

 **TRODELVY**[®]
sacituzumab govitecan
200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

#Erweitern Sie Ihr
Therapiespektrum

Jetzt neu zugelassen:

Trodelvy[®] beim mTNBC¹

Das erste gegen Trop-2 gerichtete Antibody-
Drug-Conjugate (ADC) beim mTNBC¹

Verlängerung
des mPFS von
1,7 auf nahezu
5 Monate^{#,2}

Verlängerung
des mOS von
6,9 Monaten
auf nahezu
1 Jahr^{#,2}

95 % der
Patient:innen
blieben auf
Trodelvy[®]-
Therapie^{5,2}

Trodelvy[®] ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (*metastatic Triple-Negative Breast Cancer*, mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.¹

MedTriX^{Group}



GILEAD

Oncology





TRODELVY®
sacituzumab govitecan

200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

#Erweitern Sie Ihr
Therapiespektrum

Jetzt neu zugelassen:

Trodelvy® beim mTNBC¹

Das erste gegen Trop-2 gerichtete
Antibody-Drug-Conjugate (ADC)
beim mTNBC¹

ADC: Antibody-Drug-Conjugate; **mOS:** Medianes Gesamtüberleben; **mPFS:** Medianes progressionsfreies Überleben; **mTNBC:** Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom; **Trop-2:** Trophoblast Zelloberflächen-Antigen 2; **UE:** Unerwünschte Ereignisse

* mPFS: 4,8 versus 1,7 Monate unter Chemotherapie in der Gesamtpopulation; $p < 0,001^2$

mOS: 11,8 versus 6,9 Monate unter Chemotherapie in der Gesamtpopulation; $p < 0,001^2$

§ Bezogen auf Therapieabbrüche aufgrund von UE unabhängig von Progress oder Tod in der Gesamtpopulation²

1. Trodelvy® Fachinformation, Stand November 2021.
2. Bardia A et al. N Engl J Med 2021;384(16):1529–41.

Hier mehr
erfahren:



Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Sacituzumab Govitecan. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Sacituzumab Govitecan. Nach der Rekonstitution enthält ein ml Lösung 10 mg Sacituzumab Govitecan. Sonstige Bestandteile: 2-(N-Morpholino)-Ethansulfonsäure (MES), Polysorbat 80 (E433), Trehalose-Dihydrat. **Anwendungsgebiet:** Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht rezidivierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (*metastatic Triple-Negative Breast Cancer*, mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweis:** Zytotoxisch. **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, Verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Husten, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerz, Alopezie, Ausschlag, Pruritus, Rückenschmerzen, Arthralgie, Fatigue, Gewichtsabnahme. **Häufig:** Nasopharyngitis, Sinusitis, Bronchitis, Influenza, Oraler Herpes, Febrile Neutropenie, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Angst, Geschmacksstörung, Rhinorrhoe, Nasenverstopfung, Epistaxis, Belastungsdyspnoe, Husten mit Auswurf, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch, Gastroösophageale Refluxerkrankung, Abdominale Distension, Trockene Haut, Makulo-papulöser Ausschlag, Muskuloskeletale Brustschmerzen, Muskel-spasmen, Dysurie, Hämaturie, Schmerz, Schüttelfrost, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Jede Packung enthält eine Durchstechflasche. Verschreibungspflichtig. **Stand:** November 2021. **Pharmazeutischer Unternehmer:** GILEAD Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irland. **Repräsentant in Deutschland:** GILEAD Sciences GmbH, D-82152 Martinsried b. München.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Trodelvy ist zu melden an die Gilead Sciences GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Fax-Nr.: 089/899890-96, E-Mail: drugsafetygermany@gilead.com, und/oder an das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, D-63225 Langen, Tel: 06103/770, Fax: 06103/771234, Webseite: www.pei.de.

DE-TRO-2021-11-0064



GILEAD

Oncology

ASCO-GU 2022 – Teil II

GTH 2022

LUNGENKARZINOM

- zielGENau e.V. vernetzt Betroffene
- Testbereitschaft beim NSCLC in Deutschland
- Chemo-Immuntherapie bei fehlender PD-L1-Expression

FORTBILDUNG

- Therapie-prädiktive Molekularpathologie des Prostata- und Harnblasenkarzinoms
- Multiples Myelom: ASH-Highlights



Podcast „O-Ton Onkologie“
CUP-Syndrom: Metastasen, aber kein Primärtumor nachweisbar



BNGO

In Pandemie fortgeschrittenere Krebsdiagnosen

d-uo

VERSUS-Studie: Neudiagnose Prostatakarzinom

DIGITAL NEWS

Wie DiGA funktionieren und was sie leisten



Zum 3. Mal mit „++“
von der AGO bewertet¹

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[#]



* Zur Behandlung von Frauen mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem AI oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Die empfohlene Dosis beträgt 150mg 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 AGO-Kommission Mamma der AGO e. V. Guidelines Breast Version 2021:1D: Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms (Stand: 01.03.2021). 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, Natriumstearat/fumarat, 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 = Lutelinising 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:** Juli 2021

