



Polivy®

ÜBER LEBENS STARK

beim r/r DLBCL¹

OS Daten durch
Extensionskohorte
bestätigt



 **POLIVY**
polatuzumab vedotin

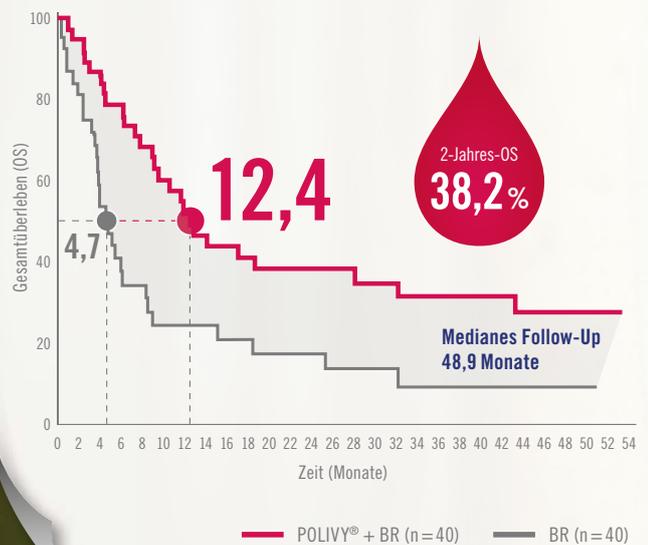


Große Extensionskohorte bestätigt: Ähnliche Wirksamkeit wie in der Hauptstudie – trotz erhöhtem Einschluss von primär refraktären Patient:innen.²

ASH Update 2020:

Nach einem Update der Zulassungsstudie G029365 bestand der **Überlebensvorteil** im Studienarm mit Polatumab Vedotin plus Bendamustin und Rituximab (BR) versus BR alleine weiter. Bei diesem Kollektiv war das mediane Gesamtüberleben (OS) **nach 48,9 Monaten** Follow-up fast dreifach verlängert.

Weiterhin signifikant verbessertes Gesamtüberleben



Große Extensionskohorte bestätigt Gesamtüberleben:

Die Hauptstudie wurde um eine große Extensionskohorte von n = 106 Patient:innen erweitert. Die Daten bestätigen, obwohl ein **erhöhter Einschluss von primär-refraktären Patient:innen** stattgefunden hat, das **Gesamtüberleben** aus der randomisierten Hauptstudie mit **12,5 Monaten**.²



r/r = rezidivierend/refraktär.

¹ Sehn LH et al. J Clin Oncol 2019; JCO1900172. ² Sehn LH et al. ASH 2020, Poster 3020.

Polivy® 30 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.
Polivy® 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG unter grenzsch, drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183 oder an das Paul-Ehrlich-Institut unter www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234.

Wirkstoff: Polatumab Vedotin. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche zur Einmalanwendung enthält 30 mg/140 mg Polatumab Vedotin. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Polatumab Vedotin. **Sonstige Bestandteile:** Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Saccharose, Polysorbat 20 (E 432). **Anwendungsgebiet(e):** Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Polatumab Vedotin oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen. **Nebenwirkungen:** Sepsis, Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Hypokaliämie, verminderter Appetit, periphere Neuropathie, Schwindel, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fatigue, Fieber, Asthenie, Gewichtsverlust, infusionsbedingte Reaktionen, Herpesvirus-Infektion, Cytomegalovirus-Infektion, Panzytopenie, Hypokaliämie, Hypoalbuminämie, Gangstörungen, Parästhesie, Hypoästhesie, verschwommen Sehen, Pneumonitis, Oberbauchschmerzen, Juckreiz, Arthralgie, Schüttelfrost, erhöhte Transaminasewerte, erhöhte Lipasewerte, Hypophosphatämie. **Warnhinweise:** Zytotoxisch, nicht schütteln. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Mai 2021.

**ASCO und EHA Teil I,
ESMO Breast Cancer Teil II
DGP**

HIRNTUMOREN/-METASTASEN

- Glioblastom, Astrozytom
- Medikamentöse Therapie
- Hirnmetastasen-Chirurgie
- Pädiatrische Hirnchirurgie

FORTBILDUNG

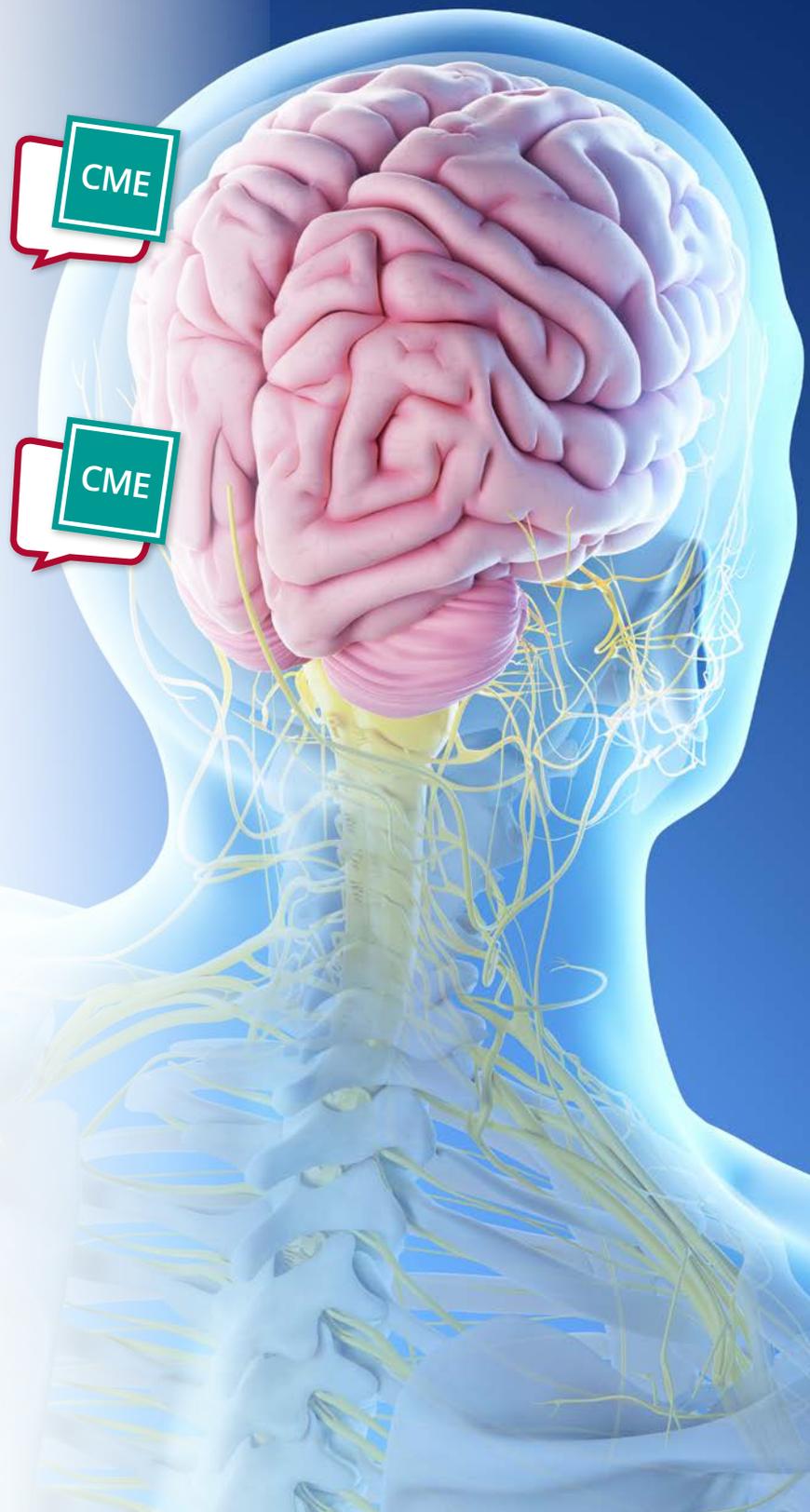
- Rhabdomyosarkome
- Serie COVID-19 und Krebs

d-uo

Klinische Studien: Die urologische
Arztpraxis als Prüfzentrum

DIGITAL NEWS

- Digitalisierung & Diversität
- Chronisch elektronisch? Das E-Rezept



Signifikanter
OS-Vorteil^{1,*}


Verzenios[®]
abemaciclib

Verzenios[®]

Eine Entscheidung für das
Leben Ihrer Patientinnen

Konsistente PFS-Vorteile:²

- » In Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor oder Fulvestrant
- » In 1st- und 2nd-Line
- » Auch bei Patientinnen mit viszeraler Erkrankung oder frühem Rezidiv

Der erste & einzige CDK4 & 6 Inhibitor mit kontinuierlicher Gabe[#]



* In Kombination mit Fulvestrant.

[#] Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2x tgl. Verzenios[®] sollte kontinuierlich eingenommen werden, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (aktueller Stand).

1. Sledge GW et al. The Effect of Abemaciclib plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer that Progressed on Endocrine Therapy – MONARCH 2. JAMA Oncol. 2019; doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782: E1–E9. 2. Verzenios[®] Fachinformation (aktueller Stand).

Verzenios[®] 50 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Abemaciclib. **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält entsprechend der Bezeichnung 50 mg, 100 mg bzw. 150 mg Abemaciclib; **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-Hydrat, Natriumstearylumfumarat; Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) [nur bei 50 mg und 150 mg Tabletten], Eisen(III)-oxid (E172) [nur bei 50 mg Tabletten]. **Anwendungsgebiete:** zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** sehr häufig (≥ 1/10): Diarrhö, Infektionen, Neutropenie, Anämie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und verminderter Appetit, Leukopenie, Thrombozytopenie, Dysgeusie, Schwindel, Alopezie, Pruritus, Ausschlag, Pyrexie, ALT- und AST-Erhöhung; häufig (≥ 1/100, < 1/10): Lymphopenie, erhöhter Tränenfluss, venöse Thromboembolie, trockene Haut, Muskelschwäche, interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis; Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100): febrile Neutropenie. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Enthält Lactose. **Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Pharm. Unternehmer:** Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83; 3528 BJ Utrecht; Niederlande. **Vertrieb:** Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Straße 2-4, 61352 Bad Homburg, Deutschland. **Stand der Information:** Mai 2021

Hirntumoren und -metastasen

In der Doppelausgabe von JOURNAL ONKOLOGIE stehen Hirntumoren sowie Hirnmetastasen im Vordergrund. Auch wenn diese Tumoren immer als selten eingestuft werden, so rechnen wir in Deutschland mit ca. 30.000 Neudiagnosen jährlich. Das Feld hat sich erfreulich dynamisch entwickelt: Neben Neuigkeiten bei der Diagnose gibt es auch signifikante Fortschritte in der Therapie.



Wir gehen in unseren Schwerpunkttiteln auf die noch für dieses Jahr erwartete Aktualisierung der WHO-Klassifikation von 2016 ein, die auf der cIMPACT-NOW-Klassifikation basieren wird. Die wichtigste bevorstehende Neuerung wird sein, dass Tumoren, die vorher zum Teil als IDH-mutierte **Glioblastome** diagnostiziert wurden, künftig als IDH-mutierte Astrozytome vom WHO-Grad 4 klassifiziert werden, während diffuse **Astrozytome** vom IDH-Wildtyp je nach histologischem und/oder molekularem Befund nun teilweise als Glioblastome klassifiziert werden. Dr. Teresa Schmidt, Dr. Christoph Oster und Jonas Feldheim erläutern die Gründe sowie die aktuellen Studiendaten und stellen kritisch die Frage, inwieweit sich die derzeit gängigen Therapiekonzepte auf die neuen Entitäten übertragen lassen.

Häufige Ausgangstumoren von **Hirnmetastasen** sind Lungen- und Mammakarzinome sowie das maligne Melanom. Dr. Lazaros Lazaridis und Dr. Sied Kebir erörtern die intrakranielle Wirksamkeit moderner, personalisierter Therapien, mit deren Hilfe eine verbesserte Tumorkontrolle und längere Überlebenszeiten erreicht werden können.

Die perioperative Diagnostik mittels Bildgebung spielt nicht nur bei Gliomen, sondern auch bei **der Operation von Hirnmetastasen und Schädelbasistumoren** eine entscheidende Rolle. Im Artikel von PD Dr. Yahya Ahmadipour, PD Dr. Daniela Pierscianek, Dr. Anna Michel, PD Dr. Ramazan Jabbarli, Dr. Meltem Gümüş und Laurèl Rauschenbach stellen wir die chirurgischen Therapien vor. Mit der Lektüre dieser Beiträge können Sie **4 CME-Punkte** erwerben.

Bei Kindern ist ca. jede 4. Tumorerkrankung ein Hirntumor. Die interdisziplinäre Behandlung aus spezifischer neurochirurgischer Perspektive beleuchten Prof. Dr. Martin Scholz und Kollegen.

Als weiteren Exkurs in die pädiatrische Onkologie lesen Sie außerdem eine Fortbildung von PD Dr. Vera Schellerer und Kollegen zu den seltenen **Rhabdomyosarkomen**, die die häufigsten Weichteilsarkome bei Kindern ausmachen. Mit dieser Fortbildung können Sie **2 weitere CME-Punkte** sammeln.

Die ambulante Palliativversorgung onkologischer Patient:innen war auch während der Pandemie gewährleistet; künftig müssen Patient:innen und Ärzt:innen jedoch besser unterstützt und geschützt werden. Lesen Sie dazu einen neuen Beitrag aus der Serie COVID-19 und Krebs.

Genießen Sie trotz allem den Sommer und bleiben Sie gesund,

Ihr
Prof. Dr. Martin Glas

IMPRESSUM:

Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH
Unter den Eichen 5, 65195 Wiesbaden

CEO: Oliver Kramer
CFO: Markus Zobel

Geschäftsführung: Stephan Kröck, Markus Zobel

Geschäftsbereich rs media
Watmarkt 1, 93047 Regensburg
Tel.: 0941/58403-0, Fax: 0941/58403-79

Standortverantwortung/Geschäftsleitung: Stephan Kröck

Produktionsleitung/Prokuristin: Ninette Grabinger

Chefredaktion (V.i.s.d.P.): Antje Blum M.A. (ab)

Redaktion: Dr. med. vet. Astrid Heini (ah), Stephanie Käufi Dipl. biol. (sk), Dr. rer. physiol. Ute Mayer (um), Susanne Morisch M.Sc. (sm), Palma Pelaj B.A. (pp)

Beratung: Adi Rixner, Dr. rer. nat. Anita Schweiger

Schriftleitung: Prof. Dr. Salah-Eddin Al-Batran, Frankfurt;
Prof. Dr. Maximilian Burger, Regensburg; Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim; Prof. Dr. Olaf Ortman, Regensburg; Prof. Dr. Michael Untch, Berlin; Prof. Dr. Wolf Wieland, Regensburg

Wissenschaftlicher Beirat: Prof. Dr. Dirk Arnold, Hamburg; Prof. Dr. Claus Belka, München; PD Dr. Joachim Bischoff, Stendal; Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin; Prof. Dr. Christiane J. Bruns, Köln; Prof. Dr. Ingo J. Diel, Mannheim; Prof. Dr. Nadia Harbeck, München; Prof. Dr. Axel Hegele, Biedenkopf; Prof. Dr. Axel Heidenreich, Köln; Dr. Hans-Joachim Hindenburg, Berlin; Prof. Dr. Stefan Knop, Würzburg; Prof. Dr. Florian Lordick, Leipzig; Prof. Dr. Helmut Oettle, Friedrichshafen; Prof. Dr. Wolfgang Otto, Regensburg; Dr. Stefan Paepke, München; Prof. Dr. Martin Reck, Großhansdorf; PD Dr. Michael Ried, Regensburg; Prof. Dr. Hanno Riess, Berlin; Prof. Dr. Dominik Rüttinger, München; Dr. Jörg Schilling, Berlin; Prof. Dr. Barbara Schmalefeldt, Hamburg-Eppendorf; Prof. Dr. Jalid Sehouli, Berlin; Prof. Dr. Michael Siebels, München; Prof. Dr. Michael Staehler, München; Prof. Dr. Jörg Trojan, Frankfurt; PD Dr. Ulrich Wedding, Jena; Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

Anzeigenverwaltung Print: Melanie Beege
Tel.: 0941/58403-52, E-Mail: mb@rsmedia-verlag.de

Anzeigenverwaltung Online: Ninette Grabinger
Tel.: 0941/58403-51, E-Mail: ng@rsmedia-verlag.de

Marketing/Verkauf: Árpád Gridi-Papp
Tel.: 06136/922910, Peter-Dietrich-Ring 24, 55268 Nieder-Olm
E-Mail: arp.ad.gridi-papp@rsmedia-verlag.de

Satz und Layout:
Melanie Beege Tel.: 0941/58403-52, E-Mail: mb@rsmedia-verlag.de
Andrea Krampfl Tel.: 0941/58403-50, E-Mail: ak@rsmedia-verlag.de
Janet Müller Tel.: 0941/58403-46, E-Mail: jamue@rsmedia-verlag.de

Druck: Erhardi Druck GmbH

Die Zeitschrift erscheint 11x jährlich, Bezugspreis 5,20 Euro inkl. MwSt. zzgl. Versandkosten; Jahresabo 57,20 Euro; Bestellungen nimmt der Verlag entgegen.

Abonnentenservice: Tel.: 0941/58403-53, E-Mail: abo@rsmedia-verlag.de

Es gelten die Anzeigenpreise der aktuellen Mediadaten.

Originalien: Veröffentlicht werden nur Arbeiten, die an anderer Stelle weder angeboten noch erschienen sind. Die Autoren sind verpflichtet, zu prüfen, ob Urheberrechte Dritter berührt werden. Eine redaktionelle Bearbeitung bleibt vorbehalten.

Copyright: Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Verbreitung, Übersetzung und jeglicher Wiedergabe auch von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, EDV-Verwertung, Funk- oder Fernsehaufzeichnungen vor. Mit der Einsendung eines Manuskriptes erklärt sich der Urheber damit einverstanden, dass sein Beitrag ganz oder teilweise in allen Printmedien und elektronischen Medien der Medical Tribune Group, der verbundenen Verlage sowie Dritter veröffentlicht werden kann. Mit Verfassernamen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder.

Die Zeitschrift ist online abrufbar unter <http://www.journalonko.de>

Haftungsausschluss: Eine Haftung für die Richtigkeit der Veröffentlichung kann trotz sorgfältiger Prüfung durch die Redaktion, vom Verleger und Herausgeber nicht übernommen werden. Alle Angaben zu Medikamenten, diagnostischen Tests oder Behandlungsverfahren werden von der Redaktion gründlich geprüft. Dosierungen, Anwendungsformen und die Zulassungslage von Medikamenten muss der Anwender trotzdem im Einzelfall überprüfen.

Erfüllungsort und Gerichtsstand ist Wiesbaden.

Registergericht: Amtsgericht Wiesbaden

HRB 12 808, UST-IdNr.: DE 206 862 684

 JOURNAL ONKOLOGIE ist Ständesorgan des Berufsverbands der Niedergelassenen Gynäkologischen Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO)

 JOURNAL ONKOLOGIE ist Ständesorgan des d-uo | Deutsche Uro-Onkologen e.V.

Die Europäische Kommission stellt unter <http://ec.europa.eu/consumers/odr/> eine Plattform zur außergerichtlichen Online-Streitbeilegung (sog. OS-Plattform) bereit. Wir sind zur Teilnahme an einem Streitbeilegungsverfahren vor einer Verbraucherschlichtungsstelle weder bereit noch verpflichtet.

Datenschutzinformation: Verantwortliche Stelle im Sinne des Datenschutzrechts ist unser jeweiliger Datenlieferant. Die Verarbeitung Ihrer Daten erfolgt auf Grundlage von Artikel 6 I 1 f) DS-GVO, damit wir Ihnen interessengerechte Informationen und Angebote zukommen lassen können. Sie können gegenüber der Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH jederzeit der Verarbeitung Ihrer Daten für diese Zwecke widersprechen.

Nähere Informationen auch zu unserem Datenschutzbeauftragten erhalten Sie unter: <http://www.rsmedia-verlag.de/index.php?id=7>

LA-MED
geprüft Onkologie-Studie 2018





ÜBER LEBEN* REDEN

KISQALI®: Einziger CDK4/6-Inhibitor mit signifikanter Verlängerung des **Gesamtüberlebens** unabhängig von Kombinationspartner und Menopausenstatus^{#,1,2}

Bei Frauen mit HR+, HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.³

* Bundesweit anerkannte Praxisbesonderheit für Patientengruppen mit einem Zusatznutzen^{**4} bei Einsatz gemäß Fachinformation (seit 01.03.2021 nach § 106 Abs. 5a SGB V)

** Zusatznutzen ausgesprochen für drei Therapiesituationen: basierend auf MONALEESA-3 für postmenopausale Patientinnen (zweckmäßige Vergleichstherapie Fulvestrant): 1) Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib + Fulvestrant als initiale endokrine Therapie und 2) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib + Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie; 3) Zusatznutzen basierend auf MONALEESA-2 für postmenopausale Patientinnen (zweckmäßige Vergleichstherapie Letrozol): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib + Letrozol als initiale endokrine Therapie.

FORTBILDUNG

- 58-60 **COVID-19 und Krebs – Strategien zur Versorgungssicherung palliativer Krebspatienten während der Pandemie**
A. Heinl, Regensburg.
- 61-63 **Rhabdomyosarkome im Kindes- und Jugendalter**
S. T. Seitz, J. Leyh, V. S. Schellerer, Erlangen.

STUDIEN

- 64-67 **AUO: KEYNOTE-866 (AUO-Nr. AB 70/19) CONTACT-03 (AUO-Nr. AN 52/20)**
- 65 **IKF: ABC-HCC-Studie KEYNOTE-937**

d-uo

- 68-69 **Klinische Studien: Die urologische Arztpraxis als Prüfzentrum**
J. Klier, R. Schönfelder, R. Eichenauer, F. König, J. Schröder, E. Hempel, M. Johannsen, C. Doehn, Berlin.

PHARMAFORUM

- 74-75 **MAIA-5-Jahres-Daten: OS-Vorteil unter Daratumumab-Rd vs. Rd**
EHA 2021/Erstlinientherapie für nicht-transplantationsgeeignete Patient:innen mit Multiplem Myelom
- 76-77 **Fortgeschrittenes SCCHN**
Real-World-Daten bestätigen erneut: Nivolumab überzeugt auch im Versorgungsalltag
- 78-79 **Molekulare Testung beim NSCLC: „ganz entscheidend für die Erstlinientherapie“**
Erst Test, dann TKI
- 80 **Neue Daten zeigen anhaltende Überlegenheit für Venetoclax-Kombination in der CLL-Erstlinie**
EHA 2021 Virtual Congress
- 81-82 **Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms: 10 Jahre Abirateron**
- 83 **Rucaparib verlängert chemotherapiefreie Zeit beim rezidierten Ovarialkarzinom**
- 84-85 **Fortgeschrittener/metastasierter BC: Der gezielte Einsatz von wirksamen Therapien in der Sequenz**
- 86-87 **Prognoseverbesserung mit Lenalidomid bei breiter Einsatzmöglichkeit**

FÜR SIE VIRTUELL

- 89 **Erfolge, Herausforderungen und Ziele: Vision Zero 2021 in der Kinderonkologie**

AKTUELLES & ONLINE

- 70-72 **Digital News**
Digitalisierung & Diversität: Was steht auf der Agenda der jungen Generation? ■ Das E-Rezept
- 73 **Netzfunde**
- 90-92 **Online-Nachrichten**

ÜBER LEBEN REDEN

Bei Frauen mit HR+, HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.³

* Bundesweit anerkannte Praxisbesonderheit für Patientengruppen mit einem Zusatznutzen**⁴ bei Einsatz gemäß Fachinformation (seit 01.03.2021 nach § 106 Abs. 5a SGB V)

** Zusatznutzen ausgesprochen für drei Therapiesituationen: basierend auf MONALEESA-3 für postmenopausale Patientinnen (zweckmäßige Vergleichstherapie Fulvestrant): 1) Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib + Fulvestrant als initiale endokrine Therapie und 2) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib + Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie; 3) Zusatznutzen basierend auf MONALEESA-2 für postmenopausale Patientinnen (zweckmäßige Vergleichstherapie Letrozol): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib + Letrozol als initiale endokrine Therapie.

Signifikanter OS-Vorteil basierend auf MONALEESA-3-Studie (postmenopausale Patientinnen, KISQALI® + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, initiale Therapie und nach endokriner Therapie): $p = 0,00455$.¹ Signifikanter OS-Vorteil basierend auf MONALEESA-7-Studie (prä- und perimenopausale Patientinnen, KISQALI® + NSAI vs. Placebo + NSAI, initiale Therapie und nach Chemotherapie): $p = 0,00973$ in der ITT-Population bzw. $p = 0,026$ für die NSAI-Subpopulation. Die ITT-Population der MONALEESA-7 beinhaltet sowohl mit einem Aromatasehemmer als auch mit Tamoxifen behandelte Patientinnen. KISQALI® ist nicht in Kombination mit Tamoxifen zugelassen. 177 der 672 Patientinnen wurden in den KISQALI® + Tamoxifen-Arm randomisiert.

Referenzen: 1. Slamon DJ et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1911149. 2. Im SA et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(4): 307–316. 3. Fachinformation KISQALI®. 4. G-BA Nutzenbewertungsverfahren Ribociclib. Online verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/526/> (mit AI) und <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/527/> (mit Fulvestrant) (Letzter Zugriff: 09.04.2021).

Kisqali® 200 mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.
Wirkstoff: Ribociclib. **Zus.-setz.:** 1 Tablette enth.: Arzneil. wirksamer Bestand.: 200 mg Ribociclib. Sonst. Bestand.: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), Hyprolose (5,0–16,0% m/m Hydroxypropoxy-Gruppen), Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz), Eisen(III)-oxid (E172, rot), Phospholipide aus Sojabohnen (E322), Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Xanthangummi. **Anwend.-gebiete:** Zur Behandlung d. Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen od. metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit e. Aromatasehemmer oder Fulvestrant bei Frauen als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. gegen Erdnuss, Soja oder e. d. sonst. Bestand. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Infektionen (wie Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfektion, Gastroenteritis, Sepsis (<1 %)). Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphopenie. Verminderter Appetit. Kopfschmerzen, Benommenheit. Dyspnoe, Husten. Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Stomatitis, Abdominalschmerzen (Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen), Dyspepsie, Alopezie, Hautausschlag (einschließlich makulopapulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag), Pruritus, Rückenschmerzen, Fatigue, peripheres Ödem, Asthenie, Fieber. Abnormale Ergebnisse von Leberfunktionstests (ALT erhöht, AST erhöht, Bilirubin im Blut erhöht). *Häufig:* Thrombozytopenie, febrile Neutropenie. Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie. Schwindel. Erhöhter Tränenfluss, trockenes Auge, Synkope. Dysgeusie. Hepatotoxizität (hepatozelluläre Schädigung, arzneimittelbedingter Leberschaden (<1 %), Hepatotoxizität, Lebersversagen, autoimmune Hepatitis (Einzelfall)). Erythem, Hauttrockenheit, Vitiligo. Mundtrockenheit, oropharyngeale Schmerzen. Erhöhter Kreatininwert im Blut, verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm. *Nicht bekannt:* Toxische epidermale Nekrolyse (TEN). **Warnhinweise:** Enthält Phospholipide aus Sojabohnen. **Verschreibungspflichtig.** **Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: Oktober 2020 (MS 11/20.12). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de



ASCO 2021 – Teil I

▶ S. 2



Rhabdomyosarkome im Kindes- und Jugendalter

▶ S. 61-63

NEWS

- 2-7 ASCO – Teil I**
Aktuelle Daten zu den wichtigsten onkologischen Studien ■ Phasenvarianten zur personalisierten Erkennung der MRD beim NSCLC ■ Studie Code-Break 100: Sotorasib beim KRAS p.G12C-mutierten NSCLC ■ Ewing-Sarkom: Phase-III-Studie mit TK216 +/- Vincristin
- 8-12 EHA – Teil I**
Head-to-head-Vergleich von Acalabrutinib und Ibrutinib sowie langfristige Krankheitskontrolle bei der CLL ■ Aktuelle Studiendaten beim MM zu DPd nach Lenalidomid-Versagen und Ide-cel in der 5. Therapielinie ■ r/r CLL/SLL: Zwischenanalyse der ALPINE-Studie zeigt Vorteil für selektive BTK-Inhibition mit Zanubrutinib ■ Rezidiertes MM: Isatuximab in der EU nun auch in zweiter Indikation zugelassen ■ r/r MCL: Frühere Intervention mit CD19-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie bei Hochrisiko-Charakteristika
- 14-15 ESMO Breast Cancer Virtual Congress – Teil II**
- 16-19 DGP**
NSCLC: Mittlerweile stehen mehrere Immuntherapie-Optionen zur Verfügung ■ NSCLC mit RET-Fusion: Zielgerichtete Therapie mit Selpercatinib

HIRNTUMOREN/ZNS-METASTASEN

- 20-26** **CME** **Diagnostik und Therapie des neu diagnostizierten Glioblastoms**
C. Oster, M. Glas, J. Feldheim, Essen.
- 29-32** **Maligne Astrozytome (WHO-Grad 2-4)**
T. Schmidt, S. Kebir, M. Glas, Essen.
- 34-41** **CME** **Intrakranielle Wirksamkeit der medikamentösen Tumorthherapie bei Hirnmetastasen**
L. Lazaridis, S. Kebir, M. Glas, Essen.
- 42-50** **CME** **Herausforderungen in der Chirurgie von Hirntumoren, -metastasen sowie Schädelbasistumoren**
Y. Ahmadipour, M. Gümüs, R. Jabbarli, A. Michel, D. Pierscianek, L. Rauschenbach, Essen.
- 52-57** **Spezielle neurochirurgische Aspekte bei kindlichen Hirntumoren**
M. Scholz, C.-M. Sommer, T. Höll, M. Schlunz-Hendann, Ö. Can Yildiz, Duisburg.

FORTBILDUNG

- 58-60** **COVID-19 und Krebs – Strategien zur Versorgungssicherung palliativer Krebspatienten während der Pandemie**
A. Heinl, Regensburg.
- 61-63** **CME** **Rhabdomyosarkome im Kindes- und Jugendalter**
S. T. Seitz, J. Leyh, V. S. Schellerer, Erlangen.

STUDIEN

- 64-67** **AUO: KEYNOTE-866 (AUO-Nr. AB 70/19) ■ CONTACT-03 (AUO-Nr. AN 52/20)**
- 65** **IKF: ABC-HCC-Studie ■ KEYNOTE-937**

d-uo

- 68-69** **Klinische Studien: Die urologische Arztpraxis als Prüfzentrum**
J. Klier, R. Schönfelder, R. Eichenauer, F. König, J. Schröder, E. Hempel, M. Johannsen, C. Doehn, Berlin.

PHARMAFORUM

- 74-75** **MAIA-5-Jahres-Daten: OS-Vorteil unter Daratumumab-Rd vs. Rd**
EHA 2021/Erstlinientherapie für nicht-transplantationsgeeignete Patient:innen mit Multiplem Myelom
- 76-77** **Fortgeschrittenes SCCHN**
Real-World-Daten bestätigen erneut: Nivolumab überzeugt auch im Versorgungsalltag
- 78-79** **Molekulare Testung beim NSCLC: „ganz entscheidend für die Erstlinientherapie“**
Erst Test, dann TKI
- 80** **Neue Daten zeigen anhaltende Überlegenheit für Venetoclax-Kombination in der CLL-Erstlinie**
EHA 2021 Virtual Congress
- 81-82** **Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms: 10 Jahre Abirateron**
- 83** **Rucaparib verlängert chemotherapiefreie Zeit beim rezidierten Ovarialkarzinom**
- 84-85** **Fortgeschrittener/metastasierter BC: Der gezielte Einsatz von wirksamen Therapien in der Sequenz**
- 86-87** **Prognoseverbesserung mit Lenalidomid bei breiter Einsatzmöglichkeit**

FÜR SIE VIRTUELL

- 89** **Erfolge, Herausforderungen und Ziele: Vision Zero 2021 in der Kinderonkologie**

AKTUELLES & ONLINE

- 70-72** **Digital News**
Digitalisierung & Diversität: Was steht auf der Agenda der jungen Generation? ■ Das E-Rezept
- 73** **Netzfunde**
- 90-92** **Online-Nachrichten**

KEYTRUDA®:
Q6W – 9 Infusionen im Jahr*

SCHAFFT FREIRÄUME

NEU: Q3W (200 mg) oder
Q6W (400 mg) jetzt auch
bei KEYTRUDA®
Kombinationstherapien



Weniger Infusionstermine für Ihre Patienten.
Mehr Kapazitäten für Sie.

* Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie beträgt bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit klassischem HL 2 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.
Q3W = alle 3 Wochen; Q6W = alle 6 Wochen

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD



KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab. **Zus.: Arzneil. wirts. Bestandt.:** 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab, 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestandt.:** L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injekt.-zwecke. **Anw.:** Als Monother. zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht rezidivierenden od. metastasierenden) Melanoms b. Erw. Als Monother. zur adjuvanten Behandl. des Melanoms im Tumorstadium III m. Lymphknotenbeteiligung, nach vollständ. Resektion bei Erw. Als Monother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 50\%$) ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pemetrexed u. Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-platteneithelialen NSCLC ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen bei Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden platteneithelialen NSCLC bei Erw. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden NSCLC m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 1\%$) nach vorheriger Chemother. b. Erw. Pat. m. EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen sollten vor Ther. ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgericht. Ther. erhalten haben. Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Kdm. u. Jugendl. ab 3 Jahren u. Erw. nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) od. nach mind. 2 vorangegang. Ther., wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erw., die nicht für e. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. Als Monother. od. in Komb. m. Platin- u. 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden od. nicht rezidivierenden rezidivierenden Platteneithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) b. Erw. m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) und einem Fortschreiten der Krebskrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. In Komb. m. Axitinib zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) b. Erw. Als Monother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden Kolorektalkarzinoms (CRC) b. Tumoren m. hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) od. m. e. Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) b. Erw. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Vorsicht bei:** Schwere Einschränkung d. Nierenfunkt., moderater od. schwerer Einschränkung d. Leberfunkt. Melanom d. Auges. Anamnese: bek. immunvermittelte Myokarditis. Behandl. nach Risikoabwägung b. Pat. m.: aktiven ZNS-Metastasen; ECOG-Performance-Status ≥ 2 ; HIV-, HBV- od. HCV-Infekt.; aktiven, system. Autoimmunerkrank.; interstit. Lungenkrank.; einer früheren Pneumonitis, d. system. Kortikoidbehandl. erforderter; schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufender Ther. m. Immunsuppressiva; schweren immunvermittelten Nebenw. unter Ipilimumab in d. Anamnese (jegliche Grad 4 od. Grad 3 Toxizität), d. eine Kortikosteroid-Behandl. über mehr als 12 Wo. erforderter (mehr als 10 mg/Tag Prednison od. Äquivalent in entspr. Dosierung); aktiv. Infekt.-erkrank.; Pat., d. unter vorhergeh. Krebsbehandl. m. immunstimulierenden Arzneim. schwere od. lebensbedroh. Nebenw. d. Haut hatten; Pat., d. ein solides Organtransplantat empfangen haben; Pat. m. allo-HSZT in Krankengesch. Hinw. zu Schwangersch./Stillzeit beachten. Unter den immunvermittelten Nebenw. waren schwere Fälle u. Todesfälle. **Zusätzl. bei HNSCC:** Pat. m. vorheriger Strahlenther. **Zusätzl. bei klass. HL:** Pat. ≥ 65 J. Bei allo-HSZT bei klassischem HL nach Ther. m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD u. schwere Leberparenchymschädigung) **RCC, Erstlinienbehandl. bei NSCLC u. Erstlinienbehandl. bei HNSCC:** Pat. ≥ 75 J. **Zusätzl. bei Urothelkarzinom n. vorh. Platin-basierter Ther.:** Pat. m. schlechterer Prognose u./od. aggressiv. Krankheitsverl. **Zusätzl. bei Pat. m. Urothelkarzinom, d. nicht für e. Cisplatin-Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. CPS ≥ 10 exprimieren:** Pat. d. für Komb.-chemother. m. Carboplatin geeignet sind. **Bei Erstlinienbehandl. von NSCLC od. HNSCC m. PD-L1 exprimierenden Tumoren:** Nutzen u. Risiko e. Komb. m. Chemother. im Vgl. zu Pembrolizumab Monother. abwägen. **Nebenw.:** Monother.: *Sehr häufig:* Anämie, Hypothyreose, Vermind. Appetit, Kopfschm. Dyspnoe, Husten, Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Hautausschl.; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Ödeme; Fieber. *Häufig:* Pneumonie. Thrombozytopenie; Lymphopenie; Neutropenie. Infusionsbed. Reakt. Hypertyreose; Hypothyreose; Thyreoiditis. Hyponatriämie; Hypokalzämie; Hypokalzämie; Hypokalzämie; Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Geschmacksstör. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hyper-

KEYTRUDA®

tonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis; Dermatitis. Schm. in d. Extremitäten; Myositis; Arthritis. Grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. AST erhöht; ALT erhöht; Hyperkalzämie; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Leukopenie; Eosinophilie. Sarkoideose. Nebenniereninsuff.; Hypophysitis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Epilepsie. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Hepatitis. Lichenoides Keratose; Psoriasis; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. Nephritis. Amylase erhöht. *Selten:* Immunthrombozytopenie, hämolyt. Anämie, isolierte aplast. Anämie; hämophagozytische Lymphohistiozytose. Enzephalitis; Guillain-Barré-Syndrom; Myelitis; Myasthenie-Syndrom; Meningitis (aseptisch). Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Vaskulitis. Dünndarmperforation. TEN; SJS; Erythema nodosum. Sjögren-Syndrom. *Nicht bekannt:* Abstoßung e. soliden Organtransplantats. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Chemother.:** *Sehr häufig:* Anämie; Neutropenie; Thrombozytopenie. Hypokalzämie; vermind. Appetit. Schwindelgef.; Kopfschm.; periphere Neuropathie; Geschmacksstör. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Übelk.; Erbr.; Obstipat.; Abdominalschm. Hautausschl.; Alopezie; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Fieber; Ödeme. Kreatinin im Blut erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Febrile Neutropenie; Leukopenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypothyreose; Hypertyreose. Hyponatriämie; Hypokalzämie. Schlaflosigkeit. Lethargie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut. Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Nephritis; akutes Nierenvers. Schüttelfrost; grippeähn. Erkrank. Hyperkalzämie; ALT erhöht; AST erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Hypophysitis; Thyreoiditis; Nebenniereninsuff. ALT erhöht; AST erhöht; Perikarderguss. Vaskulitis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Hepatitis. Psoriasis; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; Vitiligo; Ekzem. Tendosynovitis. Bilirubin im Blut erhöht; Amylase erhöht. *Selten:* Eosinophilie. Myokarditis; Perikarditis. Änd. d. Haarfarbe; lichenoides Keratose; Papeln. Sjögren-Syndrom. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Axitinib:** *Sehr häufig:* Hypertyreose; Hypothyreose. Vermind. Appetit. Kopfschm.; Geschmacksstör. Hypertonie. Dyspnoe; Husten; Dysphonie. Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndr.; Hautausschl.; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie; Schm. in d. Extremitäten. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Fieber. ALT erhöht; AST erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Anämie; Neutropenie; Leukopenie; Thrombozytopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypophysitis; Thyreoiditis; Nebenniereninsuff. Hypokalzämie; Hyponatriämie; Hypokalzämie. Schlaflosigkeit. Schwindelgef.; Lethargie; periphere Neuropathie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; trock. Haut; Alopezie; Ekzem; Erythem. Myositis; Arthritis; Tendosynovitis. Akutes Nierenvers.; Nephritis. Ödeme; grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. Alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie; Bilirubin im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Lymphopenie; Eosinophilie. Typ-1-Diabetes-mellitus. Myasthenie-Syndrom. Uveitis. Myokarditis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Änd. d. Haarfarbe; lichenoides Keratose; Papeln; Psoriasis; Vitiligo. Sjögren-Syndrom. Amylase erhöht. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **Warnhinw.:** Nicht schütteln. **Hinw.:** Untersuch. der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests bei Pat. m. NSCLC, HNSCC od. zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom. Untersuch. des MSI-H/dMMR-Tumorstadiums mittels eines validierten Tests b. Pat. m. CRC. Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter wahr. Behandl. u. bis min. 4 Mon. nach Letzter Dosis.

Stand: 05/2021

Bitte lesen Sie vor Verordnung von KEYTRUDA® die Fachinformation!

Pharmazeutischer Unternehmer:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande
Lokaler Ansprechpartner:
MSD Sharp & Dohme GmbH
Lindenplatz 1
85540 Haar

MSD
Infocenter

Tel. 0800 673 58 38
Fax 0800 673 673 329
E-Mail infocenter@msd.de

RCN: 000119421-DE, 000119916-DE

DE-KEY-00360

ASCO 2021 – Teil I

Der diesjährige Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) fand vom 04.-08. Juni 2021 virtuell statt. Über 30.000 Experten aus aller Welt hatten die Möglichkeit, sich über die aktuellen Erkenntnisse aus Forschung und Wissenschaft im Bereich der Onkologie auszutauschen, neueste Studienergebnisse vorzustellen und darüber zu diskutieren. Im Folgenden finden Sie erste Highlights. Weitere News dazu erwarten Sie in der nächsten Ausgabe von JOURNAL ONKOLOGIE. Noch mehr ASCO-Berichte können Sie in unserer Infothek (www.med4u.org/20053) nachlesen.



Aktuelle Daten zu den wichtigsten onkologischen Studien

Bei der ASCO-Jahrestagung werden jedes Jahr die wichtigsten Studien und Aktualisierungen auf dem Gebiet der klinisch-onkologischen Forschung präsentiert. In diesem Jahr gab es auch für seltenere Entitäten große Fortschritte. Im Folgenden lesen Sie eine Zusammenfassung der von der ASCO für die Präsidentensitzung ausgewählten Abstracts LBA1-5 sowie eine Auswahl weiterer Highlights.

Adjuvante Olaparib-Therapie bei HER2-negativem Mammakarzinom
Die PARP-Blockade hat sich in diversen Therapielinien bei verschiedenen Tumorentitäten bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation etabliert. Nun wurde in der OlympiA-Studie auch der mögliche Stellenwert in der adjuvanten Situation bei frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko untersucht [1].

In die OlympiA-Studie wurden Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs im Stadium II-III oder fehlender pathologischer Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Chemotherapie und Nachweis einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation eingeschlossen. Die Studienteilnehmerinnen wurden in 2 Behandlungskohorten unterteilt: die neoadjuvante Gruppe (mit neoadjuvanter Therapie, Operation und möglicher Radiotherapie) sowie die adjuvante Gruppe (mit Operation, adjuvanter Chemotherapie und möglicher Radiotherapie). Insgesamt 1.836 Patientinnen erhielten randomisiert über ein Jahr Olaparib (300 mg, 2x tägl.) oder Placebo. Primärer Endpunkt war das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS). Beim ASCO-Kongress wurden die Ergebnisse einer Interimsanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit

von 2,5 Jahren in der Intention-to-treat (ITT)-Population und 3,5 Jahren in der reifen Kohorte der ersten 900 eingeschlossenen Patientinnen präsentiert.

Die Studienteilnehmerinnen waren im Median 42 bzw. 43 Jahre alt und in 38-39% der Fälle im postmenopausalen Stadium. 71-73% der Patientinnen wiesen eine BRCA1-, 26-28% eine BRCA2- und < 1% beide BRCA-Mutation(en) auf. Hormonrezeptor (HR)-positiv waren 17-18% und triple-negativ 82-83% der Patientinnen. Bei 75% der Patientinnen war eine Mastektomie erfolgt, 50% hatten eine adjuvante und 50% eine neoadjuvante Therapie erhalten. Von den HR-positiven Patientinnen erhielten 87-90% zudem eine endokrine Therapie. Am häufigsten wurden die adjuvant behandelten Patientinnen mit einem pathologischen Stadium II (IIA: 55-57%, IIB: 15-17%) klassifiziert.

Die zusätzliche Olaparib-Therapie resultierte in einem signifikant verlängerten iDFS mit einer 3-Jahres-Rate von 85,9% vs. 77,1% und einer Risikoreduktion für das Auftreten invasiver Erkrankung um 42% (HR=0,58; 99,5%-KI: 0,41-0,82; p<0,0001). Innerhalb der Kohorte mit reifer Nachbeobachtungszeit betrug die 3-Jahres-

iDFS-Rate 86,1% vs. 77,5% und die Risikoreduktion 39,0% (HR=0,61; 99,5%-KI: 0,39-0,95) (Abb. 1). Auch das bezüglich Fernmetastasen krankheitsfreie Überleben (dDFS) unterschied sich mit einer 3-Jahres-Rate von 87,5% vs. 80,4% in der ITT-Population signifikant zugunsten von Olaparib (HR=0,57; 99,5%-KI: 0,39-0,83; p<0,0001). Der Unterschied im Gesamtüberleben (OS) erreichte die statistisch festgelegte Signifikanzgrenze noch nicht (HR=0,68; 99%-KI: 0,44-1,05; p=0,014). Nach 3 Jahren lebten 92,0% der Patientinnen im Olaparib-Arm vs. 88,3% der Patientinnen im Placebo-Arm. Subgruppenanalysen zum iDFS gaben keinen Hinweis auf eine Patientinnen-Gruppe, die nicht von Olaparib profitiert hätte.

Nasopharynxkarzinom: Toripalimab + Chemotherapie in der Erstlinie

Das Nasopharynxkarzinom ist ein in Südchina und Südostasien häufiger auftretender Tumor, der bisher mit Gemcitabin + Cisplatin (GP) behandelt wurde. In der JUPITER-02-Studie konnte die Grundlage für einen neuen Standard mit zusätzlicher PD-1-Inhibition durch Toripalimab gelegt werden [2].

Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie JUPITER-02

schloss insgesamt 289 Patienten ein, die randomisiert Toripalimab + GP oder Placebo + GP erhielten. Die Patienten waren asiatischer Abstammung, im Median 46 bzw. 51 Jahre alt, in 85% bzw. 81% der Fälle männlich. 58-61% der Studienteilnehmer wiesen eine nach adjuvanter Behandlung rezidierte und 39-42% eine primär metastasierte Erkrankung auf. 75% der Tumoren waren PD-L1-positiv.

Das progressionsfreie Überleben (PFS), der primäre Studienendpunkt, wurde durch die zusätzliche Toripalimab-Gabe von 8,0 Monaten auf 11,7 Monate verlängert (HR=0,52; 95%-KI: 0,36-0,74; p=0,0003). Auch bezüglich des OS wurde ein signifikanter Vorteil mit der Kombination gesehen (HR=0,603; 95%-KI: 0,364-0,997; p=0,0462). Nach einem Jahr lebten 91,6% vs. 87,1% der Patienten auf die Studienmedikation an, mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 10,0 Monaten vs. 5,7 Monaten. Die Therapie mit Toripalimab wurde insgesamt gut vertragen. Es brachen 7,5% der Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Kein Vorteil durch adjuvante Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom

Die meisten Todesfälle durch Zervixkarzinome erfolgen aufgrund der Entwicklung von Fernmetastasen. Um ein Fortschreiten zur metastasierten Erkrankung zu verzögern, wurde in der OUTBACK-Studie zur Standard-Chemoradiotherapie die adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin + Paclitaxel hinzugefügt [3]. Primärer Endpunkt war eine Verlängerung des OS.

453 Patientinnen starteten und 353 komplettierten die Chemoradiotherapie im Kontroll-Arm. Im experimentellen Arm mit zusätzlicher adjuvanter Chemotherapie begannen 453 Patientinnen die Chemoradiotherapie und 356 komplettierten diese. Allerdings starteten nur 361 Patientinnen mit der adjuvanter Chemotherapie – was bedeutet, dass 22% die Studienmedikation nicht erhielten – und 285 komplettierten die adjuvante Therapie.

Es wurde kein Unterschied bezüglich des OS (HR=0,90; 95%-KI: 0,70-1,17; p=0,8) oder des PFS (HR=0,86;

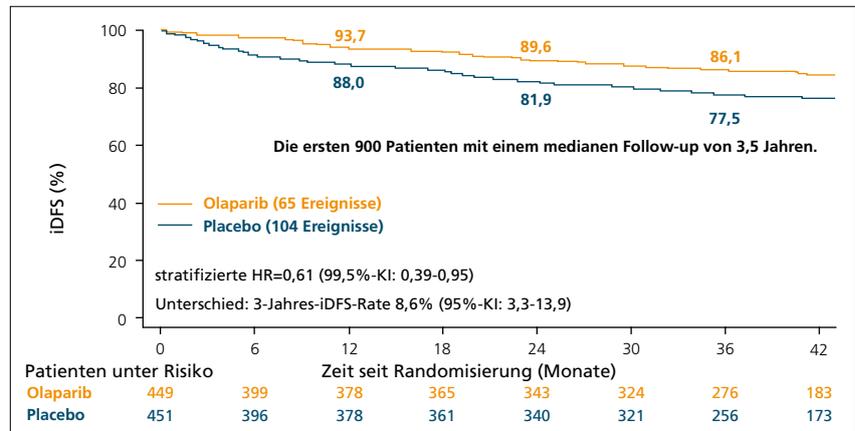


Abb. 1: Invasiv krankheitsfreies Überleben (iDFS) unter Olaparib versus Placebo. Kohorte mit reifer Nachbeobachtungszeit (mod. nach [1]).

95%-KI: 0,69-1,07; p=0,6) gesehen. Die 5-Jahres-OS-Rate betrug 71% im Chemoradiotherapie-Arm und 72% bei zusätzlicher Gabe von Carboplatin + Paclitaxel. Progressionsfrei lebten nach 5 Jahren 61% vs. 63% der Patientinnen. Es traten signifikant häufiger Nebenwirkungen hämatologischer, neurologischer und allgemeiner Art unter zusätzlicher Chemotherapie auf. Der Anstieg einer späten Radiotoxizität wurde nicht beobachtet.

Die Autoren schlossen aus den Studienergebnissen, dass die Beckenbestrahlung mit wöchentlicher Cisplatin-Gabe die Standardbehandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms bleibt. Die vorliegenden Daten rechtfertigen eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel nach Chemoradiotherapie mit wöchentlichem Cisplatin nicht. Es solle für die Optimierung durch eine adjuvante Therapie auf effektive, aber weniger toxische Möglichkeiten fokussiert werden.

mCRPC: Überlebensverlängerung mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist eine gute molekulare Zielstruktur für die PET-Bildgebung und die Therapie beim Prostatakarzinom. PSMA wird beim Prostatakarzinom hoch exprimiert und kommt im gesunden Gewebe mit normaler Expression relativ begrenzt vor. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bindet mit hoher Affinität an PSMA und bringt via DNA-Schädigung nach Endozytose die Tumorzelle zur Apoptose. In der VISION-Studie erwies sich ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 als poten-

zielle Therapie bei intensiv vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) [4].

In der offenen VISION-Studie erhielten Patienten mit Vorbehandlung mit ≥ 1 Androgenrezeptor (AR)-gerichteter Therapie und 1-2 Taxan-Regimen entweder eine laut Studienprotokoll erlaubte Standardtherapie + ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oder die alleinige Standardtherapie. Die Standardtherapie wurde vor der Randomisierung festgelegt. Zu den Einschlusskriterien gehörte der Nachweis der PSMA-positiven Erkrankung mittels ⁶⁸GA-PSMA-11. Primäre Endpunkte waren das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) und das OS. Die Studie würde als positiv gewertet, wenn einer der beiden Endpunkte oder beide erreicht würden.

Es wurden 1.003 Patienten einem PSMA-PET/CT-Scan unterzogen und auf 82,9% dieser Patienten trafen die Einschlusskriterien zu. Es wurden dementsprechend 831 Patienten in die beiden Studienarme 2:1 randomisiert. Um den Effekt eines frühen Studienausscheidens nach radiologischem Progress zu reduzieren, wurden in der primären rPFS-Analyse 581 und in der primären OS-Analyse alle 831 Patienten (ITT-Population) ausgewertet. Die Patienten waren median 70-72 Jahre alt und wiesen eine Metastasierung der Lunge in 9-10% der Fälle, der Leber in 11-14%, der Lymphknoten in 50% und der Knochen in 91% der Fälle auf.

Bezüglich der primären Endpunkte wurde eine signifikante Verlängerung des OS mit einer Hazard Ratio von

0,62 (95%-KI: 0,52-0,74; $p < 0,001$) in der ITT-Population bzw. 0,63 (95%-KI: 0,51-0,79) in der rPFS-Population erreicht. Im Median lebten die Patienten 15,3 Monate vs. 11,3 Monate bzw. 14,6 Monate vs. 10,4 Monate in den beiden Analysesets. Auch bezüglich des zweiten primären Endpunkts, dem rPFS, wurde eine signifikante Verlängerung sowohl in der rPFS-Population (HR=0,40; 99,2%-KI: 0,29-0,57; $p < 0,001$) als auch in der ITT-Population (HR=0,43; 99,2%-KI: 0,32-0,58) beobachtet. Das mediane rPFS betrug 8,7 Monate vs. 3,4 Monate bzw. 8,8 Monate vs. 3,6 Monate. Ein komplettes Ansprechen wurde bei 9,2% vs. 0,0%, ein partielles Ansprechen bei 41,8% vs. 3,1%, eine stabile Erkrankung bei 35,5% vs. 46,9% und ein Fortschreiten der Erkrankung bei 13,0% vs. 45,3% der Patienten mit messbarer Erkrankung gesehen.

Die Nebenwirkungsrate war im ^{177}Lu -PSMA-617-Arm höher als im Kontroll-Arm mit therapieassoziierten Toxizitäten von Grad 3-5 bei 28,4% vs. 3,9% der Patienten, klinisch relevanten Nebenwirkungen von Grad 3-5 bei 8,1% vs. 2,4% und Grad-5-Nebenwirkungen bei 0,9% vs. 0% der Patienten.

4

Adjuvante Therapie mit Pembrolizumab beim RCC

In der Behandlung des lokalen Nierenzellkarzinoms (RCC) gibt es derzeit, aufgrund fehlender Evidenz, keinen weltweit akzeptierten Standard für eine adjuvante Behandlung, obwohl nahezu die Hälfte der Patienten nach Nephrektomie einen Krankheitsrückfall erleidet. Auch Patienten mit Tumoren im Stadium M1 und keinen Hinweisen auf eine Erkrankung (NED) nach Resektion der Oligometastasen haben ein hohes Rezidivrisiko. Die KEYNOTE-564-Studie ist die erste positive Phase-III-Studie für die adjuvante Immuntherapie nach Nephrektomie beim RCC [5]. Damit stellt Pembrolizumab eine potenzielle neue Standardbehandlungsoption für diese Patienten dar.

In der doppelblinden, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-564 wurden 994 Patienten mit klarzelligem RCC (ccRCC) nach Nephrektomie über ca. ein Jahr adjuvant mit Pembrolizumab (200 mg, q3w) oder Placebo behandelt.

Primärer Endpunkt war das DFS laut Prüfarzt. Die Patienten waren im Median 60 Jahre alt und gehörten mehrheitlich der intermediär-hohen Risikogruppe (pT2 (Grad 4 oder sarkomatoid)-pT3 N0 M0) an. 8,1% bzw. 7,2% der Patienten hatten ein hohes Rückfallrisiko (pT4 N0 M0 oder pTx N+ M0) und je 5,8% der Patienten befanden sich im Stadium M1 NED. Der PD-L1-CPS-Status war bei 23-25% der Patienten < 1 und bei 74-77% der Patienten ≥ 1 .

Mit einer Nachbeobachtungszeit von median 24,1 Monaten wurde ein signifikanter DFS-Vorteil durch die Pembrolizumab-Behandlung gesehen (HR=0,68; 95%-KI: 0,53-0,87; $p=0,0010$). Nach 12 Monaten betrug die DFS-Rate 85,7% im Pembrolizumab-Arm vs. 76,2% im Placebo-Arm, nach 24 Monaten lag sie bei 77,3% vs. 68,1%. In der frühen OS-Zwischenanalyse nach Ereignissen bei 3,6% vs. 6,6% der Studienteilnehmer unter Pembrolizumab bzw. Placebo wurde das Risiko zu versterben durch Pembrolizumab um 46% reduziert (HR=0,54; 95%-KI: 0,30-0,96; $p=0,0164$). Die prädefinierte Signifikanzgrenze war noch nicht erreicht. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale gesehen. 20,7% vs. 2% der Patienten beider Studienarme brachen die Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Neue Erstlinienoptionen mit Immuntherapie beim Plattenepithel-Ösophaguskarzinom

Die squamöse Histologie ist der dominierende Subtyp beim Ösophaguskarzinom in China, mit einem Anteil von etwa 90%. Beim ASCO-Kongress wurden in diesem Jahr 2 positive Studien zur Immuntherapie in der Erstlinienbehandlung beim metastasierten squamösen Karzinom des Ösophagus präsentiert [6, 7].

In der globalen, randomisierten, offenen, 3-armigen Phase-III-Studie CheckMate 648 erhielten 970 Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus Nivolumab (240 mg, q2w) + Chemotherapie (Fluorouracil + Cisplatin, q4w) oder Nivolumab (3 mg/kg q2w) + Ipilimumab (1 mg/kg,

q6w) oder Chemotherapie [6]. Primäre Endpunkte der Studie waren das OS und das PFS bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$. Beim ASCO-Kongress wurden Daten mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 12,9 Monaten präsentiert.

Die in die 3 Studienarme eingeschlossenen Patienten waren median 63-64 Jahre alt, in 70% der Fälle asiatischer Herkunft und wiesen in etwa der Hälfte der Fälle eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ auf. Etwa 60% der Patienten wurden mit de novo metastasierter Erkrankung diagnostiziert, etwa 80% waren Raucher oder Ex-Raucher. Die mediane Zeit unter Studienmedikation betrug 5,7 Monate im Nivolumab + Chemotherapie-Arm, 2,8 Monate im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 3,4 Monate im Chemotherapie-Arm. 55% aller randomisierten Patienten erhielten eine weitere Therapie nach Beendigung der Studienmedikation.

Bezüglich des OS wurde in der PD-L1 $\geq 1\%$ -Population (HR=0,54; 99,5%-KI: 0,37-0,80) und in der gesamten Studienpopulation (HR=0,74; 99,1%-KI: 0,58-0,96) ein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie festgestellt. Die 12-Monats-OS-Rate betrug 58% vs. 37% in der PD-L1 $\geq 1\%$ -Population und 54% vs. 4% in der gesamten Studienpopulation, mit einem Median von 15,4 vs. 9,1 bzw. 13,2 vs. 10,7 Monaten. Mit Nivolumab + Ipilimumab wurde ein medianes OS von 13,7 Monaten innerhalb der PD-L1 $\geq 1\%$ -Population und 12,8 Monaten innerhalb der gesamten Studienpopulation erreicht. Im Vergleich zur Chemotherapie wurde das Risiko zu versterben um 36% (HR=0,64; 98,6%-KI: 0,64-0,90) bzw. 22% (HR=0,78; 98,2%-KI: 0,62-0,98) reduziert. Auch war die Dauer des Ansprechens in den Nivolumab-haltigen Studienarmen der Chemotherapie überlegen. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale gesehen. Die Autoren schlussfolgerten, dass sowohl Nivolumab + Chemotherapie als auch Nivolumab + Ipilimumab neue Standardtherapien für die Erstlinienbehandlung des squamösen Ösophaguskarzinoms darstellen.

Die 2. Studie zur Immuntherapie beim squamösen Ösophaguskarzinom ist die chinesische Studie ESCORT-1st, in

WIR MACHEN AnVERSPRECHEN.

TPEx*: DAS ERBITUX® REGIME FÜR IHRE R/M SCCHN-PATIENTEN

Hohe Tumorlast, rasche Progredienz, ausgeprägte Symptome – bei Ihren R/M SCCHN-Patienten ist die Lebensqualität besonders stark eingeschränkt. Deshalb ist es umso wichtiger, dass die Therapie bei diesen Patienten Wirkung zeigt.

Setzen Sie auf eine hohe Ansprechrate. Setzen Sie auf TPEx*.

- ✓ Überzeugende ORR von 57 %¹
- ✓ Besonders geeignete Behandlungsoption bei hohem Remissionsdruck
- ✓ Plus: verbesserte Verträglichkeit gegenüber EXTREME¹

R/M: rezidivierend/metastasierend; EXTREME: Erbitux® + Cisplatin + 5-FU; TPEx: Erbitux® + Cisplatin + Docetaxel

* Erbitux® ist indiziert zur Behandlung des R/M SCCHN in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie.

1. Guigay J et al. Lancet Oncol 2021; 22(4):463–475.

Bezeichnung: Erbitux® 5mg/ml Infusionslösung. Wirkstoff: Cetuximab. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Niederlande. **Vertrieb in Deutschland:** Merck Serono GmbH, Alsfelder Straße 17, 64289 Darmstadt. ERBITUX® ist eine Marke der ImClone LLC, verwendet unter Lizenz durch Merck KGaA und ihre verbundenen Unternehmen. **Zusammensetzung:** 1 ml Infusionslg. enthält 5 mg Cetuximab. **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, Glycerin, Polysorbat 80, Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp: in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie; als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX; als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen. Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich: in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung; in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung. **Gegenanzeigen:** Bek. schw. Überempfindl.keitsreakt. (Grad 3 oder 4) gegen Cetuximab. Komb. v. Erbitux m. Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie b. Pat. m. metast. Kolorektalkarzinom m. Ras-Mutation od. unbekanntem Ras-Mutationsstatus. Gegenanzeigen für gleichzeitig angewandt. Chemother. od. Strahlenther. beachten. **Nebenwirkungen nach Häufigkeit** (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Sehr häufig: Hypomagnesiämie, Anstieg der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT, AP), Hautreaktionen, leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen, Mukositis, darunter einige schwere Fälle. Mukositis kann zu Epistaxis führen. Häufig: Dehydratation, insbesondere infolge Diarrhö oder Mukositis; Hypokalzämie, Anorexie, die zu Gewichtsverlust führen kann; Kopfschmerzen; Konjunktivitis, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, schwere infusionsbedingte Reaktionen, in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf, Müdigkeit. Gelegentlich: Blepharitis, Keratitis, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, interstitielle Lungenerkr., die tödl. verlaufen kann. Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse. Häufigkeit nicht bekannt: Aseptische Meningitis, Superinfekt. v. Hautläsionen. Bei Anwendung von Cetuximab in Kombination mit Chemotherapeutika sind auch deren Produktinformationen zu beachten. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Version 01



der die Kombination von Camrelizumab + Chemotherapie als potenzieller neuer Erstlinienstandard bestätigt wurde [7]. Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie schloss insgesamt 596 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem squamösen Ösophaguskarzinom ein. Die Patienten erhielten als Erstlinientherapie entweder den PD-1-Inhibitor Camrelizumab (200 mg, q3w) + Paclitaxel (175 mg/m², q3w) und Cisplatin (75 mg/m², q3w) oder Placebo + Chemotherapie. Als ko-primäre Endpunkte wurden das PFS und das OS untersucht.

Die Patienten waren im Median 62 Jahre alt und wiesen in 23% der Fälle Lebermetastasen, in 30-31% Lungenmetastasen, in 7-10% Knochenmetastasen und in 92% der Fälle Lymphknotenmetastasen auf. Bei 55-56% der Patienten wurde eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ nachgewiesen. 25% der Patienten hatten bereits eine Anti-Tumortherapie im (neo)adjuvanten Setting erhalten.

Bezüglich des OS wurde eine signifikante Verlängerung mit 30%iger Risikoreduktion zu versterben beobachtet (HR=0,70; 95%-KI: 0,56-0,88; p=0,001). Das mediane OS betrug 15,3 Monate im Camrelizumab- vs. 12,0 Monate im Placebo-Arm. Das Risiko für einen Progress wurde um 44% reduziert (HR=0,56; 95%-KI: 0,46-0,68; p<0,001), der Median betrug 6,9 Mo-

nate vs. 5,6 Monate. Sowohl für das OS als auch für das PFS wurde ein signifikanter Vorteil für fast alle untersuchten Subgruppen gesehen. Ein Ansprechen zeigten 72,1% vs. 62,1% der Patienten, mit einer medianen Dauer von 7,0 Monaten vs. 4,6 Monaten.

Therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad ≥ 3 traten bei 63,4% vs. 67,7% der Patienten auf, klinisch relevante therapieassoziierte Nebenwirkungen bei 30,2% vs. 23,2% der Patienten. 12,1% vs. 9,4% der Patienten brachen mind. eine Komponente der Studienmedikation ab. 3,0% vs. 3,7% der Patienten verstarben aufgrund therapieassoziiertener Nebenwirkungen. Die Lebensqualität, erhoben mit dem QLQ-C30-Fragebogen, zeigte ein geringeres Risiko für eine Verschlechterung des Allgemeinzustands und der Schmerzen unter Camrelizumab. Mithilfe des QLQ-OES18-Fragebogens wurde ein geringes Risiko für Probleme mit dem Essen, dem Schlucken und Erstickungsanfällen festgehalten.

Standard für das de novo mCSPC

Die Behandlung des metastasierten kastrationssensitiven Prostatakarzinoms (mCSPC) hat sich über die letzte Dekade stetig gewandelt. Innerhalb dieser Zeit hat die PEACE-1-Studie rekrutiert und nun einen neuen Therapiestandard aufgezeigt [8]. Es wurden von November 2013 bis Dezember 2018 1.173 Patienten mit de novo mCSPC in 4 Studienarme der innerhalb des akademischen, europäischen PEACE-Programms (Prostate Cancer Consortium in Europe) durchgeführten PEACE-1-Studie randomisiert. Die Patienten erhielten die Standard-of-care (SOC)-Therapie, SOC + Abirateron (1.000 mg qd + Prednison 5 mg 2x tägl.), SOC + Radiatio (74 Gy in 37 Fraktionen) oder SOC + Abirateron + Radiatio. Die SOC bestand aus einer Androgendepressionstherapie (ADT) mit oder ohne Docetaxel und mit oder ohne Radiatio. Docetaxel wurde entsprechend der jeweiligen Studienperiode nicht gegeben (November 2013-2015), war als Teil der Therapie erlaubt (2015-2017)

oder verpflichtend (2017 bis Dezember 2018). Ko-primäre Studienendpunkte waren das rPFS und das OS. Die statistische Auswertung wurde hierarchisch zuerst für die Interaktion zwischen Abirateron vs. Radiatio, danach für den Einfluss von Abirateron auf das rPFS, 1. bei der gesamten Studienpopulation und 2. bei der Docetaxel-Population, durchgeführt.

Es wurde keine Interaktion zwischen dem Effekt einer lokalen Radiotherapie und Abirateron auf das rPFS festgestellt (p=0,64). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten wurde das rPFS durch die zusätzliche Gabe von Abirateron zu SOC von median 2,2 Jahren auf 4,5 Jahre signifikant verlängert (HR=0,54; 95%-KI: 0,46-0,64; p<0,0001). Innerhalb der Docetaxel-Population lag das mediane rPFS bei 4,5 Jahren unter SOC + Abirateron vs. 2,0 Jahren unter SOC (HR=0,50; 0,40-0,62; p<0,0001). Auch bezüglich des OS zeigte sich ein signifikanter Effekt durch Abirateron in beiden Analysepopulationen: In der gesamten Studienpopulation betrug das mediane OS 3,8 Jahre vs. 1,5 Jahre (HR=0,40; 95%-KI: 0,35-0,47; p<0,0001) und in der Docetaxel-Population 3,2 Jahre vs. 1,4 Jahre (HR=0,38; 95%-KI: 0,31-0,47; p<0,0001). Es wurde keine zusätzliche relevante Toxizität beobachtet.

