



Stefan Sorko · Peter Lind · Susanne Kohlfürst · Sabine Matschnig ·
Scarlett Lewitschnig · Michael Rieser · Manfred Sorschag · Hans-
Jürgen Gallowitsch

Abteilung für Nuklearmedizin und Endokrinologie, PET/CT Zentrum, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee,
Klagenfurt, Österreich

Erfahrungen mit Lenvima[®] im klinischen Alltag an der Nuklearmedizin Klagenfurt

Darstellung des Nebenwirkungsprofils anhand eines ausgewählten Patientenfalls

Einleitung

Laut Statistik Austria erkrankten im Jahr 2014 in Österreich 853 Personen an einem Schilddrüsenkarzinom [1]. Bezogen auf alle Krebsneuerkrankungen in Österreich fielen somit nur etwa 2 % auf eine bösartige Erkrankung der Schilddrüse, was verdeutlicht, dass das Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen eher selten auftritt [2]. Im Durchschnitt erhalten etwa 110 Kärntner pro Jahr die Erstdiagnose eines Schilddrüsenkarzinoms [3].

Mit einer adäquaten Therapie (Operation, Radiojodtherapie und anschließende TSH-Suppression) beträgt laut Durante et al. das 10-Jahres-Überleben etwa 92 % [4]. Nichtsdestotrotz treten bei 5–15 % der Patienten im Lauf der Jahre Fernmetastasen auf. In diesen Fällen zeigt sich leider häufig eine Radiojod-refraktäre Entdifferenzierung, durch welche die Radiojodtherapie keine Therapieoption mehr darstellt. Diese Patienten weisen ein 10-Jahres-Überleben von nur 10 % auf [5].

Über viele Jahre standen für Patienten mit einem Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom keine adäquaten Therapieformen zur Verfügung. Ein Meilenstein in der Therapie dieser Patienten war die Entwicklung der sogenannten Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI). Zurzeit werden in Österreich für die Behandlung des Radiojod-refraktä-

ren Schilddrüsenkarzinoms Lenvima[®] (Lenvatinib) und Nexavar[®] (Sorafenib) eingesetzt.

Im Sommer 2015 erfolgte in der EU die Zulassung von Lenvima[®] (Eisai[®], Tokyo, Japan) für die Therapie dieses Schilddrüsenkarzinoms. Grundlage für die Zulassung des Medikaments waren die Ergebnisse der SELECT-Studie, welche die Wirksamkeit von Lenvima[®] zeigte. Das mittlere progressionsfreie Überleben für Patienten, die einer Lenvima[®]-Therapie unterzogen wurden, betrug in dieser Studie 18,3 Monate, das mittlere progressionsfreie Überleben in der Placebogruppe nur 3,6 Monate [6].

Im Sommer 2015 begannen wir an der Abteilung für Nuklearmedizin in Klagenfurt, Patienten mit einem Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom mit Lenvima[®] zu behandeln. Seit diesem Zeitpunkt (Stand August 2017) haben wir bei 10 Patienten die TKI-Therapie eingeleitet.

Trotz der positiven Ergebnisse der Zulassungsstudie muss das Nebenwirkungsprofil der TKI-Therapien erwähnt werden! In der SELECT-Studie traten Nebenwirkungen – unabhängig vom Schweregrad – in 97,3 % aller Patienten auf. Von Grad-3-Nebenwirkungen waren 75,9 % aller Patienten betroffen. Am häufigsten beobachteten die Studienautoren das Auftreten von Hypertonie, Durchfall, körperlicher Schwäche, Appetit- und Gewichtsverlust [6].

In Zeiten zunehmender Budgetknappheit und steigender Ausgaben im Gesundheitswesen dürfen aus ökonomischer Sicht auch nicht die Kosten einer TKI-Therapie unerwähnt bleiben. Geht man von einer Startdosis von 24 mg Lenvima[®] aus, muss man laut Codex Austria von etwa 12.000 € (AVG) Therapiekosten monatlich ausgehen.

