruppe suggerieren, dass sie auf Kinaseinhibitoren und antiangiogenetische Behandlung ansprechen, allerdings mit niedrigeren Remissionsraten und kürzerer progressionsfreier Überlebenszeit.

Es wird empfohlen, Patienten mit nicht - klarzelligem Nierenzellkarzinom analog dem Algorithmus der klarzelligen Karzinome zu behandeln. Dies betrifft auch den Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Wenn möglich, sollte eine Therapie im Rahmen von klinischen Studien erwogen werden. Bei diesen Patienten ist eine kurzfristige Evaluation indiziert, um bei Nicht-Ansprechen einen Wechsel des Wirkmechanismus vornehmen zu können.

6.3.2 Palliative Therapie-symptomorientiert

Palliative Therapie beinhaltet die individualisierte, symptomorientierte Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden in jeder Phase des Krankheitsverlaufs. Sie erfolgt interdisziplinär und insbesondere eine psychoonkologische Mitbetreuung sollte erwogen werden. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden. Die folgenden, spezifischen Symptome treten besonders häufig bei Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom auf.

6.3.2.1 Knochenmetastasen

Zur Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen stehen neben einer suffizienten und adaptierten Schmerztherapie lokale und systemische Maßnahmen zur Verfügung. Bei singulärer Knochenmetastase soll eine primär kurativ intentionierte operative Therapie erfolgen. Bei Schmerzsymptomatik oder Frakturgefährdung ist die Bestrahlung die Therapie der Wahl. Sie kann hypofraktioniert unter fortlaufender Systemtherapie erfolgen. Eine zusätzliche Option ist die operative Versorgung bei pathologischen Frakturen, instabilen Wirbelkörperfrakturen oder als Entlastung bei spinaler Kompression.

Systemische Maßnahmen sind die kausale Therapie und die Gabe von Knochen-modifizierenden Substanzen (Bisphosphonate, Anti-RANKL Antikörper). Sie reduzieren das Risiko von Komplikationen und verzögern den Progress der ossären Metastasierung. Prospektiv randomisierte Studien ausschließlich bei Patienten mit Nierenzellkarzinom oder in einem ausreichend großen Kollektiv gibt es nicht. Informationen zum Zulassungsstatus der Knochen-modifizierenden Substan-

zen finden sich im Anhang [Zulassung Nierenzellkarzinom](#). Bisphosphonate sind auch indiziert bei Hyperkalzämie.

6.3.2.2 Leber- und Lungenmetastasen

Im Mittelpunkt steht die kausale, systemische Therapie. In Einzelfällen kann eine lokale Therapie indiziert sein. Neben der chirurgischen Resektion stehen lokal ablativ Verfahren zur Verfügung. Voraussetzungen sind

- keine disseminierten Metastasen
- kein Lokalrezidiv oder klinisch limitierendes Zweitkarzinom

Entscheidungen über die lokale Behandlung von Leber- oder Lungenmetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

6.3.2.3 Hirnmetastasen

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Bei isolierten, resektablen Hirnmetastasen wird die lokale chirurgische Therapie empfohlen. Eine Alternative ist die gezielte lokale, konformale Bestrahlung (stereotaktische Bestrahlung, Gamma-Knife, Cyber-Knife). Eine Teil- oder Ganzhirnbestrahlung kann bei disseminierten Hirnmetastasen diskutiert werden. Daten zur Wirksamkeit der neueren Medikamente sind auf kleine Patientenkollektive beschränkt.

7 Rehabilitation

Allen Patienten soll nach lokaler Therapie eines Nierenzellkarzinoms eine fachspezifische Rehabilitation in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB)/ Anschlussrehabilitation (ARH, AR) angeboten werden. Bei fortbestehenden Beschwerden sollen die Patienten über weitere Rehabilitationsmaßnahmen aufgeklärt werden. Auch Patienten mit metastasierter Erkrankung können von der fachspezifischen Rehabilitation profitieren. Ziel der medizinischen Rehabilitation ist der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit, des selbstbestimmten Alltagslebens und der Teilhabe.