PP-AL-DE-0698 August 2021

NSCLC und Molekularpathologie des Prostata- und Urothelkarzinoms

Diese Ausgabe des JOURNAL ONKOLOGIE widmet sich in einem Schwerpunkt dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Die Testung auf molekulare Alterationen wird vor dem Hintergrund immer neuer zielgerichteter Medikamente in späten wie auch frühen Stadien immer wichtiger. Wie es um die Testbereitschaft steht, wurde nun bereits zum 5. Mal im Rahmen einer bundesweiten Erhebung bei Ärzt:innen in Universitätskliniken, nicht-universitären Kliniken, Lungenfachkliniken und onkologischen Praxen sowie medizinischen Versorgungszentren evaluiert. Im Artikel erläutern Prof. Dr. Dr. Sonja Loges, Bärbel Söhlke und Prof. Dr. Helmut Ostermann, wie groß die Lücke zwischen dem möglichen Einsatz molekular stratifizierter Therapien und der Versorgungsrealität beim NSCLC ist.



Lungenkrebs-Betroffene mit Treiber Mutationen werden von dem Patienten-Netzwerk **zielGENau e.V.** unterstützt. Vorstandsmitglied Sabine Hatzfeld schildert in diesem Beitrag, dass dazu „eine qualitätsgesicherte Diagnostik und darauf basierend auch eine Therapieempfehlung, die auf dem aktuellen Wissensstand ist, einschließlich Zugang zu Studien und Off-label-use von Medikamenten“ gehört. Der Perspektivwechsel auf die Patientenseite wird hier sehr anschaulich möglich gemacht.

Prof. Dr. Henning Reis, PD Dr. Jens Köllermann, Dr. rer. physiol. Melanie-Christin Demes und Prof. Dr. Peter Wild gehen in einem Fortbildungsartikel auf die Molekularpathologie des Prostata- und Harnblasenkarzinoms ein, genauer gesagt auf **Therapie-prädiktive Marker bei Prostatakarzinom (PCA) und Urothelkarzinom (UC)**. Die immunhistochemische PD-L1-Expressionsanalyse vor Erstlinientherapie des fortgeschrittenen UC ist mittlerweile etabliert, beim PCA sind inzwischen Sequenzanalysen auf DNA-Ebene zur BRCA1/2-Mutationsanalyse vor PARP-Inhibitor-Therapie verpflichtend. Weitere Marker stehen vor der klinischen Einführung oder können sinnvoll sein, wenn es um die individuelle Therapieplanung bei fortgeschrittenen urologischen Tumoren geht.

Lesen Sie außerdem eine Fortbildung von Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, der interessante Studienergebnisse vom ASH 2021 z.B. zur autologen Blutstammzelltransplantation, zu bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zell-Therapien beim **Multiplen Myelom** zusammenfasst.

Und schließlich noch in eigener Sache: Seit dem 16. März 2022 erscheint alle 14 Tage mittwochs **unser neuer Podcast „O-Ton Onkologie – der Podcast für Mediziner:innen“** auf den gängigen Podcast-Plattformen. Dabei wechseln wir von JOURNAL ONKOLOGIE – Dr. med. vet. Astrid Heinel und ich – uns mit den Kolleg:innen der Medical Tribune Onkologie/Hämatologie – Jochen Schläbing, Dr. rer. nat. Judith Besseling und Elisa Breuer – ab. Abonnieren Sie uns und machen Sie auch gerne Themenvorschläge an o-ton-onkologie@medtrix.group. Alle bisher erschienenen Folgen finden Sie unter <https://www.journalonko.de/podcasts/liste>. Übrigens: Mit der aktuellen Folge 2 „**CUP-Syndrom: Wie behandelt man Krebs, dessen Ursprungsort unbekannt ist?**“ können Sie auch noch **2 CME-Punkte** erwerben.

Herzliche Grüße aus Regensburg,
Ihre
Antje Blum

IMPRESSUM:

MedTriX GmbH
Watmarkt 1, 93047 Regensburg
Tel.: 0941/58403-0, Fax: 0941/58403-79

Geschäftsführung: Stephan Kröck, Markus Zobel

Standortverantwortung/Produktionsleitung/Prokuristin: Ninette Grabinger, Tel.: 0941/58403-51, E-Mail: ninette.grabinger@medtrix.group

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

Stellvertretende Chefredaktion: Dr. med. vet. Astrid Heinel, Dr. rer. physiol. Ute Mayer; **Redaktion:** Stephanie Käufel Dipl. biol., Susanne Morisch M.Sc., Palma Pelaj B.A.