Entscheidungshilfe für den Beginn mit einer TKI-Therapie

Aufgrund der zum Teil bestehenden deutlichen Nebenwirkungen und der hohen Therapiekosten stellt sich im klinischen Alltag die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt, um mit einer TKI-Therapie zu beginnen. Es ist bekannt, dass viele Patienten mit einem Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom nur ein sehr langsames Fortschreiten ihrer malignen Grunderkrankung zeigen und lange asymptomatisch bleiben [7].

Um ein einheitliches Vorgehen in Österreich bei der Verwendung von TKIs in der Therapie des Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinoms zu erarbeiten, traf sich ein multidisziplinäres österreichisches Expert-Panel, bestehend aus Nuklearmedizinern, Internisten und Chirurgen. Als Grundlage für die Diskussion dienten die Einschlusskriterien der DECISON-Studie, der Nexavar[®]-Zulassungsstudie [8].

Tab. 1 Häufigste Nebenwirkungen des Patientenkollektivs

	Alle Nebenwirkungsgrade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Müdigkeit	80	20
Reduzierter Appetit	80	20
Reduziertes Gewicht	60	20
Hypertonie	70	50
Proteinurie	50	20
Durchfall	50	10
Kopfschmerz	20	0
QT-Verlängerung (EKG)	10	0
Husten	10	0
„Oral symptoms“	80	10
TSH-Veränderung	20	–
Hand-Foot-Syndrome	Keine Fälle	–

Das Ergebnis dieses Meetings wurde schlussendlich als Konsensus-Statement im Jahr 2015 veröffentlicht. Wichtige Einschlusskriterien für das Einleiten einer TKI-Therapie sind neben dem Vorliegen von Radiojod-refraktären Läsionen unter anderem eine kurze Thyreoglobulin(TG)-Verdopplungszeit und ausgeprägte Symptome der bekannten Grunderkrankung. Hingegen sollte laut Meinung der Experten die kumulative Jod131-Dosis nicht als alleiniges Entscheidungsmerkmal herangezogen werden [9].

Die Empfehlungen dieses Konsensus-Statements dienen und dienen den Ärzten an der Abteilung der Nuklearmedizin Klagenfurt als Entscheidungsgrundlage für den Beginn einer TKI-Therapie.

Bis August 2017 begannen wir bei 10 Patienten mit einer Lenvima®-Therapie. **Abb. 1** gibt einen kurzen Überblick über das Lenvima®-Patientenkollektiv am Klinikum Klagenfurt.

Unsere Erfahrungen mit Lenvima® und dem Patientenmanagement

Wie bereits erwähnt traten in der SELECT-Studie bei nahezu allen Patienten mit laufender Lenvima®-Therapie therapieassoziierte Nebenwirkungen auf [10].

Tab. 1 listet die häufigsten Nebenwirkungen auf. Aufgrund der diversen Nebenwirkungen erfolgten bei allen unseren Patienten im Lauf der ersten Therapie-monate mehrere Dosisreduktionen bzw. musste in einem Fall die Therapie sogar aufgrund von Nebenwirkungen, die nicht in den Griff zu bekommen waren, abgebrochen werden.

Es ist unerlässlich, dass die Patienten vor Beginn der TKI-Therapie genau über die möglichen Nebenwirkungen der Therapie aufgeklärt werden und auch darüber, dass sie sich künftig engmaschigen Kontrollen unterziehen werden müssen. Um mögliche therapieassoziierte Nebenwirkungen rasch erkennen zu können, führen wir an unserer Abteilung Nachkontrollen im Dreiwochenrhythmus durch. Diese Kontrollen beinhalten jeweils eine Laborkontrolle (Blutbild, Leberfunktionsparameter, Nierenfunktionsparameter, Schilddrüsen(SD)-Hormone, TG-Spiegel), eine Harnkontrolle (Protein/Kreatinin-Quotient), eine EKG-Kontrolle, Dokumentation des Gewichts und ein ausführliches Anamnesegespräch bezüglich eventueller Beschwerden.