Die Rehabilitation sollte entsprechend der Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen. Im Rahmen der Rehabilitationsmaßnahme sollte dem Patienten eine zielgerichtete Physiotherapie, eine psychoonkologische Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung und eine sozialmedizinische Beratung sowie bei Einschränkungen der Funktionsfähigkeit eine Ergotherapie, angeboten werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Die Nachsorge nach Primärtumorthherapie im nicht fernmetastasierten Stadium soll risikoadaptiert erfolgen [33]. Im ersten Jahr wird eine 3monatliche Kontrolle (klinische Untersuchung, Labor und Sonographie), im 2. Jahr eine halbjährliche Kontrolle und ab Jahr 3-5 eine jährliche Nachsorgekontrolle empfohlen. Insbesondere nach Teilresektion der Niere ist die sonografische Beurteilung komplex und schwierig, daher bietet sich bei diesen Patienten eine risikoadaptierte

Schnittbildgebung (CT Abdomen) zur Beurteilung an, siehe auch Empfehlungen der S3 Leitlinie [33].

Unter einer laufenden Systemtherapie sollte eine Schnittbildgebung alle 6 bis 12 Wochen durchgeführt werden. Bei Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren kann es initial zu einer Zunahme der tumorösen Raumforderungen kommen, sog. frühe Pseudoprogression. Deshalb ist bei diesen Patienten eine erste Schnittbildgebung oft erst 12 Wochen nach Therapiebeginn indiziert.

8.2 Nachsorge postoperativ bei Patienten mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom

Ein allgemeingültiges Nachsorgeprogramm gibt es nicht. Das Rezidivrisiko ist abhängig vom Stadium bei Erstdiagnose. Die Mehrzahl der Rezidive tritt innerhalb der ersten zwei Jahre auf. Da die Lebenserwartung im Rezidiv durch die Ausdehnung der Metastasierung beeinflusst wird, erscheint eine Verlaufskontrolle mit Schnittbildverfahren sinnvoll. Allerdings fehlt der Nachweis, dass eine strukturierte Nachsorge im Sinne regelmäßiger Staginguntersuchungen zu einer Verbesserung des Überlebens führt. Ziel von Untersuchungen nach kurativer Therapie ist die Erkennung von Komplikationen und Spätfolgen. Bei Patienten nach Nephrektomie gehören hierzu vor allem die Symptome der Niereninsuffizienz und der Hypertonie.

9 Literatur

1. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nierenkrebs/nierenkrebs_node.html
2. https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/niere/index.html
3. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/krankheiten/krebs/spezifische.assetdetail.12107828.html>
4. Joinpoint Regression Program, Version 4.7.0.0 - February 2019; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
5. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition. IARC. Lyon 2016
6. The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 499:43-49, 2013. DOI:10.1038/nature12222
7. Joosten SC, Smits KM, Aarts MJ et al.: Epigenetics in Renal Cell Cancer: Mechanisms and Clinical Applications. *Nat Rev Urol* 15:430-451, 2018. DOI:10.1038/s41585-018-0023-z
8. The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of papillary renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 374:135-145, 2016. DOI:10.1056/NEJ-Moa1505917
9. Ciccamese C, Brunelli M, Montironi R et al.: The prospect of precision therapy for renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 49:37-44, 2016. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.07.003
10. Carlo MI, Hakimi AA, Stewart GD et al.: Familial Kidney Cancer: Implications of New Syndromes and Molecular Insights. *Eur Urol* 76:754-764, 2019. DOI:10.1016/j.eururo.2019.06.015
11. Shuch B, Vourganti S., Ricketts CJ. et al.: Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 431-437, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.50.8192
12. Huang, K.L., Mashl, R.J., Wu, Y. et al.: Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers. *Cell*. 2018; 173: 355-370.e14, 2018. DOI:10.1016/j.cell.2018.03.039