Die Autoren schlussfolgerten, dass den Patienten der absolute Vorteil von annähernd 2,5 Jahren medianes rPFS nicht vorenthalten werden sollte und daher der neue Therapiestandard mit der zusätzlichen Gabe von Abirateron zu ADT + Docetaxel bestätigt sei.

Dr. rer. nat. Ine Schmale

Quelle: ASCO 2021

1. Tutt A et al. ASCO 2021, Abstr. LBA1.
2. Xu RH et al. ASCO 2021, Abstr. LBA2.
3. Mileskin L et al. ASCO 2021, Abstr. LBA3.
4. Morris MJ et al. ASCO 2021, Abstr. LBA4.
5. Choueiri TK et al. ASCO 2021, Abstr. LBA5.
6. Chau I et al. ASCO 2021, Abstr. LBA4001.
7. Xu R et al. ASCO 2021, Abstr. 4000.
8. Fizazi K et al. ASCO 2021, Abstr. 5000.

Phasenvarianten zur personalisierten Erkennung der MRD beim NSCLC

Der Nachweis von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) ist von prognostischem Wert beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und könnte Ansätze zur Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) erleichtern. Allerdings ist die Sensitivität der ctDNA-Detektion aufgrund der Hintergrundfehlerraten bestehender Assays suboptimal. Auf dem ASCO-Kongress wurde eine neuartige Methode vorgestellt, die mehrere Mutationen auf einem einzigen zellfreien DNA-Molekül („phased variants“ oder PVs) nutzt, was zu einem ultra-niedrigen Fehlerprofil führt.



Den ausführlichen Text finden Sie online auf www.journalonko.de, per Direktlink in unserem e-Journal oder durch Scannen des QR-Codes.



Red.

Quelle: Kurtz DM et al. ASCO 2021, Abstr. 8518.

Studie CodeBreak 100: Sotorasib beim KRAS p.G12C-mutierten NSCLC

In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie CodeBreak 100 zeigte Sotorasib eine objektive Ansprechrate (ORR) von 37,1% (95%-KI: 28,6-46,2) und ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 6,8 Monaten (95%-KI: 5,1-8,2) bei Patienten mit vorbehandeltem KRAS p.G12C-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC). Ein Ansprechen des Tumors wurde bei Patienten mit Ko-Mutationen in STK11 beobachtet, einem Treiber für schlechte klinische Ergebnisse mit der Standardtherapie. Auf dem ASCO 2021 wurden Daten zur Wirksamkeit in einer erweiterten Reihe von Patientenuntergruppen nach wichtigen Ausgangscharakteristika und Biomarkern berichtet.



Den ausführlichen Text finden Sie online auf www.journalonko.de, per Direktlink in unserem e-Journal oder durch Scannen des QR-Codes.



Red.

Quelle: Skoulidis F et al. ASCO 2021, Abstr. 9003.

7

Ewing-Sarkom: Phase-I/II-Studie mit TK216 +/- Vincristin

Das Ewing-Sarkom ist eine seltene Krebserkrankung des jungen Menschen, für das es im rezidierten/refraktären (r/r) Setting nur wenige Therapieoptionen gibt. Fusionen des EWS-Gens mit einem von 5 verschiedenen ETS-Transkriptionsfaktoren sind die dominanten Treiber des Ewing-Sarkoms. Nun wurden aktualisierte Zwischenergebnisse einer Phase-I/II-Studie mit TK216 +/- Vincristin beim r/r Ewing-Sarkom vorgestellt. TK216 wurde entwickelt, um ETS-Proteine direkt zu binden, Protein-Protein-Interaktionen zu stören und die Funktion der Transkriptionsfaktoren zu hemmen. TK216 + Vincristin übte in nicht-klinischen Modellen eine synergistische Aktivität aus.



Den ausführlichen Text finden Sie online auf www.journalonko.de, per Direktlink in unserem e-Journal oder durch Scannen des QR-Codes.



Red.

Quelle: Ludwig JA et al. ASCO 2021, Abstr. 11500.

EHA – Teil I

Der diesjährige Kongress der European Hematology Association (EHA) fand vom 09.-17.06.2021 virtuell statt. Im Folgenden finden Sie den ersten Teil unserer Berichterstattung. Weitere News werden wir Ihnen in der nächsten Ausgabe von JOURNAL ONKOLOGIE zusammenfassen. Außerdem können Sie auch alle Berichte online in unserer EHA-Infothek nachlesen unter www.med4u.org/20185.

Head-to-head-Vergleich von Acalabrutinib und Ibrutinib sowie langfristige Krankheitskontrolle bei der CLL

Im Allgemeinen verläuft die chronische lymphatische Leukämie (CLL) indolent. Aus diesem Grund stehen die Lebensqualität des Patienten und die Verträglichkeit der Therapie, die über viele Jahre durchgeführt werden muss, im Vordergrund. Auf dem ASCO- sowie dem EHA-Kongress 2021 wurden Daten der Phase-III-Studie ELEVATE RR gezeigt, die einen Head-to-head-Vergleich zweier Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKi) unternahm.

„Die bessere Verträglichkeit des BTKi der 2. Generation, Acalabrutinib, gegenüber dem Erstgenerations-BTKi Ibrutinib ist klinisch relevant“, sagte Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer, Homburg, „denn Acalabrutinib zeigte ein gegenüber Ibrutinib nichtunterlegenes progressionsfreies Überleben (PFS) bei weniger Kardiotoxizität und weniger Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen“ (AEs) [1]. Dr. Julia von Tresckow, Essen, stellte außerdem die 4-Jahres-Daten der Phase-III-Studie ELEVATE TN zur langfristigen Krankheitskontrolle vor [2].

„Vorherrschendes Problem der Ibrutinib-Therapie sind Therapieabbrüche (bis zu 23% der Patienten) sowie notwendige Dosisreduktionen (bis zu 20%). Aus der selektiven Wirksamkeit des Zweitgenerations-BTKi Acalabrutinib resultiert eine bessere Verträglichkeit. Vor allem kardiovaskuläre AEs gilt es zu vermeiden, da CLL-Patienten aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters bereits viele Komorbiditäten haben, die bei ca. 75% von ihnen Herz und Gefäße betreffen.“

Weniger Vorhofflimmern unter dem Zweitgenerations-BTKi

In ELEVATE RR wurden 533 vortherapierte CLL-Patienten randomisiert (Acalabrutinib: n=268; Ibrutinib: n=265). Das mediane Alter lag bei 66 Jahren; median hatten sie 2 vorherige

Therapien). 45,2% der Patienten hatten als Hochrisikocharakteristikum eine del(17p), 64,2% eine del(11q), 40% wiesen eine TP53-Mutation und 86% ein unmutiertes IGHV auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 40,9 Monate [1].

Primärer Endpunkt der Nichtunterlegenheitsstudie war das PFS, der erreicht wurde (38,4 Monate in beiden Armen; 95%-KI: 0,79-1,27; HR=1,00). Die sekundären Endpunkte waren die Inzidenz von Vorhofflimmern (9,4% vs. 16,0%; p=0,023), therapiebedingte Infektionen von Grad 3 oder höher (30,8% vs. 30,0%), stattfindende Richter-Transformationen in ein aggressives Lymphom (3,8% vs. 4,9%) sowie das Gesamtüberleben (OS). Das mediane OS wurde in beiden Armen nicht erreicht (HR=0,82; 95%-KI: 0,59-1,15) [1].

Unter Acalabrutinib gab es eine geringere Inzidenz von Bluthochdruck (9,4% vs. 23,2%), Arthralgie (15,8% vs. 22,8%) und Diarrhoe (34,6% vs. 46,0%), aber eine höhere Inzidenz von Kopfschmerzen (34,6% vs. 20,2%) und Husten (28,9% vs. 21,3%). AEs führten bei 14,7% der Acalabrutinib-gegenüber 21,3% der Ibrutinib-behandelten Patienten zum Therapieabbruch. „Die Studie ELEVATE RR bestätigt das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil nach mehr als 3,5 Jahren Follow-up – besonders hervorzuheben

ist die niedrigere Inzidenz von Vorhofflimmern“, so Stilgenbauer.

ELEVATE TN: Kombinationstherapie bei nicht vorbehandelten CLL-Patienten

Von Tresckow stellte die 4-Jahres-Daten der Phase-III-Studie ELEVATE TN (n=535, median 70 Jahre) vor, in der Acalabrutinib kombiniert mit Obinutuzumab sowie in Monotherapie gegen Chlorambucil + Obinutuzumab evaluiert wurde [2]. 63% der Patienten hatten unmutiertes IGHV und 9% eine del(17p).

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Acalabrutinib + Obinutuzumab (n=179) und der Acalabrutinib-Monotherapie (n=179) blieben erhalten, mit einem Anstieg der Komplettremissionen (CR) gegenüber der Interimsanalyse von 21% auf 26,8% unter der Kombination und von 7% auf 10,6% unter Monotherapie mit Acalabrutinib. Zudem wurden niedrige Therapieabbruchraten beobachtet: 25,1% unter Acalabrutinib + Obinutuzumab, 30,7% unter Acalabrutinib und 22,6% unter Chlorambucil + Obinutuzumab.

Benefit unabhängig von Hochrisikomerkmale

Das mediane PFS unter Acalabrutinib + Obinutuzumab wurde nicht erreicht, gegenüber 27,8 Monaten unter Chlorambucil + Obinutuzumab (p<0,0001). Bei Patienten mit unmutiertem IGHV wurde

JEMPERLI, die erste und einzige
zugelassene Immuntherapie zur Behandlung des rezidivierenden/
 fortgeschrittenen **dMMR/MSI-H** Endometriumkarzinoms (EC).¹

EIN NEUES LICHT – das Endometriumkarzinom im Fokus



Weitere Informationen
 auf gskpro.de/jemperli



**Belegte Wirksamkeit in der
 Kohorte A1 der GARNET Studie^{1*}**

Objektive
 Ansprechrate (ORR)¹

43,5%

Primärer Endpunkt
 (N = 108; 95% KI: 34,0 – 53,4)

Krankheits-
 kontrollrate (DCR)¹

55,6%

Sekundärer Endpunkt
 (N = 108; 95% KI: 45,7 – 65,1)



Anhaltendes Ansprechen^{1*}

mDOR nach 16,3 Monaten nicht erreicht¹



**Gute, klinisch relevante
 Sicherheit und Verträglichkeit^{1**}**

3,3% Abbruchrate aufgrund von behandlungsbedingten
 unerwünschten Ereignissen¹

**Testen Sie auf dMMR/MSI-H, um eine Immuntherapie
 bei rezidivierendem/fortgeschrittenem Endometriumkarzinom zu ermöglichen**

Jemperli 
 (dostarlimab) Injektion 500 mg

Alle Ärzte, die JEMPERLI verschreiben, müssen die Patientinnen über das beauftragte Schulungsmaterial (Patientenkarte) informieren und erklären, was im Falle von Symptomen immunvermittelter Nebenwirkungen zu tun ist. Weitere Informationen siehe Fachinformation.

DCR = Krankheitskontrollrate (disease control rate); dMMR = Mismatch-Reparatur-Defizienz; mDOR = mediane Dauer des Ansprechens (median duration of response); EC = Endometriumkarzinom; MSI-H = hohe Mikrosatelliteninstabilität; ORR = Objektive Ansprechrate (objective response rate). * GARNET Studie: eine multizentrische, nicht kontrollierte, offene Studie mit mehreren Parallelkohorten. Die Wirksamkeitsanalysen umfassten 108 Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom (Kohorte A1), die mediane Nachbeobachtung betrug 16,3 Monate.¹ ** Die Sicherheit von JEMPERLI wurde bei 515 Patient:innen mit Endometriumkarzinom (inkl. Kohorte A1) oder anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren beurteilt, die eine JEMPERLI-Monotherapie im Rahmen der GARNET Studie erhielten.

Referenz: 1. JEMPERLI, Fachinformation, Stand April 2021.

Jemperli 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Wirkstoff: Dostarlimab
 Zusammensetzung: 1 ml der Infusionslösung enth. 50 mg Dostarlimab. Sonst. Bestand: Natriumcitrat
 (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Argininhydrochlorid, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser f.
 Injektionszw. **Anwendungsgebiete:** JEMPERLI ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen
 Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (endometrial cancer,
 EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt,
 das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient
 ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Dostarlimab oder einen der genannten sonstigen
 Bestandteile dieses Arzneimittels, Schwangerschaft, Stillzeit **Nebenwirkungen:** Jemperli ist am häufigsten
 mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich
 schwerwiegender Reaktionen, klingen nach Einleitung einer angemessenen medizinischen Therapie oder
 Beendigung der Jemperli-Therapie ab. **Sehr häufig:** (>1/10) Anämie, Hypothyreose, Durchfall, Übelkeit,
 Erbrechen, Hautrötung oder Ausschlag, Blasenbildung der Haut oder Schleimhäute, juckende Haut, Arthralgie,
 Fieber, erhöhte Werte der Leberenzyme im Blut **Häufig:** (<1/10) Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz,
 Lungenentzündung, Kolitis, Pankreatitis, Myalgie, Schüttelfrost, infusionsbedingte Reaktion **Gelegentlich:**
 (<1/100) Entzündung der Hypophyse, in der Basis des Gehirns, Schilddrüsenentzündung, Diabetes mellitus
 Typ 1 oder Komplikationen bei Diabetes (diabetische Ketoazidose), Augentzündung im Bereich der
 Iris (farbiger Teil des Auges) und des Ziliarkörpers (Bereich um die Iris), Nierenentzündung, Hepatitis
Verschreibungspflichtig. Stand: April 2021 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München. de.gsk.com
Weitere Informationen über das Arzneimittel: Dosierung und Art der Anwendung: intravenöse Infusion (30
 min) 500 mg Jemperli alle 3 Wochen Zyklen 1-4, gefolgt von 1000 mg alle 6 Wochen ab Zyklus 5. **Weitere
 Warnhinweise laut Fachinformation:** Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern,
 müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels
 eindeutig dokumentiert werden. Für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder
 terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialyse erhalten, liegen nur begrenzte Daten vor. Für Patientinnen
 mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen nur begrenzte Daten vor, für Patientinnen
 mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor. Bei Patienten, die mit Antikörpern
 behandelt werden, die den Signalweg des *programmed cell death protein-1 / programmed cell death-ligand 1*
 (PD-1/PD-L1) blockieren, einschließlich Jemperli, können immunvermittelte Nebenwirkungen (Pneumonitis,
 Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, Hypothyreose und Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Nephritis,
 Hautausschlag, Arthralgie, andere immunvermittelte Nebenwirkungen siehe dazu Fachinformation)
 auftreten, die schwerwiegend oder tödlich sein können. Diese treten meist während aber auch nach der
 Behandlung auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können in jedem Organ oder Gewebe auftreten

und mehr als ein Organsystem gleichzeitig betreffen. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von
 immunvermittelten Nebenwirkungen ist wichtig, um die sichere Anwendung von Anti-PD-1/PD-L1-
 Antikörpern zu gewährleisten. Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten
 Nebenwirkungen überwacht werden. Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung, sollte die
 Behandlung mit Jemperli unterbrochen oder dauerhaft beendet werden und Kortikosteroide (1 bis 2 mg/
 kg/Tag Prednison oder ein gleichwertiges Präparat) oder eine andere angemessene Therapie verabreicht
 werden (siehe Fachinformation). Bei einer Verbesserung auf Grad ≤ 1 sollte das Ausschleichen der
 Kortikosteroide beginnen und für 1 Monat oder länger fortgesetzt werden. Basierend auf begrenzten Daten
 aus klinischen Studien mit Patientinnen, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit der Anwendung
 von Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Verabreichung anderer systemischer
 Immunsuppressiva in Erwägung gezogen werden. Bei Endokrinopathien sollte eine Hormonersatztherapie
 eingeleitet werden, wenn dies gerechtfertigt ist. Die Behandlung mit Jemperli sollte dauerhaft abgesetzt
 werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung des Grades 3 erneut oder eine immunvermittelte
 Nebenwirkung des Grades 4 auftritt, außer für Endokrinopathien, die mit Hormonersatztherapien kontrolliert
 sind, und wenn in Tabelle 2 der Fachinformation nicht anders angegeben. **Infusionsbedingte Reaktionen**
 Jemperli kann infusionsbedingte Reaktionen verursachen, die schwerwiegend sein können (siehe
 Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei schwerwiegenden (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4)
 infusionsbedingten Reaktionen sollte die Infusion abgebrochen und die Behandlung dauerhaft abgesetzt
 werden (siehe Abschnitt 4.2 Fachinformation). **Patientinnen, die von klinischen Studien ausgeschlossen
 wurden:** Patientinnen mit folgendem Status wurden von der GARNET-Studie ausgeschlossen: Eastern
 Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Score bei Baseline ≥ 2 ; unkontrollierte Metastasen im
 Zentralnervensystem oder karzinomatöse Meningitis; andere Malignome innerhalb der letzten 2 Jahre;
 Immundefizienz oder Erhalt einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen; aktive HIV-,
 Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktive Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten 2 Jahre eine
 systemische Therapie, ausgenommen Ersatztherapie, erforderte; interstitielle Lungenerkrankung in der
 Vorgeschichte; Verabreichung eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 14 Tagen.

Weitere Informationen siehe Fachinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle
 Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind
 aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und
 biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103
 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de zu melden.
 PM-DE-DST-JRNA-210001 (April 2021)

das mediane PFS nicht erreicht in den Acalabrutinib-Armen vs. 22,2 Monaten im Chlorambucil/Obinutuzumab-Arm ($p < 0,0001$). Bei Patienten mit $del(17p)$ wurde das mediane PFS ebenfalls nicht erreicht vs. 17,7 Monaten unter Chlorambucil/Obinutuzumab ($p < 0,005$) [2].

„Das mediane OS wurde in keinem Behandlungsarm erreicht, wobei es

einen Trend zur Signifikanz im Acalabrutinib/Obinutuzumab-Arm gab ($p = 0,0604$)“, sagte von Tresckow. „Wir sind froh, dass es mit Acalabrutinib eine neue Erstlinien-Therapieoption gibt, weil viele CLL-Patienten von einer nebenwirkungsärmeren Therapie profitieren können.“

Antje Blum

Quelle: Digitale Pressekonferenz „Live zum EHA: CALQUENCE® – Die neue Dimension in der CLL-Therapie“, EHA 2021 virtual, 10.06.2021; Veranstalter: AstraZeneca

1. Byrd JC et al. ASCO 2021, Abstr. 7500.
2. Sharman JP et al. ASCO 2021, Abstr. 7509.

Aktuelle Studiendaten beim MM zu DPd nach Lenalidomid-Versagen und Ide-cel in der 5. Therapielinie

Wie Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, Heidelberg, erklärte, ist die Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) derzeit bei 2 Patientengruppen besonders herausfordernd. Zum einen handelt es sich dabei um Patienten, die auf Lenalidomid in den frühen Therapielinien 1 und 2 refraktär geworden sind, und zum anderen um die Patienten mit rezidiviertem und refraktärem (r/r) MM ab der 5. Therapielinie. „Denn mit jeder weiteren Therapielinie wird das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) verringert“, so Raab. Er stellte dazu aktuelle Studienergebnisse der Studien MM-014 und KarMMa vor.

„In Studien mit Pomalidomid-basierten Regimes ist ein hoher Anteil Lenalidomid-refraktärer Patienten eingeschlossen, bei denen die unmittelbare Folge-therapie mit Pomalidomid wirksam ist“, sagte Raab. Die Subgruppenanalyse der Kohorte B der MM-014-Studie hat gezeigt, dass Patienten mit MM, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI) erhalten haben und eine Lenalidomid-Refraktarität entwickelten, von Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd) als Zweitlinientherapie profitieren. „Es ist also nicht notwendig, in dieser Population die immunmodulatorische Wirkstoffklasse zu wechseln“, erläuterte Raab.

In die Kohorte B ($n = 112$) waren Patienten mit einer und 2 Therapielinien (62,5% und 37,5%) eingeschlossen. 89 Patienten hatten Lenalidomid + PI erhalten und 75,3% davon waren refraktär gegenüber Lenalidomid [1]. Nach einem medianen Follow-up von 28,4 Monaten betrug die objektive Ansprechrate (ORR) in der Lenalidomid/PI-Gruppe 78,7% mit 55,1% „very good partial responses“ (VGPR). Die Subgruppe mit einer Vortherapie ($n = 52$) zeigte bei 63,5% eine VGPR, während dies in der Gruppe mit 2 Vortherapien bei 43,2% der Fall war [2]. „Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) und das mediane PFS

wurden nicht erreicht bei einer 1-Jahres-PFS-Rate von 74,1%“, betonte Raab.

r/r MM-Patienten ab der 5. Therapielinie

„Wenn der Patient 4 oder mehr Vortherapien mit Immunmodulation, PI und Anti-CD38-Antikörper hatte, mit Triple- bis Penta-Refraktarität auf die Backbone-Substanzen, wird meist nur noch ein PFS von 1-3 Monaten erreicht“, sagte Raab. Er präsentierte aktuelle Daten der KarMMa-Studie mit der Anti-BCMA-CAR-T-Zell-Therapie Idecabtagen-vicleucel (Ide-cel), die im März 2021 von der FDA für diese Patientenpopulation ab der 5. Linie zugelassen wurde und für die eine CHMP-Empfehlung der EU Ende Juni 2021 ausgesprochen wurde.

Nach einem Follow-up von 24,8 Monaten lag die ORR in KarMMa bei 73%. Die Patienten mit CR oder stringenter (s)CR hatten eine DOR von 21,5 Monaten [3]. „Das Ansprechen hält bei diesen Patienten also 2 Jahre statt 1,3 Monate an“, so Raab. Dabei war in den Gruppen mit 3 oder 4 Vortherapien die Rate der ereignisfreien 24-Monats-DOR mit 18,2% und 21,3% ähnlich, ebenso wie das mPFS mit 8,6 Monaten [3].

Besonders hervorzuheben sei zudem das Gesamtüberleben (OS), das median für die gesamte mit Ide-cel behandelte

Population 24,8 Monate betrug, bei 3 Vortherapien 22,0 Monate, bei 4 Vortherapien 25,2 Monate [3]. „Auch wichtige Risiko-Subgruppen wie Alter > 75 Jahre, Vorliegen einer extramedullären Erkrankung (39%) und Triple-Refraktarität (84%) profitierten mit einem mOS von mehr als 20 Monaten. Nur die Patienten mit R-ISS-Hochrisikoparametern (Zytogenetik, hohe Tumorlast) hatten keinen Vorteil im Sinne einer PFS- oder OS-Verlängerung“, so Raab.

„Im Vergleich mit der Real-world-Studie MAMMOTH mit konventioneller Therapie erreicht Ide-cel in der KarMMa-Studie ein signifikant verbessertes Ansprechen mit einer ORR von 71% vs. 31%“, erklärte Raab [4].

Antje Blum

Quelle: Hematology Today „Neue Perspektiven beim Multiplen Myelom und DLBCL – Aktuelle Entwicklungen/ Fortschritte in der Hämatologie“, EHA 2021 virtual, 12.06.2021; Veranstalter: Bristol-Myers Squibb

1. Siegel DS. Blood 2020;136 (suppl. 1):16-17.
2. Bahlis NJ et al. EHA 2021, Abstr. EP1019.
3. Anderson LD, et al. ASCO 2021, Abstr. 8016.
4. Shah N et al. ASH 2020, Abstr.1653.

r/r CLL/SLL: Zwischenanalyse der ALPINE-Studie zeigt Vorteil für selektive BTK-Inhibition mit Zanubrutinib

Die globale, randomisierte Phase-III-Studie ALPINE vergleicht Zanubrutinib mit Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer (r/r) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und kleinem lymphatischem Lymphom (SLL). In einer geplanten Zwischenanalyse, die etwa 12 Monate nach der Aufnahme der ersten 415 von 652 Patienten durchgeführt wurde, zeigte sich, dass Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib eine höhere Ansprechrate (78,3% vs. 62,5%), ein verbessertes progressionsfreies Überleben und eine geringere Rate an Vorhofflimmern/Flattern (2,5% vs. 10,1%) aufweist.



Den ausführlichen Text finden Sie online auf www.journalonko.de, per Direktlink in unserem e-journal oder durch Scannen des QR-Codes.



Red.

Quelle: Hillmen P et al. EHA 2021, Abstr. LB1900.

www.journalonko.de ANZEIGE

IHRE MEINUNG IST GEFRAGT!

HR+/HER2- fortgeschrittenes Mammakarzinom bei postmenopausaler Patientin mit aktivem Lebensstil



Bei einer 55-jährigen Patientin ertastet der behandelnde Gynäkologe bei einer Routineuntersuchung einen ca. 2 cm großen Knoten in der linken Brust. Nach histopathologischer Abklärung, CT von Thorax und Abdomen sowie Skeletztintigraphie wird die Diagnose eines HR+/HER2- Mammakarzinoms links mit Metastasen in der Wirbelsäule, Leber und Lunge gestellt (pT2 G2 N0 M1).

Welche Therapie bieten Sie der Patientin an?

Strahlentherapie, Chemotherapie mit einem Taxan, endokrinbasierte Mono- oder Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor? Wählen Sie das Ihrer Ansicht nach gebotene Vorgehen aus und verfolgen Sie den weiteren Verlauf der Kasuistik unter www.med4u.org/19939.



QR-Code scannen und teilnehmen

SO FUNKTIONIERT UNSERE INTERAKTIVE KASUISTIK

- Sehen Sie sich die Diagnose, die Initiation der Erstlinientherapie und das Therapiemanagement bei dieser Patientin an.
- Insgesamt 3x werden Sie im Verlauf um Ihre Entscheidung gebeten; klicken Sie jeweils das Ihrer Ansicht nach gebotene Vorgehen an.
- Sie erhalten zu Ihrer Antwort jeweils die prozentuale Verteilung aller gegebenen Antworten.

Unter www.journalonko.de/Kasuistiken/liste finden Sie weitere interaktive Kasuistiken.

Rezidiertes MM: Isatuximab in der EU nun auch in zweiter Indikation zugelassen

Bereits im Juni letzten Jahres war Isatuximab (Isa) in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (POM-DEX) zur Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms (r/r MM) zugelassen worden. Am 15.04.2021 hat die Europäische Kommission den Antikörper nun auch als Dreifachtherapie zusammen mit Carfilzomib und Dexamethason (Kd) für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem MM, die mind. eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, zugelassen.

In der Zulassungsstudie IKEMA hatte Isatuximab (Sarclisa®) in Kombination mit der Standardtherapie Kd im Vergleich zu Kd allein das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod bei Patienten, die nach 1-3 vorangegangenen Therapielinien einen Rückfall erlitten hatten, um 47% (HR=0,531; p=0,0007) reduziert [1]. Der primäre Endpunkt der IKEMA-Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), das unter der Behandlung mit dem Kd-Regime 19,15 Monate betrug, unter der Behandlung mit dem Kd-Kombinationsregime zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Zwischenanalyse aber noch nicht erreicht war.

Patienten mit der Isatuximab-Kombinationstherapie eine MRD-Negativität von 29,6% im Vergleich zu 13% der mit dem Kd-Regime behandelten Patienten. Das bedeutet, dass bei fast 30% der mit der Isatuximab-Kombinationstherapie behandelten Patienten keine Myelomzellen mehr nachweisbar waren. Die Daten für das Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse noch nicht reif. Isa-Kd zeigte auch einen konsistenten Benefit in vielen Subgruppen wie ältere Patienten und solche mit hohem zytogenetische Risiko. Darüber hinaus war das Risikoprofil von Isa-Kd handhabbar, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Patienten mit r/r MM günstig. CD38 wird auf der Oberfläche von Myelom-Zellen durchgängig und in großen Mengen exprimiert und ist damit ein ideales Target für eine zielgerichtete Therapie.

„Diese Zulassungen markieren für uns Therapeuten den Beginn einer neuen Ära“, sagte Prof. Dr. Stefan Knop, Würzburg. „Wir können nun 2 potente Arzneimittel miteinander kombinieren, ohne irgendwelche Anträge an die Krankenkassen zu schreiben.“ Darüber hinaus kommentierte er: „Wenn man alles mit allem kombinieren darf, steigert das die Effektivität nicht linear, sondern exponentiell.“

Dr. rer. nat. Annette Junker

Quelle: Launch-Webpressekonferenz zu Sarclisa®, EHA 2021 virtual, 10.06.2021; Veranstalter: Sanofi

12

MRD-Negativitätsrate von 29,6%
Einer der sekundären Endpunkte der Studie war die Tiefe des Ansprechens; diesbezüglich zeigte sich bei den

1. Moreau P et al. EHA 2020, LB2603.

r/r MCL: Frühere Intervention mit CD19-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie bei Hochrisiko-Charakteristika

Die autologe chimäre Anti-CD19-Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie KTE-X19 zeigte in der ZUMA-2-Studie eine hohe Rate an Komplettremissionen bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem Mantelzelllymphom (r/r MCL). Patienten, bei denen die Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach der Diagnose fortschritt (POD24), wiesen eine höhere Tumormasse, höhere Laktatdehydrogenase-Spiegel sowie häufiger ein MCL vom blastoiden Typ auf und hatten im Allgemeinen eine geringere CAR-T-Zell-Expansion und ein kürzeres progressionsfreies Überleben als Patienten ohne POD24. Eine frühere Intervention mit einer CD19-gerichteten CAR-T-Zell-Therapie könnte Patienten mit MCL mit bekannten Hochrisikofaktoren zugutekommen.



Den ausführlichen Text finden Sie online auf www.journalonko.de, per Direktlink in unserem e-journal oder durch Scannen des QR-Codes.



Red.

Quelle: Wang ML et al. EHA 2021, Abstr. EP787.

Für mich zählt
jede Chance



Was tun bei Progress des mNSCLC unter moderner Erstlinien-Therapie?

Konsequent bleiben & effektiv weitertherapieren – mit Cyramza®* plus Docetaxel in beiden Histologien:^{1,2}

- nahezu Verdoppelung der Ansprechrate[#]
- signifikant verlängertes medianes Überleben[#]
- signifikant verlängertes medianes progressionsfreies Überleben[#]

[#]versus Docetaxel Monotherapie¹

^{*}CYRAMZA® ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschr. oder metastas. nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie.

1. Cyramza® Fachinformation, Stand Mai 2020. 2. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384(9944): 665–673.

Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Ramucirumab. **Zusammensetzung:** 10/50 ml Durchstechflasche enthält 100/500 mg Ramucirumab. **Sonstige Bestandteile:** Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycerin (E640), Polysorbit 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Magenkarzinom:* in Kombination m. Paclitaxel bei Erwachsenen m. fortgeschr. Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs m. Tumorprogress nach Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie; als Monotherapie bei Erwachsenen m. fortgeschr. Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs m. Tumorprogress nach Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn Patienten nicht geeignet für Kombinationstherapie m. Paclitaxel sind. *Kolorektalkarzinom:* in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Florsäure und 5-Fluorouracil) zur Behandlung von erwachsenen Patienten m. metastas. Kolorektalkarzinom (mKRC) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. *Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:* in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit metastas. nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor- (epidermal growth factor receptor – EGFR-) Mutationen. In Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschr. oder metastas. nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. *Hepatocelluläres Karzinom (HCC):* Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschr. oder inoperablem hepatocellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von > 400 ng/ml aufweisen und zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff o. einen der sonst. Bestandteile; Für Patienten mit NSCLC ist Ramucirumab kontraindiziert, wenn eine Tumorkavitation oder eine Tumorbeteiligung an großen Gefäßen vorliegt. **Nebenwirkungen:** *Sehr Häufig:* Infektionen, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Kopfschmerz, Hypertonie, Epistaxis, Stomatitis, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Alopezie, Proteinurie, Fatigue, Mukositis, Periphere Ödeme; *Häufig:* Sepsis, Febrile Neutropenie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypoalbuminämie, Lungenblutung, Gastrointestinale Blutungsereignisse, Gastrointestinale Perforation, Zahnfleischbluten, Hand-Fuß-Syndrom, Hepatische Enzephalopathie, Arterielle thromboembolische Ereignisse, Hämangiom, Intestinale Obstruktion, Ausschlag, Infusionsbedingte Reaktionen, Dysphonie; *Selten:* thrombotische Mikroangiopathie, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; *Häufigkeit nicht bekannt:* Aneurysmen und Arteriendissektionen. **Warnhinweise:** Nicht schütteln, Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, weitere Warnhinweise s. Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Pharm. Unternehmer:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83; 3528 BJ Utrecht, Niederlande. **Vertrieb:** Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Strasse 2-4, 61352 Bad Homburg, Deutschland. **Stand der Information:** Mai 2020.

Lilly

**CYRAMZA®**
(ramucirumab)

Virtual Congress

ESMO Breast Cancer 2021 – Teil II

Im 2. Teil unserer Berichterstattung zum diesjährigen ESMO Breast Cancer Virtual Congress werden Studienergebnisse vorgestellt, die die zusätzliche Gabe von CDK4/6-Inhibitoren zur endokrinen Therapie bei Brustkrebs-Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiver (HR+), HER2-negativer Erkrankung in allen Altersgruppen stützen. Bei Progress nach endokriner Therapie könnte die Immuntherapie eine Option für Patientinnen mit invasivem lobulären Brustkrebs, insbesondere vom triple-negativen Subtyp (TNBC), sein. Lesen Sie dazu auch online die Berichte der Infothek: www.med4u.org/20042.

Jüngere und ältere Patientinnen profitieren von Ribociclib

Die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie MONALEESA-7 untersuchte als erste Studie die Wirksamkeit und Sicherheit eines CDK4/6-Inhibitors bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen mit HR+, HER2-negativem fortgeschrittenen Mammakarzinom. Es wurde ein signifikanter Nutzen bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS), ebenso wie eine Verbesserung der Lebensqualität durch die zusätzliche Gabe von Ribociclib zu einer endokrinen Therapie gezeigt [1-3]. In einer explorativen Analyse wurde nun der Einfluss des Alters auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Ribociclib-haltigen Therapie geprüft.

Insgesamt 186 Patientinnen der MONALEESA-7-Studie waren jünger als 40 Jahre und 486 Patientinnen 40 Jahre und älter. Für die jüngeren Patientinnen wurde ein verlängertes OS von median 40,5 auf 51,3 Monate festgestellt (Abb. 1), mit einer Risikoreduktion zu versterben um 35% (HR=0,65; 95%-KI: 0,43-0,98). Die 4-Jahres-OS-Rate betrug 56,2% unter Ribociclib-haltiger vs. 34,4% unter Placebo-haltiger Therapie. Der Nutzen für die ältere Patientinnenkohorte fiel geringer aus, mit einer OS-Verlängerung von 51,7 Monaten auf 58,8 Monate und einer 4-Jahres-OS-Rate von 61,1% vs. 47,8% (HR=0,81; 95%-KI: 0,62-1,06). Mit einer Beobachtungszeit von mittlerweile 53,3 Monaten wurde für das PFS unter der Folgetherapie (=PFS2) in beiden Altersklassen eine mediane Verlängerung von 25,5 Monaten auf 46,0 Monate (< 40

Jahre) bzw. von 32,7 Monaten auf 43,6 Monate (≥ 40 Jahre) gezeigt.

Die mediane Zeit bis zur ersten Chemotherapie betrug bei den jüngeren Patientinnen im Placebo-Arm 36,6 Monate und war im Ribociclib-Arm noch nicht erreicht (HR=0,65; 95%-KI: 0,42-1,01). Bei den älteren Patientinnen lag die Zeit bis zur ersten Chemotherapie bei median 36,8 Monaten vs. 50,2 Monate (HR=0,69-0,90). Das Chemotherapie-freie Intervall konnte durch die Ribociclib-Gabe für jüngere Patientinnen von 22,7 Monaten auf 46,5 Monate und für ältere Patientinnen von 27,6 Monaten auf 41,5 Monate verlängert werden. Bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen gab es in den beiden Patientinnenpopulationen keinen Unterschied: 5,1% vs. 3,4% der jüngeren und 4,6% vs. 3,6% der älteren Patientinnen brachen die Studienmedikation im Ribociclib- bzw. Placebo-Arm ab.

Erhaltene Lebensqualität unter Therapie mit Fulvestrant + Palbociclib

In der spanisch-irischen Studie FLIPPER wurde die Lebensqualität von postmenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2-negativem hormonsensitivem fortgeschrittenen Mammakarzinom unter einer Therapie mit Fulvestrant + Palbociclib vs. Fulvestrant + Placebo untersucht [5]. Eingeschlossen wurden insgesamt 189 Patientinnen in der Erstlinien-Situation, von denen 88 bzw. 90 Patientinnen des Palbociclib- und des Placebo-Arms die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 über die ersten 22 Zyklen ausfüllten. Die Patientinnen waren median 64 Jahre alt, wiesen in 60% der Fälle

viszerale Metastasen auf und nahezu die Hälfte der Patientinnen (47% bzw. 44%) war mit einer de novo metastasierten Erkrankung diagnostiziert worden.

In beiden Studienarmen blieb die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität während der Therapie erhalten. Signifikante Unterschiede einzelner funktioneller Skalen zwischen den Studienarmen waren eine signifikante Verbesserung der globalen gesundheitlichen Lebensqualität unter alleiniger Fulvestrant-Therapie im Vergleich zu keiner Veränderung im Kombinationsarm sowie eine signifikante Verschlechterung der sexuellen Lust im Kontrollarm gegenüber keiner Veränderung unter Fulvestrant + Palbociclib. Bei den Symptomen waren signifikante Unterschiede beim Appetitverlust (Placebo signifikant verbessert, Kombination keine Veränderung), der Konstipation (Kombination signifikant verschlechtert, Placebo keine Veränderung) und Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Kombination signifikant verschlechtert, Placebo keine Veränderung) zu sehen.

Die Zeit bis zu einer Verschlechterung des Lebensqualitäts-Scores (Änderung ab Therapiebeginn um ≥ 10 Punkte) betrug 11,1 Monate unter Fulvestrant + Palbociclib vs. 30,3 Monate unter Placebo + Fulvestrant (HR=1,57; 95%-KI: 1,03-2,39; $p=0,036$). Dies wurde insbesondere durch Patientinnen ohne Krankheitsprogress getriggert (HR=2,04; 95%-KI: 1,11-3,77; $p=0,023$). Patientinnen mit Krankheitsprogress zeigten einen ähnlichen zeitlichen Abfall der Lebensqualität mit medianer Zeit bis zur Verschlechterung von 11,1 bzw. 17,5 Monaten im Placebo- vs.

Verum-Arm (HR=1,15; 95%-KI: 0,61-2,18; $p=0,658$). Für einzelne funktionelle oder symptomatische Bereiche wurde kein Unterschied bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung zwischen den Studienarmen beobachtet.

Immuntherapie + Carboplatin in der Behandlung des ILC

Beim invasiven lobulären Subtyp des Mammakarzinoms (ILC) wird der Östrogenrezeptor bei etwa 90% der Patientinnen in hohem Maße exprimiert. Zudem charakterisiert den lobulären Subtyp der Verlust von E-Cadherin. Die Therapieoptionen für die Behandlung des ILC bei Resistenz nach endokriner Therapie sind begrenzt. Da beim metastasierten Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebs mit der Immun-Checkpoint-Blockade eine moderate Effektivität beobachtet wurde, untersuchte die 1-armige GELATO-Studie die Kombination von Atezolizumab + Carboplatin nach Induktion mit 2 Zyklen Carboplatin. Die Studienteilnehmerinnen durften bei Studieneinschluss maximal 2 vorangegangene Chemotherapielinien im palliativen Setting erhalten haben und mussten einen Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert < 2 ULN aufweisen. Der primäre Endpunkt war die 6-Monats-PFS-Rate.

23 Patientinnen erhielten wenigstens eine Dosis Atezolizumab. Im Median waren diese Patientinnen 60 Jahre alt. Anhand metastatischer Läsionen wurden die Tumoren als Östrogenrezeptor-positiv bei 79% oder TNBC bei 22% der Patientinnen identifiziert.

Die Hälfte der Patientinnen hatte noch keine vorangegangene palliative Chemotherapie erhalten, 70% waren bereits mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt worden.

Von den 21 bezüglich der Wirksamkeit auswertbaren Patientinnen zeigten 4 (19%) ein partielles Ansprechen und 2 (10%) eine stabile Erkrankung > 6 Monate als bestes Ansprechen nach RECIST 1.1-Kriterien. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 12 Wochen und das mediane PFS 14,6 Wochen. Nach 24 Wochen hatten 4 Patientinnen noch keinen Progress erlitten. Bemerkenswerterweise gehörten 4 der 6 Patientinnen mit klinischem Nutzen der TNBC-Gruppe an. Translationale Analysen konnten keinen Zusammenhang zwischen stromalen tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) oder der CD8-Zahl mit einem klinischen Nutzen identifizieren. Ein Trend für einen klinischen Nutzen wurde in Assoziation mit einer höheren PD-L1-Expression gesehen.

Fazit für die Praxis

In einer explorativen Analyse der MONALEESA-7-Daten konnte ein hoher Nutzen von zusätzlichem Ribociclib zu einer endokrinen Therapie auch bei Patientinnen < 40 Jahre identifiziert werden, die bekanntermaßen eine eher schlechtere Prognose innerhalb der Kohorte der prä- oder perimenopausalen Population haben. Insgesamt profitierten beide Altersgruppen von dem CDK4/6-Inhibitor bezüglich des OS, des PFS2, der Zeit bis zur ersten Chemotherapie und der Zeit des Chemotherapie-freien Intervalls.

Die FLIPPER-Studie bestätigte einen Erhalt der globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Therapie mit Fulvestrant mit oder ohne Palbociclib. Auch die meisten funktionellen und symptomatischen Bereiche veränderten sich in beiden Studienarmen ähnlich. Obwohl keine signifikanten Unterschiede in den wesentlichen Subdomänen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-B23 festgestellt wurden, war die Zeit bis zur Verschlechterung der globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikant länger unter Placebo + Fulvestrant im Vergleich zu Palbociclib + Fulvestrant. In Verbindung mit dem verlängerten PFS unter Palbociclib-haltiger Therapie und der insgesamt guten Verträglichkeit stützen die Daten der FLIPPER-Studie die zusätzliche Gabe von Palbociclib zu Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2-negativem Mammakarzinom, resümierten die Autoren.

Die präklinische Rationale einer Kombination von Platin- und Immuntherapie wurde in der GELATO-Studie möglicherweise für Patientinnen mit triple-negativem ILC bestätigt. Insgesamt wurde mit Atezolizumab + Carboplatin eine Ansprechrate von 19% und eine klinische Krankheitskontrollrate von 29% erreicht. Es wird weitere translationale Forschung benötigt, um immunonkologische Strategien für die Therapie von Patientinnen mit ILC zu verbessern, erklärten die Autoren.

Die präklinische Rationale einer Kombination von Platin- und Immuntherapie wurde in der GELATO-Studie möglicherweise für Patientinnen mit triple-negativem ILC bestätigt. Insgesamt wurde mit Atezolizumab + Carboplatin eine Ansprechrate von 19% und eine klinische Krankheitskontrollrate von 29% erreicht. Es wird weitere translationale Forschung benötigt, um immunonkologische Strategien für die Therapie von Patientinnen mit ILC zu verbessern, erklärten die Autoren.

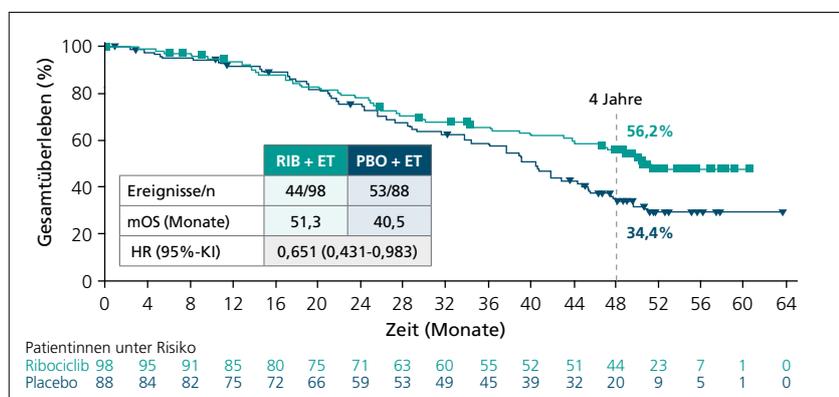


Abb. 1: Gesamtüberleben (OS) unter Ribociclib (RIB) + endokrine Therapie (ET) vs. Placebo (PBO) + ET bei Patientinnen < 40 Jahre (mod. nach [4]).

Dr. rer. nat. Ine Schmale

Quelle: ESMO Breast Cancer Virtual Congress 2021

1. Tripathy D et al. Lancet Oncol 2018;19:904-915.
2. Im SA et al. N Engl J Med 2019;381:307-316.
3. Harbeck N et al. Ther Adv Med Oncol 2020; 12:1758835920943065.
4. Lu YS et al. ESMO Breast Cancer Virtual Congress, Abstr. 93MO.
5. Tibau A et al. ESMO Breast Cancer Virtual Congress, Abstr. 94MO.
6. Voorwerk L et al. ESMO Breast Cancer Virtual Congress, Abstr. LBA3.

DGP 2021

Zum ersten Mal in der 111-jährigen Geschichte der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) fand der Jahreskongress digital statt. Über 3.000 Teilnehmer, 20% davon < 35 Jahre, informierten sich in fast 100 Symposien über Neuerungen. Aufgrund der aktuellen Lage stand das Thema COVID-19 im Fokus, aber auch die personalisierte Therapie des Bronchialkarzinoms war ein Schwerpunkt.



NSCLC: Mittlerweile stehen mehrere Immuntherapie-Optionen zur Verfügung

Für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) war die Einführung der Checkpoint-Inhibitoren eine wesentliche Bereicherung ihrer Therapieoptionen. Prof. Dr. Martin Reck, Großhansdorf, präsentierte in einem Symposium die kürzlich veröffentlichten Daten der EMPOWER-Lung-1-Studie [1], in der Cemiplimab, ein gegen den Immun-Checkpoint-Rezeptor PD-1 gerichteter vollständiger humaner monoklonaler Antikörper, einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreien Überleben (PFS) gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie erzielen konnte, als Beispiel für eine Immun-Monotherapie.

16

Heute stehen mehrere Immun-Monotherapien für PD-L1-Hochoxprimierer zur Verfügung sowie ein ganzes Paket an Kombinationstherapien für Patienten über alle Expressionsstadien hinweg. Zur Immun-Monotherapie gibt es inzwischen 3 große Phase-III-Studien, die bei NSCLC-Patienten mit einer Expression von PD-L1 $\geq 50\%$ einen signifikanten Vorteil gegenüber einer Chemotherapie belegen können. Dazu zählen die Studien KEYNOTE-024 mit Pembrolizumab, IMpower 110 mit Atezolizumab sowie die erst vor kurzem veröffentlichte EMPOWER-Lung-1 [1] mit Cemiplimab.

Die multizentrische, offene Phase-III-Studie EMPOWER-Lung-1 randomisierte nicht vorbehandelte Patienten (n=710) mit metastasiertem (Stadium IV) oder Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB/C), die für eine Resektion oder Radiochemotherapie nicht geeignet waren. Zu den Einschlusskriterien zählte, dass die Tumorzellen $\geq 50\%$ PD-L1 exprimierten und die Patienten keine Veränderungen in den Treibern EGFR, ALK oder ROS-1 aufwiesen.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Monotherapie mit Cemiplimab (350 mg q3w) oder eine Platin-basierte Chemotherapie. Für die Patienten im Chemotherapie-Arm gab es die Option eines Cross-overs, das bei 74% der Patienten durchgeführt wurde. Eine Besonderheit dieser Studie war laut Reck die Option der Postprogressionsbehandlung für Patienten im Cemiplimab-Arm. Bei einem Progress konnte eine Platin-basierte Chemotherapie hinzugefügt werden, was bei 32% der Fall war. Alle Patienten in dieser Studie waren aktuelle oder ehemalige Raucher. 45% im Cemiplimab- und 43% im Chemotherapie-Arm hatten ein Plattenepithelkarzinom, 12% im experimentellen und 11% im Kontroll-Arm wiesen bereits Hirnmetastasen auf. Der Anteil der

Männer lag bei 88% und 83%. Die Mehrzahl befand sich im metastasierten Stadium (82%/85%). Ko-primärer Endpunkt waren das OS und das PFS. Das mediane OS war zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse im Cemiplimab-Arm noch nicht erreicht (95%-KI: 17,9-NE) vs. 14,2 Monate (95%-KI: 11,2-17,5) im Chemotherapie-Arm (HR=0,57; $p < 0,0002$). Die 2-Jahres-OS-Rate betrug mit Cemiplimab 50% vs. 27% mit Chemotherapie. Auch im PFS zeigte sich eine signifikante Verbesserung zugunsten des Antikörpers (mPFS: 8,2 vs. 5,7 Monate; HR=0,54; $p < 0,0001$; 1-Jahres-PFS: 41% vs. 7%).

„Die Verträglichkeit von Cemiplimab war deutlich besser als die der Chemotherapie, insbesondere in Hinblick auf die klinisch relevanten Nebenwirkungen“, sagte Reck (Grad 3/4: 14% vs. 35%). Bereits in der frühen Analyse der Lebensqualität zeigte sich eine kontinuierliche Verbesserung der Lebensqualitätsparameter zugunsten des Monotherapie-Arms. Es sei laut Reck zu erwarten, dass dieser Unterschied in der Lebensqualität im Laufe der Zeit noch größer werde.

„Ob ein Patient eine gut verträgliche Immun-Monotherapie oder eine kombinierte Chemoimmuntherapie erhalten sollte, wird immer eine individuelle Entscheidung sein“, sagte Dr. Wilfried Eberhardt, Essen. Doch es gibt gewisse Kriterien, die man hinzuziehen könne. Für eine Monotherapie würde eine hohe PD-L1-Expression sprechen. Wie sich in der EMPOWER-Lung-1-Studie zeigte, profitierten bezüglich des OS insbe-

sondere bei 88% und 83%. Die Mehrzahl befand sich im metastasierten Stadium (82%/85%). Ko-primärer Endpunkt waren das OS und das PFS. Das mediane OS war zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse im Cemiplimab-Arm noch nicht erreicht (95%-KI: 17,9-NE) vs. 14,2 Monate (95%-KI: 11,2-17,5) im Chemotherapie-Arm (HR=0,57; $p < 0,0002$). Die 2-Jahres-OS-Rate betrug mit Cemiplimab 50% vs. 27% mit Chemotherapie. Auch im PFS zeigte sich eine signifikante Verbesserung zugunsten des Antikörpers (mPFS: 8,2 vs. 5,7 Monate; HR=0,54; $p < 0,0001$; 1-Jahres-PFS: 41% vs. 7%).

Individuelle Entscheidung

„Ob ein Patient eine gut verträgliche Immun-Monotherapie oder eine kombinierte Chemoimmuntherapie erhalten sollte, wird immer eine individuelle Entscheidung sein“, sagte Dr. Wilfried Eberhardt, Essen. Doch es gibt gewisse Kriterien, die man hinzuziehen könne. Für eine Monotherapie würde eine hohe PD-L1-Expression sprechen. Wie sich in der EMPOWER-Lung-1-Studie zeigte, profitierten bezüglich des OS insbe-



+ 2 Zyklen
Chemotherapie



OPDIVO® + **YERVOY®**
(nivolumab) (ipilimumab)

DIE IMMUNONKO-LOGISCHSTEN KOMBINATIONEN

OPDIVO® + YERVOY® – der kluge Kombinations-
ansatz, der Patienten das schenken kann, was
wirklich zählt: mehr Lebenszeit.*^{1,2}

5 Jahre Erfahrung[#]: mehr als 8.000 Patienten
in Deutschland behandelt[§]

**OPDIVO® + YERVOY®: Jetzt neu zugelassen
beim malignen Pleuramesotheliom (MPM)^{1,2}**

OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat; Natriumchlorid; Mannitol; Pentensäure; Polysorbat 80; Natriumhydroxid; Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **YERVOY®** 5 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid; Natriumchlorid; Mannitol; Pentensäure; Polysorbat 80; Natriumhydroxid; Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **Anw. OPDIVO®/ YERVOY® in Komb. mit Ipilimumab/ Nivolumab:** Behandl. d. fortgeschritt. (nicht resezierbar oder met.) Melanoms b. Erw. Im Vergl. z. Nivolumab Monother. wurde in der Komb. Nivolumab mit Ipilimumab nur b. Patienten mit niedr. Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg d. PFS u. OS gezeigt. Erstlinienther. d. fortgeschritt. RCC b. Erw. mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Mit 2 Zyklen Pt basierter CTx. f. die Erstlinienther. d. met. NSCLC b. Erw., deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation od. ALK-Translokation aufweisen. Erstlinienther. d. nicht-resezierb. malignen Pleuramesothelioms bei Erw. **OPDIVO® in Komb. mit Cabozantinib:** Erstlinienther. d. fortgeschritt. RCC b. Erw. **Gegenanz:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestand. **Nebenwirk. Komb. Nivolumab mit Ipilimumab: Sehr häufig:** Hypothyreose; Hyperthyreose; vermind. Appetit; Kopfschm.; Dyspnoe; Kolitis; Diarrhö; Erbr.; Übelk.; Obstipation; Bauchschm.; Hautausschl.; Pruritus; Muskel- u. Skelettschm.; Arthralgie; Fatigue; Pyrexie; Anstieg AST, ALT, Gesamtbilirubin, alkal. Phosphatase, Lipase, Amylase, Kreatinin; Hyperglykämie; Hypoglykämie; Lymphopenie; Leukopenie; Neutropenie; Thrombozytopenie; Anämie; Hyperkalzämie; Hypokalzämie; Hyperkaliämie; Hypokaliämie; Hypomagnesiämie; Hyponatriämie. **Häufig:** Pneumonie; Infekt. d. oberen Atemwege; Konjunktivitis; febrile Neutropenie; Eosinophilie; Infusionsbed. Reakt.; Hypersensib.; Nebenniereninsuff.; Hypophyseninsuff.; Hypophysitis; Thyroiditis; Diabetes mell.; Dehydr.; Hypoalbuminämie; Hypophosphatämie; periph. Neuropathie; Schwindelgef.; Uveitis; verschwom. Sehen; trock. Augen; Tachykardie; Hypertonie; Pneumonitis; Pleurerguss; Lungenembolie; Husten; Stomatitis; Pankreatitis; trock. Mund; Hepatitis; Vitiligo; trock. Haut; Erythem; Alopecie; Urtikaria; Arthritis; Muskelspasmen; musk. Schwäche; Nierenvers. (einschl. akutem N.); Ödeme (einschl. periph. Ö.); Schm.; Schm. in d. Brust; Schüttelfrost; Hypermagnesiämie; Hypernatriämie; Gew. Verlust; Anstieg TSH. **Celegentl.:** Bronchitis; sept. Meningitis; Sarkoidose; diab. Ketoazidose; Hypoparathyreoidismus; metabol. Azidose; Guillain-Barré-Syndr.; Polyneuropathie; Neuritis; Peroneuslähm.; autoimm. Neuropathie (einschl. Gesichtsnerv- u. Abduzensparese); Myasthenia gravis; Enzephalitis; Arrhythmie (einschl. ventrik. A.); Bradykardie; Vorhofflimm.; Myokarditis; Episkleritis; Dampferper.; Gastritis; Duodenitis; Psoriasis; Stevens-Johnson-Syndr.; Erythema multiforme; Spondyloarthropathie; Sjögren-Syndr.; Myopathie; Polymyalgia rheumatica; Myositis (einschl. Polym.); Rhabdomyolyse; tubulointerstit. Nephritis; Anstieg Gammaglutamyltransferase. **Selten:** Tox. epiderm. Nekrolyse. **Nicht bekannt:** Hämophagozyt.; Lymphohistiozytose; Abstoß. solides Organtransplantat.; Hyperparathyreoidismus; Tumorlyse-Syndr.; Vogt-Koyanagi-Harada-Syndr.; perikard. Erkrank.; Lichen sclerosus; and. Lichenerkrank. **Komb. Nivolumab mit Cabozantinib: Sehr häufig:** Infekt. d. oberen Atemwege; Hypothyreose; Hyperthyreose; vermind. Appetit; Dysgeusie; Schwindelgef.; Kopfschm.; Hypertonie; Dysphonie; Dyspnoe; Husten; Diarrhö; Erbr.; Übelk.; Obstipation; Stomatitis; Bauchschm.; Dyspepsie; Palmar-plant. Erythrodysesthesiesyndr.; Hautausschl.; Pruritus; Muskel- u. Skelettschm.; Arthralgie; Muskelspasmen; Proteinurie; Fatigue; Pyrexie; Ödeme; Anämie; Thrombozytopenie; Leukopenie; Lymphopenie; Neutropenie; Anstieg alkal. Phosphatase, ALT, AST, Gesamtbilirubin, Kreatinin, Amylase, Lipase; Hypokaliämie; Hypomagnesiämie; Hyponatriämie; Hypokalzämie; Hyperkalzämie; Hypoglykämie; Hypophosphatämie; Hyperglykämie; Hyperkaliämie; Hypermagnesiämie; Hypernatriämie; Gew. Verlust. **Häufig:** Pneumonie; Eosinophilie; Hypersensib. (einschl. anaphylaktische Reakt.); Nebenniereninsuff.; Dehydr.; periph. Neuropathie; Tinnitus; trock. Augen; verschwom. Sehen; Vorhofflimm.; Tachykard.; Thrombose; Pneumonitis; Lungenembolie; Pleurerguss; Epistaxis; Kolitis; Gastritis; Mundschm.; trock. Mund; Hämorrhoiden; Hepatitis; Alopecie; trock. Haut; Erythem; Änd. d. Haarfarbe; Arthritis; Nierenvers.; akute Nierenschädig.; Schm.; Schm. in d. Brust; Anstieg Cholesterin im Blut; Hypertriglyzeridämie. **Celegentl.:** Infusionsbed. Überempfindl.-reakt.; Hypophysitis; Thyroiditis; autoimm. Enzephalitis; Guillain-Barré-Syndr.; myasthenes Syndr.; Uveitis; Myokarditis; Pankreatitis; Dünndampferper.; Glossodynie; Psoriasis; Urtikaria; Myopathie; Osteonekrose d. Kiefers; Fistel; Nephritis. **Nicht bekannt:** Lichen sclerosus; and. Lichenerkrank.

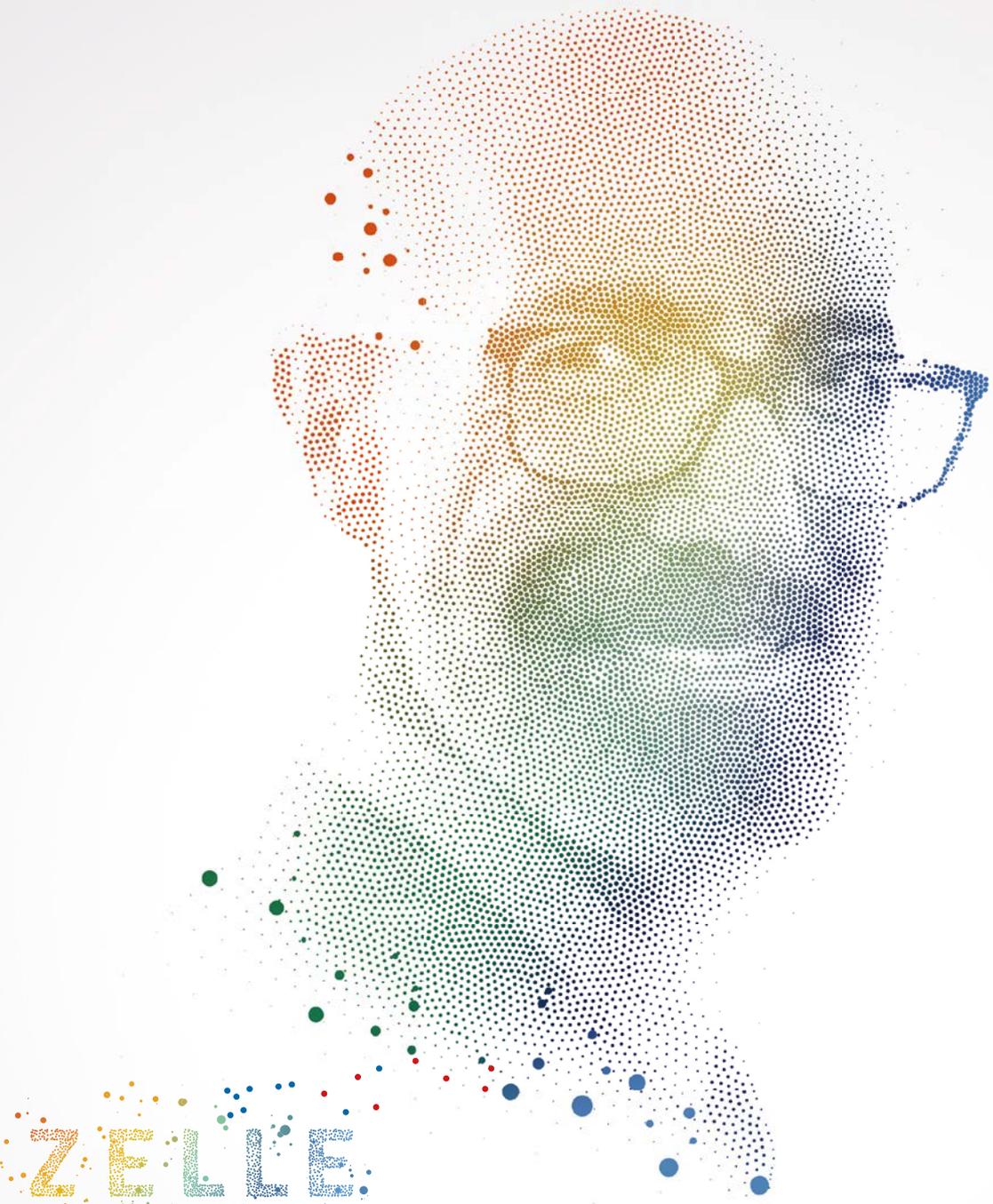
Weitere Hinweise siehe jeweilige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; Plaza 254; Blanchardstown Corporate Park 2; Dublin 15; D15T867; Irland. Stand d. Textes: V10

* Vs. Vergleichstherapie, siehe Fachinformationen # 11.05.2016; EU-Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. § Bristol Myers Squibb, Data on File, wird auf Anfrage gerne zur Verfügung gestellt.

1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand 2. YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand



© Bristol Myers Squibb 05/2021 7.356-DE-2100039



Mit jeder **ZELLE**
geben Ihre Patienten alles.

Und wir geben alles für sie.

In jedem einzelnen Patienten steckt für uns das Potenzial, eine personalisierte Therapie mit lebenden Zellen zu entwickeln. Wir setzen alles daran, die Zelltherapie voranzubringen. Indem wir stets wissenschaftliche Durchbrüche anstreben. Indem wir Pionierarbeit bei innovativen Wirkstoffen leisten. Und indem wir neuartige Herstellungsverfahren nutzen.

 Bristol Myers Squibb™

Celgene | A Bristol Myers Squibb Company

© 2021 Celgene GmbH. All rights reserved.
Celgene, ein Unternehmen von Bristol Myers Squibb,
engagiert sich in der Weiterentwicklung zellulärer
Immuntherapien.

**Wir machen
die Zelltherapie der Zukunft**

sondere Patienten aus den Gruppen mit PD-L1 > 60-90% (HR=0,47) und PD-L1 ≥ 90% (HR=0,46). Eine weitere Rolle spielen der Raucherstatus. Nie-Raucher hätten von einer Kombinationstherapie einen größeren Vorteil. Eine Kombinationstherapie würde Eberhardt auch bei hohem Remissionsdruck präferieren, z.B. bei Patienten mit Leber- oder Hirnmetastasen oder oligometastatischer Erkrankung.

„Auch das Vorgehen bei Progression nach der Erstlinientherapie ist sehr individuell“, berichtete PD Dr. Amanda

Tufman, München. Die Entscheidungen würden vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie, der Zeit bis zur Progression sowie der Art der Progression und des Allgemeinzustandes abhängen. Nach einer immunonkologischen Monotherapie würde meistens eine Chemotherapie-Doublette eingesetzt, nach einer kombinierten Chemoimmuntherapie meistens Docetaxel und ein VEGF-Inhibitor. Eine weitere Individualisierung der Therapie bieten neue Targets, wie z.B. KRAS oder MET, und Antikörper-Wirkstoffkonjugate könnten neue ziel-

gerichtete Therapiestrategien auf den Weg bringen.

Dr. rer. nat. Anita Schweiger

Quelle: Symposium „Im Zeitalter der Immuntherapie beim NSCLC – Entscheidungsfindung heute und morgen“, DGP, 04.06.2021; Veranstalter: Sanofi-Genzyme

1. Sezer A et al. Ann Oncol 2020;31(suppl_4): S1142-S1215.

NSCLC mit RET-Fusion: Zielgerichtete Therapie mit Selpercatinib

„Beim Lungenkarzinom sind wir in der Pole Position der zielgerichteten Therapien“, sagte Prof. Dr. Wolfgang Schütte, Halle-Dörlau, der sich über den unwahrscheinlichen Fortschritt, den es in der letzten Zeit gegeben hat, freute. Mit der Zulassung von Selpercatinib (Retsevmo®) zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-fusionspositiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die nach einer Immun- und/oder Platin-basierten Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen, steht nun auch für Patienten mit seltenen und bisher schwer behandelbaren molekularen Treibern eine zielgerichtete personalisierte Therapieoption zur Verfügung.

Mutationen und Fusionen des RET-Gens spielen eine Rolle bei der Entstehung verschiedener maligner Tumoren wie Schilddrüsenkarzinomen und NSCLC. Dauerhaft aktiviertes RET führt zu gesteigerter Zellproliferation und einer onkogenen Transformation der Zellen. 1-2% aller nicht-kleinzelligen Adenokarzinome der Lunge weisen Fusionen der RET-Tyrosinkinase mit anderen Genen auf, in ca. 70% der Fälle liegen Rearrangements mit dem Gen KIF5B vor.

Molekulare Testung nötig

Vor Beginn der Behandlung mit dem RET-Inhibitor Selpercatinib sollte durch einen validierten Test eine RET-Genfusion nachgewiesen werden. Wie Prof. Dr. Andreas Jung, München, erklärte, lässt sich eine RET-Genfusion u.a. mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), quantitativer Reverse-Transkriptase-PCR (qRT-PCR) und Next Generation Sequencing (NGS) detektieren. Mit CAPP-Seq (CAncer Personalized Profiling by deep Sequencing) wäre auch eine Liquid Biopsy möglich, erklärte der Pathologe. Diese Nachweismethode wird jedoch von den Krankenkassen bisher noch nicht berücksichtigt. Jung wies auf das Nationale Netzwerk geno-

mische Medizin (nNGM) hin, das ein Panel mit klinisch relevanten Mutationen auf DNA- und RNA-Ebene inkl. RET zur Testung von Patienten mit Lungentumoren im Stadium IIIB/IV anbietet. Auf der Homepage des nNGM lassen sich zudem auch Studien suchen, zu RET sind dort aktuell 6 Studien aufgeführt.