Unsere Erfahrungen mit den auftretenden Nebenwirkungen und deren Management

Im zweiten Teil dieses Artikels möchten wir auf klassische Nebenwirkungen der Lenvima®-Therapie, welche wir an unserer Abteilung beobachtet haben, und die möglichen therapeutischen Optionen in diesen Fällen eingehen. Dafür haben wir einen Patientenfall ausgewählt, der bedauerlicherweise ein großes Spektrum an verschiedenen Nebenwirkungen aufzeigt.

Es handelt es sich dabei um einen nun 73 Jahre alten Patienten, welcher bereits im Jahre 1998 an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom pT3 N1b erkrankte. Nach Erstdiagnose erfolgte primär die chirurgische Sanierung, gefolgt von einer zweimaligen aktinischen Thyreoidektomie. Im Jahr 2006 zeigte sich bei steigendem TG-Spiegel eine supraklavikuläre Metastase des Primärtumors, welche chirurgisch entfernt werden konnte. Danach erfolgte

erneut eine Megaradiojodtherapie. Im weiteren Verlauf zeigte sich ein weiter steigender TG-Spiegel, primär ohne den Nachweis einer metastasensuspekten Läsion. Im Jahr 2013 wurde erstmals im Rahmen einer PET/CT-Untersuchung eine metastasensuspekte Läsion im Bereich der Lunge nachgewiesen. Aufgrund der Befundlage wurde erneut eine Megaradiojodtherapie durchgeführt. Im posttherapeutischen Scan zeigte die bereits vorbekannte Lungenläsion keine nennenswerte Jod131-Retention, auch der TG-Spiegel zeigte keine fallende Tendenz. Deshalb entschloss man sich damals zur Durchführung einer stereotaktischen Bestrahlung der Lungenläsion. Im Kontroll-PET/CT zeigte sich eine partielle metabolische Remission der bestrahlten Läsion, jedoch wurden im Rahmen dieser Untersuchung neu aufgetretene kleine Lungenläsionen nachgewiesen. Aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten konnte im Jahr 2013 mit dem Patienten nur eine Wait-and-see-Strategie vereinbart werden. Im Rahmen der vier Megaradiojodtherapien erhielt der Patient bis zu diesem Zeitpunkt etwa 25.000 MBq Jod131.

Bis zum Jahr 2016 stieg beim Patienten der TG-Spiegel stetig an. Die vorbekannten Lungenmetastasen zeigten ebenso eine mäßiggradige Progression. Weiters klagte der Patient über eine zunehmende Atemnot bzw. einen therapieresistenten Husten. Aufgrund dieser kontinuierlichen Verschlechterung entschlossen wir uns schließlich im Sommer 2016, mit der Lenvima®-Therapie zu starten. Die Startdosis von Lenvima® betrug – wie in den bisher veröffentlichten Studien – 24 mg 1 × pro Tag. Die erste Dosisreduktion musste nach etwa 40 Tagen erfolgen (Durchschnitt unseres Patientenkollektivs nach 38 Tagen). Die „endgültig“ akzeptierte Dosis wurde in diesem Fall nach 84 Tagen erreicht.

Die erwähnten Dosisreduktionen erfolgten aufgrund diverser – zum Teil ausgeprägter – Nebenwirkungen (nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [11]).

Deutlich *reduzierter Appetit* und der damit verbundene *Gewichtsverlust* stellten für den Patienten die am meisten belastende Nebenwirkung der TKI-The-

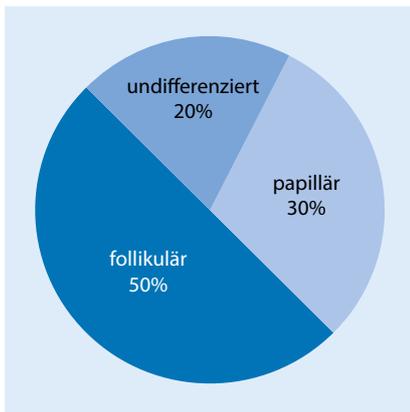


Abb. 1 ▲ Histologische Klassifikation des Lenvima®-Patientenkollektivs am Klinikum Klagenfurt

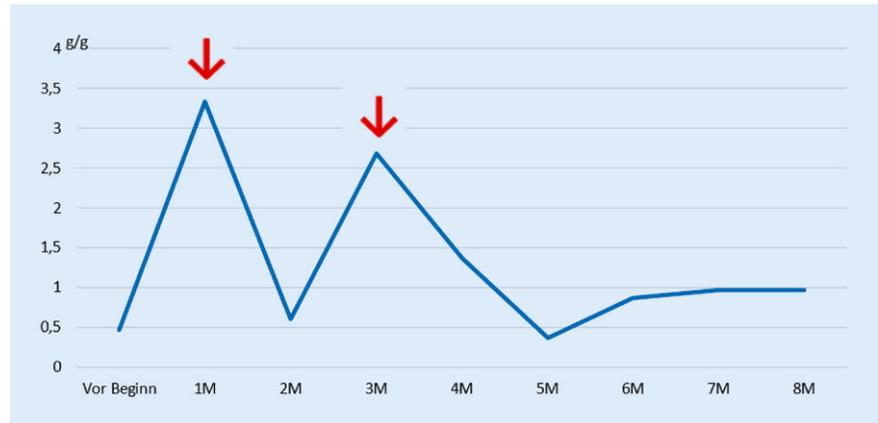


Abb. 2 ▲ Proteinausscheidung im Harn

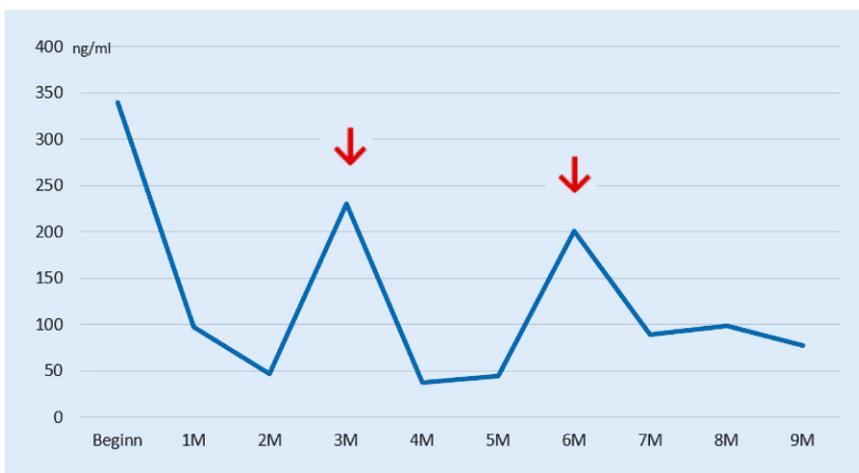


Abb. 3 ▲ Thyreoglobulin-Wert

rapie dar. Seit Therapiestart verlor der Patient 20 kg an Körpergewicht. Damit verbunden waren eine zum Teil ausgeprägte Müdigkeit und Antriebslosigkeit. Da für den Patienten hochkalorische Nahrung wie Resource® keine Option darstellte, musste die Dosis von Lenvima® sukzessive reduziert werden, was nur zu einem mäßiggradigen Erfolg der Reduktion der Nebenwirkungen führte. Deshalb mussten während der Behandlung zum Teil kurze Therapiepausen eingelegt werden, damit sich das Gewicht des Patienten stabilisieren konnte.

Eine weitere Nebenwirkung, welche die Gewichtsabnahme zusätzlich beschleunigte, war das Auftreten von Diarrhö. Zur Therapie wurde Loperamid erfolgreich eingesetzt. Mit dieser Medikation ist die Diarrhö in den meisten Fällen gut beherrschbar, und es ist keine

Therapiepause bzw. Dosisreduktion von Lenvima® erforderlich.

Ein weiteres Phänomen, welches am Klinikum bei dem angesprochenen Patienten und einem weiteren Patienten aus der Lenvima®-Gruppe beobachtet werden konnte, war eine möglicherweise bestehende *Resorptionsstörung*. Es zeigte sich, dass nach Beginn der Lenvima®-Therapie die Dosierung der schilddrüsenpezifischen Medikation verdoppelt werden musste, da der Thyreotropin(TSH)-Spiegel deutlich anstieg. Die bestehende Combithyrex®-Therapie musste zeitweise verdoppelt werden. Ebenso zeigten sich unter bestehender Marcoumar®-Therapie insuffiziente INR-Werte. Die Select-Studie konnte zeigen, dass eine insuffiziente TSH-Supprimierung das Outcome negativ beeinflusst [6]. Daher ist es wichtig, unter

der laufenden TKI-Therapie den TSH-Spiegel regelmäßig zu messen und die Medikation entsprechend zu adaptieren. Sollte eine Dosisreduktion von Lenvima® notwendig sein oder mit der Einnahme von Lenvima® ganz pausiert werden, ist die schilddrüsen-spezifische Medikation ebenso mitanzupassen.

Bei 50 % unserer Klagenfurter Lenvima®-Patienten trat im Laufe der Therapie eine Grad-3-Hypertonie auf [11]. Auch unser Fallpatient bemerkte schon kurz nach Beginn der Lenvima®-Therapie im Rahmen von Selbstmessungen zunehmende systolische Blutdruckwerte. Aufgrund von systolischen Werten über 210 mm Hg musste die stationäre Aufnahme erfolgen und die bereits vor der Lenvima®-Therapie bestehende Medikation des Blutdrucks adaptiert bzw. erweitert werden, wodurch einigermaßen akzeptable Blutdruckwerte erreicht werden konnten.

Weiters trat bei diesem Patienten eine Grad-3-Proteinurie auf, welche ebenfalls ein therapeutisches Einschreiten erforderte. Für die Beurteilung des Schweregrads der Proteinurie ist die Proteinausscheidung im 24-h-Harn als entscheidender Parameter heranzuziehen. Im klinischen Alltag ist es jedoch dem Patienten nicht zumutbar, dass er für jede Kontrolle seinen Harn über 24 h sammelt. Als Ersatz für den klassischen 24-h-Sammelharn steht der sogenannte Albumin-Kreatinin-Quotient zur Verfügung. Bei dieser Art der Bestimmung wird die Albuminkonzentration im Spontanharn nicht auf die Urinmenge, sondern auf die

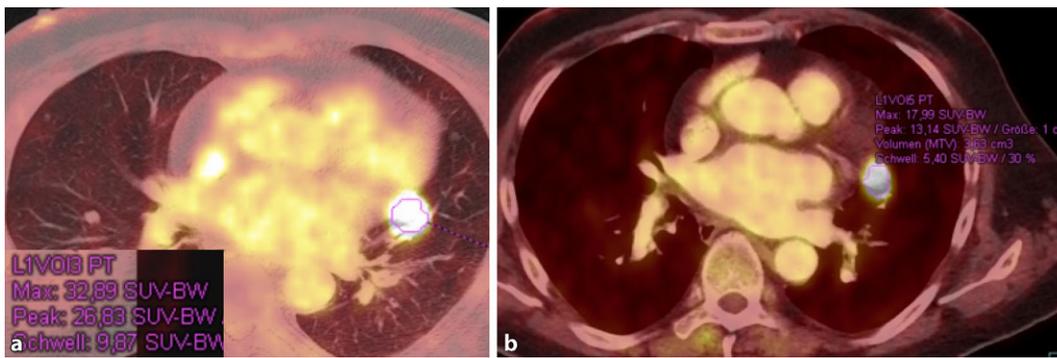


Abb. 4a,b ◀ FDG-PET-Untersuchung vor und 3 Monate nach Therapiebeginn

Kreatininkonzentration im Spontanharn bezogen. Wie **Abb. 2** zeigt, trat bei unserem Patienten zweimal eine deutlich erhöhte Proteinausscheidung im Harn unter bestehender Lenvima®-Therapie auf. Die Produktbeschreibung von Lenvima® gibt bei Auftreten einer Proteinurie über 3 g pro 24 h folgende Empfehlung: Pausieren der Lenvima®-Therapie, bis im 24-h-Harn keine Proteinurie vorliegt. Sobald dies der Fall ist, kann erneut mit der Gabe von Lenvima® begonnen werden, jedoch mit einer verminderten Dosis. Wie **Abb. 2** veranschaulicht, wies unser Patient nach den Dosisreduktionen wieder einen unauffälligen Albumin-Kreatinin-Quotienten auf.

Wie bereits erwähnt, erfolgt bei jeder unserer ambulanten Nachsorgen eine EKG-Kontrolle, die von großer Wichtigkeit ist. Einige Monate nach Therapiebeginn mit Lenvima® trat beim vorgestellten Patienten eine QT-Verlängerung im EKG auf. Aufgrund des nicht ausgeprägten Befundes (Grad 1 nach CTCEA [11]) erfolgte bisher diesbezüglich keine weitere Intervention, außer regelmäßigen EKG-Kontrollen. Naturgemäß ist es nicht eindeutig möglich, nachzuweisen, ob Lenvima® der Auslöser für die QT-Verlängerung ist. In einer Kontrollstudie an gesunden Probanden kamen Shumaker et al. zum Schluss, dass Lenvatinib in einer Dosierung von 32 mg bei gesunden Probanden zu einer signifikanten QT-Verlängerung führt [12].

Nach der erfolgten Schilderung der zum Teil beträchtlichen Nebenwirkungen soll aber doch auch auf den Therapieerfolg eingegangen werden.

Vor Beginn der Lenvima®-Behandlung klagte der Patient über einen bestehenden Reizhusten, welcher nach Be-

ginn der TKI-Therapie deutlich rückläufig war.

Im Rahmen der Schilddrüsenkarzinomnachsorge nimmt der Thyreoglobulinwert (TG-Wert) als Tumormarker eine zentrale Rolle ein. Es wird auch versucht, abhängig vom Verlauf des TG-Wertes eine Responsebeurteilung von Lenvima® abzuleiten. **Abb. 3** zeigt den TG-Verlauf des vorgestellten Patienten seit Beginn der Lenvima®-Therapie. Musste aufgrund der bereits oben in diesem Artikel erwähnten Nebenwirkungen Lenvima® pausiert werden, kam es nach sehr kurzer Zeit zu einem erneuten, raschen TG-Anstieg (rote Pfeile in **Abb. 3**). Sobald es wieder möglich war, mit Lenvima® in reduzierter Dosis zu beginnen, kam es zu einem erneuten Abfall des TG-Spiegels. Schlussendlich kann gesagt werden, dass es in den ersten Monaten der Behandlung zu einem nahezu exponentiellen TG-Abfall kam. Im ersten Monat fiel der TG-Spiegel um 81,3 % (Vergleichswert in unserem gesamten Kollektiv: 71 %). Nach drei Monaten reduzierte sich der TG-Spiegel um 89 % des Anfangswertes (Vergleichswert in unserem gesamten Kollektiv: 85 %). Diese Ergebnisse decken sich auch mit den Ergebnissen einer Beobachtungsstudie von Werner et al. [13].

Eine weitere wichtige Frage ist, ob sich der TG-Abfall auch visuell nachweisen lässt. Beim vorgestellten Patienten wurde etwa drei Monaten nach Beginn der Lenvima®-Behandlung eine PET/CT-Untersuchung durchgeführt. Auch bei unseren weiteren Patienten wurde nach diesem Zeitraum eine derartige Untersuchung veranlasst. Hier zeigte sich bei sieben Patienten eine mehr oder weniger ausgeprägte Response auf Lenvima®. Im vorgestellten Fall zeigten die vorbekann-

ten Metastasen im Bereich der Lunge/Lymphknoten keine signifikante Größenabnahme, der „standardized uptake value“ (SUV) zeigte jedoch rückläufige Werte (**Abb. 4a, b**).