13. Carlo MI, Mukherjee, S, Mandelker D et al.: Prevalence of germline mutations in cancer susceptibility genes in patients with advanced renal cell carcinoma. *JAMA Oncol* 4: 1228-1235, 2018. [DOI:10.1016/j.eururo.2019.06.015](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.015)
14. Capitanio U, Bensalah K, Bex A et al.: Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 75:74-84, 2019. [DOI:10.1016/j.eururo.2018.08.036](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.036)
15. Cheung DC, Finelli A: Active surveillance in small renal masses in the elderly: A Literature Review. *Eur Urol Focus* pii:S2405-4569(17)30261-4, 2017. [DOI:10.1016/j.euf.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.11.005)
16. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al.: The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 70:93-105, 2016. [DOI:10.1016/j.eururo.2016.02.029](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029)
17. <https://www.uicc.org/tnm>
18. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
19. Cohen HT, McGovern FJ: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 353:2477-2490, 2005. [DOI:10.1056/NEJMra043172](https://doi.org/10.1056/NEJMra043172)
20. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al.: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20:289-96, 2002. [DOI:10.1200/JCO.20.1.289](https://doi.org/10.1200/JCO.20.1.289)
21. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al.: External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 14:141-148, 2013. [DOI:10.1016/S1470-2045\(12\)70559-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4)
22. <https://www.mdcalc.com/imdc-international-metastatic-rcc-database-consortium-risk-model-metastatic-renal-cell-carcinoma>
23. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF et al.: Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 183:1317-1323, 2010. [DOI:10.1016/j.juro.2009.12.030](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.030)
24. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC et al.: Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localized renal cancer. *Eur Urol* 61:972-993, 2012. [DOI:10.1016/j.eururo.2012.02.039](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.039)
25. Smith ZL: Current status of minimally invasive surgery for renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 17:43, 2016. [DOI:10.1007/s11934-016-0599-x](https://doi.org/10.1007/s11934-016-0599-x)
26. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M et al.: Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 64: 799-810, 2013. [DOI:10.1016/j.eururo.2013.04.033](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.04.033)
27. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM et al.: Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: Final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 55:28-34, 2009. [DOI:10.1016/j.eururo.2008.09.052](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.09.052)
28. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S et al.: EAU Guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 67:913-924, 2014. [DOI:10.1016/j.eururo.2015.01.005](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.005)
29. Haas NB, Manola J, Uzzo RG et al.: Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 387:2008-2016, 2016. [DOI:10.1016/S0140-6736\(16\)00559-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00559-6)

30. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS et al.: Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 375:2246-2254, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1611406
31. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F et al.: Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 35:3916-3923, 2017. DOI:10.1200/JCO.2017.73.5324
32. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al.; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Aug 19;385(8):683-694. DOI:10.1056/NEJMoa2106391. PMID:34407342
33. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 3.0 – November 2021, AWMF-Registernummer: 043-017OL. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>
34. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al.. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*. 2022 Mar 25:S0302-2838(22)01676-1. DOI:10.1016/j.eururo.2022.03.006
35. Bergmann L, Weber S, Hartmann A, Ahrens M. Pathology and systemic therapy of non-clear cell renal cell carcinoma: an overview. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021 Nov;21(11):1273-1286. DOI:10.1080/14737140.2021.1959319
36. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al.; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982. PMID:33657295
37. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. DOI:10.1056/NEJMoa1816714. Epub 2019 Feb 16. PMID:30779529
38. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1289-1300. DOI:10.1056/NEJMoa2035716. Epub 2021 Feb 13. PMID:33616314
39. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115. DOI:10.1056/NEJMoa1816047. Epub 2019 Feb 16. PMID:30779531
40. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290. DOI:10.1056/NEJMoa1712126. Epub 2018 Mar 21. PMID:29562145
41. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):417-42. DOI:10.1056/NEJMoa1803675
42. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J et al.: Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 5:164-170, 2019. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5543
43. Blanco-Fernández G, Fondevila-Campo C, Sanjuanbenito A, et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma. Postoperative outcome after surgical treatment in a Spanish multicenter study (PANMEKID). *Eur J Surg Oncol*. 2022 Jan;48(1):133-141. DOI:10.1016/j.ejso.2021.08.011. Epub 2021 Aug 11. PMID:34417061
44. Meacci E, Nachira D, Zanfrini E, et al. Prognostic Factors Affecting Survival after Pulmonary Resection of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Experience. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 29;13(13):3258. DOI:10.3390/cancers13133258. PMID:34209819

45. Internò V, De Santis P, Stucci LS, et al. Prognostic Factors and Current Treatment Strategies for Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Brain: An Overview. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 27;13(9):2114. DOI:10.3390/cancers13092114. PMID:33925585

11 Therapieprotokolle

- [Nierenzellkarzinom - Medikamentöse Tumorthherapie](#)

13 Zulassungsstatus

- [Nierenzellkarzinom - Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland](#)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Lothar Bergmann

Universitätsklinikum Frankfurt
Medizinische Klinik III
Theodor-Stein-Kai 7
60590 Frankfurt
l.bergmann@em.uni-frankfurt.de

Univ. Prof. Dr. med. Thomas Bauernhofer

Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Onkologie
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz
thomas.bauernhofer@medunigraz.at

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Universitätsklinik Hamburg Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Martinistr. 52
20246 Hamburg
c.bokemeyer@uke.de