Wirksam auch bei ZNS-Metastasen

Für Patienten, die Selpercatinib nach einer Platin-basierten Chemotherapie erhalten hatten, betrug das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) in der primären Wirksamkeitsanalyse (n=105) der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 16,5 Monate. „Das ist durchaus eine Wirksamkeit, die in dem Bereich der anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren bei EGFR- und ALK-Mutation liegt“, so PD Dr. Amanda Tufman, München. Über die Hälfte der Patienten (62%) erreichte eine partielle Remission. Mehr als ein Drittel der Patienten wies bei Studieneinschluss Hirnmetastasen auf. Bei Patienten mit messbaren Läsionen gemäß IRC-Assessment lag die intrakranielle Ansprechrate von Selpercatinib bei 87%, die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens betrug 9,36 Monate. Die ZNS-Aktivität sei ein wichtiger Faktor für die Entscheidung, ob

Patienten mit Hirnmetastasen sofort eine Bestrahlung brauchen oder zunächst das Ansprechen unter Therapie abgewartet werden kann, so Tufman.

Günstiges Verträglichkeitsprofil

Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen (AEs) der Selpercatinib-Therapie waren Hypertonie (18%), AST- (8%) und ALT-Anstieg (9%), QTc-Verlängerung (4%) und Diarrhoe (4%). AEs traten meist in den ersten Therapiewochen auf und ließen sich durch Dosisanpassungen gut handhaben.

Fazit

Selpercatinib hat als zielgerichtet wirksame Therapieoption einen sehr soliden Platz in der Zweitlinie für Patienten mit RET-Fusion, meinte Tufman. Mit Spannung werden in den kommenden Monaten die Daten der Erstlinie erwartet.

Dr. rer. physiol. Ute Mayer

Quelle: Symposium „Unter die Lupe genommen: Selpercatinib – der hochselektive RET-Inhibitor zur Therapie des fortgeschrittenen RET-fusionspositiven NSCLC“, DGP, 04.06.2021; Veranstalter: Lilly



Diagnostik und Therapie des neu diagnostizierten Glioblastoms

C. Oster^{1,2}, M. Glas^{1,2}, J. Feldheim^{1,2}.

In den 1920er Jahren prägten der amerikanische Neurochirurg Harvey Cushing und sein Assistent Percival Bailey den Begriff „Glioblastoma multiforme“ (GBM) [1]. Dies beschrieb eine Subgruppe von Hirntumoren, die den Vorstufen der Gliazellen (Glioblasten) ähnelte, jedoch in sehr variabler Ausprägung (multiform) auftrat. Auch annähernd 100 Jahre später stellt das GBM die Patient:innen, ihre Angehörigen und das interdisziplinäre Behandlungsteam vor eine große Herausforderung. Die Inzidenz des GBM beträgt 3-4/100.000 Personen, wobei die Erkrankungshäufigkeit beim männlichen Geschlecht und mit dem Alter der Patient:innen ansteigt [2, 3]. Eine Exposition ionisierender Bestrahlung im Kopf- und Hals-Bereich ist der einzige gesicherte Risikofaktor, während atopische Erkrankungen (z.B. Allergien, Asthma oder Heuschnupfen) protektiv wirken [4]. GBM sind bis zum heutigen Tag nicht heilbar, im Erkrankungsverlauf kommt es regelhaft zu einem erneuten Wachstum der Tumoren und weniger als 5% der Patient:innen überleben nach Diagnose länger als 5 Jahre [5]. Es gibt allerdings vielversprechende Studiendaten, die darauf hindeuten, dass ein Drittel bis die Hälfte der Patient:innen länger als 4-5 Jahre überleben können, gerade dann, wenn günstige prognostische Faktoren vorliegen und moderne Therapiekombinationen eingesetzt werden [6, 7]. Die Entwicklungen der letzten Jahre geben daher guten Grund zu neuer Hoffnung.

Seit Erstbeschreibung wurden Hirntumoren überwiegend aufgrund ihrer Morphologie eingeteilt [8]. Auch wenn der allgemeine Stellenwert der histopathologischen Diagnose wegen der weitreichenden Verfügbarkeit und Geschwindigkeit, z.B. bei intraoperativen Schnellschnitten, weiterhin außer Frage steht, bietet der alleinige Blick auf die Morphologie keine ausreichende Erklärung für teilweise sehr unterschiedliche Verläufe und therapeutisches Ansprechen [5, 9]. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl molekularer Marker entdeckt, deren Bedeutung in der aktuellen sowie in der dieses Jahr neu erscheinenden Klassifikation der *World Health Organization* (WHO) zusätzlich unterstrichen wird [10, 11]. Diese molekulare Unterteilung stellt den nächsten Schritt eines Paradigmenwechsels in der Diagnostik und Therapie der Glioblastome hin zu einem individualisierten und auf die einzelnen Patient:innen zugeschnittenen Konzeptes dar. Durch die Ergebnisse der CeTeG-Studie wird seit 2019 die Therapie jüngerer Glioblastom-Patient:innen erstmals auch außerhalb von klinischen Studien maßgeblich von einem molekularen

Marker mitbestimmt [6]: Bei älteren Patient:innen wird nicht zuletzt aufgrund der NOA-08-Studiendaten [12] der **MGMT-Status** (O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase) als Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine **Chemotherapie mit Temozolomid** genutzt. Weitere vielversprechende molekulare Therapiekonzepte befinden sich noch in der klinischen Erprobung [13, 14].

Zudem wurde bereits vor einigen Jahren die **klassische Therapie-Trias** aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie um die komplett neue Behandlungsmethode der elektrischen Wechselfelder (Tumor Treating Fields, **TTFields**) erweitert [15]. Nach 12 Jahren Wartezeit auf den nächsten Durchbruch und mehr als 20 Phase-III-Studien für neu diagnostizierte Glioblastom-Patient:innen seit der Einführung von Temozolomid in den klinischen Standard konnte die EF-14-Studie durch den Einsatz von TTFields zusätzlich zur adjuvanten Temozolomid-Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil für diese Patient:innen gegenüber denen, die alleinig mit adjuvanter

Temozolomid-Monotherapie behandelt wurden, nachweisen. Die einzige andere Studie, die seit 2005 auch eine Überlegenheit gegenüber der Radiochemotherapie (RCT) mit Temozolomid nachweisen konnte, ist die oben genannte CeTeG-Studie. Beide Studien werden jedoch zur Zeit **kontrovers diskutiert**. Häufiger Diskussionspunkt sind die, wie allerdings auch bei vielen anderen Studien zum GBM, fehlenden Placebo-Kontrollen und bezogen auf die CeTeG-Studie die verhältnismäßig kleine Fallzahl und der fehlende Nachweis eines Effektes auf das progressionsfreie Überleben (PFS).

Obwohl das Glioblastom nach wie vor eine schwere Erkrankung darstellt, besteht berechtigte Hoffnung, mit neuen klinischen Studien und Therapien in näherer Zukunft signifikante weitere Verbesserungen für die Patient:innen zu erreichen.

¹ Abteilung Klinische Neuroonkologie, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Essen

² Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Universitätsmedizin Essen

Erstmanifestation

Die Erstdiagnose eines Glioblastoms erfolgt zumeist nachdem aufgrund neu aufgetretener neurologischer Beschwerden eine Bildgebung des Kopfes durchgeführt wurde. Je nach Lokalisation und Größe des Tumors können sich die initialen Beschwerden sehr unterschiedlich äußern. Symptome eines erhöhten Hirndrucks und unspezifische Beschwerden (z.B. Übelkeit, Kopfschmerzen, allgemeine Leistungsminderung und Wesensveränderung) kommen ebenso vor wie fokalneurologische Defizite (z.B. Lähmungen, Koordinations- und Gefühlsstörungen, Sprach- bzw. Sprechstörungen) oder epileptische Anfälle [16, 17].

Bildgebung

Computertomographie

In der Notfallsituation ist die native Computertomographie (CT) des Schädels i.d.R. die erste bildgebende Diagnostik. Hier können bereits eine Verdachtsdiagnose gestellt und erste Informationen über Lokalisation, Begleitödem und Größe gesammelt werden. Bis auf wenige Ausnahmen sollte jedoch bei Verdacht auf eine intrakranielle Raumforderung im Anschluss zeitnah eine weitere bildgebende Diagnostik durchgeführt werden.

Magnetresonanztomographie

Eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels mit paramagnetischem Kontrastmittel ist der diagnostische Standard in der Erstdiagnose, OP-Planung und Verlaufskontrolle eines Glioblastoms. Üblicherweise stellen sich die Tumoren als randständig kontrastmittelfaffine, infiltrierend wachsende Raumforderungen dar (Tab. 1). Nekrotische, hämorrhagische oder zystische Anteile sind häufig. Zudem erlauben spezielle MRT-Sequenzen eine Abschätzung der Tumormetabolismus (Perfusion und Spektroskopie) und des Perifokalödems [17, 18].

Positronenemissionstomographie

Zusätzlich zur MRT hat sich mittlerweile die Positronenemissionstomographie (PET) in der Standarddiagnostik etabliert. Mittels verschiedener Tracer kann der Aminosäurestoffwechsel (bevorzugt: ¹⁸F-Ethyltyrosin, FET-PET) des Gewebes dargestellt werden. Einsatzgebiet der PET ist v.a. die Differenzierung zwischen posttherapeutischen Veränderungen der Radio- bzw. Chemotherapie (Pseudoprogress) und einem Tumorprogress bzw. -rezidiv, welche sich in der MRT ähnlich präsentieren können. Außerdem kann die

Darstellung der Ausdehnung des Tumors mittels PET in der Zielvolumenplanung der Radiotherapie oder bei der Detektion von sog. *hot spots* zur Biopsieplanung helfen [17, 18].

Hirnbiopsie und Histologie

Die endgültige Diagnose eines Glioblastoms wird histologisch gestellt. Von einer weitestgehend kompletten Resektion des in der Bildgebung dargestellten Tumors, bis hin zu einer minimal-invasiven stereotaktischen Biopsie sind eine Vielzahl an Operationsverfahren möglich, die für die jeweiligen Patient:innen individuell diskutiert werden sollten.

Histologische Beurteilung

Mikroskopisch stellen sich Glioblastome zumeist als zelluläre, höchst anaplastische Tumoren dar. Auch wenn Glioblastome den astrozytären Tumoren zugerechnet werden, können die Tumorzellen eine Vielzahl unterschiedlicher morphologischer Charakteristika annehmen. Typisch ist dabei das Auftreten mikrovaskulärer Proliferationen und/oder nekrotischer Areale. Sowohl vitales Tumorgewebe als auch nekrotische Areale können dicht durch Makrophagen und Mikroglia infiltriert sein. Glioblastome exprimieren ebenso wie physiologische Astrozyten das saure Gliafaserprotein (GFAP), welches in immunhistochemischen Färbungen nachgewiesen werden kann [9].

Molekularpathologie

Mit Veröffentlichung der WHO-Klassifikation von 2016 [10], die wie vorbestehende Klassifikationen die zunehmende Malignität auf einer Skala von 1 bis 4 einteilt, nahm der Stellenwert der molekularen Marker in der Diagnostik der Hirntumoren zu, ein Trend der sich mit der **neuen Klassifikation**, die für dieses Jahr angekündigt wurde, fortsetzen wird [11]. Eine Vielzahl molekularer Marker wird aktuell etabliert, zum jetzigen Zeitpunkt kommen jedoch keine an den Einfluss der *Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)*-Mutation und der *MGMT*-Promotor-Methylierung heran.

MGMT-Promotor	Karnofsky-Index (KPS)	Therapieempfehlung
Methyliert	70-100	Hypofraktionierte RCT mit Temozolomid und 6 Zyklen adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid (5/28) +/- TTFIELDS <i>oder</i> Bei sehr gutem KPS Einzelfallentscheidung, ob CCNU + Temozolomid analog CeTeG-Protokoll +/- TTFIELDS möglich
	50-60	Bei Therapiewunsch ggf. Temozolomid-Monotherapie diskutieren
	< 50	Best Supportive Care diskutieren
Unmethyliert	70-100	Hypofraktionierte Radiotherapie +/- TTFIELDS
	< 70	Einzelfallentscheidung

Tab. 1: Übersicht Therapieentscheidung bei älteren Glioblastom-Patient:innen (≥ 65-70 Jahre). RCT=Radiochemotherapie, CCNU=Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea

IDH-Mutationen

Charakteristische Mutationen der *IDH1/IDH2*-Gene bedingen eine veränderte Funktion des Enzyms, welches über Zwischenschritte zu einer erhöhten Rate an Mutationen des Genoms und Veränderungen des Methyloms führt. Mutmaßlich ist die *IDH*-Mutation somit ein tumorinitiierendes Ereignis [19, 20]. Das Vorhandensein einer *IDH*-Mutation stellt eine wichtige Trennlinie zwischen der Diagnose eines Glioblastoms und anderer astrozytärer Tumoren dar. Deswegen sollte jedes Gliom als Standard mittels einer immunhistochemischen Färbung auf die häufigste *IDH*-Mutation (*IDH1*-R132H) getestet werden. Kann in dieser keine Mutation nachgewiesen werden, sollte eine Diagnostik der selteneren *IDH1/IDH2*-Mutationen mittels Pyrosequenzierung insbesondere dann durchgeführt werden, wenn es sich um jüngere Patient:innen handelt (Alter < 56 Jahre) [21].

Es ist zu erwarten, dass die Empfehlungen der cIMPACT-NOW (the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy)-Gruppe das Herzstück der neuen WHO-Klassifikation bilden. Darauf basierend werden *IDH*-Wildtyp-Astrozytome Grad 2 und 3 ebenfalls den Glioblastomen zugerechnet, wenn sie entweder histologische Veränderungen eines Glioblastoms (Nekrose oder pathologische Gefäßproliferate) oder ein entsprechendes molekulares Profil aufweisen (Nachweis einer molekularen Veränderung notwendig: *TERT*-Promotor-Mutation, *EGFR*-Amplifikation oder *chromosome-7-gain* und *chromosome-10-loss*), da sich gezeigt hat, dass ihr weiterer klinischer Verlauf sowie ihr molekulares Profil insgesamt dem eines Glioblastoms und nicht dem eines histologischen Grad-2- bzw. -3-Astrozytoms entspricht. Darüber hinaus sind *IDH*-mutierte Astrozytome mit einer *CDKN2A/B*-Deletion und/oder den o.g. histopathologischen Glioblastom-Charakteristika neuerdings als *IDH*-mutierte Astrozytome WHO-Grad 4 einzuteilen. *IDH*-mutierte Glioblastome sind in der neuen Klassifikation nicht mehr vorgesehen. Andere Tumortypen z.B.

das H3.3 G34-mutierte diffuse Gliom werden der Klassifizierung neu hinzugefügt und spalten sich somit ebenfalls von der bisherigen Gruppe der Glioblastome ab [11, 22-26].

MGMT-Promotor-Methylierung

MGMT ist ein Reparaturprotein der menschlichen Zellen, welches überwiegend alkylierende Schäden an der DNA behebt. Während diese Wirkung bei gesunden Zellen wünschenswert ist, kommt es beim Glioblastom zu einem unerwünschten Effekt. Mehrere beim Glioblastom eingesetzte Chemotherapeutika (z.B. Temozolomid) wirken über alkylierende Schäden an der DNA, womit aktives MGMT dem Effekt der Chemotherapie entgegenwirkt. Der MGMT-Genpromotor reguliert die Neuproduktion von MGMT. Im Falle einer (Hyper-)Methylierung wird eine geringere Menge an MGMT gebildet. Somit kommt es bei Tumoren mit methyliertem MGMT-Promotor im Regelfall zu einem **besseren Ansprechen auf die Chemotherapie**. Die MGMT-Promotor-Methylierung ist somit essenziell für die Therapieentscheidung. Das Ausmaß der Methylierung kann sich im Therapieverlauf ändern und sollte ggf. im Rezidiv neu bestimmt werden. Weit verbreitet ist eine Bestimmung mittels Methylierungsspezifischer PCR, andere Verfahren, z.B. eine Pyrosequenzierung, erbringen jedoch noch genauere Resultate [27-29].

Panel-Sequenzierung und Methylom-Analysen

Eine Vielzahl weiterer molekularer Modifikationen und Mutationen kann bei einer genaueren diagnostischen Einordnung helfen, aber v.a. auch Angriffspunkte für personalisierte Therapiekonzepte (Präzisionsneuroonkologie) aufzeigen. Die hierfür notwendige erweiterte molekulare Diagnostik wird zunehmend von den Krankenkassen übernommen und gehört wahrscheinlich mittelfristig ebenfalls zum klinischen Standard. Außerdem kann eine Analyse des Methyloms beispielsweise mittels Illumina 850k-Arrays eine sinnvolle Option sein, wenn die Diagnose anders nicht eindeutig zu sichern ist [30].

Lesen Sie dazu auch:



Glioblastome: FDA empfiehlt vorzeitigen Abbruch der klinischen Phase-II-Studie mit ERC1671
www.med4u.org/19962

TAMEP-Zellen als Tumortreiber: Möglicher Ansatz gegen Glioblastome
www.med4u.org/19963

Glioblastom: Immuntherapie bei Hypermutationen und klinische Relevanz von Methylierungssubtypen
www.med4u.org/19964

Therapie und Prognose

Die routinemäßig eingesetzte Therapie des neu diagnostizierten Glioblastoms umfasst im Wesentlichen 4 Säulen, die aus Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie und TFields bestehen. Im Rahmen der Operation ist es zunächst das Ziel, eine makroskopische Komplettresektion des Tumors zu erreichen. Die weitere Therapie ist abhängig vom Alter, vom Karnofsky-Index (KPS) und vom MGMT-Status des Tumorgewebes.

Ob Patient:innen als jung oder alt eingestuft werden, hängt im Rahmen von Studien von den Einschlusskriterien und außerhalb von Studien vom biologischen Alter sowie von Komorbiditäten ab. Als Richtwert wird oftmals ein Alter von 65 bis 70 Jahren angesetzt. Jüngere Patient:innen in gutem Allgemeinzustand (KPS \geq 70) werden postoperativ mit einer RCT behandelt und erhalten während der Strahlentherapie 60 Gy mit konkomitantem Temozolomid (nach dem Erstbeschreiber benanntes sog. **Stupp-Schema**). Anschließend erfolgen 6 Zyklen einer adjuvanten Temozolomid-Therapie [31].

Bei methyliertem MGMT-Status kann in diesem Fall eine Kombinationschemotherapie analog zur CeTeG-Studie bestehend aus CCNU (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, Lomustin) und Temozolomid (Zyklus 1 beginnt



 **Fulphila**[®]
Pegfilgrastim 6mg/0,6ml

AVP
946,51€*

Der Pionier für ein **preiswertes Pegfilgrastim**

* Lauer-Steuer Stand 01.04.2021

Fulphila 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Wirkst.: Pegfilgrastim.

Zusammens.: Jede Fertigspritze enthält 6 mg Pegfilgrastim.

Sonst. Bestandt. m. bek. Wirk.: 30 mg Sorbitol. **Sonst. Bestandt.:** Natriumacetat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

Anw.: Zur Verkürzung d. Dauer v. Neutropenien sowie zur Vermind. d. Häufigk. neutropenischen Fiebers b. erwachsenen Patienten, die wegen e. malignen Erkrankung m. zytotox. Chemotherapie behandelt werden (mit Ausnahme v. chronisch-myeloischer Leukämie u. Myelodysplastischem Syndrom). **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. od. Komponenten.

Nebenw.: *Sehr häufig:* Kopfschm., Übelk., Knochenschm. *Häufig:* Thrombozytopenie, Leukozytose, muskuloskelettale Schm., Schm. a. d. Injekt.-stelle, nicht v. Herzen ausgeh. Schm. i. Brustkorb. *Gelegentl.:* Sichelzellkrisen, Splenomegalie, Milzruptur, Überempf.-Reaktionen, Anaphylaxie, Erhöh. d. Harnsäurewerte, Kapillarleck-Syndrom, akutes Atemnotsyndrom, pulmonale NW, Hämoptyse, Sweet-Syndrom, kutane Vaskulitis, Glomerulonephritis, Reakt. a. d. Injekt.-stelle, Erhöh. d. Werte v. Laktatdehydrogenase u. alkal. Phosphatase, vorübergeh. Erhöh. v. ALAT u. ASAT. *Selten:* Aortitis, Lungenhämorrhagie, Stevens-Johnson-Syndrom.

Weitere Hinweise siehe Fachinformation.

Verschreibungspflichtig

Stand: 11/2019

Mylan S.A.S.

117 allée des Parcs

69800 Saint Priest

Frankreich

Örtlicher Vertreter in Deutschland:

Mylan Healthcare GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg, Benzstr. 1, 61352 Bad Homburg v.d. Höhe

i.d.R. bereits mit Tag 1 der Strahlentherapie) diskutiert werden [6].

Ältere Patient:innen werden anders behandelt als jüngere. Hinsichtlich der Strahlentherapie wird hier überwiegend ein hypofraktioniertes Strahlentherapieschema (z.B. 15x 2,67 Gy) eingesetzt [32]. In Abhängigkeit vom MGMT-Status kann eine zusätzliche Chemotherapie bei den älteren Patient:innen erwogen werden [33]. Bei unmethyliertem MGMT-Status kann ggf. auf die Chemotherapie verzichtet werden. Die Hinzunahme von Temozolomid erbrachte in der Subgruppenanalyse einer großen randomisierten Studie für ältere Patient:innen keinen signifikanten Benefit [33]. Grundsätzlich kann bei methyliertem MGMT-Promotor auch eine Temozolomid-Monotherapie diskutiert werden. Diese war in der NOA-08-Studie (s.u.) einer reinen Strahlenmonotherapie überlegen [12]. Ob diese Patient:innen auch von einer Hinzunahme einer Strahlentherapie profitieren, ist noch nicht ausreichend geklärt, wird aber allgemein so praktiziert.

Temozolomid-Therapie begonnen wird. Anschließend erfolgt eine adjuvante, alleinige Chemotherapie mit 6 Zyklen Temozolomid. In der RCT wird 5x pro Woche mit je 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy bestrahlt. Ergänzt wird die Radiotherapie durch die tägliche Einnahme von Temozolomid in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Temozolomid wird also auch an den Tagen eingenommen, an denen keine Bestrahlung erfolgt. Insgesamt dauert diese konkomitante Phase 6 Wochen.

Im Anschluss an die konkomitante Therapie erfolgt eine 4-wöchige Pause. Sofern eine MRT 4 Wochen nach Ende der Strahlentherapie mind. einen stabilen Befund nach RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) oder gar einen regredienten Befund nach RANO zeigt, folgt eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid. Andernfalls muss zunächst neben einem Tumorprogress auch eine Pseudoprogression diskutiert werden. Temozolomid wird in der adjuvanten Phase in einer Dosierung von 150 mg/m² KOF im 1. Zyklus und, bei Ausbleiben höhergradiger Toxizitäten nach der Version 5.0 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in einer Dosierung von 200 mg/m² KOF in 5 weiteren Zyklen verabreicht. Die Chemotherapie wird in den 6 adjuvanten Zyklen jeweils an den ersten 5 Tagen eines 28-Tage Zyklus eingenommen [31].

Initial wurden in die Studie, die dieses Schema prägte und deren Ergebnisse 2005 im New England Journal of Medicine publiziert wurden, 573 Glioblastom-Patient:innen im Alter von 18 bis 70 Jahren eingeschlossen. Es wurde untersucht, ob eine kombinierte RCT einer alleinigen Radiotherapie nach Operation überlegen ist. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) betrug 14,6 Monate im Chemotherapie-Arm und 12,1 Monate im Arm ohne Chemotherapie. Die 2-Jahres-OS-Rate im Chemotherapie-Arm lag bei 26,5% und bei 10,4% im Arm ohne Chemotherapie. Insgesamt zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil unter Hinzunahme von Temozolomid.

Bis heute gilt das Stupp-Schema als das am häufigsten eingesetzte Routineschema in der Glioblastom-Therapie. Eine Gabe von mehr als 6 Zyklen Temozolomid konnte in weiterführenden Studien keine weitere OS-Verbesserung bei Patient:innen mit und ohne MGMT-Methylierung aufzeigen [35, 36].

Bei **methyliertem MGMT-Promotor-Status** und KPS > 70 kann insbesondere jüngeren Patient:innen anstelle des Stupp-Schemas eine Kombinationschemotherapie aus Temozolomid und CCNU angeboten werden. 2019 konnte dieses neue Therapieregime in dieser Subgruppe von Glioblastom-Patient:innen eine Überlegenheit gegenüber der Therapie nach dem oben beschriebenen Stupp-Schema aufzeigen.

Nachdem die 2016 erschienene WHO-Klassifikation für Hirntumoren auch erstmalig molekulare Marker in der Diagnosestellung von Hirntumoren berücksichtigte [10], entstanden diverse Subgruppen von Glioblastom-Patient:innen mit unterschiedlicher Prognose. Dass molekulare Marker in der Prognose der Patient:innen eine entscheidende Rolle spielen, war jedoch bereits früher bekannt [37]. Zwischen Juni 2011 und April 2014 wurden 141 Patient:innen in die CeTeG/NOA-9-Studie eingeschlossen. Bei MGMT-Promotor-methylierten Glioblastom-Patient:innen wurde untersucht, ob ein Therapieregime, bestehend aus einer an die Operation anschließenden RCT mit CCNU und Temozolomid, einen Vorteil bei diesen Patient:innen gegenüber einer Behandlung nach dem Stupp-Schema erbringt. Die Hinzunahme von CCNU zur Therapie erbrachte der MGMT-methylierten Patient:innensubgruppe einen deutlichen OS-Vorteil von fast 17 Monaten (31,4 vs. 48,1 Monate) [6].

Eine Therapie nach dem **CeTeG-Schema** gilt noch nicht als Standard, sollte aber bei allen Glioblastom-Patient:innen in Erwägung gezogen werden, wenn eine MGMT-Promotor-Methylierung vorliegt, die Patient:innen jünger als 70 Jahre sind und verhältnismäßig fit sind

Bei **jüngeren Patient:innen** in schlechtem klinischen Zustand kann im Ausnahmefall auch eine hypofraktionierte Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden.

Eine weitere Therapieoption stellt unabhängig vom Alter der Patient:innen die Behandlung mit TT-Fields dar [34]. Im Folgenden werden die aktuellen Therapieoptionen je nach Voraussetzungen der Patient:innen genauer beschrieben. Prinzipiell sollte bei Glioblastom-Patient:innen wegen des schlechteren Ansprechens auf die alkylierende Chemotherapie insbesondere bei MGMT-unmethyliertem Status immer ein **Studieneinschluss** geprüft werden.

Patient:innen unter 70 Jahren ohne MGMT-Promotor-Methylierung mit gutem KPS (> 70) werden nach dem Stupp-Schema behandelt, bei dem zunächst optimalerweise innerhalb von 3 bis 5 Wochen nach Operation eine RCT mit einer begleitenden (konkomitanten)

(KPS > 70%). In Ausnahmefällen kann auch bei Patient:innen, die älter als 70 Jahre sind, der Einsatz des Schemas in Erwägung gezogen werden (s.u.). Bei dem Schema wird die Radiotherapie in Äquivalenz zur Radiotherapie im Stupp-Schema durchgeführt (bei älteren Patient:innen ggf. hypofraktioniertes Schema diskutieren). Die konkomitante Chemotherapie nach dem CeTeG-Schema beginnt am ersten Tag der Radiotherapie. Am 1. Tag wird CCNU und an den Tagen 2-5 wird Temozolomid jeweils in der Dosierung 100 mg/m² KOF eingenommen. Zwischen dem 7. und 42. Tag des Zyklus wird keine Chemotherapie verabreicht. Ziel ist die Durchführung von insgesamt 6 dieser Zyklen bei stabiler Tumorerkrankung. Der 1. Tag nach der Radiotherapie ist der 1. Tag des 2. Zyklus. Wenn die Blutwerte unter der Therapie keine höhergradige Toxizität nach CTCAE aufweisen und die Therapie subjektiv gut vertragen wird, sollte die Temozolomid-Dosis stufenweise auf 200 mg/m² KOF angehoben werden.

Bei **Patient:innen über 70 Jahren** sollten das Stupp- und das CeTeG-Schema nicht unkritisch angewendet werden. Glioblastom-Patient:innen, die älter als 70 Jahre alt sind, profitieren möglicherweise von einem **hypofraktionierten Radiotherapie-Regime** [32]. Perry et al. konnten darüber hinaus nachweisen, dass bei älteren Glioblastom-Patient:innen die Hinzunahme von Temozolomid zu einer hypofraktionierten Radiotherapie mit 40,05 Gy (15x 2,67 Gy) einen zusätzlichen Überlebensvorteil bringt. Patient:innen ohne MGMT-Promotor-Methylierung lebten durch die Hinzunahme von Temozolomid zur hypofraktionierten Strahlentherapie im Median ca. 2 Monate länger als ohne Temozolomid (10 vs. 7,9 Monate). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Ältere Patient:innen mit methyliertem MGMT-Promotor lebten im Median fast 6 Monate länger, wenn zur hypofraktionierten Radiotherapie Temozolomid ergänzt wurde (13,5 vs. 7,7 Monate) [33]. Aufgrund des nicht signifikanten Ergebnisses bei unmethyliertem MGMT-Promotor sollte demnach in Risiko-Nutzen-Abwägung

bei älteren Glioblastom-Patient:innen über 70 Jahre nur dann eine alkylierende Chemotherapie mit Temozolomid eingesetzt werden, wenn der MGMT-Promotor methyliert ist. Bei sehr gutem Zustand älterer Patient:innen kann im Einzelfall hingegen sogar eine Therapie nach dem CeTeG-Schema überdacht werden.



Im Einzelfall, z.B. bei reduziertem Allgemeinzustand (z.B. KPS < 70, jedoch > 50), großem Therapiewunsch und wenn keine tägliche Strahlentherapie gewünscht wird, kann bei methyliertem MGMT-Promotor auch eine alleinige Chemotherapie diskutiert werden. In der NOA-08-Studie wurde bei Patient:innen, die älter als 65 Jahren waren, die Rolle der Chemotherapie in dieser Patient:innengruppe genauer untersucht. Dabei wurden Patient:innen in 2 Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt täglich Temozolomid 100 mg/m² KOF im „one week on – one week off“-Schema, die andere Gruppe eine Radiotherapie mit 60 Gy. Bei methyliertem MGMT-Promotor schien eine Temozolomid-Monotherapie einer reinen Strahlentherapie überlegen zu sein [12]. Bei einem KPS < 50 sollte auch bei methyliertem MGMT-Promotor eine Therapie nach *Best Supportive Care* in Betracht gezogen werden.

Neben den diversen RCT-Optionen besteht die Möglichkeit, bei fast allen Glioblastom-Patient:innen eine ergänzende Therapie mit **TTFields** anzubieten. Dabei handelt es sich um eine Wechselfeldtherapie, die einen Zellzyklusarrest induzieren und damit die Mitose der Tumorzellen hemmen kann [38, 39]. Die Patient:innen müssen dazu Transducer-Arrays tragen, die auf die rasierte Kopfhaut geklebt werden. Das Klebeschema der Arrays

orientiert sich an der mittels MRT bestimmten Tumorage. Die Therapie mit TTFields wird beim neu diagnostizierten Glioblastom und bei stabilem Verlauf nach RCT im Rahmen der adjuvanten Temozolomid-Therapie von den Krankenkassen – gemäß eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) – erstattet.

Die EF-14-Studie konnte eine OS-Verbesserung durch das Tragen der Wechselfelder ergänzend zur adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid bei Glioblastom-Patient:innen im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Temozolomid-Therapie nach erfolgter konkomitanter RCT zeigen (20,5 vs. 15,6 Monate) [34]. Interessant sind hier sicherlich auch die höheren Überlebensraten durch den Einsatz von TTFields (4-Jahres-Überlebensrate: 20% vs. 8%). Ein wesentlicher Kritikpunkt der EF-14-Studie ist, dass nicht Placebo-kontrolliert getestet wurde. Allerdings wurde auch bei den Studien zum Stupp- und zum CeTeG-Schema kein Placebo eingesetzt.

Zusammenfassend bestehen beim neu diagnostizierten Glioblastom diverse Therapieoptionen in Abhängigkeit von der individuellen Situation der Patient:innen. Unter Chemotherapie müssen regelmäßige Untersuchungen des Bluts erfolgen. Die **Therapie Nebenwirkungen** werden derzeit nach der Version 5.0 der CTCAE bewertet. Insbesondere ist bei der alkylierenden Chemotherapie mit Temozolomid oder CCNU auf das Differentialblutbild sowie die Leberwerte zu achten. Bei der Verwendung von CCNU ist zudem zu diskutieren, ob regelmäßig eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden sollte, um insbesondere restriktive Lungenerkrankungen als sehr seltene Komplikation (allerdings überwiegend der Schwestersubstanz BCNU) frühzeitig zu erkennen. Bei bestehendem Kinderwunsch ist die Kryokonservierung von Eizellen bzw. Spermien vor Chemotherapiebeginn zu prüfen. Während der Nutzung von TTFields sollte regelmäßig eine Kontrolle der Haut erfolgen, da es bei vielen Patient:innen zu milden Reizungen kommen kann. Diese sollten frühzeitig erkannt

werden. Alle 2 bis 3 Monate sollte nach Diagnosestellung ein MRT des Schädels angefertigt werden, um das Ansprechen der Therapie nach den RANO-Kriterien zu beurteilen. Kommt es zu einem progredienten Befund, sollten die vorhandenen Therapieoptionen neu diskutiert werden.

Im **Rezidiv bzw. bei Progress** sollten zunächst die Optionen einer erneuten Operation, einer Re-Radiatio und die Umstellung der Systemtherapie geprüft werden. Kommt es insbesondere nach mehr als 6 Monaten nach dem Ende des letzten Chemotherapiezyklus zum Rezidiv, kann die Anwendung der zuletzt verwendeten Chemotherapie erneut diskutiert werden (Re-Challenge). Bei Progressen bzw. Rezidiven, die früher oder gar während laufender Primärtherapie auftreten, sollte die Therapie umgestellt werden. Hier stehen neben CCNU (falls noch nicht eingesetzt) eine Reihe von nicht zugelassenen Substanzen zur Verfügung, die im Rahmen eines individuellen Heilversuchs und nach Klärung der Kostenübernahme eingesetzt werden können. Häufig werden neben CCNU im Rezidiv **Regorafenib** oder **Bevacizumab** eingesetzt. Die Erfolge insbesondere mit Regorafenib sind gemessen an der Verträglichkeit allerdings überschaubar.

Interessant sind sicherlich auch **personalisierte Therapieansätze**, die basierend auf molekularen Befunden **zielgerichtete Therapien** einsetzen. Diese Vorgehensweise ist allerdings noch experimentell und wird aktuell im Rahmen der N2M2-Studie in der Primärtherapie von MGMT-Promotor-unmethylierten Glioblastom-Patient:innen geprüft. Diskutiert werden aktuell Substanzen, wie z.B. der CDK4/6-Inhibitor **Abemaciclib** [40] oder im Rahmen der N2M2-Studie die Substanzen **Alectinib**, **Idasanutlin**, **Palbociclib**, **Vismodegib** und **Temsirolimus** [13].

Eine Herausforderung wird in Zukunft auch die Therapie von histologisch **niedriggradigen Gliomen** wie Astrozytomen Grad 2 sein, die gemäß cIMPACT-NOW beispielsweise durch eine CDKN2A/2B-Deletion zukünftig als Astrozytom Grad 4 zu behandeln sind. Da eine solche Deletion eine schlechtere Prognose zur Folge hat [41], sollte diesen Patient:innen auch mit histologisch niedriggradigen Gliomen eine RCT nach den oben diskutierten Kriterien angeboten werden. Belastbare Daten zur Behandlung der niedriggradigen Gliome, die nach den neuen Kriterien als Astrozytom Grad 4 zu behandeln sind, gibt es bislang nicht.

ABSTRACT

C. Oster^{1,2}, M. Glas^{1,2}, J. Feldheim^{1,2}.

Glioblastoma multiforme (GBM) are highly malignant primary brain tumors that cannot be cured up to this day. However, new therapeutic options and biomarkers give us good reasons to hope to improve GBM patients' situation further in the near future. In this article, we aim to give an overview of the medical diagnostics and therapy of GBM. Therefore, we explain the current gold standard in diagnostic modalities and their preferred usage, discuss the new role and molecular characteristics of GBM in the current and upcoming WHO classification of brain tumors and, last but not least, provide an overview of the different therapeutic options, also focusing on background information why specific therapeutic options are recommended in a given situation.

¹ Abteilung Klinische Neuroonkologie, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Essen

² Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Universitätsmedizin Essen

Keywords: Glioblastoma multiforme, brain tumors, biomarkers, therapy

Interessenkonflikt: MG received honoraria from Novartis, Merck, Novocure, Medac, Kyowa Kirin, UCB; had a consulting/advisory role to Roche, Novartis, Daiichi Sankyo, Novocure, Bayer, Janssen-Cilag; received travel support from Medac and Novocure.

Die Literatur finden Sie unter:
www.med4u.org/20194

AUTOR

Dr. med. Christoph Oster
Assistenzarzt

Abteilung Klinische
Neuroonkologie
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Essen (AöR)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-6519
E-Mail: christoph.oster@uk-essen.de



AUTOR

Univ.-Prof. Dr. med. Martin Glas
Leiter Abteilung Klinische
Neuroonkologie

Abteilung Klinische Neuroonkologie
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Essen (AöR)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-6504, -6519
E-Mail: martin.glas@uk-essen.de



AUTOR

Jonas Feldheim
Assistenzarzt

Abteilung Klinische
Neuroonkologie
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Essen (AöR)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-6519
E-Mail: jonas.feldheim@uk-essen.de



TECENTRIQ® ▼ + Carboplatin/Etoposid First-Line¹

Der Standard beim ES-SCLC^{2,3}

Jeder Monat zählt - starten Sie jetzt mit
TECENTRIQ® für jeden ES-SCLC-Patienten*

TECENTRIQ®
atezolizumab



ES: Extensive Stage. SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom.

* gemäß Zulassung

¹ Aktuelle Fachinformation TECENTRIQ®.

² NCCN-Leitlinien: National Comprehensive Cancer Network: eBulletin 1530.

³ DGHO-Leitlinien: Lungenkarzinom, Kleinzelliges (SCLC). Version 09/2019.

TeCENTRIQ® 840 mg/1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG unter grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183 oder an das Paul-Ehrlich-Institut unter www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234.

Wirkst.: Atezolizumab. Zus.: 840 mg: 1 Durchstechfl. mit 14 ml Konzentrat enth. 840 mg Atezolizumab, entspr. einer Konz. von 60 mg/ml vor Verdünnung. 1.200 mg: 1 Durchstechfl. mit 20 ml Konzentrat enth. 1.200 mg Atezolizumab, entspr. einer Konz. von 60 mg/ml vor Verdünnung. Sonst. Bestandl.: L-Histidin, Essigsäure 99%, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injekt-zwecke. **Anw.:** Urothelkarzinom (UC): Tecentriq als Monother. wird angew. b. erw. Pat. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie od. die für eine Behandl. mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, u. deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tecentriq als Monother. wird angew. bei erw. Pat. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der TC oder $\geq 10\%$ bei IC aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben. Tecentriq wird angew. in Komb. m. Bevacizumab, Paclitaxel u. Carboplatin bei erw. Pat. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierten NSCLC m. nicht-plattenepithelialer Histologie. B. Pat. m. EGFR-Mutationen od. ALK pos. NSCLC ist Tecentriq in Komb. m. Bevacizumab, Paclitaxel u. Carboplatin nur nach Versagen der entspr. zielgerichteten Ther. anzuwenden. Tecentriq als Monother. wird angew. b. erw. Pat. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemother. Pat. m. EGFR-Mutationen od. ALK-pos. NSCLC sollten vor der Ther. mit Tecentriq zudem auch bereits entspr. zielgerichtete Ther. erhalten haben. Tecentriq wird angew. in Komb. m. nab-Paclitaxel u. Carboplatin, zur Erstlinienbehandl. d. metastasierten NSCLC m. nicht-plattenepithelialer Histologie b. erw. Pat., d. keine EGFR-Mutationen u. kein ALK-pos. NSCLC haben. Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC): Tecentriq wird angew. in Komb. m. Carboplatin u. Etoposid b. erw. Pat. zur Erstlinienbehandl. d. SCLC im fortgeschritt. Stadium. Hepatozelluläres Karzinom: Tecentriq wird angew. in Komb. m. Bevacizumab b. erw. Pat. zur Behandl. d. fortgeschritt. od. nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms, die keine vorherige systemische Behandl. erhalten haben. Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC): Tecentriq wird angew. in Komb. mit nab-Paclitaxel b. erw. Pat. zur Behandl. d. nicht resezierbaren lokal fortgeschritt. od. metastasierten TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen u. d. keine vorherige Chemother. zur Behandl. d. metastasierten Erkrank. erhalten haben. **Gegenanz.:** Überempf-keit gg. Atezolizumab od. e. d. o. g. sonst. Bestandl. **Nebenw.:** Monother.: Harnwegsinfekt., vermind. Appetit, Kopfschm., Husten, Dyspnoe, Übelk., Erbr., Diarrhoe, Hautausschl., Pruritus, Arthralgie, Rückenschm., Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems, Fieber, Ermüdung (Fatigue), Asthenie, Thrombozytopenie, infus.-bedingte Reakt., Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Hypotonie, Pneumonitis, Hypoxie, verstopfte Nase, Nasopharyngitis, Abdominalschm., Kolitis, Dysphagie, Schm. im Oropharynx, erhöh. AST/ALT, Hepatitis, trock. Haut, erhöh. Kreatinin im Blut, grippeähnl. Erkrank., Schüttelfrost, Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré-Syndr., Meningoenzephalitis, Pankreatitis, Psoriasis, schwere kutane Nebenwirkungen, Myositis, Nephritis, Hypophysitis, Myastheniesyndr., Uveitis, Myokarditis, Pemphigoid. **Komb.-therapie:** Lungeninfekt., Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, periphere Neuropathie, Kopfschm., Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Übelk., Diarrhoe, Obstipat., Erbr., Hautausschl., Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems, Rückenschm., Fieber, Ermüdung (Fatigue), Asthenie, peripheres Ödem, Sepsis, Lymphopenie, infus.-bedingte Reakt., Hyperthyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Synkope, Schwindelgefühl, Dysphonie, Stomatitis, Dysgeusie, erhöh. AST/ALT, Proteinurie, erhöh. Kreatinin im Blut, erhöh. alkal. Phosphatase im Blut, Psoriasis, schwere kutane Nebenwirkungen, Pemphigoid, Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Mai 2021

JETZT ZUGELASSEN: SARCLISA® + Kd

NEU – in der 2L
beim rezidierten Multiplen Myelom

IN DER TIEFE LIEGT DIE KRAFT

Tiefes Ansprechen und kurze Infusionszeiten
in der IKEMA-Studie mit SARCLISA® + Kd¹

effektiv bis zu
46%
CR-Rate
möglich*¹

30%
MRD-
Negativität*¹

Infusionszeit
verkürzbar
auf bis zu
75 Min.*¹

SARCLISA® + Kd wird in den aktuellen EHA-ESMO Leitlinien mit der höchsten Evidenzstufe (I,A) innerhalb der **Zweitlinien-Therapie** empfohlen.²

SARCLISA® ist in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

* vs. 28% mit Kd allein; 39,7% CR-Rate mit SARCLISA® + Kd vor Bereinigung der Interferenz von SARCLISA® mit der Bestimmung des kompletten Ansprechens. In massenspektrometrischer Untersuchung zeigten 15 der Non-CR-Patienten laut IRC kein nachweisbares residuales Myelom M-Protein. Unter diesen 15 Patienten hatten 11 Patienten <5% Plasmazellen im Knochenmark. Dies deutet darauf hin, dass 11 (6,1%) weitere der 179 mit SARCLISA® + Kd behandelten Patienten eine CR als bestes Ansprechen erzielt haben könnten, was eine mögliche CR-Rate von 45,8% bedeuten würde.¹

¹ vs. 13% mit Kd allein; Intention-To-Treat-Population, Next-Generation-Sequenzierung, Sensitivität 10⁻⁵.

* Ab der 3. Infusion – eine schrittweise Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit sollte nur nach Ausbleiben von infusionsbedingten Reaktionen in Betracht gezogen werden.

CR = komplettes Ansprechen; EHA = European Hematology Association; ESMO = European Society for Medical Oncology; IRC = Independent Response Committee; Kd = Carfilzomib und Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung

1. Fachinformation SARCLISA® (Stand: April 2021). 2. Dimopoulos MA, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Mar; 32(3): 309–322.

Sarclisa 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoffe:** Isatuximab. **Zusammens.** Arznei. wirks. Bestand.: 1 Durchstechfl. m. 5/25 ml Konzentrat enth. 100/500 mg Isatuximab, entspr. 20 mg/ml. Sonst. Bestand.: Sacrose, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 80, Wasser f. Injektionszwecke. **Anw.-geb.:** In Kombination m. Pomalidomid u. Dexamethason z. Behandl. d. rezidierten u. refraktären Multiplen Myeloms b. Erwachsenen, d. mind. 2 vorausgegangene Ther., darunter Lenalidomid u. e. Proteasom-Inhibitor, erhalten haben u. unter d. letzten Ther. e. Krankheitsprogression zeigten. In Kombination m. Carfilzomib u. Dexamethason z. Behandl. des Multiplen Myeloms b. Erwachsenen, d. mind. 1 vorausgegangene Ther. erhalten haben. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. ggü. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Warnhinw. u. Vorsichtsm.:** Nicht schütteln. **Nebenw. Isatuximab m. Pomalidomid:** Infekt. u. parasit. Erkr.: Sehr häufig: Pneumonie, Infekt. d. ob. Atemw., Bronchitis. **Gutart., bösart. u. unspez. Neubild.:** Häufig: Plattenepithel-Ca d. Haut. **Blut u. Lymphsyst.:** Sehr häufig: Neutropenie, febrile Neutropenie. **Stoffw. u. Ernähr.-stör.:** Häufig: vermind. Appetit. **Herz:** Häufig: Vorhofflimmern. **Atemw., Brustr., Mediast.:** Sehr häufig: Dyspnoe. **GIT:** Sehr häufig: Diarrhö, Übelk., Erbrechen. **Untersuchungen:** Häufig: Gewichtsabnahme. **Verletz., Vergift. u. durch Eingriffe bedingte Komplikat.:** Sehr häufig: infusionsbedingte Reaktion. **Nebenw. Isatuximab m. Carfilzomib:** Infekt. u. parasit. Erkr.: Sehr häufig: Pneumonie, Infekt. d. ob. Atemw., Bronchitis. **Gefäßberkr.:** Sehr häufig: Hypertonie. **Gutart., bösart. u. unspez. Neubild.:** Häufig: Hautkrebs, solide Tumore außer Hautkrebs. **Blut u. Lymphsyst.:** Häufig: Neutropenie. **Atemw., Brustr., Mediast.:** Sehr häufig: Dyspnoe, Husten. **GIT:** Sehr häufig: Diarrhö, Erbrechen. **Allg. Erkr. u. Beschw. am Verabreichungsort:** Sehr häufig: Fatigue. **Verletz., Vergift. u. durch Eingriffe bedingte Komplikat.:** Sehr häufig: infusionsbedingte Reaktion.

Verschreibungspflichtig.

Sanofi-aventis groupe, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankreich

Stand der Information: April 2021

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.


SARCLISA®
(isatuximab)

WIRKSAMKEIT ZÄHLT

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Erkrankungen begegnen.

SANOFI GENZYME 

Maligne Astrozytome (WHO-Grad 2-4)

T. Schmidt^{1,2}, S. Kebir^{1,2}, M. Glas^{1,2}.

Die Behandlung maligner Astrozytome wird sich ab diesem Jahr etwas komplizierter gestalten. Das liegt daran, dass noch in 2021 eine revidierte WHO-Klassifikation erwartet wird und neue Studiendaten vorliegen. Die Revision der aktuellen WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 wird auf der bereits erschienenen und überarbeiteten cIMPACT-NOW (Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy)-Klassifikation (Version 6) basieren und zu einer Neuklassifizierung der Gliome führen [1]. Neu wird sicherlich die Diagnose des *IDH*-mutierten Astrozytoms vom WHO-Grad 4 sein (s.u.) – Tumoren, die vorher zum Teil (aber nicht ausschließlich) als *IDH*-mutierte Glioblastome diagnostiziert wurden. Die Diagnose Glioblastom wird nur noch bei fehlender *IDH*-Mutation gestellt. Demgegenüber können bei Erfüllung gewisser Kriterien (s.u.) früher als z.B. diffuses Astrozytom *IDH*-Wildtyp eingestufte Tumoren nun auch als Glioblastom bezeichnet werden. Ob sich die derzeit gängigen Therapiekonzepte einfach so auf die neuen Entitäten übertragen lassen, ist noch unklar.

Grundsätzlich ist das Astrozytom ein primärer hirneigener Tumor. Weltweit liegt die Inzidenz der Gliome bei ca. 6 Erkrankungen pro 100.000 Menschen [2]. Das Glioblastom ist der bösartigste astrozytäre Tumor und umfasst mit ca. 68% den Großteil der Gliome in Deutschland, wohingegen das Astrozytom WHO-Grad 2 und 3 deutlich seltener diagnostiziert wird (8%, 9%) [3].

Diagnose

Die Erstmanifestation eines Astrozytoms können Kopfschmerzen oder ein neues fokal-neurologisches Defizit sein. Dies ist von der anatomischen Lage des Tumors abhängig und kann sich z.B. durch eine Aphasie, Hemiparese, Wesensveränderung oder kognitive Defizite bemerkbar machen. Häufig tritt auch ein epileptischer Anfall als Erstsymptom auf [2, 4, 5]. Die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) (T2-, FLAIR- und T1-gewichtete Sequenzen mit Kontrastmittel) ist der **Goldstandard** in der diagnostischen Astrozytom-Abklärung. In aller Regel reichern niedriggradige Astrozytome (Astrozytom Grad 2) kein Kontrastmittel an [6]. Darauf ist allerdings kein Verlass, sodass eine histologische und molekularpathologische Diagnosesicherung immer erforderlich ist, sofern die anatomische Lage des Tumors diese

zulässt. Zur weiteren ätiologischen Einordnung bei unklarer zerebraler Raumforderung kann bildgebend eine Aminosäure-Positronenemissionstomographie (PET) – idealerweise eine O-(2-[¹⁸F]-fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)-PET – ergänzt werden, auch zur Identifikation von Hot-spot-Läsionen bei geplanter Biopsie und zur Verlaufsbeurteilung (Fragestellung Progress vs. Pseudoprogress) [7]. Darüber hinaus liefert die MR-Spektroskopie quantitative biochemische Informationen über die Metaboliten Cholin, Kreatinin und N-Acetyl-Aspartat. Die MR-Perfusion stellt hämodynamische Veränderungen in Hinblick auf die Angiogenese und die Gefäßpermeabilität dar [8]. Mit Hilfe dieser Informationen kann ebenfalls eine genauere präoperative Einordnung erfolgen.

Die Diagnose des Astrozytoms erfolgt anhand der histopathologischen und molekulargenetischen Eigenschaften. In der WHO-Klassifikation von 2016 wurden erstmalig histologische Kriterien und molekulare Marker zur Diagnosestellung herangezogen [9]. Ergänzend wird bereits schon jetzt eine Empfehlung zur Neuklassifikation der Gliome herangezogen, die cIMPACT-NOW-Klassifikation (Version 6) [1]. Eine Aktualisierung der WHO-Klassifikation für Tumoren des Zentralen Nervensystems wird, wie bereits erwähnt, noch für dieses Jahr erwartet. Die

Bestimmung molekularer Diagnoseparameter gewinnt weiter an Bedeutung.

Molekulare Marker

Die Neuklassifikation sieht vor, dass die Einteilung der Astrozytome anhand des *IDH*-Mutationsstatus erfolgen wird. Man unterscheidet dann Astrozytome *IDH*-mutiert (WHO-Grad 1-4) von Astrozytomen *IDH*-Wildtyp (WHO-Grad 2, 3 oder Glioblastom) [2]. Somit ist die Diagnose Glioblastom nur noch bei fehlendem Nachweis einer *IDH*-Mutation zu stellen. Bei Diagnose eines Astrozytoms *IDH*-mutiert kann bei Nachweis einer homozygoten *CDKN2A/B*-Deletion oder histologischen Merkmalen eines Glioblastoms (Nekrose oder pathologische Gefäßproliferation) die neue Diagnose eines Astrozytoms WHO-Grad 4 gestellt werden [2]. Darüber hinaus kann es aber auch vorkommen, dass ein gemäß der WHO-Klassifikation 2016 diagnostiziertes *IDH*-Wildtyp Astrozytom WHO-Grad 2 oder 3 bei Nachweis eines der o.g. histologischen Glioblastom-Merkmale oder bei Vorliegen eines von 3 spezifischen molekularen Markern (*TERT*-Promotor-Mutation, *EGFR*-Amplifikation, eine gleichzeitige

¹ Abteilung Klinische Neuroonkologie, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Essen

² Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Universitätsmedizin Essen

Amplifikation von Chromosom 7 und Verlust von Chromosom 10 (7+/10-) die **Diagnose Glioblastom** gestellt werden kann. Demnach müssen nun also Konzepte überlegt werden, wie ein bisher als Astrozytom Grad 2 klassifizierter Tumor nun als Glioblastom behandelt werden soll.

IDH-Mutationsstatus

Eine Basenpaarmutation im *Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)1-* oder *IDH2-* Gen liegt in ca. 80% der diffusen Astrozytome vor [10]. Durch eine Punktmutation im *IDH1-* (Arg132) oder *IDH2-* Gen (Arg172) kommt es zur Bildung von 2-Hydroxyglutarat, einem Onkometabolit. In mehr als 90% der *IDH*-mutierten Gliome liegt eine *IDH1*-R132H-Mutation vor, die mit einem mutationsspezifischen Antikörpertest (Immunhistochemie) oder einer DNA-Sequenzierung des *IDH1/IDH2*-Gens nachgewiesen werden kann. Bei jüngeren Patient:innen (Alter < 55 Jahre) sollte bei fehlendem Nachweis einer *IDH1*-R132H-Mutation mittels Immunhistochemie eine ergänzende DNA-Sequenzierung auf seltenere *IDH1*- und *IDH2*-Mutationen erfolgen [11]. Der Nachweis einer *IDH*-Mutation geht mit einem deutlich längeren Gesamtüberleben einher [2, 12].

MGMT-Promotor-Methylierung

Das *O(6)-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)*-Gen kodiert ein DNA-Reparaturprotein. Die Bestimmung des Methylierungsstatus des *MGMT*-Promotors erfolgt mittels einer methylierungsspezifischen Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Sequenzierung. Beim Glioblastom ist der prognostische und prädiktive Wert der *MGMT*-Promotor-Methylierung lange bekannt und beeinflusst mittlerweile auch die Therapieplanung (s.o.). Bei Astrozytomen von WHO-Grad 2 und 3 ist die Situation gerade hinsichtlich des prädiktiven Werts (Voraussage des Nutzens einer alkylierenden Chemotherapie) deutlich unklarer und komplexer. Für *IDH*-mutierte Astrozytome WHO-Grad 2 wird der prognostische und prädiktive Wert der *MGMT*-Promotor-Methylierung kritisch diskutiert

[13, 14]. Hier ist wichtig zu wissen, dass ca. 90% dieser Tumoren ohnehin methyliert sind. Für *IDH*-mutierte Astrozytome Grad 3 konnte in einer großen deutschen Studie (NOA 04) die prognostische Aussagekraft der *MGMT*-Promotor-Methylierung gezeigt werden, nicht jedoch für die Prädiktion. Für *IDH*-Wildtyp Astrozytome Grad 3 fanden sich in dieser Studie auch Hinweise für den prädiktiven Charakter dieses Markers (Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Hinzunahme der alkylierenden Chemotherapie) [15]. Diese Befunde werden durch die zweite Interimsanalyse einer großen europäischen Studie (CATNON) für WHO-Grad 3 Astrozytome in Frage gestellt. Hier konnte bei *IDH*-Wildtyp-Status kein signifikanter Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Temozolomid zur Strahlentherapie (sowohl konkomitant als auch adjuvant) gezeigt werden [16]. Ähnliches zeigte sich bei der RTOG 9802-Studie für WHO-Grad 2 Gliome. Bei *IDH*-Wildtyp-Status fand sich kein zusätzlicher Nutzen für die Hinzunahme der PCV (Procarbazin, CCNU (Lomustin), Vincristin)-Chemotherapie [12]. Diese Befunde sind unerwartet und stehen im Konflikt zu den Beobachtungen bei Glioblastom-Patient:innen. Es handelte sich hierbei allerdings nur um recht kleine Subgruppenanalysen, sodass man zunächst abwarten muss, wie sich die Datenlage hier weiterentwickelt.

1p/19q-Ko-Deletion

Ein weiterer wichtiger Marker ist der kombinierte Verlust der Allele 1p/19q. Mittels einer PCR (Tumor und Serum) wird nach einer Deletion am kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und am langen Arm von Chromosom 19 (19q) gesucht. Als alternative Methode dient eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) am Gewebeschnitt. Liegt eine Ko-Deletion vor, dann ist dies mehr oder weniger gleichbedeutend mit der Diagnose eines Oligodendroglioms (WHO-Grad 2-3).

ATRX-Verlust

Der nukleare Verlust des Alpha-thalassaemia/mental retardation syndrome X (ATRX)-Proteins führt zu

Nachlese

Astrozytom: Heilungschancen werden durch BMI beeinflusst
www.med4u.org/20026

Strahlentherapie bei hirneigenen Tumoren
www.med4u.org/20027



einer Telomer-Stabilisierung und -Verlängerung. Die Bestimmung erfolgt mittels Immunhistochemie oder DNA-Sequenzierung. Eine Mutation des ATRX-Proteins ist typisch für astrozytäre Gliome. Bei Vorliegen einer *IDH*-Mutation und ATRX-Verlust kann die Diagnose eines Astrozytoms *IDH*-mutiert, Grad 2 und Grad 3 gestellt werden. Umgekehrt sollte bei Nachweis einer *IDH*-Mutation und intaktem ATRX-Protein auf das Vorliegen einer 1p/19q-Ko-Deletion getestet werden [2].

Therapie

Astrozytom *IDH*-mutiert, WHO-Grad 2-4

Die Primärtherapie eines *IDH*-mutierten Astrozytoms besteht zunächst aus einer maximal sicheren **Tumorresektion**. Wenn ohne relevante neurologische Funktionseinschränkung möglich, sollte eine makroskopische Kompletresektion angestrebt werden. Das Ausmaß der Tumorresektion ist hierbei ein prognostisch günstiger Faktor [17].

Die Planung der sich dann anschließenden **Radiochemotherapie** (RCT) geschieht unter Berücksichtigung des WHO-Grades sowie insbesondere bei WHO-Grad 2 Tumoren definierter Risikofaktoren. Liegt die Diagnose eines Astrozytoms *IDH*-mutiert WHO-Grad 3 und 4 vor, wird eine postoperative Bestrahlung und sequenzielle Chemotherapie empfohlen. Für das Astrozytom WHO-Grad 2 sind prognostisch ungünstige Faktoren definiert (Alter \geq 40 Jahre, makroskopische Tumorresektion und neurologische Defizite), sodass bei „low-grade high-risk“



Gliomen ebenfalls eine postoperative Bestrahlung und sequenzielle Chemotherapie empfohlen wird [18, 19].

Die **Strahlentherapie** erfolgt in aller Regel mittels Photonentherapie. Die Intensität und Dauer der Strahlentherapie ist abhängig vom WHO-Grad und variiert zwischen 50-60 Gy [2]. Neben der Photonentherapie kann an ausgewiesenen Zentren auch eine Bestrahlung mittels Protonen diskutiert werden. Eine klinische Überlegenheit (Photonen- vs. Protonentherapie für Astrozytome) u.a. in Bezug auf kognitive Funktion im langfristigen Verlauf und Therapieansprechen ist bislang nicht ausreichend untersucht worden. In der NOA-25-Studie (GliProPh-Studie) wird aktuell die Protonen- gegenüber der Photonentherapie mit dem primären Endpunkt der Neurokognition untersucht.

Die **Chemotherapie** in der Primärtherapie besteht aus einer alkylierenden Chemotherapie mit Temozolomid (TMZ) oder der Kombination aus Lomustin (CCNU) und Procarbazin. Auf die Hinzunahme von Vincristin wird aufgrund der fehlenden Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit und des Polyneuropathierisikos in vielen Zentren verzichtet. In den großen Studien

bestand die Kombinationschemotherapie aber aus allen 3 Substanzen und wird mit PCV abgekürzt. Die zytotoxische Wirkung von TMZ, CCNU und Procarbazin beruht auf einer Übertragung von Alkylgruppen auf die DNA, wodurch die geordneten Prozesse während der Zellteilung gehemmt werden. Alle 3 Substanzen können aufgrund ihrer molekularen Eigenschaften die Blut-Hirn- und die Blut-Liquor-Schranke passieren [20].

Patient:innen mit einem *IDH*-mutierten Astrozytom WHO-Grad 3 erhalten eine Strahlentherapie mit anschließender Chemotherapie mit 12 Zyklen TMZ (5/28 Schema) [21, 22]. Patient:innen mit einem *IDH*-mutierten Astrozytom WHO-Grad 2 und den obengenannten Risikofaktoren erhalten, wenn man sich streng an die Studienlage hält, als Chemotherapie das PC(V)-Schema [18]. In vielen Zentren wird hier jedoch auch analog zu den Empfehlungen für anaplastische Astrozytome mit TMZ therapiert. Die Hinzunahme der Chemotherapie zur Strahlentherapie führte bei diesen Tumoren zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS), für WHO-Grad 3 Tumoren wurde dies für TMZ und für WHO-Grad 2 Tumoren für die Kombinationstherapie mit PCV gezeigt [19].

Patient:innen mit einem WHO-Grad 2 Tumor ohne Risikofaktoren werden mittels regelmäßiger MRT-Kontrollen verlaufsbeobachtet.

Bei anaplastischen Astrozytomen ist die konkomitante Chemotherapie, also die Hinzunahme von TMZ zur Strahlentherapie umstritten, da in der CATNON-Studie (randomisierte Phase-III-Studie zu adjuvanter und konkomitanter Chemotherapie mit TMZ bei anaplastischem Astrozytom) ihr zusätzlicher Nutzen nicht belegt werden konnte [21]. Die kürzlich veröffentlichte zweite Interimsanalyse der CATNON-Studie zeigte, dass die adjuvante Chemotherapie bei anaplastischen Astrozytomen einen Überlebensvorteil bringt, für die konkomitante Chemotherapie konnte dies nicht gezeigt werden [16]. In vielen Zentren wird daher keine konkomitante TMZ-Therapie bei diesen Tumoren eingesetzt.

Dennoch wurde bisher und z.T. auch noch nach Veröffentlichung der neuen CATNON-Studiendaten bei diesen Tumoren und auch bei den high-risk WHO-Grad 2 Astrozytomen die konkomitante TMZ-Therapie gefolgt von 6 (max. 12) Zyklen adjuvanter Chemotherapie, analog zum etablierten Schema für Glioblastom-Patient:innen, diskutiert. In der CATNON-Studie wurden adjuvant jedoch 12 Zyklen TMZ eingesetzt [21, 22]. Als Argument für den Einsatz von nur 6 Zyklen TMZ wird dessen konkomitante Gabe während der Strahlentherapie und der unsichere Einfluss von 12 Zyklen TMZ im Vergleich zu 6 Zyklen TMZ auf das OS beim Glioblastom angeführt (untersuchte Studien: EORTC 26981/NCIC CE3, EORTC 26071-CENTRIC, CORE-trial, RTOG 0525/EORTC 26052 und GEINO 14-01) [23, 24]. Ob diese Überlegungen allerdings vom Glioblastom auf anaplastische Astrozytome übertragbar sind, ist unklar und derzeit nicht untersucht. Ebenso ist es fragwürdig bei der generell eher negativen Evidenzlage für diese Vorgehensweise, ob dieses Regime inkl. konkomitanter Chemotherapie noch zum Einsatz kommen sollte.

Aktuell unklar ist, welches Schema bei den Astrozytomen WHO-Grad 4

eingesetzt werden sollte. Zu diskutieren ist eine Behandlung analog der Grad 3 Tumoren oder eine Behandlung analog zu der des Glioblastoms.

Neben den hier erwähnten Therapiestandards in der Primärtherapie werden im Rahmen von klinischen Studien **neue Therapieansätze** (Immuntherapie und auf molekulare Targets ausgerichtete personalisierte Therapieansätze) untersucht. Beispielhaft hierfür ist die NOA-16-Studie (Phase-I-Studie zur Sicherheit und Immunogenität des IDH1(R132H)-spezifischen Peptid-Vakzins bei *IDH*-mutierten Gliomen Grad 3-4) zu nennen [25]. Es bleibt abzuwarten, ob es mit diesen sehr spannenden Ansätzen gelingt, das Überleben der Patient:innen zu verlängern.

Astrozytom *IDH*-Wildtyp, WHO-Grad 2-3

Sollten bei einem *IDH*-Wildtyp Astrozytom weder histologische noch molekulare Merkmale eines Glioblastoms (s.o.) vorliegen, ist die Diagnose Astrozytom *IDH*-Wildtyp WHO-Grad 2 oder 3 zu stellen. Ob diese Tumoren dennoch wie ein Glioblastom behandelt werden sollten, ist unklar. Wir empfehlen zunächst eine weitere molekularbiologische Charakterisierung (z.B. Methylierungsanalyse), um

eine eindeutige Klassifizierung zu erreichen. Sollte dies nicht gelingen, dann ist eine RCT-Behandlung analog zu einem anaplastischen Astrozytom oder einem Glioblastom sicherlich zu diskutieren. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die CATNON-Studie ebenso wie die RTOG 9802-Studie keinen sicheren Benefit für die Hinzunahme der Chemotherapie zur Strahlentherapie bei *IDH*-Wildtyp Astrozytomen zeigen konnten. Allerdings beruht diese Beobachtung auf einer Subgruppenanalyse, sodass sicherlich weitere Studien notwendig sind, um dies zu validieren [12, 16].

Dennoch favorisieren wir für diese Tumoren zunächst weiterhin die Behandlung analog zu einem Glioblastom mit RCT und adjuvanter Chemotherapie. Die Primärtherapie eines Astrozytoms *IDH*-Wildtyp Grad 2-3 sieht demnach zunächst eine makroskopische Komplettresektion vor. Die anschließende Therapie sollte in Abhängigkeit von Alter, Karnofsky-Index (KPS) und *MGMT*-Promotor-Methylierungsstatus erfolgen. Hinsichtlich der Altersgrenze (jung oder alt) sollten die jeweiligen Studien berücksichtigt werden. Im Klinikalltag wird jedoch häufig das biologische Alter unter Einbeziehung von Vorerkrankungen herangezogen.

Interessenkonflikt: TS received honoraria from Novocure. SK received honoraria from Novocure. MG received honoraria from Novartis, Merck, Novocure, Medac, Kyowa Krin, UCB; had a consulting/advisory role to Roche, Novartis, Daiichi Sankyo, Novocure, Bayer, Janssen-Cilag; received travel support from Medac and Novocure.

Die Literatur finden Sie unter:
www.med4u.org/20195

AUTORIN

Dr. med. univ.
Teresa Schmidt
Assistenzärztin



Abteilung Klinische
Neuroonkologie
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Essen (AöR)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-6519
E-Mail: teresa.schmidt@uk-essen.de

AUTOR

Dr. med. Sied Kebir
Facharzt



Abteilung Klinische
Neuroonkologie
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Essen (AöR)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-6519
E-Mail: sied.kebir@uk-essen.de

AUTOR

Univ.-Prof. Dr. med.
Martin Glas
Leiter Abteilung Klinische
Neuroonkologie



Abteilung Klinische Neuroonkologie
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Essen (AöR)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-6504, -6519
E-Mail: martin.glas@uk-essen.de

ABSTRACT

T. Schmidt^{1,2}, S. Kebir^{1,2}, M. Glas^{1,2}.

A revised WHO classification is still expected in 2021 and new study data are available. Revision of the current WHO classification from 2016 will be based on the already published and revised cIMPACT-NOW classification (version 6) and will lead to a reclassification of gliomas. The diagnosis of IDH mutated astrocytoma of WHO grade 4 – tumors previously diagnosed in part (but not exclusively) as IDH mutated glioblastomas – will certainly be new. The diagnosis of glioblastoma is now only made in the absence of an IDH mutation. In contrast, tumors previously classified as e.g. diffuse astrocytoma IDH wildtype can now also be designated as glioblastoma if certain criteria are met. It is still unclear whether the current therapeutic concepts can simply be transferred to the new entities.

¹ Abteilung Klinische Neuroonkologie, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Essen

² Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Universitätsmedizin Essen

Keywords: Gliomas, astrocytoma, IDH mutation, IDH wildtype, therapeutic concepts

- Langanhaltender PFS- und OS-Vorteil*¹
- **Unübertroffene Langzeitwirksamkeit bei unmutiertem IgHV-Status**¹**
- Verlässliches Sicherheitsprofil ohne neue Signale^{#,1}
- Nur 1 Tablette täglich²



EVIDENCE FIRST

imbruvica®
(ibrutinib)

*Follow-up(bis zu 7 Jahre) der RESONATE-2-Studie mit therapienaiven CLL-Patienten >65 J., del17p-Pat. ausgeschlossen. IMBRUVICA®-Arm: n=136; Chlorambucil-Arm: n=133; primärer Endpunkt: PFS; sekundärer Endpunkt: OS. Nach 6,5 Jahren wurden 61 % der Patienten unter IMBRUVICA® vs. 9 % unter Chlorambucil als progressionsfrei ermittelt (HR 0,160 [95 %-KI 0,111-0,230]). Das ermittelte 5-Jahres-OS betrug unter IMBRUVICA® 83 % vs. 68 % unter Chlorambucil. Nach 6,5 Jahren waren schätzungsweise 78 % der Patienten unter IMBRUVICA® am Leben (HR 0,514 [95 %-KI 0,312-0,848]). Das mediane PFS und OS wurde unter IMBRUVICA® nicht erreicht.¹ ** PFS-Subgruppenanalyse der RESONATE-2-Studie mit bis zu 7 Jahren Follow-up bei Patienten mit unmutiertem IgHV-Status¹: 6,5 Jahre-PFS unter IMBRUVICA® lag bei 62 % vs. 2 % unter Chlorambucil (HR 0,109 [95 %-KI 0,063-0,189]). # Keine neuen Sicherheitssignale im Langzeit-Follow-up der RESONATE-2-Studie.¹

1. Ghia P et al. EHA 2021. Poster EP636. 2. Aktuelle IMBRUVICA® Fachinformation.

IMBRUVICA® 140/280/420/560 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Ibrutinib. **Zusammensetzung:** Jede 140/280/420/560 mg Filmtbl. enth. 140/280/420 bzw. 560 mg Ibrutinib. Sonst. Bestandt.: Hochdisp. Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydr., Magnesiumstearat, mikrokrist. Cellulose, Povidon, Natriumdodecylsulfat (E487), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)oxid (E172, 140 mg, 280 mg u. 420 mg Filmtbl.), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, 140 mg, 420 mg u. 560 mg Filmtbl.), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172, 280 mg u. 560 mg Filmtbl.). **Anw.geb.:** Als Einzelsubstanz z. Bhdlg. erw. Pat. m. rezidiv. od. refrakt. Mantelzell-Lymphom (MCL). Als Einzelsubstanz od. in Komb. m. Rituximab od. m. Obinutuzumab z. Bhdlg. erw. Pat. m. nicht vorbd. chron. lymphatischer Leukämie (CLL). Als Einzelsubstanz od. in Komb. m. Bendamustin u. Rituximab (BR) z. Bhdlg. erw. Pat. m. CLL, d. mind. eine vorangeh. Therapie erhalten haben. Als Einzelsubstanz z. Bhdlg. erw. Pat. m. Morbus Waldenström (MW), d. mind. eine vorangeh. Therapie erhalten haben, od. zur Erstlinien-Therapie b. Pat., d. für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. In Komb. m. Rituximab z. Bhdlg. erw. Pat. m. MW. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt.; gleichz. Anw. v. Präp., d. Johanniskraut enth.; gleichz. Einn. zus. m. Grapefruit od. Bitterorangensaft; Schwangerschaft (währ. d. Einn. u. bis zu 3 Mon. danach unter Anw. e. äußerst zuverläss. Verhüt. methode); Stillzeit. **Nebenwirk.:** Pneumonie, Infekt. d. ob. Atemwege, Infekt. d. Haut, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphozytose, Hyperurikämie, Schwindel, Kopfschm., Blutung, Bluterguss, Hypertonie, Diarrhö, Erbr., Stomatitis, Übelk., Obstip., Hautausschlag, Arthralgie, Muskelspasmen, muskuloskeletale Schm., Fieber, periph. Ödeme, erhöh. Blutkreatininspiegel, Sepsis, Harnwegsinfekt., Sinusitis, nicht-melanozytärer Hautkrebs, Basalzellkarzinom, Plattenepithelzellkarzinom, febrile Neutropenie, Leukozytose, interstit. Lungenerkr., periph. Neuropathie, Verschwommensehen, Herzinsuff., Vorhofflimmern, ventrik. Tachyarrhythm., Nasenbluten, Petechien, Urtikaria, Erythem, Onychoklasie, Kryptokokken-Infekt., Pneumocystis-Infekt., Aspergillus-Infekt., Hep. B-Reaktivg., Tumolyseyndr., zerebrovask. Vorfälle, transitorische ischämische Attacke, subdurales Hämatom, Leberversagen, Angioödem, Pannikulitis, neutroph. Dermatosen, Leukostasesyndr., ischämischer Schlaganfall, Stevens-Johnson-Syndrom. **Verschreibungspflichtig. Warnhinw.:** Arzneimittel f. Kdr. unzugänglich aufbew. **Weit. Ang.:** siehe Fachinformation u.a. zu Wechselwirkungen. **Pharmazeut. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, D 41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 01/21.



Intrakranielle Wirksamkeit der medikamentösen Tumorthherapie bei Hirnmetastasen

L. Lazaridis^{1,2}, S. Kebir^{1,2}, M. Glas^{1,2}.

Hirnmetastasen machen den größten Anteil intrakranieller Tumoren beim Erwachsenen aus und sind nicht selten mit beeinträchtigenden neurologischen Begleitsymptomen assoziiert. Häufige Ausgangstumoren sind das Lungenkarzinom, das Mammakarzinom und das maligne Melanom. Nach wie vor definiert das Auftreten einer Hirnmetastasierung einen prognostisch ungünstigen Umstand. Die meisten in das Gehirn metastasierende Tumoren sind wenig sensibel für klassische Chemotherapeutika. In den letzten Jahren sind Patient:innen mit Hirnmetastasen zunehmend in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht worden, sodass inzwischen verschiedene molekular zielgerichtete sowie immuntherapeutische Behandlungsmöglichkeiten verfügbar sind. Durch den Einsatz solcher personalisierter Therapien kann eine verbesserte Tumorkontrolle mit verlängerten Überlebenszeiten erreicht werden.

Ausgangssituation

Hirnmetastasen stellen eine häufige neurologische Komplikation systemischer Krebserkrankungen dar. Etwa 20% aller Krebspatient:innen und etwa 40% aller Patient:innen mit fortgeschrittener Krebserkrankung entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung zerebrale Metastasen [1]. Die Inzidenz von Hirnmetastasen ist steigend; dies ist bedingt durch die stetig zunehmenden Überlebenszeiten aufgrund effektiver systemischer Krebstherapien und verbesserter diagnostischer Möglichkeiten von Hirnmetastasen [2]. Hirnmetastasen kommen wahrscheinlich häufiger vor als primäre Hirntumoren [3] und machen den größten Anteil intrakranieller Tumoren bei Erwachsenen aus [4].

Topographisch treten Hirnmetastasen hauptsächlich in den zerebralen Hemisphären auf (80%), seltener sind sie im Kleinhirn (15%) oder im Hirnstamm (5%) zu finden [5]. Etwa 40-50% aller Hirnmetastasen sind auf **Lungenkrebs**, 15-25% auf **Brustkrebs** [6] und 5-20% auf **Hautkrebs** zurückzuführen [2]. 10-30% aller Patient:innen mit Lungenkrebs [7], 10-15% aller Patient:innen mit Brustkrebs und sogar 60% aller Patient:innen mit Hautkrebs im klinischen Stadium IV [8] entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen. Tritt eine einzige Hirnmetastase bei

aber gleichzeitig nachweisbaren weiteren Metastasen in anderen Organen auf, so wird sie als singular bezeichnet. Mit solitär kennzeichnet man eine Hirnmetastase als einzige (nachgewiesene) Metastase im Organismus [9].

Therapeutische Ansätze und Prognose

Das Auftreten von Hirnmetastasen ist mit einer ernüchternden 2-Jahres-Überlebensrate (8%) und mitunter beeinträchtigenden neurologischen Begleitsymptomen assoziiert [2]. Wichtige prognostische Faktoren umfassen Alter, Karnofsky-Index, extrakranielle Tumoraktivität, Anzahl an Hirnmetastasen und Primärtumortyp [3]. Mittels einer rekursiven Partitionsanalyse der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) wurden simple prognostische Kriterien von Patient:innen mit Hirnmetastasen definiert [10]. Basierend auf aktuelleren Daten und unter Integration Primärtumorspezifischer Implikationen wurde 2008 ein neuer Score, ein Graded Prognostic Assessment (GPA), entwickelt [11]. Mit Hilfe solcher Scoringssysteme können Tumorentitäten-spezifisch Vorhersagen zur Prognose getroffen werden sowie Patient:innen einheitlich für klinische Studien stratifiziert werden.

Neben der **Strahlentherapie** und der **operativen Behandlung** rückt

die **medikamentöse Tumorthherapie** zunehmend in den Vordergrund des therapeutischen Handelns. Die medikamentöse Tumorthherapie hat bei Hirnmetastasen lange Zeit aufgrund von Limitationen, wie verminderter Passage der Blut-Hirn-Schranke oder intrinsischer Therapieresistenz (z.B. aufgrund zuvor applizierter alternativer Systemtherapien) nur eine untergeordnete Rolle gespielt. Darüber hinaus sind Patient:innen mit (symptomatischen) Hirnmetastasen oftmals aus randomisierten, klinischen Studien ausgeschlossen worden. Aus jüngerer Zeit ist zunehmend Evidenz zum Einsatz von immuntherapeutischen Ansätzen und zielgerichteten Therapien bei (molekular selektierten) Patient:innen mit Hirnmetastasen verfügbar. Durch den Einsatz solcher personalisierter Therapieansätze ist es zu einer verbesserten Tumorkontrolle mit verlängerten Überlebenszeiten gekommen [2]. Einige der bezüglich ihrer intrakraniellen Wirksamkeit am besten untersuchten Substanzen werden nachfolgend bei den am häufigsten Hirnmetastasen verursachenden Tumorentitäten diskutiert.

¹ Abteilung Klinische Neuroonkologie, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Essen

² Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Universitätsmedizin Essen

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

10-20% der Patient:innen mit Lungenkrebs weisen eine Mutation in der EGFR (epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinasedomäne auf [12]. Die Kombination des EGFR-Inhibitors Erlotinib mit Ganzhirnbestrahlung hat in einer prospektiven, 1-armigen Phase-II-Studie bei Patient:innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit zerebraler Metastasierung und **EGFR-Mutation** zu einer intrakraniellen Response-Rate von 89% geführt, verglichen mit 63% bei Patient:innen ohne EGFR-Mutation [13]. In der prospektiven, multizentrischen, 2-armigen Phase-III-Studie BRAIN konnte durch den Einsatz des EGFR-Inhibitors Icotinib bei EGFR-mutierten Patient:innen mit NSCLC und multiplen Hirnmetastasen verglichen mit dem Einsatz einer Ganzhirnbestrahlung (begleitet von konkomitanter oder sequenzieller Chemotherapie) eine Steigerung der intrakraniellen Response-Rate (65% vs.

37%) erreicht werden [14]. Mit dem EGFR-Inhibitor der zweiten Generation Afatinib konnte bei Patient:innen mit Hirnmetastasen im Vergleich zur Behandlung mit Platin-haltiger Chemotherapie ein deutlich höheres Therapieansprechen (14% vs. 3% mit Afatinib vs. Cisplatin/Pemetrexed; 21% vs. 5% mit Afatinib vs. Cisplatin/Gemcitabin) erreicht werden [15]. Der EGFR-Inhibitor der dritten Generation Osimertinib hemmt u.a. die EGFR-T790M-Resistenzmutation und hat in einer doppelblinden, 2-armigen Phase-III-Studie verglichen mit EGFR-Inhibitoren der ersten Generation (Gefitinib oder Erlotinib) zu einer geringeren Rate an Progression zuvor festgestellter Hirnmetastasen (6% vs. 15%) bei Patient:innen mit EGFR-mutiertem fortgeschrittenen NSCLC geführt. Die intrakranielle Response-Rate war in der Osimertinib-Kohorte zwar geringer (80% vs. 76%), allerdings war die mediane Dauer des Ansprechens in der Osimertinib-Kohorte länger (13,8 Monate vs. 8,3 Monate) als in der Vergleichskohorte [16].

Im Vergleich zu der klassischen zytostatischen Chemotherapie mit Pemetrexed (in Kombination mit Platin-haltiger Chemotherapie) hat Osimertinib in einer randomisierten, internationalen, 2-armigen Phase-III-Studie bei Patient:innen mit NSCLC und Hirnmetastasen sowie EGFR-T790M-Resistenzmutation eine Verlängerung des intrakraniellen progressionsfreien Überlebens (8,5 Monate vs. 4,2 Monate) erbracht [17].

Ca. 1-2% der NSCLC-Patient:innen weisen eine **RET** (rearranged during transfection)-**Genfusion** auf (häufig mit kinesin family 5B (KIF5B) oder coiled coil domain containing-6 (CCDC6)). Die RET-Fusion kommt insbesondere bei jüngeren, nicht-rauchenden Patient:innen vor und ist mit einem erhöhten Risiko zerebraler Metastasierung assoziiert [18]. Nachdem zuvor diverse Multikinase-Inhibitoren suboptimal wirksam gewesen sind, hat der selektive RET-Kinase-Inhibitor Selpercatinib in der multizentrischen, 7-armigen Phase-I/II-Studie LIBRETTO-001 bei

Target	Substanz	Studie	Intrakranielles Therapieansprechen
EGFR	Erlotinib + Ganzhirnbestrahlung bei EGFR-Mutation	Welsh et al. J Clin Oncol 2013 [13]	89%
EGFR	Icotinib vs. Ganzhirnbestrahlung (+ Chemotherapie) bei EGFR-Mutation	Yang et al. Lancet Respir Med 2017 [14]	65% vs. 37%
EGFR	Afatinib vs. Platin-haltige Chemotherapie bei EGFR-Mutation	Schuler et al. J Thorac Oncol 2016 [15]	14% vs. 3% in Afatinib vs. Cisplatin-Pemetrexed; 21% vs. 5% in Afatinib vs. Cisplatin-Gemcitabin**
EGFR	Osimertinib vs. Standard-Tyrosinkinase-Inhibitoren bei EGFR-Mutation	Soria et al. N Engl J Med 2018 [16]	76% vs. 86% (mediane Dauer: 13,8 vs. 8,3 Monate)
EGFR	Osimertinib vs. Pemetrexed + Platin-haltige Chemotherapie bei EGFR-Mutation	Mok et al. N Engl J Med 2017 [17]	71% vs. 31%*
RET	Selpercatinib bei RET-Fusion	Drilon et al. N Engl J Med 2020 [25]	91%
ROS1	Entrectinib bei ROS1-Fusion	Drilon et al. Lancet Oncol 2020 [19]	55%
ALK	Alectinib vs. Crizotinib bei ALK-Aktivierung	Peters et al. N Engl J Med 2017 [21]	81% vs. 50%
ALK	Lorlatinib nach Vortherapie mit Tyrosinkinase-Inhibitor bei ALK-Aktivierung	Solomon et al. Lancet Oncol 2018 [22]	63%
PD-1	Pembrolizumab beim NSCLC mit PD-L1-Expression und Hirnmetastasierung	Goldberg et al. Lancet Oncol 2017 [24]	33%

Tab. 1: Intrakranielles Therapieansprechen ausgewählter Substanzen bei Patient:innen mit Hirnmetastasen eines NSCLC. *Die Daten beziehen sich auf das gesamte Kollektiv, 33% (Osimertinib-Kohorte) vs. 36% (Pemetrexed-Kohorte) der Patient:innen hatten Hirnmetastasen. **Die Daten beziehen sich auf das Gesamtansprechen. Isolierte Angaben zum intrakraniellen Therapieansprechen sind nicht verfügbar.

Patient:innen mit fortgeschrittenem, RET-mutiertem NSCLC mit Hirnmetastasierung und Vorbehandlung durch Platin-haltige Chemotherapie ein intrakranielles Therapieansprechen von 91% gezeigt [18].

ROS1-Fusionen kommen bei etwa 1-2% aller NSCLC-Patient:innen vor. Bei 36% dieser Patient:innen kommt es zur zerebralen Metastasierung [19]. Der Multikinase-Inhibitor Entrectinib ist in der Lage, effektiv die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und hat basierend auf einer integrativen Analyse von 3 Phase-I/II-Studien bei Patient:innen mit ROS1-Mutation eines fortgeschrittenen NSCLC zu einem intrakraniellen Therapieansprechen von 55% geführt [19].

Bei etwa 4% der Patient:innen mit einem NSCLC lässt sich die Aktivierung des Onkogens **ALK** (anaplastic lymphoma kinase) durch die **EML4** (echinoderm microtubule-associated protein-like 4)/**ALK-Translokation** nachweisen [20]. Im Vergleich mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Crizotinib, welcher nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, hat der TKI Alectinib in einer randomisierten, 2-armigen Phase-III-Studie bei Patient:innen mit fortgeschrittenem

NSCLC und ALK-Aktivierung eine geringere Rate an Tumorprogression im Zentralnervensystem (12% vs. 45%) sowie ein verbessertes intrakranielles Therapieansprechen (81% vs. 50%) mit längerer Dauer des intrakraniellen Therapieansprechens (17,3 Monate vs. 5,5 Monate) erwirkt [21]. Der TKI der 3. Generation Lorlatinib mit guter intrakranieller Aktivität hat in einer multizentrischen, 6-armigen Phase-II-Studie bei Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC mit ALK-Aktivierung und Hirnmetastasierung, welche zuvor mind. einen alternativen TKI erhalten haben, zu einem intrakraniellen Therapieansprechen von 63% geführt [22]. Berichtenswert ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass die Anwendung von Lorlatinib im Vergleich zu den älteren TKIs häufiger mit therapieassoziierten Nebenwirkungen einhergeht [23].

Seit jüngerer Zeit sind Studien- daten zur intrakraniellen Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim NSCLC mit Hirnmetastasen verfügbar. Bei **PD-L1** (programmed death-ligand 1)-**Expression** hat der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab in einer nicht-randomisierten, 1-armigen Phase-II-Studie zu einem intrakraniellen Therapieansprechen von 33% geführt [24].

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass in der medikamentösen Tumorthherapie des zerebral metastasierten NSCLC inzwischen eine stetig zunehmende Anzahl personalisierter Therapieoptionen zur Verfügung steht, welche an bekannten Treibermutationen ansetzen. Auch immuntherapeutische Therapieansätze werden zunehmend in Patient:innenkollektiven mit Hirnmetastasen eingesetzt. In **Tabelle 1** sind die oben diskutierten Substanzen hinsichtlich ihrer intrakraniellen Wirksamkeit synoptisch dargestellt. Darüber hinaus wird derzeit ein innovativer Behandlungsansatz untersucht, bei dem elektrische Wechselfelder (Tumor Treating Fields, **TTFields**) über elektrisch isolierte Transducer-Arrays auf die kahle Kopfhaut angewendet werden. Dieses beim Glioblastom wirksame Behandlungsprinzip wird derzeit hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei Hirnmetastasen eines NSCLC im Rahmen einer multizentrischen, 2-armigen Phase-III-Studie untersucht (NCT02831959).

Mammakarzinom

Die stärkste Neigung zur Ausbildung von Hirnmetastasen haben triple-negative, human epidermal growth

Target	Substanz	Studie	Intrakranielles Therapieansprechen
HER2	Trastuzumab beim HER2-positiven Mammakarzinom mit Hirnmetastasen	Brufsky et al. Clin Cancer Res 2011 [26]	Überlebenszeitverlängerung von 13,7 Monaten*
HER2	Lapatinib + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin beim HER2-positiven Mammakarzinom	Pivot et al. J Clin Oncol 2015 [27]	Verzögerung des Auftretens von Hirnmetastasen um 1,3 Monate*
HER2	Lapatinib + Capecitabin beim HER2-positiven Mammakarzinom mit Hirnmetastasen	Bachelot et al. Lancet Oncol 2013 [28]	65%
HER2	Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) vs. Lapatinib + Capecitabin beim HER2-positiven Mammakarzinom mit Hirnmetastasen	Krop et al. Ann Oncol 2015 [29]	Überlebenszeitverlängerung von 13,9 Monaten*
HER2	Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) beim HER2-positiven Mammakarzinom mit Hirnmetastasen	Montemurro et al. Ann Oncol 2020 [30]	21%
HER2	Pertuzumab + Trastuzumab/Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab/Docetaxel beim HER2-positiven Mammakarzinom	Swain et al. Ann Oncol 2014 [31]	Verzögerung des Auftretens von Hirnmetastasen um 3,1 Monate*
PARP	Veliparib beim Mammakarzinom mit Hirnmetastasen	Mehta et al. J Neurooncol 2015 [32]	41%

Tab. 2: Intrakranielles Therapieansprechen ausgewählter Substanzen bei Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms.

*Daten zum intrakraniellen Therapieansprechen sind nicht verfügbar.



Bei fortgeschrittenem CSCC^{1, *} Therapieerfolge im Fokus

Überzeugende Wirksamkeitsdaten:

46,1 % Ansprechrate (ORR) – davon 16,1 % mit Komplettansprechen (CR)²

Schnelles und anhaltendes Ansprechen:

nur 2,1 Monate TTR, nach 24 Monaten zeigten noch 69,4 %[#] ein Ansprechen²

Monotherapie mit einfachem Anwendungsschema:

alle 3 Wochen – 30 Minuten – fixe Dosis¹

TTR = Time to Response

* LIBTAYO® ist zugelassen bei lokal fortgeschrittenem und metastasiertem kutanen Plattenepithelkarzinom (CSCC)^{1,2}

[#] 95 % KI: 55,6–79,6

1. Fachinformation LIBTAYO® (Cemiplimab), Stand März 2021.

2. Rischin et al, Phase 2 Study of Cemiplimab in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): Longer Follow-Up, presented at ASCO 2020.

LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Cemiplimab. **Zusammens.:** *Arzneil. wirks. Bestandt.:* 350 mg Cemiplimab/ Durchstechflasche (entspr. 50 mg/ml). Cemiplimab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Zellsuspensionskultur aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt. *Sonst. Bestandt.:* Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Prolin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anw.-geb.:** als Monotherapie zur Behandl. von Erw. mit metastasiertem od. lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (mCSCC od. laCSCC), die für eine kurative Operation od. kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. geg. d. Wirkst. od. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** *Immunsys.:* Häufig: infusionsbedingte Reaktion. Gelegentl.: Sjögren-Syndrom, immunthrombozytopenische Purpura, Vaskulitis. Nicht bek.: Abstoßung e. soliden Organtransplantats. *Endokrine Erkr.:* Häufig: Hypothyreose, Hyperthyreose. Gelegentl.: Diabetes mellitus Typ 1, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Thyreoiditis. *Nerven:* Gelegentl.: paraneoplastische Enzephalomyelitis, chron. entzündl. demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis, Meningitis, Guillain-Barré-Syndrom, Entzündung d. ZNS, periphere Neuropathie, Myasthenia gravis. *Augen:* Gelegentl.: Keratitis. *Herz:* Gelegentl.: Myokarditis, Perikarditis. *Atemw./Brust-/Mediast.:* Häufig: Pneumonitis, Dyspnoe. *GI:* Sehr häufig: Diarrhö. Häufig: Stomatitis. *Leber/Galle:* Häufig: Hepatitis. *Haut/Unterhautzellgewebe:* Sehr häufig: Ausschlag, Pruritus. *Skelett/Bindegew./Knochenkrank.:* Häufig: Arthralgie, Schmerzen d. Muskel- u. Skelettsystems, Arthritis. Gelegentl.: Muskelschwäche, Polymyalgia rheumatica. Selten: Myositis. *Nieren/Harnwege:* Gelegentl.: Nephritis. *Allgem./Beschw. a. Verabreichungsort:* Sehr häufig: Fatigue. *Untersuchungen:* Häufig: Alanin- u./od. Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase u./od. Kreatinin im Blut erhöht. **Verschreibungspflichtig**

Inhaber der Zulassung: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irland.

Örtlicher Vertreter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main. **Stand:** März 2021

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

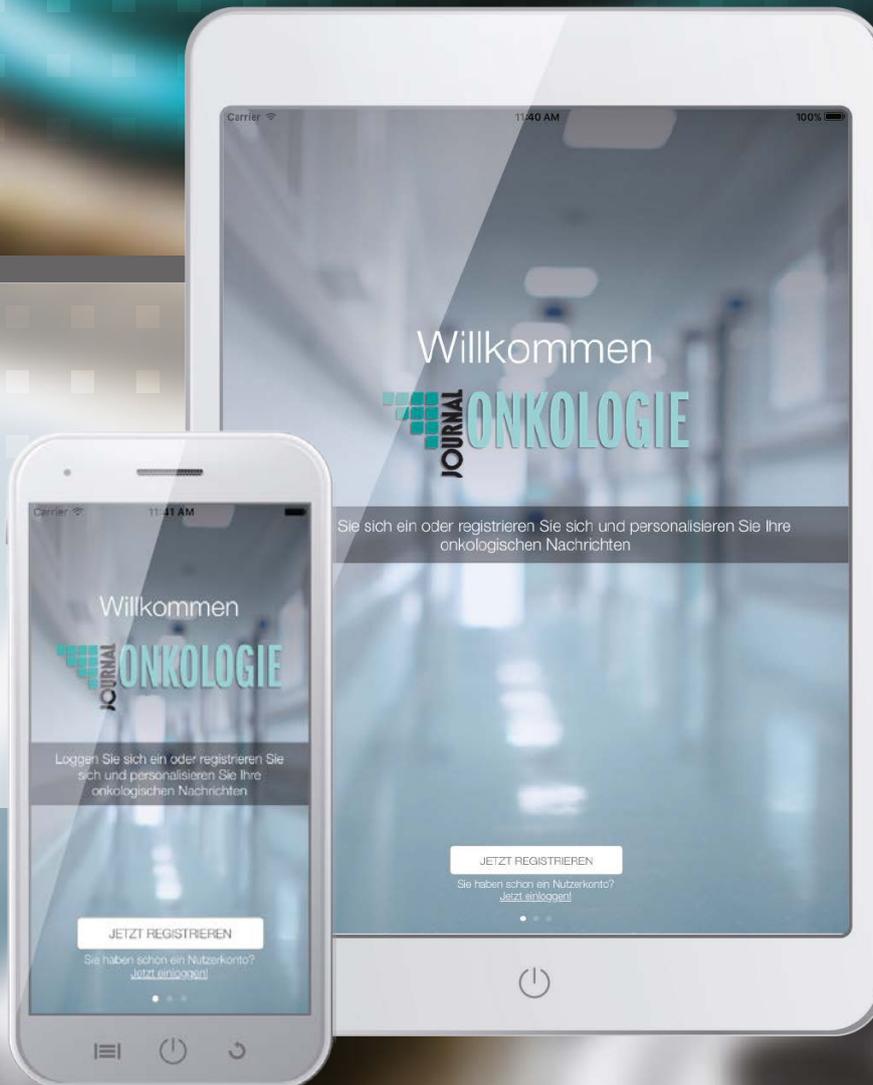
Sanofi und Regeneron arbeiten gemeinsam an einem globalen Produktentwicklungsprogramm und an der Vermarktung von LIBTAYO®.

© 2020 Regeneron Pharmaceuticals, Inc., and Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Potsdamer Straße 8, 10785 Berlin,

Telefon 0800 0436996, www.sanofi.de. All rights reserved.

MAT-DE-2002334 v1.0 09/2020 2101_CEM_C

ONKOLOGIE für unterwegs



Als Gratis-Download im App-Store verfügbar »

Die Onkologie-App wurde unter iOS einem umfassenden Relaunch unterzogen – Trends und Entwicklungen in der Onkologie aus den Bereichen Diagnostik, Therapie und Supportivtherapie unterwegs lesen ist jetzt noch einfacher!

- Individualisieren Sie Ihre News nach Ihren persönlichen Interessensgebieten!
- Das Layout ist unkompliziert und übersichtlich – für einen schnellen und fundierten Überblick!
- Es stehen Ihnen umfassende Funktionen zur Verfügung: News, Videos, e-Journal, Broschüren, Gesundheitspolitik, Veranstaltungen u.v.m.
- Speichern Sie relevante Veranstaltungstermine aus der App direkt in Ihren mobilen Kalender.



Die Onkologie-App ist verfügbar für iOS und Android





Nachlese

NSCLC: Biomarker-Testung nimmt zu
www.med4u.org/20009

Erstlinienbehandlung des metastasierten Lungenkarzinoms: Jetzt immunonkologische Therapien für alle?
www.med4u.org/20010

CME: CI-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC und Behandlung von Pancoast-Tumoren
www.med4u.org/20011

Metastasiertes Mammakarzinom: Molekulare Diagnostik und Aspekte der Nachsorge
www.med4u.org/20012

PARP (Poly(ADP-Ribose)-Polymerase)-Inhibitoren sind in der Behandlung des BRCA-mutierten, metastasierten Mammakarzinoms zugelassen. Der PARP-Inhibitor Veliparib ist in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und hat in einer 1-armigen Phase-I-Studie bei Brustkrebs-Patientinnen mit Hirnmetastasen in Kombination mit einer Ganzhirnbestrahlung zu einem intrakraniellen Therapieansprechen von 41% geführt [32].

factor receptor 2 (HER2)-positive und luminaire Mammakarzinome. Patientinnen mit **HER2-positivem** metastasierten Mammakarzinom entwickeln 2-4-mal häufiger Hirnmetastasen als HER2-negative Patientinnen. Die registHER-Studie (prospektive Beobachtungsstudie) zeigte durch den Einsatz des gegen HER2 gerichteten monoklonalen Antikörpers Trastuzumab eine Überlebenszeitverlängerung (17,5 Monate mit Trastuzumab vs. 3,8 Monate ohne Trastuzumab) von HER2-positiven Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs [26]. Es wird allerdings vermutet, dass der große Anteil an HER2-positiven Patientinnen mit Hirnmetastasen (auch unter/nach systemisch wirksamer Behandlung mit Trastuzumab) darin begründet liegt, dass diese Tumoren präferenziell in das Gehirn metastasieren und dort vor der Wirkung von Trastuzumab geschützt sind, da dieses die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann [2]. In der prospektiven, 2-armigen Phase-III-Studie CEREBEL kam es bei HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs-Patientinnen unter Behandlung mit dem EGFR/HER2-Inhibitor Lapatinib in Kombination mit dem Zytostatikum Capecitabin später zum Auftreten von Hirnmetastasen (Median: 5,7 Monate vs. 4,4 Monate) als unter der Kombination von Trastuzumab mit Capecitabin [27]. In der multizentrischen, 1-armigen

Phase-II-Studie LANDSCAPE wurden nicht vorbestrahlte HER2-positive Patientinnen mit Mammakarzinom und Hirnmetastasen mit der Kombination Lapatinib + Capecitabin behandelt. Diese Kombination führte zu einem intrakraniellen Ansprechen von 65% [28]. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) wirkte in einer Subgruppenanalyse der multizentrischen, 2-armigen Phase-III-Studie EMILIA nach vorheriger Behandlung mit Trastuzumab im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin bei HER2-positiven Patientinnen mit Hirnmetastasen ein verlängertes (26,8 Monate vs. 12,9 Monate) Gesamtüberleben (OS) [29]. In der multizentrischen, 1-armigen Phase-III-Studie KAMILLA erbrachte die Behandlung von zerebral metastasierten HER2-positiven Brustkrebs-Patientinnen mit T-DM1 (nach vorheriger HER2-zielgerichteter Therapie) ein intrakranielles Therapieansprechen von 21% [30]. Unter Dreifach-Behandlung mit dem HER2-zielgerichteten Antikörper Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel konnte in der multizentrischen, 2-armigen Phase-III-Studie CLEOPATRA bei HER2-positiven metastasierten Brustkrebs-Patientinnen das Entstehen von Hirnmetastasen um 3,1 Monate gegenüber einer Behandlung ohne Pertuzumab verzögert werden [31].

Target	Substanz	Studie	Intrakranielles Therapieansprechen
BRAF	Vemurafenib bei BRAF-Mutation	Dummer et al. Eur J Cancer 2014 [34]	39%
BRAF	Vemurafenib bei BRAF-Mutation	McArthur et al. Ann Oncol 2017 [36]	39%
BRAF/MEK	Dabrafenib + Trametinib beim BRAF-mutierten Melanom	Davies et al. Lancet Oncol 2017 [37]	56%*
CTLA-4	Ipilimumab + Fotemustin beim Melanom mit Hirnmetastasen	Di Giacomo et al. Lancet Oncol 2012 [38]	55%
CTLA-4	Ipilimumab beim Melanom mit Hirnmetastasen	Margolin et al. Lancet Oncol 2012 [39]	13%
PD-1	Pembrolizumab beim Melanom mit Hirnmetastasen	Goldberg et al. Lancet Oncol 2016 [24]	22%
PD-1/CTLA-4	Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab beim Melanom mit Hirnmetastasen	Long et al. Lancet Oncol 2018 [40]	46% vs. 20%

Tab. 3: Intrakranielles Therapieansprechen ausgewählter Substanzen bei Patient:innen mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms. *Die Daten beziehen sich auf die Subgruppe von Patient:innen mit asymptomatischen Hirnmetastasen ohne vorherige Therapie.

Endokrinologisch modulierende Therapien spielen in der Behandlung von Hirnmetastasen durch Brustkrebs keine tragende Rolle. Es wird vermutet, dass dies daran liegt, dass Brustkrebs-Metastasen im Gehirn ihren (positiven) Hormonrezeptor-Status verlieren [33].

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass in der medikamentösen Behandlung von Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms bei stabiler extrazerebraler Erkrankungssituation möglichst das Prinzip des Beibehaltens des systemisch wirksamen Schemas mit Erweiterung/Anpassung bzgl. einer intrazerebral wirksamen Behandlung verfolgt wird. Hierzu stehen zunehmend personalisierte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (Tab. 2). Die Rolle einiger neuartiger Behandlungsansätze wie CDK4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6)-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren oder von Immun-Checkpoints ist im Kontext von Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms noch genauer zu definieren.

Innovative Therapieansätze aus jüngerer Zeit zielen im Weiteren darauf ab, die Integrität der Blut-Hirn-Schranke (chemisch wie mechanisch) zu verletzen, um hierdurch indirekt eine höhere Konzentration z.B. HER2-zielgerichteter Substanzen herbeizuführen. In einer aktuell laufenden Studie wird hierfür z.B. die Magnetresonanztomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie (MRgFUS) in Kombination mit Trastuzumab eingesetzt (NCT03714243).

Malignes Melanom

Etwa 40-60% der Patient:innen mit malignem Melanom weisen eine **BRAF-Mutation** auf, bei der es zur Substitution von Valin an Codon 600 der codierten Serin/Threonin-Kinase kommt. Trotz ihrer verminderten Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, haben die hier wirkenden BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib (Dabrafenib kann allerdings besser die Blut-Hirn-Schranke passieren als Vemurafenib) gutes Therapieansprechen

bei Patient:innen mit Hirnmetastasen eines metastasierten Melanoms mit BRAF-Mutation gezeigt [34-36]. Die duale Behandlung von BRAF-mutierten, in der Erkrankung fortgeschrittenen Melanom-Patient:innen mit Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib ist Standard in der medikamentösen Tumorthherapie entsprechend selektierter Patient:innen und hat in der COMBI-MB-Studie (multizentrische, 4-armige Phase-II-Studie) bei BRAF-mutierten Melanom-Patient:innen mit asymptomatischen Hirnmetastasen ohne vorherige Therapie zu einem intrakraniellen Therapieansprechen von 58% über eine mediane Dauer von 6,5 Monaten geführt [37].

Der Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren gegen **CTLA-4** (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) und gegen PD-1 bei Patient:innen mit malignem Melanom und Hirnmetastasen hat nachweislich intrakranielle Aktivität der eingesetzten Substanzen gezeigt [24, 38, 39]. In einer multizentrischen,

Anzeige



Arbeitsgemeinschaft
Dermatologische Onkologie
ADO

31. Deutscher Hautkrebskongress

ADO-Jahrestagung

Einreichung
Abstracts
12. Mai

www.ado-kongress.de

08.–11. September

2021 HYBRID

DKG
KREBSGESELLSCHAFT



Eine Veranstaltung der Arbeitsgemeinschaft
Dermatologische Onkologie der
Deutschen Krebsgesellschaft und der
Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

randomisierten, 3-armigen Phase-II-Studie führte die Kombination des Anti-PD-1-Antikörpers Nivolumab mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab bei Patient:innen mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms zu einem guten (46%) intrakraniellen Tumoransprechen [40]. Beim Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren kann es zu einer Vielzahl von u.a. schwerwiegenden Nebenwirkungen (auch auf neurologischem Gebiet) kommen. Eine praktische Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen nach Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren ist verfügbar [41].

In der medikamentösen Tumorthherapie des malignen Melanoms haben sich in den letzten Jahren wirksame molekular zielgerichtete sowie immuntherapeutische Behandlungsmöglichkeiten etabliert (Tab. 3). Derzeit werden weitere neue Substanzen in aktuell laufenden Studien untersucht. Encorafenib beispielsweise weist in biochemischen Untersuchungen eine hohe Verweildauer (> 30 Stunden) am mutierten BRAF-V600E-Protein auf und könnte zu einer effizienteren Wirkung als Dabrafenib oder Vemurafenib führen. Encorafenib wird gerade in einer multizentrischen Phase-II-Studie u.a. hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei BRAF-mutierten Patient:innen mit zerebral metastasiertem Melanom untersucht

(NCT03911869; POLARIS). Ein weiterer interessanter Therapieansatz ist die Kombination von molekular zielgerichteter Therapie und Immuntherapie. In einer multizentrischen Phase-II-Studie wird aktuell der Einsatz des MEK-Inhibitors Cobimetinib + Atezolizumab (Antikörper gegen PD-L1) und Vemurafenib bei BRAF-mutierten Patient:innen mit Hirnmetastasen untersucht (NCT03625141). Eine weitere aktuell nicht abschließend geklärte Frage bezieht sich auf die Reihenfolge der Behandlung (Immuntherapie vs. molekular zielgerichtete Therapie). In einer derzeit laufenden Phase-III-Studie wird die Sequenz Dabrafenib/Trametinib gefolgt von Ipilimumab/Nivolumab und umgekehrt bei BRAF-mutierten Patient:innen untersucht (NCT02224781).

Zusammenfassung

Das Auftreten von Hirnmetastasen stellt nach wie vor einen harten Einschnitt im Erkrankungsverlauf von Krebspatient:innen dar. Konventionelle Chemotherapien haben in der Vergangenheit lediglich diskrete intrakranielle Wirksamkeit gezeigt. Innovative personalisierte Therapieansätze sowie der Einsatz von Immuntherapien kommen vermehrt zum Einsatz und haben das Arsenal wirksamer Therapieoptionen in der Behandlung von Hirnmetastasen deutlich und vielversprechend erweitert. Trotz der zunehmenden Integration von Patient:innen

mit Hirnmetastasen in randomisierten, kontrollierten Studien besteht weiterhin ein großer Bedarf an Substanzen mit robustem und anhaltendem Effekt in der Behandlung von Hirnmetastasen.

Interessenkonflikt: LL, SK received honoraria from Novocure. MG received honoraria from Novartis, Merck, Novocure, Medac, Kyowa Krin, UCB; had a consulting/advisory role to Roche, Novartis, Daiichi Sankyo, Novocure, Bayer, Janssen-Cilag; received travel support from Medac and Novocure.

Die Literatur finden Sie unter: www.med4u.org/20196

A U T O R

Dr. med. Lazaros Lazaridis
Assistenzarzt



Abteilung Klinische Neuroonkologie
Klinik für Neurologie
Universtitätsklinikum Essen (AöR)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-6519
E-Mail: lazaros.lazaridis@uk-essen.de

A U T O R

Dr. med. Sied Kebir
Facharzt



Abteilung Klinische Neuroonkologie
Klinik für Neurologie
Universtitätsklinikum Essen (AöR)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-6519
E-Mail: sied.kebir@uk-essen.de

A U T O R

Univ.-Prof. Dr. med. Martin Glas
Leiter Abteilung Klinische Neuroonkologie



Abteilung Klinische Neuroonkologie
Klinik für Neurologie
Universtitätsklinikum Essen (AöR)
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-6504, -6519
E-Mail: martin.glas@uk-essen.de

A B S T R A C T

L. Lazaridis^{1,2}, S. Kebir^{1,2}, M. Glas^{1,2}.

Brain metastases account for the largest proportion of intracranial tumors in adults and are not infrequently associated with debilitating neurological symptoms. Common initial tumors include lung carcinoma, breast carcinoma, and malignant melanoma. Still, the occurrence of brain metastasis defines a prognostically unfavorable circumstance. Most tumors metastasizing to the brain are not very sensitive to classical chemotherapeutic agents. In recent years, patients with brain metastases have been increasingly studied in randomized controlled clinical trials, so that various molecularly matched targeted as well as immunotherapeutic treatment options are now available. The use of such personalized therapies can lead to improved tumor control with prolonged survival in patients with brain metastasis.

¹ Abteilung Klinische Neuroonkologie, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Essen
² Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Universitätsmedizin Essen

Keywords: Brain metastasis, personalized medicine, precision oncology



Herausforderungen in der Chirurgie von Hirntumoren, -metastasen sowie Schädelbasistumoren

Y. Ahmadipour¹, M. Gümüş¹, R. Jabbarli¹, A. Michel¹, D. Pierscianek¹, L. Rauschenbach¹.

Bei der Planung und Festlegung der Therapiestrategie bei Gliomen liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der bildgebenden Diagnostik, der klinischen Untersuchung sowie den patient:innenspezifischen Faktoren. Der folgende Beitrag geht auf die perioperative Diagnostik sowie chirurgische Therapieoptionen ein. Ein weiterer Fokus liegt auf der Operation von Hirnmetastasen als den häufigsten intrakraniellen Tumoren sowie auf der chirurgischen Therapie von Schädelbasistumoren.

Gliome

Die Entität „Gliome“ umfasst eine sehr heterogene Gruppe von intrakraniellen und seltener auch intraspinalen Tumoren, die sich hinsichtlich ihres klinischen Verlaufs und der Prognose wesentlich unterscheiden. Die Diagnose eines Glioms erfolgt anhand der zuletzt 2016 überarbeiteten WHO-Klassifikation und beinhaltet neben histologischen auch molekulargenetische Diagnosekriterien. Gliome werden in die Grade 1 bis 4 unterteilt und mit steigendem Tumorgrad nehmen Mitoserate, Tumornekrosen und Gefäßproliferate zu. Beim Erwachsenen ist der häufigste hirneigene Tumor das Glioblastom (WHO-Grad 4), während WHO-Grad 2 und 3 Tumoren eher bei jüngeren Patient:innen auftreten. Ein wesentliches Merkmal der Gliome ist die diffuse Infiltration des umgebenden Hirngewebes ohne sicher abgrenzbare Tumorränder. Dies stellt eine große Herausforderung an die operative Therapie dar. Zusätzlich erschweren die Lokalisation der Tumoren, z.B. in eloquenten Arealen wie dem motorischen Kortex und den Spracharealen, die vollständige Entfernung. Da zahlreiche Studien einen Zusammenhang zwischen einer vollständigen Tumorentfernung und dem Überleben von Patient:innen herstellen konnten [1, 2], sollte prinzipiell eine möglichst vollständige Tumoresektion unter Erhalt der neurologischen Funktionen angestrebt werden.

Fortschritte in der präoperativen Diagnostik und Operationsplanung,

der operativen Techniken sowie in der intraoperativen Diagnostik und Überwachung konnten in den letzten Jahren die Entfernung von Gliomen verbessern und die Sicherheit für die Patient:innen erhöhen.

Chirurgische Therapieoptionen

Bei der Planung und Festlegung der Therapiestrategie liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der bildgebenden Diagnostik, der klinischen Untersuchung, sowie den patient:innenspezifischen Faktoren (Patient:innenalter, Ausmaß der Morbidität und Patient:innenwille). Auf Grundlage dieser Parameter sollte zunächst ein individuelles Therapieziel formuliert werden, bevor eine operative Strategie festgelegt wird. Da die Zusammenhänge häufig ein hohes Ausmaß an Komplexität aufweisen und verschiedene Einflussgrößen in ihrer Wertigkeit unterschiedlich gewichtet werden können, sollte jeder Kasus ausführlich in einem **multidisziplinären Tumorboard** diskutiert werden.

Das grundlegende Therapieziel sollte weiterhin sein, Gewebe zu gewinnen, um eine genaue neuropathologische Diagnostik zu ermöglichen. Hierbei können histologische und molekulare Marker (u.a. MGMT-Promotor-Methylierung, *IDH1/2*-Mutationen, *ATRX*-Mutationen, 1p/19q-Ko-Deletionen) bestimmt werden, die eine sinnvolle Therapieplanung und gleichzeitig eine prognostische Einschätzung ermöglichen. Vor dem Hintergrund der immer

präziseren molekulargenetischen Klassifikation von Gliomen (u.a. *CDKN2A/B*-Deletion) gewinnt die ausreichende Entnahme von Gewebe eine immer größere Rolle [3].

Wenn die Gewinnung von Tumorgewebe im Vordergrund steht, können Proben minimal-invasiv über einen stereotaktischen Eingriff oder als offene Biopsie über eine kleine Kraniotomie gewonnen werden. Da bei diesen Operationen keine relevante Tumoresektion erfolgt, haben solche Eingriffe keinen Einfluss auf Prognose, Symptomkontrolle oder Lebensqualität der Patient:innen. Wenn jedoch ein entsprechendes Therapieziel formuliert wurde, besteht die Möglichkeit einer offenen Tumoresektion. Durch die Zytoreduktion kann so ein raumfordernder Effekt aufgehoben werden, mit der Absicht, neurologische Defizite zu verbessern, die Wirksamkeit adjuvanter Therapieverfahren zu erhöhen, die Prognose der Patient:innen zu verbessern und den raschen Verlust von Lebensqualität zu verhindern.

Stellenwert der präoperativen Diagnostik

Trotz enormer Fortschritte in der präoperativen, insbesondere der bildgebenden Diagnostik, ist eine genaue histologische und molekulare Zuordnung

¹ Klinik für Neurochirurgie und Wirbelsäulenchirurgie, Universitätsklinikum Essen



MIT LORVIQUA® **STARK**^{1,2} BEI ALK+ mNSCLC

LORVIQUA®
LORLATINIB

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach: Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

1. Felip E et al. 2021 Annals of Oncology <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.012>. 2. Shaw AT et al. J Clin Oncol. 2019;37(16):1370–1379.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten Wirkstoff: Lorlatinib **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 Filmtbl. enth. 25 mg/ 100 mg Lorlatinib. **Sonst. Bestandteile:** Tbl.-kern: mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Magnesiumstearat. Tbl.-film: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol, Triacetin, Titandioxid (E 171), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Als Monotherapie zur Behandl. erwachs. Pat. m. Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-pos., fortgeschr. nicht-kleinzell. Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), deren Erkrank. fortgeschr. ist nach: Alectinib od. Ceritinib als erste Ther. m. ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs); od. Crizotinib u. mind. e. anderen ALK-TKI. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestandteile. Gleichz. Anw. starker CYP3A4/5-Induktoren. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Anämie; Hypercholesterinämie (einschl. Cholesterin im Blut erhöht), Hypertriglyceridämie (einschl. Triglyceride im Blut erhöht); affektive Effekte (einschl. Affekterkrank., Affektlabilität, Aggression, Agitiertheit, Angst, depressive Verstimmung, Depression, euphorische Stimmung, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderung, Stress); kognitive Effekte (einschl. Amnesie, kognitive Stör., Demenz, Aufmerksamkeitsstör., Gedächtnisstör., geistige Beeinträchtigung, Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstör., Verwirrheitszustand, Delirium, Orientierungsstör., Lesestör.), periphere Neuropathie (einschl. Brennen, Karpaltunnelsyndr., Dysästhesie, Ameisenlaufen, Gangstör., Hypoästhesie, Muskelschwäche, Neuralgie, Neurotoxizität, Parästhesie, periph. sensor. Neuropathie, Peroneuslähmung, Gefühlsstör.), Kopfschmerz; Sehstörungen (einschl. Diplopie, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehschärfe vermindert, Sehverschlechterung, Glaskörperflusen [Mouches volantes]); Diarrhö, Übelk., Verstopfung; Ausschlag (einschl. akneiforme Dermatitis, makulo-papulöser Ausschlag, juckender Ausschlag); Arthralgie, Myalgie (einschl. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems); Ödem (einschl. generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Schwellung), Fatigue (einschl. Asthenie); Gewichtszunahme, Lipase erhöht, Amylase erhöht. *Häufig:* Psychotische Effekte (einschl. akustische Halluz., Halluz., visuelle Halluz.), Veränderungen des mentalen Status; Effekte auf die Sprache (einschl. Dysarthrie, langsame Sprache, Sprechstör.); Pneumonitis (einschl. interstit. Lungenerkrank.). *Gelegentlich:* Elektrokardiogramm-PR verlängert. **Warnhinweise:** Enthält Lactose. Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Dezember 2020. b-1v3lor-ft-0

ohne eine Gewebeentnahme aktuell nicht möglich. Dennoch stehen diverse Untersuchungsverfahren zur Verfügung, die eine nicht-invasive Einordnung von Entität und Dignität der jeweiligen Tumoren zulassen. Neben der konventionellen Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind hier insbesondere die MRT-Spektroskopie, MRT-Perfusion und Positronenemissionstomographie (PET) zu erwähnen. Die kombinierte Anwendung dieser Verfahren kann mit einer zunehmend hohen Präzision eine Differenzierung zwischen Gliomen und anderen Pathologien vornehmen und gleichzeitig den vorliegenden WHO-Grad abschätzen. Hervorzuheben ist der zunehmende Stellenwert dieser Verfahren im Hinblick auf die Identifikation von benignen Läsionen, die in der konventionellen Bildgebung ein Gliom imitieren können (z.B. tumefaktive demyelinisierende Erkrankungen oder Pseudoprogressionen bei mutmaßlich rezidivierenden Gliomen) [4].

Neben dieser diagnostischen Wertigkeit haben diese Verfahren einen festen Stellenwert in der chirurgischen Therapieplanung erlangt. Mit Hilfe der funktionellen und diffusionsgewichteten MRT können funktionell relevante **Hirnareale und Faserbahnen zunehmend besser visualisiert** werden, um sowohl den operativen Zugang als auch das Ausmaß der intraoperativen Radikalität zuverlässig planen zu können. Zu erwähnen sind jedoch die Limitationen der jeweiligen Untersuchungsverfahren. Deren Aussagekraft steigt mit zunehmender technologischer Entwicklung, bleibt jedoch anfällig für falsch-positive und falsch-negative Fehler, sodass die Untersuchungsergebnisse stets in Zusammenhang mit anderen Verfahren und der praktischen Erfahrung der operierenden Chirurgen gesetzt werden müssen.

Stellenwert der intraoperativen Diagnostik

Mit dem technischen Fortschritt in der bildgebenden Diagnostik können diese Techniken auch intraoperativ genutzt werden und haben das Vorgehen maßgeblich geprägt. Hervorzuheben ist hier die Anwendung der Neuronavigation.

Mit diesem Verfahren können zuvor angefertigte dreidimensionale und hochauflösende CT- und MRT-Datensätze mit den Koordinaten des Situs korreliert werden, um während der Operation eine räumliche Orientierung mithilfe der Bildgebung zu ermöglichen. So kann ein möglichst kurzer und sicherer Zugangsweg definiert und das Resektionsausmaß intraoperativ nachvollzogen werden. Zu erwähnen ist hier der Verlust an Präzision, wenn es während der Operation durch Liquorverlust und Tumormassenreduktion zu einer veränderten Anatomie kommt, sodass die präoperative Bildgebung nicht mehr mit den vorhandenen Gegebenheiten im Situs übereinstimmt.

Hilfestellung bieten hier andere bildgebende Verfahren wie der **intraoperative Gebrauch von Ultraschall und MRT**. Der intraoperative Ultraschall kann residuale Tumoranteile von Parenchym in vielen Konstellationen unterscheiden, bleibt hinsichtlich seiner Auflösung und diagnostischen Wertigkeit jedoch limitiert [5, 6] und intraoperative MRT-Untersuchungen sind eine zeitaufwendige und kostenintensive Ressource [7]. Eine aktuelle Metaanalyse sowie weitere multizentrische Studien stellten fest, dass die Resektion von niedrig- und hochgradigen Gliomen durch Gebrauch von intraoperativer Bildgebung gesteigert werden kann.

Ein alternatives und nicht-bildgebendes Instrument stellen **intraoperative Fluoreszenzverfahren** dar. In der Gliomchirurgie ist hier insbesondere die Verwendung von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) zu nennen [8]. Die Substanz wird unmittelbar präoperativ oral appliziert und das vermehrt in den Gliomzellen vorkommende und fluoreszierende Protoporphyrin IX kann intraoperativ mit dem Operationsmikroskop dargestellt werden. Wenn im Bereich der Tumorränder nicht sicher zwischen Hirnparenchym, Infiltrationszone und Neoplasie unterschieden werden kann, gelingt diese Differenzierung häufig unter Verwendung der Fluoreszenzmikroskopie. Auch wenn die Wertigkeit dieses Verfahrens unbestritten ist, variiert die Intensität der Fluoreszenz zuweilen stark und die Wahrnehmung und Interpretation der Befunde ist Untersucher-abhängig.

Bei makroskopisch nicht sicher zu identifizierenden Tumoren besteht die Möglichkeit einer **intraoperativen Schnellschnittdiagnostik**. Die Verwendung dieser Untersuchung erscheint v.a. dann sinnvoll, wenn ein operatives Vorgehen an eine bestimmte Tumorentität geknüpft ist. Insbesondere bei Gliomen, Metastasen und Lymphomen unterscheidet sich das Maß an chirurgischer Radikalität enorm, sodass hier bei unklaren Befunden eine Schnellschnittdiagnostik wegweisend sein kann. Gegenwärtig werden neue Verfahren untersucht, um die Genauigkeit der Schnellschnittdiagnostik zu verbessern [9].

Stellenwert des intraoperativen Monitorings

Insbesondere das Operieren in eloquenten Hirnregionen erfordert ein hohes Maß an chirurgischer Präzision, da hier funktionell relevantes Parenchym unbeabsichtigt schnell geschädigt werden kann. Hier wird häufig ein wachchirurgisches Vorgehen gewählt, damit intraoperativ die genaue Lokalisation der eloquenten Hirnareale durch kortikale und subkortikale Stimulationen bestimmt werden kann. So gelingt während der Operation die Einschätzung, ob eine vollständige Tumorresektion möglich erscheint, oder ob der Eingriff im Sinne der neurologischen Funktionalität auf eine subtotale Tumorresektion beschränkt werden sollte [10]. Solche Eingriffe verfolgen häufig das **„asleep – awake – asleep“-Protokoll**. Hierbei erfolgt eine Kraniotomie unter Vollnarkose und anschließend bei wachen Patient:innen das kortikale Mapping mit direkter elektrischer Stimulation, um die Areale mit z.B. motorischer oder sprachlicher Funktion zu identifizieren. Nach erfolgtem Mapping kann dann die Tumorresektion unter engmaschiger klinischer Kontrolle und intermittierendem Gebrauch der subkortikalen Stimulation durchgeführt werden. Der Wundverschluss erfolgt dann erneut unter Vollnarkose. Eine ausführliche neuropsychologische Begleitung und Testung vor, während und nach der Operation sind hierbei essenziell, um intraoperativ Veränderungen in der Ausübung höherer



kognitiver Funktionen zuverlässig detektieren zu können [11].

Wenn ein wachchirurgisches Vorgehen nicht möglich ist oder sinnvoll erscheint, werden häufig intraoperativ evozierte Potenziale verwendet, um motorische, sensorische oder visuelle Funktionen auch bei intubierten Patient:innen überprüfen zu können. Das sog. intraoperative elektrophysiologische Neuromonitoring (IONM) ermöglicht durch kontinuierliche Stimulation das Überwachen der Nervenbahnintegrität und gilt heutzutage als Goldstandard in der Gliomchirurgie [12].

Zusammenfassung

Angesichts der Korrelation zwischen Resektionsausmaß und Prognose gilt die möglichst ausgedehnte Entfernung von Gliomen als Therapie der Wahl. In Abhängigkeit von der neuropathologischen Diagnose folgen der Operation die weiteren adjuvanten Therapiemaßnahmen. Die chirurgische Herausforderung besteht in einer vollständigen oder supramaximalen Tumorsektion unter Erhalt der neurologischen Integrität. Die moderne Gliomchirurgie umfasst eine multimodale Behandlung, und die perioperative Integration von

technischen Hilfsmitteln ermöglicht zunehmend häufig und mit steigender Präzision eine ausgedehnte Resektion verbunden mit einem hohen Maß an Patient:innensicherheit.

Hirnmetastasen

Hirnmetastasen sind die häufigsten intrakraniellen Tumoren [13]. Ein multidisziplinäres Therapiekonzept ist essenziell für das Outcome der Patient:innen, genauso wie die individuelle Fallbetrachtung und Therapieentscheidung. Dabei stellt die Chirurgie einen wichtigen zentralen Aspekt dar zur Symptomreduktion, lokalen Tumorkontrolle und zur Gewinnung von Gewebematerial zur histopathologischen und immunohistochemischen Aufarbeitung [14]. Bei unbekanntem Primärtumor ist der Aspekt der Diagnosesicherung von besonderer Bedeutung. Die Effektivität der Metastektomie gefolgt von einer Radiotherapie verlängert das Überleben, reduziert die Rezidivrate und verbessert die Lebensqualität der Patient:innen [15].

Indikationsstellung

Die Indikation zur Resektion wird in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt. Dabei ist die Tumorgöße, das

Vorliegen eines ausgeprägten Perifokalödems, die Symptomatik, die anatomische Lage, der klinische Zustand der Patient:innen und die kontrollierte Primär- und Systemerkrankung entscheidend [16]. Die Größe sowie das perifokale Ödem und die anatomische Lage beeinflussen die Symptomatik der Patient:innen und die Notwendigkeit der chirurgischen Therapie. Die histopathologische Sicherung der Diagnose und die Erkennung von molekularbiologischen Veränderungen in der Hirnmetastase im Vergleich zum Primarius sind weitere wichtige Aspekte im Rahmen des Therapiemanagements.

Solitäre, multiple und rezidierte Hirnmetastasen

Die Resektion einer solitären Hirnmetastase gilt heute als Standardtherapie, gefolgt von einer stereotaktischen oder Ganzhirnbestrahlung. Durch die adjuvante Bestrahlung werden das Überleben und die Lokalrezidivrate signifikant beeinflusst. Dies konnte in mehreren Studien gezeigt werden [17]. Auch im Falle von multiplen Hirnmetastasen kann die mikrochirurgische Resektion eines klinisch im Vordergrund stehenden Metastasenherdes erforderlich und indiziert sein. Dabei spielt der klinische Zustand, die kontrollierte Primärerkrankung und das Alter der Patient:innen eine entscheidende Rolle [16]. Sowohl bei solitären als auch bei multiplen Metastasen mit Resektion einzelner singulärer Hirnmetastasen wird das mediane Überleben der Patient:innen verbessert [18]. In retrospektiven Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass bei der Resektion von einzelnen Hirnmetastasen und der Resektion aller Hirnmetastasen bei multipler Hirnmetastasierung ein vergleichbares medianes Überleben durch die Resektion erreicht werden kann [19]. Bei Patient:innen mit stabiler Primär- und Systemerkrankung sowie gutem Karnofsky-Performance-Status kann die Resektion von multiplen Metastasen zur Verbesserung des neurologischen Zustandes, der Lebensqualität sowie des Überlebens signifikant beitragen [20]. Genauso hat die erneute Resektion bei rezidierten Hirnmetastasen einen positiven Einfluss auf das

Überleben und die Lebensqualität der Patient:innen [21].

Perioperatives Management

Vor der Metastasektomie ist eine genaue **interdisziplinäre Planung** erforderlich. Zudem unterstützen verschiedene diagnostische Modalitäten die operative Behandlung von Hirnmetastasen und reduzieren das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko. Dazu zählt die Kontrastmittel-gestützte MRT-Bildgebung mit dreidimensionaler Läsionsvisualisierung und bei bestimmter Lage der Metastasen eine funktionelle Bildgebung (f-MRT), welche der operativen Planung dienen [22]. Die auf der präoperativen Dünnschicht-Bildgebung basierende intraoperative Navigation unterstützt den Chirurgen von der Lagerung und Planung der Hautinzision bis hin zur Auswahl der Zugangstrajektorie und Kraniotomie sowie der intraoperativen Sicherstellung der Radikalität der Tumorresektion.

Des Weiteren hilft ein intraoperativer Ultraschall bei der Darstellung vor und nach der Resektion mit intraoperativen Aufnahmen. Das Resektionsausmaß kann somit mittels verschiedenen Bilderdaten intraoperativ kontrolliert werden [23]. Mithilfe des intraoperativen Monitorings wird die sichere Resektion mit Vermeidung bzw. Verringerung postoperativer motorischer und sensibler Defizite ermöglicht [24]. Mit Hilfe der 5-ALA wird die Infiltrationszone der Metastasen visualisiert und das Resektionsausmaß beeinflusst. Weitere Studien müssen folgen, um diese Methodik in der Heterogenität der Primärtumoren individuell anzuwenden [25].

En-bloc- und „piecemeal“-Resektion

Das Ziel der operativen Therapie ist eine maximale Resektion mit minimaler Morbidität und Mortalität [26]. Zur Erhaltung der neurologischen Funktion und des klinischen Zustandes ist bei eloquent gelegenen Metastasen zum Teil eine subtotal Resektion mit adäquater Tumorkontrolle vorzuziehen [27]. Die Inzidenz der lokalen Rezidive hängt von dem präoperativen Tumolvolumen und der Resektionsmethode ab [28]. Daher

steht die Chirurgie vor der Herausforderung, die optimale Resektionsstrategie der Hirnmetastase zu wählen. Aktuell existieren 2 chirurgische Herangehensweisen. Die En-bloc-Resektion mit circumferenter Resektion und die „piecemeal“-Resektion, bei der intratumoral reseziert wird.

Es konnte gezeigt werden, dass die Lokalrezidivrate und eine leptomeningale Aussaat bei der „piecemeal“-Resektion signifikant höher ist [29]. Anzumerken ist, dass bei Melanometastasen ein höheres Risiko für eine leptomeningale Aussaat nach „piecemeal“-Resektion nicht gesehen wurde [29]. Weitere Vorteile der En-bloc-Resektion ist die bessere Hämostase, die kürzere Operationszeit und die geringere Rate an postoperativen Komplikationen. Sollte aufgrund des infiltrativen Wachstums der Metastase eine En-bloc-Resektion technisch nicht möglich sein, so wird in diesen Fällen die „piecemeal“-Resektion durchgeführt. Eine weitere Einschränkung für die En-bloc-Resektion können eloquent gelegene Metastasen sein, die teils nicht sicher en bloc reseziert werden können [30].

„Gross-total“- und supramarginale Resektion

Die „gross-total“- und somit vollständige Resektion verbessert durch gute lokale Tumorkontrolle das Outcome der Patient:innen [31]. Eine aktuelle Studie weist bei der Betrachtung des Resektionsausmaßes im Sinne der „gross-total“-Resektion jedoch daraufhin, dass die Lokalrezidivrate dadurch nicht beeinflusst wird, und dass die kontrollierte

systemische Erkrankung sowie die adjuvante Therapie für das Rezidivrisiko entscheidend sind [27].

Eine weitere operative Technik in der Metastasen-Chirurgie ist die supramarginale Resektion, die definiert ist als eine Komplettresektion mit einem Sicherheitssaum von 5 mm im gesunden Hirngewebe. Diese Technik reduziert nachweislich die Lokalrezidivrate. Auch bei eloquenten Arealen unter Zuhilfenahme der Neuronavigation, einer wachchirurgischen Operation und einem intraoperativen Monitoring kann diese Resektionsmethode in ausgewählten Fällen sicher angewandt und durchgeführt werden [32].

Die Wahl des operativen Zugangs hängt von der Lokalisation der Hirnmetastase ab. Zu nennen sind die **pterionale, bifrontale, interhemisphärische und suboccipitale Kraniotomie**. Mithilfe der Neuronavigation lässt sich die Kraniotomie präzise planen und für tief gelegene Metastasen ein minimaler Zugang erreichen [33]. Die ultrasonische aspiration ist eine weitere wichtige Unterstützung der Tumorresektion und kann die chirurgische Morbidität und Operationsdauer reduzieren [34].

Palliative Chirurgie

Neben der Resektion einzelner oder mehrerer Metastasen steht die Chirurgie vor der Herausforderung der Behandlung von Patient:innen in palliativer Situation. Bei Hydrozephalus-Symptomatik und multiple zerebral metastasierten Patient:innen sowie bei Meningeosis carcinomatosa kann eine

Schädelgrube	Tumoren	
	benigne	maligne
vordere	<ul style="list-style-type: none"> • Meningeome 	<ul style="list-style-type: none"> • Ästhesioneuroblastome • Metastasen
mittlere	<ul style="list-style-type: none"> • Meningeome • Hypophysenadenome • Kraniopharyngeome 	<ul style="list-style-type: none"> • Chondrosarkome • Chordome • Metastasen
hintere	<ul style="list-style-type: none"> • Meningeome • Schwannome 	<ul style="list-style-type: none"> • Metastasen

Tab. 1: Übersicht von Beispielen der Schädelbasistumoren und ihre typischen Lokalisationen.

(ventrikulo-peritoneale) Shunt-Implantation zur Beseitigung der lebensbedrohlichen Hirndrucksteigerung und Ommaya-Reservoir-Anlage zur weiteren intrathekalen Therapie indiziert sein [35].

Zusammenfassung

Die Möglichkeit der Resektion von Hirnmetastasen, sowohl bei solitären und multiplen als auch bei Rezidiv-Metastasen beeinflusst das Überleben und die Lebensqualität der Patient:innen. Durch die apparativen Möglichkeiten der Neuronavigation und des intraoperativen Monitorings kann eine „gross-total“- oder supra-marginale Resektion mit Bewahrung der neurologischen Funktionen und dem klinischen Zustand durchgeführt werden. Die Anwendung der En-bloc- oder „piecemeal“-Resektion hängt von dem invasiven Wachstum und der anatomischen Lage ab. Die chirurgische Herangehensweise muss individuell betrachtet und entschieden werden. Insgesamt ist die Hirnmetastasen-Chirurgie ein wichtiger Bestandteil der multidisziplinären Behandlung von Patient:innen mit Hirnmetastasen.

Schädelbasistumoren

Vor der Entwicklung der Mikrochirurgie, Neuronavigation und Endoskopie wurden Schädelbasistumoren zumeist als inoperabel eingeschätzt. Der technologische Fortschritt im Fachbereich der Neurochirurgie hat in den letzten Jahrzehnten das Management von Schädelbasistumoren maßgeblich verändert. Während in der Vergangenheit die aktive, engmaschige Beobachtung (engl. active surveillance) dieser Tumoren im Vordergrund stand, wird heutzutage die (Teil-)Exstirpation dieser Raumforderungen, ggf. kombiniert mit adjuvanten Therapiemodalitäten mit Strahlen- und Chemotherapie, angestrebt [36].

Bei Schädelbasistumoren unterscheidet man zwischen malignen (z.B. Chordome, Chondrosarkome und Metastasen) und benignen Tumoren (z.B. Meningeome, Hypophysenadenome, Kraniopharyngeome und Schwannome), wobei letztere auch Malignitäts-

zeichen aufweisen können (Tab. 1) [37]. Aufgrund der nahen anatomischen Lokalisation von Hirnstamm, Hirnnerven Hypophyse und den intrakraniellen Gefäßen an der Schädelbasis, können Raumforderungen in dieser Region erhebliche klinische Auswirkungen aufweisen. Dazu gehören Hirnnervenausfälle mit Sehstörungen, Hypakus oder auch hormonelle Störungen. Somit bietet die Möglichkeit einer mikrochirurgischen bzw. endoskopischen (Teil-)Exstirpation dieser Raumforderungen sowie das adjuvante Eindämmen des Tumorstadiums mittels strahlentherapeutischer Maßnahmen einen erheblichen Beitrag zum Erhalt und zur Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen und auch zur Lebenszeitverlängerung bei malignen Tumoren.

Entsprechend der Lokalisation, Größe und Topographie kommen verschiedenen operativen Zugangswege in Frage [38]. Im Folgenden stehen im Fokus:

- (1) Interdisziplinärer, orbitozygomatischer
- (2) endoskopisch-transsphenoidaler,
- (3) subtemporaler und
- (4) retrosigmoidaler Zugangsweg.

(1) Zugang zur vorderen Schädelgrube

Die vordere Schädelgrube (lat. Fossa cranii anterior) setzt sich anatomisch aus den Ossa frontale, sphenoidale und ethmoidale zusammen [39]. In diesem Bereich treten zumeist Meningeome auf, die von den Keilbeinflügeln oder der Optikussehne ausgehen können. Seltener findet man in diesem Gebiet auch maligne Tumore wie z.B. Ästhesioneuroblastome oder Metastasen [37]. Die Lokalisation ist hierbei besonders, da unterschiedliche Fachrichtungen zusammenkommen. Neben der Neurochirurgie spielen die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde sowie die Ophthalmologie eine wichtige Rolle. Somit können v.a. angrenzende Läsionen der vorderen Schädelgrube mittels Hybrid-Operationen interdisziplinär behandelt werden [40].

Mit einer allgemeinen Inzidenz von 2 pro 100.000 Personen pro Jahr sind Meningeome der Schädelbasis in



**WIE
BEHANDELN
SIE PATIENTEN,
DIE IN
KLINISCHEN
STUDIEN
UNSICHTBAR
SIND?**



Scannen Sie den QR-Code, um mehr darüber zu erfahren!



Klinische Studien mit Immuntherapien für das fortgeschrittene nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) sollen Onkologen bei den Behandlungsentscheidungen im klinischen Praxisalltag helfen.¹ Patientengruppen, die im Behandlungsalltag eine wichtige Rolle spielen, sind in klinischen Studien jedoch oft unterrepräsentiert – etwa solche mit schwer behandelbarer Erkrankung und Komorbiditäten.¹⁻⁴ Zu den in Studien oft unterrepräsentierten Patientenmerkmalen gehören Hirnmetastasen, Viruserkrankungen, Autoimmunerkrankungen und beeinträchtigte Organfunktionen.²⁻⁴ Dies resultiert in einer begrenzten Datenlage sowie einem unzureichenden Zugang zu neuen Therapien für solche Patienten.^{1,2}

Sanofi forscht, um diese Situation und damit die Perspektiven für NSCLC-Patienten zu verbessern.⁵ Ein Schlüssel dafür liegt in Studienpopulationen, die einen möglichst breiten Querschnitt Ihrer Patienten in der Praxis abbilden.^{1,2}

NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

1. Kim ES et al. J Clin Oncol. 2017;35(33):3737-3744. 2. Forde PM et al. Clin Lung Cancer. 2020;21(4):295-307. 3. ASCO in action. ASCO and friends commend FDA for draft guidance for broadening clinical trial eligibility criteria. <https://www.asco.org/practice-policy/policy-issues-statements/asco-in-action/asco-and-friends-commend-fda-draft-guidance>. Letztes Update: 08.05.2019. Letzter Zugriff: 27.05.2021. 4. Hendriks LEL et al. J Thorac Oncol. 2019;14(7):1244-1254. 5. <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/research-and-development/rd-pipeline>. Letzter Zugriff: 03.06.2021.

MAT-DE-2102669 V1.0 06/2021 2102_CEM_E



Abb. 1: Operationsaal mit Neuronavigation bei endoskopisch assistierter Exstirpation eines Hypophysenadenoms.

(3) Zugang zur mittleren und hinteren Schädelgrube

Ein weiterer operativer Korridor zur mittleren Schädelgrube ventral des Hirnstamms stellt der mikrochirurgische subtemporale Zugangsweg dar. Dieser bietet sich z.B. bei Felsenbein- oder petroclivalen Meningeomen an. Die Tumorexstirpation über diesen Zugang kann durch eine präoperative Anlage einer lumbalen Drainage erleichtert werden, welches durch Entlastung von Liquor zu einer Volumenreduktion im operativen Feld beitragen kann [38]. Außerdem steht mit Etablierung der Neuronavigation eine Methode zur Verfügung, die eine detaillierte Operationsplanung zur umfangreichen und zielgenauen Tumorexstirpation ermöglicht [50]. Somit können auch komplizierte Tumoren im Clivusbereich operativ angegangen werden, ohne dass es hierbei zu einer Kompression des Hirnstamms kommt.

(4) Zugang zur hinteren Schädelgrube

Die hintere Schädelgrube wird nach ventral durch den oberen Rand des Felsenbeins – Margo superior partis petrosae – und die Synchondrosis sphenoccipitalis begrenzt. Es enthält

das Kleinhirn und den Hirnstamm mit seinen Ein- und Austrittsstellen der Hirnnerven [39]. Schädelbasistumoren, die in diesem Bereich vermehrt auftreten, sind neben Meningeomen und diversen Metastasen v.a. **Schwannome**, ausgehend vom Nervus vestibulocochlearis (mehr als 80% dieser Entität), seltener vom Nervus trigeminus (1-8%) und der Foramen-jugulare-Gruppe (N. IX, X, XI) mit ca. 3% [37]. Obwohl diese Tumoren benignen Dignität sind, können sie durch ihre anatomische Nähe zum Hirnstamm erhebliche klinisch-neurologische Defizite, wie z.B. eine einseitige Hyp- bis Anakis, Trigeminusneuralgien oder Hirndrucksymptomatik bei Kompression des 4. Ventrikels und konsekutivem Hydrocephalus occlusus hervorrufen [51]. Schwannome können mit einer Neurofibromatose Typ 2 assoziiert sein. In diesen Fällen zeigen diese Tumoren aggressivere Verläufe [38].

Der typische Zugangsweg zur Exstirpation von Vestibularisschwannomen ist der retrosigmoidale Zugangsweg. Diese Methode ermöglicht eine außergewöhnliche Darstellung der Hirnnerven. Nach Eröffnen der Cisterna magna und Drainieren von Liquorflüssigkeit können Nervus facialis (VII) und Nervus vestibulocochlearis (VIII) identifiziert

(ventrikulo-peritoneale) Shunt-Implantation zur Beseitigung der lebensbedrohlichen Hirndrucksteigerung und Ommaya-Reservoir-Anlage zur weiteren intrathekalen Therapie indiziert sein [35].

Zusammenfassung

Die Möglichkeit der Resektion von Hirnmetastasen, sowohl bei solitären und multiplen als auch bei Rezidiv-Metastasen beeinflusst das Überleben und die Lebensqualität der Patient:innen. Durch die apparativen Möglichkeiten der Neuronavigation und des intraoperativen Monitorings kann eine „gross-total“- oder supra-marginale Resektion mit Bewahrung der neurologischen Funktionen und dem klinischen Zustand durchgeführt werden. Die Anwendung der En-bloc- oder „piecemeal“-Resektion hängt von dem invasiven Wachstum und der anatomischen Lage ab. Die chirurgische Herangehensweise muss individuell betrachtet und entschieden werden. Insgesamt ist die Hirnmetastasen-Chirurgie ein wichtiger Bestandteil der multidisziplinären Behandlung von Patient:innen mit Hirnmetastasen.

Schädelbasistumoren

Vor der Entwicklung der Mikrochirurgie, Neuronavigation und Endoskopie wurden Schädelbasistumoren zumeist als inoperabel eingeschätzt. Der technologische Fortschritt im Fachbereich der Neurochirurgie hat in den letzten Jahrzehnten das Management von Schädelbasistumoren maßgeblich verändert. Während in der Vergangenheit die aktive, engmaschige Beobachtung (engl. active surveillance) dieser Tumoren im Vordergrund stand, wird heutzutage die (Teil-)Exstirpation dieser Raumforderungen, ggf. kombiniert mit adjuvanten Therapiemodalitäten mit Strahlen- und Chemotherapie, angestrebt [36].

Bei Schädelbasistumoren unterscheidet man zwischen malignen (z.B. Chordome, Chondrosarkome und Metastasen) und benignen Tumoren (z.B. Meningeome, Hypophysenadenome, Kraniopharyngeome und Schwannome), wobei letztere auch Malignitäts-

zeichen aufweisen können (Tab. 1) [37]. Aufgrund der nahen anatomischen Lokalisation von Hirnstamm, Hirnnerven, Hypophyse und den intrakraniellen Gefäßen an der Schädelbasis, können **Raumforderungen in dieser Region erhebliche klinische Auswirkungen** aufweisen. Dazu gehören Hirnnervenausfälle mit Sehstörungen, Hypakusis oder auch hormonelle Störungen. Somit bietet die Möglichkeit einer mikrochirurgischen bzw. endoskopischen (Teil-)Exstirpation dieser Raumforderungen sowie das adjuvante Eindämmen des Tumorwachstums mittels strahlentherapeutischer Maßnahmen einen erheblichen Beitrag zum Erhalt und zur Besserung der Lebensqualität der Betroffenen und auch zur Lebenszeitverlängerung bei malignen Tumoren.

Entsprechend der Lokalisation, Größe und Topographie kommen verschiedene operative Zugangswege in Frage [38]. Im Folgenden stehen im Fokus:

- (1) Interdisziplinärer, orbitozygomatischer,
- (2) endoskopisch-transsphenoidaler,
- (3) subtemporaler und
- (4) retrosigmoidaler Zugangsweg.

(1) Zugang zur vorderen Schädelgrube

Die vordere Schädelgrube (lat. Fossa cranii anterior) setzt sich anatomisch aus den Ossa frontale, sphenoidale und ethmoidale zusammen [39]. In diesem Bereich treten zumeist Meningeome auf, die von den Keilbeinflügeln oder der Optikusseide ausgehen können. Seltener findet man in diesem Gebiet auch maligne Tumoren wie z.B. Ästhesioneuroblastome oder Metastasen [37]. Die Lokalisation ist hierbei besonders, da unterschiedliche Fachrichtungen zusammenkommen. Neben der Neurochirurgie spielen die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde sowie die Ophthalmologie eine wichtige Rolle. Somit können v.a. angrenzende Läsionen der vorderen Schädelgrube mittels Hybrid-Operationen interdisziplinär behandelt werden [40].

Mit einer allgemeinen Inzidenz von 2 pro 100.000 Personen pro Jahr sind **Meningeome** der Schädelbasis im

Nachlese

Hormoninaktive Hypophysentumoren: Neue Leitlinie der DGE
www.med4u.org/19959

ASCO-Statement Wolfgang Wick, Heidelberg: Aspekte aus der Neuroonkologie
www.med4u.org/19960

Neurofibromatose Typ 2: Antikörper als Therapiealternative bei Erwachsenen
www.med4u.org/19961



Bereich der vorderen Schädelgrube am häufigsten vertreten [41]. Sie treten meistens in der 6. Lebensdekade auf. Frauen sind etwas häufiger betroffen [42]. Da Meningeome meist langsam wachsen, bleiben die betroffenen Personen lange Zeit asymptomatisch. Die Größenzunahme der Tumoren können Symptome wie Anosmie, Exophthalmus, Ophthalmoplegie, Visusminderung oder unspezifische Kopfschmerzen verursachen [43]. Je nach Infiltration der umliegenden anatomischen Strukturen ist v.a. bei ausge dehnten Keilbeinflügelmeningeomen der interdisziplinäre orbitozygomatische Zugangsweg sinnvoll [40]. Dabei wird durch die Neurochirurgie der Zugang zu den intraduralen Tumoranteilen und durch die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde oder Ophthalmologie der Zugang zu orbitalen Tumoranteilen geschaffen und nach Tumorexstirpation rekonstruiert [44]. Typische Komplikationen dieses Zugangswegs sind Anosmie (10-20%), Liquorkissen oder -fisteln (10%) und Sehstörungen mit z.B. Visusminderung oder Doppelbildern (5-10%) [38].

(2) Zugang zur mittleren Schädelgrube

Die mittlere Schädelgrube (lat. Fossa cranii media) wird durch die Ala maiora des Os sphenoidale, der Pars squamosa des Os temporale und durch das Os parietale geformt [39]. Neben Kraniopharyngeomen,

Menigeomen und seltener Chordomen oder Chondrosarkomen sind **Hypophysenadenome** hier am häufigsten vertreten [37].

Hypophysenadenome können intra-, supra- oder parasellär lokalisiert sein und kommen mit einer Inzidenz von 1 pro 100.000 Personen pro Jahr vor [38]. Man unterscheidet zwischen hormonaktiven und hormoninaktiven Tumoren. Klassischerweise werden Prolaktinome medikamentös mit Dopaminagonisten therapiert. Andere hormonaktive Adenome wie ACTH-produzierende Adenome mit dem klinischen Bild eines Morbus Cushing oder GH-freisetzende Adenome mit einer Akromegalie werden primär operativ versorgt [45]. Bei den hormoninaktiven Tumoren wird die Operationsindikation unter Berücksichtigung des klinischen Bildes und des Tumorwachstums, welches z.B. zu einer bitemporalen Heminaopsie oder einem plötzlichen Hirnnervenausfall mit Ophthalmoplegie oder Abduzensparese führt, gestellt [46].

Hypophysenadenome können minimal-invasiv über einen mikrochirurgischen oder endoskopischen transnasalen, transsphenoidalen Zugang operiert werden. Mit den zunehmenden technischen Fortschritten in diesem Gebiet besteht eine Tendenz zugunsten der endoskopischen Vorgehensweise (Abb. 1) [47]. Für den Eingriff werden die Nasenlöcher als Eintrittspforte genutzt. Über den Meatus nasi superior gelangt man in die Keilbeinhöhle und eröffnet anschließend mittig den Boden der Sella turcica, um an die Raumforderung zu gelangen [48]. Risiken dieser Operationstechnik sind durch ihre anatomische Nähe die Verletzung der Arteria carotis interna, des Nervus opticus oder des Hypothalamus [38]. Kommt es intraoperativ zu einem Liquorfluss, kann die Liquorleckage mittels blutstillender Produkte oder auch subkutanem Fettgewebe, welches meist abdominell entnommen wird, abgedichtet werden. Zusätzlich kann für einige Tage postoperativ eine Lumbaldrainage angelegt werden, um eine Minderung der Druckverhältnisse zur verbesserten Heilung der Dura zu erlangen [49].



Abb. 1: Operationssaal mit Neuronavigation bei endoskopisch assistierter Exstirpation eines Hypophysenadenoms.

(3) Zugang zur mittleren und hinteren Schädelgrube

Ein weiterer operativer Korridor zur mittleren Schädelgrube ventral des Hirnstamms stellt der mikrochirurgische subtemporale Zugangsweg dar. Dieser bietet sich z.B. bei Felsenbein- oder petroclivalen Meningeomen an. Die Tumorexstirpation über diesen Zugang kann durch eine präoperative Anlage einer lumbalen Drainage erleichtert werden, welches durch Entlastung von Liquor zu einer Volumenreduktion im operativen Feld beitragen kann [38]. Außerdem steht mit Etablierung der Neuronavigation eine Methode zur Verfügung, die eine detaillierte Operationsplanung zur umfangreichen und zielgenauen Tumorexstirpation ermöglicht [50]. Somit können auch komplizierte Tumoren im Clivusbereich operativ angegangen werden, ohne dass es hierbei zu einer Kompression des Hirnstamms kommt.

(4) Zugang zur hinteren Schädelgrube

Die hintere Schädelgrube wird nach ventral durch den oberen Rand des Felsenbeins – Margo superior partis petrosae – und die Synchondrosis sphenoooccipitalis begrenzt. Es enthält

das Kleinhirn und den Hirnstamm mit seinen Ein- und Austrittsstellen der Hirnnerven [39]. Schädelbasistumoren, die in diesem Bereich vermehrt auftreten, sind neben Meningeomen und diversen Metastasen v.a. **Schwannome**, ausgehend vom Nervus vestibulocochlearis (mehr als 80% dieser Entität), seltener vom Nervus trigeminus (1-8%) und der Foramen-jugulare-Gruppe (N. IX, X, XI) mit ca. 3% [37]. Obwohl diese Tumoren benignen Dignität sind, können sie durch ihre anatomische Nähe zum Hirnstamm erhebliche klinisch-neurologische Defizite, wie z.B. eine einseitige Hyp- bis Anakusis, Trigeminusneuralgien oder Hirndrucksymptomatik bei Kompression des 4. Ventrikels und konsekutivem Hydrocephalus occlusus hervorrufen [51]. Schwannome können mit einer Neurofibromatose Typ 2 assoziiert sein. In diesen Fällen zeigen diese Tumoren aggressivere Verläufe [38].

Der typische Zugangsweg zur Exstirpation von Vestibularisschwannomen ist der retrosigmoidale Zugangsweg. Diese Methode ermöglicht eine außergewöhnliche Darstellung der Hirnnerven. Nach Eröffnen der Cisterna magna und Drainieren von Liquorflüssigkeit können Nervus facialis (VII) und Nervus vestibulocochlearis (VIII) identifiziert

werden [52]. Das Auftreten einer postoperativen peripheren Fazialisparese ist eine der möglichen Komplikationen dieses operativen Eingriffs, worüber aufgeklärt werden muss [53].

Zusammenfassung

Schädelbasistumoren stellen aufgrund ihrer Lokalisation eine besondere Herausforderung dar und galten lange als inoperabel. Technische Fortschritte der letzten Jahrzehnte in der Neurochirurgie sowie die interdisziplinäre Herangehensweise haben es ermöglicht, Zugänge für diese Tumoren zu etablieren, um diese (zum Teil) zu entfernen. Damit können klinische Auswirkungen dieser Tumoren reduziert und die Lebenszeit der Betroffenen verlängert werden.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Die Literatur finden Sie unter:
www.med4u.org/20203

ABSTRACT

Y. Ahmadipour¹, M. Gümüs¹, R. Jabbarli¹, A. Michel¹, D. Pierscianek¹, L. Rauschenbach¹.

Modern glioma surgery includes a multimodal treatment and the perioperative integration of technical aids allows increasingly often and with increasing precision an extended resection combined with a high degree of patient safety. The possibility of resection of brain metastases, both solitary and multiple as well as recurrent metastases influences the survival and quality of life of patients. With the apparative possibilities of neuronavigation and intraoperative monitoring, a "gross-total" or supramarginal resection can be performed with preservation of neurological functions and clinical condition. The use of en bloc or "piecemeal" resection depends on the invasive growth and anatomic location. Skull base tumors represent a special challenge due to their localization and were long considered inoperable. Technical advances in neurosurgery over the past decades as well as an interdisciplinary approach have made it possible to establish approaches to (partially) remove these tumors. Thus, clinical effects of these tumors can be reduced and the lifespan of those affected can be prolonged.

¹ Klinik für Neurochirurgie und Wirbelsäulen Chirurgie, Universitätsklinikum Essen

Keywords: Glioma surgery, brain metastases, skull base tumors, neurosurgery

AUTOR

Laurèl Rauschenbach
Assistenzarzt



Klinik für Neurochirurgie
und Wirbelsäulen Chirurgie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-1230
E-Mail: laurel.rauschenbach@uk-essen.de

AUTORIN

PD Dr. med.
Daniela Pierscianek
Oberärztin



Klinik für Neurochirurgie
und Wirbelsäulen Chirurgie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-1230
E-Mail: daniela.pierscianek@uk-essen.de

AUTORIN

Dr. med. Anna Michel
Assistenzärztin



Klinik für Neurochirurgie
und Wirbelsäulen Chirurgie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-1230
E-Mail: anna.michel@uk-essen.de

AUTOR

PD Dr. med. Ramazan Jabbarli
Oberarzt



Klinik für Neurochirurgie
und Wirbelsäulen Chirurgie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-1230
E-Mail: ramazan.jabbarli@uk-essen.de

AUTORIN

Dr. med. Meltem Gümüs
Assistenzärztin



Klinik für Neurochirurgie
und Wirbelsäulen Chirurgie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-1230
E-Mail: meltem.guemues@uk-essen.de

AUTOR

PD Dr. med.
Yahya Ahmadipour
Oberarzt



Klinik für Neurochirurgie
und Wirbelsäulen Chirurgie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723-1230
E-Mail: yahya.ahmadipour@uk-essen.de



In Zusammenarbeit mit der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bieten wir Ihnen online kostenlos zertifizierte Themen zur Weiterbildung an. Sie erhalten **4 Punkte**, wenn Sie mind. **70%** der Fragen richtig beantworten. Die Teilnahme ist ab **26.07.2021 für 1 Jahr** möglich. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit richtig. Sie erreichen uns bei Fragen per E-Mail unter: cme@journalonko.de.

Die Fragen 1-3 beziehen sich auf den Artikel „Diagnostik und Therapie des neu diagnostizierten Glioblastoms“ von Dr. C. Oster, Prof. Dr. M. Glas und J. Feldheim, Essen.

1. Welche Aussage zum Glioblastom trifft zu?
 - a) Bei 95% der Patient:innen stehen als Hauptsymptom eines Glioblastoms epileptische Anfälle im Vordergrund.
 - b) Die Diagnose kann mit einer CT eindeutig gestellt werden.
 - c) Die Inzidenz betrifft 30-40/100.000 Personen.
 - d) Mehr Männer als Frauen sind betroffen.
 - e) Atopische Erkrankungen sind ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Glioblastoms.
2. Welche Aussage zur Erstlinientherapie des Glioblastoms trifft zu?
 - a) Für die Therapieentscheidung für oder gegen eine Chemotherapie mit Temozolomid wird der IDH-Mutationsstatus herangezogen.
 - b) Eine MGMT-Promotor-Methylierung bedeutet i.d.R. ein besseres Ansprechen auf die alkylierende Chemotherapie.
 - c) Die Hinzunahme von TFields zur adjuvanten Temozolomid-Monotherapie hat keinen Überlebensvorteil gegenüber einer adjuvanten Temozolomid-Monotherapie gezeigt.
 - d) Das Alter der Patient:innen hat keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung.
 - e) Bei unmethyliertem MGMT-Status wird bei jüngeren Patient:innen auf die Chemotherapie verzichtet.
3. Welche Aussage zur 2021 erwarteten neuen WHO-Klassifikation trifft nicht zu?
 - a) In der neuen WHO-Klassifikation wird der IDH-Mutationsstatus zugunsten neuer Marker nur noch einen geringen Stellenwert einnehmen.
 - b) IDH-mutierte Astrozytome mit CDKN2A/B-Deletion werden künftig als Astrozytome WHO-Grad 4 eingeteilt.
 - c) Das H3.3 G34-mutierte diffuse Gliom wird als neuer Subtyp aufgenommen.
 - d) IDH-Wildtyp-Astrozytome Grad 2 und 3 mit TERT-Promotor-Mutation werden den Glioblastomen zugerechnet.
 - e) In der neuen Klassifikation werden IDH-mutierte Glioblastome nicht mehr aufgeführt.

Die Fragen 4-7 beziehen sich auf den Artikel „Intrakranielle Wirksamkeit der medikamentösen Tumortherapie bei Hirnmetastasen“ von Dr. L. Lazaridis, Dr. S. Kebir, Prof. Dr. M. Glas, Essen.

4. Welche Aussage trifft zu?
 - a) Target-Therapien gegen EGFR haben bei NSCLC-Hirnmetastasen kein intrakranielles Ansprechen gezeigt.
 - b) Bei NSCLC-Hirnmetastasen ist der Einsatz von TFields seit langem etabliert.
 - c) BRAF-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren können auch bei Melanom-Hirnmetastasen eingesetzt werden.
 - d) Der HER2-Status beim metastasierten Mammakarzinom hat keinen Einfluss auf das Hirnmetastasenrisiko.
 - e) Endokrin-basierte Therapien sind die Therapie der Wahl bei Mammakarzinom-Hirnmetastasen.
5. Welche Aussage trifft nicht zu?
 - a) Die meisten intrakraniellen Tumoren sind Hirnmetastasen.
 - b) In das Gehirn metastasierende Tumoren können sich hinsichtlich therapierelevanter Eigenschaften vom Primarius unterscheiden.
 - c) Die Inzidenz von Hirnmetastasen ist steigend.

- d) Trotz des demographischen Wandels lässt sich kein Anstieg von Hirnmetastasen beobachten.
 - e) Im Hirnstamm treten Hirnmetastasen mit ca. 5% eher selten auf.
6. Welche Aussage zu Hirnmetastasen trifft nicht zu?
 - a) Etwa die Hälfte aller Hirnmetastasen sind auf das Lungenkarzinom zurückzuführen.
 - b) Das Auftreten von Hirnmetastasen ist mit einer ernüchternden 2-Jahres-Überlebensrate (8%) assoziiert.
 - c) Das Auftreten von Hirnmetastasen ist mitunter mit beeinträchtigenden neurologischen Begleitsymptomen assoziiert.
 - d) Das Mammakarzinom führt nur sehr selten zur Hirnmetastasierung.
 - e) Mithilfe von Scoring-Systemen können Patient:innen einheitlich für klinische Studien stratifiziert werden.
 7. Wobei handelt es sich nicht um einen Prognosefaktor für das Überleben bei Hirnmetastasen?
 - a) Karnofsky-Index
 - b) Anzahl der Hirnmetastasen
 - c) Geschlecht
 - d) Primarius
 - e) Alter der Patient:innen

Die Fragen 8-10 beziehen sich auf den Artikel „Herausforderungen in der Chirurgie von Hirntumoren, -metastasen sowie Schädelbasistumoren“ von L. Rauschenbach, PD Dr. D. Pierscianek, Dr. A. Michel, PD Dr. R. Jabbarli, Dr. M. Gümüs, PD Dr. Y. Ahmadipour, Essen.

8. Welche Aussage zur Chirurgie von Gliomen trifft zu?
 - a) Das Ausmaß der Tumorresektion spielt angesichts der diffusen Infiltration prognostisch keine Rolle.
 - b) Für die molekulare und histologische Einordnung ist die Gewebeentnahme mittlerweile verzichtbar.
 - c) Gliome weisen makroskopisch sicher abgrenzbare Tumorränder zum umgebenden Hirngewebe auf.
 - d) Die PET-MRT und die MRT-Perfusion spielen bei der weiteren Einordnung einer intrakraniellen Läsion keine diagnostische Rolle.
 - e) Neben der Neuronavigation erleichtert häufig eine Ultraschalluntersuchung die intraoperative Resektionskontrolle.
9. Wobei handelt es sich nicht um einen Schädelbasistumor?
 - a) Kraniopharyngeom
 - b) Hypophysenadenom
 - c) Meningeom
 - d) Phäochromozytom
 - e) Chondrosarkom
10. Welche Aussage zur Hirnmetastasenchirurgie trifft nicht zu?
 - a) Bei rezidierten Hirnmetastasen beeinflusst eine erneute Resektion das Überleben der Patient:innen positiv.
 - b) Tumorgroße, perifokales Ödem und anatomische Lage beeinflussen die Symptomatik.
 - c) Die Entfernung einer solitären Hirnmetastase mit adjuvanter Bestrahlung verbessert das Überleben und verringert die Lokalrezidivrate.
 - d) Molekularpathologische Unterschiede zwischen resezierter Hirnmetastase und Primarius können die weitere Therapie beeinflussen.
 - e) Wird bei Vorliegen multipler Hirnmetastasen nur eine singuläre Hirnmetastase entfernt, bringt dies meist keinen Überlebensvorteil.

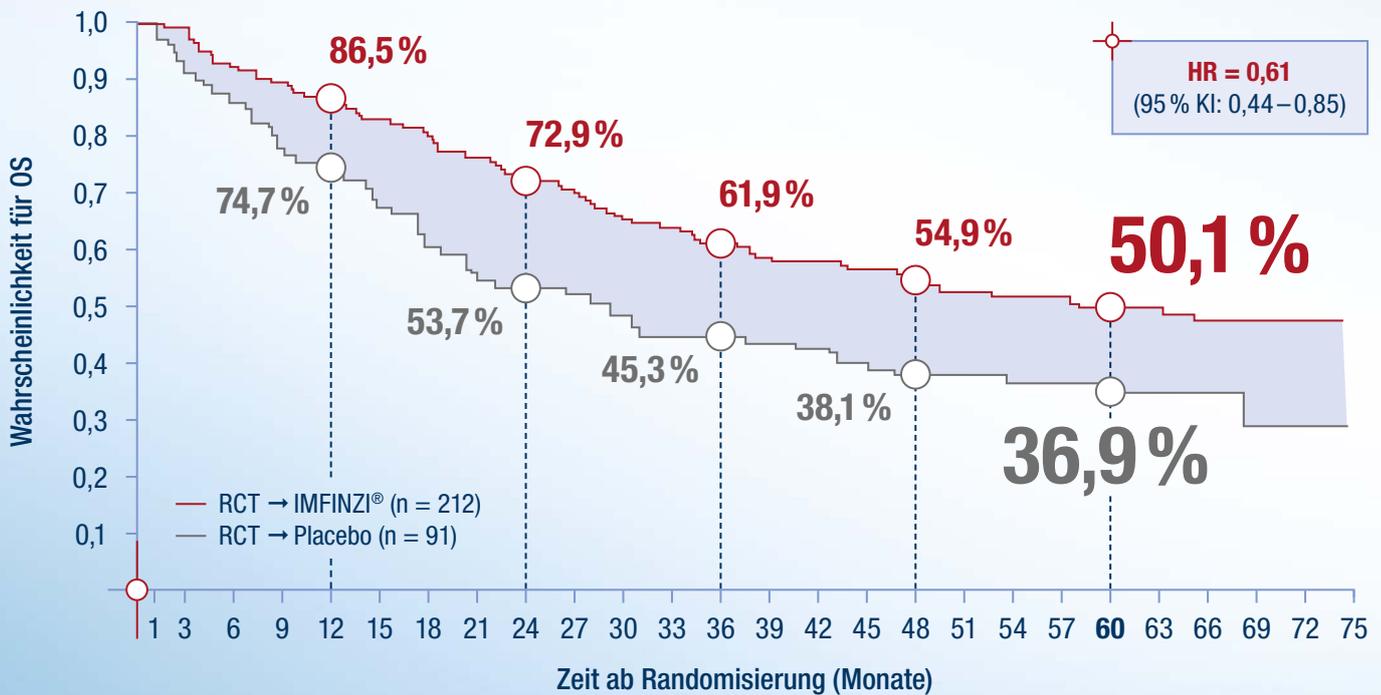


Mit IMFINZI® (Durvalumab) beim NSCLC Stadium III mehr erreichen

Radiochemo-Immuntherapie:
Chance auf Kuration für inoperable Patienten



Gesamtüberleben: 5-Jahres-Auswertung bei PD-L1 ≥ 1 %¹



Anzahl der Patienten unter Risiko

RCT → IMFINZI®	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1	0
RCT → Placebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33	31	31	30	29	24	14	8	5	2	0

IMFINZI® beim NSCLC Stadium III
Leitliniengerechter Standard nach RCT^{2,3}

ASCO: American Society of Clinical Oncology; DEGRO: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie; ED-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Disease); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: Radiochemotherapie

1. De Wit M et al. DEGRO Jahrestagung, virtuell 2021, Abs. #106. https://www.eventclass.org/conbt_degro2021/scientific/online-program (zuletzt aufgerufen Juni 2021). 2. Griesinger F et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Onkopedia-Leitlinie Stand Oktober 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@view/html/index.html> (zuletzt aufgerufen Juni 2021). 3. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations. <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations> (zuletzt aufgerufen Juni 2021).

IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Wirkstoff:** Durvalumab. **Verschreibungspflichtig.** **Zusammensetzung:** Jeder ml Konzentrat enthält 50 mg Durvalumab. Eine Durchstechflasche mit 2,4 ml enthält 120 mg Durvalumab. Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 500 mg Durvalumab. **Sonstige Bestandteile:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. IMFINZI in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Imfinzi-Monotherapie: *Sehr häufig:* Infektionen der oberen Atemwege, Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Hautausschlag, Pruritus, Pyrexie. *Häufig:* Pneumonie, orale Candidose, Infektionen der dentalen oder oralen Weichgewebe, Influenza, Hyperthyreose, Pneumonitis, Dysphonie, Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht, Nachtschweiß, Myalgie, erhöhte Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, peripheres Ödem, infusionsbezogene Reaktion. *Gelegentlich:* Thyroiditis, Nebenniereninsuffizienz, interstitielle Lungenerkrankung, Kolitis, Hepatitis, Dermatitis, Myositis, Nephritis. *Selten:* Immunthrombozytopenie, Typ-1-Diabetes-mellitus, Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz, Diabetes insipidus, Myasthenia gravis, Meningitis, Myokarditis, Pemphigoid, Polymyositis. *Nicht bekannt:* nichtinfektiöse Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom. *IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie:* *Sehr häufig:* Neuropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, verminderter Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Alopezie, Fatigue. *Häufig:* Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonie, Infektionen der dentalen oder oralen Weichgewebe, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Nebenniereninsuffizienz, Pneumonitis, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Stomatitis, Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht, Hepatitis, Hautausschlag, Pruritus, Dermatitis, Myalgie, erhöhte Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, Pyrexie, peripheres Ödem, infusionsbezogene Reaktion. *Gelegentlich:* Orale Candidose, Influenza, Typ-1-Diabetes-mellitus, Dysphonie, interstitielle Lungenerkrankung, Kolitis, Nachtschweiß. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand:** 02/2021.

Spezielle neurochirurgische Aspekte bei kindlichen Hirntumoren

M. Scholz¹, C.-M. Sommer^{2,3}, T. Höll⁴, M. Schlunz-Hendann², Ö. Can Yildiz¹.

Hirntumoren im Kindesalter gleichen einem Mysterium. Nahezu jede 4. Tumorerkrankung im Kindesalter ist ein Hirntumor, wobei inkomplette chirurgische Resektion bei malignen Tumoren und postoperative Komplikationen eine besonders schlechte Prognose aufweisen. Vorgenanntes ist zunächst erschreckend und macht es notwendig, die interdisziplinäre Behandlung von Hirntumoren auch aus spezifischer neurochirurgischer Perspektive zu beleuchten. Sowohl präoperativ als auch postoperativ spielt die pädiatrische Onkologie eine wichtige Rolle im interdisziplinären Management von Kindern mit Hirntumoren. Jedes Kind sollte nach Möglichkeit in eine passende Studie einbezogen werden, damit in standardisierter Weise therapiert, und außerdem Erkenntnisse zur weiteren Verbesserung der Behandlungsergebnisse gewonnen werden können. In Deutschland ist der Studieneinschluss bei Kindern in einem wesentlich höheren Prozentsatz organisiert als bei Erwachsenen. Zahlreiche Aspekte wie z.B. Liquoranalyse, molekulargenetische Untersuchungen des Tumormaterials und eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Wirbelsäule bei bestimmten Tumorentitäten sind unerlässlich.

Die im Kindesalter beobachteten Tumoren kommen in den Altersgruppen unterschiedlich verteilt vor (Tab. 1). Kinder unter 3 Jahren leiden häufig an hochmalignen Tumoren, d.h. an den aggressiven Formen mit schlechter Prognose. Gelegentlich werden solche Tumoren bereits im Mutterleib sonographisch oder durch pränatales MRT

diagnostiziert. Die Mehrheit der bereits intrauterin diagnostizierten Tumoren sind Teratome (bis mehr als 50%), gefolgt von Glioblastomen und Lipomen, seltener aber auch von Papillomen und Kraniopharyngeomen. Auch hochmaligne atypische teratoide/rhabdoide Tumoren (AT/RT) und Ependymome sind vor allem bei jungen Kindern häufig.

Bei Kindern über 3 Jahren finden sich häufig Astrozytome, Medulloblastome, Kraniopharyngeome und Germinome. Letztere können auch z.T. durch Tumormarker (z.B. Alpha-Fetoprotein oder Beta-HCG) diagnostiziert werden. Da viele dieser Tumoren gut auf eine Strahlen- und/oder Chemotherapie ansprechen, ist eine radikale Operation oft nicht notwendig.

52

Klassifikation	Häufigkeit (in %)
Astrozytäre Tumoren	30-35
Embryonale Tumoren	15-20
Histiozytäre Tumoren	15-20
Ependymale Tumoren	10-15
Tumoren der Sellaregion	8-10
Tumoren des pinealis Parenchyms	2-3
Tumoren des Plexus choroideus	2-3
Andere Gliome	1
Meningeale Tumoren	0-1
Oligodendrogliale Tumoren	0-1
Neuronale und gemischt glioneuronale Tumoren	–
Primäre Lymphome des ZNS	–
Metastasen extrazerebraler Tumoren	–

Tab. 1: Histologische Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) mit anteilmäßiger Häufigkeit an den Hirntumoren des Kindesalters.

Spezielle Aspekte „Liquordynamik und Hirndruck“

Bei Kindern wird das Gehirn schneller „eingeklemmt“ als bei Erwachsenen, weil sie relativ gesehen mehr Hirnmasse besitzen bzw. geringer ausgeprägte äußere und innere Liquorräume. Die Dynamik von Bewusstseinsverlust und Pupillenerweiterung ist schnell und erfordert ein stringentes therapeutisches Vorgehen. Bei einem Tumor der hinteren

¹Klinik für Neurochirurgie und Kinderneurochirurgie, SANA Kliniken Duisburg

²Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, SANA Kliniken Duisburg

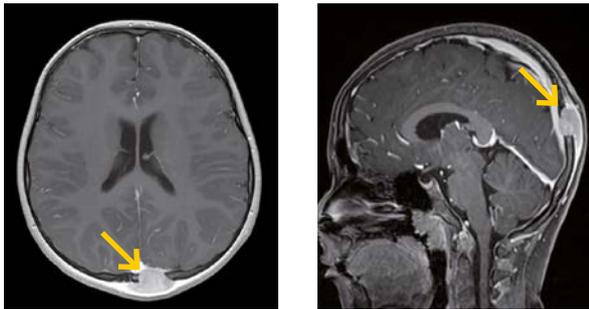
³Klinik für Radiologie, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg

⁴Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, SANA Kliniken Duisburg

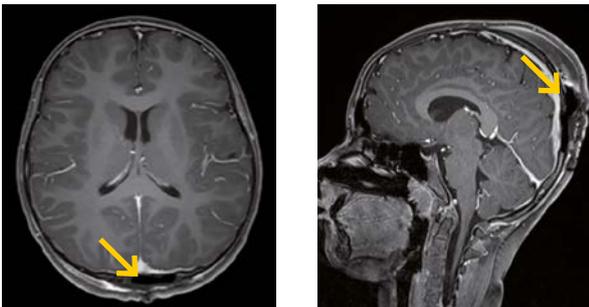
FALLBEISPIELE

S. C. *22.10.2011, Langerhans-Zell-Histiozytose (Klasse der „histiozytären“ Tumoren)

Aufgrund von Kopfschmerzen erfolgte die MRT-Diagnostik. Postoperativ waren die Kopfschmerzen vollständig rückläufig und es bestehen aktuell keine neurologischen Ausfälle.



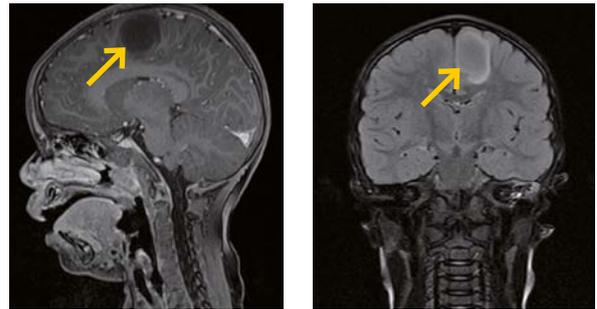
Präoperative MRT, 28.10.2020; homogen kontrastmittel-anreichernder Tumor mit Kontakt zu Sinus.



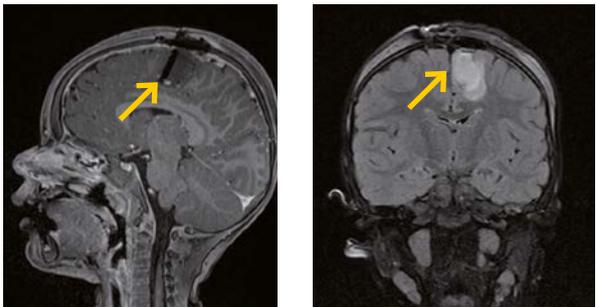
Postoperative MRT, 04.11.2020; vollständige Resektion des Tumors.

G. M. *24.08.2018, Diffuses Astrozytom (Klasse der „astrozytären“ Tumoren)

Wegen neu aufgetretener Krampfanfälle (trotz Antiepileptika-Einnahme bis zu 6x/Tag) erfolgte die MRT-Diagnostik. Postoperativ war das Kind unter medikamentöser Therapie anfallsfrei. Aktuell bestehen keine neurologischen Ausfälle.



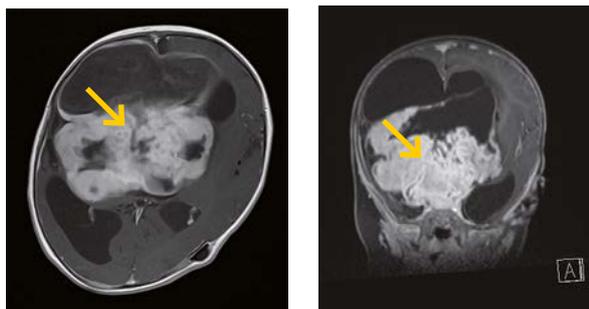
Präoperative MRT, 26.04.2021; unmittelbar links parafalzin gelegene gut abgrenzbare Tumormasse.



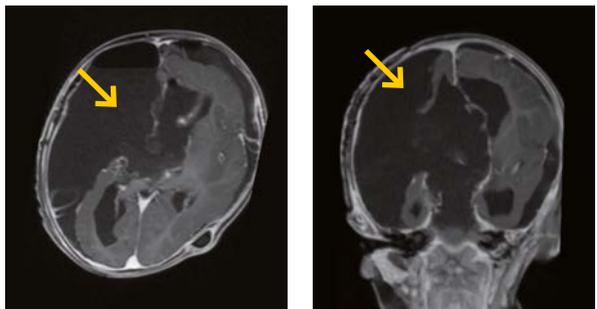
Postoperative MRT, 01.05.2021; blutig tingiertes OP-Gebiet ohne große Einblutung oder eindeutigen Tumorrest.

I. N. *24.11.2019, pilozytisches Astrozytom (Klasse der „astrozytären“ Tumoren)

Aufgrund von Vigilanzminderung sowie medikamentös nicht beherrschbaren Krampfanfällen erfolgte die erste MRT-Diagnostik im Ausland Monate vor der Operation. Postoperativ blieb das Kind in reduziertem Zustand.



Präoperative MRT, 09.07.2020; große Raumforderung mit malignomsuspekter Kontrastmittelaufnahme.



Postoperative MRT, 10.07.2020; vollständige Resektion der kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteile.

Schädelgrube kann eine externe Drainage vorübergehend schnelle Befundbesserung verschaffen und sollte daher unbedingt in Betracht gezogen werden. Dies nimmt den Zeitdruck aus der Planungs- und Vorbereitungssituation. Es besteht auch die Möglichkeit, eine endoskopische Ventrikulostomie durchzuführen. Diese reduziert das Infektionsrisiko im Vergleich zur Anlage einer externen Ventrikeldrainage, birgt aber das Risiko eines unerkannten Verschlusses. Nach der Implantation einer externen Drainage hat das die Patient:innen betreuende Personal der Intensivstation einen guten Anhaltspunkt für die stündliche Flussrate und kann bei Bedarf frühzeitig reagieren. Außerdem ist es möglich, durch eine Umpositionierung der Tropfkammer das genaue Liquordrainage-Volumen zu kontrollieren.

Spezielle technische Aspekte

Operativer Zugangsweg

Ein wesentlicher Aspekt bei der Operation von kindlichen Hirntumoren ist der Blutverlust. Gerade sehr junge Kinder haben ein geringes Blutvolumen, sodass die Hämostase während des neurochirurgischen Eingriffs entscheidend ist. Dies beginnt bereits mit dem Hautschnitt und der Wahl des Zugangswegs.

Durch den Einsatz der modernen Technik der Neuronavigation ist es heute möglich, sehr **präzise und minimal-invasiv Zugangswege** zu realisieren, sodass Kollateralschäden minimiert werden können. Bereits bei der Hautinzision kann es sinnvoll sein, ein mehrstufiges Konzept zu wählen, d.h. zunächst nur einen Teil der Hautinzision durchzuführen, dann den Sperrer einzusetzen und nach sorgfältiger Koagulation Klemmen an den Wundrändern zur Blutstillung anzubringen. Bei Eingriffen in der hinteren Schädelgrube müssen spezielle Gefäßvarianten des Venensystems berücksichtigt werden. So gibt es z.B. einen Sinus suboccipitalis, der bei zu forscher Eröffnung der Dura zu Blutungen führen kann.

Intrakranielle Resektion

Bereits präoperativ muss festgelegt werden, was genau neurochirurgisch

erreicht werden soll. Liegt etwa eine spinale Metastasierung in erheblichem Ausmaß vor, kann das Ziel eine Druckentlastung sein oder – neben der Materialgewinnung für die Diagnosestellung – die makroskopische Zytoreduktion, um eine lebensbedrohliche Einklemmung zu verhindern. Anders verhält es sich bei Verdacht auf ein Astrozytom WHO-Grad 2. In diesem Fall ist eine möglichst komplette Resektion des Tumors erforderlich, da Astrozytome WHO-Grad 2 in höherem Alter maligne entarten können, bei WHO-Grad 1 Tumoren ist dieser Zusammenhang – anders als im Erwachsenenalter – bei Kindern nicht völlig gesichert. Bei Tumoren der WHO-Grade 3 und 4 geht eine möglichst vollständige Entfernung fast immer auch mit einer besseren Prognose einher. Insgesamt muss festgestellt werden, dass insbesondere bei kleinen Kindern eine radikale Resektion auch in Nachbarschaft eloquenter Areale oft sehr gut vertragen wird. Bei optimaler mikrochirurgischer Technik erholen sich die Kinder schnell und wesentlich besser als Erwachsene. Frühe postoperative Defizite sollten deshalb weder bei Operateur:innen noch bei den Eltern zu allzu großer Verunsicherung führen. Das Phänomen der schnellen und effektiven postoperativen Regeneration ist mutmaßlich auf die **hohe Plastizität des kindlichen Gehirns** zurückzuführen. Hier kann eine neurologische Frührehabilitation den Erfolg entscheidend unterstützen.

Sehr wichtig ist auch die Frage, ob der Hirntumor stark durchblutet ist. Sollte dies der Fall sein, muss die präoperative Embolisation durch erfahrene pädiatrische Interventionelle Neuroradiolog:innen erwogen werden. In Zentren erfolgen diese neuroradiologischen Behandlungen sicher und effektiv in standardisierter Technik. Dieses multidisziplinäre Vorgehen erleichtert die vollständige Tumorsektion, was häufig das **Ziel der neurochirurgischen Strategie** sein sollte. Bei hypervaskularisierten Plexuspapillomen beispielsweise gilt es, zirkumferentiell, d.h. um die Außenseite des Tumors herum, zu dissezieren, da so eine bessere Kontrolle der Hämostase ermöglicht wird. Natürlich spielt auch der zeitliche Aspekt der neurochirurgischen

Präparation eine Rolle. Eine externe Ventrikeldrainage kann bereits periinterventionell zur Druckentlastung führen.

Bei Tumoren, die primär von zentral ausgehöhlt werden (makroskopische Zytoreduktion), werden spezifische neurochirurgische Techniken zur **Minimierung des Blutverlusts** eingesetzt. Dazu gehören z.B. das Verschließen bereits ausgehöhlter Resektionsareale mit Tabotamp oder Tachosil oder die Verwendung von Fibrinkleber. Ein schleichender – neurochirurgisch quasi okkult – Blutverlust – muss möglichst frühzeitig erkannt werden. Hierbei hilft einerseits die enge Kommunikation mit den betreuenden Anästhesist:innen und andererseits die genaue neurochirurgische Bilanzierung der Spülflüssigkeit (Protokollierung des Blutverlusts unter Verwendung spezieller transparenter pädiatrischer Auffangbeutel sowie der intraoperativ eingebrachten Spülflüssigkeit). Vorgenanntes Prozedere ist essenziell und muss im Team unter Einbeziehung der OP-Pflege umgesetzt werden.

Die Ableitung von evozierten Potentialen (z.B. MEPs (Motor-evozierte Potentiale), SEPs (sوماتосенсible-evozierte Potentiale), VEPs (visuell-evozierte Potentiale) und AEPs (akustisch-evozierte Potentiale) je nach Lokalisation) mit dem Ziel der Vermeidung postoperativer Defizite ist Standard und sollte in spezialisierten Zentren unbedingt verfügbar sein.

Für die endgültige histopathologische bzw. molekulargenetische Diagnose bei kindlichen Hirntumoren sollte zusätzlich zur Primär-Neuropathologie eine Referenzpathologie angestrebt werden, dies wird über die Studien der GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie) geregelt. Entsprechend muss auch bei kleinen Tumormassen versucht werden, genügend Tumormaterial zu gewinnen, ohne natürlich die Patient:innen zu gefährden.

Wundverschluss und postoperatives Management

Ein effektiver Wundverschluss ist bei den Patient:innen von großer Bedeutung. Dieser muss sorgfältig mikrochirurgisch und mehrschichtig durchgeführt werden. Der re-inserierte Knochenlappen

Polycythaemia vera:

Symptomlast mindern, Lebensqualität verbessern



Patienten mit Polycythaemia vera (PV) haben nicht nur ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko, sondern leiden darüber hinaus an vielfältigen Symptomen, die die Lebensqualität stark einschränken.¹ Die Kontrolle klinischer Symptome ist somit eines der vorrangigen Therapieziele bei der PV.¹ Einfach anwendbare Online-Tools können das regelmäßige Erfassen von Symptomen erleichtern – und damit ggf. die Umstellung auf eine Therapie begünstigen, die die Symptomlast verlässlich reduziert. Ergebnisse aus klinischen Studien und Real-World-Daten zeigen übereinstimmend, dass die zytoreduktive Therapie mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib (JAKAVI®)² PV-assoziierte Symptome schnell und anhaltend reduziert und die Lebensqualität der Patienten verbessert.^{3,4,5}

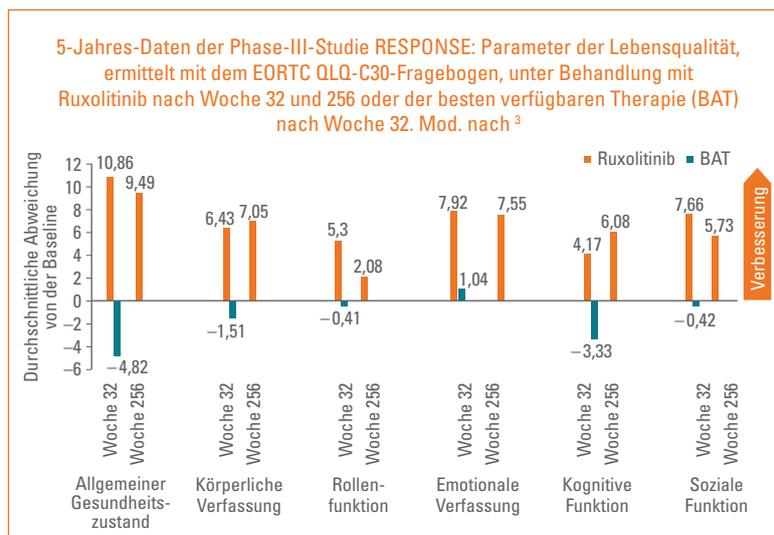
Das Symptombild bei der PV lässt sich makrovaskulären, mikrovaskulären und konstitutionellen/allgemeinen Ursachen zuordnen.⁶ Mikrozirkulationsstörungen führen häufig zu klinischen Symptomen wie Sehstörungen, Parästhesien oder Erythromelalgie, während im Bereich der größeren Gefäße kardiale und zerebrale arterielle Gefäßverschlüsse und periphere Venenthrombosen vorherrschend sind.¹ Aus Sicht der Patienten besonders belastend und Lebensqualität-einschränkend sind die konstitutionellen Symptome, allen voran Fatigue und Pruritus.^{7,8,9}

Eine einfache und zeitsparende Erfassung von Symptomen wird durch Online-Angebote wie den neuen MPN Tracker möglich. Patienten mit PV und anderen myeloproliferativen Neoplasien können mit diesem Online-Tagebuch regelmäßig selbst ihre Symptome und Werte

erfassen. Dadurch wird eine bessere Verlaufskontrolle der Erkrankung möglich, die auch eine zügige Entscheidung über Therapieoptimierungen erleichtert.

Eine Behandlung mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib, die bei PV-Patienten mit Resistenz/Intoleranz gegen Hydroxyurea (HU) indiziert ist, ist in der Lage, die PV-assoziierte Symptomlast schnell und dauerhaft zu reduzieren.^{3,4,5} Mittlerweile liegen Langzeitdaten der Studien RESPONSE und RESPONSE-2 vor, die eine nachhaltige Reduktion von belastenden Symptomen wie Pruritus sowie eine Verbesserung von Lebensqualität-Parametern über einen Zeitraum von 5 Jahre im Vergleich zur besten verfügbaren

Vergleichstherapie (BAT) belegen (Abb.). Symptomlast und Lebensqualität verbessern sich dabei unabhängig davon, ob bei Therapiebeginn Splenomegalie vorlag oder nicht.^{3,4} Aktuelle Daten einer internationalen multizentrischen Beobachtungsstudie mit 150 PV-Patienten bestätigen die relevante Symptomverbesserung bei der PV nun auch unter klinischen Alltagsbedingungen.



Binnen 4 Wochen ging der mittlere MPN-SAF-GesamtsymptomScore von initial 33,5 auf rund 19% zurück und verblieb über den gesamten Beobachtungszeitraum von 52 Wochen auf diesem niedrigen Niveau.⁵

1. Lengfelder E et al. Leitlinie Polycythaemia vera. Stand: April 2019. Online verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@guideline/html/index.html>. (Letzter Zugriff 03.05.2021). 2. Fachinformation Jakavi®. 3. Kiladjian JJ et al. Long-term Efficacy and Safety of Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Polycythaemia Vera (RESPONSE): 5-year Follow Up of a Phase 3 Study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(3): e226–e237. 4. Passamonti F et al. Long-term effect of ruxolitinib (RUX) in inadequately controlled polycythaemia vera (PV) without splenomegaly: 5-years results from the phase 3 Response 2 study. Poster im Rahmen der 62. Jahrestagung der American Society of Clinical Hematology (ASH) 2020, 5.–8. Dezember 2020; Abstract 2987. 5. te Boekhorst PAW et al. An international multicentric observational study on the use of ruxolitinib in patients with polycythaemia vera resistant or intolerant to hydroxyurea: results from interim analysis. Poster im Rahmen der 62. Jahrestagung der American Society of Clinical Hematology (ASH) 2020, 5.–8. Dezember 2020; Abstract 1256. 6. Lengfelder E et al. Diagnostik und Therapie der Polycythaemia vera im Jahre 2015. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140(20): 1501–1506. 7. Siegel FP et al. Aquagenic pruritus in polycythaemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol* 2013;88(8):665–669. 8. Mesa R et al. Impact of Myeloproliferative Neoplasms (MPNs) on Patients' Overall Health and Productivity: Results from the MPN LANDMARK SURVEY in the United States. *Blood* 2014; 124: 3183. 9. Isfort S et al. Comorbidities such as thromboembolic events significantly worsen patient-reported quality of life (QoL) and symptoms in myeloproliferative neoplasms (MPN) – Data from the Bioregistry of the German Study Group for MPN (GSG-MPN). Poster im Rahmen der 60. Jahrestagung der American Society of Clinical Hematology (ASH) 2018, 2. Dezember 2018; Abstract 4292.

Wirkstoff: Ruxolitinib. **Zus.-setzung:** 1 Tablette enthält: *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Ruxolitinib (als Phosphat). *Sonstige Bestandteile:* Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Hypromellose. **Anwend.-gebiete:** Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (MF) (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose. Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera (PV), die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfektionen, Herpes Zoster (über postherpet. Neuralgie bei PV-Pat. wurde berichtet), Pneumonie, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Blutung (jede Blutung einschli. intrakranieller u. gastrointestinaler Blutung, Blutergüsse u. and. Blutungen), Blutergüsse, Gastrointestinale Blutung, and. Blutungen (einschl. Nasenbluten, postprozedurale Blutung u. Hämaturie), Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Gewichtszunahme, Schwindel, Kopfschmerzen. Erhöhte Lipasewerte, Obstipation. Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte, erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte. Hypertonie. *Häufig:* Sepsis, Panzytopenie, Intrakranielle Blutung, Flatulenz. *Gelegentlich:* Tuberkulose, HBV-Reaktivierung. *Häufig, nicht bekannt:* Sonst. schwerwieg. bakt., mykobakt., fungale, virale u. and. opportunist. Infektionen. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig.**
Weitere Angaben: Siehe Fachinformation. Stand: Dezember 2020 (MS 01/21.26). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (09 11) 273-0, Fax: (09 11) 273-12 653, www.novartis.de

dient auch in der hinteren Schädelgrube als Widerlager für die Dura.

Was bei Eingriffen in der hinteren Schädelgrube auch hilfreich sein kann, ist die Verwendung einer weichen Halskrawatte, da diese einen gewissen Gegendruck auf das Operationsgebiet ausübt.

Im Gegensatz zum Erwachsenen gestaltet sich bei Kindern die passive Druckentlastung, z.B. durch eine lumbale Drainage, als schwierig, weil die Reifung des Rückenmarks bzw. der Ascensus noch nicht abgeschlossen ist. Deshalb kann beim Auftreten von Liquorfisteln eine operative Revision erforderlich werden.

Postoperativ befinden sich die Kinder zunächst auf der pädiatrischen Intensivstation, wobei eine besonders gute Kommunikation zwischen dem Personal der Intensivstation und den behandelnden Neurochirurg:innen stattfinden muss. Ein Regelwerk, in dem genau festgehalten wird, welche postoperativen Maßnahmen erforderlich sind, ist in der Form einer standard operating procedure (SOP) wünschenswert. Wenn beispielsweise ein Kind postoperativ intubiert bleiben muss, kann bei Fehlen einer intrakraniellen Drucksonde oder einer externen Drainage lediglich die

Pupillenweite zur klinischen Beurteilung herangezogen werden. Diese Situation gilt als klinisch inakzeptabel und muss unbedingt vermieden werden.

Die optimale klinische Beurteilung gelingt bei einem ansprechbaren Kind, ggf. mit externer Ventrikeldrainage oder intrakranieller Druckmessung. Die zusätzliche stationäre Aufnahme der Mutter oder des Vaters hilft darüber hinaus bei der postoperativen Beurteilung. Ist das Kind stabil, kann zügig auf die oben genannten invasiven Überwachungsverfahren verzichtet werden. Routinemäßig sollte eine frühe postoperative MRT-Kontrolle nach 24-48 h durchgeführt werden. Verschlechtert sich der Zustand des Kindes klinisch, muss eine Notfall-Computertomographie (CT) indiziert werden. Eine weitere Möglichkeit, Informationen über den intrakraniellen Status zu erhalten, ist die transkraniale Dopplersonographie, wobei kräftige diastolische Flusssignale einen pathologisch erhöhten Hirndruck unwahrscheinlich machen.

Die Rolle der Operateur:innen

Die Erfahrung der Operateur:innen ist ausschlaggebend für das neurochirurgische Behandlungsergebnis. Gerade in der pädiatrischen Neurochirurgie ist diese Erfahrung als

prozesskritisch zu werten. Spezialisierte Neurochirurg:innen mit hoher Expertise nach mehreren hundert optimalerweise mehreren tausend Tumoroperationen sind für diese anspruchsvollen Eingriffe bei Kindern am besten geeignet. Auf die Notwendigkeit der kontrollierten und standardisierten Aus- und Weiterbildung zu Spezialist:innen – **pädiatrischen Neurochirurg:innen** – soll in diesem Zusammenhang hingewiesen werden. Bei seltenen Tumorlokalisationen wie z.B. an/in der Hypophyse oder schädelbasisnah sowie bei stark vaskularisierten Tumoren oder Gefäßmalformationen sollten evtl. spezialisierte Neurochirurg:innen (z.B. vaskuläre Neurochirurg:innen) mit einbezogen werden. Hier steht Teamarbeit im Fokus, was das Behandlungsergebnis deutlich verbessern kann, ganz nach dem Motto „maximale medizinische Expertise direkt am Kind für das Kind“.

Krankenhäuser, die bisher deutlich weniger als 10 pädiatrische Tumoren pro Jahr behandelt haben, sollten ggf. zukünftig **Kinder mit Hirntumoren in spezialisierte Zentren** überweisen, falls dafür Zeit genug ist. Eine Kinderklinik mit Kinderintensivstation, interventioneller Neuroradiologie und Kinderonkologie sollte am Ort der neurochirurgischen Behandlung etabliert sein. Gerade im Zeitalter der **Digitalisierung**

DAS ERWARTET SIE IN DER NÄCHSTEN AUSGABE! Vorschau auf JOURNAL ONKOLOGIE 9/2021:

Schwerpunkte:

- Gastrointestinale Tumoren (Magen-, Ösophagus-, Analkarzinom u.a.)
- Hauttumoren (Aderhautmelanom, Kutane Tumoren, Melanom)

Fortbildungen:

- Ovarialkarzinom
- EGFR-positives NSCLC

Kongress-Highlights:

- ASCO (Teil II), EHA (Teil II), DGS, ICML

DIE AUSGABE
ERSCHEINT AM
17.09.2021

ONLINE SCHON
3 TAGE VORHER
LESEN

mit Videokonferenzen und digitaler Fallvorstellung ist das Einholen einer Zweitmeinung sowie das Festlegen der optimalen Behandlungsstrategie zu Beginn der Behandlung leicht möglich. Andererseits ist manchmal die Transportfähigkeit nach neurochirurgischer Anbehandlung bei stark betroffenen Patient:innen nicht gegeben. Insbesondere Mittellinienverschiebung, erweiterte Pupillen oder Liquoraufstau sind hier unbedingt zu beachten.

Übergang vom Kindes- und Jugendalter in das Erwachsenenalter

Die Überführung von der spezialisierten Kinder- und Jugendmedizin in die Erwachsenenmedizin spielt eine entscheidende Rolle bei der Frage, wie Patient:innen langfristig optimal gehalten werden kann. Da mittlerweile vielen Kindern mit Hirntumoren zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung onkologisch

effektiv interveniert werden kann, stellt sich heutzutage das Problem der Spätfolgen. Hier ist natürlich auch die Bedeutung der psychosozialen Versorgung noch einmal als wichtiger Teil einer optimalen Gesamtversorgung hervorzuheben. Idealerweise sollten für einen reibungslosen Übergang in die Betreuung durch die Onkologie institutionalisierte interdisziplinäre Strukturen und Abläufe vorhanden sein. Dies gilt sowohl für die optimale Weiterführung von therapeutischen Maßnahmen und Kontrolluntersuchungen als auch für **Erkennen, Kontrolle und Behandlung von Spätfolgen**. In diesem Rahmen muss die enge und effektive interdisziplinäre Zusammenarbeit, die sich über die Jahre, nicht selten sogar über das gesamte Leben der Patient:innen entwickelt hat, konsequent fortgeführt werden, vergleichbar mit einem Staffellauf.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Ausgewählte Literatur finden Sie unter: www.med4u.org/20207

AUTOR

Prof. Dr. med. Martin Scholz
Chefarzt



Klinik für Neurochirurgie
und Kinderneurochirurgie
SANA Kliniken Duisburg
Zu den Rehwiesen 9
47055 Duisburg

Tel.: 0203/733-2400
E-Mail: martin.scholz@sana.de

AUTORIN

Dr. med. Tanja Höll
Oberärztin

Klinik für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
SANA Kliniken Duisburg
Zu den Rehwiesen 9
47055 Duisburg

E-Mail: tanja.hoell@sana.de

AUTOR

Ömer Can Yıldız
Facharzt



Klinik für Neurochirurgie
und Kinderneurochirurgie
SANA Kliniken Duisburg
Zu den Rehwiesen 9
47055 Duisburg

E-Mail: oemercan.yildiz@sana.de

AUTOR

PD Dr. med. Christof-Matthias Sommer
Oberarzt



Klinik für Radiologie und
Neuroradiologie
SANA Kliniken Duisburg
Zu den Rehwiesen 9
47055 Duisburg

E-Mail: christof-matthias.sommer@sana.de

AUTOR

Dr. med. Martin Schlunz-Hendann
Chefarzt



Klinik für Radiologie und
Neuroradiologie
SANA Kliniken Duisburg
Zu den Rehwiesen 9
47055 Duisburg

E-Mail: martin.schlunz-hendann@sana.de

ABSTRACT

M. Scholz¹, C.-M. Sommer^{2,3}, T. Höll⁴, M. Schlunz-Hendann², Ö. Can Yıldız¹.

Every third tumor in childhood is a brain tumor, with incomplete surgical resection and postoperative complications showing a particularly poor prognosis. The foregoing is initially startling and makes it necessary to address the interdisciplinary treatment of brain tumors from a specific neurosurgical perspective as well. Both preoperatively and postoperatively, pediatric oncology plays an important role in the interdisciplinary management of children with brain tumors. Each child should be included in an appropriate study whenever possible so that insights can be gained in a standardized manner to further improve treatment outcomes. In Germany, study inclusion in children is organized in a much higher percentage than in adults. Numerous aspects such as cerebrospinal fluid CSF analysis and magnetic resonance imaging (MRI) of the spine are essential in certain tumor entities.

¹ Klinik für Neurochirurgie und Kinderneurochirurgie, SANA Kliniken Duisburg

² Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, SANA Kliniken Duisburg

³ Klinik für Radiologie, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg

⁴ Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, SANA Kliniken Duisburg

Keywords: Brain tumor, children, neurosurgery



COVID-19 und Krebs

Strategien zur Versorgungssicherung palliativer Krebspatient:innen während der Pandemie

Auch in Pandemiezeiten müssen notwendige onkologische Therapien sichergestellt sein. Das Projekt „Nationale Strategie für Palliativversorgung in Pandemiezeiten“ (PallPan), das im Rahmen des „Nationalen Forschungsnetzwerks der Universitätsmedizin zu COVID-19“ durchgeführt wird, untersucht die Herausforderungen und Erfahrungen, die sich durch die Pandemiesituation ergeben haben, sowie Strategien in der ambulanten Betreuung von onkologischen Patient:innen unter palliativmedizinischer Behandlung und ihren Angehörigen.

Um diese Daten erheben zu können, wurden im September und Oktober 2020 telefonische Interviews mit insgesamt 13 niedergelassenen Onkolog:innen aus 7 Bundesländern mit 10 bis 36 Jahren Berufserfahrung geführt [1]. Für die Datenauswertung wurden Angaben zur Kontinuität von Therapiesteuerung und Versorgungsqualität, zu personellen und strukturellen Maßnahmen zur Versorgungssicherung, zur Gestaltung und Organisation von Patient:innenkontakten sowie zur Zusammenarbeit mit anderen Ärzt:innen, dem öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) und den Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) herangezogen.

Nach wie vor hohe Versorgungsqualität

Es zeigte sich, dass sich die Qualität der ambulanten Versorgung onkologischer Patient:innen durch die Pandemie nicht verschlechtert hat. So wurden notwendige palliative Therapien, wie beispielsweise Chemotherapien, fortgeführt. Kritisch wurden in Absprache mit den Patient:innen erfolgte Terminabsagen oder Verzögerungen von Erst-, Nachsorge- und Kontrolluntersuchungen v.a. zu Beginn der Pandemie beurteilt, da es sich teilweise als schwierig gestaltete, Nachholtermine im laufenden Praxisalltag unterzubringen. Dies betraf in erster Linie Patient:innen mit stabilem Krankheitsverlauf, die sich nicht in einer intensiven Behandlungsphase

befanden, sodass keine dringende Behandlungsindikation gegeben war. Manche Patient:innen sagten Termine aus Angst vor einer Ansteckung in der Praxis ab, wobei es sich in diesen Fällen meist um eher weniger schwere Erkrankungen handelte.

Verspätete Überweisungen durch die Hausärzt:innen und verzögerte Therapiebeginne waren Ausnahmen. Insgesamt wurden mehr Patient:innen versorgt, da in einigen Krankenhäusern z.T. keine ambulanten Behandlungen mehr durchgeführt und Patient:innen früher als üblich entlassen wurden.

Schutzmaßnahmen und Hygienekonzepte in der Praxis

In den onkologischen Praxen mussten von Anfang an medizinische Mund-Nase-Schutzmasken (MNS) getragen werden. Darüber hinaus gab es Hygienekonzepte mit Aerosolbarrieren, Desinfektionsmittelpendern sowie getrennten Ein- und Ausgängen, und, wenn möglich, Homeoffice für Personal, das administrative Tätigkeiten ausführte, sowie Früh- und Spätschichten, um die Sprechzeiten verlängern zu können. Problematisch waren des öfteren Corona-Verdachtsfälle, wenn nicht genügend Ausweichmöglichkeiten zur Verfügung standen. Um das Infektionsrisiko zu minimieren, wurden praxisorganisatorische Maßnahmen implementiert, wie z.B. die individuelle Betreuung der Patient:innen. In einzelnen Praxen

wurde sogar zusätzliches Personal eingestellt, z.B. um die Kinder von Praxismitarbeiter:innen zu betreuen.

Herausforderung Patient:innen- und Telekommunikation

Die größte Herausforderung waren die Kommunikation mit den Patient:innen und die Belastungen durch die Besuchseinschränkungen für die Angehörigen, da dies mit einem Informationsverlust einherging. Dies konnte zumindest teilweise durch telefonische Kontakte ausgeglichen werden. Das Tragen von MNS sowie die Abwesenheit von Angehörigen zur Senkung des Infektionsrisikos und die daraus resultierende fehlende Kommunikation mit dem Umfeld des Krebspatient:innen haben sich hier aber dennoch als maßgebliche Kommunikationsbarrieren herausgestellt.

Generell waren die Pandemie und die Ängste aufgrund des Ansteckungsrisikos oder der Isolation während des Aufenthalts in der Klinik allgegenwärtig. Daher fanden aufklärende Gespräche mit den Patient:innen und den Angehörigen statt. Teilweise wurden die Patient:innen auch vor der Sprechstunde nach Symptomen befragt und Temperaturmessungen durchgeführt.

Telemedizinische Angebote wurden aufgrund des hohen technischen Aufwands und des Datenschutzes nur selten angewandt, auch von Seiten der Patient:innen, die sich in



Für Patienten mit HOCHRISIKO-MDS

**ES IST AN DER ZEIT. ÜBERLEBEN VERLÄNGERN.
TRANSFORMATION IN EINE AML VERZÖGERN.**

Neu diagnostizierte Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom mit höherem Risiko (HR-MDS) haben eine ungünstige Prognose.¹



12,4 Monate
mOS in einer
Real-World-Studie^{1*}



~40% der Fälle
entwickeln
eine AML^{2,3†}

**Neue Wirkmechanismen werden dringend benötigt –
für den alleinigen oder mit HMAs kombinierten Einsatz.⁴**

* Beobachtet in einer Real-World-Auswertung von insgesamt 1.101 Erwachsenen, davon 825 mit HR-MDS (Intermediär-2 oder Hochrisiko nach IPSS) und 276 mit AML mit niedriger Blastenzahl (21–30% Blasten), die mit Azacitidin behandelt wurden. Die Datenerfassung fand zwischen 2010 und 2016 in Ontario, Kanada, statt.¹

† Basierend auf einer multizentrischen, retrospektiven Studie von 2016 mit 7.212 unbehandelten MDS-Patienten aus 19 institutionellen Datenbanken. Das Risiko für eine Transformation von HR-MDS in eine AML wurde mittels IPSS und IPSS-R bestimmt.³

AML = akute myeloische Leukämie, HMAs = hypomethylierende Substanzen, HR-MDS = myelodysplastische Syndrome mit höherem Risiko, IPSS = Internationales Prognostisches Scoring-System; IPSS-R = revidiertes Internationales Prognostisches Scoring-System; MDS = myelodysplastisches Syndrom, mOS = medianes Gesamtüberleben.

Referenzen: 1. Mozesohn L, Cheung MC, Fallahpour S, et al. Azacitidine in the 'real-world': an evaluation of 1101 higher-risk myelodysplastic syndrome/low blast count acute myeloid leukaemia patients in Ontario, Canada. *Br J Haematol.* 2018;181(6):803-815. 2. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC. Epidemiology and impact of preceding or underlying disease in secondary acute myeloid leukemia. *EHA Hemasphere.* 2018;2(suppl 2):153-155. 3. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood.* 2016;128(7):902-910. 4. Chandhok NS, Boddu PC, Gore SD, Prebet T. What are the most promising new agents in myelodysplastic syndromes? *Curr Opin Hematol.* 2019;26(2):77-87.



Folgen Sie uns auf @TakedaOncology



der digitalen Welt nicht immer auskennen (geringe Nutzerkompetenz). Telefonische Kontakte erwiesen sich jedoch dennoch als hilfreich.

Impfung und Testung

Bezüglich Influenza- und Pneumokokkenvakzinen wurde an die Hausärzt:innen verwiesen. Je nach Laborkapazität und Verdacht wurden Personal und Patient:innen auf COVID-19-Infektionen getestet.

Kooperation mit Ärzteschaft, Kliniken, ÖGD und KV

Die Zusammenarbeit mit Haus- und anderen Fachärzt:innen war i.d.R. unkompliziert und kollegial. So erfolgte u.a. die Blutentnahme für Routinelaboruntersuchungen in einigen Fällen durch Hausärzt:innen; ebenso waren Krankenhaus- oder Hospizeinweisungen sowie Verordnungen für spezialisierte ambulante Palliativversorgung durch die Kooperation und das Networking mit anderen Ärzt:innen problemlos.



Eine Herausforderung war zudem das unklare Testprozedere bei Infektionsverdacht sowohl bei Patient:innen in der Palliativsituation als auch beim medizinischen Personal. Diese Gruppen müssen bei künftigen Pandemiegeschehen bei Testungen priorisiert werden.

Finanzielle Situation in den Praxen

Die Beschaffung von Masken, Schutzkleidung, Aerosolbarrieren und Desinfektionsmitteln waren zu Beginn der Pandemie mit einem erhöhten finanziellen Aufwand verbunden. Die massiven Preissteigerungen für die normalerweise relativ günstigen Masken, Schutzkleidung und Desinfektionsmittel sorgten entsprechend für Ärger. Insgesamt hielt sich der betriebswirtschaftliche Schaden für die Praxen jedoch zumeist in Grenzen. Mehrkosten entstanden v.a. durch Lohnfortzahlungen für das Personal. Die Onkolog:innen erwarten keinen Ausgleich für diese Mehrkosten, sondern sehen diese als ihren Beitrag zur Krisenbewältigung an. Allerdings sollten derartige Ereignisse künftig geregelt sein.

Um auch Lieferengpässe in Zukunft zu vermeiden, sollte die Verfügbarkeit von Infektionsschutzmaterial durch die Produktion innerhalb Deutschlands oder Europas sichergestellt sein – ebenso die Bevorratung und Verteilung von Medikamenten und Infektionsschutzmaterialien für pandemische Situationen durch ÖGD, KV und Zentralapotheken.

Künftige Verbesserungen

Die Onkolog:innen haben sich nach anfänglichen Unsicherheiten schnell auf die Pandemiesituation eingestellt, sodass die palliativ-ambulante Betreuung

onkologischer Patient:innen und deren Angehörigen durch praktikable Infektionsschutzmaßnahmen und Hygienekonzepte, Netzwerke mit anderen Ärzt:innen sowie Umstrukturierungen in den Praxen sichergestellt und notwendige onkologische Therapien fortgesetzt werden konnten. Jedoch ist unklar, inwiefern mit jeder Terminverschiebung das Risiko schwerwiegender gesundheitlicher Folgen durch sich potenzierende Behandlungsverzögerungen steigt – verschobene Termine sollten daher schnellstmöglich nachgeholt werden. Eine verbesserte Digitalisierung – nicht nur in Pandemiezeiten –, wie z.B. auch für ältere Patient:innen realisierbare videogestützte Konsultationen, sowie Maßnahmen, um den finanziellen und personellen Mehrbedarf gerecht zu werden, sind daher unbedingt nötig. Von wesentlicher Bedeutung sind auch Pandemie-gerechte Besuchs- und Therapiekonzepte: Um den gesundheitlichen Nachteilen und den allgemein negativen Auswirkungen aufgrund der Besuchseinschränkungen und der Praktizierverbote für körpernahe Therapieformen wie Physiotherapie entgegenzuwirken, müssen neue Pläne entwickelt werden.

Die ambulante Palliativversorgung onkologischer Patient:innen konnte auch unter Pandemiebedingungen ohne Qualitätsverluste aufrechterhalten werden. Insgesamt müssen sowohl die Patient:innen und deren Angehörige als auch die Praxen niedergelassener Ärzt:innen jedoch besser unterstützt und geschützt werden, um Pandemiesituationen künftig effektiver begegnen zu können.

Dr. med. vet. Astrid Heint



Rhabdomyosarkome im Kindes- und Jugendalter

S. T. Seitz¹, J. Leyh², V. S. Schellerer¹.

Das Rhabdomyosarkom (RMS) ist ein maligner Weichteiltumor mesenchymalen Ursprungs und das häufigste Weichteilsarkom (WTS) im Kindesalter. RMS kommen bei Kindern und Jugendlichen überwiegend im Kopf-Hals-Bereich, im Urogenitaltrakt und an den Extremitäten vor. Die Behandlung der RMS besteht, risikostratifiziert abhängig von Lokalisation, primärem Erkrankungsstadium, Vollständigkeit der Resektion und Lymphknotenstatus, aus einem multimodalen Therapiekonzept aus Polychemotherapie, Chirurgie und/oder Strahlentherapie. Die Überlebensrate ist in den vergangenen Jahrzehnten auf über 70% gestiegen, wobei eine frühzeitige Diagnose und Überweisung der Patient:innen in ein spezialisiertes Zentrum hier mitentscheidend sind. Diese sollten grundsätzlich im engen interdisziplinären Konsens mit den Onkolog:innen, Chirurg:innen, Radiotherapeut:innen und Patholog:innen behandelt werden, um eine optimale Versorgung dieses Krankheitsbildes zu sichern.

Epidemiologie und Klinik

Bei RMS handelt es sich um seltene Weichteiltumoren, die überall im Körper entstehen können. Mit einem Anteil von 50% sind RMS die häufigsten Weichteilsarkome im Kindesalter. Ungefähr zwei Drittel der Fälle treten vor dem 6. Lebensjahr auf. Jungen sind von der Erkrankung in einem Verhältnis von 1,5:1 gegenüber Mädchen etwas häufiger betroffen.

Die Ätiologie des RMS ist unklar, es gibt jedoch einige bekannte Risikofaktoren. So gibt es Hinweise für ein erhöhtes Risiko bei Patient:innen mit Neurofibromatose und dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom. Auch beim Li-Fraumeni-Syndrom wurde ein gehäuftes Auftreten von RMS beschrieben. Darüber hinaus können Röntgenexposition der Mutter in der Schwangerschaft sowie frühe Antibiotikatherapie von Mutter oder Kind das Risiko für das

Entstehen von RMS möglicherweise erhöhen. Das Ausmaß der spezifischen Risikofaktoren ist allerdings aufgrund der Seltenheit der Tumorerkrankung schwierig abzuschätzen und die Studienlage ist bei teils kleinen Studienpopulationen nicht eindeutig.

Die Symptomatik ist abhängig von der Lokalisation der Tumoren. Häufig betroffen sind die Kopf-Hals-Region, v.a. die Orbita, und der Genitalbereich. Seltener (bei ca. 20%) kommt es zu einem Befall der Extremitäten. Allgemein sind die klinischen Symptome bei einem RMS sehr variabel und unspezifisch. Häufig präsentieren sich RMS als asymptomatische Schwellung. RMS im Bereich von Kopf und Hals sind meist lange symptomarm, und die betroffenen Patient:innen können nahezu unbeeinträchtigt sein.

Die pädiatrischen RMS sind eine komplexe und seltene Tumorentität,

die aber aufgrund der Chemo- und Radiosensitivität in multimodalen Therapieprotokollen in vielen Fällen gut behandelt werden kann, sodass sich die 5-Jahres Überlebensrate in den vergangenen Jahrzehnten deutlich erhöht hat. Es besteht jedoch weiterhin ein relevanter Bedarf an Forschung.

Der Beitrag „Rhabdomyosarkome im Kindes- und Jugendalter“ erschien im **JOURNAL ONKOLOGIE 06/2021**. Hier gelangen Sie zum vollständigen Artikel: www.med4u.org/20215

Der Test zu dieser CME steht Ihnen bis **25.07.2022** zur Verfügung: www.med4u.org/20216

¹ Abteilung für Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Erlangen

² Pädiatrische Onkologie der Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen

AUTOR

Dr. med. univ.
Sigurd T. Seitz

Kinderchirurgische Abteilung
Universitätsklinikum Erlangen
Loschgestraße 15
91054 Erlangen

Tel.: 09131/8532923

E-Mail: sigurd.seitz@uk-erlangen.de



AUTOR

Jörg Leyh

Pädiatrische Onkologie
Kinderklinik Erlangen
Universitätsklinikum Erlangen
Loschgestraße 15
91054 Erlangen

Tel.: 09131/8533731

E-Mail: joerg.leyh@uk-erlangen.de



AUTORIN

PD Dr. med. habil.
Vera S. Schellerer

Kinderchirurgische Abteilung
Universitätsklinikum Erlangen
Loschgestraße 15
91054 Erlangen

Tel.: 09131/8532923

E-Mail: vera.schellerer@uk-erlangen.de



Neu vom ASCO

CALQUENCE® – BTKi der 2. Generation.



Ergebnisse, die überzeugen:

- 4 Jahres-Follow-up der ELEVATE TN¹
- Head-to-Head-Vergleich in der ELEVATE RR²: CALQUENCE® vs. Ibrutinib

AB **1ST**
LINE

1. Sharman JP et al. J Clin Oncol 2021; 39 (suppl 15; abstr 7509). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7509. 2. Byrd JC et al. J Clin Oncol 2021; 39 (suppl 15; abstr 7500). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7500.

Calquence® 100 mg Hartkapseln

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Wirkstoff: Acalabrutinib. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acalabrutinib. **Sonstige Bestandteile:** *Kapselinhalt:* Mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (E470b), Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz; *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid-hydroxid x H₂O (E172), Indigocarmin (E132); *Drucktinte:* Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520), Ammoniak-Lösung. **Anwendungsgebiete:** Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert. Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Monotherapie:* **Sehr häufig:** Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, sekundäre Primärtumoren, Neutropenie, Anämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hämatom, Prellungen, Petechien, Hämorrhagie/Hämatom, Diarrhoe, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Hautausschlag, muskuloskeletale Schmerzen, Arthralgie, Fatigue, Hämoglobin verringert, absolute Neutrophilenzahl verringert, Thrombozyten verringert. **Häufig:** Pneumonie, Harnwegsinfektion, Nasopharyngitis, Bronchitis, Herpes-Virus-Infektionen, nichtmelanozytärer Hautkrebs, sekundäre Primärtumoren (ohne nichtmelanozytärem Hautkrebs), Thrombozytopenie, Vorhofflimmern/-flattern, Ekchymose, gastrointestinale Blutung, intrakranielle Blutung, Epistaxis, Asthenie. **Gelegentlich:** Aspergillus-Infektionen, Hepatitis-B-Reaktivierung, Lymphozytose, Tumorlyse-Syndrom. **Kombinationstherapie:** **Sehr häufig:** Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, Pneumonie, sekundäre Primärtumoren, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hämatom, Prellungen, Petechien, Hämorrhagie/Hämatom, Diarrhoe, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Hautausschlag, muskuloskeletale Schmerzen, Arthralgie, Fatigue, absolute Neutrophilenzahl verringert, Thrombozyten verringert, Hämoglobin verringert. **Häufig:** Bronchitis, Herpes-Virus-Infektionen, nichtmelanozytärer Hautkrebs, sekundäre Primärtumoren (ohne nichtmelanozytärem Hautkrebs), Vorhofflimmern/-flattern, Ekchymose, gastrointestinale Blutung, Epistaxis, Asthenie. **Gelegentlich:** progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Hepatitis-B-Reaktivierung, Lymphozytose, Tumorlyse-Syndrom, intrakranielle Blutung. **Sehr selten:** Aspergillus-Infektionen. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand:** 2H/2020.

DE-27651/2020

AstraZeneca 


CALQUENCE®
(Acalabrutinib) 100 mg Kapseln

DE-36750/21



In Zusammenarbeit mit der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz werden Themen zur Weiterbildung an. Sie erhalten **2 Punkte**, wenn Sie Die Teilnahme ist ab **26.07.2021** für **1 Jahr** möglich. Pro Frage is Sie erreichen uns bei Fragen per E-Mail unter: cme@journalonk

- Welche Aussage zu Rhabdomyosarkomen (RMS) ist nicht richtig?
 - RMS stellen die häufigsten Weichteilmalignome im Kindesalter dar.
 - Die Überlebensrate ist in den vergangenen Jahrzehnten auf über 70% gestiegen.
 - Die häufigste Lokalisation kindlicher Fälle eines embryonalen RMS ist die Kopf- und Hals-Region.
 - RMS treten bevorzugt an den Extremitäten auf.
 - Die botryoide RMS manifestiert sich primär in Hohlorganen.
- Welche Aussage zur Epidemiologie ist nicht richtig?
 - Verschiedene äußere Einflüsse können das Risiko für ein RMS erhöhen.
 - 50% der RMS-Fälle werden als embryonal diagnostiziert.
 - Einige RMS können mit dem Li-Fraumeni-Syndrom und bei der Beckenfibrose assoziiert sein.
 - In manchen Familien treten RMS gehäuft auf.
 - Es kann eine erbliche Ursache für die Entwicklung von RMS geben.
- Welche Aussage zur Prognose ist nicht richtig?
 - Die Stadieneinteilung ist für die Prognose von Primärtumors und Metastasen entscheidend.
 - Ab einem Tumordurchmesser von 5 cm ist eine R0-Resektion nicht mehr möglich.
 - Die häufigsten Lokalisationen sind Kopf-Hals einschl. Orbita.
 - Eine positive Lymphknotenstatus ist ein prognostischer Faktor in den Stadien III und IV.
 - In jedem Stadium können die Eltern von einer R0-Resektion profitieren.
- Welche Aussage zur postoperativen Behandlung ist nicht richtig?
 - Bei Patient:innen in Gruppe I ist der Tumor lokalisiert.
 - Auch bei einem lokalen Tumor mit lokaler Infiltration ist eine R0-Resektion möglich.
 - Eine R0-Resektion ist nur in Gruppe I möglich.
 - Gruppe III schließt Patient:innen ein, bei denen ein makroskopischer Resttumor vorhanden ist.
 - Patient:innen mit Fernmetastasen werden in die Gruppe IV eingruppiert.
- Welche Aussage zur klinischen Erscheinung ist nicht richtig?
 - Die Symptomatik ist von der Lage und Ausdehnung des Tumors abhängig und damit sehr variabel.
 - RMS im Kopf-Hals-Bereich verursachen i.d.R. zunächst keine Beschwerden.
 - Augenveränderungen wie Exophthalmus treten v.a. bei orbitalen Rhabdomyosarkomen auf.
 - Bei Tumoren im Kopfbereich kann Nasenbluten auftreten.
 - Tumoren des Urogenitaltrakts sind durch eine extreme Bandbreite von unspezifischen Symptomen wie Fieber gekennzeichnet.
- Welche Aussage zur Diagnostik ist nicht richtig?
 - Die histologische Untersuchung ist die Goldstandard-Untersuchung.
 - Die Behandlungsempfehlung ist von der histologischen Expertise abhängig.
 - Eine Biopsie ist bei Verdacht auf ein RMS nicht notwendig.
 - Eine diagnostische Resektion ist bei Verdacht auf ein RMS möglich.
 - Aus einer Biopsie kann eine definitive Diagnose gestellt werden.
- Welche Aussage zur Therapie ist nicht richtig?
 - Insbesondere bei Gruppen III und IV ist eine schlechte Prognose zu erwarten.
 - Bei etwa 50% der Patient:innen führt die Chemotherapie nach der Operation zu einer R0-Resektion.
 - Unter Cyclophosphamid und Ifosfamid ist eine R0-Resektion bis zu 70% möglich.
 - Bis zu 70% der Patient:innen erreichen eine niedrigen Rezidivrate.
 - Bei Patient:innen mit Gruppen III und IV ist die Überlebensrate niedrig.
- Welche Aussage zur Prognose ist nicht richtig?
 - Prognostische Faktoren sind die Lokalisation, die Ausdehnung des Tumors, die Stadieneinteilung und die histologische Untersuchung.
 - Zum Zeitpunkt der Diagnose sind etwa 50% der Patient:innen in Gruppen I und II eingestuft.
 - Das alveoläre RMS ist ein prognostisch ungünstiges Subtypus der Extremitäten-RMS.
 - Das RMS des Kopf-Hals-Bereichs ist ein prognostisch ungünstiges Subtypus.
 - Die Überlebensrate ist in den vergangenen Jahrzehnten auf über 70% gestiegen.

CALQUENCE®

Mit einer signifikant geringeren Inzidenz von Vorhofflimmern/-flattern im Vergleich zu Ibrutinib (9 % vs. 16 %; $p=0,02$).²

2. Byrd JC et al. J Clin Oncol 2021; 39 (suppl 15; abstr 7500). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7500.

Calquence® 100 mg Hartkapseln

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Wirkstoff:** Acalabrutinib. Verschreibungspflichtig.

Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acalabrutinib. **Sonstige Bestandteile:** *Kapselinhalt:* Mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (E470b), Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz; *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid-hydroxid x H₂O (E172), Indigocarmin (E132); *Drucktinte:* Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520), Ammoniak-Lösung.

Anwendungsgebiete: Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert. Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Monotherapie: Sehr häufig:* Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, sekundäre Primärtumoren, Neutropenie, Anämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hämatom, Prellungen, Petechien, Hämorrhagie/Hämatom, Diarrhoe, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Hautausschlag, muskuloskelettale Schmerzen, Arthralgie, Fatigue, Hämoglobin verringert, absolute Neutrophilenzahl verringert, Thrombozyten verringert. *Häufig:* Pneumonie, Harnwegsinfektion, Nasopharyngitis, Bronchitis, Herpes-Virus-Infektionen, nichtmelanozytärer Hautkrebs, sekundäre Primärtumoren (ohne nichtmelanozytären Hautkrebs), Thrombozytopenie, Vorhofflimmern/-flattern, Ekchymose, gastrointestinale Blutung, intrakranielle Blutung, Epistaxis, Asthenie. *Gelegentlich:* Aspergillus-Infektionen, Hepatitis-B-Reaktivierung, Lymphozytose, Tumorlyse-Syndrom. *Kombinationstherapie: Sehr häufig:* Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, Pneumonie, sekundäre Primärtumoren, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hämatom, Prellungen, Petechien, Hämorrhagie/Hämatom, Diarrhoe, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Hautausschlag, muskuloskelettale Schmerzen, Arthralgie, Fatigue, absolute Neutrophilenzahl verringert, Thrombozyten verringert, Hämoglobin verringert. *Häufig:* Bronchitis, Herpes-Virus-Infektionen, nichtmelanozytärer Hautkrebs, sekundäre Primärtumoren (ohne nichtmelanozytären Hautkrebs), Vorhofflimmern/-flattern, Ekchymose, gastrointestinale Blutung, Epistaxis, Asthenie. *Gelegentlich:* progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Hepatitis-B-Reaktivierung, Lymphozytose, Tumorlyse-Syndrom, intrakranielle Blutung. *Sehr selten:* Aspergillus-Infektionen. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660.

Stand: 2H/2020.
DE-27651/2020

DE-36750/21



In Zusammenarbeit mit der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bieten wir Ihnen online kostenlos zertifizierte Themen zur Weiterbildung an. Sie erhalten **2 Punkte**, wenn Sie mind. **70%** der Fragen richtig beantworten. Die Teilnahme ist ab **26.07.2021 für 1 Jahr** möglich. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit richtig. Sie erreichen uns bei Fragen per E-Mail unter: cme@journalonko.de.

1. Welche Aussage zu Rhabdomyosarkomen (RMS) ist nicht richtig?
 - a) RMS stellen die häufigsten Weichteilmalignome im Kindesalter dar.
 - b) Die Überlebensrate ist in den vergangenen Jahrzehnten auf über 70% gestiegen.
 - c) Die häufigste Lokalisation kindlicher Fälle eines embryonalen RMS ist die Kopf- und Hals-Region.
 - d) RMS treten bevorzugt an den Extremitäten auf.
 - e) Die botryoide RMS manifestiert sich ausschließlich in Hohlorganen.
2. Welche Aussage zur Epidemiologie der RMS ist nicht richtig?
 - a) Verschiedene äußere Einflüsse, wie z.B. Strahlenbelastung, können das Risiko für ein RMS begünstigen.
 - b) 50% der RMS-Fälle werden bei Kindern unter 6 Jahren diagnostiziert.
 - c) Einige RMS können z.B. im Rahmen des Li-Fraumeni-Syndroms und bei Neurofibromatose auftreten.
 - d) In manchen Familien kommt RMS gehäuft vor.
 - e) Es kann eine genetisch bedingte Veranlagung für die Entwicklung von RMS vorliegen.
3. Welche Aussage zum Staging vor Therapiebeginn trifft zu?
 - a) Die Stadieneinteilung richtet sich nach Größe, Lokalisation des Primärtumors und Ausmaß der Ausdehnung.
 - b) Ab einem Tumordurchmesser > 5 cm liegt mind. Stadium 3 vor.
 - c) Die häufigsten Lokalisationen im Stadium II sind Kopf und Hals einschl. Orbita.
 - d) Eine positive Lymphknotenbeteiligung findet sich aussch. in den Stadien III und IV.
 - e) In jedem Stadium können die Extremitäten befallen sein.
4. Welche Aussage zur postoperativen Gruppierung ist nicht richtig?
 - a) Bei Patient:innen in Gruppe I ist der Tumor lokalisiert.
 - b) Auch bei einem lokalen Tumor mit lokaler Infiltration ist eine R0-Resektion möglich.
 - c) Eine R0-Resektion ist nur in Gruppe I möglich.
 - d) Gruppe III schließt Patient:innen ein, bei denen ein makroskopischer Resttumor vorhanden ist.
 - e) Patient:innen mit Fernmetastasen werden in die Gruppe IV eingruppiert.
5. Welche Aussage zur klinischen Erscheinung ist nicht richtig?
 - a) Die Symptomatik ist von der Lage und Ausdehnung des Tumors abhängig und damit sehr variabel.
 - b) RMS im Kopf-Hals-Bereich verursachen i.d.R. zunächst keine Beschwerden.
 - c) Augenveränderungen wie Exophthalmus treten v.a. bei orbitalen Rhabdomyosarkomen auf.
 - d) Bei Tumoren im Kopfbereich kann Nasenbluten auftreten.
 - e) Tumoren des Urogenitaltrakts sind durch eine extreme Bandbreite von unspezifischen Symptomen wie Fieber gekennzeichnet.
6. Welche Aussage zu RMS ist richtig?
 - a) Prognostische Bedeutung hat in erster Linie der Subtyp.
 - b) Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind bei der Hälfte der Patient:innen bereits Fernmetastasen vorhanden.
 - c) Das alveoläre RMS kommt in bis zu 75% der Fälle im Extremitätenbereich vor.
 - d) Das RMS hat grundsätzlich ein hohes Risiko für die lokale Ausbreitung in die Lymphknoten.
 - e) Etwa ein Viertel der Patient:innen weist eine solitäre Metastase auf.
7. Welche Aussage zur Klassifizierung der RMS ist nicht richtig?
 - a) Mehr als die Hälfte der RMS lassen sich histologisch dem embryonalen Subtyp zuordnen.
 - b) Das embryonale RMS lässt sich weiter unterteilen in eine botryoide und spindelzellige sowie sklerosierende und spindelzellige Form.
 - c) Patient:innen mit einem spindelzelligen oder botryoiden RMS haben eine günstigere Prognose als Patient:innen mit sklerosierendem und spindelzelligem RMS.
 - d) Ein alveoläres RMS zeichnet sich durch eine typische alveoläre Komponente aus.
 - e) Das botryoide RMS ist eine häufige Variante des embryonalen RMS.
8. Welche Aussage trifft nicht zu: Die Prognose ist v.a. abhängig
 - a) von der Tumorlokalisierung.
 - b) vom Fusionsstatus, wenn ein RMS mit klinisch hohem Risiko vorliegt.
 - c) vom histologischen Subtyp.
 - d) vom Alter der Patient:innen.
 - e) von der Metastasierung.
9. Welche Aussage zur Diagnostik von RMS ist nicht richtig?
 - a) Bei Verdacht auf ein RMS sollte eine Überweisung in ein spezialisiertes Zentrum erfolgen.
 - b) Die Behandlung erfordert ein multidisziplinäres Team mit Expertise in der Krebstherapie von Kindern.
 - c) Eine Biopsie ist für die Diagnosesicherung notwendig.
 - d) Eine diagnostische Lumbalpunktion muss stets erfolgen.
 - e) Aus einem auffälligen Lymphknoten sollte ebenfalls Gewebe entnommen werden.
10. Welche Aussage zur Therapie und zum Überleben ist richtig?
 - a) Insbesondere Kinder > 10 Jahre mit Metastasen haben eine schlechte Prognose.
 - b) Bei etwa der Hälfte der Patient:innen kommt es im ersten Jahr nach der Diagnosestellung zu einem Rezidiv.
 - c) Unter Cyclophosphamid wird ein besseres Outcome als unter Ifosfamid erwartet.
 - d) Bis zu 70% der Patient:innen mit lokalisierten Tumoren mit niedrigem Risiko können geheilt werden.
 - e) Bei Patient:innen mit Metastasen beträgt die Gesamtüberlebensrate 30%.

Neoadjuvante Kombination von Cisplatin-Therapie mit Pembrolizumab bei muskelinvasivem Blasenkarzinom

H. Rexer¹, Prof. Dr. J. Bedke², Prof. Dr. C.-H. Ohlmann³.

Eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III zur Beurteilung der perioperativen Anwendung von Pembrolizumab (MK-3475) + neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich mit perioperativem Placebo + neoadjuvanter Chemotherapie bei Teilnehmern mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (MIBC), für die eine Behandlung mit Cisplatin infrage kommt (KEYNOTE-866) – AB 70/19 der AUO.

Für Patienten mit MIBC stellt derzeit die neoadjuvante Cisplatin-basierte Therapie gefolgt von einer radikalen Zystektomie den Therapiestandard dar. Dabei haben Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Blasenkarzinom (pT3/T4a) nach radikaler Zystektomie ein hohes Rezidivrisiko. Die vorliegende Studie soll prüfen, ob die Kombination der Cisplatin-basierten Chemotherapie mit Pembrolizumab eine Verbesserung der Effektivität der neoadjuvanten Therapie ergibt.

Dazu erhalten die Patienten in der 2-armigen Studie folgende Therapien nach einer 1:1-Randomisation:

In **Arm A** wird neoadjuvant die Chemotherapie Gemcitabin/Cisplatin über 4 Zyklen alle 3 Wochen kombiniert mit 200 mg Pembrolizumab,

ebenfalls alle 3 Wochen über 4 Zyklen. Außerdem werden postoperativ 13 Zyklen 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen verabreicht.

In **Arm B** wird die in Arm A beschriebene Chemotherapie aus Gemcitabin/Cisplatin in gleicher Weise verabreicht, allerdings kombiniert mit einer Placebo-Gabe wie oben beschrieben (4 Zyklen, 3-wöchig). Placebo wird auch postoperativ alle 3 Wochen über 13 Zyklen verabreicht, sodass eine Doppelverblindung erreicht wird.

Primäres Ziel der Studie ist die Rate kompletter pathologischer Remissionen (pCR-Rate) nach zentraler Befundung und der Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS), beides jeweils ausgewertet für Patienten mit einem PD-L1-Status von CPS (combined positive



Abb. 1: Teilnehmende Prüfzentren.

score) ≥ 10 bzw. für alle Patienten. Sekundäre Studienziele sind das Gesamtüberleben (OS), das krankheitsfreie Überleben (DFS), der Vergleich der Rate pathologischer Tumorschrumpfungen (pathologic downstaging, pDS) sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapiemaßnahmen und Patientenberichtete Ergebnisse (FACT-BI-Cys).

In diese internationale Studie sollen ca. 790 Patienten eingeschlossen werden, davon ca. 18 Patienten in 7 deutschen Zentren (Abb. 1). Kontaktdaten für Patientenzuweisungen finden sich in Tabelle 1. Im Folgenden sind die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien gelistet.

Einschlusskriterien

- Histologisch bestätigtes muskelinvasives Blasenkarzinom (T2-T4aN0M0) mit prädominanter ($\geq 50\%$) Urothelkomponente (weitere Details)
- Keine Metastasierung (N0M0), bestätigt durch Bildgebung und BICR

Ort	Kontaktdaten
Berlin	Prof. Dr. Maria de Santis, Tel.: 030/8445-2575, E-Mail: maria@desantis.cc
Berlin	PD Dr. Stefan Hinz, Tel.: 030/13022-6301, E-Mail: Stefan.Hinz@vivantes.de
Dresden	PD Dr. Stefan Propping, Tel.: 0351/458-17461, E-Mail: stefan.propping@uniklinikum-dresden.de
Erlangen	Prof. Dr. Peter Goebell, Tel.: 09131/822-3178, E-Mail: peter.goebell@uk-erlangen.de
Lübeck	PD Dr. Mario Kramer, Tel.: 0451/500-43601, E-Mail: Mario.Kramer@uksh.de
Magdeburg	Prof. Dr. Martin Schostak, Tel.: 0391/67-15036, E-Mail: martin.schostak@med.ovgu.de
Tübingen	Prof. Dr. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-80349, E-Mail: jens.bedke@med.uni-tuebingen.de

Tab. 1: Teilnehmende Zentren für Patientenzuweisungen.

¹ AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz

² Leiter der klinischen Prüfung, Universitätsklinikum Tübingen, Klinik und Poliklinik für Urologie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen

³ Organgruppensprecher der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin

- Eignung für radikale Zystektomie und Lymphadenektomie
- TUR-B innerhalb von 60 Tagen vor Studieneinschluss für Bewertung der Histologie, Muskelinvasion und PD-L1-Status. Patienten ohne Möglichkeit der PD-L1-Bestimmung werden der Gruppe CPS < 10 zugeordnet
- ECOG-Performance-Status 0-1
- Adäquate Organfunktion
- Alter \geq 18 Jahre
- Patienten (m/w) mit Bereitschaft zur Kontrazeption gemäß Studienprotokoll
- Unterzeichnete Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien

- Bekannte weitere nicht-urethrale Krebserkrankung, die voranschreitet

oder eine Therapie in \leq 3 Jahren vor Randomisation

- Vorherige systemische Therapie des MIBC
- Lymphknoten \geq 15 mm in kurzer Achse in Abdomen oder Becken
- Ungeeignetheit für Cisplatin-Therapie
- Vorherige Therapie mit Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-Substanzen oder Substanzen, die den T-Zell-Rezeptor stimulieren oder ko-inhibieren
- Vorherige Therapie mit Wachstumsfaktoren wie G-CSF oder GM-CSF
- Vorherige systemische Krebstherapie inklusive Prüfmedikation bis zu 3 Jahre vor Randomisation
- Vorherige Strahlentherapie der Blase
- Lebendimpfung innerhalb 30 Tagen vor erster Studienmedikation

Leiter der klinischen Studie (LKP) ist Prof. Dr. Jens Bedke; seine Aufgaben liegen in der medizinischen Durchführung der Studie, der Abwägung von Nutzen-Risiko der Studie, Umsetzung des Prüfplans in ärztlichen Belangen in Deutschland. Er ist Ansprechpartner für Ethikkommission und Behörden in Deutschland und mit zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Sponsor der Studie ist die Merck Sharp & Dohme Corp., One Merck Drive, PO Box 100, Whitehouse Station, NJ 08889-0100, USA. Die Studie ist unter der Nummer **NCT03924856** bei clinicaltrials.gov registriert.

Weitere Details zur Studie unter www.med4u.org/19626

STUDIES OF SPECIAL INTEREST

Atezolizumab + Bevacizumab vs. TACE beim intermediären HCC (ABC-HCC)

Die ABC-HCC-Studie ist eine Arzt-initiierte (Prof. Dr. P. Galle, Mainz), internationale, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, bei der die systemische Therapie mit Atezolizumab + Bevacizumab mit der Standardtherapie TACE (Transarterielle Chemoembolisation) verglichen wird. Es ist geplant, insgesamt 434 Patienten in 10 Ländern (Europa und Asien) einzuschließen. Teilnehmen können Patienten mit multifokalem Leberzellkarzinom (HCC) jenseits der Mailand-Kriterien (BCLC B) und Child-Pugh A, die nicht mittels Resektion, Transplantation oder Ablation kurativ therapierbar sind und keine Kontraindikationen für eine systemische Therapie mit Atezolizumab + Bevacizumab oder TACE aufweisen. Passende Patienten werden 1:1 randomisiert und erhalten Atezolizumab + Bevacizumab oder TACE (cTACE oder DEB-TACE), jeweils so lange, bis Therapieversagen („failure of strategy“) oder ein anderes Kriterium für den Abbruch der Behandlung eingetreten ist (z.B. Patientenwunsch), oder die maximale Behandlungsdauer von 24 Monaten erreicht ist. Die Stratifizierung erfolgt nach Region (westl. Länder + Japan vs. asiatische Länder exkl. Japan), Alpha-Fetoprotein (AFP; < 200 ng/mL vs. \geq 200 ng/mL) und ALBI-Grad (1 vs. 2). Im Screening und alle 8 Wochen in der Behandlungsphase wird eine erneute Bewertung des Ansprechens (CT oder MRT) durchgeführt. Primärer Endpunkt ist die Zeit bis „failure of strategy“ oder Tod, sekundäre Endpunkte sind u.a. Gesamtüberleben, Ansprechrate und progressionsfreies Überleben.

Details zur Studie auf www.med4u.org/19985 (NCT04803994, EudraCT-Nummer: 2020-004210-35)

HCC: Adjuvante Therapie mit Pembrolizumab (KEYNOTE-937)

Die KEYNOTE-937-Studie ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie mit adjuvanten Pembrolizumab (PD-1-Inhibitor). Eingeschlossen werden Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) nach vollständiger chirurgischer Resektion (R0-Resektion) oder kompletter lokaler Ablation des HCC. Die Patienten erhalten für 17 Zyklen (etwa 1 Jahr, q3w) entweder Pembrolizumab 200 mg oder Placebo i.v. in der adjuvanten Situation. Die beiden primären Endpunkte der Studie sind rezidivfreies Überleben (RFS, zentral bewertet) und Gesamtüberleben (OS). Diese Studie wird auch die Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab gegenüber Placebo untersuchen sowie Patientenfragebögen zur Lebensqualität als sekundäre Endpunkte auswerten. Randomisiert werden in der globalen Studie 950 Patienten im Verhältnis 1:1. Stratifiziert wird nach Region (Asien vs. Rest der Welt), vorheriger lokaler Therapie (Resektion vs. Ablation), Rezidiv-Risiko und dem Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP). Durchgeführt wird die Studie an über 200 Zentren, 13 davon in Deutschland.

Details zur Studie auf www.med4u.org/19986 (NCT03867084)

Second- oder Thirdline-Therapie des nicht operablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms

H. Rexer¹, Prof. Dr. M. Retz², Prof. Dr. T. Steiner³.

Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Cabozantinib-Monotherapie bei Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC), die während oder nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Behandlung eine radiologische Tumorprogression hatten (CONTACT-03) – AN 52/20 der AUO.

Für die Secondline-Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten RCC stehen derzeit mehrere Optionen zur Verfügung. Allerdings liegen noch keine Phase-III-Studiendaten zu Therapien nach Versagen von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) in der Firstline-Therapie vor. Die vorliegende Studie soll deshalb in der Zweit- und Drittlinie (nach Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) und ICI) den Einsatz von Cabozantinib kombiniert mit Atezolizumab vs. einer Cabozantinib-Monotherapie nach Versagen einer Checkpoint-Inhibition überprüfen. Aus einer Vorstudie der Phase 1b gibt es Hinweise, dass die Kombination von

Atezolizumab und Cabozantinib gut verträglich und wirksam war, weshalb dieser Behandlungsansatz nun weiter untersucht werden soll.

Die Patienten werden 1:1 randomisiert, dabei wird nach den folgenden Faktoren stratifiziert: IMDC-Risikogruppe (niedrig/mittel/hoch bzw. 0, 1-2 oder 3+); letzte ICI-Therapie (Erstlinie/Zweitlinie) und Histologie (dominierende Klarzell-Komponente ohne sarkomatoide Anteile vs. dominierende Nicht-Klarzell-Komponente ohne sarkomatoide Anteile vs. jegliche sarkomatoide Komponente). In Arm A erhalten die Patienten 1.200 mg

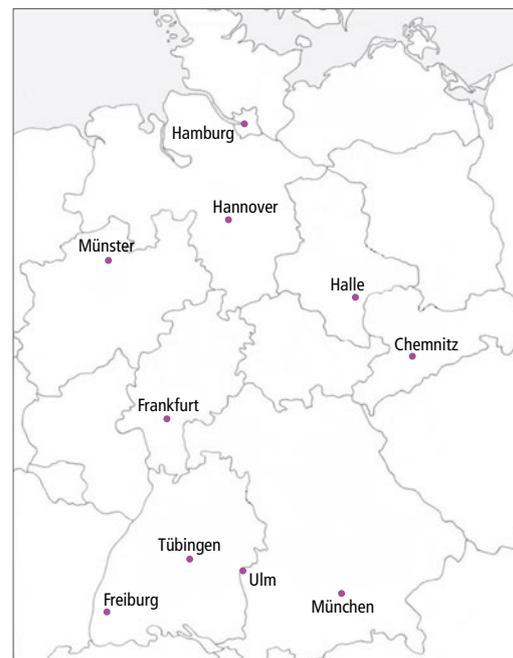


Abb. 1: Teilnehmende Prüfzentren.

Atezolizumab alle 3 Wochen + 60 mg Cabozantinib täglich. Im Kontroll-Arm B wird eine Cabozantinib-Monotherapie von 60 mg täglich verabreicht.

Primäre Ziele der Wirksamkeit sind progressionsfreies Überleben (PFS) nach RECIST 1.1 und unabhängig bewertet sowie Gesamtüberleben (OS). Als sekundäre Ziele werden das PFS (bewertet von den Prüfern) sowie die objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens (beides nach unabhängiger und Prüfer-Bewertung) untersucht.

In diese internationale Studie sollen insgesamt 500 Patienten eingebracht werden. In Deutschland nehmen 10 Zentren an der Studie teil (Abb. 1). Für Patientenzuweisungen nehmen Sie bitte direkt Kontakt mit einem nahegelegenen Zentrum auf (Kontaktdaten s. Tab. 1). Im Folgenden finden Sie eine Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien, anhand derer die prinzipielle Eignung der

Ort	Kontaktdaten
Chemnitz	Dr. Hanjo Belz, Tel.: 0371/430-1701, E-Mail: B.Hanjo@bethanien-sachsen.de
Frankfurt	Dr. Severine Banek, Tel.: 069/7601-80072, E-Mail: Severine.Banek@kgu.de
Freiburg	Dr. Markus Grabbert, Tel.: 0761/270-90030, E-Mail: markus.grabbert@uniklinik-freiburg.de
Halle	Prof. Dr. Florian Seseke, Tel.: 0345/559-1651, E-Mail: Florian.Seseke@Martha-Maria.de
Hamburg	PD Dr. Michael Rink, Tel.: 040/7410-53445, E-Mail: m.rink@uke.de
Hannover	Dr. Philipp Ivanyi, Tel.: 0511/532-4077, E-Mail: Ivanyi.philipp@mh-hannover.de
München	Prof. Dr. Margitta Retz, Tel.: 089/4140-2522, E-Mail: margitta.retz@lrz.tum.de
Münster	Dr. Katrin Schlack, Tel.: 0251/834-4600, E-Mail: Katrin.Schlack@ukmuenster.de
Tübingen	Prof. Dr. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-80349, E-Mail: jens.bedke@med.uni-tuebingen.de
Ulm	Dr. Friedemann Zengerling, Tel.: 0731/500-58153, E-Mail: friedemann.zengerling@uniklinik-ulm.de

Tab. 1: Teilnehmende Zentren für Patientenzuweisungen.

¹ AUO-Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz, AUO@MeckEvidence.de

² Leiterin der klinischen Prüfung (LKP), TU München, Klinikum r. d. I., Urologische Klinik und Poliklinik, Ismaninger Str. 22, 81675 München

³ Organgruppe Nierenzellkarzinom der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin

Patienten für den Studieneinschluss festgestellt werden kann.

Einschlusskriterien

- Histologisch bestätigtes lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes RCC mit Klarzell- oder Nicht-Klarzell-Komponente (nur papillär und unklassifizierbar)
- Nicht-Klarzell-Komponente anderer Subtypen (z.B. chromophobes RCC) ist nicht erlaubt.
- RCC mit sarkomatoiden Merkmalen ist erlaubt.
- Radiologische Krankheitsprogression während oder nach der Behandlung mit ICI bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC in der Erst- oder Zweitlinienbehandlung
- Patienten, die ein ICI-Schema in der Erstlinienbehandlung erhalten haben (z.B. Nivolumab + Ipilimumab, Pembrolizumab + Axitinib, Axitinib + Avelumab)
- Patienten, die ICI als Zweitlinienbehandlung erhalten haben (z.B. TKI firstline und ICI-Schema secondline)
- ICI wird definiert als Anti-PD-L1- oder Anti-PD-1-Antikörper einschließlich Atezolizumab, Avelumab, Pembrolizumab oder Nivolumab. Die Ipilimumab-Monotherapie wird nicht als Anti-PD-L1- oder -PD-1-Therapie angesehen.

- Nur Patienten, bei denen die unmittelbar vorangehende Therapielinie ein ICI war, sind erlaubt (Patienten mit einem Interventionsregime zwischen dem ICI und dem Screeningscreening sind ausgeschlossen)
- Messbare Krankheit nach RECIST v1.1
- Auswertbarer IMDC-Risiko-Score
- Karnofsky-Performance-Score ≥ 70
- Patienten > 18 Jahre zum Zeitpunkt der unterschriebenen Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien

- Behandlung mit Anti-Krebs-Therapie innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung
- Patienten, die Cabozantinib zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Screening erhielten
- Patienten, die mehr als ein Regime von ICI erhielten (z.B. Pembrolizumab und Axitinib firstline und Nivolumab secondline)
- Patienten, die mehr als 2 vorherige Therapielinien in der fortgeschrittenen oder metastasierten Situation erhalten haben
- Patienten, die ICI im adjuvanten Setting erhalten haben (VEGFR-TKI in der Adjuvanz, außer Cabozantinib, ist erlaubt)
- Patienten, die einen „mammalian

target of rapamycin (mTOR)“-Inhibitor in der fortgeschrittenen oder metastasierten Situation erhalten haben

- Symptomatische, unbehandelte oder aktiv progrediente ZNS-Metastasen mit Ausnahmen
- Leptomenigeale Krankheit in der Vorgeschichte
- Moderate bis schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C)
- Anamnese von anderen Malignomen außer dem RCC innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening, mit Ausnahme von Malignomen mit einem vernachlässigbaren Metastasierungs- oder Mortalitätsrisiko (z.B. 5-Jahres-OS-Rate $> 90\%$), wie z.B. adäquat behandelte In-situ-Karzinome der Zervix, nicht-melanotischer Hautkrebs, lokalisiertes Prostatakarzinom, duktales Karzinom in situ oder Uteruskarzinom im Stadium I

Leiterin der klinischen Studie (LKP) in Deutschland ist Prof. Dr. Margitta Retz. Sponsor der Studie ist die Firma Hoffmann-La Roche Ltd, Basel. Die Studie ist unter der Nummer **NCT04338269** bei clinicaltrials.gov registriert.

Weitere Details zur Studie unter www.med4u.org/19997

HEUTE SCHON GEPUNKTET?*

Auf journalonko.de finden Sie regelmäßig aktuelle CME-Fortbildungen.

JOURNAL ONKOLOGIE



CI-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC und Behandlung von Pancoast-Tumoren

Autoren: Dr. rer. nat. Iris Watermann, Prof. Dr. Martin Reck, Stephan Trainer
Zertifiziert bis: 25.05.2022 • CME-Punkte: 3



Prostatakarzinom: Definition des M0CRPC muss neu überdacht werden / Fokale Therapie des lokal begrenzten Stadiums

Autor: PD Dr. Inga Peters, Dr. Pouriya Faraj Tabrizi, Prof. Dr. David Pfister
Zertifiziert bis: 25.05.2022 • CME-Punkte: 3



Aktinische Keratosen

Autorin: Prof. Dr. Dorothee Nashan
Zertifiziert bis: 08.10.2021 • CME-Punkte: 2



Molekulare Klassifikation gastrointestinaler Tumoren

Autorin: Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Zertifiziert bis: 14.09.2021 • CME-Punkte: 2

CME

*Mit automatischer Punkteübermittlung

Wenn Sie online Ihre EFN hinterlegen, werden die erworbenen Punkte automatisch an die Ärztekammer übermittelt. Außer in der Schweiz

Hier finden Sie weitere CME-Fortbildungen
<https://www.journalonko.de/Cmetests>



Klinische Studien: Die urologische Arztpraxis als Prüfzentrum

J. Klier¹, R. Schönfelder¹, R. Eichenauer¹, F. König¹, J. Schröder², E. Hempel³, M. Johannsen¹, C. Doehn¹.

Deutsche Uro-Onkologen (d-uo) haben in den letzten 3 Jahren fast 9.000 Patienten mit einer neu diagnostizierten Tumorerkrankung aus dem urologischen Gebiet in die vereinseigene Datenbank dokumentiert (sog. VERSUS-Studie). Ferner werden von d-uo retrospektive und prospektive Studien zu gezielten Fragestellungen durchgeführt. Der dritte Schwerpunkt betrifft organspezifische Register, die eine ausführliche Analyse der bestimmten Tumorerkrankung erlauben. In Kürze wird das Urothelkarzinom-Register von d-uo aktiviert. Das Prostatakarzinom-Register wird Ende 2021 folgen.

Auch für niedergelassene Ärzte kann es interessant sein, an Studien für neue Arzneimittel (bis hin zur Zulassungsstudie) oder an Studien mit neuen Fragestellungen zu bekannten Arzneimitteln mitzuwirken. Allerdings sind damit einige organisatorische Anforderungen verbunden.

Gesetzliche Vorgaben

Die Durchführung von klinischen Arzneimittelstudien wird durch das Arzneimittelgesetz (AMG) und die Internationalen Leitlinien der *Guten Klinischen Praxis* (ICH-GCP) geregelt [1, 2]. Die Zertifizierung durch eine ICH-GCP-Schulung (Prüfarztschulung) ist Voraussetzung für die Teilnahme als Prüfarzt an klinischen Arzneimittelstudien – so fordern es die Ethikkommissionen aller Ärztekammern. In der Schulung werden rechtliche Grundlagen und Bedeutung der zugrundeliegenden Regularien vermittelt, insbesondere im Hinblick auf Aufgaben und Pflichten des Prüfarztes. Hierzu gehören beispielsweise die ausführliche Information und Aufklärung von Patienten vor Einschluss in die Studie, die sorgfältige Dokumentation der erhobenen Daten, Bedeutung, Dokumentation und Meldung von unerwünschten Ereignissen, Zulassung von Monitoring und Inspektionen durch Studienleitung und Behörden.

Jede Studie muss zuvor vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder – im Falle von Impfstoffen und biomedizinischen

Arzneimitteln – dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) genehmigt sein. Oft finden die klinischen Prüfungen in mehreren Prüfzentren statt, um die notwendige Probandenzahl zu erreichen. Die Hauptverantwortung trägt der Sponsor, d.h. derjenige, der die Studie auf den Weg gebracht und für die Finanzierung gesorgt hat. Bei Multicenterstudien wird ein Leiter der klinischen Prüfung (LKP) benannt. Die meisten Studien werden von pharmazeutischen Unternehmen in die Wege geleitet, aber auch von Prüfarzten selbst initiierte Studien sind möglich (Investigator Initiated Trials, kurz: IIT). Sie können entweder aus öffentlichen Mitteln oder über Stiftungen und Vereine (z.B. d-uo) oder durch die Industrie finanziert werden. Der Sponsor setzt die Prüfarzte ein, die wiederum die Abläufe in den Prüfzentren verantworten. Bei IIT können der LKP und der Sponsor identisch sein.

Welche klinischen Studien gibt es?

Wir unterscheiden bei den klinischen Prüfungen zwischen unterschiedlichen Gruppenvergleichen. Ein kontrollierter Fall-Kontroll-Gruppenvergleich (Phase-I-Studien) mit 20-100 gesunden Probanden dient der Untersuchung von Wirkung und Sicherheit. In den Phase-II-Studien, die meistens 100-500 Probanden umfassen und Wochen bis Monate dauern, geht es oftmals um Dosisfindung und Proof-of-concept-Prüfungen. Dann kommen die Phase-III-Studien. Diese sind

zwingend erforderlich, um die therapeutische Wirksamkeit eines neuen Wirkstoffs bzw. Arzneimittels abzusichern, bevor es zur (indikationsbezogenen) Marktzulassung kommt. Hier werden 1.000-5.000 kranke Probanden mit klar definierten Ein- und Ausschlusskriterien über Monate bis Jahre geprüft.

Ist ein Medikament dann indikationsbezogen zugelassen, werden Phase-IV-Studien, auch sog. NIS (nicht-interventionelle Studien) vom Gesetzgeber gefordert, die Patienten unter Alltagsbedingungen überprüfen, um z.B. seltene Nebenwirkungen identifizieren zu können.

Die allgemeinen Voraussetzungen, die für die Durchführung einer klinischen Prüfung gelten, sind im Arzneimittelgesetz geregelt (§ 40 AMG [1]). Hierzu gehört, dass jede Studie vorab von einer Ethikkommission zustimmend bewertet worden sein muss und alle an der Studie beteiligten Personen die Anforderungen der ICH-GCP-Richtlinie [2] befolgen. Die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Probanden haben Vorrang gegenüber den wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Interessen. Die Anforderungen sind strenger geregelt als in der Routineversorgung. Das

¹ d-uo-Vorstand Geschäftsstelle Berlin, Lepsiusstr. 92, 12165 Berlin

² d-uo-Servicegesellschaft Berlin

³ SMG Forschungsgesellschaft mbH Berlin

Studienprotokoll, in dem der Ablauf – einschließlich der Abbruchkriterien – beschrieben ist, muss eingehalten werden.

Dies bedeutet u.a., dass die beteiligten Ärzte ihre Prüferqualifikation gegenüber den Oberbehörden und der zuständigen Ethikkommission nachweisen müssen. Sie müssen dazu ein gültiges GCP-Zertifikat vorlegen sowie einen Lebenslauf, aus dem die Studienerfahrung hervorgeht. Bei geplanter Versendung von Blut und/oder Blutprodukten oder Gewebeproben ist zusätzlich ein IATA-Zertifikat [3] vorzuweisen. Das Zertifikat ist 24 Monate gültig und kann 3 Monate vor Ablauf ohne Zeitverlust verlängert werden. Nach Ablauf der Gültigkeit ist erneut ein Grundlehrgang zu besuchen. Gleiches gilt für die nicht-ärztlichen Mitglieder der Projektgruppe. Die Auffrischung des GCP-Kurses muss alle 3 Jahre nachgewiesen werden [2].

Die Aufgabenverteilung sollte innerhalb des Studienzentrums klar geregelt sein. Sinnvoll ist es, wenn eine zur Study Nurse weitergebildete Mitarbeiterin (MFA oder Krankenschwester) die Umsetzung von klinischen Prüfungen federführend überwacht und begleitet und bei organisatorischen Fragen der Hauptansprechpartner ist. Auch ist sie für die Erstellung und Einhaltung des Qualitätsmanagements innerhalb der Studienpraxis verantwortlich. Die Studienunterlagen, Labormaterialien und die Prüfmedikation müssen sicher und zugangsbeschränkt aufbewahrt werden. Am besten wird ein separater Raum in der Praxis, in dem auch die Probanden und Studienmonitore empfangen werden, vorgehalten.

Für die Teilnahme an einer Studie können neben den zusätzlichen Einnahmen, die mit dem erhöhten Aufwand gegengerechnet werden müssen, Interesse am wissenschaftlichen

Fortschritt sowie ein breiteres Behandlungsangebot und Marketingeffekte sprechen. Patienten zeigen sich immer wieder begeistert, wenn in ihrer ambulanten Regelversorgung ihr Therapeut auch darüber hinaus Therapiemöglichkeiten eröffnen kann. Aus Sicht des Sponsors, also des Hauptverantwortlichen, ist entscheidend, dass eine Praxis neben den organisatorischen und qualifikatorischen Voraussetzungen über hinreichend viele Patienten verfügt, die die indikationsspezifischen Einschlusskriterien erfüllen.

d-uo hat eine Lösung

Wer all die organisatorischen und juristischen Vorgaben nicht erfüllen möchte oder kann (z.B. Einzelpraxis), kann in der Versorgungsforschung dennoch ein Tätigkeitsfeld finden, in dem er sich an Ethikkommission-geprüften Studienprotokollen beteiligt. Die Ethikkommission beobachtet den Einsatz medizinischer Maßnahmen unter Alltagsbedingungen. Dafür gelten andere Voraussetzungen und Gütekriterien. Dies ist z.B. auf dem Boden von Studien (z.B. VERSUS-Studie) unkompliziert, wie sie durch die gesetzlich vorgeschriebene und für jeden Therapeuten verpflichtende Krebsregistermeldung möglich wäre. In der d-uo-Plattform wird die Krebsregistermeldung genutzt, um eben solche Versorgungsforschungsprojekte Pharma- und Industrie-unabhängig durchzuführen. Der beteiligte Arzt muss lediglich Mitglied in dem Verein d-uo sein und schon kann er auf eine elegante Art und Weise einerseits seiner Dokumentationspflicht gegenüber der Krebsregistermeldung nachkommen und sich andererseits an Versorgungsforschungsprojekten beteiligen, die zusätzlich honoriert werden. Denn führt ein Arzt in seiner Praxis alleine Studien durch, muss er einen Stellvertreter mit vergleichbarer Qualifikation in einer anderen Praxis oder einem Krankenhaus finden. All diese Voraussetzungen entfallen, wenn man

sich über Dokumentationsplattformen wie d-uo an der Versorgungsforschung beteiligen will.

1. Arzneimittelgesetz (AMG) – 12. Novelle. www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf (letzter Zugriff am 04.06.2021).
2. ICH-GCP-V Leitlinien 135/95; VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>
3. IATA-Zertifikat; https://de.wikipedia.org/wiki/International_Air_Transport_Association

Weiterführende Informationen unter: www.d-uo.de

AUTOR

Dr. med. Jörg Klier

UPK Köln
Bernhardstraße 110
50968 Köln

Tel.: 0221/362025
Fax: 0221/362026
E-Mail: Dr.Klier@Urologie-Bayenthal.de



69

d-uo

Deutsche Uro-Onkologen e.V.

Geschäftsstelle
c/o SMG Forschungsgesellschaft mbH
Lepsiusstr. 92
12165 Berlin
Tel.: 030/284450-05
Fax: 030/284450-09
E-Mail: info@smgf.de
Internet: www.d-uo.de



DIGITALISIERUNG & DIVERSITÄT: WAS STEHT AUF DER AGENDA DER JUNGEN GENERATION?

Wie blicken junge Menschen, die im Gesundheitswesen tätig sind, auf die Zukunft? Welche Erwartungen haben sie und welche Veränderungen sind ihnen wichtig? Diese Themen waren Teil des Nachwuchsprogramms auf der diesjährigen DMEA am 27.05.2021. Die Digitalkonferenz ist Treffpunkt für IT-Fachleute, Ärzt:innen, Führungskräfte aus Krankenhaus und Pflege sowie Expert:innen aus Politik und Forschung.

Wie kommt die Gesundheit zur IT und umgekehrt? Max Tischler, Facharzt für Dermatologie und Sprecher des Bündnisses Junge Ärzte (BJÄ), plädierte für „digitale und analoge runde Tische“, an denen nicht nur „etablierte Standespolitiker“, Patient:innen- und IT-Vertreter, sondern auch junge Menschen sitzen sollten. Er erläuterte, warum das für die Planung technologischer Produkte wichtig sein kann: Jugendliche und junge Erwachsene kommunizieren weniger über E-Mail. „Sie machen alles über das Handy, über WhatsApp oder andere Messenger-Dienste,“ so Tischler.

„Es funktioniert nur im Dialog“, bekräftigte Sonja Lohmann, Abteilungsleiterin Produktmanagement beim Praxissoftware-Anbieter medatixx. Sie betonte, dass in der Software-Entwicklung „Requirements Engineering“, also die Einbindung aller Beteiligten, mittlerweile Standard sei. Tatsächlich bedeute dies am Anfang viel Aufwand – „am Ende aber auch wieder wenig Aufwand, weil man gute Lösungen schafft“.

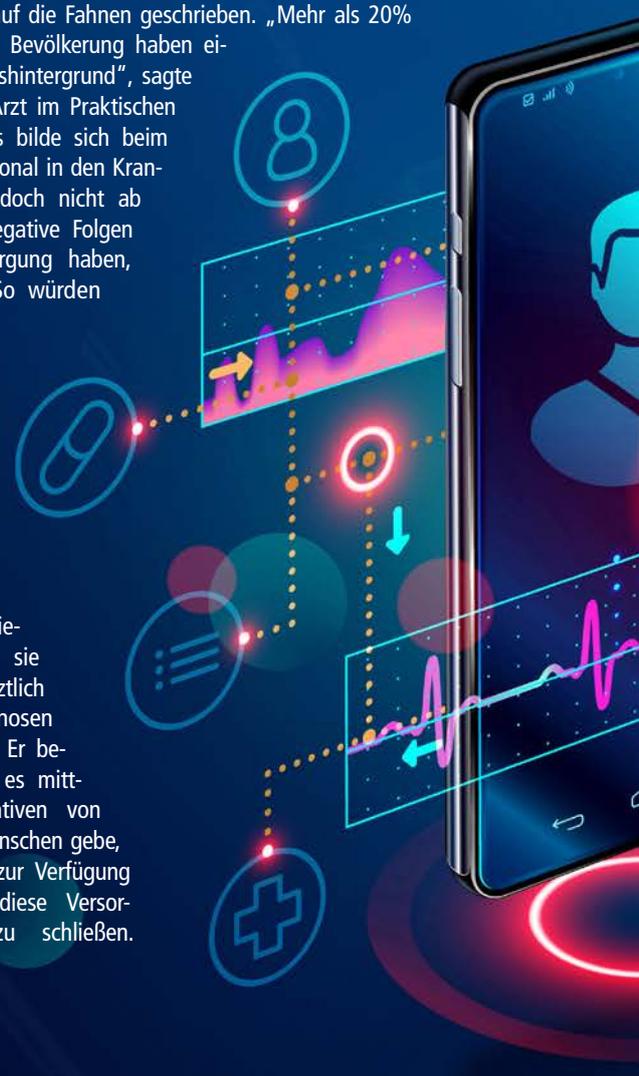
Tischler arbeitet in einer dermatologischen Gemeinschaftspraxis in Dortmund. Er sei gespannt auf das elektronische Rezept, das auch auf Patient:innenseite „ein bisschen Mitarbeit“ erfordere, sagte er. Reibungslos werde die Einführung im Alltag, „der ja eng getaktet ist“, vermutlich nicht ablaufen. Aber auch Ärzt:innen müssten bei der Digitalisierung viel stärker mitgenommen werden, betonte Dr. Philipp Stachwitz vom health innovation hub des Bundesgesundheitsministeriums. Dazu gehöre auch die Vergütung, da die Umstellung Zeit erfordere, in der kein Geld verdient werden könne. Die wichtigste Fähigkeit der nächsten Generation von Ärzt:innen sei die Kommunikation, sagte er. „Wir brauchen Übersetzerinnen und Übersetzer, die Medizin verstehen, aber eben auch die Technologie, und zwischen diesen beiden Welten vermitteln.“

Der Journalist Martin U. Müller vom SPIEGEL zeigte sich enttäuscht. „Wir sind alle mit riesigem Optimismus um 2010, 2012 gestartet.

Heute bin ich etwas ernüchterter und glaube, dass wir es in den nächsten 5 Jahren nicht furchtbar weiter entwickelt haben werden.“ Er kritisierte darüber hinaus das Verständnis von digitaler Medizin. „Für mich ist das weniger eine App oder eine digitale Sprechstunde. Das sind nur Hilfsmittel. Für mich ist digitale Medizin etwas Grundsätzliches, nämlich, dass mit ihr bestimmte Krankheiten viel besser behandelt und erkannt werden können, als ein Mensch dies vermag.“

Bunt im Gesundheitswesen: Mehr Vielfalt in der Versorgung

Mehr Diversität im Gesundheitswesen hat sich die Initiative „Hashtag Gesundheit“ auf die Fahnen geschrieben. „Mehr als 20% der deutschen Bevölkerung haben einen Migrationshintergrund“, sagte Ali Kadhum, Arzt im Praktischen Jahr (PJ). Dies bilde sich beim ärztlichen Personal in den Krankenhäusern jedoch nicht ab und könne negative Folgen für die Versorgung haben, so Kadhum. So würden Dermatolog:innen Erkrankungen nur an weißer Haut lernen. Wie sich diese auf schwarzer Haut manifestieren, wüssten sie nicht, was letztlich zu Fehldiagnosen führen könne. Er berichtete, dass es mittlerweile Initiativen von schwarzen Menschen gebe, die Manuals zur Verfügung stellen, um diese Versorgungslücke zu schließen.



„Viele deutsche Ärztinnen und Ärzte sind nicht genug sensibilisiert“, kritisierte er. Von älteren Personen in Führungspositionen wünsche er sich „genug Sensibilität, um zu verstehen, dass es andere Lebensrealitäten gibt“, und dass man deren Vertreter:innen auch zu Wort kommen lassen sollte.

Dass mehr Diversität dazu beitragen kann, ein effizienteres und patient:innenorientierteres Gesundheitswesen zu schaffen, davon ist auch Alinda Reimer überzeugt. Dabei gehe es nicht um „mangelnde Empathiefähigkeit oder gar Böswilligkeit von Personen in Entscheidungspositionen“, sondern um fehlende Perspektiven. Auch sie setzt auf die junge Generation, weil „die Akzeptanz von Minderheiten und Menschen, die anders sind als man selbst, für Jugendliche heute selbstverständlicher ist.“

„All das, was wir in Hörsälen, Operationssälen, auf Stationen und in Arztpraxen sehen, ist ein sehr buntes, diverses Feld“, konstatierte Prof. Dr. Jan-Marc Hodek, Gesundheitsökonom an der Hochschule Ravensburg-Weingarten. Auch er beobachtet Schiefen. „Obwohl Frauen in Gesundheitsberufen dominieren, führen die Männer den Laden an“, so Hodek. Allerdings gebe es kaum Daten zu einer diverseren Gesundheitsversorgung, berichtete er und verband dies mit einem Aufruf zu mehr Forschung. „Wenn man etwas fordert und auch politisch durchsetzen will, sollte man dies studien- und wissenschaftsbasiert unterfüttern.“

Anne Krampe-Scheidler

Quelle: DMEA Digitalkonferenz, 27.05.2021

CHRONISCH ELEKTRONISCH? DAS E-REZEPT – SEINE ANHÄNGER, SEINE KRITIKER

Die Testphase läuft, ab 2022 soll es dann für alle verpflichtend sein: das E-Rezept (elektronisches Rezept). Und wie immer, wenn es um Digitalisierung geht, besonders um die Digitalisierung der Medizin, stehen sich haufenweise Akteur:innen unversöhnlich gegenüber. Dezentraler versus zentraler Ansatz! Verlässlichkeit versus Flexibilität! Investitionskosten versus Einsparpotenzial! An allem ist ein bisschen was dran, jeder hat ein wenig recht, aber wie es sich entwickeln wird, das E-Rezept, weiß keiner so genau. JOURNAL ONKOLOGIE versucht eine Prognose.

Modellregion Berlin-Brandenburg

Am 1. Juli 2021 ging das E-Rezept in die Testphase. In der Modellregion Berlin-Brandenburg sollen praktische Erkenntnisse gesammelt und der ein oder andere Stolperstein aus dem Weg geräumt werden, bevor das E-Rezept beim großen Take-off im 4. Quartal des Jahres bundesweit eingeführt und ab 1. Januar 2022 bundesweit verpflichtend wird. Zunächst wird nur das rosafarbene Rezept für verschreibungspflichtige Medikamente als E-Rezept umgesetzt.

Vom Papier auf den Speicherchip

Es bildet das Pendant zur klassischen papiergebundenen Verschreibung von Arznei- und Heilmitteln. Die verschreibenden Ärzt:innen binden

die Informationen dabei auf ein Trägermedium oder ein zentrales Informationssystem. Die Partner im Gesundheitssystem können die Informationen auslesen und weiterverarbeiten. Ziel ist es, den gesamten Prozess von der Verschreibung über die Einlösung bis zur Abrechnung des Rezepts schneller, flexibler, kosteneffizienter und sicherer zu gestalten. Aber kann das gelingen?

Schneller als Papier?

Was die Geschwindigkeit angeht, dürften kaum Zweifel bestehen: Das E-Rezept birgt mit Sicherheit ein großes Potenzial, sämtliche Prozesse zu beschleunigen – nicht nur abstrakt-theoretisch, sondern ganz konkret. So entfällt die Zeit, das Rezept auszudrucken und per Hand zu unterschreiben. Arzneimittel werden noch während der Prozess der Verschreibung in Gange ist, elektronisch bestellt. Bei der Online-Bestellung wird das Rezept unmittelbar zugesendet. Der Abrechnungsprozess mit der Krankenkasse wird beschleunigt, weil der Beleg direkt elektronisch eingereicht wird. Das Rezept wird binnen Minuten versendet, die 1-Tages-Untergrenze durch die Post entfällt.

Mehr Flexibilität?

Die höhere Geschwindigkeit mündet natürlich auch in mehr Flexibilität als sie die papiergebundene Version bietet. Das alte mephestophelische



Credo des „Denn, was man schwarz auf weiß besitzt / Kann man getrost nach Hause tragen“ ist überholt, zumindest mangelt es an der Möglichkeit, das Schwarze aktuell zu halten, muss doch beim Papierrezept dafür ein neues ausgestellt werden. Sein elektronisches Pendant hingegen kann jederzeit kurzfristig aktualisiert werden. Auch eine Zu- oder Nachbestellung ist auf dem digitalen Weg viel leichter zu verwirklichen.

Ist das E-Rezept günstiger?

Klingt also erstmal gut, aber was bedeutet dieses „Höher-schneller-weiter“ für die Kosten? Auf den ersten Blick eine enorme Senkung. Bei der Abrechnung mit den Krankenkassen wird eingespart, Portokosten für das Anfordern des Rezepts, den Versand und die Leistungsabrechnung fallen bequemerweise weg, genauso wie die Ausgaben für die Archivierung der Papierbelege. Außerdem spart man sich künftig – so zumindest in der Theorie – die Kosten für den Rezeptbetrug. Dem stehen aber gewaltige Investitionskosten gegenüber, die Ärzt:innen, Krankenkassen und Apotheker:innen erst einmal aufbringen müssen. Unterm Strich bedeutet das: Eines Tages wird es sich rechnen, aber bis dahin wird es noch geraume Zeit dauern.

Ist das E-Rezept sicher?

Und dann führt die Thematik natürlich unweigerlich zur Frage, wie es denn um den Datenschutz stehe. Schließlich handelt es sich um hochsensible Daten. Spätestens seit der Versandgigant Amazon angekündigt hat, Lizenzen erwerben zu wollen, stehen Datenschützer auf dem Plan und fordern Nachbesserungen.

Die gematik GmbH will die Daten verschlüsselt auf den Servern der Telematikinfrastruktur speichern. Die Daten sollen nur durch den QR-Code auf dem E-Rezept lesbar sein. Was in der Theorie nach einer Lösung gilt, wurde bereits 2019 vom CCC (Chaos Computer Club) ad absurdum geführt. Den Sicherheitsforscher:innen gelang es nach eigenen Angaben ohne größere Hindernisse, das System zu infiltrieren und gültige Praxisausweise und Gesundheitskarten zu erstellen. Eine Ende-zu-Ende-Verschlüsselung wird es trotzdem nicht geben. Auch hat die DSK (Datenschutzaufsichtsbehörde des Bundes und der Länder) eine eindeutige gesetzliche Regelung für die Verantwortlichkeit der gematik GmbH gefordert, ohne Erfolg. Im Klartext bedeutet das: Wenn etwas schiefgeht, kann niemand zur Verantwortung gezogen werden.

Wie funktioniert das E-Rezept?

Es gibt also noch reichlich Nachbesserungsbedarf, das E-Rezept bietet aber hinsichtlich Schnelligkeit und Flexibilität eindeutige Vorteile. Bleibt die Frage, wie es sich auf Ihren Alltag auswirken wird.

Vom Ausstellen über das Einlösen bis zur Abrechnung

Künftig sollen Sie mit Ihrer Praxissoftware ein E-Rezept ausstellen können. Die Signatur wird elektronisch erstellt und in der Telematikinfrastruktur – den Anschluss sollten Sie seit September 2019 besitzen – verschlüsselt. Ihr Patient kann entscheiden, ob er sein Rezept auf seinem Smartphone oder ausgedruckt erhalten möchte. In der Apotheke wird der QR-Code ausgelesen. Von dort gelangen die Informationen über ein Rechenzentrum an die Krankenkasse. Treten Probleme auf,

wenden Sie sich an die gematik GmbH. Aber Vorsicht: Die juristische Verantwortung ist (noch) nicht geklärt! Achten Sie also immer darauf, dass Sie alle Vorschriften zum Datenschutz penibel einhalten!

Das Problem mit der Signatur

Um ein E-Rezept auszustellen, müssen Sie jedes Mal eine qualifizierte Signatur vornehmen. Um es für die Ärzt:innen ein wenig komfortabler zu gestalten, sollen mit einer PIN mehrere Dokumente auf einmal signiert werden können. Als Grundgedanke gut, taugt sie aber in der Praxis wenig. Denn, sobald Sie das Sprechzimmer wechseln, um dort ein neues E-Rezept zu signieren, müssen Sie eine erneute Freischaltung vornehmen.

Leider wurde es bislang auch versäumt, daran zu denken, dass Ärzt:innen nicht nur statisch in ihren Praxen sitzen, sondern hin und wieder auch mobil sind. Bei mobilen Kartenterminals stößt das System an seine Grenzen. Beim Hausbesuch oder im Krankenwagen können die Datensätze nicht gelesen werden.

Das Problem mit dem eHBA

Damit Sie in den Genuss der Komfort-Signatur kommen, brauchen Sie aber zuallererst einen E-Arzttausweis (eHBA). An den zu kommen, scheint eine eigene Kunstform zu werden – mit Lieferzeiten von 8 bis 10 Wochen, einem äußerst komplexen und widersprüchlichen System zur Freischaltung und massiv überlaufenden Hotlines bei den Kartenerausgebern, ist der Antrag für Ihren Ausweis ein Punkt auf Ihrer To-do-Liste, den Sie baldmöglichst angehen sollten.

Wird das E-Rezept funktionieren?

Was wird das also nun mit dem E-Rezept – ein weiterer wichtiger Schritt in Richtung kompletter Digitalisierung des Gesundheitswesens oder ein totaler Reinfall, der den Alltag von Ärzt:innen, Patient:innen und Krankenkassen ins Chaos stürzen wird?

Die Antwort liegt irgendwo in der Mitte. Im Lichte der massiven Überlastung, die durch die Corona-Pandemie entstanden ist, hätte es sicherlich bessere Zeitpunkte gegeben, ein vergleichsweise reibungslos funktionierendes System auf den Kopf zu stellen. Auch weil schon im Frühjahr 2020 selbst dem größten Optimisten klar war, dass SARS-CoV-2 seine viralen Klauen noch für lange Zeit in das deutsche Gesundheitssystem schlagen würde, hätte Jens Spahn mit ein wenig mehr Umsicht die Einführung vertagen können.

Da die angerollte Maschinerie nun einmal nicht mehr zu stoppen ist, heißt es „Augen zu und durch!“. Bis alles ohne Probleme funktioniert, wird es sicherlich einige Ärgernisse zu überwinden gelten, vor allem in Hinblick auf die Praktikabilität des Systems. Dass eine Modellregion zunächst eine Testphase durchläuft, war eine kluge Idee, wie schnell die daraus gewonnenen Erkenntnisse dann auch umgesetzt werden, steht auf einem anderen Blatt.

Da das E-Rezept aber so oder so kommen wird, die Einführung nicht mehr aufzuhalten ist und die holprige Initialphase auf alle Beteiligten zukommt – kurz, weil die Digitalisierung des Gesundheitswesens längst chronifiziert ist – sollten Sie dennoch optimistisch bleiben. Gerne auch chronisch.

Susanne Morisch

NETZFUNDE

MEDIZIN & FAKTEN

Frauen leiden seelisch mehr

Bedingt durch die Corona-Pandemie legten **doppelt so viele Frauen** wie Männer 2020 ein **Attest** wegen **psychischer Erkrankung** bei ihrem Arbeitgeber vor. Die am häufigsten gestellte Diagnose waren in diesem Kontext **depressive Episoden**, die bei betroffenen Frauen zu mehr als **40% Fehlzeit im Beruf** führten. Gründe: **Doppelbelastung** durch Familie und Beruf, die bereits vor der Pandemie deutlich höher war als bei Männern, die in **vermehrter psychischer Überbelastung** mündete.

Quelle: Kaufmännische Krankenkasse

FEHLTAGE
2020

♂ 212.000

♀ 417.000

50% der Deutschen verstehen E-Rezept nicht

In Brandenburg startete am **01. Juli 2021** die Testphase des **E-Rezepts**, das im 4. Quartal 2021 bundesweit eingeführt werden und ab dem **01. Januar 2022** für **Ärzte und Apotheken verpflichtend** sein soll. Doch der Patient scheint außen vor: **41,3%** haben noch **nie** etwas vom E-Rezept gehört, und **52,2%** verstehen noch nicht einmal, wie die digitale Verordnung funktioniert.

Quelle: Datapuls 2021 – Patientenbefragung zur Digitalisierung des Gesundheitswesens

In der Aufklärungspflicht sehen die Patienten:

Hausärzte	79,8%
Krankenversicherungen	47,6%
Pharmazeuten	29,7%
Gesundheitsämter	26,7%
Medien	27,3%

FRÜHLING

20,7%

HERBST

12,7%

STERBERATE

COVID-19 in 2020: Sterberate gesunken

Anfang 2020 lag die **Gesamtsterberate** von stationär behandelten **COVID-19-Patienten** in 14 deutschen Universitätskliniken bei **20,7%** und sank dann im Zeitraum Mai bis September auf **12,7%**. Besonders betroffen von **erhöhter Sterblichkeit** waren Patienten höheren Alters mit verschiedenen Komorbiditäten wie beispielsweise Niereninsuffizienz (35,2%), Blutarmut (26%) und Diabetes mellitus (21,1%). Die **Senkung der Gesamtsterblichkeitsrate** – vor allem bei über 60-jährigen Patienten – wird der **kontinuierlichen Optimierung** der COVID-19-Behandlung und der **zunehmenden Erfahrung** der Behandlungsteams zugeschrieben.

Quelle: Medizininformatik-Initiative (MII)

EHA 2021/Erstlinientherapie für nicht-transplantationsgeeignete Patient:innen mit Multiplem Myelom

MAIA-5-Jahres-Daten: OS-Vorteil unter Daratumumab-Rd vs. Rd

Erstmals wurden beim virtuellen Kongress der European Hematology Association (EHA) 2021 Daten zum Gesamtüberleben (OS) für die Kombination Daratumumab (Darzalex®), Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) versus Rd gezeigt [1]. Die in der Late Breaking Session präsentierte Auswertung der MAIA-Studie nach einem medianen Follow-up von 56,2 Monaten untermauert einmal mehr den Stellenwert des CD38-Antikörpers in der Erstlinientherapie der Patient:innen mit Multiplem Myelom (MM), die aufgrund von Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation infrage kommen.

Sterberisiko um 32% reduziert

Die präspezifizierte Interimsanalyse zum OS ergab nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von fast 5 Jahren (56,2 Monate) eine Reduktion des Sterberisikos um 32% im D-Rd-Behandlungsarm gegenüber dem Rd-Arm (Hazard-Ratio (HR) 0,68; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,53-0,86; $p=0,0013$) [1]^a. Das mediane OS war in beiden Armen noch nicht erreicht. Die geschätzte 5-Jahres-OS-Rate lag bei 66% für D-Rd vs. 53% für Rd (Abb. 1) [1]^a.

„Diese Daten sind bemerkenswert: Mit einer Hazard Ratio von 0,68 sind sie nicht nur als statistisches Signal zu werten, sondern dürften auch klinische Relevanz haben, zumal sie bei einer Studienpopulation erzielt wurden, die sehr nah an der Behandlungsrealität ist“, kommentierte Dr. Jens Kiso, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie, Onkologische Schwerpunktpraxis Lübeck, die neuen Ergebnisse.

Medianes PFS mit D-Rd nach 60 Monaten^b noch nicht erreicht

In der randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie wurden 737 Patient:innen eingeschlossen (368 erhielten D-Rd und 369 Rd). 43,5% der Patient:innen waren 75 Jahre und älter [2]. Der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS) war nach median

28 Monaten erreicht worden [2]. Der PFS-Vorteil konnte aufrechterhalten werden: Nach fast 5 Jahren (56,2 Monate) war das Risiko für Progress oder Versterben unter D-Rd um 47% reduziert [1]^a. Das mediane PFS war unter D-Rd nach 60 Monaten^b noch nicht erreicht, unter Rd lag es im Median bei 34,4 Monaten (HR=0,53; 95%-KI: 0,43-0,66; $p<0,0001$). Die geschätzte PFS-Rate nach 5 Jahren lag bei 52,5% unter D-Rd verglichen mit 28,7% unter Rd [1]^a.

Die Gesamtansprechrates (ORR) betrug nach medianem Follow-up

von 56,2 Monaten unter D-Rd 93% vs. 82% unter Rd. Im D-Rd-Arm erreichte zudem die Hälfte (51%) der Patient:innen eine komplette Remission (CR) oder besser (stringentes komplettes Ansprechen (sCR)), unter Rd waren es 30% (Abb. 2) [1]^a.

Wie relevant das Erreichen eines tiefen Ansprechens in der Erstlinientherapie ist, veranschaulichte Kiso anhand retrospektiver Analysen der Mayo Clinic [3, 4]. Die Auswertungen ergaben, dass ein tiefes Ansprechen (CR, sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)) ein wichtiger prognostischer Faktor für

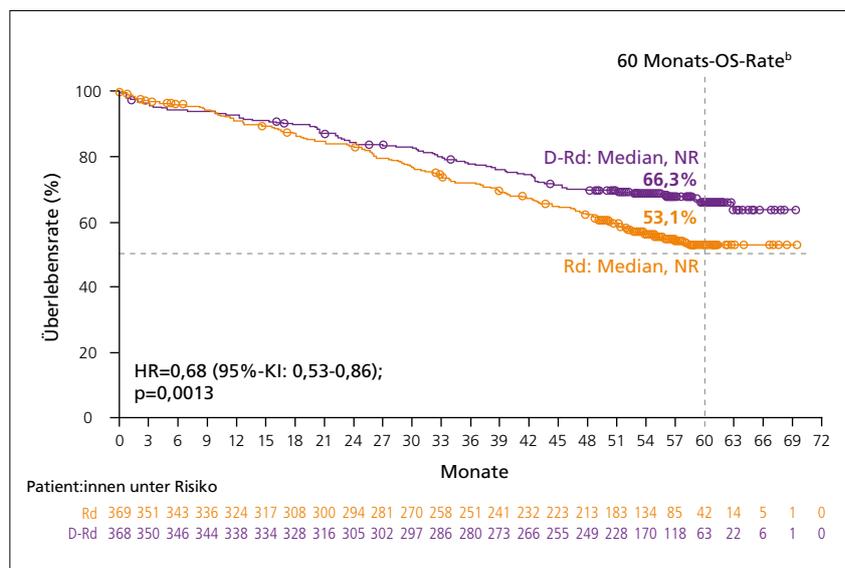


Abb. 1: Gesamtüberleben unter D-Rd und Rd über 60 Monate (mod. nach [1]^{a,b}).

D=Daratumumab, Rd=Lenalidomid + Dexamethason, NR=nicht erreicht, HR=Hazard Ratio, OS=Overall Survival

das Überleben von Patient:innen mit neu diagnostiziertem MM sein kann und mit einem verbesserten Krankheitsprogress und Verbesserungen bezogen auf PFS und OS assoziiert ist [4]. „Man kann nicht aufholen, was man in der ersten Linie verpasst hat. Daher sollte die optimale Behandlungsstrategie zu Anfang genutzt werden“, fasste Kisro zusammen.

Keine neuen Sicherheitssignale

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden keine neuen Sicherheitssignale unter der Therapie mit D-Rd beobachtet. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 oder 4 waren Neutropenie (D-Rd: 54%; Rd: 37%), Pneumonie (D-Rd: 19%; Rd: 11%), Anämie (D-Rd: 17%; Rd: 22%) und Lymphopenie (D-Rd: 16%; Rd: 11%) [1]^a.

„Wie die Autoren der MAIA-Studie betonten, stützt das beobachtete Nutzen-Risiko-Profil von D-Rd die Anwendung dieses Therapieregimes. Dies unterstreicht für mich den auch in der aktuellen ESMO-Leitlinie (Stand 02/2021) empfohlenen Einsatz der Kombination D-Rd als Standardtherapie in der ersten Linie nicht-transplantationsgeeigneter Myelom-Patienten [5]“, so Kisros Fazit.

Daratumumab s.c. – Zeitersparnis unter Alltagsbedingungen

Daratumumab ist der erste CD38-Antikörper, der als subkutane (s.c.) Injektion beim MM zugelassen wurde [6]. Die subkutane Gabe zeigte in den zulassungsrelevanten Studien eine vergleichbare Wirksamkeit, sowohl als Monotherapie als auch in zugelassenen Kombinationen gegenüber der intravenösen Darreichungsform [7, 8]^f. Zudem war die Rate infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) unter Daratumumab s.c. geringer als unter i.v. (12,7% vs. 34,5% [9]) und die Verabreichungsdauer verkürzte sich [6]. Beim EHA-Kongress präsentierte Real-World-Daten untermauern den Nutzen von Daratumumab s.c. unter Alltagsbedingungen [10]^g. Die Auswertung ergab für Daratumumab s.c. eine um 2,4 bis 3,4 Stunden verkürzte

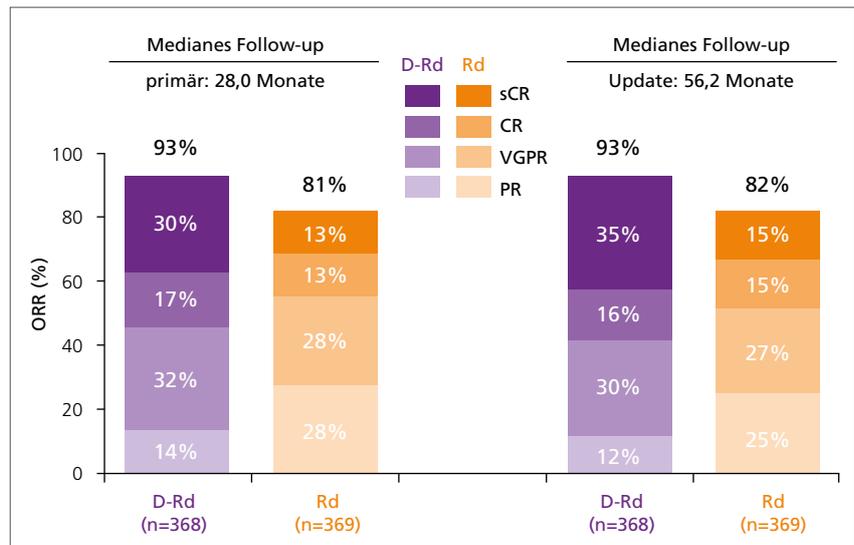


Abb. 2: Gesamtansprechen (ORR) unter D-Rd und Rd nach medianem Follow-up von 56,2 Monaten (mod. nach [1]^a). D=Daratumumab, Rd=Lenalidomid + Dexamethason, CR=komplette Remission, sCR=stringentes komplettes Ansprechen, VGPR=sehr gutes partielles Ansprechen, PR=partielle Remission

Verabreichungsdauer^d im Vergleich zu Daratumumab i.v. [10]^e. Die mediane Beobachtungszeit sank von der 1. bis zur 3. Dosis um 3,0 Stunden (70%) bei Patient:innen, die von Anfang an mit Daratumumab s.c. behandelt wurden und um 2,8 Stunden (82%) bei Studienteilnehmer:innen, die von der i.v.-Verabreichung auf s.c. gewechselt hatten [10]^e. Bei Patient:innen nach Wechsel von i.v. auf s.c. lag die Rate verabreichungsbedingter Reaktionen bei der 1. Dosis bei 1,4%; bei Dosis 2 und 3 jeweils bei 0% [10]^e.

Fazit für die Praxis

Nach fast 5 Jahren Nachbeobachtungszeit der MAIA-Studie konnte erstmals ein OS-Signal zugunsten von D-Rd verzeichnet werden. Der PFS-Vorteil von D-Rd vs. Rd wurde über 56,2 Monate aufrechterhalten. Diese Ergebnisse untermauern den Einsatz von D-Rd in der Erstlinientherapie nicht-transplantationsgeeigneter Myelom-Patient:innen als einen neuen Therapiestandard [1].

Mit freundlicher Unterstützung der Janssen-Cilag GmbH

^a Die hier dargestellten Daten stammen aus einer beim EHA 2021 vorgestellten Präsentation der MAIA-Studie mit einem medianen Follow-up von 56,2 Monaten [1].

^b Es handelt sich um eine Kaplan-Meier-Schätzung. Das mediane Follow-up betrug 56,2 Monate [1].

^c Im Falle der Kombinationstherapie handelt es sich um einen indirekten Vergleich der Ergebnisse der PLEIADES-Studie mit den entsprechenden Studienergebnissen der Darzalex®-i.v.-haltigen Kombinationen (DVMP und D-Rd) [8].

^d Verabreichungsdauer definiert als Zeitraum vom Betreten des Behandlungsraumes bis zum Ende der Applikation oder des Check-outs (je nachdem, was zuletzt auftrat), inkl. Beobachtungszeit.

^e Die hier dargestellten Daten, die beim EHA 2021 in einem Poster vorgestellt wurden, stammen von Patient:innen ≥ 18 Jahre und einem ICD-9/10 Diagnose-Code eines Multiplen Myeloms, die zwischen dem 17. April 2017 und 31. Dezember 2020 eine initiale Behandlung mit Darzalex® erhielten. Die Identifikation erfolgte mittels der Datenbank elektronischer Patientenakten der Mayo Clinic [10].

1. Facon T et al. EHA 2021, Abstract und Oral Presentation #LB1901.
2. Facon T et al. N Engl J Med 2019;380:2104-15.
3. Tandon N et al. Blood Adv 2019;3(5):744-50.
4. Tandon N et al. Blood 2017;130(Supplement 1):3030.
5. Dimopoulos MA et al. Ann Oncol 2021;32:309-22.
6. Aktuelle Fachinformation DARZALEX® 1.800 mg Injektionslösung.
7. Mateos MV et al. Lancet Haematol 2020;7(5):e370-e380.
8. Chari A et al. ASH 2019, Poster #3152.
9. Usmani SZ et al. ASH 2019, Poster #1865.
10. Soefje S et al. EHA 2021; Abstract #EP1051.

Fortgeschrittenes SCCHN

Real-World-Daten bestätigen erneut: Nivolumab überzeugt auch im Versorgungsalltag

Aktuelle Daten der nicht-interventionellen Studie (NIS) HANNA zeigen abermals, dass ein breites Spektrum von Patienten mit einem rezidivierten oder metastasierten plattenepithelialen Kopf-Hals-Tumor (R/M SCCHN) mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab (Opdivo®) in der Versorgungsroutine die Chance auf ein längeres Gesamtüberleben (OS) hat [1]. Die auf der jüngsten Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (DGHNO) vorgestellten Ergebnisse deuten zudem an, dass Nivolumab bei R/M SCCHN unabhängig vom Zeitpunkt des Progresses unter der platinbasierten Vortherapie und unabhängig von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen wirksam sein kann.

Seit Mai 2017 werden in der NIS HANNA die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei einem breiten Patientenspektrum mit R/M SCCHN im deutschen Praxisalltag untersucht [1]. Dieses Immuntherapeutikum wurde im April 2017 als Monotherapie zur Behandlung des R/M SCCHN bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Vortherapie (etwa einer Radiochemotherapie) zugelassen [2]. Damit steht die immunonkologische Therapie mit Nivolumab mittlerweile für 8 onkologische Entitäten zur Verfügung. Allein in Deutschland wurden über alle zugelassenen Indikationen hinweg mittlerweile mehr als 50.000 Patienten

mit Nivolumab behandelt [3]. Die Zulassung von Nivolumab für fortgeschrittene SCCHN basierte auf der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab in der Phase-III-Studie CheckMate 141 [4, 5]. Ende letzten Jahres erhielt Nivolumab als einziger Wirkstoff für R/M SCCHN unabhängig vom PD-L1-Status der Patienten den höchsten Empfehlungsgrad 5 (MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale) 5) von der European Society for Medical Oncology (ESMO) [6]. Hierzulande erkrankten 2016 insgesamt 17.540 Menschen neu an einem SCCHN [7]. Im weit fortgeschrittenen Stadium hat das SCCHN eine äußerst schlechte Prognose [8].

NIS HANNA – überzeugendes OS

Real-Life-Studien sind eine wichtige Ergänzung für den Versorgungsalltag, da Zulassungsstudien mit ihren strengen Ein- und Ausschlusskriterien oft nur bedingt den klinischen Alltag abbilden. Um die Effektivität und Sicherheit von Nivolumab unter Real-World-Bedingungen zu untersuchen und weitere Erkenntnisse zum Einsatz der Substanz zu erhalten, wird die prospektive, multizentrische NIS HANNA an 56 Zentren in Deutschland durchgeführt. Bis September 2020 wurden 414 Patienten zulassungsgemäß mit Nivolumab behandelt [1]. Im Vergleich zu den Patienten der Studie CheckMate 141 waren die Patienten in der NIS HANNA älter (Durchschnittsalter 63 bzw. 59 Jahre) und häufiger in einem schlechten Allgemeinzustand mit einem ECOG-Performance-Status (ECOG-PS) von ≥ 2 (31,4% bzw. 0,4%) [1, 4, 5]. Zudem wurden in HANNA auch Patienten mit einem späten Progress unter Platin (≥ 6 Monate) bzw. mit Hirnmetastasen eingeschlossen [1].

Die nun vorliegende Interimsanalyse der NIS HANNA nach einem medianen Follow-up von 18,5 Monaten bestätigt die Ergebnisse der Zulassungsstudie CheckMate 141: Die 1-Jahres-Überlebensrate im klinischen Alltag betrug 45% (34% in CheckMate 141) und das mediane Gesamtüberleben

76

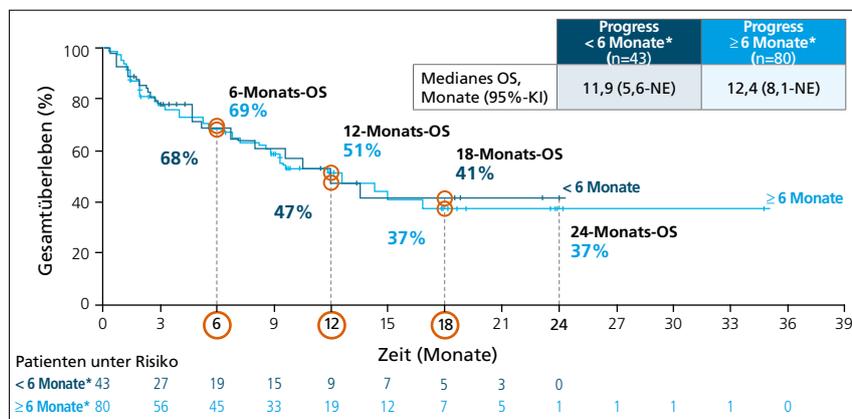


Abb. 1: NIS HANNA: OS unter Nivolumab als Erstlinientherapie nach Progresszeitpunkt (mod. nach [1]). KI=Konfidenzintervall, OS=Gesamtüberleben, NE=nicht erreicht, *Progress < 6 Monate oder ≥ 6 Monate nach einer platinbasierten Therapie im lokal fortgeschrittenen Stadium

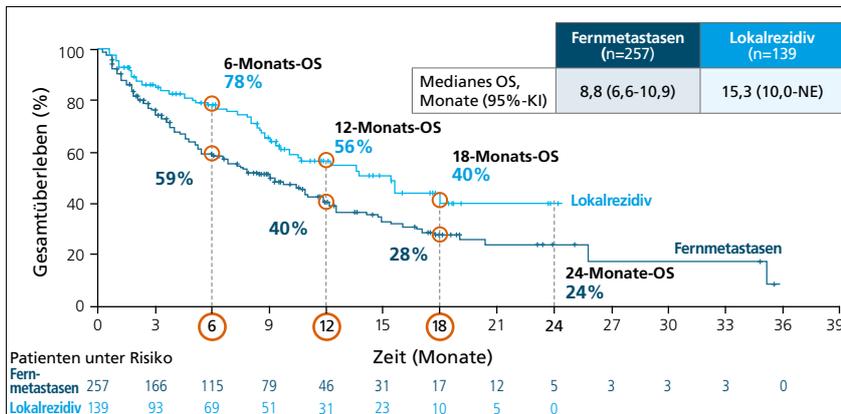


Abb. 2: NIS HANNA: OS unter Nivolumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit Lokalrezidiv vs. Fernmetastasen (mod. nach [1]). KI=Konfidenzintervall, OS=Gesamtüberleben, NE=nicht erreicht

(mOS) 10,4 Monate (7,7 Monate in CheckMate 141) [1, 5]. Auch bei Patienten, die Nivolumab in der Erstlinie nach platinbasierter Vortherapie erhielten (29,7%), bestätigte die NIS HANNA die OS-Ergebnisse aus CheckMate 141: Die 1-Jahres-OS-Wahrscheinlichkeit betrug 50% und das mOS 11,9 Monate [1].

Zeitpunkt des Rezidivs ohne Einfluss

Unter den Real-Life-Bedingungen zeigte sich, dass Nivolumab als Erstlinie nach platinbasierter Vortherapie unabhängig vom Zeitpunkt des Progresses wirksam war: Bei einem Progress innerhalb von < 6 Monaten lebten die Patienten unter Nivolumab im Median noch 11,9 Monate und bei ≥ 6 Monaten noch 12,4 Monate (Abb. 1) [1].

Neue Erkenntnisse zur Prognose

Erstmals können aufgrund der Daten der NIS HANNA Rückschlüsse gezogen werden, ob sich Metastasierung und

Komorbiditäten auf die Wirksamkeit von Nivolumab auswirken. Die Ergebnisse liefern Hinweise, dass Nivolumab bei unterschiedlicher Metastasierung und trotz bestehender Komorbiditäten eingesetzt werden kann. Patienten mit einem Lokalrezidiv erzielten deutlich bessere OS-Ergebnisse (1-Jahres-OS 56%, mOS 15,3 Monate) als Patienten mit Fernmetastasen (1-Jahres-OS 40%, mOS 8,8 Monate) (Abb. 2) [1].

Beim Vorliegen von Weichteilmetastasen (1-Jahres-OS 44%, mOS 10,3 Monate) war das OS tendenziell höher als bei Patienten mit Knochenmetastasen (1-Jahres-OS 24%, mOS 4,7 Monate). Zudem scheint das OS nicht durch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (1-Jahres-OS 50%, mOS 11 Monate) oder koronare Herzkrankheiten (1-Jahres-OS 40%, mOS 10,3 Monate) beeinflusst [1].

Im Praxisalltag breit einsetzbar

Eine frühere Subgruppenanalyse der NIS HANNA belegte, dass auch ältere Patienten ($n=83 \geq 70$ Jahre) mit

einem guten OS (mOS 11,0 Monate) von Nivolumab profitieren konnten [9]. Zudem war Nivolumab auch bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS ≥ 2) wirksam (1-Jahres-OS 30%, mOS 7,3 Monate). Die Behandlung mit Nivolumab wurde von den Patienten unter Praxisbedingungen gut vertragen – nur 10,2% der Patienten entwickelten therapiebedingte unerwünschte Ereignisse von Grad 3/4. Das spiegelte sich auch bei der Lebensqualität wider (erhoben anhand der Fragebögen EQ-5D VAS und FACT-HN), die im Verlauf des damaligen Follow-ups von 13,7 Monaten unter Nivolumab konstant blieb [10].

Fazit

Die laufende NIS HANNA bestätigt nicht nur die Wirksamkeit von Nivolumab aus der Zulassungsstudie im Versorgungsalltag der Patienten mit R/M SCCHN. Sie schließt auch bedeutende Erkenntnislücken in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem SCCHN, die in den Zulassungsstudien nicht eingeschlossen oder unterrepräsentiert waren.

Andrea Warpakowski

Mit freundlicher Unterstützung der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

1. Busch C-J et al. 92. & 91. DGNHO-Jahresversammlung 2021, Abstract A-1216.
2. Fachinformation Opdivo®, Stand April 2021.
3. Bristol-Myers Squibb, Data on file.
4. Ferris RL et al. N Engl J Med 2016; 375(19):1856-67.
5. Ferris RL et al. Oral Oncology 2018;81: 45-51.
6. ESMO-MCBS Scorecards. www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards; letzter Zugriff 11. Mai 2021.
7. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.); Berlin, 2019.
8. Lefebvre J-L. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2005;16(Suppl 6):vi7-vi12.
9. Dietz A et al. J Clin Oncol 2020;38 (15_suppl):6532 & Poster.
10. Hahn D et al. Oncol Res Treat 2020;43 (suppl 4):136 & Präsentation.

Die DGHNO-Daten als Video

Noch ausführlichere Daten der NIS HANNA erfahren Sie in einer ePräsentation: QR-Code scannen oder <https://link.b-ms.de/3gHPH21> eingeben. Lassen Sie sich von Prof. Dr. med. Chia-Jung Busch, Greifswald, durch die wichtigsten Ergebnisse – inkl. der neuen Subgruppenanalysen – führen.



Erst Test, dann TKI

Molekulare Testung beim NSCLC: „ganz entscheidend für die Erstlinientherapie“

In der Onkopedia-Leitlinie zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ist es fest verankert [1] und auch die S3-Leitlinien zum NSCLC sprechen sich klar dafür aus [2]. International empfehlen es die European Society for Medical Oncology (ESMO) und ein Expertengremium der American Society of Clinical Oncology (ASCO) zusammen mit Ontario Health (Cancer Care Ontario) ebenfalls: die molekulargenetische Testung von Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC [3, 4].

Chancen für 10.000 NSCLC-Patient:innen...

Schon lange geht es nicht mehr nur darum, ob eine *EGFR*-Mutation vorliegt oder nicht. Bei etwa zwei Drittel aller NSCLC-Patient:innen kann eine onkogene Alteration als Ursache nachgewiesen werden [5]. Für ein Drittel dieser Patient:innen steht eine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung [6].

Damit haben rund 10.000 Patient:innen pro Jahr die Chance auf eine individuell auf ihre Erkrankung zugeschnittene – und in der Regel chemotherapiefreie – Behandlung [5-8]. Damit kann ihre Prognose deutlich verbessert werden – vorausgesetzt, es kann ein molekulargenetischer Marker wie z.B. eine *ALK*-, *ROS1*-, *RET*-, *NTRK*-Fusion oder eine *EGFR*-Mutation nachgewiesen werden.

umfassende Next Generation Sequencing (NGS)-Diagnostik [9]. Eine Testung z.B. auf *ROS1* erfolgt nur bei unter 60% der Patient:innen [9].

„Selbst bei der EGFR-Mutation wird jeder vierte Patient nicht getestet. Das heißt, jeder vierte Patient wird falsch behandelt. Das sind tausende von Lebensjahren pro Jahr, die wir verlieren.“
Prof. Dr. med. Jürgen Wolf, Köln

„Die molekulare Testung hat beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom eine ganz entscheidende Bedeutung für das Planen, insbesondere der Erstlinientherapie.“

Dr. med. Florian Länger, Hannover

... effektiv nutzen

Dem gegenüber steht eine Auswertung des CRISP-Registers: Nur 40,5% der NSCLC-Patient:innen erhalten eine

Dabei empfehlen aufgrund der Vielzahl von molekulargenetischen Markern beim NSCLC die genannten nationalen und internationalen Leitlinien, dass bei NSCLC-Patient:innen am besten und sofern möglich eine Panel-Untersuchung mittels NGS durchgeführt werden sollte [1-4]. Denn so kann gleichzeitig auf alle therapeutisch relevanten Alterationen getestet werden.

78

Aktuellste Empfehlung

Im Februar 2021 hat das Expertengremium von ASCO und OH (CCO) ihre Leitlinien aktualisiert. Es empfiehlt, alle Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC vor Beginn einer Therapie auf potentiell behandelbare molekulargenetische Marker zu testen – und zwar unabhängig vom Raucherstatus [4]. Explizit gemeint sind dabei [4]:

- *EGFR*-Mutation,
- *ALK*-Translokation,
- *ROS1*-Translokation,
- *NTRK*-Fusion,
- *RET*-Translokation,
- *BRAF*^{V600E}-Mutation oder
- *MET*-Mutation

Liegt eine onkogene Alteration vor, wird empfohlen, in der First-Line einen entsprechend zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) einzusetzen [4].

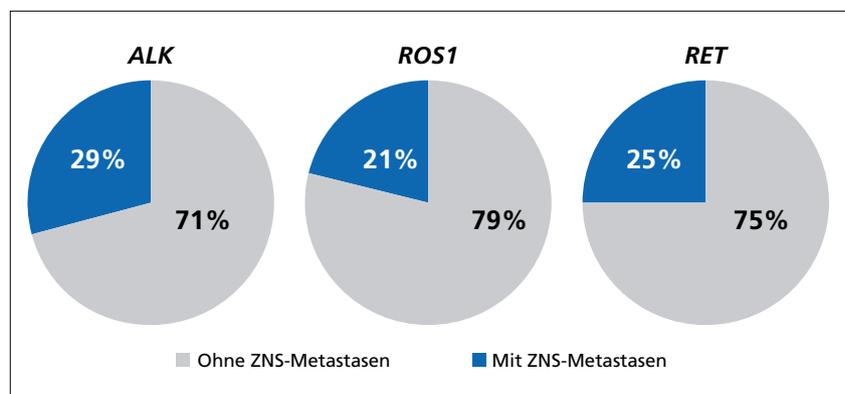


Abb. 1: Patient:innen mit *ALK*-, *ROS1*- und *RET*-Fusions-positivem NSCLC haben ein ähnlich hohes Risiko, bereits bei der Diagnose ZNS-Metastasen aufzuweisen (mod. nach [10-25]).

„Es ist zu erwarten, dass das Spektrum der genetischen Veränderungen immer breiter wird und die Therapieansätze, die man evaluiert, immer vielfältiger. Deswegen macht eine breite Testung mittels NGS definitiv Sinn.“
PD Dr. med. Niels Reinmuth, München-Gauting

ZNS-Metastasen bedenken

Bei vielen NSCLC-Patient:innen, deren Erkrankung auf einer Alteration eines molekulargenetischen Markers beruht, besteht neben der Identifikation noch eine weitere Herausforderung: Beim *ALK*-, *ROS1*- und *RET*-Fusions-positiven NSCLC kommen ZNS-Metastasen verhältnismäßig häufig vor. Nahezu jede:r vierte NSCLC-Patient:in weist bereits bei der Diagnose ZNS-Metastasen auf (Abb. 1) [10-25].

Für die Patient:innen sind ZNS-Metastasen – manifestierte ebenso wie die Angst davor – eine starke Belastung. Zum einen fürchten sie die physischen und psychischen Beeinträchtigungen, die damit einhergehen können, z.B.: Seh- und Sprachstörungen, Krampfanfälle, Verhaltensauffälligkeiten und Wesensveränderungen. Zum anderen verschlechtert eine intrakranielle Metastasierung ihre Prognose deutlich [26].

„Eine Chemotherapie ist zerebral häufig nicht so gut wirksam.“

PD Dr. med. Niels Reinmuth, München-Gauting

Testung: Schlüssel zu systemisch und im ZNS wirksamen Therapien

Mit Alectinib (Alecensa®[▼]) und Entrectinib (Rozlytrek®[▼]) stehen für Patient:innen mit *ALK*-Fusions-positivem bzw. *ROS1*- oder *NTRK*-Fusions-positivem NSCLC zwei zielgerichtete TKI zur Verfügung, die entwickelt wurden, um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden [27, 28]. So kommt es nur bei sehr wenigen Patient:innen zu einem Progress im ZNS [10, 15, 29-34].

Unter Alectinib entwickelten weniger als 5% der *ALK*-Fusions-positiven NSCLC-Patient:innen ohne

Molekulargenetische Testung

Bei Tumorentitäten, für die viele verschiedene genetische Treiber bekannt sind, entwickelt sich die Testung mittels NGS zunehmend zum Standardverfahren. Dazu können Gewebe- oder Flüssigbiopsien aus dem peripheren Blut („Liquid Biopsy“) eingesetzt werden. So steht neben dem etablierten gewebebasierten FoundationOne® CDx seit August 2020 mit FoundationOne® Liquid CDx eine erweiterte Form der „Liquid Biopsy“ zur Verfügung. Damit kann minimal-invasiv anhand einer Blutprobe ein umfassendes Tumorprofil erstellt werden. Das ist insbesondere dann eine Option, wenn eine Gewebe-(Re)Biopsie nicht möglich ist.

Beide Verfahren testen parallel auf alle vier Klassen genetischer Alterationen (Punktmutationen, Insertionen/Deletionen, Kopiezahlvariationen und Translokationen/Fusionen) in über 300 Genen sowie auf Tumormutationslast und Mikrosatelliteninstabilität. Der kuratierte Report berücksichtigt die verfügbaren Therapieoptionen und klinischen Studien und kann Ärzte bei einer personalisierten Therapieentscheidung unterstützen.

Mehr zum Thema Testung beim NSCLC erfahren Sie auch in der **Podcast-Reihe „ExpertenDialoge“**: In Folge 4 und Folge 6 diskutiert Prof. Dr. Wolfgang Schütte mit Prof. Dr. Wilko Weichert den Status Quo bzw. mit PD Dr. Niels Reinmuth über das Potential der Liquid Biopsy.



ZNS-Metastasen im ersten Jahr der Behandlung welche [32]. Patient:innen mit messbaren ZNS-Metastasen profitierten ebenfalls von Alectinib: 38% erreichten eine intrakranielle Komplettremission [10].

Auch Entrectinib ist gut im ZNS wirksam: Über die Hälfte der *ROS1*- oder *NTRK*-Fusions-positiven NSCLC-Patient:innen mit ZNS-Metastasen sprechen intrakraniell auf Entrectinib an [15].

Darüber hinaus bieten die beiden zielgerichteten Therapieoptionen eine gute bis sehr gute systemische Wirksamkeit. So zeigte sich, dass *ALK*-Fusions-positive Patient:innen unter Alectinib in der First-Line eine 5-Jahres-Gesamtüberlebens-Rate von 62,5% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 34,8 Monaten erreichen können [29, 30].

Auf eine Behandlung mit Entrectinib sprachen 67,1% der Patient:innen mit *ROS1*-Fusions-positivem NSCLC über median 15,7 Monate an – unabhängig

davon, ob ZNS-Metastasen bestanden. Zudem hat die Mehrheit der Patient:innen (81%) die Chance, mindestens 12 Monate zu überleben [33]. Patient:innen mit *NTRK*-Fusions-positivem NSCLC zeigen ein vergleichbares systemisches und intrakranielles Ansprechen [34].

„Alle onkologischen Kriterien sprechen für eine zielgerichtete Therapie. Insofern ist die molekulare Testung bei allen Patienten mit einem entsprechenden Karzinom absolut erforderlich.“

Prof. Dr. med. Martin Reck, Großhansdorf

Berit Abel

Mit freundlicher Unterstützung der Roche Pharma AG

Genauere Informationen zu Alecensa® und Rozlytrek® entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachinformationen.



Die Literatur finden Sie unter www.med4u.org/19996 oder durch Scannen dieses QR-Codes.

EHA 2021 Virtual Congress

Neue Daten zeigen anhaltende Überlegenheit für Venetoclax-Kombination in der CLL-Erstlinie

Eine chemotherapiefreie und dabei zeitlich begrenzte Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) steht einzig in Form der Kombination aus Venetoclax (Venclyxto®) und Obinutuzumab (VenO) zur Verfügung. Beim 26. Kongress der European Hematology Association (EHA) wurden (Sub-)Analysen der CLL14-Studie präsentiert, die Grundlage der Zulassung des Therapieregimes im März 2020 war [1]. Sie zeigen anhaltende Überlegenheit von VenO gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab (ClbO).

Die noch laufende Phase-III-Studie untersucht Wirksamkeit und Sicherheit der auf weniger als 12 Monate begrenzten VenO-Behandlung (n=216) im Vergleich zu einer ClbO-Chemoimmuntherapie (n=216) bei nicht vorbehandelten CLL-Patienten. Die im Rahmen des EHA präsentierten 4-Jahres-Daten [2] bilden den Zeitpunkt ab, zu dem alle Patienten die Therapie mindestens seit 3 Jahren abgeschlossen haben. Sie bestätigen die bereits in der Primäranalyse [3] gezeigte überlegene Wirksamkeit von VenO gegenüber ClbO. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war in der VenO-Population zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht, für ClbO betrug es 36,4 Monate. Auch 3 Jahre nach Therapieende blieben 74% der Patienten im VenO-Behandlungsarm rezidivfrei, für ClbO lag der Anteil bei 35,4% (HR=0,33; 95%-KI: 0,25-0,45; p<0,0001). Ein PFS-Vorteil für VenO gegenüber ClbO war auch bei Vorliegen der Risikomerkmale TP53-Mutation bzw. 17p-Deletion (49 vs. 20,8 Monate) oder unmutierter IGHV-Status (57,3 vs. 26,9 Monate) zu beobachten [2].

Keine Mutation in Bezug auf BCL-2

Eine Subanalyse der Studiendaten richtete den Blick auf den Mutationsstatus derjenigen Patienten, bei denen die Erkrankung fortgeschritten war [4]. Während nach ClbO-Therapie eine Reihe von Hochrisiko-Mutationen (u.a. TP53, BIRC3, SF3B1 und RPS15) zu beobachten waren, traten nach VenO-Behandlung lediglich 2 solcher Fälle auf. Außerdem trat keine einzige Mutation im BCL-2-Gen oder anderen resistenzvermittelnden Genen (BIM, BAX, BCL-XL oder MCL1) auf, sodass nach der zeitlich begrenzten Gabe keine Resistenzen zu verzeichnen waren. Dies spricht aus Sicht der Autoren für die Option eines Retreatments mit dem BCL-2-Inhibitor.

Länger ohne Therapie leben

Auch die Zeit bis zur nächsten Therapie im Falle eines Rezidivs (time to next treatment, TTNT) fiel für VenO im Vergleich zu ClbO signifikant länger aus (HR=0,46; 95%-KI: 0,32-0,65; p<0,0001) (Abb. 1) [2]. Im ClbO-Behandlungsarm kam es

früher und häufiger zur Progression und Zweitlinientherapie. In Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) zeigen die aktuellen Daten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen [2]. Neue Sicherheitssignale wurden im Rahmen des Follow-ups nicht berichtet [2].

Tiefere, länger anhaltende Remissionen

Eine weitere Subanalyse [5] verglich u.a. die langfristige Entwicklung der minimalen Resterkrankung (MRD) – Ausdruck für die Tiefe der Remissionen – nach beiden Therapien. Das mediane MRD-Niveau zu Behandlungsende fiel für VenO signifikant niedriger aus als für ClbO ($10^{-6,00}$ vs. $10^{-3,26}$; p<2e-16). Zudem konnten Patienten, die durch die Therapie MRD-Negativität (definiert als < 1 CLL-Zelle pro 10^4 Leukozyten) erzielt hatten, diesen Status unter VenO deutlich länger erhalten als diejenigen, die ClbO bekommen hatten [3, 5]. Im Median blieben sie 21 Monate MRD-negativ, während die Dauer im ClbO-Behandlungsarm 6 Monate betrug.

80

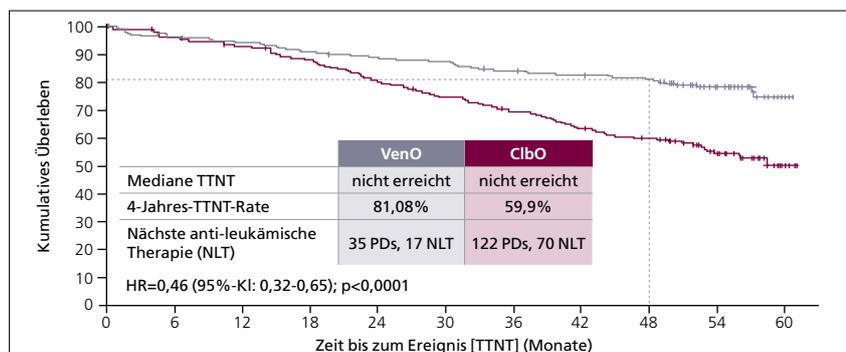


Abb. 1: TTNT: Die Zeit bis zur nächsten Therapie im Falle eines Rezidivs fällt für VenO im Vergleich zu ClbO signifikant länger aus (mod. nach [2]). TTNT=time to next treatment, VenO=Venetoclax + Obinutuzumab, ClbO=Chlorambucil + Obinutuzumab, PD=Progress

Dr. Corinna Kolac

Mit freundlicher Unterstützung von AbbVie

1. Fachinformation Venetoclax®, Stand Juni 2021.
2. Al-Sawaf O. EHA 2021 Virtual Congress; Oral Presentation S146.
3. Al-Sawaf O et al. Lancet Oncol 2020;21(9): 1188-200.
4. Tausch E. EHA 2021 Virtual Congress; Oral Presentation S144.
5. Al-Sawaf O. EHA 2021 Virtual Congress; Poster Presentation EP632.

Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms: 10 Jahre Abirateron

Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom konnte lange Zeit Wesentlichen nur eine Kastration angeboten werden. Durch Fortschritte der eine Vielzahl an hochwirksamen Medikamenten. Zu ihnen gehört Abirateron

In der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hatte es nach der Entdeckung der Androgen-Abhängigkeit des Tumorwachstums durch Charles Huggins und der Einführung des Testosteronentzugs im Jahr 1940 über Jahrzehnte hinweg kaum weitere Fortschritte gegeben. Lange Zeit konnte Betroffenen ausschließlich die chirurgische oder die medikamentöse Kastration mittels Androgendepri- vationstherapie (ADT) angeboten werden. Ein erster Fortschritt in der Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC), bei dem der alleinige Hormonentzug nicht mehr anspricht, stellte 2004 die Zulassung des Chemotherapeutikums Docetaxel dar [1]. Der eigentliche Durchbruch war jedoch die Zulassungserweiterung von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Abirateron/P) 2012 für die Erstlinientherapie des nicht oder mild symptomatischen mCRPC^a, weil hierdurch die erste antihormonelle Alternative mit Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) gegenüber Placebo/P in einer Phase-III-Studie (COU-AA-302) bei dieser Indikation zur Verfügung stand [2].

Der Androgenbiosynthese-Inhibitor hatte bereits ein Jahr zuvor die Erstzulassung für die Zweitlinientherapie des mCRPC nach Docetaxel-Versagen erhalten [2]. Auch dies war ein Durchbruch, denn wieder war Abirateron/P die erste antihormonelle Alternative – in diesem Fall zum Chemotherapeutikum Cabazitaxel – mit nachgewiesener Wirksamkeit auf das OS

gegenüber Placebo/P in einer Phase-III-Studie (COU-AA-301) [2, 3]. Die nächste Zulassungserweiterung von Abirateron/P in Kombination mit einer ADT 2017 für die Therapie des neu diagnostizierten metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) mit hohem Risiko^b gilt als weiterer Durchbruch [2]. Denn hiermit stand erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die in dieser Indikation im Vergleich zur bis dahin jahrelang üblichen alleinigen ADT eine signifikante Verbesserung des Überlebens (koprimärer Endpunkt) in einer Phase-III-Studie erzielt hatte [4].

Erstlinientherapie des mCRPC: COU-AA-302

Die Zulassung von Abirateron/P für die Erstlinientherapie des nicht oder mild

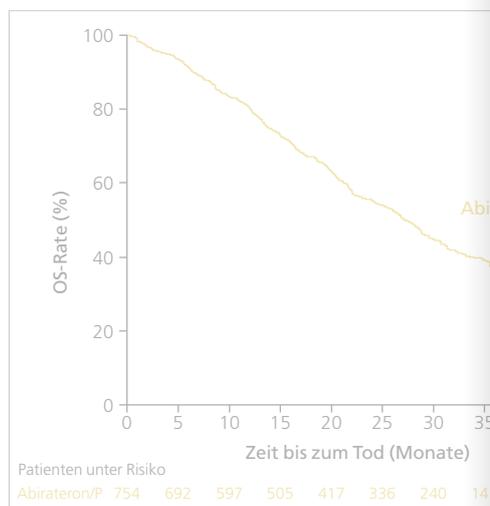


Abb. 1: Gesamtüberleben (OS) unter Abirateron/ Erstlinientherapie des mCRPC unter Alltagsbedin (mod. nach [7]).



Experten- Kommentar

Prof. Dr. med.
Peter Hammerer,
Braunschweig

Prof. Dr. Peter Hammerer, Braunschweig, berichtet von einem Teilnehmer der Studie COU-AA-302, der ihm in Erinnerung geblieben ist.

„Der Patient hatte ein hormonrefraktäres Prostatakarzinom, einen PSA-Wert von mehr als 1.000 ng/ml und mild symptomatische Knochenmetastasen. Da wir ein Studienzentrum der Studie COU-AA-302 waren, haben wir die Möglichkeit der Studienteilnahme mit ihm besprochen. Wir haben natürlich diskutiert, ob das ethisch vertretbar ist, weil es ja zum einen Docetaxel für ihn gab und zum anderen die Möglichkeit bestand, dass er in die Placebo-Gruppe randomisiert wird. Doch das mediane Überleben unter Docetaxel und die Überlebensverlängerung gegenüber Mitoxantron waren in der Studie TAX 327 mit 18,9 bzw. 2,4 Monaten relativ gering [12]. Zudem waren unter der Therapie damals wie heute erhebliche Nebenwirkungen möglich. Von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Abirateron/P) erhofften wir uns eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Der Patient hatte daher trotz der Bedenken große Hoffnungen in die Studie. Als begeisterter Skifahrer wollte er unbedingt noch einmal Skilaufen. Er wurde in die Verum-Gruppe randomisiert und hat sehr gut auf Abirateron/P angesprochen: Sein PSA-Wert fiel auf einen Nadir von 1,4 ng/ml, die Metastasen waren nicht mehr sichtbar und er hatte etwa 4 Jahre lang keine Beschwerden, sodass er in dieser Zeit weiterhin Skilaufen konnte. Er war unglaublich dankbar und ist mit einem Blumenstrauß in die Ambulanz gekommen. Erlebnisse wie diese haben uns damals sehr geprägt. Abirateron ist ein Jahrhundertmedikament, das heute weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung von fortgeschrittenen Prostatakarzinomen hat.“



Experten-Kommentar

Prof. Dr. med.
Kurt Miller,
Berlin

Prof. Dr. Kurt Miller, Berlin, blickt zurück auf die Entwicklung von Abirateron und beurteilt den heutigen Stellenwert.

„In der Therapie des Prostatakarzinoms hat sich zwischen den 1940er- und den 1990er-Jahren kaum etwas bewegt und für das damals noch hormonrefraktär genannte Prostatakarzinom standen keine Therapieoptionen zur Verfügung. Ein erster Ansatz war Ketoconazol, das die Androgenproduktion auch in den Nebennieren unterdrückt. Für Abirateronacetat wurde 1993 das Patent angemeldet, 1994 gab es die erste Publikation. Damals hat aber noch niemand das Potenzial gesehen.“

Als mich Prof. Dr. Johann Sebastian de Bono 2007 auf einem AdBoard auf Abirateron ansprach, war auch ich sehr skeptisch, dass eine antihormonelle Therapie beim Prostatakarzinom nach mehr als 30 Jahren ohne Fortschritte erfolgversprechend sein soll. De Bono war einer der Treiber für die klinische Entwicklung der Substanz. 2007 begannen die ersten Phase-III-Studien. Abirateron zeigte dann als erste antihormonelle Therapie, dass der Begriff hormonrefraktär nicht stimmt. Daher haben wir das Stadium letztlich umbenannt in kastrationsresistentes Prostatakarzinom. Denn nur die damals übliche Kastration wirkte nicht mehr, für die CYP17-Blockade durch Abirateron galt das nicht.

Wir hatten demnach ein Medikament mit einer guten Wirkung und wenig Nebenwirkungen – das war ein Gamechanger, vor allem in der Erstlinientherapie des mCRPC. Inzwischen wird Abirateron/P^a auch früher eingesetzt und in allen 3 zugelassenen Indikationen hat es in den jeweiligen Zulassungsstudien einen sehr guten Effekt gezeigt [2].“

Hier ergaben sich unter der Therapiefolge Abirateron/P, gefolgt von Enzalutamid, im Vergleich zur Therapiefolge Enzalutamid, gefolgt von Abirateron/P, u.a. Hinweise auf eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich des bestätigten PSA30-Ansprechens in der zweiten Therapielinie (36% vs. 4%; $p < 0,0001$). Des Weiteren war die Zeit bis zum zweiten PSA-Progress bei Therapiebeginn mit Abirateron/P signifikant länger (median 19,3 vs. 15,2 Monate; HR=0,66; $p=0,036$) [10].

In die Studie wurden Männer mit neu diagnostiziertem mCRPC eingeschlossen, die zuvor – mit Ausnahme der konventionellen ADT – keine antihormonelle Behandlung für diese Indikation bekommen hatten. Sie erhielten zunächst randomisiert entweder Abirateron/P oder Enzalutamid (je $n=101$) und bei PSA-Progress oder inakzeptabler Toxizität die jeweils andere Therapie ($n=73$ bzw. 75) [10].

Die aktuelle S3-Leitlinie hat die Daten im Rahmen von Hintergrundinformationen zu neuen Empfehlungen zur Sequenztherapie aufgenommen und weist darauf hin, dass diese Studie eine signifikant bessere Wirksamkeit der Sequenz Abirateron/P gefolgt von Enzalutamid vs. der umgekehrten Reihenfolge in Bezug auf die Zeit bis zum zweiten PSA-Progress gezeigt hat [11].

Fazit für die Praxis

Seit der Erstzulassung vor 10 Jahren wurde Abirateron/P inzwischen bei mehr als 700.000 Patienten^e weltweit eingesetzt. Es ist demnach ein gut etabliertes Medikament in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms^a, mit dem es bereits zahlreiche Erfahrungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit auch unter Alltagsbedingungen gibt. Sowohl die Erstzulassungen als auch die beiden Zulassungserweiterungen stellten einen Durchbruch für die Patienten und ihre behandelnden Ärzte in der jeweiligen Indikation dar. Real-World-Studien untermauern die Daten der Studie COU-AA-302 zur guten Wirksamkeit von Abirateron/P in der Therapie des nicht oder mild symptomatischen mCRPC unter Alltagsbedingungen [7, 8]. Ergänzend weist eine Phase-II-Studie^d zur antihormonellen

Sequenztherapie darauf hin, dass es z.B. hinsichtlich der Zeit bis zum zweiten PSA-Progress von Vorteil sein könnte, Abirateron/P in der Erstlinie zu geben, wenn eine antihormonelle Sequenz bestehend aus Abirateron/P und Enzalutamid die einzige Option ist [10].

Petra Eiden

Mit freundlicher Unterstützung der Janssen-Cilag GmbH

^a Zytiga® + Prednison/Prednisolon ist zugelassen zur Behandlung des [2]:

- neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit einer ADT
- nicht oder mild symptomatischen mCRPC nach Versagen der ADT, wenn eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist
- mCRPC bei Progress während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie

^b Vorliegen von mind. 2 von 3 der folgenden Hochrisikofaktoren: Gleason-Score ≥ 8 ; ≥ 3 Knochenmetastasen; ≥ 1 Viszeralmetastase(n) [4]

^c Limitationen: nicht randomisierte Beobachtungsstudie; Datenerhebung erfolgte im Rahmen von Routineuntersuchungen, die u.U. in unregelmäßigen Abständen stattfanden; unterschiedliche Verfügbarkeit der verschiedenen Therapieoptionen und mögliche Unterschiede hinsichtlich der klinischen Praxis bzw. des Timings des Studienschlusses in den teilnehmenden Ländern [7]

^d Multizentrische, nicht verblindete Studie im Cross-over-Design. Limitationen: das Open-Label-Design; die statistische Power, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu detektieren, war möglicherweise limitiert aufgrund einer relativ geringen Stichprobengröße und Patienten ohne Cross-over in die Zweitlinientherapie; unausgewogene Altersstruktur aufgrund des Open-label-Designs [10]

^e Anzahl der weltweit behandelten Zytiga®-Patienten (Stand Dezember 2020)

1. Fachinformation Taxotere®, Stand April 2020.
2. Fachinformation Zytiga®, Stand Oktober 2020.
3. de Bono JS et al. N Engl J Med 2011; 364:1995-2005.
4. Fizazi K et al. Lancet Oncol 2019;20:686-700.
5. Ryan CJ et al. Lancet Oncol 2015;16:152-60.
6. Fizazi K et al. Lancet Oncol 2012;13:983-92.
7. Chowdhury S et al. Target Oncol 2020; 15:301-15.
8. Boegemann M et al. BMC Cancer 2019; 19:60.
9. Smith MR et al. J Urol 2015;194:1277-84.
10. Khalaf DJ et al. Lancet Oncol 2019;20: 1730-9.
11. S3-Leitlinie 2021: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/. Letzter Zugriff: 27.05.2021
12. Tannock IF et al. N Engl J Med 2004;351: 1502-12.

Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms: 10 Jahre Abirateron

Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom konnte lange Zeit im Wesentlichen nur eine Kastration angeboten werden. Durch Fortschritte der letzten Jahre gibt es heute hingegen eine Vielzahl an hochwirksamen Medikamenten. Zu ihnen gehört Abirateron^a (Zytiga[®]), das seit 10 Jahren verfügbar ist und in mehreren Indikationen einen Durchbruch erzielt hat. Inzwischen liegen Daten zum Behandlungsalltag und zur Sequenztherapie mit dem Androgenbiosynthese-Inhibitor vor. Zwei Experten blicken zurück auf die Anfänge seiner Entwicklung.

In der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hatte es nach der Entdeckung der Androgen-Abhängigkeit des Tumorwachstums durch Charles Huggins und der Einführung des Testosteronentzugs im Jahr 1940 über Jahrzehnte hinweg kaum weitere Fortschritte gegeben. Lange Zeit konnte Betroffenen ausschließlich die chirurgische oder die medikamentöse Kastration mittels Androgendeprivationstherapie (ADT) angeboten werden. Ein erster Fortschritt in der Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC), bei dem der alleinige Hormonentzug nicht mehr anspricht, stellte 2004 die Zulassung des Chemotherapeutikums Docetaxel dar [1]. Der eigentliche Durchbruch war jedoch die Zulassungserweiterung von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Abirateron/P) 2012 für die Erstlinientherapie des nicht oder mild symptomatischen mCRPC^a, weil hierdurch die erste antihormonelle Alternative mit Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) gegenüber Placebo/P in einer Phase-III-Studie (COU-AA-302) bei dieser Indikation zur Verfügung stand [2].

Der Androgenbiosynthese-Inhibitor hatte bereits ein Jahr zuvor die Erstzulassung für die Zweitlinientherapie des mCRPC nach Docetaxel-Versagen erhalten [2]. Auch dies war ein Durchbruch, denn wieder war Abirateron/P die erste antihormonelle Alternative – in diesem Fall zum Chemotherapeutikum Cabazitaxel – mit nachgewiesener Wirksamkeit auf das OS

gegenüber Placebo/P in einer Phase-III-Studie (COU-AA-301) [2, 3]. Die nächste Zulassungserweiterung von Abirateron/P in Kombination mit einer ADT 2017 für die Therapie des neu diagnostizierten metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) mit hohem Risiko^b gilt als weiterer Durchbruch [2]. Denn hiermit stand erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die in dieser Indikation im Vergleich zur bis dahin jahrelang üblichen alleinigen ADT eine signifikante Verbesserung des Überlebens (koprimärer Endpunkt) in einer Phase-III-Studie erzielt hatte [4].

Erstlinientherapie des mCRPC: COU-AA-302

Die Zulassung von Abirateron/P für die Erstlinientherapie des nicht oder mild

symptomatischen mCRPC basiert auf der Phase-III-Studie COU-AA-302, in der Abirateron/P (n=546) ein medianes OS von fast 3 Jahren erzielte und dieses im Vergleich zu Placebo/P (n=542) signifikant um 4,4 Monate verlängerte (34,7 vs. 30,3 Monate; Hazard Ratio (HR)=0,81; p=0,0033; koprimärer Endpunkt) [5]. Zugleich wurde die gute Verträglichkeit bestärkt, die sich bereits in der Studie COU-AA-301 gezeigt hatte [5, 6].

Erstlinientherapie des mCRPC: Real-World-Daten

Aufgrund der jahrelangen Erfahrungen mit Abirateron/P in der Praxis gibt es inzwischen eine Reihe von Real-World-Studien, die dessen Wirksamkeit beispielsweise in der Erstlinientherapie bzw. bei Chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten auch unter Alltagsbedingungen untersucht haben [7, 8]. Hierzu gehört eine prospektive, nicht-interventionelle Analyse des Prostate Cancer Registry^c, in dem in den Jahren 2013-2016 die Daten von mehr als 3.000 mCRPC-Patienten aus 16 Ländern dokumentiert wurden [7]. Bei 754 Patienten, die mit Abirateron/P behandelt worden waren, ergab sich ein medianes OS von 27,1 Monaten (Abb. 1) und eine mediane Behandlungsdauer von 11,2 Monaten. Die Betroffenen waren im Median 76 Jahre alt, 7,6% hatten bei Studieneinschluss einen Eastern Cooperative

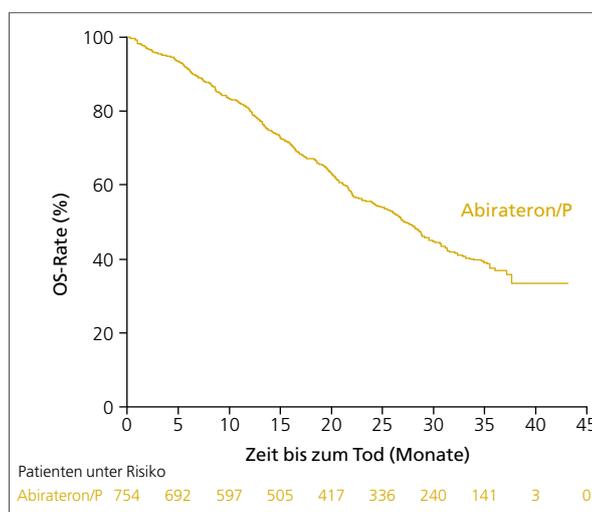


Abb. 1: Gesamtüberleben (OS) unter Abirateron/P in der Erstlinientherapie des mCRPC unter Alltagsbedingungen (mod. nach [7]).

Oncology Group-Performance-Status (ECOG-PS) von ≥ 2 . Bei 75,1% lagen Komorbiditäten vor, die einer Behandlung bedurften, 7,8% wiesen Viszeralmetastasen auf [7].

Diese Ergebnisse werden ergänzt durch eine multinationale, retrospektive Beobachtungsstudie aus 4 europäischen Ländern, in der die mediane Zeit bis zum Therapieversagen unter Abirateron/P bei 10,0 Monaten lag (primärer Endpunkt; $n=481$) [8]. Das mediane Alter der Chemotherapie-naiven Patienten betrug bei Studieneinschluss 75,0 Jahre, 68,4% hatten mindestens eine Begleiterkrankung. Des Weiteren wurden Männer mit einem ECOG-PS von ≥ 2 sowie Männer mit Viszeralmetastasen eingeschlossen (7,2% bzw. 7,5%) [8].

Die Ergebnisse aus der Praxis liegen demnach in einer ähnlichen Größenordnung wie entsprechende Resultate der COU-AA-302-Studie: Hier hatte laut einer Post-hoc-Analyse das mediane OS unter Abirateron/P in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 75 Jahre; $n=350$) bei 28,6 Monaten und die mediane Therapiedauer bei 11,8 Monaten gelegen [7-9]. Da beide Real-World-Studien Limitationen aufweisen, sind die Daten vorsichtig zu interpretieren.

Antihormonelle Sequenztherapie des mCRPC

Damit Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom möglichst lange von der systemischen Therapie profitieren, erfolgt diese heutzutage häufig sequenziell. Bei der Therapiewahl in früheren Stadien der Erkrankung kann es daher von Bedeutung sein, mögliche Folgetherapien und deren Wirksamkeit von vornherein mit zu bedenken. So ist eine Möglichkeit nach Progress unter Abirateron/P bzw. Enzalutamid in der mCRPC-Erstlinie unter bestimmten Umständen die Umstellung auf den jeweils anderen antihormonellen Wirkstoff. Dies kann beispielsweise der Fall sein, wenn eine Therapie mit Docetaxel bzw. Olaparib abgelehnt wird oder nicht möglich ist. In einer Phase-II-Studie^d wurden die beiden antihormonellen mCRPC-Sequenztherapien erstmals prospektiv miteinander verglichen [10].

Hier ergaben sich unter der Therapiefolge Abirateron/P, gefolgt von Enzalutamid, im Vergleich zur Therapiefolge Enzalutamid, gefolgt von Abirateron/P, u.a. Hinweise auf eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich des bestätigten PSA30-Ansprechens in der zweiten Therapielinie (36% vs. 4%; $p<0,0001$). Des Weiteren war die Zeit bis zum zweiten PSA-Progress bei Therapiebeginn mit Abirateron/P signifikant länger (median 19,3 vs. 15,2 Monate; HR=0,66; $p=0,036$) [10].

In die Studie wurden Männer mit neu diagnostiziertem mCRPC eingeschlossen, die zuvor – mit Ausnahme der konventionellen ADT – keine antihormonelle Behandlung für diese Indikation bekommen hatten. Sie erhielten zunächst randomisiert entweder Abirateron/P oder Enzalutamid (je $n=101$) und bei PSA-Progress oder inakzeptabler Toxizität die jeweils andere Therapie ($n=73$ bzw. 75) [10].

Die aktuelle S3-Leitlinie hat die Daten im Rahmen von Hintergrundinformationen zu neuen Empfehlungen zur Sequenztherapie aufgenommen und weist darauf hin, dass diese Studie eine signifikant bessere Wirksamkeit der Sequenz Abirateron/P gefolgt von Enzalutamid vs. der umgekehrten Reihenfolge in Bezug auf die Zeit bis zum zweiten PSA-Progress gezeigt hat [11].

Fazit für die Praxis

Seit der Erstzulassung vor 10 Jahren wurde Abirateron/P inzwischen bei mehr als 700.000 Patienten^e weltweit eingesetzt. Es ist demnach ein gut etabliertes Medikament in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms^a, mit dem es bereits zahlreiche Erfahrungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit auch unter Alltagsbedingungen gibt. Sowohl die Erstzulassungen als auch die beiden Zulassungserweiterungen stellten einen Durchbruch für die Patienten und ihre behandelnden Ärzte in der jeweiligen Indikation dar. Real-World-Studien untermauern die Daten der Studie COU-AA-302 zur guten Wirksamkeit von Abirateron/P in der Therapie des nicht oder mild symptomatischen mCRPC unter Alltagsbedingungen [7, 8]. Ergänzend weist eine Phase-II-Studie^d zur antihormonellen

Sequenztherapie darauf hin, dass es z.B. hinsichtlich der Zeit bis zum zweiten PSA-Progress von Vorteil sein könnte, Abirateron/P in der Erstlinie zu geben, wenn eine antihormonelle Sequenz bestehend aus Abirateron/P und Enzalutamid die einzige Option ist [10].

Petra Eiden

Mit freundlicher Unterstützung der Janssen-Cilag GmbH

^a Zytiga® + Prednison/Prednisolon ist zugelassen zur Behandlung des [2]:

- neu diagnostierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit einer ADT
- nicht oder mild symptomatischen mCRPC nach Versagen der ADT, wenn eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist
- mCRPC bei Progress während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie

^b Vorliegen von mind. 2 von 3 der folgenden Hochrisikofaktoren: Gleason-Score ≥ 8 ; ≥ 3 Knochenmetastasen; ≥ 1 Viszeralmetastase(n) [4]

^c Limitationen: nicht randomisierte Beobachtungsstudie; Datenerhebung erfolgte im Rahmen von Routineuntersuchungen, die u.U. in unregelmäßigen Abständen stattfanden; unterschiedliche Verfügbarkeit der verschiedenen Therapieoptionen und mögliche Unterschiede hinsichtlich der klinischen Praxis bzw. des Timings des Studieneinschlusses in den teilnehmenden Ländern [7]

^d Multizentrische, nicht verblindete Studie im Cross-over-Design. Limitationen: das Open-Label-Design; die statistische Power, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu detektieren, war möglicherweise limitiert aufgrund einer relativ geringen Stichprobengröße und Patienten ohne Cross-over in die Zweitlinientherapie; unausgewogene Altersstruktur aufgrund des Open-label-Designs [10]

^e Anzahl der weltweit behandelten Zytiga®-Patienten (Stand Dezember 2020)

1. Fachinformation Taxotere®, Stand April 2020.
2. Fachinformation Zytiga®, Stand Oktober 2020.
3. de Bono JS et al. N Engl J Med 2011; 364:1995-2005.
4. Fizazi K et al. Lancet Oncol 2019;20:686-700.
5. Ryan CJ et al. Lancet Oncol 2015;16:152-60.
6. Fizazi K et al. Lancet Oncol 2012;13:983-92.
7. Chowdhury S et al. Target Oncol 2020; 15:301-15.
8. Boegemann M et al. BMC Cancer 2019; 19:60.
9. Smith MR et al. J Urol 2015;194:1277-84.
10. Khalaf DJ et al. Lancet Oncol 2019;20: 1730-9.
11. S3-Leitlinie 2021: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/. Letzter Zugriff: 27.05.2021
12. Tannock IF et al. N Engl J Med 2004;351: 1502-12.

Rucaparib verlängert chemotherapiefreie Zeit beim rezidierten Ovarialkarzinom

International renommierte Experten diskutierten auf der virtuellen Charité-Mayo-Konferenz 2021 aktuelle Entwicklungen in der Gynäkoonkologie. Im Mittelpunkt eines Symposiums stand die multimodale Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (OC). PARP-Inhibitoren wie Rucaparib (Rubraca®) sind in der rezidierten Situation Standard [1]. Aktuelle Daten stützen die Wirksamkeit von Rucaparib als Erhaltungstherapie: der Nutzen reicht bis in die Folgetherapien hinein [2].

Operation ist mehr als Technik

„Operation, Chemotherapie und Erhaltungstherapie – keine dieser 3 Therapiesäulen beim OC kann die andere ersetzen, vielmehr summieren sich die Effekte“, konstatierte Prof. Dr. Jalid Sehouli, Berlin. Mit Bezug auf die prospektive Studie DESKTOP III unterstrich er, dass beim platin sensitiven OC auch eine zweite zytoreduktive Resektion sinnvoll sein kann. Im Vergleich mit einer Chemotherapie verbesserte sich das mediane Gesamtüberleben bei positivem AGO-Score von 46,0 auf 53,7 Monate (HR=0,75; p=0,02). „Aber auch Patientinnen mit einem negativen AGO-Score haben eine Chance von 50%, dass der Tumor optimal entfernt werden kann“, so der Experte [3, 4].

Sehouli plädierte für einen ganzheitlichen Ansatz und forderte, weitere Faktoren bei der Entscheidung für oder gegen die OP zu berücksichtigen. Hierzu gehören das Therapieziel, die Symptomatik, Remissionsdruck und Metastasierungsmuster, das Ansprechen auf Vortherapien, der allgemeine funktionelle Status, aber auch alternative Therapieoptionen und die Wünsche der Patientin.

Rucaparib bei frühem Rezidiv: Überzeugende Daten

Im Dreiklang der Standardtherapien markiert die Erhaltungstherapie den jüngsten Fortschritt. Dr. Rosalind Glasspool, Glasgow, UK, berichtete über die aktuelle Datenlage zu Rucaparib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, *high-grade* OC und vollständiger oder partieller Remission nach einer platinbasierten Chemotherapie [5]. In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie ARIEL3 verdoppelte sich das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in der

Intention-to-treat (ITT)-Population durch Rucaparib von 5,4 auf 10,8 Monate; das Progressionsrisiko verringerte sich um 64%. Der Vorteil war ebenso bei *BRC*Amt-mutationspositiven (*BRC*Amt) und Patientinnen mit homologer Reparaturdefizienz (HRD) zu sehen (HR=0,20 bzw. HR=0,32) [6].

Vielversprechend sind die Daten einer explorativen Analyse der ARIEL3-Studie zum Post-Progression-Outcome (PPO). Alle untersuchten Endpunkte belegen den nachhaltigen Effekt der Rucaparib-Erhaltungstherapie signifikant. So verlängerte sich die Zeit von der Randomisierung bis zum Progress oder Tod unter der Folgetherapie (PFS2) in der ITT-Population signifikant von 16,5 auf 21,0 Monate (Tab. 1). Auch in den *BRC*Amt- und HRD-Gruppen war der PFS2-Vorteil signifikant (HR=0,56 bzw. HR=0,66) [2].

Klinisch hochrelevant ist die chemotherapiefreie Zeit [2], da sie den Patientinnen Phasen ohne belastende Nebenwirkungen wie Haarausfall, Magen-Darm-Beschwerden und erhöhtem Risiko für Neuropathien ermöglicht. In der ITT-Population betrug der Zugewinn an Zeit ohne Chemotherapie durch Rucaparib 5,5 Monate (Tab. 1), in den *BRC*Amt- und HRD-Gruppen 12 bzw. 9 Monate [2].

Rucaparib bei spätem Rezidiv: Wirksamer als Chemotherapie

Auch in der weiter fortgeschrittenen Situation bietet Rucaparib für *BRC*Amt-Patientinnen ab dem zweiten Rezidiv eine wirksame chemotherapiefreie Option [5, 7]. Prof. Ana Oaknin, Barcelona, Spanien, berichtete über aktuelle Daten der Phase-III-Studie ARIEL4. Diese zeigten in der ITT-Population eine signifikante Verlängerung des PFS von 5,7 auf 7,4 Monate im Vergleich mit der Standardchemotherapie (HR=0,67; p=0,002) [8].

Anne Krampe-Scheidler

Mit freundlicher Unterstützung der Clovis Oncology Germany GmbH

1. S3-Leitlinie maligne Ovarialtumoren; <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>; Abruf am 11.5.2021.
2. Ledermann JA et al. *Lancet Oncol* 2020;21(5):710-22.
3. Du Bois A et al. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):6000-6000.
4. Muallem MZ et al. *Anticancer Res* 2015;35(6):3423-9.
5. Fachinformation Rubraca®; Stand: Januar 2021.
6. Coleman RL et al. *Lancet* 2017;390(10106):1949-61.
7. Kristeleit R et al. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4095-106.
8. Kristeleit R et al. SGO 2021; Abstract 11479.

Median (Monate)	ITT-Population			
	Rucaparib	Placebo	HR (95%-KI)	p-Wert
TFST	12,4	7,2	0,43 (0,35-0,52)	p<0,0001
CFI	14,3	8,8	0,43 (0,35-0,53)	p<0,0001
PFS2	21	16,5	0,66 (0,53-0,82)	p=0,0002
TSST	22,4	17,3	0,68 (0,54-0,85)	p=0,0007

Tab. 1: Post-Progression-Outcome in ARIEL3 (mod. nach [2]). TFST=Zeit von der Randomisierung bis zur 1. Folgetherapie, CFI=Zeit von der letzten Chemotherapiegabe der Vor- bis zur ersten Chemotherapiegabe der Folgetherapie, PFS2=Zeit von der Randomisierung bis zum Progress/Tod unter der Folgetherapie, TSST=Zeit von der Randomisierung bis zur 2. Folgetherapie

Fortgeschrittener/metastasierter BC: Der gezielte Einsatz von wirksamen Therapien in der Sequenz

Mit der Zulassung neuer Zielsubstanzen und Immunonkologika zusammen mit den chemotherapeutischen Optionen wird die Therapielandschaft des Mammakarzinoms zunehmend komplexer. Die Frage der optimalen Therapiewahl und Sequenz für den individuellen Patienten rückt daher immer mehr in den Vordergrund. Eribulin (Halaven®) gilt 10 Jahre nach seiner Zulassung in Europa als ein bewährtes Zytostatikum und könnte aufgrund interessanter Daten eine entscheidende Rolle in der Therapiesequenz, vor allem bei triple-negativen Brustkrebs (TNBC)-Patienten, spielen. Subgruppenanalysen und Biomarkeruntersuchungen geben immer deutlichere Hinweise darauf, dass Eribulin nicht nur eine effektive Chemotherapie ist, sondern auch einen positiven Einfluss auf die gesamte Therapiesequenz haben kann.

Eribulin ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren für den Patienten ungeeignet [1].

Zur Zulassung führten die Daten der Phase-III-Studie EMBRACE [2]. Die zum

Teil stark vorbehandelten Patienten hatten bei Eribulin-Gabe gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (OS) mit median 13,2 Monaten vs. 10,5 Monate (HR=0,81; 95%-KI: 0,67-0,96; p=0,014) [2]. In einer weiteren Studie – Studie 301 – wurde Eribulin gegen Capecitabin getestet. Hier zeigte sich ein Vorteil im medianen OS, der allerdings keine Signifikanz erreichte (15,9 vs. 14,5 Monate; p=0,056) [3]. Seither haben präklinische Studien Hinweise auf zusätzliche Effekte von Eribulin auf die Tumormikroumgebung gezeigt mit eventuell daraus

abzuleitendem Einfluss auf die Therapiesequenz [4, 5]. Zuletzt lieferte eine Post-hoc-Analyse zur Studie EMBRACE erste Daten zu einem unabhängigen Prädiktor für ein verlängertes OS bei Patienten unter Eribulin-Behandlung [6].

Möglicher Vorteil bei erhöhter Lymphozytenzahl

In dieser neuen Subgruppenanalyse von EMBRACE setzten die Forscher das OS der Studienteilnehmer in Relation zur absoluten Lymphozytenzahl (ALC), die bei Studieneinschluss gemessen worden war. Patienten, die eine erhöhte ALC ($\geq 1.500/\mu\text{L}$) aufwiesen, hatten in der

84

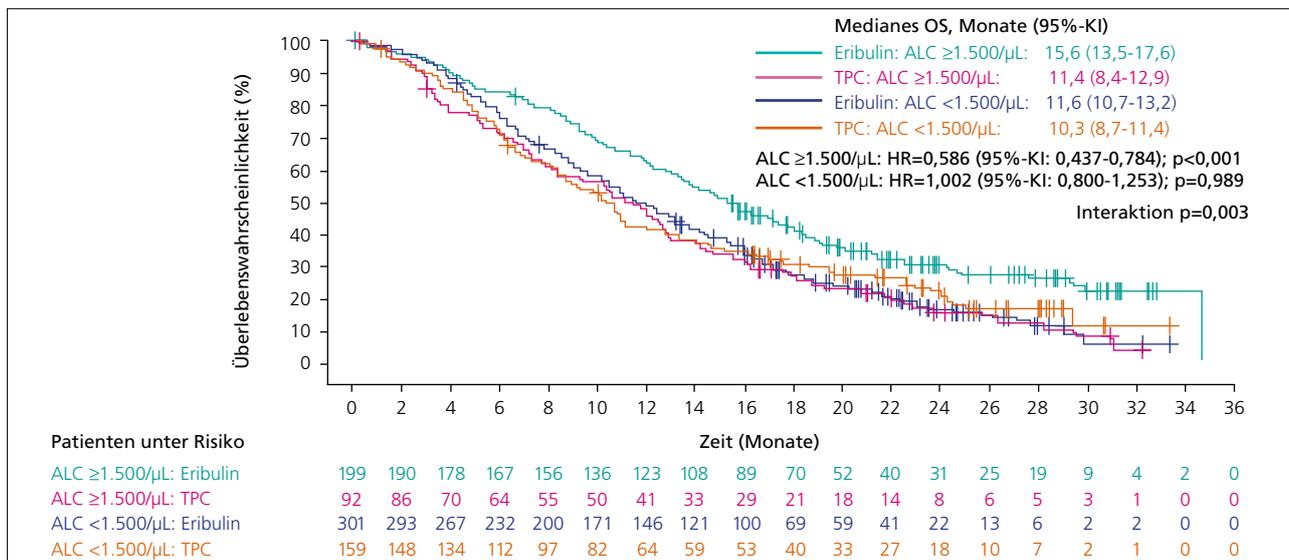


Abb. 1: Zusammenhang zwischen Therapieform und Baseline-ALC in Bezug auf das OS (Daten von EMBRACE) (mod. nach [6]). ALC=absolute Lymphozytenzahl, OS=Gesamtüberleben, TPC=Therapie nach Wahl des Arztes, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall

Eribulin-Kohorte ein signifikant verlängertes medianes OS von 15,6 Monaten gegenüber den Patienten im Vergleichstherapiearm mit median 11,4 Monaten (HR=0,586; 95%-KI: 0,437-0,784; $p<0,001$) (Abb. 1). Dagegen war kein signifikanter Unterschied im medianen OS in den Patientenkohorten mit einer ALC weniger als 1.500/ μ L (Eribulin vs. Vergleichstherapie) zu beobachten. Der Vergleich der beiden Kohorten der Patienten unter Eribulin wiederum macht deutlich, dass diejenigen mit hoher ALC mehr von der Therapie profitieren als diejenigen mit niedriger ALC (medianes OS: 15,6 Monate vs. 11,6 Monate) [6].

Die ALC wurde bereits bei einer Reihe verschiedener Krebsentitäten und -therapien als prognostischer Marker für das OS und das progressionsfreie Überleben (PFS) identifiziert [7-9]. Die Autoren dieser Studien vermuten übereinstimmend, dass die ALC ein Parameter für den Immunstatus des Patienten ist. Auch beim fortgeschrittenen HER (humaner epidermaler Wachstumsfaktor)2-positiven Mammakarzinom konnte eine positive Prognosekraft der ALC für das PFS bei der Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab + einer Chemotherapie (Eribulin oder nab-Paclitaxel) nachgewiesen werden [7].

Für die individuelle Therapieentscheidung, so schlussfolgern die Autoren der Post-hoc-Analyse von EMBRACE, kann also die Baseline-ALC ein unabhängiger prädiktiver Marker für eine Eribulin-Behandlung sein [6].

Optionen für TNBC-Patienten

Auch bei der Gruppe der TNBC-Patienten behält Eribulin seinen Stellenwert. Das TNBC hat bislang eine schlechte Prognose [10]. Nicht nur metastasieren diese Tumoren im Durchschnitt früher, es treten auch häufiger viszerale Metastasen auf, die wiederum eine negative Prognose für die Lebenserwartung bedingen.

Mit der Immun-Chemo-Kombination Atezolizumab + nab-Paclitaxel hat die Subgruppe der PD-L1-positiven TNBC-Patienten eine starke Option in der Erstlinie des metastasierten Mammakarzinoms erhalten [11]. Offen ist hier weiterhin das Standardvorgehen nach Versagen dieser Kombination. Hierfür kann Eribulin aufgrund der Datenlage eine attraktive Option für die Patienten darstellen. In einer gepoolten Analyse der Studien EMBRACE und 301 zeigte Eribulin einen deutlichen OS-Vorteil ab der zweiten Linie gegenüber anderen Chemotherapien – auch bei TNBC-Patienten [12].

Wirksam auch bei viszeralen Metastasen

Für den frühen Einsatz von Eribulin in den Folgelinien des TNBC spricht nicht nur die gute Wirksamkeit in dieser Patientengruppe, sondern auch der OS-Vorteil unabhängig von der Metastasenlokalisation [12, 13].

Auch hier liefert eine weitere Post-hoc-Analyse von EMBRACE und 301 neue Erkenntnisse: Die günstige Wirkung von Eribulin gegenüber den

Vergleichschemotherapien hatte über alle untersuchten Metastasenlokalisationen hinweg Bestand [13]. Insbesondere für die Östrogenrezeptor (ER)-negativen Patienten zeigte sich eine hohe Abhängigkeit des OS zur eingesetzten Therapie, auch bei Vorhandensein der prognostisch ungünstigeren viszeralen Metastasen: Die HR bei Lebermetastasen betrug 0,75 (95%-KI: 0,57-1,00; $p=0,05$) und bei Lungenmetastasen 0,77 (95%-KI: 0,60-0,99; $p=0,04$) (Abb. 2).

Fazit

Die Basis für die individuellen Therapieentscheidungen beim metastasierten Mammakarzinom wird zunehmend breiter, da immer mehr Substanzen und Analysen zur Verfügung stehen. Auch für den Wirkstoff Eribulin mehren sich Analysen, die bei der Entscheidung über den früheren Einsatz in der Sequenz helfen können. Die Eribulin-Gabe kann bei einem aggressiven Tumorgeschehen angezeigt sein, wenn beispielsweise beim TNBC viszerale Metastasen auftreten. Eine hohe ALC wiederum kann ein positiver Prädiktor für ein verlängertes OS unter Eribulin im Vergleich zu anderen Chemotherapien sein.

Dr. rer. nat. Johanna Heuveling

Mit freundlicher Unterstützung der Eisai GmbH

1. Fachinformation Halaven®, Stand: Januar 2021.
2. Cortes J et al. Lancet 2011;377:914-23.
3. Kaufman PA et al. J Clin Oncol 2015;33:594-601.
4. Funahashi Y et al. Cancer Sci 2014;105:1334-42.
5. Yoshida T et al. Br J Cancer 2014;110:1497-505.
6. Miyoshi Y et al. Breast Cancer 2020;27:706-15.
7. Ray-Coquard I et al. Cancer Res 2009;69:5383-91.
8. Araki K et al. BMC Cancer 2018;18:982.
9. Muto Y et al. J Dermatol 2019;466:498-506.
10. Savci-Heijink CD et al. Breast Cancer Res Treat 2015;150:547-57.
11. Leitlinien der AGO Mamma 2021 Version 1, März 2021.
12. Twelves C et al. Breast Cancer Res Treat 2014;148:553-61.
13. O'Shaughnessy J et al. Sci Rep 2020;10:11203.

Subgruppe	Ereignisse/n		HR (95%-KI)	Median (Monate)		p
	Eribulin	Kontrolle		Eribulin	Kontrolle	
Gesamt	281/376	248/288	0,77 (0,64-0,92)	13,0	9,7	<0,01
Knochenmetastasen	119/154	112/123	0,62 (0,47-0,83)	13,8	8,6	≤0,001
Lebermetastasen	119/150	111/124	0,75 (0,57-1,00)	10,8	8,5	0,05
Lungenmetastasen	153/194	137/157	0,77 (0,60-0,99)	11,3	8,7	0,04
Lymphknotenmetastasen	153/199	152/171	0,69 (0,55-0,88)	11,6	8,8	0,0025
Brustwand-/Brust-/Haut-Metastasen	111/142	105/119	0,70 (0,52-0,94)	12,2	8,7	0,02

begünstigt Eribulin begünstigt Kontrolle

0,5 1 1,5 2 2,5 3

Abb. 2: Subgruppenanalyse der ER-negativen Mammakarzinom-Patienten für das OS nach Metastasenlokalisation in der Eribulin-Kohorte gegenüber der Kontrollgruppe (gepoolte Daten aus EMBRACE und Studie 301) (mod. nach [13]).

Multipl. Myelom

Prognoseverbesserung mit Lenalidomid bei breiter Einsatzmöglichkeit

Die kontinuierliche Gabe des Immunmodulators Lenalidomid (Revlimid®) erzielt eine effektive Langzeitkontrolle und synergistische Wirkung mit den zugelassenen Kombinationspartnern bei Erwachsenen mit unbehandeltem Multiplen Myelom (MM), die nicht transplantierbar sind [1-3]. Zudem ist Lenalidomid die einzige* zugelassene Substanz, die als Monotherapie indiziert ist für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem (nd) MM nach einer autologen Stammzelltransplantation (autoSCT) [1].

Sowohl das Überleben von Tumorzellen als auch das Tumorwachstum hängen stark vom Zusammenspiel der malignen Zellen mit ihrer Mikroumgebung ab [4]. Der Immunmodulator Lenalidomid unterbindet über verschiedene Mechanismen die Interaktion zwischen den malignen Myelomzellen und den Stromazellen des Knochenmarks, sodass das Überleben und Wachstum der Tumorzellen beeinträchtigt werden [4, 5]. Einerseits wirkt Lenalidomid direkt tumorzid, indem es in den Myelomzellen Apoptose auslöst, Tumor-assoziierte Gene reguliert und die Interaktion zu Stromazellen des Knochenmarks unterbinden kann. Andererseits werden über immunmodulierende Effekte die humorale und zelluläre Immunantwort verstärkt. Dazu gehören die Ko-Stimulation von T- und NK-Zellen sowie die damit verbundene vermehrte Zytokin-Ausschüttung [1, 4]. Lenalidomid wirkt synergistisch mit Dexamethason und Proteasom-Inhibitoren und monoklonalen Antikörpern. Dadurch steigert Lenalidomid die Wirkung der genannten Substanzklassen [4-6].

Verbessertes PFS unter Lenalidomid-basierten Kombinationen

Lenalidomid ist als Kombinationstherapie u.a. mit Dexamethason (Rd) oder Bortezomib und Dexamethason (VRd) indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem MM, die nicht transplantierbar sind [1].

Die Kombination Rd erzielte in der Phase-III-Studie FIRSST gegenüber der Kombination Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) bei dieser Patientengruppe einen signifikanten Vorteil beim medianen progressionsfreien Überleben (PFS) mit 26,0 Monaten vs. 21,9 Monate (HR=0,69; 95%-KI: 0,59-0,79; $p<0,00001$) [2]. Hatten Patienten eine mindestens sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) erreicht, betrug das mediane PFS unter Rd sogar 52,5 Monate und war damit über 20 Monate länger als unter MPT mit 31,8 Monaten [2].

In der Phase-III-Studie SWOG-S0777 zeigte sich der synergistische Effekt von Rd und dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib. Nach einem medianen Follow-up von 84 Monaten lag das mediane PFS für VRd bei 41 Monaten und für Rd

bei 29 Monaten (HR=0,742; 96%-KI: 0,594-0,928; $p=0,003$) [7]. Auch die Kombination mit dem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper Daratumumab (DRd) zeigte bei nicht transplantierbaren Patienten mit ndMM einen Vorteil beim medianen PFS im Vergleich zu Rd: In der Phase-III-Studie MAIA war nach einem medianen Follow-up von 56,2 Monaten das mediane PFS unter DRd noch nicht erreicht vs. 34,4 Monate unter Rd (HR=0,53; 95%-KI: 0,43-0,66; $p<0,0001$) [8].

Kontinuierliche Gabe von Rd

Die kontinuierliche Gabe von Rd stellt eine gute Alternative für Patienten dar, die nicht für eine Drei- oder Vierfachkombination geeignet sind, wie die PFS-Daten der oben genannten

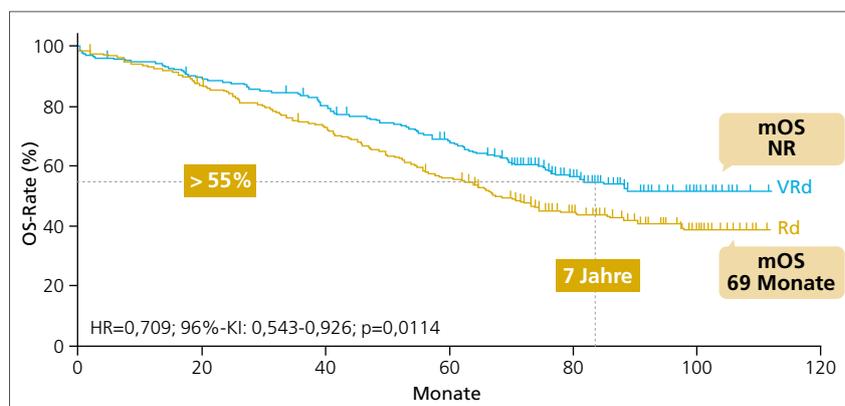


Abb. 1: Phase-III-Studie SWOG-S0777: Signifikant verlängertes Gesamtüberleben (OS) (medianes Follow-up 84 Monate) unter Lenalidomid, Dexamethason und Bortezomib (VRd) vs. Lenalidomid und Dexamethason (Rd) (mod. nach [7]).

Studien belegen. Die Vorteile der kontinuierlichen Gabe zeigen die Ergebnisse aus der FIRST-Studie: Während das PFS bei einer 18-monatigen Gabe von Rd (Rd18) ähnlich war wie unter MPT, war es unter der zeitlich unbegrenzten Gabe von Rd signifikant verlängert [2].

Um fast ein Jahr längeres medianes OS

Durch die Gabe von Lenalidomid-basierten Kombinationstherapien können Myelom-Patienten zudem von einem längeren medianen Gesamtüberleben (OS) profitieren. In der Studie FIRST war das mediane OS von Rd und auch Rd18 der Kombination MPT überlegen [2]. Unabhängig von der Therapiedauer betrug das mediane OS für Rd jeweils etwa 5 Jahre (59,1 Monate bzw. Rd18 62,3 Monate vs. MPT 49,1 Monate). Die Verlängerung des OS unter der kontinuierlichen Gabe von Rd ging mit einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos um 22% gegenüber MPT einher (HR=0,78; 95%-KI: 0,67-0,92; p=0,0023) [2]. In der Studie SWOG-S0777 war unter VRd der Median beim OS nach 7 Jahren noch nicht erreicht, für Rd lag das mediane OS bei 69 Monaten (HR=0,709; 96%-KI: 0,543-0,926; p=0,0114) (Abb. 1) [7].

Häufiges und tiefes Ansprechen

Eine Landmarkanalyse der Daten aus der Studie SWOG-S0777 ergab, dass ein tieferes Ansprechen die Prognose der Patienten sowohl hinsichtlich des PFS als auch OS signifikant verbesserte [7]. In dieser Studie sprachen 90,2% der Patienten auf VRd an und fast drei Viertel (74,9%) erreichten eine \geq VGPR. Auf Rd zeigten 78,8% der Patienten ein Ansprechen und 53,2% der Patienten erzielten eine \geq VGPR. Die mediane Ansprechdauer betrug für VRd 50 Monate und für Rd 39 Monate [7]. Auch in der Studie FIRST sprachen mehr Patienten auf Rd als auf MPT an (81% vs. 67%) [2]. Ebenso profitierten Patienten mit einem zytogenetischen Hochrisikoprofil von Rd im Vergleich zu MPT: 77% dieser Patienten sprachen auf Rd an und 12% erreichten sogar eine Komplettremission (CR). Auf MPT sprachen 68% dieser Patienten an, von denen keiner eine CR erlangen konnte [2].

Gute Verträglichkeit

In den einzelnen Studien waren die Sicherheitsprofile bis auf wenige Ausnahmen jeweils weitgehend ähnlich und entsprachen den bekannte Verträglichkeiten der jeweiligen Substanzen [2, 7]. In der Studie FIRST waren Neutropenien von Grad 3 oder 4 unter MPT mit 45% häufiger als unter Rd bzw. Rd18 (30% bzw. 26%) und Infektionen traten am häufigsten unter der kontinuierlichen Gabe von Rd (32%) auf im Vergleich zu MPT (17%) [2]. In der Studie SWOG-S0777 waren neurologische Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher häufiger unter VRd (34,6%) als unter Rd (11,3 %) [7].

Erhaltungstherapie mit Lenalidomid-Monotherapie

Das MM ist eine Erkrankung, die auch durch eine autoSCT nicht heilbar ist und selbst Patienten mit einem kompletten Ansprechen erleiden mit der Zeit einen Progress [9]. Durch eine Erhaltungstherapie kann aber die Zeit in Remission verlängert und der Progress hinausgezögert werden [9]. Lenalidomid ist der einzige* zugelassene und empfohlene Wirkstoff für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit ndMM nach einer autoSCT [1, 10].

Eine Metaanalyse der Daten aus 3 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 1.208 Patienten zeigte, dass sich durch eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid im Vergleich zu Placebo bzw. Beobachtung sowohl das PFS als auch das OS signifikant verlängern [9]. In der Metaanalyse war das mediane PFS unter Lenalidomid mehr als verdoppelt verglichen mit Placebo/Beobachtung (52,8 Monate vs. 23,5 Monate; HR=0,48; 95%-KI: 0,41-0,55). Auch in allen Subgruppen unabhängig von Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, gewählter Induktionstherapie und Ansprechen auf die autoSCT zeigten sich unter dem Immunmodulator PFS-Vorteile mit Reduktionen des Progressionsrisikos zwischen 42% und 60% [9]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 79,5 Monaten lag die OS-Rate unter Lenalidomid bei 64% und unter

Placebo/Beobachtung bei 54%. Nach 7 Jahren waren noch 62% der Patienten mit der Lenalidomid-Erhaltungstherapie am Leben, mit Placebo/Beobachtung waren es 50%. Das mediane OS war unter Lenalidomid noch nicht erreicht und lag unter Placebo/Beobachtung bei 86,0 Monaten. Dies entsprach einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos um 25% (HR=0,75; 95%-KI: 0,63-0,90; p=0,001). Mit Ausnahme der Patienten mit Krankheitsstadium International Staging System (ISS) III profitierten alle Subgruppen hinsichtlich des OS von der Lenalidomid-Erhaltungstherapie [9].

Fazit

Lenalidomid ist ein Standard sowohl in der Erstlinientherapie bei Patienten mit ndMM, die keine autoSCT erhalten können, als auch in der Erhaltungstherapie nach autoSCT. Durch die Kombination mit einem Proteasom-Inhibitor bzw. Antikörper kommt es zu synergistischen Effekten, wodurch die Wirkung gesteigert wird. Die Prognose der Patienten kann damit weiter verbessert werden.

Andrea Warpakowski

Mit freundlicher Unterstützung der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

* EU-Zulassungsdatum: 23.02.2017

1. Fachinformation Revlimid®. Aktueller Stand.
2. Facon T et al. Blood 2018;131(3):301-10.
3. Fachinformation Darzalex®. Aktueller Stand.
4. Quach H et al. Leukemia 2010;24(1):22-3.
5. Bianchi G et al. Blood 2015;126(3):300-10.
6. van der Veer MS et al. Haematologica 2011;96(2):284-90.
7. Durie BGM et al. Blood Cancer J 2020; 10(5):53.
8. Facon T et al. HemaSphere 2021;5:(S2). doi: <http://dx.doi.org/10.1097/H59.0000000000000566>.
9. McCarthy PL et al. J Clin Oncol 2017; 35(29):3279-89.
10. DGHO. Multiples Myelom Leitlinie. Stand Mai 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom>. Abgerufen am 31.05.2021.

Scientific Committee

Andreas du Bois, Jonathan Ledermann, Sherko Kümmel, Peter Schmid,
Michael Gnant, Alexander Reinhaller

NEW DATE
8/9 OCT
2021
VIENNA

INTERCONTINENTAL®
WIEN

GLOBAL ACADEMY of WOMEN'S CANCER

EUROPEAN MEETING

Simply the Best Education
you can get

Keynote Lectures
Debates
Speakers Corner
Meet the Professor
Panel Discussions
Cutting Edge Topics

Breast cancer Experts

Carlos **Barrios**, Brazil
Jens-Uwe **Blohmer**, Germany
Rupert **Bartsch**, Austria
Christine **Desmedt**, Belgium
Michael **Gnant**, Austria
Sara A. **Hurvitz**, United States
Stephen **Johnston**, United Kingdom
Sherko **Kümmel**, Germany
Peter **Schmid**, United Kingdom

Gynecological Oncology Experts

Andreas du **Bois**, Germany
Nicoletta **Colombo**, Italy
Antonio **González-Martin**, Spain
Philipp **Harter**, Germany
Jonathan **Ledermann**, United Kingdom
Christian **Marth**, Austria
Mansoor Raza **Mirza**, Denmark
Isabelle **Ray-Coquard**, France
Alexander **Reinhaller**, Austria
David SP **Tan**, Singapore
Ignace **Vergote**, Belgium
Alain **Zeimet**, Austria

Organization and Contact

MedConcept GmbH

Friedenstraße 58 · 15366 Neuenhagen bei Berlin, Germany
Phone: +49 (0)3342 42689-30 · Fax: +49 (0)3342 42689-40
E-Mail: info@medconcept.org · www.medconcept.org

UNDER THE AUSPICES OF



Berufsverband Niedergelassener
Gynäkologischer Onkologen
in Deutschland e.V.



Unter der Schirmherrschaft der
DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE



ÖSTERREICHISCHE
GESELLSCHAFT
FÜR SENOLOGIE
Interdisziplinäres Forum für Brustgesundheit

FREE ADMISSION – get your ticket now!

www.global-academy-of-womens-cancer.org

Erfolge, Herausforderungen und Ziele: Vision Zero 2021 in der Kinderonkologie

„Vision Zero“ ist eine breite Initiative aus Klinik und Forschung, medizinischen Fachgesellschaften und Verbänden, Stiftungen und Patientenorganisationen, Gesundheitspolitik und Industrie. Damit soll das Ziel, dass niemand mehr an Krebs sterben muss, bestmöglich realisiert werden. Vision Zero ist sicher gewagt, aber eine Vision, die gerade für Kinder besonders wichtig ist. Prof. Dr. Dirk Reinhardt, Essen, erläuterte den State-of-the-Art in der Kinderonkologie und ging dabei auf die Erfolge und die Herausforderungen ein.

Krebserkrankungen bei Kindern

Krebserkrankungen bei Kindern unterscheiden sich deutlich von denen Erwachsener. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen, das gilt auch für Krebserkrankungen. In der Kinderonkologie dominieren ganz andere Tumorarten als bei Erwachsenen, vor allem Leukämien, während gastrointestinale Tumoren oder Hauttumoren bei Kindern sehr selten auftreten. Reinhardt betonte, dass in Deutschland und Europa sehr gute Erfolge erzielt wurden, und dass die Mehrzahl der Kinder mit Krebserkrankungen heutzutage überlebt: So konnte in den vergangenen 20 Jahren eine Heilungsrate von 80% erreicht werden. Dies ist gelungen, indem seit Mitte der 70er Jahre sehr systematisch an der Weiterentwicklung der Therapien gearbeitet wurde. Für nahezu jede Entität wurden an verschiedenen Standorten in Deutschland Studienzentren eingerichtet. Diese sind zuständig für die Entwicklung der Therapieprotokolle in der Erstlinientherapie und die Beratung der Kinderkliniken bzw. der kinderonkologischen Zentren. Darüber hinaus haben sich nationale und europäische Referenzlabore/-einrichtungen für alle Entitäten etabliert. Weitere Strukturen in der Kinderonkologie sind Phase-I/II-Forschungsverbände wie das Kinderonkologische Netzwerk Bayern (KioNet) oder der Forschungsverbund Frühe Klinische Studien Ostdeutschland, die mit dem Ziel geschaffen wurden, innovative Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche anzubieten.

Laut Reinhardt gibt es nach wie vor folgende große Herausforderungen:

- immer noch sterben 20% der Kinder
- hohe Nebenwirkungsraten und Langzeittoxizitäten
- bessere und umfassende Diagnostikmethoden für alle Kinder
- hoher administrativer Aufwand, der zum Stopp der Therapieentwicklung führt, sodass immer weniger Therapiestudien durchgeführt werden können
- fehlende kinderspezifische Medikamentenentwicklungen

Spät- und Langzeitfolgen bei Kindern und Jugendlichen nach einer Krebserkrankung

Inzwischen gibt es 40.000 Langzeitüberlebende nach Krebs im Kindesalter, bei denen Spät- und Langzeitfolgen auftreten können, die u.a. die Endokrinologie und die Kardiologie betreffen können. So werden vorzeitige koronare Herzkrankheiten und Kardiomyopathien beobachtet, ebenso wie neurologische Schäden, erörterte Reinhardt. Auch das Risiko für Zweitmalignome ist 6x höher als in der Normalbevölkerung. Grundsätzlich ist es von wesentlicher Bedeutung, dass Langzeittoxizitäten erfasst werden.

Hohe administrative und regulatorische Anforderungen verhindern klinische Studien

Bis etwa 2010 konnte für fast jede Entität eine Studie aufgelegt und Therapien weiterentwickelt werden. Nun sind

der bürokratische Aufwand und auch die Kosten so angestiegen, dass ein Großteil dieser Studien in Register umgewandelt wird. Register können aber nur den aktuellen und letzten Standard weiter fortsetzen oder Diagnostik betreiben. Eine wissenschaftlich gesicherte Weiterentwicklung der Therapie ist damit jedoch schwierig.

Das Allerwichtigste sei, für jedes Kind die bestmögliche Therapie zugänglich zu machen, unterstrich Reinhardt. Vorhandene oder sich gerade in der Entwicklung befindliche Therapien müssen zügig für die Kinderonkologie verfügbar sein, nicht mit einer Verzögerung von z.T. 10 Jahren wie derzeit. Die Kinder müssen von diesen Entwicklungen profitieren können und frühzeitigen Zugang zu Innovationen erhalten. „Es passiert so viel bei den spezifischen, zellulären oder molekularen Therapien, doch es dauert leider nach wie vor 5 bis 10 Jahre, bis diese Therapien bei den Kindern ankommen, und das ist einfach zu lang“, bedauerte Reinhardt. Deshalb sei es auch so wichtig, in Europa und international zusammenzuarbeiten. Europäische und weltweite Kooperationen sind gerade in der Kinderonkologie wegen der Seltenheit und der extremen biologischen Vielfalt der Erkrankungen absolut unerlässlich.

Fazit

Vision Zero in der Kinderonkologie hat zum Ziel, den Anteil von 20% der Kinder, die noch an der Erkrankung sterben, zu heilen und Spätfolgen bei den Überlebenden zu vermeiden.

Dr. med. vet. Astrid Heintz

Quelle: VISION ZERO Symposium 2021. Die Neuermessung der Onkologie. „Ein Herz für Kinder“ zu Gast bei Vision Zero, Berlin, 14.-15.06.2021

„Ein Herz für Kinder“ unterstützt Vision Zero

„Ein Herz für Kinder“ unterstützt Vision Zero darin, die in Deutschland bereits gute Versorgung noch weiter zu verbessern. Außerdem sollen durch die Förderung großer Studien gezieltere und verträglichere Therapien ermöglicht oder dafür gesorgt werden, dass betroffene Kinder Sporttherapien bekommen, um wieder schneller in das normale Leben zurückzufinden.



mCRC: Panitumumab-basierte Therapiefortführung

In die prospektive Phase-II-Studie PanaMa wurden Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) und bestätigtem RAS-Wildtyp eingeschlossen. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Panitumumab-basierten Therapiefortführung (Panitumumab + 5-FU/LV) nach 3-monatiger Oxaliplatin-haltiger Induktionstherapie in der Erstlinie des mCRC. Die Ergebnisse zeigten, dass die Panitumumab-haltige Fortführung der Erstlinientherapie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber 5-FU/LV alleine bewirkte (HR=0,72; p=0,014).

Mehr unter: www.med4u.org/20186

Quelle: Amgen

ALL: Zulassungserweiterung für Blinatumomab

Mit Genehmigung der Europäischen Kommission kann Blinatumomab als Monotherapie auch bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie ab sofort angewendet werden.

Mehr unter: www.med4u.org/20187

Quelle: Amgen



Leukämie: Epigenetik – Schlüssel zu neuen Therapiemethoden?

Trotz der großen Behandlungsfortschritte liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Leukämien nur bei etwas über 50%. Der Transkriptionsfaktor LEF1 trägt zur Rekrutierung des epigenetischen Genexpressionsregulators PRMT6 an den zentralen Zellzyklusregulator Cyclin D1 (CCND1) bei. Ein Stuttgarter Forschungsteam fand heraus, dass die Inhibition von PRMT6 zu einer veränderten epigenetischen Umgebung des CCND1-Gens führt und damit zu einer Reduktion der CCND1-Expression. Dies geht mit einer verringerten Proliferation der Zellen einher.

Mehr unter: www.med4u.org/20188

Quelle: Universität Stuttgart

Lungenkrebs-Therapie: Weniger ist mehr?

Ziel der modernen Krebstherapie ist das Erreichen einer optimalen Tumorkontrolle bei möglichst wenig Nebenwirkungen. Die STRIPE-Studie zeigte eine sehr gute Tumorkontrolle und Lebensqualität nach stereotaktischer Strahlentherapie von kleinen Lungentumoren bei älteren, inoperablen Patienten. Angesichts der hohen Tumorkontrolle könnte in dieser Situation die Strahlentherapie womöglich auch eine durchaus vertretbare und „sanftere“ Alternative zur Operation bei jüngeren Patienten sein. Eine weitere Strategie zur Reduktion von Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit ist die Reduzierung des Zielvolumens durch eine ¹⁸F-FDG-PET/CT-basierte „involved field“-Bestrahlung beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom.

Mehr unter: www.med4u.org/20189

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

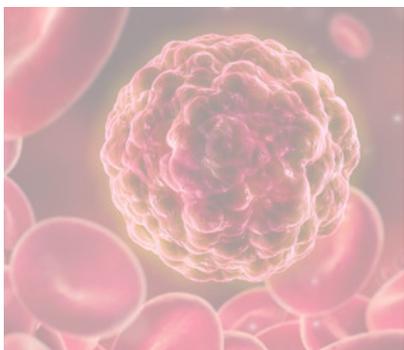


r/r MM: Zunehmende Optionen in späten Therapielinien

Neue Medikamente, darunter Belantamab Mafodotin, Selinexor, Melflufen, CAR-T-Zellen und Venetoclax, bieten auch bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom (r/r MM) Therapieoptionen. Basierend auf der Phase-II-Studie HORIZON hat das Peptid-Wirkstoff-Konjugat Melphalan-Flufenamid (Melflufen) in den USA kürzlich die Zulassung erhalten. Das altbekannte Melphalan wird durch die Bindung an das Peptid Flufenamid lipophil und kann so in Zellen aufgenommen werden. Weil Aminopeptidasen in den Myelom-Zellen überexprimiert werden, wird die Peptid-Wirkstoff-Bindung gezielt dort gespalten und Melphalan freigesetzt.

Mehr unter: www.med4u.org/20190

Quelle: Satelliten-Symposium „Navigating change in relapsed/refractory multiple myeloma: the patient journey“, 16.06.2021; Veranstalter: Oncopeptides



AML: Dritte Indikationserweiterung für Venetoclax

Die Europäische Kommission hat eine Indikationserweiterung für Venetoclax (Venclyxto®) in der Indikation akute myeloische Leukämie (AML) erteilt. Diese umfasst die kombinierte Gabe des B-Zell-Lymphom-2(BCL-2)-Inhibitors mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA) bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Mehr unter: www.med4u.org/20191

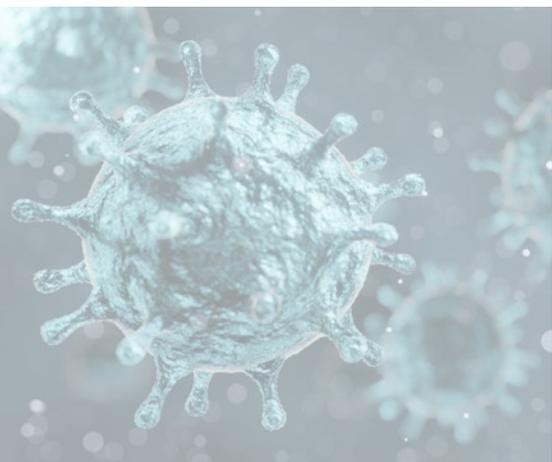
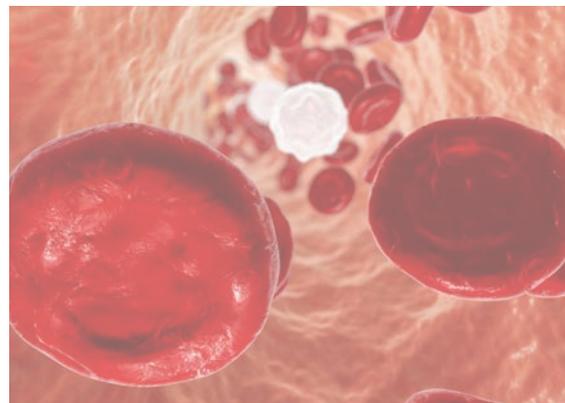
Quelle: AbbVie

Hämatologische Erkrankungen – besser leben

„Hämatologische Erkrankungen – besser leben“ war das Motto eines Workshops der Medical Tribune in Kooperation mit Novartis Pharma. Am Beispiel von 5 hämatologischen Neoplasien erläuterten Prof. Dr. Uwe Platzbecker, Leipzig, und PD Dr. Frank Stegelmann, Ulm, worauf es bei der Symptomkontrolle und letztlich der Verbesserung der Lebensqualität ankommt.

Mehr unter: www.med4u.org/20192

Quelle: Virtueller Workshop „Hämatologische Erkrankungen – besser leben“, 28.05.2021; Veranstalter: Medical Tribune und Novartis Pharma

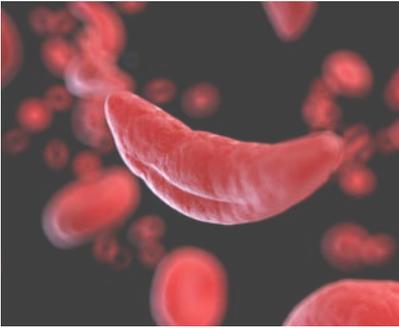


Positives Fazit zur Krebstherapie in der Pandemie

Krebspatienten gehören zu den besonders anfälligen Risikogruppen für die SARS-CoV-2-Infektion und einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung. Die Radioonkologie hat daher frühzeitig Konzepte zum Schutz der Patienten entwickelt, welche die Fortführung der geplanten Therapie sicherstellten. Selbst für den Krisenfall wurden evidenzbasierte, verkürzte Therapiekonzepte erstellt, die den Therapieerfolg nicht gefährden. Eine Auswertung zeigte aber: Die kurativen Therapiepläne konnten ohne Abänderung bei der Mehrzahl der Betroffenen durchgeführt werden, und zwar auch bei Patienten, die sich mit SARS-CoV-2 infiziert hatten.

Mehr unter: www.med4u.org/20193

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie



App zur Sichelzellerkrankung fördert Kommunikation

Auch wenn die Prävalenz in Deutschland steigt, ist die Sichelzellerkrankung hierzulande weitgehend unbekannt – wodurch Zugang zu Informationen sowie Behandlungen für die Betroffenen und ihre Angehörigen erschwert sind. Mit der neuen SCD Companion App können Patienten und ihre Familien in Austausch mit anderen Betroffenen treten und die eigenen Gesundheitsdaten dokumentieren.

Mehr unter: www.med4u.org/20179

Quelle: Novartis

eAU über KIM wird ab Oktober zur Pflicht

Ab 10/2021 müssen Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen elektronisch erstellt und über den KIM-Dienst an die Krankenkassen versendet werden. Andere Arten der Übermittlung sind ab diesem Zeitpunkt nicht mehr zulässig. Praxen sollten sich daher rechtzeitig auf die verpflichtende Übermittlung der eAU vorbereiten.

Mehr unter:
www.med4u.org/20180

Quelle: CompuGroup Medical



Sepsis: Welche Rolle spielt das Mikrobiom?

Der menschliche Darm, aber auch die Lunge des Menschen sind von Bakterien besiedelt. Die Gene, Proteine und Stoffwechselprodukte dieser Bakterien, das sog. Mikrobiom, setzt sich individuell zusammen. Diese Unterschiede können Einfluss auf den Verlauf von Erkrankungen haben. Eine neue Nachwuchsgruppe unter der Leitung von Prof. Dr. Folker Meyer, Medizininformatiker an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen, will diese Daten nun gezielt auswerten, um das Verständnis von Krankheiten wie der Sepsis zu verbessern.

Mehr unter:
www.med4u.org/20181

Quelle: Universität
Duisburg-Essen

COVID-19: Studie zu Blutdrucksenkern

Das zeitweise Absetzen von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern beeinflusst zwar nicht die Schwere einer COVID-19-Erkrankung, könnte sich aber günstig auf die Erholungsphase auswirken. Das Pausieren könnte vor allem bei älteren Herz-Kreislauf-Patienten sinnvoll sein, schlussfolgern die verantwortlichen Autoren einer gemeinsamen Studie der Medizinischen Universität Innsbruck und des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Ergebnisse wurden in „The Lancet Respiratory Medicine“ veröffentlicht.

Mehr unter: www.med4u.org/20182

Quelle: Medizinische Universität Innsbruck und
Klinikum Ludwig-Maximilians-Universität München



Natürliches Opioid aus Sonnenblumenkernen

Ein natürlich vorkommendes Peptid in Sonnenblumenkernen wurde synthetisch optimiert und konnte nun als potenzieller Wirkstoff bei Schmerzen oder Entzündungen im Viszeralbereich (also im Magen-Darm-Trakt, Bauchraum bzw. den inneren Organen) identifiziert werden. Das Peptid ist hochpotent und wirkt restriktiv in der Körperperipherie. Daher seien bei Anwendung auch weniger der typischen Nebenwirkungen von Opioiden zu erwarten, so die Autoren.

Mehr unter: www.med4u.org/20183

Quelle: MedUni Wien

AOK plant nachhaltige Arzneimittelverträge und kritisiert verfrühte Entsorgung von Medizinprodukten

In Zukunft sollen bei der Aushandlung von Arzneimittelverträgen Nachhaltigkeitskriterien berücksichtigt werden, so Martin Litsch, AOK-Bundesvorstand. Als problematisch schätzt er vor allem die EU-Medizinprodukteverordnung ein, die seit dem 26. Mai 2021 eine Lebensdauer für medizinische Produkte festlegt. Hersteller haben jetzt bereits konkrete Lebenszyklen für ihre Produkte aufgestellt, die deutlich unter den bisherigen Erfahrungswerten zur Nutzungsdauer liegen. „Das ist eine ökonomisch und ökologisch völlig unsinnige Überregulierung“, so Litsch. Betrachtet man die Prognose, dass sich die Zahl der hitzebedingten Klinikeinweisungen bis 2100 versechsfachen würde, sollte die Klimaerwärmung weiterhin voranschreiten, wird die Relevanz der Thematik für die Krankenkassen deutlich.

Mehr unter: www.med4u.org/20172

Homöopathiestreit: Ende einer Zusatzbezeichnung

Nachdem die Zusatzbezeichnung für Homöopathie Ende 2019 aus der Weiterbildungsordnung gestrichen wurde, reichte ein homöopathisch tätiger Arzt eine Normenkontrollklage vor dem Oberverwaltungsgericht der Hansestadt Bremen ein. Da das Gericht die persönlichen Nachteile des Arztes als nicht relevant bewertete, ergab sich keine Verpflichtung für die Ärztekammer für eine solche Weiterbildungsordnung zu sorgen. Dieses Urteil war wegweisend für 9 andere Kammerbezirke, die ebenfalls eine Streichung der Zusatzbezeichnung vornahmen.

Mehr unter: www.med4u.org/20171

Petition fordert Corona-Bonus für MFA

Hannelore König, Präsidentin des Verbandes medizinischer Fachberufe (VmF), hat eine Petition für einen staatlich finanzierten Corona-Sonderbonus für medizinische Fachangestellte (MFA) beim Petitionsausschuss des Deutschen Bundestages eingereicht. Zu wenig seien MFA für ihre Arbeit, die während der Pandemie mit erhöhtem Stress und Infektionsrisiko einherging, gewürdigt worden. Ein Zeichen setzte die besondere Unterstützung und Würdigung ihrer Arbeit seitens der Ärzteschaft, so König.

Mehr unter: www.med4u.org/20169

Politik lagert Schutzausrüstung für nächste Krisen ein

„Eine der wichtigsten Lehren aus dieser Krise muss sein, leistungsstarke Strukturen zu erhalten und auszubauen, statt sie auszudünnen und auf Kosteneffizienz zu trimmen“, so Dr. Klaus Reinhardt, Bundesärztekammerpräsident auf dem Deutschen Ärztetag. Handlungsbedarf sieht er in der Stärkung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes, einer bundesweit abgestimmten Klinikplanung, der Berücksichtigung des Personalbedarfs, Reservekapazitäten für Notfälle und in mehr länderübergreifenden Kooperationen. In der Krisenvorbereitung würde bislang nicht langfristig und nicht komplex genug gedacht, so Dr. Moritz Eckert, Mitinitiator der Aktion „Blanke Bedenken“.

Mehr unter: www.med4u.org/20168



Bildnachweise: www.stock.adobe.com

Titel: SciePro • Inhalt, Krebszelle: Sebastian Kaulitzki, Hände: kasarp • S. 2 & 6: Sebastian Kaulitzki • S. 16: SciePro • S. 31: merydolla • S. 45: Gorodenkoff • S. 60: Photographee.eu • S. 65: cassis • S. 70-72: AndSus • S. 73: ricka_kinamoto • S. 90 Darm & Lunge: SciePro, Kind: pingpao • S. 91: Krebszelle: peterschreiber.media, Blutkörperchen: Kateryna_Kon, Coronavirus: CREATIVE WONDER • S. 92: Sichelzellanämie: SciePro, Attest: Henrik Dolle, Sonnenblumenkerne: New Africa • S. 93: Medizinprodukte: Lana_M, Maske: PixelboxStockFootage



Heilpraktiker als Heilberuf?

Gesundheitsminister Jens Spahn gab 2020 ein Gutachten zur Neuregelung des Heilpraktikerwesens in Auftrag. Im Zentrum steht die Frage, ob es neben Ärzt:innen eine andere Berufsgruppe mit ähnlichen Befugnissen geben soll. Außerdem muss ein Rahmen für die erforderlichen Qualifikationen gesteckt werden. Prof. Dr. Christof Stock, Fachanwalt für Medizinrecht, empfiehlt folgende Lösung: Der Heilkundebegriff muss neu gefasst, zwischen ärztlicher, sektoraler und Alternativheilkunde unterschieden und ein neuer Heilpraktikerberuf mit staatlicher Anerkennung geschaffen werden.

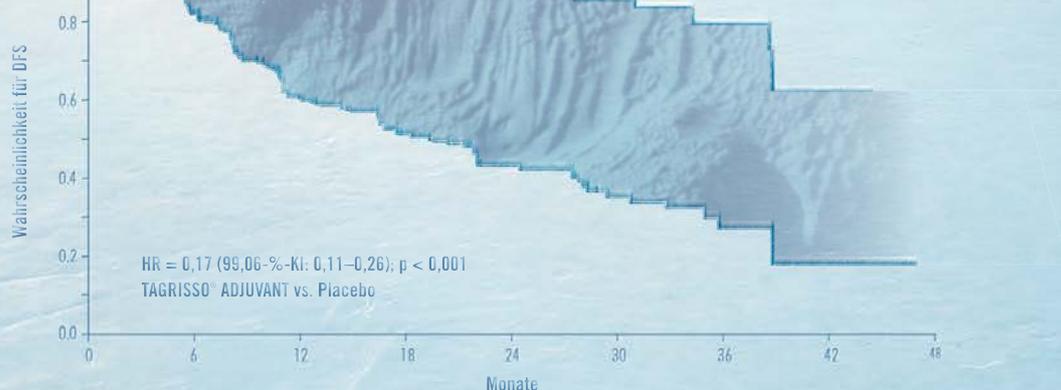
Mehr unter: www.med4u.org/20170

NEU

TAGRISSO® JETZT AUCH ADJUVANT¹ FRÜHE STADIEN NEU RECHNEN.



83% geringeres Rezidiv- oder Sterberisiko für Ihre Patienten mit reseziertem EGFRm NSCLC in den Stadien II–III²



EGFR-Mutationstestung mit Zulassung von TAGRISSO® ADJUVANT ambulant abrechenbar. GOP 19451 im EBM

Seien Sie mit TAGRISSO® ADJUVANT Teil einer neuen Zeitrechnung und schaffen Sie durch die Verlängerung der krankheitsfreien Zeit neue Lebensperspektiven in den Stadien IB–III².

AstraZeneca 

¹ TAGRISSO® Fachinformation, Stand Mai/2021.

² Wu YL et al. N Engl J Med. 2020; 383(18):1711-1723.

TAGRISSO® 40 mg und TAGRISSO® 80 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Wirkstoff: Osimertinib. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** TAGRISSO® 40 mg: Jede Tablette enthält 40 mg Osimertinib (als Mesilat). TAGRISSO® 80 mg: Jede Tablette enthält 80 mg Osimertinib (als Mesilat). **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mannitol (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose (5,0-16,0 %) (E463), Natriumstearylformurat (Ph.Eur.). *Tablettenhülle:* Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol (3350), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** TAGRISSO® ist als Monotherapie angezeigt zur: • adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB–III^A, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptors (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. • Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierender EGFR-Mutationen. • Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO® angewendet werden.

Nebenwirkungen: *Sehr häufig:* Verminderter Appetit, Diarrhö, Stomatitis, Hautausschlag, Paronychie, trockene Haut, Pruritus, verminderte Leukozytenzahl, verminderte Lymphozytenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl. *Häufig:* Epistaxis, Interstitielle Lungenerkrankung, Alopezie, Urtikaria, Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom, erhöhte Blutkreatininwerte. *Gelegentlich:* Keratitis, Erythema multiforme, kutane Vasculitis, QTc-Intervallverlängerung. *Selten:* Stevens-Johnson-Syndrom. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH; 22876 Wedel, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand:** Q2/2021.