In drei Fällen kam es trotz der TKI-Therapie zu einem Progress der malignen Grunderkrankung.

Conclusio

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Lenvima® eine effektive Medikation für Patienten mit einem Radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinom ist. Jedoch muss vor einer TKI-Therapie anhand von bestehenden Empfehlungen in jedem Einzelfall entschieden werden, ob eine Indikation für diese Therapie besteht oder nicht. Bei laufender TKI-Therapie sind regelmäßige, engmaschige klinische Kontrollen der Patienten unabdingbar. Im Rahmen dieser Kontrollen sollten neben einem ausführlichen Patientengespräch auch Laborkontrollen (Harn, Blutbild, Leber), eine EKG-Kontrolle und die Dokumentation des Gewichts durchgeführt werden. Sobald Nebenwirkungen auftreten, sind therapeutische Maßnahmen einzuleiten, um die Beschwerden der Patienten zu lindern. Sollten diese Maßnahmen nicht den gewünschten Erfolg bringen, ist an eine Dosisreduktion von Lenvima® zu denken bzw. die Therapie zu pausieren.

In unserer Abteilung zeigten etwa drei Viertel der Patienten eine mehr oder weniger ausgeprägte Response auf Lenvima®. In den restlichen Fällen kam es trotz Therapie zu einem Progress der malignen Grunderkrankung.

Korrespondenzadresse

Ass. Dr. S. Sorko

Abteilung für Nuklearmedizin und
Endokrinologie, PET/CT Zentrum, Klinikum
Klagenfurt am Wörthersee
Feschnigstraße 11, 9020 Klagenfurt, Österreich
stefan.sorko@kabeg.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Sorko, P. Lind, S. Kohlfürst, S. Matschnig, S. Lewitschnig, M. Rieser, M. Sorschag und H.-J. Gallowitsch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Statistik Austria (2017) http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheits/krebserkrankungen/schilddruese/index.html. Zugegriffen: 22. Juni 2017
2. Statistik Austria (2017) http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheits/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html. Zugegriffen: 22. Juni 2017
3. Statistik Austria (2017) http://www.statistik.at/wcm/idc/idcplg?IdcService=GET_PDF_FILE&RevisionSelectionMethod=LatestReleased&dDocName=021798. Zugegriffen: 22. Juni 2017
4. Durante C, Haddy N, Baudin E, Lebouleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lombroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M (2006) Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91(8):2892–2899
5. Frampton JE (2016) Lenvatinib: A review in refractory thyroid cancer. *Target Oncol* 11(1):115–122
6. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI (2015) Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372(7):621–630
7. Narayanan S, Colevas AD (2016) Current standards in treatment of radioiodine refractory thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 17(6):30. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0404-6>
8. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ (2014) Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 384(9940):319–328
9. Lindner C, Dierneder J, Pall G, Pirich C, Hoffmann M, Raderer M, Becherer A, Niederle B, Lipp R, Lind P, Gallowitsch H, Romeder F, Virgolini I (2015) Therapie des Patienten mit Radioiod-refraktärem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom – Ein Konsensusstatement. *Onkol Welt* 6:209–213
10. Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, Dutcus CE, Teng A, Gianoukakis AG, Sherman SI (2017) Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine* 56(1):121–128. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1233-5>
11. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute (2009) https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Zugegriffen: 22. Juni 2017
12. Shumaker RC, Zhou M, Ren M, Fan J, Martinez G, Aluri J, Darpo B (2014) Effect of lenvatinib (E7080) on the QTc interval: results from a thorough QT study in healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol* 73(6):1109–1117
13. Werner RA, Lückerath K, Schmid JS, Higuchi T, Kreissl MC, Grelle I, Reiners C, Buck AK, Lapa C (2016) Thyroglobulin fluctuations in patients with iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma on lenvatinib treatment – initial experience. *Sci Rep*. <https://doi.org/10.1038/srep28081>