Prof. Dr. med. Jochen Casper

Klinikum Oldenburg gGmbH
Klinik für Innere Medizin
Onkologie und Hämatologie
Rahel-Straus-Str. 10
26133 Oldenburg
casper.jochen@klinikum-oldenburg.de

Prof. Dr. med. Anne Flörcken

Charité, Campus Virchow-Klinikum
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Hämatologie, Onkologie, Tumorummunologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
anne.floercken@charite.de

Dr. Thomas Gauler

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Thomas.Gauler@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Viktor Grünwald

Universitätsklinikum Essen
Innere Klinik
Tumorforschung
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Viktor.Gruenwald@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Markus A. Kuczyk

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Klinik für Urologie und Urologische Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Kuczyk.Markus@mh-hannover.de

PD Dr. med. Inga Peters

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Klinik für Urologie und Urologische Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Peters.Inga@mh-hannover.de

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebs epidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

PD Dr. med. Martin Raida

HELIOS Klinik Bergisch-Land
Im Saalscheid 5
42369 Wuppertal
martin.raida@helios-kliniken.de

Prof. Dr. med. Manuela Schmidinger

AKH Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
manuela.schmidinger@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Frank Stenner-Liewen

Universitätsspital Basel
Klinik für Onkologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
frank.stenner@usb.ch

Prof. Dr. med. Gunhild von Amsberg
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik
Onkologisches Zentrum
Martinistr. 52
20246 Hamburg
g.von-amsberg@uke.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Bauernhofer, Thomas	Medizinische Universität Graz	Ja Adboards AstraZeneca, Merk, Janssen-Cilag, MSD	Nein	Nein	Ja Pflegetfortbildung der AHOP, Sonderausbildung onkologische Pflege der KeGes, Übersichtsartikel zum Thema Prostatakarzinom mit finanzieller Unterstützung von Janssen-Cilag Vertragshonorare von Janssen-Cilag, BMS, MSD, Astellas, AstraZeneca, Merk, Ipsen	Ja Bestimmung des HRD Status bei Patienten mit Prostatakarzinom Investigator initiated Study mit Unterstützung durch AstraZeneca	Nein	Nein
Bergmann, Lothar	Selbstständig	Ja Teilnahme an einzelnen Advisory Boards/ Expertenmeetings (ohne Honorar!) von Pfizer, Ipsen, EUsa Pharm, BMS, Roche	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bokemeyer, Carsten	Die Erklärung liegt noch nicht vor							
Casper, Jochen	Klinikum Oldenburg, Oldenburg	Ja Pfizer, Merck, Medac, Ipsen	Nein	Nein	Ja Pfizer, Merck, Ipsen, Medac	Ja Pfizer, medac	Ja Pfizer, Merck, Medac, Ipsen	Nein
Flörcken, Anne	Charité-Universitätsmedizin Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Ipsen, PharmaMar	Nein
Gauler, Thomas	Die Erklärung liegt noch nicht vor							
Grünwald, Viktor	Die Erklärung liegt noch nicht vor							
Kuczyk, Markus A.	Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover	Ja	Nein	Nein	Ja med update GmbH Solution akademie GmbH Aristo Pharma GmbH	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
		MSD Sharp / Dohme GmbH Merck Healthcare Germany GmbH Jans- sen-Cilag GmbH Bris- tol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Pfizer Phar- ma GmbH Photocure GmbH						
Peters, Inga		Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pritzkuleit, Ron		Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Raida, Martin	VAMED Re- haklinik Bergisch- Land Wup- pertal	Nein	Ja Lanxess	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schmidinger, Manuela	Medizini- sche Uni- versität Wien, Uni- versitätskli- nik für Uro- logie	Ja BMS, MSD, Merck, EU- SA, EISAI, IPSEN, EXELIXIS, ALKERMES, JANSSEN	Nein	Nein	Ja BMS, MSD, Merck, EU- SA, EISAI, IPSEN, EXELIXIS, ALKERMES, JANSSEN	Ja IPSEN,	Ja Reisekos- tenerstat- tung IPSEN	Nein
Stenner- Liewen, Frank	Universi- tätsspital Basel	Ja Roche MSD BMS Pfizer Pfizer Ipsen	Nein	Nein	Nein	Ja PI einer BMS ge- sponserten Studie SAKK 07/17	Nein	Nein
von Ams- berg, Gun- hild	Die Erklärung liegt noch nicht vor							

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im

Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft