

Pleuramesotheliom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

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 Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Risikofaktoren	5
2.4 Anerkennung als Berufskrankheit	6
3 Vorbeugung und Früherkennung	6
3.1 Vorbeugung	6
3.2 Früherkennung	6
4 Klinisches Bild	7
5 Diagnose	7
5.1 Diagnostik	7
5.1.1 Bildgebung und Biopsie	7
5.1.2 Pathologie	8
5.2 Klassifikation und Stadieneinteilung	8
6 Therapie	10
6.1 Therapiestruktur	10
6.1.1 Erstlinientherapie im resezierbaren Stadium mit epitheloider Histologie	11
6.1.2 Erstlinientherapie bei nicht-epitheloider Histologie und bei epitheloider Histologie in nicht-resezierbaren oder rezidierten Stadien	12
6.1.3 Systemische Therapieoptionen der zweiten und weiteren Linien	13
6.1.3.1 Ergänzung der systemischen Therapie mit Tumor Treating Fields (TTF)	15
6.2 Operation/chirurgische Verfahren	15
6.3 Strahlentherapie	16
6.4 Medikamentöse Tumorthherapie	17
6.4.1 Substanzen in alphabetischer Reihenfolge	17
6.4.1.1 Bevacizumab	17
6.4.1.2 Carboplatin	17
6.4.1.3 Cisplatin	17
6.4.1.4 Doxorubicin	17
6.4.1.5 Epirubicin	18
6.4.1.6 Gemcitabin	18
6.4.1.7 Ipilimumab	18
6.4.1.8 Nivolumab	18
6.4.1.9 Pemetrexed	19
6.4.1.10 Vinorelbin	19

7 Rehabilitation.....	19
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	19
9 Literatur	19
11 Therapie - Protokolle	24
13 Zulassungsstatus	24
15 Anschriften der Verfasser	24
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte.....	26

Pleuramesotheliom

ICD-10: C45.0

Stand: November 2023

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Martin Metzenmacher, Clemens Aigner, Allesandra Curioni-Fontecedro, Christian Grohé, Sylvia Gütz, Olaf Hagemeyer, Hans Hoffmann, Klaus Kraywinkel, Christian Kugler, Martin Reck, Isabelle Schmitt-Opitz, Rajiv Shah, Martin Stuschke, Andrea Tannapfel, Hauke Winter, Bernhard Wörmann, Wilfried Eberhardt

1 Zusammenfassung

Pleuramesotheliome sind seltene Tumore des Brustfells und in Deutschland für ca. 1% der Krebstodesfälle bei Männern und für 0,3% derer bei Frauen verantwortlich. Das relative 5-Jahres-Überleben ist mit 8% bei Männern und 13% bei Frauen deutlich ungünstig. Bei Frauen liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 74 und bei Männern bei 75 Jahren. Jährlich erkranken ca. 1.600 Personen neu an einem Pleuramesotheliom. Der Hauptrisikofaktor ist die - meist beruflich bedingte - Exposition gegenüber Asbestfasern, vor allem gegenüber nur schwach an Baustoffe gebundenem Asbest mit einem hohen Faseranteil.

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung häufig mit Pleuraergüssen, thorakalen Schmerzen und Dyspnoe sowie einer unspezifischen Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit und/oder Gewichtsverlust. Durch Asbest verursachte Pleuramesotheliome können als Berufskrankheit von den Unfallversicherungsträgern anerkannt werden.

Die Therapie des Pleuramesothelioms besteht prinzipiell aus lokalen Behandlungsoptionen und systemischer Behandlung. Das Vorgehen orientiert sich vor allem an dem histologischen Subtyp und der Ausbreitung in Lymphknoten sowie an Alter und Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten (Pat.). Als lokale Behandlung hat sich die erweiterte Pleurektomie/Dekortikation im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes mit dem Ziel einer makroskopischen kompletten Resektion als Standardoption etabliert. Bei Vorliegen eines epitheloiden Subtyps in einem frühen Stadium und einem noch begrenzten Lymphknotenbefall kann eine erweiterte Pleurektomie/Dekortikation begleitet von einer neoadjuvanten oder adjuvanten systemischen Therapie - in diesem Falle Kombinationstherapie aus Cisplatin und Pemetrexed - angeboten werden. Dieser Ansatz dient einer möglichst maximalen Krankheitskontrolle, jedoch sind lokale und lokoregionäre Rezidive häufig. Im fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierten Stadium sollte unabhängig vom histologischen Subtyp eine Therapie unter Beteiligung von Checkpoint-Inhibitoren erfolgen, beim nicht-epitheloiden Subtyp wird primär eine Immuntherapie empfohlen.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Pleuramesotheliome sind maligne Tumoren, die sich von den serösen Häuten des Lungenfells ableiten.

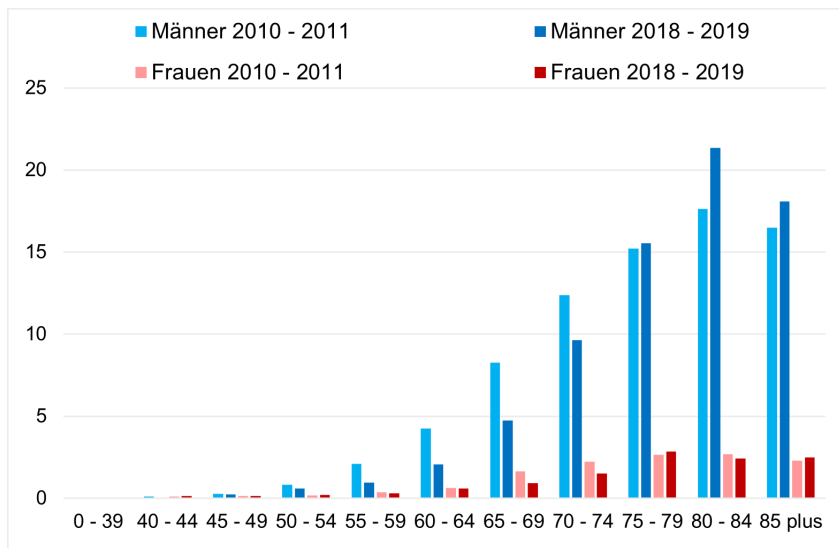
Histologisch werden 3 Typen unterschieden: epitheloid, biphasisch und sarkomatoid [1, 2]. Biphasische und sarkomatoiden Mesotheliome werden auch unter dem Begriff nicht-epitheloide Subtypen zusammengefasst. Der epitheloide Typ ist mit einem Auftreten in 50-60% der Fälle der häufigste Subtyp. Klinisch der häufigste Ort der Metastasierung ist die Pleura. Daneben kommt es häufig zu einer Metastasierung in die thorakalen Lymphknoten, die Lunge und das Peritoneum.

Die weiteren Aussagen dieser Leitlinie beziehen sich auf das maligne Pleuramesotheliom und nicht auf Mesotheliome des Peritoneums (C45.1), der Tunica vaginalis testis (C45.7, C63.7), des Perikards (C45.2), oder auf gutartige Mesotheliome (Pleura: D19.1, Peritoneum: D19.2, sonstige Lokalisationen: D19.7).

2.2 Epidemiologie

Das maligne Pleuramesotheliom (C45.0) ist ein seltener bösartiger Tumor, der überwiegend durch das Einatmen von Asbestfasern verursacht wird. Aufgrund der langen Latenz zwischen häufig beruflich bedingter Exposition und Tumordiagnose kommt es auch mehr als 40 Jahre nach den ersten gesetzlichen Einschränkungen und fast 30 Jahre nach endgültigem Verarbeitungsverbot von Asbest immer noch zu Neuerkrankungen: 2019 wurden 1.296 Fälle in den deutschen Krebsregistern erfasst, ganz überwiegend waren Männer betroffen (1.057 Fälle). Die Zahl der Neuerkrankungen ist erst seit 2014 (1.425 Fälle) leicht rückläufig, [Abbildung 1](#) zeigt, dass die Inzidenzraten in den Altersgruppen bis 70 Jahren bei den Männern zuletzt deutlich gesunken sind, während sie bei den über 80-jährigen immer noch ansteigen. Dementsprechend ist das mittlere Erkrankungsalter in den letzten 10 Jahren von 72 auf 76 Jahre gestiegen [3, 4].

Abbildung 1: Neuerkrankungsraten für das maligne Pleuramesotheliom in Deutschland nach Alter und Geschlecht, 2010-2011 und 2018-2019.



Vergleichsweise hohe Erkrankungsrate zeigen sich im Nordwesten Deutschlands an ehemaligen Standorten für den Schiffsbau, so z. B. im Land Bremen und angrenzenden Regionen, zum Teil auch an Standorten der Stahlindustrie, wie im Ruhrgebiet (3,4,5). Rund die Hälfte der Mesotheliome, von denen der Großteil die Pleura betrifft, werden als Berufskrankheiten anerkannt (2020: 824) [2- 5]. Histologisch werden neben dem diffusen Mesotheliom (in 2019: 29%) noch fibröse (9%), epitheloide (52%) und biphasische (10%) Formen unterschieden [2].

Die Überlebenseffekte sind gering: Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt die relative Überlebensrate nach 5 Jahren bei 9%, nach 10 Jahren bei 5%. Die fibrösen und biphasischen Formen haben eine noch schlechtere Prognose, die relativen 5-Jahres Überlebensraten liegen hier unter 5% [Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI,

auf Grundlage der Daten der bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland], siehe [Abbildung 2](#) und [Abbildung 3](#).

Abbildung 2: Inzidenz und Neuerkrankungen beim Pleuramesotheliom (Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch Institut) [3] - altersstandardisiert

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C45, Deutschland 1999–2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 je 100.000 (alter Europastandard)

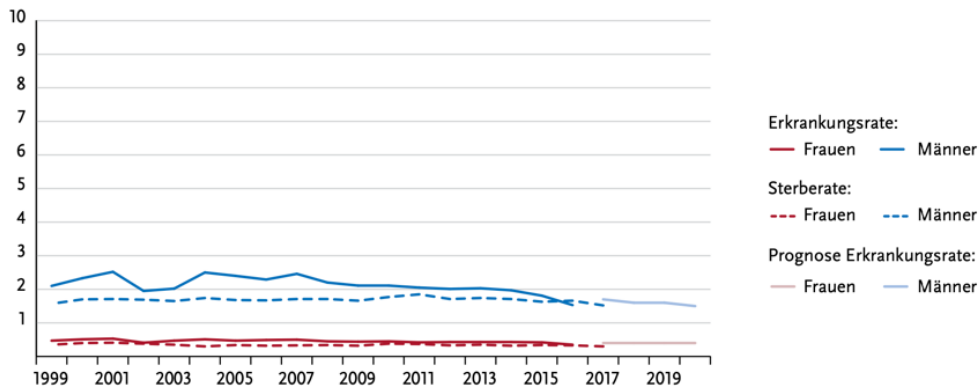
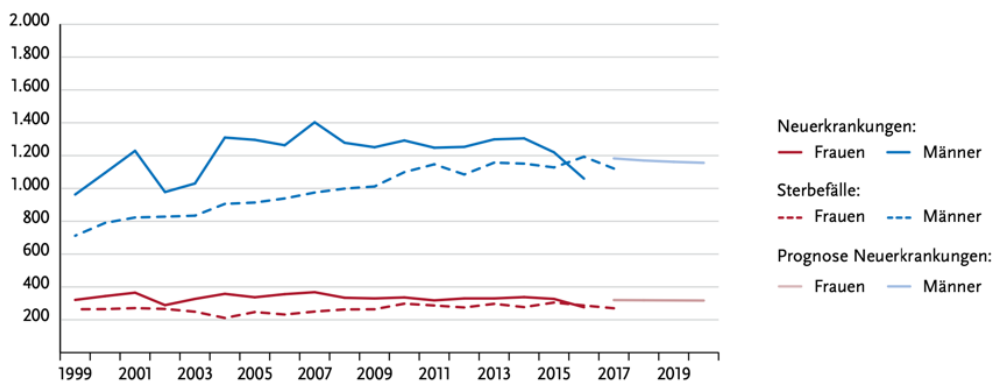


Abbildung 3: Inzidenz und Neuerkrankungen beim Pleuramesotheliom (Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch Institut) [3] - absolute Zahl

Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C45, Deutschland 1999–2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020



2.3 Risikofaktoren

Mesotheliome werden vorwiegend durch faserförmige Minerale verursacht, wobei Asbest in Form von Blau- (Amphibol-) oder Weiß- (Chrysotil-)Asbest) in Deutschland die bedeutendste Ursache darstellt [4]

Andere gefährdende faserförmige Mineralien wie Erionit, bestimmte Zeolite u.a. kommen in Deutschland praktisch nicht vor. Das künstliche Mineralfasern Mesotheliome verursachen können, ist beim Menschen nicht explizit nachgewiesen. Stattgehabte Strahlentherapie im Thorax kann zu Mesotheliomen führen. Sehr selten können auch chronische Entzündungsprozesse, BAP-1-Mutationen oder auch eine idiopathische Genese die Erkrankung hervorrufen [5]. Asbest wurde in erheblichen Mengen bis zu einem fast vollständigen Herstellungs- und Verwendungsverbot in Deutschland im Jahr 1993 verwendet [7, 8]. Die größte Gefährdung stellt heute und auf nicht absehbare Zeit der unsachgemäße Umgang mit noch verbauten asbesthaltigen Materialien dar. Die geographische Verteilung der Inzidenzen zeigt daher ein vermehrtes Auftreten dort, wo in der Vergangenheit viel Asbest verarbeitet wurde. Ein zeitlicher Häufigkeitspeak von Erkrankungen wurde aufgrund des Asbestverbotes theoretisch vorhergesagt, kann aber bislang in Deutschland in der Realität nicht bestätigt werden [8]. Ein gewisser Unsicherheitsfaktor

ergibt sich allerdings durch die Tatsache, dass weltweit die Asbestverarbeitung in einigen Ländern auch nach 1993 noch prinzipiell erlaubt ist [10, 11].

2.4 Anerkennung als Berufskrankheit

Asbestverursachte Mesotheliome des Rippenfells, des Bauchfells einschließlich der Tunica vaginalis testis und des Perikards können als Berufskrankheit Nr. 4105 von den Unfallversicherungsträgern anerkannt werden [12]

Neben den malignen Mesotheliomen von Pleura (C45.0), Peritoneum (C45.1), der Tunica vaginalis testis (C45.7, C63.7) und dem Perikard (C45.2) zählen auch die selteneren gutartigen Mesotheliome (Pleura: D19.1, Peritoneum: D19.2, sonstige Lokalisationen: D19.7) zu den in der BK-Nr. 4105 erfassten Krankheitsbildern.

Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, den Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit an den [Unfallversicherungsträger](#) oder an die für den medizinischen Arbeitsschutz zuständige Landesbehörde zu melden (§ 202 SGB VII). Bei einem Mesotheliom besteht der begründete Verdacht auf eine berufliche Verursachung auch ohne weiteren anamnestischen Hinweis auf eine Asbestgefährdung, deshalb ist grundsätzlich jedes Mesotheliom unter dem Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit anzuzeigen.

Einzelheiten zur Begutachtung im Rahmen des Berufskrankheiten-Anerkennungsverfahrens finden sich in der Falkensteiner Empfehlung [13].

Zwischen 1994 und 2018 sind 19.017 Männer und 1.030 Frauen in Folge einer BK-Nr. 4105 in Deutschland verstorben und damit mehr als an jeder anderen beruflich verursachten Krebserkrankung [14, 15]. Aktuelle Informationen finden Sie auf der Homepage des Deutschen Mesotheliomregisters (www.mesotheliomregister.de/)

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Die wichtigste Maßnahme zur Vorbeugung besteht in der konsequenten Anwendung von Arbeitsschutzmaßnahmen und der Beendigung der Verarbeitung von Asbest. Bzgl. der Vorsorge nach der Beendigung der beruflichen Asbestexposition bestehen Angebote der gesetzlichen Unfallversicherungsträger. Nach Beendigung von Tätigkeiten, bei denen nach längeren Latenzzeiten Gesundheitsstörungen auftreten können, ist nach der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge - ArbMedVV - eine nachgehende Vorsorge anzubieten. Daher haben Versicherte einen Anspruch darauf, auch nach Beendigung einer Tätigkeit, bei der sie Asbest gegenüber exponiert waren, über das Berufsleben hinaus arbeitsmedizinisch betreut zu werden. Arbeitgebende können ihre Verpflichtung zum Angebot der nachgehenden Vorsorge mit Zustimmung der Beschäftigten nach Ende des Beschäftigungsverhältnisses auf den zuständigen Unfallversicherungsträger übertragen. Die zentrale Dienstleistungseinrichtung der Unfallversicherungsträger für die Organisation der nachgehenden Vorsorge bei Asbest ist die Gesundheitsvorsorge - GVS [16].

3.2 Früherkennung

Die Früherkennung von asbestbedingten Mesotheliomen setzt über die in der nachgehenden Vorsorge verwendete Diagnostik den Einsatz weiterer diagnostischer Methoden voraus, sog. **Erweitertes Vorsorge-Angebot**, EVA. Durch das Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung - Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA) wurden die Ergebnisse der MoMar-Studie publiziert [17]. In einem prospektiven Design wurden fast

3.000 Probanden mit einer anerkannten BK-Nr. 4103 (Asbeststaublungerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura) wiederholt untersucht. Im Ergebnis war das Mesotheliomerkrankungsrisiko in dieser Hochrisikogruppe im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 20-fach erhöht. Die Marker Calretinin und Mesothelin im Serum zeigten in der Kombination eine Sensitivität von rund 45% und eine Spezifität von 98% für Pleura- und Peritonealmesotheliome. Es konnte bis zu zwölf Monate vor der klinischen Diagnose ein malignes Mesotheliom ein Tumor der Pleura- oder des Peritoneums angezeigt werden. Diese Biomarker ermöglichten im Rahmen von Studien einen deutlich früheren Hinweis auf einen Tumor, sind jedoch kein etablierter klinischer Marker im Rahmen der Routinediagnostik.

Verschiedene Studien zur Therapie von Mesotheliomen zeigen eine Prognoseverbesserung bei früh einsetzender Therapie [18, 19, 20, 21]. Der onkologische Grundsatz, dass eine frühere Diagnose und damit eine frühere Therapie die Prognose verbessert, ist daher auch für Mesotheliome anzunehmen [22, 23]. Der Früherkennung von Mesotheliomen kommt somit eine besondere Bedeutung zu. In Anbetracht der noch zu verbessernden Kenntnisse von Diagnostik, Therapie und Prognose des Mesothelioms bei der Früherkennung mit Biomarkern sollte der Einsatz von Biomarkern in der Praxis wissenschaftlich begleitet werden. Die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) hat beschlossen, beide Biomarker zur Frühdiagnostik von Mesotheliomen bei Hochrisikogruppen im Rahmen eines Erweiterten Vorsorge-Angebotes (EVA) und mit Zustimmung der versicherten Personen einzusetzen.

4 Klinisches Bild

Pleuramesotheliome werden häufig durch Dyspnoe, Reizhusten und thorakale Schmerzen symptomatisch. Daneben können unspezifische Symptome wie Fatigue und ungewollter Gewichtsverlust auftreten. Im Rahmen der sonographischen und radiologischen Untersuchung wird oft ein einseitiger Pleuraerguss festgestellt.

5 Diagnose

5.1 Diagnostik

5.1.1 Bildgebung und Biopsie

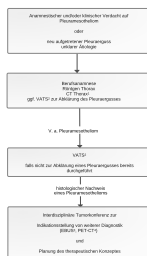
Bei Auftreten von neuen Pleuraergüssen soll im Rahmen der ätiologischen Abklärung differentialdiagnostisch an die Diagnose eines Pleuramesothelioms gedacht werden. Anhand von Anamnese, klinischer Symptomatik und mit radiologischen Verfahren kann die Diagnose eines Pleuramesothelioms nicht mit ausreichender Sicherheit bestätigt oder ausgeschlossen werden. Deshalb soll bei bestehendem Verdacht auf ein Pleuramesotheliom eine histologische Abklärung zur suffizienten Diagnosestellung angestrebt werden. Aufgrund der relativ geringen Inzidenz von Pleuramesotheliomen sollten Diagnostik und Therapieplanung von Pleuramesotheliomen an einem auf diese Erkrankung spezialisierten Zentrum erfolgen. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Pleuramesothelioms soll neben der klinischen Anamnese auch eine Berufsanamnese der/des Pat. als auch des Ehepartners erfolgen, um eine mögliche Asbestexposition zu erfassen.

Neben der körperlichen Untersuchung und einer Sonographie der Pleura soll ein Röntgen-Thorax und ein CT-Thorax mit Kontrastmittel erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen [24, 25]. Ein Pleuraerguss soll, bei gleichzeitigem Verdacht auf das Vorliegen eines Pleuramesothelioms, mittels Videoassistierter-Thorakoskopie (VATS) mit Pleurabiopsie abgeklärt werden, um eine suffiziente histologische Diagnose zu ermöglichen [22]. Ebenso soll bei klinischem und/oder radiologischem Verdacht auf das mögliche Vorliegen eines Pleuramesothelioms auch ohne Vorliegen eines Pleuraerguss eine histologische Abklärung mittels VATS angestrebt werden.

Wichtig bei der Durchführung der Biopsie ist eine Mitnahme des subpleuralen Fettgewebes zum Beweis der Invasivität. Wenn möglich, sollten Biopsien an verschiedenen Orten erfolgen. Der uniportale, operative Zugangsweg sollte nach Möglichkeit auf die Höhe einer späteren Thorakotomie zur Vermeidung von Implantationsmetastasen gelegt werden. Bei Pat. mit histologisch gesicherter Diagnose eines Pleuramesothelioms kann vor einer geplanten kurativ intendierten chirurgischen Therapie ein PET-CT erfolgen [25, 26]. Falls ein PET-CT nicht durchgeführt werden kann, soll ergänzend zum CT-Thorax ein CT-Abdomen erfolgen, jeweils mit Kontrastmittel falls möglich. Eine kontralaterale VATS oder eine Laparoskopie soll bei radiologischem Verdacht auf einen kontralateralen oder peritonealen Befall bei klinischer Konsequenz erwogen werden. Zur Abklärung einer Infiltration der Thoraxwand -besonders Rippen oder Wirbelkörper- oder zur Beurteilung auf das Vorliegen einer transmuralen Zwerchfellinfiltration, kann bei therapeutischer Konsequenz ein MRT des Thorax erfolgen. Vor einer geplanten kurativ intendierten chirurgischen Therapie sollte ein invasives Lymphknotenstaging mittels endobronchialen Ultraschall (EBUS) oder falls erforderlich Mediastinoskopie erfolgen [27, 28].

Abbildung 3 fasst das Vorgehen zur Diagnostik bei Verdacht auf Pleuramesotheliom zusammen.

Abbildung 4: Diagnostik bei V. a. Pleuramesotheliom



Legende:

- ¹ CT - Computertomographie
- ² VATS - Video-assistierte Thoraskopie
- ³ EBUS - endobronchialer Ultraschall
- ⁴ PET-CT - Positronenemissionstomographie mit Computertomographie

5.1.2 Pathologie

Die pathologische Diagnose eines Pleuramesothelioms sollte histologisch an einer repräsentativen Tumorprobe gestellt werden und ist der rein zytologisch gestellten Diagnose, z.B. aus einem Pleuraerguss, klar überlegen. Immunhistochemisch sollten zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegen ein Adenokarzinom der Lunge die Mesotheliommarker Calretinin, Cytokeratin 5/6, Wilmstumor 1 (WT-1) und D-240 bestimmt werden. Ebenso sollten die Adenokarzinommarker TTF1, CEA, Ber-EP4 evaluiert werden zur Differentialdiagnose gegenüber einem Adenokarzinom. Es sollen zur Diagnose eines epitheloiden Subtypes mindestens 2 Marker für ein Pleuramesotheliom und 2 Marker für ein Karzinom getestet werden [29]. Bei V.a. auf das Vorliegen eines sarkomatoiden Subtypes soll Cytokeratin getestet werden [29]. Der histologische Subtyp des Mesothelioms soll angegeben werden, ebenso wie eine Aussage zur Sicherheit der Diagnose nach den Kriterien des Europäischen Mesotheliom Panel.

5.2 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung beim Pleuramesotheliom wird basierend auf den Analysen der IASLC/IMIG nach UICC 8 vorgenommen [30, 31, 32]. Die Einteilung nach TNM ist in Tabelle 1 und die Stadieneinteilung in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Tabelle 1 Beschreibung der TNM-Einteilung nach IASLC*

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T0	Kein Primärtumor nachweisbar
	T1	Tumor auf die ipsilaterale parietale ± viszerale ± mediastinale ± diaphragmatische Pleura begrenzt
	T2	Tumor infiltriert eine ipsilateralen Pleurafläche (parietal, viszeral, mediastinal, diaphragmatisch) und infiltriert darüber hinaus mindestens eine der beiden folgenden Strukturen: - Zwerchfellmuskulatur - Lungenparenchym per continuitatem von der viszeralen Pleura
	T3	Der Tumor ist lokal fortgeschritten, aber prinzipiell resezierbar Tumor infiltriert alle ipsilateralen Pleuraflächen (parietal, viszeral, mediastinal, diaphragmatisch) und infiltriert darüber hinaus mindestens eine der beiden folgenden Strukturen: - Infiltration der Fascia endothoracica - Ausdehnung in das mediastinale Fett - isolierter, komplett resektabler, Anteil des Tumors wächst in das Weichgewebe der Thoraxwand - Einbeziehung des Perikards (nicht-transmural)
T4	Der Tumor ist lokal fortgeschritten, aber technisch nicht resezierbar Tumor infiltriert alle ipsilateralen Pleuraflächen (parietal, viszeral, mediastinal, diaphragmatisch) und infiltriert darüber hinaus mindestens eine der beiden folgenden Strukturen: - Diffuse Ausdehnung oder multifokale Tumormassen in der Thoraxwand ± Zerstörung von angrenzenden Ripp - Direkte transdiaphragmale Ausdehnung des Tumors zum Peritoneum - Direkte Ausdehnung zur kontralateralen Pleura - Direkte Ausdehnung auf mediastinale Organe - Direkte Ausdehnung in den Spinalkanal - Direkte Ausdehnung durch die innere Oberfläche des Perikards ± Perikarderguss; oder direkte Ausdehnung zum Myokard	
N (Lymphknoten)	Nx	Lymphknotenmetastasen können nicht beurteilt werden
	N0	Keine Lymphknotenmetastasen nachweisbar
	N1	Lymphknotenmetastasen ipsilateral bronchopulmonal, hilär oder mediastinal (inklusive Lymphknoten im Bereich der Mammaria interna, peridiaphragmatisch, perikardiales Fettgewebe oder der interkostalen Lymphknoten)
	N2	Lymphknotenmetastasen kontralateral bronchopulmonal, hilär oder mediastinal oder supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen (ipsi- oder kontralateral)
M (Fernmetastasen)	Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

*nach [27, 28, 29]

Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadium nach IASLC/UICC 8 beim Pleuramesotheliom [29]

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	T0	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2-3	N0	M0
II	T1-2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T4 Jedes T	N1 N2	M0 M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

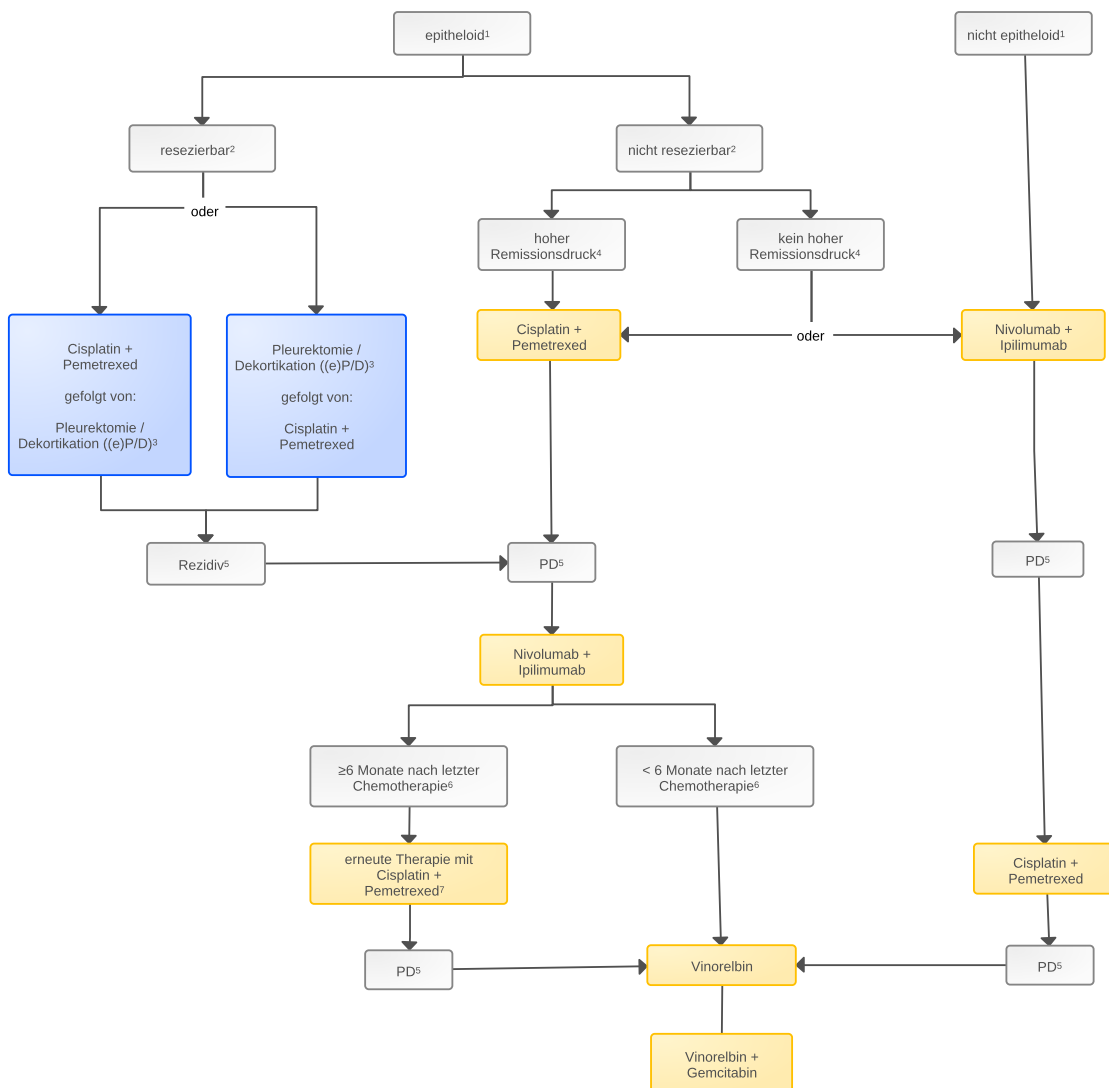
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Therapie beim Pleuramesotheliom richtet sich nach dem Stadium und dem histologischen Subtyp. Der Allgemeinzustand und Komorbiditäten der Pat. sind bei der Therapiewahl und der Festlegung des Therapiekonzeptes zu berücksichtigen. Das therapeutische Gesamtkonzept sollte in einer mit der Mesotheliomtherapie erfahrenen Einrichtung in einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt werden.

Ein Algorithmus zur Therapie des Pleuramesothelioms ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

Abbildung 5: Therapie des Pleuramesothelioms



Legende:

¹ zur pathohistologischen Diagnostik siehe Kapitel 5.1.2.

² Beurteilung auf der Basis der Bildgebung und der Beratung im interdisziplinären Tumorboard

³ (e)P/D - erweiterte Pleurektomie und Dekortikation

⁴ in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und vom Krankheitsprogress

⁵ PD - progrediente Erkrankung (Progressive Disease)

⁶ Off-Label-Use - Arzneimittel in dieser Indikation nicht zugelassen

6.1.1 Erstlinientherapie im resezierbaren Stadium mit epitheloider Histologie

Der systemischen Therapie kommt bei der Behandlung des Pleuramesothelioms eine besondere Bedeutung zu, da eine Komplettresektion des Tumors auch in lokalisierten Stadien praktisch nicht erreicht werden kann, so dass die Therapie der systemischen Mikrometastasierung für eine möglichst optimale Langzeitprognose relevant ist.

Der erste Nachweis bzgl. der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed mit im Median 6 Zyklen erfolgte in einer Phase III-Studie bei nicht-resezierbaren Pat. durch Vogelzang et al. mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens von 12,1 vs. 9,3 Monaten (HR: 0,77; p-Wert = 0,02) sowie des progressionsfreien Überlebens von 5,1 vs. 3,9 Monaten (p-Wert = 0,001) und einer Ansprechrates von 41,3% vs. 16,7% (p-Wert < 0,0001) [33].

Seitdem ist die neoadjuvante oder adjuvante Applikation von 4 Zyklen Cisplatin und Pemetrexed ein *empirisch klinisch* anerkannter Standard.

Falls Kontraindikationen gegen Cisplatin und/oder Pemetrexed vorliegen, kann Pemetrexed z.B. durch Vinorelbin oder Gemcitabin ersetzt werden und bei klaren Kontraindikationen gegenüber Cisplatin dieses ggf. durch Carboplatin ausgetauscht werden [34, 35, 36].

Studien, die den Stellenwert von Checkpoint-Inhibitoren für diese Erkrankungssituation evaluieren, sind aktuell noch nicht abschließend ausgewertet. Aufgrund der Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren in der nicht-resezierbaren Situation ist eine Erweiterung/Anpassung des therapeutischen Vorgehens hier nach endgültiger Auswertung dieser Studien allerdings nicht unwahrscheinlich.

Als chirurgisches Verfahren der Wahl sollte heute die erweiterte Pleurektomie/Dekortikation ((e)P/D) zur Anwendung kommen, d.h. die komplette Entfernung der parietalen und viszeralen Pleura unter Erhalt des Lungenparenchyms, ggf. erweitert durch Zwerchfell- und/oder Perikard-Resektion. Ziel der chirurgischen Resektion ist die makroskopisch komplette Entfernung des Tumors im Sinne einer maximal möglichen Zytoreduktion. Außerhalb von klinischen Studien sollten Verfahren wie die Extrapleurale Pneumonektomie (EPP) nur bei strenger Indikation und ausreichender funktioneller Reserve erwogen werden. An hierfür ausreichend erfahrenen Zentren kann in begründeten Ausnahmefällen im Rahmen von individuellen Therapiekonzepten eine EPP durchgeführt werden.

Die histologische Sicherung und das Staging sollen so erfolgen, wie in Kapitel 5.1 beschrieben. Pat. in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0), die an einem epitheloiden Mesotheliom im lokalisierten Stadium I-IIIa erkrankt sind, kann bei ausreichender pulmonaler Funktionalität eine (e)PD entweder nach neoadjuvanter Chemotherapie oder primär und gefolgt von adjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed angeboten werden.

In diesem Zusammenhang sollte darauf hingewiesen werden, dass die neoadjuvante Chemotherapie von 4 Zyklen Platinkombination meist deutlich besser appliziert werden kann als eine adjuvante Therapie nach (e)P/D, bei der meist die Dosisdichte aufgrund von postoperativen Einschränkungen reduziert werden muss. Andererseits ist zu bedenken, dass die postoperative Erholungszeit nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie in der Regel deutlich verlängert ist. Eine zum Zeitpunkt der Leitlinienverfassung noch nicht ausgewertete EORTC-Studie (NCT02436733) vergleicht eine neoadjuvante mit einer adjuvanten Applikation.

Das Therapieziel der Kombination aus chirurgischer Zytoreduktion und Systemtherapie ist die möglichst lange Krankheitskontrolle bei guter Lebensqualität. Ein formell kurativer Therapieansatz mit einer radikalen (R0) Tumorresektion ist bei einem malignen Pleuramesotheliom prak-

tisch nicht möglich. In Einzelfällen können lange progressionsfreie Verläufe >10 Jahre erreicht werden, im Langzeitverlauf kommt es jedoch praktisch immer zu einem meist lokalen Rezidiv. Abhängig von Lokalisation und Ausdehnung des Rezidivs können dann ggf. erneut lokaltherapeutische Ansätze in Kombination mit einer Systemtherapie angeboten werden.

Das therapeutische Konzept sollte in einer interdisziplinären Konferenz in einer mit der Therapie von Pleuramesotheliomen erfahrenen Einrichtung erfolgen, idealerweise in einem DKG-zertifizierten Lungenkrebszentrum mit Mesotheliom-Einheit.

6.1.2 Erstlinientherapie bei nicht-epitheloider Histologie und bei epitheloider Histologie in nicht-resezierbaren oder rezidierten Stadien

In der nicht-resezierbaren Situation und/oder bei Vorliegen einer *nicht-epitheloiden* Histologie ist eine Therapie bestehend aus der Kombination der Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab als der aktuelle Erstlinienstandard anzusehen. Die Checkpoint-Inhibitorkombination zeigte in der randomisierten Phase III-Studie CheckMate743 bei Pat. mit *nicht-epitheloider* Histologie im Vergleich zu Cisplatin/Carboplatin und Pemetrexed eine signifikante Überlegenheit im Gesamtüberleben mit Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 9,3 Monate (18,1 vs. 8,8 Monate; HR: 0,46) [37]. Bei Pat. mit epitheloider Histologie war das mittlere Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Therapie mit Cisplatin/Carboplatin und Pemetrexed tendenziell, aber nicht statistisch signifikant, besser und betrug 18,7 Monate im Checkpoint-Inhibitor-Arm und 16,5 Monate im Chemotherapie-Arm (HR: 0,86). Für das gesamte Patientenkollektiv war das mittlere Gesamtüberleben mit 18,1 vs. 14,1 (HR: 0,74; p-Wert = 0,002) Monaten im Immuntherapie-Arm ebenfalls länger als im Chemotherapie-Arm. Unabhängig vom histologischen Subtyp profitierten in einer retrospektiven Subgruppenanalyse Pat. mit einer PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf der Tumoroberfläche (TPS) stärker von der Immuntherapiekombination als Pat. mit einer PD-L1 Expression von $< 1\%$ TPS (PD-L1 $\geq 1\%$ TPS: mittleres Gesamtüberleben 18,0 vs. 13,3 Monate (HR: 0,69); PD-L1 $< 1\%$ TPS: mittleres Gesamtüberleben 17,3 vs. 16,5 Monate (HR: 0,94)). Aufgrund des retrospektiven Charakters der Subgruppenanalyse und der geringen Fallzahl wird eine Therapieentscheidung aufgrund des PD-L1-Status nicht empfohlen.

Das mittlere progressionsfreie Überleben war beim gesamten Patientenkollektiv in beiden Studienarmen vergleichbar (6,8 Monate im Immuntherapie-Arm und 7,2 Monate im Chemotherapie-Arm (HR: 1,00)). Allerdings kam es in den ersten 6 Monaten im Checkpoint-Inhibitor-Arm häufiger zu Progressen als im Chemotherapie-Arm [37].

Die mittlere Dauer des Therapieansprechens betrug im gesamten Patientenkollektiv 11,0 Monate im Checkpoint-Inhibitor-Arm und 6,7 Monate im Chemotherapie-Arm, so dass Pat. von einem Ansprechen auf die Checkpoint-Inhibitortherapie länger profitierten. In beiden Studienarmen war die objektive Ansprechrates vergleichbar mit 40% im Checkpoint-Inhibitor-Arm und 43% im Chemotherapie-Arm.

Im Rahmen der CheckMate743-Studie zeigten sich im Checkpoint-Inhibitor-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm eine bessere Kontrolle von den krankheitsassoziierten Symptomen Anorexie (HR: 0,51), Fatigue (HR: 0,43), Schmerz (0,55), Dyspnoe (HR: 0,75) und Husten (HR: 0,78) und eine bessere generelle Lebensqualität gemessen in den standardisierten Fragebögen LCSS-Meso ASBI (HR: 0,52) und LCSS-Meso 3-IGI (HR: 0,61) [38].

Da die Studie den primären Endpunkt (Verbesserung des Gesamtüberlebens in der gesamten Studienpopulation) erreichte, Pat. von der Möglichkeit eines länger anhaltenden Therapieansprechens profitieren können und die Symptomkontrolle und Lebensqualität im Checkpoint-Inhibitor-Arm vorteilhafter war, kann eine Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab als *mögliche* Therapieoption für beide histologische Subtypen *angedacht* werden. Bei Pat. mit einem hohen

Therapie- und Remissionsdruck und epitheloider Histologie sollte jedoch aufgrund der oben dargestellten Daten eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed weiterhin als Therapiestandard eingesetzt werden [33]. Ebenso sollen Pat. mit einer Kontraindikation gegen eine Checkpoint-Inhibitortherapie ebenfalls Cisplatin und Pemetrexed, falls hiergegen keine Kontraindikationen vorliegen, als Erstlinientherapie erhalten [33].

Bei Pat. mit sehr signifikanten Komorbiditäten, einem sehr stark reduziertem Allgemeinzustand oder Ablehnung der Therapie durch den Pat., kann es im Rahmen einer gemeinsamen, individuellen Entscheidung von Pat. und Therapeuten angemessen sein, keine aktive Tumorthherapie durchzuführen, sondern lediglich ein rein palliatives Konzept des „Best Supportive Care“ zu verfolgen. Dies ist jedoch immer eine individuelle Entscheidung, für die aufgrund mangelnder randomisierter Daten keine allgemeingültigen Empfehlungen gegeben werden können.

6.1.3 Systemische Therapieoptionen der zweiten und weiteren Linien

Zum Zeitpunkt dieser Leitlinienverfassung existieren keine ausgewerteten Phase II- oder III-Studien zu Therapieoptionen nach einem Progress unter einer Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren.

Für Patienten, die als Erstlinientherapie in der nicht-operablen Krankheitssituation keine Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab erhalten haben, sollte aufgrund der insgesamt guten Daten der CheckMate743 Studie [37], bei Fehlen von Kontraindikationen, eine Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab im Rahmen eines „Off-Label-Use“ angedacht werden. Für die Sicherung der Kostenübernahme ist ein Antrag beim Kostenträger erforderlich.

Bei Progress während/nach einer Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab sollte eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed für bis zu sechs Zyklen appliziert werden, für die in der Erstlinientherapie ein mögliches Gesamtüberleben von 12,1 Monaten beschrieben ist [33], siehe Kapitel 6.1.1. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed zeigte in einer randomisierten Phase II-Studie (CALGB 30901) keinen klinisch relevanten oder statistisch signifikanten Vorteil im progressionsfreien oder im Gesamtüberleben [39] und kann aktuell nicht empfohlen werden. Eine Switch-Erhaltungstherapie (Switch Maintenance) mit Gemcitabin nach einer Erstlinientherapie mit Platin und Pemetrexed zeigte im Vergleich zu Best Supportive Care eine Verlängerung des mittleren progressionsfreien Überlebens von 3,2 auf 6,2 Monate (HR: 0,44; p-Wert <0,0001) [40]. Die Daten für eine generelle Empfehlung einer Switch-Erhaltungstherapie mit Gemcitabin sind aktuell jedoch noch nicht belastbar genug.

Eine Re-Exposition mit Pemetrexed beim Progress zeigte bei Pat. mit einem Therapieansprechen von mindestens 6 Monaten auf eine Erstlinientherapie mit Platin und Pemetrexed in einer multizentrischen retrospektiven Analyse eine Krankheitskontrollrate von 66% mit einer Reduktion von Schmerzen bei 43% der Pat., einer Zeitdauer bis zum Progress von 5,1 Monaten und einem Gesamtüberleben von 13,6 Monaten [41]. Eine andere multizentrische, retrospektive Analyse von Zucali et al. zeigte für mit Pemetrexed vorbehandelte Pat. bei einer erneuten Therapie mit Pemetrexed eine Krankheitskontrollrate von 70,7%, ein progressionsfreies Überleben von 6,2 Monaten und ein Gesamtüberleben von 10,6 Monaten [42]. Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse erhielten mit Pemetrexed vorbehandelte Pat. ebenfalls eine Zweitlinientherapie, bestehend aus Pemetrexed und einem Platinderivat [42]. Die Patientengruppe, die mit Platin und Pemetrexed re-therapiert worden war, erreichte im Vergleich zu den mit Pemetrexed als Einzelsubstanz behandelten Pat. ein längeres mittleres Gesamtüberleben (13,4 vs. 4,2 Monaten; p-Wert <0,001) und ein längeres mittleres progressionsfreies Überleben (6,4 vs. 2,4 Monate; p-Wert = 0,003).

Eine Fallserie mit vier Pat., die mit Platin und Pemetrexed in der Erstlinientherapie behandelt worden waren, beschrieb für diese Pat. im Rahmen einer Re-Therapie mit Platin und Pemetrexed eine partielle Remission und dreimal eine stabile Erkrankung [43].

Eine andere Fallserie beschrieb an vier vergleichbaren Pat. im Falle eines Ansprechens auf die Re-Therapie mit Platin und Pemetrexed ein progressionsfreies Überleben von 5,0 und 8,2 Monaten [44]. Eine einarmige Beobachtungsstudie zeigte an 31 Pat., die u.a. mit Platin und Pemetrexed (16 Pat.) re-behandelt worden waren (zweite oder höhere Therapielinie) ein mittleres Gesamtüberleben von 10,5 Monaten und ein mittleres progressionsfreies Überleben von 3,8 Monaten [45]. Die Dauer des progressionsfreien und Gesamtüberlebens korrelierte mit der Dauer des Ansprechens auf die Erstlinientherapie mit Platin und Pemetrexed [45].

Somit kann bei Pat., die auf eine Therapie mit Platin und Pemetrexed eine Ansprech- oder Krankheitsstabilisierungsdauer von mindestens 6 Monaten erreicht hatten, bei einem Progress eine Re-Exposition von Pemetrexed als Monosubstanz oder in Kombination mit einem Platinderivat durchgeführt werden. Hierbei sollte die Entscheidung, ob die Behandlung als Mono- oder Kombinationstherapie durchgeführt wird, von dem Vorliegen von Nebenwirkungen aus der vorherigen Therapielinie, z. B. Polyneuropathie oder Hypakusis, sowie von Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand der Pat. abhängig gemacht werden.

Bei Pat., die unter einer Therapie mit Platin und Pemetrexed ein Therapieansprechen oder eine Krankheitsstabilisierung mit einer Dauer von weniger als 6 Monaten erreicht haben, oder die aufgrund von Kontraindikationen keine Therapie mit Pemetrexed erhalten können, sollte eine Therapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin als Monotherapie oder in Kombination durchgeführt werden [46, 47, 48, 49, 50,51]. Der Vor- oder Nachteil einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie ist nicht durch randomisierte Daten belegt.

In der randomisierten Phase 2 Studie VIM erbrachte orales Vinorelbin und aktive Symptomkontrolle im Vergleich zu aktiver Symptomkontrolle einen statistisch signifikanten Vorteil des progressionsfreien Überlebens von 4,2 versus 2,8 Monaten [HR 0,60; p = 0.002)] [50].

Für Vinorelbin ist in zwei retrospektiven Analysen in der zweiten oder höheren Therapielinie ein mittleres progressionsfreies Überleben von 1,7 und 2,3 Monaten beschrieben und ein mittleres Gesamtüberleben von 5,4 und 6,2 Monaten dokumentiert worden [46, 47].

Eine Monotherapie mit Gemcitabin in der zweiten oder weiter fortgeschrittenen Therapielinie erbrachte in einer retrospektiven Analyse ein progressionsfreies Überleben von 1,6 Monaten und ein mittleres Gesamtüberleben von 4,9 Monaten [46].

Die randomisierte Phase II-Studie RAMES verglich in der Zweitlinientherapie Gemcitabin plus Placebo mit einer Therapie bestehend aus Gemcitabin und dem anti-VEGF Antikörper Ramucirumab [48]. In dieser Studie betrug das mittlere Gesamtüberleben für Gemcitabin und Placebo 7,5 Monate im Vergleich zu 13,8 Monaten im Gemcitabin und Ramucirumab Studienarm (HR: 0,71; p-Wert 0,028). Im Gemcitabin und Ramucirumab Studienarm betrug das mittlere progressionsfreie Überleben 8,3 Monate verglichen mit 6,6 Monaten im Gemcitabin und Placebo Studienarm (HR: 0,79; p-Wert= 0,12).

Zum Zeitpunkt dieser Leitlinienverfassung besteht allerdings keine Zulassung für Ramucirumab beim Pleuramesotheliom in Deutschland, Österreich und der Schweiz (Off-Label-Use).

Die randomisierte Phase III Studie ETOP9-15 (PROMISE-Meso trial) verglich einen Chemotherapie-Arm, in dem entweder eine Therapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (Auswahl durch den Prüfarzt) verabreicht wurde, mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab [51]. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug im Gemcitabin- oder Vinorelbin-Arm 3,4 Monate verglichen mit 2,5 Monaten im Pembrolizumab-Arm (HR: 1,06; p-Wert= 0,76). Im Gemcitabin oder Vinorelbin-Arm wurde ein mittleres Gesamtüberleben von 12,4 Monaten verglichen mit 10,7 Monaten im Pembrolizumab-Arm (HR: 1,12; p-Wert = 0,59) berichtet.

Für die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin sind Wirksamkeiten beim Pleuramesotheliom in der nicht-resezierbaren Situation beschrieben [52, 53, 54, 55]. Aufgrund von wirksameren Substanzen mit einer besseren Studienlage werden Doxorubicin oder Epirubicin heute, wenn überhaupt, im klinischen Alltag erst in fortgeschrittener Therapiesituation nach Versagen von Checkpoint-Inhibitoren, Platinderivaten mit Pemetrexed, Gemcitabin und Vinorelbin als Monotherapie verabreicht.

Doxorubicin zeigte in zwei Phase III-Studien in der Erstlinientherapie ein mittleres Gesamtüberleben von 8,2 und 10 Monaten [52, 53]. Epirubicin zeigte in zwei einarmigen Phase II-Studien in der Erstlinientherapie ein mittleres Gesamtüberleben von 7,5 und 10 Monaten sowie eine Ansprechrate von 5% und 15% [54, 55].

Aufgrund der begrenzten Wirksamkeit der Therapieoptionen in der Zweit- und späteren Therapielinie beim Pleuramesotheliom wird generell der Einschluss der Pat. in klinische Studien empfohlen.

6.1.3.1 Ergänzung der systemischen Therapie mit Tumor Treating Fields (TTF)

Tumor Treating Fields sind eine nicht-invasive Technologie, die über lokale Arrays auf der Körperoberfläche wechselnde elektrische Felder mit einer Feldstärke von ca. 150kHz in den Bereich des Pleuramesothelioms appliziert. Dadurch wird in Tumorzellen der Spindelapparat während der Mitose gestört. Der Zellzyklus gesunder Zellen wird von den TTF i.d.R. kaum beeinträchtigt. Die Geräte haben in Deutschland ein CE-Zertifikat erhalten. In einer einarmigen Phase II-Studie (Stellar) konnte bei Pat. mit inoperablem Pleuramesotheliom durch TTF in Kombination mit einer Erstlinientherapie bestehend aus Cis-/Carboplatin und Pemetrexed ein medianes Gesamtüberleben von 18,2 Monaten erreicht werden [56]. Die häufigsten Nebenwirkungen, die durch die Applikation von TTF in der Studie dokumentiert wurden, waren Hautirritationen [56].

Zum Zeitpunkt der Leitlinienverfassung ist die Kostenübernahme durch die Kostenträger nicht geklärt, jedoch können Pat. eine Therapie mit TTFelds zusätzlich zu einer Systemtherapie im Rahmen der Registerstudie TIGER Meso (NCT05538806) erhalten.

Aufgrund der aktuell eher dünnen Datenlage kann noch keine eindeutige Empfehlung zur Position der TTF im aktuellen multidisziplinären therapeutischen Spektrum gegeben werden.

6.2 Operation/chirurgische Verfahren

Chirurgische Verfahren kommen zur Diagnosestellung (siehe Kapitel 5.1) und bei der Therapie von Pat. mit epitheloidem Subtyp in gutem Allgemeinzustand in frühen Stadien zum Einsatz. Liegt ein nicht-epitheloides Pleuramesotheliom vor, so sollten chirurgische Verfahren außerhalb der Diagnostik auf individuelle Konzepte nach interdisziplinärem Tumorboardbeschluss an einem erfahrenen Zentrum beschränkt bleiben. Therapeutische chirurgische Eingriffe sollen in Form von erweiterter Pleurektomie und Dekortikation ((e)PD) erfolgen. Die Indikation für ausgedehnte chirurgische Verfahren wie z.B. die extrapleurale Pneumonektomie (EPP) soll individuell, interdisziplinär unter Berücksichtigung von relevanten Komorbiditäten gestellt werden. Die Indikation zur chirurgischen Therapie soll durch ein interdisziplinäres Tumorboard gestützt sein und an erfahrenen Zentren durchgeführt werden. Therapeutisch intendierte chirurgische Verfahren sollen von vier bis fünf Zyklen systemischer Therapie bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed in neoadjuvanter oder adjuvanter Applikation begleitet werden.

6.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist in palliativer Indikation beim Pleuramesotheliom effektiv und insbesondere bei einer Tumorinfiltration der Wirbelsäule von hoher klinischer Bedeutung. Sie sollte rechtzeitig vor Auftreten einer spinalen Symptomatik durchgeführt werden. In größeren retrospektiven und einer prospektiven Studie fanden sich partielle Remissionen der Schmerzsymptomatik bei ca. 50% der Patienten schon ab 2 Wochen nach der Strahlentherapie [57, 58]. Effektive Dosierungen sind 10-12 x 3 Gy pro Fraktion, 5 Fraktionen pro Woche, oder 4 Gy pro Fraktion bis zu einer Gesamtdosis von mindestens 20 Gy. Objektive Größenrückbildungen von Pleuramesotheliommanifestationen im Sinne einer partiellen Remission nach Recist wurden bei 45% der Patienten bei einer Dosierung von 12 x 3 Gy pro Woche oder einer höheren effektiven Dosis gefunden [57, 59]. Bei sarkomatoiden Pleuramesotheliomen wurden einerseits geringere Ansprechraten als bei epitheloiden Mesotheliomen gefunden [60]. Andererseits wurde über eine besondere Effektivität der Strahlentherapie beim biphasischen Pleuramesotheliom mit einem hohen Anteil an sarkomatoider Komponente berichtet [60].

Der Einsatz der Strahlentherapie bei Oligoprogression in bis zu 3 Lokalisationen nach Erstlinientherapie wurde in retrospektiven Studien untersucht. Diese fokale Strahlentherapie, häufig in stereotaktischer Technik durchgeführt, resultiert bei ausreichender Dosierung in lokalen Tumorkontrollraten von 75% nach einem Jahr, so dass der Einsatz bei umschriebener Oligoprogression als individuelle Behandlungsoption im Einzelfall empfohlen werden kann [61, 62].

In jüngerer Zeit wurde die Strahlentherapie des ipsilateralen Pleuraraumes nach Pleurektomie/Dekortikation in intensitätsmodulierter Technik unter Einhaltung strikter Dosis-Volumengrenzwerte für die Lunge untersucht [63, 64]. In einer randomisierten italienischen Studie mit 108 Patienten wurde ein Überlebensvorteil beim frühen Einsatz der Pleuraraumbestrahlung bis 50 Gy in konventioneller Fraktionierung nach Pleurektomie/Dekortikation und Chemotherapie im Vergleich zur palliativen kleinvolumigen Strahlentherapie gefunden. Alle Patienten dieser Studie hatten postoperativ noch einen makroskopischen Resttumor, auf den zusätzlich ein Boost bis 60 Gy in simultan integrierter Technik appliziert wurde. Fernmetastasen und kontralaterale mediastinale Lymphknoten waren ein Ausschlusskriterium für diese Studie [67]. Die Pleuraraumbestrahlung stellte sich in erfahrenen Zentren als sicher durchführbar heraus. Vor einem breiteren Einsatz dieser anspruchsvollen Technik außerhalb von klinischen Studien sollten jedoch die Ergebnisse der randomisierten NRG-Oncology Group Studie (NRG-LU-006) zu dieser Methode abgewartet werden.

Da die EPP zunehmend zurückhaltender eingesetzt wird, hat die Strahlentherapie des befallenen Hemithorax zusätzlich zur EPP nur noch ein geringes Potential. Sie kann postoperativ nach makroskopisch kompletter Resektion eingesetzt werden, sollte aber nur in erfahrenen Zentren unter strikter Einhaltung der Toleranzen für die umgebenden Organe durchgeführt werden. In einer einarmigen Phase 2-Studie (SMART) [65] erhielten 96 Patienten mit histologisch gesichertem, resezierbarem, bisher unbehandeltem Pleuramesotheliom eine Strahlentherapie des Hemithorax mit 25 Gy (Boost von Risikoarealen mit 5 Gy) gefolgt von einer EPP. Im Falle eines Lymphknotenbefalls wurde eine adjuvante Chemotherapie angeboten. 49% der Patienten erlitten innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation eine Nebenwirkung des Grades 3-4. Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz von Fernrezidiven lag bei 63,3%.

Früher wurde die Strahlentherapie der Zugangswege nach Thorakotomie, Thorakoskopie, oder Einlage größerer Pleuradrainagen häufiger durchgeführt. Die Inzidenz der Implantationsmetastasen in den Zugangswegen beträgt jedoch nach neueren prospektiven Studien jedoch nur etwa 15% nach 18 Monaten. Bei den hohen konkurrierenden Risiken einer Tumorprogression an anderen Stellen war der Nutzen einer additiven Strahlentherapie der Zugangswege in den durchgeführten randomisierten Studien verschwindend, so dass deren Einsatz nicht empfohlen wird.

6.4 Medikamentöse Tumorthherapie

6.4.1 Substanzen in alphabetischer Reihenfolge

6.4.1.1 Bevacizumab

Bevacizumab verbesserte als Erstlinientherapie in Kombination mit **Cisplatin** und **Pemetrexed** im Vergleich mit Cisplatin und Pemetrexed ohne Bevacizumab in einer Phase 3-Studie das Gesamtüberleben von Patienten mit nicht-resezierbarem Pleuramesotheliom um 2,7 Monate (18,8 vs. 16,1 Monaten; HR: 0,77, $p = 0,0167$) [66].

In einer retrospektiven Single-Center Analyse verbesserte die Hinzunahme von Bevacizumab zur Induktionschemotherapie mit Platin und Pemetrexed bei Patienten mit resezierbarem Pleuramesotheliom im Vergleich zur Induktionstherapie mit Platin und Pemetrexed die Gesamtansprechrate nach mRECIST signifikant ($p = 0,046$) [67]. Bevacizumab ist in dieser Indikation nicht für die EU zugelassen.

6.4.1.2 Carboplatin

Bei klaren Kontraindikationen gegen Cisplatin kann Carboplatin in der neoadjuvanten, adjuvanten oder palliativen Situation appliziert werden, siehe ggf. Kapitel 6.1.1 und Kapitel 6.1.3 [36]. Mögliche Kombinationspartner sind **Pemetrexed**, Vinorelbin oder Gemcitabin. Bei einer Kombination mit Gemcitabin ist der ausgeprägte myelotoxische Effekt mit erhöhtem Risiko für höhergradige Anämien und Thrombozytopenien zu beachten. Häufige Nebenwirkungen von Carboplatin sind Nausea und Emesis, sowie Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie.

6.4.1.3 Cisplatin

Cisplatin stellt in Kombination mit **Pemetrexed** in der neoadjuvanten oder adjuvanten Situation den bisherigen Therapiestandard dar, siehe Kapitel 6.1.1 [30]. In der nicht-resezierbaren Situation kann bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Checkpoint-Inhibitoren oder bei epitheloider Histologie und Remissionsdruck die Kombination von Cisplatin und Pemetrexed als Erstlinientherapie erfolgen [33], bzw. nach Progress unter einer Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren als Zweitlinientherapie appliziert werden, siehe ggf. Kapitel 6.1.3 [33]. In der nicht-resezierbaren Situation konnte mit Cisplatin als Monosubstanz ein mittleres Gesamtüberleben von 9,3 Monaten bzw. von 12,1 Monaten in Kombination mit Pemetrexed und eine Ansprechrate von 16,7% (Monosubstanz) bzw. 41,3% (in Kombination mit Pemetrexed) erreicht werden [33]. Häufige Nebenwirkungen von Cisplatin sind Nausea und Emesis, sowie Anämie, Thrombopzytoenie und Leukozytopenie. Auch besteht das Risiko für neurologische Nebenwirkungen wie z.B. Hypakusis und Polyneuropathie. Aufgrund von potentiellen nephrologischen Nebenwirkungen ist unter der Therapie die Nierenfunktion zu überwachen und auf eine ausreichende Hydrierung während der Applikation zu achten. Ggf. kann die Verträglichkeit durch Applikation einer Split-Dosierung (2-3 geteilte Gaben), wie durch Studien beim **Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom** belegt, verbessert werden.

6.4.1.4 Doxorubicin

Das Anthrazyklin **Doxorubicin** zeigte in zwei randomisierten Phase III Studien in der Erstlinientherapie ein mittleres Gesamtüberleben von 8,2 und 10 Monaten [52, 53]. Aufgrund von wirksameren Substanzen mit einer besseren Studienlage wird Doxorubicin heute, wenn überhaupt, im klinischen Alltag erst in fortgeschrittener Therapiesituation nach Versagen von Checkpoint-Inhibitoren, Platinderivaten und Gemcitabin und Vinorelbin als Monotherapie verabreicht. Häufige

Nebenwirkungen sind Nausea und Emesis, sowie Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie. Ebenso ist eine kardiale Toxizität eng zu monitoren. Aufgrund von Gewebsnekrosen bei Paravasaten ist bei Verabreichung auf einen sicher liegenden venösen Zugang zu achten. Bezüglich der Notfallintervention bei Paravasaten.

6.4.1.5 Epirubicin

Das Anthrazyklin Epirubicin zeigte in zwei einarmigen Phase II-Studien in der Erstlinientherapie ein mittleres Gesamtüberleben von 7,5 und 10 Monaten sowie eine Ansprechrates von 5% und 15% [54, 55].

Aufgrund von wirksameren Substanzen mit einer besseren Studienlage wird Epirubicin heute, wenn überhaupt, im klinischen Alltag erst in fortgeschrittener Therapiesituation nach Versagen von Checkpoint-Inhibitoren, Platinderivaten und Gemcitabin und Vinorelbin als Monotherapie verabreicht. Häufige Nebenwirkungen sind Nausea und Emesis, sowie Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie. Ebenso ist eine kardiale Toxizität eng zu monitoren. Aufgrund von Gewebsnekrosen bei Paravasaten ist bei Verabreichung auf einen sicher liegenden venösen Zugang zu achten. Bezüglich der Notfallintervention bei Paravasaten siehe Leitlinien des Paravasatmanagements. Epirubicin ist in dieser Indikation für die EU nicht zugelassen.

6.4.1.6 Gemcitabin

Gemcitabin kann als Monosubstanz oder in Kombination mit Platinderivaten oder Vinorelbin in der Zweitliniensituation oder in einer späteren Therapielinie verabreicht werden, Kapitel 6.1.3. Als Monotherapie in der Zweit- und höheren Therapielinie konnte mit Gemcitabin ein mittleres Gesamtüberleben von 4,9 - 12,4 Monaten erreicht werden [46, 47, 48], siehe Kapitel 6.1.3. Häufige Nebenwirkungen von Gemcitabin sind Nausea und Emesis, sowie Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie.

6.4.1.7 Ipilimumab

Zusammen mit Nivolumab ist der anti-CTLA4-Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab in der nicht-resezierbaren Krankheitssituation als systemische Erstlinientherapie zugelassen. Hier zeigte Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab eine Verlängerung des mittleren Gesamtüberleben von 4 Monaten im Vergleich zu einer Kombinationstherapie aus Platin und Pemetrexed (18,1 vs. 14,1 Monate (HR: 0,74; p-Wert = 0,002) [37]. Bzgl. eines differenzierten Einsatzes und Studiendaten, siehe Kapitel 6.1.2. Häufige Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren sind Fatigue, Pruritus, Hypo- oder Hyperthyreose und Diarrhoen. Daneben kann es in selteneren Fällen zu autoimmun-entzündungsreaktionen wie z.B. Pneumonitis, Kolitis, Nephritis, Hepatitis, Hypophysitis, Myositis, Kardiomyopathie und Arthralgien kommen.

6.4.1.8 Nivolumab

Nivolumab ist ein anti-PD-1-Checkpoint-Inhibitor. Daten zu zugelassenen Anwendungsgebieten, Studiendaten und möglichen Nebenwirkungen sind in Kapitel 6.4.1.7 Ipilimumab und Kapitel 6.1.2. dargestellt Als Monotherapie besteht zum Zeitpunkt dieser Leitlinienverfassung keine Zulassung. Für die Sicherung der Kostenübernahme ist ein Antrag beim Kostenträger (Unfallversicherungsträger bzw. Krankenversicherung) erforderlich.

6.4.1.9 Pemetrexed

Pemetrexed kann neoadjuvant oder adjuvant in Kombination mit einem Platinderivat verabreicht werden [33]. Ebenso kann es in der nicht-resezierbaren Situation in Kombination mit einem Platinderivat oder als Monotherapie bei Kontraindikationen appliziert werden [33, 39], siehe Kapitel 6.1.3. In der nicht-resezierbaren Situation verbesserte die Hinzunahme von Pemetrexed zu Cisplatin gegenüber einer Monotherapie mit Cisplatin das mittlere Gesamtüberleben von 9,3 auf 12,1 Monate sowie des progressionsfreien Überlebens von 5,1 vs. 3,9 Monate und führte zu einer Ansprechrquote von 41,3% vs. 16,7% [33], siehe Kapitel 6.1.1 und Kapitel 6.1.3.

Auf eine supportive Begleitmedikation mit Folsäure und Vitamin B12 ist gemäß der Zulassung zu achten. Mögliche Nebenwirkungen sind Nausea und Emesis, sowie Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Stomatitis, Mukositis und renale Schädigung.

6.4.1.10 Vinorelbin

Ist ein Vincaalkaloid und kann in der Zweitliniensituation oder in einer späteren Therapielinie als Monotherapie oder in Kombination Gemcitabin appliziert werden, siehe Kapitel 6.1.3. Vinorelbin kann als Monotherapie in der Zweit- und höheren Therapielinie ein mittleres Gesamtüberleben von 5,4-12,4 Monaten erreichen (46, 47, 49,50), siehe Kapitel 6.1.3. Häufige Nebenwirkungen von Vinorelbin sind Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Polyneuropathie. Aufgrund von Gewebnekrosen bei Paravasaten ist bei Verabreichung auf einen sicher liegenden venösen Zugang zu achten. Bezüglich der Notfallintervention bei Paravasaten siehe Leitlinien des Paravasatmanagements.

7 Rehabilitation

Nach Abschluss einer kurativ intendierten oder palliativen Therapie kann bei Fehlen von Zeichen für ein Rezidiv/Progress und nicht akut bestehender Therapieindikation eine Rehabilitationsmaßnahme zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit – besonders der kardio-pulmonalen Funktionsleistung – und von möglichen Therapienebenwirkungen durchgeführt werden. Die Rehabilitationsmaßnahme ist bei dem entsprechenden Kostenträger zu beantragen, entweder Unfallversicherungsträger oder Krankenkasse.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Während einer systemischen Therapie sollen alle 6-8 Wochen radiologische Kontrollen des Therapieerfolges mit CT-Thorax/Abdomen erfolgen. Pat., die eine Resektion des Pleuramesothelioms erhalten haben, sollten nach Abschluss der Therapie alle drei Monate, für eine Dauer von zwei Jahren, eine Nachsorge mit CT-Thorax/Abdomen erhalten. Danach kann das Intervall je nach Risikokonstellation individuell auf sechs Monate verlängert werden.

9 Literatur

1. Galateau-Salle G, Churg A, Roggli V, Travis WD on behalf of the World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. J Thorac Oncol 11:142-154, 2016. DOI:10.1016/j.jtho.2015.11.005
2. Beasley MB, Galateau-Salle F, Dacic S: Pleural mesothelioma classification update. Virchows Arch 478:59-72, 2021. DOI:10.1007/s00428-021-03031-7

3. Lehnert M, Kraywinkel K, Heinze E et al.: Incidence of malignant mesothelioma in Germany 2009–2013. *Cancer Causes Control* 28, 97–105, 2017. DOI:10.1007/s10552-016-0838-y
4. DGUV-Statistiken für die Praxis, Aktuelle Zahlen und Zeitreihen aus der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung <https://publikationen.dguv.de/widg>
5. Krebs in Deutschland Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch Institut https://www.krebsdaten.de/krebs/de/content/publikationen/krebs_in_deutschland/kid_2019/kid_2019_c45_mesotheliom
6. Attanoos RL, Churg A, Galleateau-Salle F et al.: Malignant-mesothelioma and its non asbestos causes. *Arch Pathol Lab Med* 142:753–760, 2018. DOI:10.5858/arpa.2017-0365-RA
7. Carbone M, Yang H, Pass HI et al.: BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer* 13:153-159, 2013. DOI:10.1038/nrc3459
8. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Hrsg.: Nationales Asbest-Profil Deutschland. Dortmund, Berlin, Dresden; BAUA, 2015. Verfügbar über: <http://www.baua.de/dok/6549238>
9. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Hrsg. Faserjahre. Berlin; DGUV, 2013. Verfügbar über: <https://publikationen.dguv.de/forschung/ifa/ifa-report/2757/faserjahre-bk-report-1/2013>
10. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E: The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 79:666-672, 1999. DOI:10.1038/sj.bjc.6690105
11. Allen LP, Baez J, Stern MEC, Takahashi K, George F: Trends and the Economic Effect of Asbestos Bans and Decline in Asbestos Consumption and Production Worldwide. *Int J Environ Res Public Health* 15:531, 2018. DOI:10.3390/ijerph15030531
12. Bundesministerium für Arbeit: Bekanntmachung vom 8.11.1993. *Bundesarbeitsbl.* 167:1994
13. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Hrsg. Empfehlung für die Begutachtung asbestbedingter Berufskrankheiten - Falkensteiner Empfehlung. Berlin; DGUV, 2011. Verfügbar über: <https://publikationen.dguv.de/versicherungleistungen/berufskrankheiten/2459/empfehlung-fuer-die-begutachtung-asbestbedingter-berufskrankheiten-falkensteiner-empfehlung>
14. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Hrsg.: Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Berlin; DGUV, 2012 Verfügbar über: <https://publikationen.dguv.de/zahlen-fakten/schwerpunkt-themen/2562/beruflich-verursachte-krebserkrankungen>
15. Schneider, DGUV, pers. Mitteilung
16. https://www.dguv-vorsorge.de/vorsorge/nachgehende_vorsorge/organisation/gvs/index.jsp
17. Johnen G, Burek K, Raiko I et al.: Prediagnostic study into a prospective cohort of asbestos-exposed workers. *Sci Rep* 8: 14321, 2018. DOI:10.1038/s41598-018-32315-3
18. Hasegawa S: Early mesothelioma revisited. *Int J Clin Oncol* 17: 30-32, 2012. DOI:10.1007/s10147-011-0365-5
19. Bertoglio P, Ambrogi MC, Chella A et al.: Is less also better? A single-institution experience on treatment of early stage malignant pleural mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 43: 1365-1371, 2017. DOI:10.1016/j.ejso.2017.02.010
20. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C et al.: A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol* 17: 270-275, 2006. DOI:10.1093/annonc/mdj073

21. Flores RM, Pass HI, Seshan VE et al.: Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135: 620-626, 626.e1-3, 2008. DOI:[10.1016/j.jtcvs.2007.10.054](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.054)
22. Pass HI, Giroux D, Kennedy C et al.: Supplementary prognostic variables for pleural mesothelioma: a report from the IASLC staging committee. *J Thorac Oncol* 9: 856-864, 2014. DOI:[10.1097/JTO.000000000000181](https://doi.org/10.1097/JTO.000000000000181)
23. Aigner C, Brüning T, Eberhardt WEE et al.: The Current Therapy of Asbestos-Associated Malignant Pleural Mesothelioma - An Expert Consensus Paper. *Pneumologie* 75:776-794, 2021. DOI:[10.1055/a-1404-1562](https://doi.org/10.1055/a-1404-1562)
24. Hjerpe A, Abd Own S, Dobra K: Integrative approach to cytologic and molecular diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Trans Lung Canc Res* 9: 934-943, 2020. DOI:[10.21037/tlcr-2019-pps-10](https://doi.org/10.21037/tlcr-2019-pps-10)
25. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR et al.: Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:1364-1370, 2005. DOI:[10.1016/j.jtcvs.2004.10.034](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.10.034)
26. Plathow C, Staab A, Schmaehl A et al.: Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest Radiol* 43:737-744, 2008. DOI:[10.1097/RLI.0b013e3181817b3d](https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181817b3d)
27. Sugarbaker DJ, Richards WG, Bueno R: Extrapleural pneumonectomy in the treatment of epithelioid malignant pleural mesothelioma: novel prognostic implications of combined N1 and N2 nodal involvement based on experience in 529 patients. *Ann Surg* 260:577-580, discussion 580-582, 2014. DOI: [DOI:10.1097/SLA.0000000000000903](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000903)
28. Rice DC, Steliga MA, Stewart J et al.: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 88:862-868, discussion 868-869, 2009. DOI:[10.1016/j.athoracsur.2009.05.022](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.05.022)
29. Papotti, M., Nicholson, A.G., Dacic, S: Mesothelioma and Immunohistochemistry. In Yatabe Y, Borczuk AC, Cooper WA, et al (ed): *IASLC Atlas of Diagnostic Immunohistochemistry*, Denver, Colorado: IASLC 157- 166, 2020.
30. Nowak AK, Chansky K, Rice DC et al.: Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 11:2089-2099, 2016. DOI:[10.1016/j.jtho.2016.08.147](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.08.147)
31. Rice D, Chansky K, Nowak A et al.: Mesothelioma Domain of the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, advisory boards and participating institutions. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 11:2100-2111, 2016. DOI:[10.1016/j.jtho.2016.09.121](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.121)
32. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL et al.: IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, advisory boards, and participating institutions. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 11:2112-2119, 2016. DOI:[10.1016/j.jtho.2016.09.124](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.124)
33. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al.: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21:2636-2644, 2003. DOI:[10.1200/JCO.2003.11.136](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.136)

34. de Perrot M, Feld R, Cho BC et al.: Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 27:1413-1418, 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.17.5604](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5604)
35. Hasegawa S, Okada M, Tanaka F et al.: Trimodality strategy for treating malignant pleural mesothelioma: results of a feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation (Japan Mesothelioma Interest Group 0601 Trial). *Int J Clin Oncol* 21:523-530, 2016. [DOI:10.1007/s10147-015-0925-1](https://doi.org/10.1007/s10147-015-0925-1)
36. Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N et al.: Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Clin Lung Cancer* 11:30-35, 2010. [DOI:10.3816/CLC.2010.n.005](https://doi.org/10.3816/CLC.2010.n.005)
37. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 397:375-386, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(20\)32714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8)
38. Popat S, et al: iMig Conference Presentation No 370, 2021
39. Dudek AZ, Wang X, Gu L et al.: Randomized Study of Maintenance Pemetrexed Versus Observation for Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: CALGB 30901. *Clin Lung Cancer* 21:553-561.e1, 2020. [DOI:10.1016/j.ijssu.2020.09.052](https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.09.052)
40. Burgers JA et al.: Switch Maintenance Gemcitabine After First Line Chemotherapy In Patients With Malignant Mesothelioma; A Multicenter Open Label Phase; ESMO annual meeting 2019. [ESMO 2019 Congress | OncologyPRO](https://www.esmo.org/2019/abstracts/abstract-10000)
41. Bearz A, Talamini R, Rossoni G et al.: Re- challenge with pemetrexed in advanced mesothelioma: A multi-institutional experience. *BMC Res Notes* 5:482, 2012. [DOI:10.1186/1756-0500-5-482](https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-482)
42. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G et al.: Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: Results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 75:360-367, 2012. [DOI:10.1016/j.lungcan.2011.08.011](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.08.011)
43. Razak AR, Chatten KJ, Hughes AN: Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in malignant pleural mesothelioma (MPM): a second line treatment option. *Lung Cancer* 60(2):294-297, 2008. [DOI:10.1016/j.lungcan.2007.08.031](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.08.031)
44. Hayashi H, Okamoto I, Ichikawa Y et al.: Retreatment of recurrent malignant pleural mesothelioma with cisplatin and pemetrexed. *Int J Clin Oncol* 15:497-499, 2010. [DOI:10.1007/s10147-010-0064-7](https://doi.org/10.1007/s10147-010-0064-7)
45. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F et al.: Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 72:73-77, 2011. [DOI:10.1016/j.lungcan.2010.12.004](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.12.004)
46. Zauderer MG, Kass SL, Woo K, et al.: Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 84:271-274, 2014. [DOI:10.1016/j.lungcan.2014.03.006](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.03.006)
47. Zucali PA, Perrino M, Lorenzi E, et al.: Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 84: 265-270, 2014. [DOI:10.1016/j.lungcan.2013.11.011](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.11.011)
48. Pagano M. et al.: Randomized Phase II Study on Gemcitabine with or without Ramucirumab as second-line treatment for advanced Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) Results of Italian RAMES Study presented by ASCO Annual Meeting 2020. [Randomized phase II study on gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for](https://www.asco.org/2020/abstracts/abstract-10000)

[advanced malignant pleural mesothelioma \(MPM\): Results of Italian Rames Study. | Journal of Clinical Oncology \(ascopubs.org\)](#)

49. Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F et al.: Gemcitabine and vinorelbine as second-line or beyond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 19: 601-606, 2014. [DOI:10.1007/s10147-013-0619-5](#)
50. Fennell DA, Porter C, Lester J et al.: Active symptom control with or without oral vinorelbine in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (VIM): A randomised, phase 2 trial. *EClinicalMedicine* 48:101432, 2022. [DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101432](#)
51. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U et al.: A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol* 31:1734-1745, 2020. [DOI:10.1016/j.annonc.2020.09.009](#)
52. Vogelzang N, Taub R, Shin D. Phase III randomized trial of onconase (ONC) versus doxorubicin (DOX) in patients (Pts) with unresectable malignant mesothelioma (UMM): analysis of survival *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000:2274, 2000.
53. Porta C, Paglino C, Mutti L: Ranpirnase and its potential for the treatment of unresectable malignant mesothelioma. *Biologics* 2:601-609, 2008. [DOI:10.2147/btt.s2383](#)
54. Magri MD, Veronesi A, Foladore S et al.: Epirubicin in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II cooperative study. The North-Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE)--Mesothelioma Committee. *Tumori* 77:49-51, 1991. [DOI:10.1177/030089169107700112](#)
55. Mattson K, Giaccone G, Kirkpatrick A et al.: Epirubicin in malignant mesothelioma: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 10:824-828, 1992. [DOI:10.1200/JCO.1992.10.5.824](#)
56. Ceresoli GL, Aerts JG, Dziadziuszko R, et al.: Tumour Treating Fields in combination with pemetrexed and cisplatin or carboplatin as first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma (STELLAR): A multicentre, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 20:1702-1709, 2019. [DOI:10.1016/S1470-2045\(19\)30532-7](#). Erratum in: *Lancet Oncol* 21:e28016, 2020. [DOI:10.1016/S1470-2045\(20\)30015-2](#)
57. Jenkins P, Milliner R, Salmon C: Re-evaluating the role of palliative radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 47:2143-2149. [DOI:10.1016/j.ejca.2011.05.012](#)
58. MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, et al.: Is Radiotherapy Useful for Treating Pain in Mesothelioma?: A Phase II Trial. *J Thorac Oncol* 10:944-950, 2015. [DOI:10.1097/JTO.0000000000000499](#)
59. Fodor A, Fiorino C, Dell'Oca I et al.: PET-guided dose escalation tomotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Strahlenther Onkol* 187:736-743, 2011. [DOI:10.1007/s00066-011-2234-6](#)
60. Harling L, Kolokotroni SM, Nair A, et al.: Differential Survival Characteristics of Sarcomatoid Subtype in Biphasic Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 107:929-935, 2019. [DOI:10.1016/j.athoracsur.2018.09.019](#)
61. Schröder C, Opitz I, Guckenberger M et al.: Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) as Salvage Therapy for Oligorecurrent Pleural Mesothelioma After Multi-Modality Therapy. *Front Oncol* 26:9:961, 2019. [DOI:10.3389/fonc.2019.00961](#)
62. Ghirardelli P, Franceschini D, D'Aveni A, et al.: Salvage radiotherapy for oligo-progressive malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 152:1-6, 2021. [DOI:10.1016/j.lungcan.2020.11.022](#)

63. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR et al.: Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 34:2761-2768, 2016. DOI:[10.1200/JCO.2016.67.2675](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2675)
64. Trovo M, Relevant A, Polesel J et al.: Radical Hemithoracic Radiotherapy Versus Palliative Radiotherapy in Non-metastatic Malignant Pleural Mesothelioma: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109:1368-1376, 2021. DOI:[10.1016/j.ijrobp.2020.11.057](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.057)
65. Cho BCJ, Donahoe L, Bradbury PA et al.: Surgery for malignant pleural mesothelioma after radiotherapy (SMART): final results from a single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22:190-197, 2021. DOI:[10.1016/S1470-2045\(20\)30606-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30606-9)
66. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al.: French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT): Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387:1405-1414, 2016. DOI:[10.1016/S0140-6736\(15\)01238-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6)
67. Lauk O, Bruestle K, Neuer T et al.: The Impact on Outcome by Adding Bevacizumab to Standard Induction Chemotherapy Prior to Mesothelioma Surgery: A Retrospective Single Center Analysis. *Front Oncol* 10:588563, 2020. DOI:[10.3389/fonc.2020.588563](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.588563)

11 Therapie - Protokolle

- [Pleuramesotheliom - medikamentöse Tumorthherapie](#)

13 Zulassungsstatus

- [Pleuramesotheliom - Zulassungsstatus](#)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. Clemens Aigner

Thoraxchirurgie
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 A-1090 Wien
clemens.aigner@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. Alessandra Curioni-Fontecedro

Onkologie
 HFR Freiburg Kantonsspital
 Chemin des Pensionnats 2-6
 CH-1708 Freiburg
Alessandra.Curioni-Fontecedro@h-fr.ch

PD Dr. med. Wilfried Eberhardt

Universitätsklinikum Essen
 Westdeutsches Tumorzentrum
 Innere Klinik und Poliklinik
 Hufelandstr. 55
 45147 Essen
Wilfried.Eberhardt@uk-essen.de

Prof. Dr. Christian Grohé

Evangelische Lungenklinik Berlin
Lindenberger 27
13125 Berlin
Christian.Grohe@jsd.de

Dr. Sylvia Gütz

Abteilung für Innere Medizin
St. Elisabeth Krankenhaus Leipzig
Biedermannstraße 84
04277 Leipzig
sylvia.guetz@ek-leipzig.de

Dr. med. Olaf Hagemeyer

Ehemals Kompetenz-Zentrum Medizin
Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
hagemeyer@ipa-dguv.de

Prof. Dr. med. Hans Hoffmann

Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München
Sektion für Thoraxchirurgie
Ismaninger Str. 22
81675 München
thoraxchirurgie@mri.tum.de

Dr. med. Klaus Kraywinkel

Zentrum für Krebsregisterdaten
Robert Koch-Institut
General-Pape-Straße 62-66
12101 Berlin
k.kraywinkel@rki.de

Dr. Christian Kugler

Thoraxchirurgie
LungenClinic Großhansdorf
Wöhrendamm 80
22927 Großhansdorf
c.kugler@lungenclinic.de

PD Dr.med. Martin Metzenmacher

Universitätsklinikum Essen
Innere Klinik (Tumorforschung)
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Martin.Metzenmacher@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Martin Reck

LungenClinic Grosshansdorf GmbH
Onkologischer Schwerpunkt
Wöhrendamm 80
22927 Großhansdorf
m.reck@lungenclinic.de

Prof. Dr. Isabelle Schmitt-Opitz

Klinik für Thoraxchirurgie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
isabelle.schmitt-opitz@usz.ch

Dr. med. Rajiv Shah

Thoraxonkologie und Mesotheliom-Spezialambulanz
Thoraxklinik Heidelberg
Universitätsklinikum Heidelberg
Röntgenstr. 1
69126 Heidelberg
rajiv.shah@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Martin Stuschke

Universitätsklinikum Essen (AÖR)
Klinik für Strahlentherapie
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Martin.Stuschke@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel

Ruhr-Universität Bochum am
Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum
Bergmannsheil
Institut für Pathologie
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
andrea.tannapfel@pathologie-bochum.de

Prof. Dr. Hauke Winter

Thoraxchirurgie
Thoraxklinik Heidelberg
Universitätsklinikum Heidelberg
Röntgenstr. 1
69126 Heidelberg
hauke.winter@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
bernhard.woermann@charite.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

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
Aigner, Clemens	Medizinische Universität Wien Wiener Gesundheitsverbund Universitätsmedizin Essen	Ja AstraZeneca, Biotest, Ewimed, MSD	Nein	Nein	Ja BMS, Roche	Ja BMS, PharmaCept	Nein	Nein
Curioni-Fontecedro, Allesandra	Cantonal Hospital Fribourg (CH) and University of Fribourg (CH) Previously University Hospital Zurich	Ja Consultation/advisory role: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Medscape, Merck Sharp and Dohme, Roche/Genentech, Takeda Talk in a company's organized public event: Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Daichii Sankyo, Foundation Medicine, Medscape, Merck Sharp and Dohme, Roche/Genentech, Takeda Receipt of grants/research supports: (Sub)investigator in trials (institutional financial support for clinical trials) sponsored by Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp and Dohme, Roche/Genentech	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eberhardt, Wilfried	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Grohé, Christian	Ev. Lungenklinik Berlin	Ja Bristol Myers Squibb Astra Zeneca Novocure Boehringer Ingelheim Lilly	Nein	Nein	Ja Bristol Myers Squibb Astra Zeneca Novocure Boehringer Ingelheim Lilly	Nein	Nein	Nein
Gütz, Sylvia	St.-Elisabeth-Krankenhaus Leipzig	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja Reisekostenerstattung: Astra Zeneca, Janssen-Cilag, Roche	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
		Advisory-Boards: Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, Novocure, Pierre-Fabre, Novartis, Roche, Takeda			Vortragshonorare: Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Pierre-Fabre, Roche, Takeda			
Hagemeyer, Olaf	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Hoffmann, Hans	TU München	Ja AD-Board- und Vortragshonorare von AstraZeneca, MSD, BMS	Nein	Nein	Ja MSD Vertriebs-schulung NSCLC Frühstadien	Nein	Nein	Nein
Kraywinkel, Klaus	Robert Koch-Institut	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kugler, Christian	LungenClinic Grosshansdorf Wöhrendamm 80 22927 Großhansdorf	Ja Ad-Board: AstraZeneca, BMS, Lilly	Nein	Nein	Ja Honorare für Vortrag oder Schulung: Lilly, AstraZeneca, BMS, TEVA, Uniklinik Rostock, Waldburg-Zeil Kliniken, Evangelisches Klinikum Bethel, Landeskrankenhaus Bozen, Chugai Pharma,	Nein	Nein	Nein
Metzenmacher, Martin	Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik (Tumorforschung)	Ja Amgen, AstraZeneca, BMS, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Novocure, Pfizer, Sanofi, Takeda	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reck, Martin	LungenClinic, 22927 Grosshansdorf	Ja Beratung (kompensiert) von Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, GSK, Lilly, Merck, MSD, Mirati, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi.	Nein	Nein	Ja	Ja Forschungsunterstützung von akademischen Studien durch Boehringer-Ingelheim und BMS	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
					Honorare für Vorträge von Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, GSK, Lilly, Merck, MSD, Mirati, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi.			
Schmitt-Opitz, Isabelle	Universitätsspital Zürich, Klinik für Thoraxchirurgie, Zürich Universität Zürich	Ja AstraZeneca (Advisory Board) MSD (Advisory Board) BMS (Advisory Board) Medtronic (Advisory Board) Intuitive (Proctoring)	Nein	Nein	Ja Roche (Vortragstätigkeit) AstraZeneca (Vortragstätigkeit)	Ja Roche (Forschungsgelder ans Institut) Medtronic (Forschungsgelder ans Institut)	Nein	Nein
Shah, Rajiv	Thoraxklinik Heidelberg Universitätsklinikum Heidelberg Röntgenstr. 1 69126 Heidelberg	Nein	Nein	Nein	Ja Roche, AstraZeneca, Sanofi, Novartis	Ja Bristol-Myers-Squibb (institutionell)	Nein	Nein
Stuschke, Martin	Universitätsklinikum Essen, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Hufelandstraße 55, 45147 Essen	Ja - Janssen-Cilag "Advisory board Strahlentherapie bei den soliden Tumoren" 19.11.2020 - AstraZeneca "Thoraxonkologie - Interaktives Forum" 27. + 28.11.2020	Nein	Nein	Nein	Ja institutionelle Förderung durch AstraZeneca bei Forschungsvorhaben "Durvalumab bei neoadjuvanter Therapie des Lungenkarzinoms"	Nein	Nein
Tannapfel, Andrea	Institut für Pathologie der RUB, Bochum	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Winter, Hauke	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Wörmann, Bernhard	DGHO, Charité Universitätsmedizin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

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