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; Dr. Holger Hauspurg, Hamburg; 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; Prof. Dr. Susanne Säuβele, Heidelberg; Dr. Jörg Schilling, Berlin; Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt, 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: melanie.beege@medtrix.group

Anzeigenverwaltung Online: Ninette Grabinger
Tel.: 0941/58403-51, E-Mail: ninette.grabinger@medtrix.group

Marketing, Verkauf und Projektmanagement: Árpád Gridi-Papp
Tel.: 06136/922910, Peter-Dietrich-Ring 24, 55268 Nieder-Olm
E-Mail: arpad.gridi-papp@medtrix.group

Satz und Layout:
Melanie Beege Tel.: 0941/58403-52, E-Mail: melanie.beege@medtrix.group
Andrea Krampfl Tel.: 0941/58403-50, E-Mail: andrea.krampfl@medtrix.group
Janet Müller Tel.: 0941/58403-46, E-Mail: janet.mueller@medtrix.group

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: rgb-abo@medtrix.group

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 Verfasseramen 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 Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO)

 JOURNAL ONKOLOGIE ist Ständesorgan des d-u | Deutsche Urologologen 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 1 f) DS-GVO, damit wir Ihnen interessengerechte Informationen und Angebote zukommen lassen können. Sie können gegenüber der MedTriX GmbH 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



TUKYSA®

+ Trastuzumab + Capecitabin¹

Neuer Überlebensstandard
beim HER2+ mBC

nach ≥ 2 Anti-HER2-Therapien^a

AGO Empfehlung ab 1L^{5,c}

TUKYSA®
tucatinib
50 mg | 150 mg Filmtabletten

BNGO

47-48 **ACHTUNG: Fortgeschrittenere Krebsdiagnosen während der COVID-19-Pandemie**
Interview mit S. Wagner, Saarbrücken

d-u o

49-50 **Neudiagnose Prostatakarzinom: Ergebnisse aus der nicht-interventionellen, prospektiven VERSUS-Studie von d-u o**
C. Doehn, Lübeck, R. Eichenauer, R. Schönfelder, Hamburg, J. Klier, Köln, F. König, J. Schröder, E. Hempel, M. Johannsen, Berlin

STUDIEN

54-59 **AUO: Phase-III-Studie bei Patienten mit mCRPC: CheckMate-7DX (AP 118/21) ■ Erstlinientherapie des fortgeschrittenen ccRCC: HIF-012 (AN 54/21)**

59 **IKF: BREAKWATER: Erstlinientherapie-Studie beim mCRC ■ LEAP-015: Firstline-Studie beim fortgeschrittenen/metastasierten gastroösophagealen Adenokarzinom**

60 **c-Met+ NSCLC: Phase-II-Studie mit Telisotuzumab Vedotin bei vorbehandelten Patient:innen**

FÜR SIE VIRTUELL

63-69 Neue zeitlich begrenzte Therapieoptionen bei der CLL ■ ALK+ NSCLC: Besseres intrakranielles Ansprechen mit TKI der 3. Generation ■ Mit Pegcetacoplan ist der erste C3-Inhibitor für die PNH zugelassen ■ Mammakarzinom: Rezidivraten durch optimale Therapiedauer effektiv senken

PHARMAFORUM

70-71 **Seltene EGFR-Mutationen beim NSCLC**
Neues Klassifikationsmodell liefert Hinweise für geeignete Therapie

72-73 **CML: Mit jedem weiteren TKI steigt die Herausforderung**

74-75 **Erstlinientherapie beim mNSCLC**
Duale Immuntherapie ermöglicht Chance auf langanhaltende Wirksamkeit – unabhängig vom PD-L1-Status

76-77 **Bruton-Tyrosinkinase-Inhibition mit Acalabrutinib bei CLL**
Adhärenz fördern, Therapieerfolg und Prognose verbessern

78-79 **mTNBC: Praxisempfehlungen zum Therapiemanagement bei Sacituzumab Govitecan**

81 **HER2-positives Mammakarzinom: 19,4 Monate PFS mit Trastuzumab-Deruxtecan**

AKTUELLES & ONLINE

52-53 **Digital News: DiGA in der Onkologie**

62 **Netzfunde**

80-83 **Online-Nachrichten**

TUKYSA®

+ Trastuzumab + Capecitabin¹

Neuer Überlebensstandard beim HER2+ mBC nach ≥ 2 Anti-HER2-Therapien^a

- ✓ Nahe zu alle profitieren²
- ✓ Mehr als die Hälfte lebt noch nach zwei Jahren³
- ✓ Kann die Entstehung von ZNS-Metastasen verzögern^{2,b}
- ✓ Erhält die Lebensqualität⁴

AGO Empfehlung ab 1L^{5,c}

a Zugelassen für Patienten, die zuvor mindestens 2 gegen HER2+ mBC Behandlungsschemata erhalten haben (eBC/mBC).¹

b Der explorative Endpunkt bildet die Zeit bis zur Entstehung einer neuen ZNS-Metastase oder Mortalität ab.

c AGO+ in der 1L (nach Tz, Pz + T-DM1(neo)adj, TFI <6-12 Mo oder >6-12 Mo) und AGO++ Empfehlung in der 2L & 3L.

1 Aktuelle Fachinformation TUKYSA®. **2** Bachelot T, et al. ESMO 2020 P # 293, Abstr. No 2073.

3 Curigliano G, et al. Ann Oncol. 2021 Dec 22;S0923-7534(21)04879-1. **4** Mueller V, et al. European Journal of Cancer 2021; 153: 223 - 233. **5** <https://www.ago2022.de/download-empfehlungen-2022> (aufgerufen am 21.03.2022).

eBC: Mammakarzinom im frühen Stadium, **mBC:** lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes HER2+ Mammakarzinom, **ZNS:** zentrales Nervensystem.

Tukysa® 50 mg/150 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Tucatinib. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Tucatinib. Sonstige Bestandteile des Tablettenkerns: Copovidon (E1208), Crospovidon (E1202), Natriumchlorid, Kaliumchlorid (E508), Natriumhydrogencarbonat (E500), Siliciumdioxid, kolloidal, wasserfrei (E551), Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose. Sonstige Bestandteile des Filmüberzugs: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titan-dioxid (E171), Macrogol 4000 (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Tukysa® wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Erhöhte ALT-, AST- und Bilirubinwerte sollen alle drei Wochen oder bei klinischer Indikation überwacht werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Tukysa® unterbrochen werden und anschließend die Dosis verringert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Tukysa® ist ein starker CYP3A-Inhibitor und ein P-gp Substrat. Zeitgleiche Gabe von CYP3A/CYP2C8-Induktoren und CYP2C8-Inhibitoren ist zu vermeiden und P-gp-Substrate sind mit Dosisreduktion gemäß der Fachinformation mit Vorsicht zu verabreichen, wenn minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können. In der Schwangerschaft kontraindiziert. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig (>1/10): Epistaxis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis (Stomatitis, oropharyngeale Schmerzen, Ulzeration im Mund, Schmerzen im Mund, Ulzeration auf den Lippen, Glossodynie, Blasenbildung an der Zunge, Lippenbläschen, orale Dysästhesie, Ulzeration an der Zunge, aphthöse Ulzera), Ausschlag (makulopapulöses Exanthem, Exanthem, akneiforme Dermatitis, Erythem, makulöses Exanthem, papulöses Exanthem, pustulöses Exanthem, pruritisches Exanthem, erythematöser Ausschlag, Exfoliation der Haut, Urtikaria, allergische Dermatitis, Palmarerythem, Plantarerythem und Hauttoxizität), Arthralgie, Gewichtsabnahme, AST und ALT erhöht, Bilirubin (Hyperbilirubinämie) erhöht. Es kann zu einem Kreatinin-Anstieg kommen, ohne beeinträchtigte Nierenfunktion. **Verschreibungspflichtig.** Seagen B.V., 1118CL Schiphol, Niederlande. Stand: Februar 2021



Fachinformation:
tukysa.de/fi



Über TUKYSA®:
tukysa.de

Seagen and its logo are trademarks of Seagen Inc., registered in the European Union and elsewhere. © 2022 Seagen Germany GmbH. All rights reserved. DE-TUP-22-114-MT 04/2022

seagen.de

Seagen®



ASCO-GU 2022

▶ S. 2



Audio-Podcast zum CUP-Syndrom

▶ S. 40

NEWS

- 2-6 ASCO-GU 2022 – Teil II**
Wichtige Studien zu Immuntherapie und PARP-Inhibitoren bei urologischen Tumoren
- 7-10 GTH 2022**
Hämophilie: Ist bald eine Gentherapie möglich?
■ Neue Perspektiven in der Behandlung der Hämophilie ■ Mehr Thrombosen und Lungenembolien bei Krebspatient:innen

LUNGENKARZINOM

- 11-12 Kräfte bündeln – zielGENau e.V. vernetzt Lungenkrebs-Betroffene mit Treibermutationen**
S. Hatzfeld, Köln
- 14-22 Mutations- und Biomarkeranalysen zwischen 2012 und 2021: Bundesweite Erhebung der Testbereitschaft beim NSCLC in Deutschland**
S. Loges, Mannheim, B. Söhlke, Köln, H. Ostermann, München
- 23 NSCLC: „In der adjuvanten Situation hat die Zulassung von Osimertinib zu einem Paradigmenwechsel geführt“**
Interview mit F. Fuchs, Erlangen
- 24-27 mNSCLC: Chemo-Immuntherapie mit Pembrolizumab als Option für Patient:innen ohne PD-L1-Expression**
A. Heinl, Regensburg

FORTBILDUNG

- 28-34 Aktuelle Therapie-prädiktive Molekularpathologie des Prostata- und Harnblasenkarzinoms**
H. Reis, J. Köllermann, P. Wild, M. Demes, Frankfurt
- 37-39 ASH-Kongress 2021: Neuigkeiten beim MM**
Statement von H. Goldschmidt, Heidelberg
- 40-41 Audio-Podcast zum CUP-Syndrom: Wie behandelt man Krebs, dessen Ursprungsort unbekannt ist?**
A. Krämer, Heidelberg

INTERVIEW

- 43-44 Unmet need in der GvHD-Therapie: „Wir haben eigentlich keine definierte Zweitlinientherapie“**
Interview mit E. Holler, Regensburg

BNGO

- 47-48 ACHTUNG: Fortgeschrittenere Krebsdiagnosen während der COVID-19-Pandemie**
Interview mit S. Wagner, Saarbrücken

d-uo

- 49-50 Neudiagnose Prostatakarzinom: Ergebnisse aus der nicht-interventionellen, prospektiven VERSUS-Studie von d-uo**
C. Doehn, Lübeck, R. Eichenauer, R. Schönfelder, Hamburg, J. Klier, Köln, F. König, J. Schröder, E. Hempel, M. Johannsen, Berlin

STUDIEN

- 54-59 AUO: Phase-III-Studie bei Patienten mit mCRPC: CheckMate-7DX (AP 118/21) ■ Erstlinientherapie des fortgeschrittenen ccRCC: HIF-012 (AN 54/21)**
- 59 IKF: BREAKWATER: Erstlinientherapie-Studie beim mCRC ■ LEAP-015: Firstline-Studie beim fortgeschrittenen/metastasierten gastroösophagealen Adenokarzinom**
- 60 c-Met+ NSCLC: Phase-II-Studie mit Telisotuzumab Vedotin bei vorbehandelten Patient:innen**

FÜR SIE VIRTUELL

- 63-69 Neue zeitlich begrenzte Therapieoptionen bei der CLL ■ ALK+ NSCLC: Besseres intrakranielles Ansprechen mit TKI der 3. Generation ■ Mit Pegcetacoplan ist der erste C3-Inhibitor für die PNH zugelassen ■ Mammakarzinom: Rezidivraten durch optimale Therapiedauer effektiv senken**

PHARMAFORUM

- 70-71 Seltene EGFR-Mutationen beim NSCLC**
Neues Klassifikationsmodell liefert Hinweise für geeignete Therapie
- 72-73 CML: Mit jedem weiteren TKI steigt die Herausforderung**
- 74-75 Erstlinientherapie beim mNSCLC**
Duale Immuntherapie ermöglicht Chance auf langanhaltende Wirksamkeit – unabhängig vom PD-L1-Status
- 76-77 Bruton-Tyrosinkinase-Inhibition mit Acalabrutinib bei CLL**
Adhärenz fördern, Therapieerfolg und Prognose verbessern
- 78-79 mTNBC: Praxisempfehlungen zum Therapiemanagement bei Sacituzumab Govitecan**
- 81 HER2-positives Mammakarzinom: 19,4 Monate PFS mit Trastuzumab-Deruxtecan**

AKTUELLES & ONLINE

- 52-53 Digital News: DiGA in der Onkologie**
- 62 Netzfunde**
- 80-83 Online-Nachrichten**

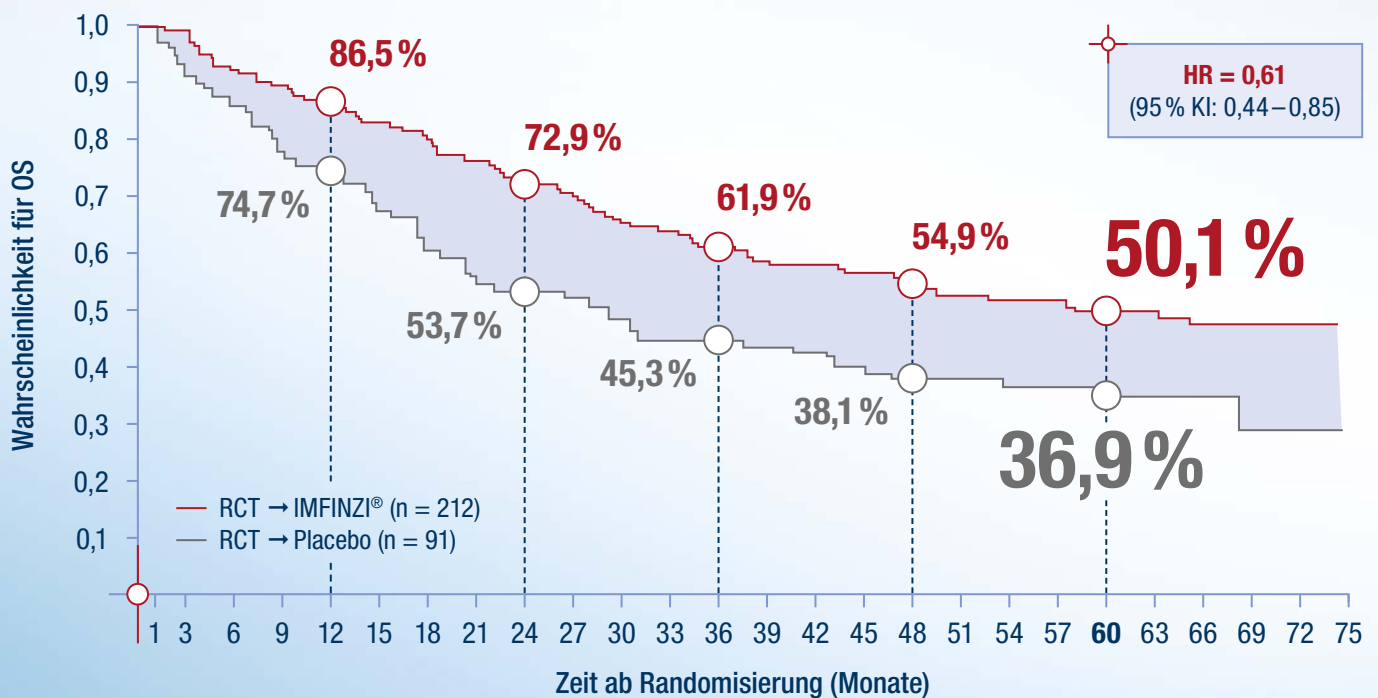


Mit IMFINZI[®] (Durvalumab) beim NSCLC Stadium III mehr erreichen

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



Jetzt hier mehr erfahren!
Die Zulassungsstudie PACIFIC –
interaktiv und multimedial.

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

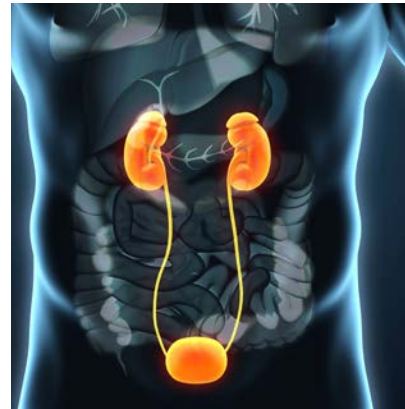
1. De Wit M et al. Strahlenther Onkol 2021; 197 (Suppl. 1): S8–S9. 2. Griesinger F et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Onkopedia-Leitlinie Stand Juli 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@/view/html/index.html> (zuletzt aufgerufen Juli 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 September 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, Histidindihydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Polysorbit 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:* Thyreoiditis, Nebenniereninsuffizienz, interstitielle Lungenerkrankung, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Dermatitis, Myositis, Nephritis. *Selten:* Immunthrombozytopenie, Typ-1-Diabetes-mellitus, Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz, Diabetes insipidus, Myasthenia gravis, Meningitis, Myokarditis, Pemphigoid, Polymyositis, nicht-infektiöse Zystitis. *Nicht bekannt:* nicht-infektiöse Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom. **IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie:** *Sehr häufig:* Neutropenie, 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 88 680. **Stand:** 02/2022.

ASCO-GU 2022 – Teil II

Der ASCO-GU (American Society of Clinical Oncology – Genitourinary Cancers Symposium) fand in diesem Jahr vom 17. bis 19. Februar als Hybridveranstaltung sowohl in San Francisco, USA, als auch online statt. Wie jedes Jahr wurden die neuesten Erkenntnisse in Hinblick auf Diagnostik und Therapie urogenitaler Tumoren erörtert. Lesen Sie im Folgenden den zweiten Teil unserer Berichterstattung. Den ersten Teil können Sie in JOURNAL ONKOLOGIE 3/2022 nachlesen und weitere News zur Uro-Onkologie finden Sie auch auf www.journalonko.de.



Wichtige Studien zu Immuntherapie und PARP-Inhibitoren bei urologischen Tumoren

Mit dem Genitourinary Cancers Symposium der American Society of Clinical Oncology (ASCO-GU) wird jedes Jahr die Kongress-Saison für urologische Entitäten eröffnet. In den „Oral Sessions“ wurden wie immer wichtige Ergebnisse aus klinischen Studien präsentiert. Hier ist eine Auswahl zu immuntherapeutischen und PARP-gerichteten Therapien beim Nierenzell- und Prostatakarzinom für Sie zusammengestellt.

Adjuvante Pembrolizumab-Therapie beim Nierenzellkarzinom

Bei Patient:innen mit Nierenzellkarzinom (RCC) konnte in der doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE-564 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 2 Jahren für die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab ein Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) gegenüber Placebo gezeigt werden [1]. Beim ASCO-GU wurden nun aktualisierte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit mit einer Nachbeobachtungszeit von 30,1 Monaten präsentiert [2].

In der KEYNOTE-564-Studie erhielten 994 Patient:innen mit klarzelligem RCC randomisiert Pembrolizumab oder Placebo für die Dauer von bis zu einem Jahr. Die Patient:innen waren median 60 Jahre alt und wiesen in 86-87% der Fälle ein mittleres Rezidivrisiko sowie in 7-8% der Fälle ein hohes Risiko auf. Bei 6% der Patient:innen lag ein Tumor im Stadium M1 NED vor. Etwa ein Viertel der Tumoren zeigte eine PD-L1-Expression (CPS) < 1. Im Wesentlichen waren die Tumoren im Stadium T3 (88-90%), G3 (43-44%) und ohne Lymphknotenbefall (N0: 93,2%) oder Metastasierung (M0: 94%).

Durch die adjuvante Immuntherapie wurde das Risiko für einen Krankheitsrückfall um 37% reduziert (HR=0,63; 95%-KI: 0,50-0,80; p<0,0001) (Abb. 1). Nach 24 Monaten lebten 78,3% vs. 67,3% krankheitsfrei. Der Median war in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Der DFS-Vorteil unter Pembrolizumab wurde für alle untersuchten Subgruppen festgestellt, so auch für Patient:innen mit mittlerem Rezidivrisiko (HR=0,68; 95%-KI: 0,52-0,89),

Patient:innen mit hohem Risiko (HR=0,60; 95%-KI: 0,33-1,10) und Patient:innen mit M1 NED (HR=0,28; 95%-KI: 0,12-0,66). Das Gesamtüberleben (OS) wurde signifikant durch die adjuvante Pembrolizumab-Therapie verlängert (HR=0,52; 95%-KI: 0,31-0,86; p=0,0048). Die 24-Monats-OS-Rate betrug 96,2% im Pembrolizumab- vs. 93,8% im Placebo-Arm.

Mit der längeren Nachbeobachtungszeit wurden keine bemerkenswerten

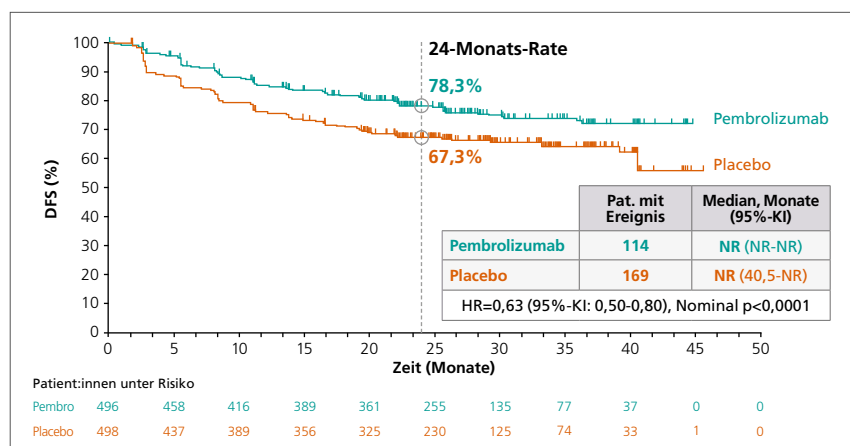


Abb. 1: Krankheitsfreies Überleben (DFS) unter adjuvanter Gabe von Pembrolizumab vs. Placebo (mod. nach [2]).

Steigerungen von Nebenwirkungen oder dem Einsatz von Kortikosteroiden bei immunvermittelten Ereignissen beobachtet. Selten wurden spät einsetzende therapieassoziierte Nebenwirkungen berichtet.

Kombinierte neoadjuvante Therapie mit Avelumab + Axitinib

In der einarmigen Phase-II-Studie NeoAvAx wurde untersucht, ob eine 12-wöchige neoadjuvante Therapie mit Avelumab + Axitinib das Ergebnis der Nephrektomie bei RCC-Patient:innen mit Hochrisiko verbessern kann. Eingeschlossen wurden 40 Patient:innen mit nicht-metastasiertem RCC und hohem Rückfallrisiko. Die Patient:innen waren im Median 63 Jahre alt und befanden sich in einem sehr guten (ECOG-Performance-Status (PS) 0: 75%) oder guten (ECOG-PS 1: 25%) Allgemeinzustand. Am häufigsten waren die Tumoren im Stadium T3a (60%), G1-2 (67,5%), N1 (42,5%). Der Tumordurchmesser betrug durchschnittlich 10,3 cm. Ein Drittel der Patient:innen (30%) zeigte eine partielle Remission des Primärtumors. Im Median wurden die Primärtumoren um 20% verkleinert. Von 12 Patient:innen mit partieller Remission (PR) waren 10 (83%) nach der neoadjuvanten Therapie krankheitsfrei. Es wurde bei keiner/keinem der Studienteilnehmer:innen als bestes Ansprechen ein Tumorprogress laut RECIST1.1-Kriterien beobachtet. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23,5 Monaten kam es bei 32,5% der Patient:innen zum Krankheitsrückfall und 3 Patient:innen

verstarben an der Erkrankung. Der Median war für das DFS und das OS noch nicht erreicht. Für die Kohorte ohne PR betrug das mediane DFS 18 Monate. Durch die neoadjuvante Therapie kam es nicht zu ungewöhnlichen Komplikationen bei der Operation. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale für Avelumab oder Axitinib beobachtet.

In einer explorativen Biomarkeranalyse wurde festgestellt, dass nach der Behandlung in Tumorproben von Patient:innen, die ein Rezidiv erlitten, signifikant geringere Dichten der gesamten, intraepithelialen und stromalen CD8+ und intraepithelialen CD8+/CD39+ Zellen im Vergleich zu Patient:innen ohne Rezidiv vorlagen. In Tumorproben vor der Behandlung war kein Unterschied zwischen Patient:innen mit oder ohne späterem Rezidiv erkennbar.

Kombination Sacituzumab Govitecan und Pembrolizumab im metastasierten Setting

Patient:innen mit metastasiertem Urothelkarzinom haben immer noch eine schlechte Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 15% und begrenzten Therapieoptionen. In der offenen Phase-II-Studie TROPHY-U-01 wurde Sacituzumab Govitecan, das erste Trop-2-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), in 5 Patientenkohorten geprüft. Beim ASCO-GU wurden die Ergebnisse für 41 Patient:innen der Kohorte 3, Checkpoint-Inhibitor-naive Patient:innen mit Progress nach vorangegangener

Platin-basierter Therapie, präsentiert. Patient:innen der Kohorte 3 erhielten Sacituzumab Govitecan in Kombination mit Pembrolizumab bis zum Krankheitsprogress oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen. Die Patient:innen waren im Median 67 Jahre alt und wiesen in 78% der Fälle eine fernmetastasierte Erkrankung auf. Bei 68% der Patient:innen wurden Viszeralmetastasen festgestellt, 29% der Patient:innen hatten bei Studieneinschluss Lebermetastasen. 68% der Patient:innen wurden im Vorfeld der Studie mit einer Cisplatin-basierten, 29% mit einer Carboplatin-basierten Chemotherapie behandelt.

Im Ergebnis sprachen 34% der Patient:innen auf die Studienmedikation an, bei 27% der Patient:innen wurde eine stabile Erkrankung (SD) als bestes Ansprechen festgestellt, welche bei 10% der Patient:innen für ≥ 6 Monate anhält. In Subgruppenanalysen wurde eine Ansprechrate von 41,7% für Patient:innen mit und 31,0% ohne Viszeralmetastasierung beobachtet. Für Patient:innen zwischen 50 und 64 Jahren lag die Ansprechrate bei 42,9%, bei Patient:innen ≥ 65 Jahre bei 30,8%. 63% der Patient:innen erreichten eine Tumorschrumpfung jedweden Ausmaßes. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,8 Monaten war die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 5,5 Monate, der Median war für das OS noch nicht erreicht.

Die Patient:innen wurden über eine mediane Therapiedauer von 4 Monaten

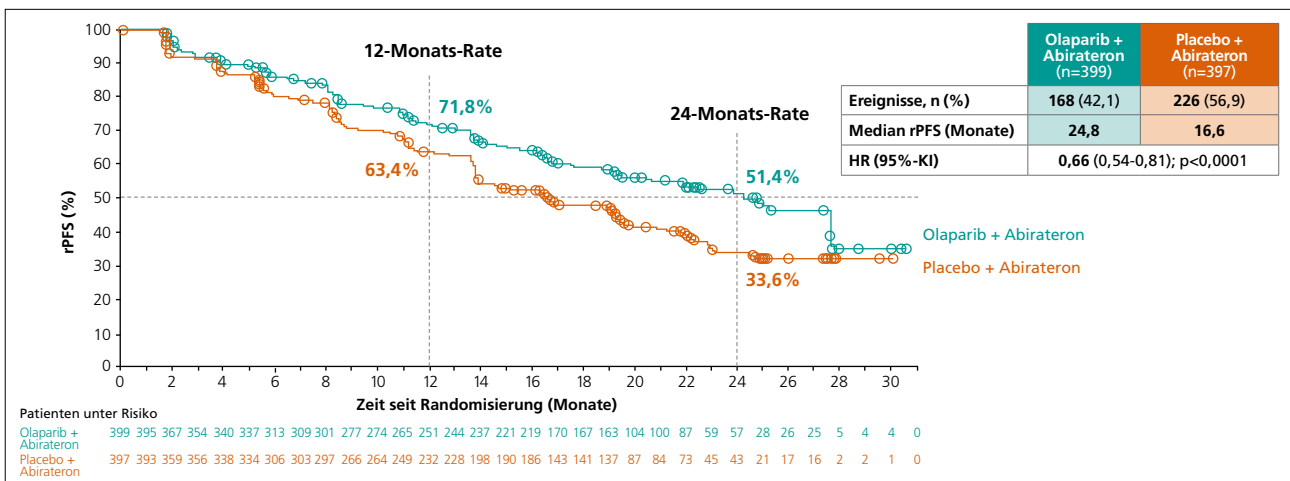


Abb. 2: Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) unter Olaparib + Abirateron vs. Placebo + Abirateron (mod. nach [5]).

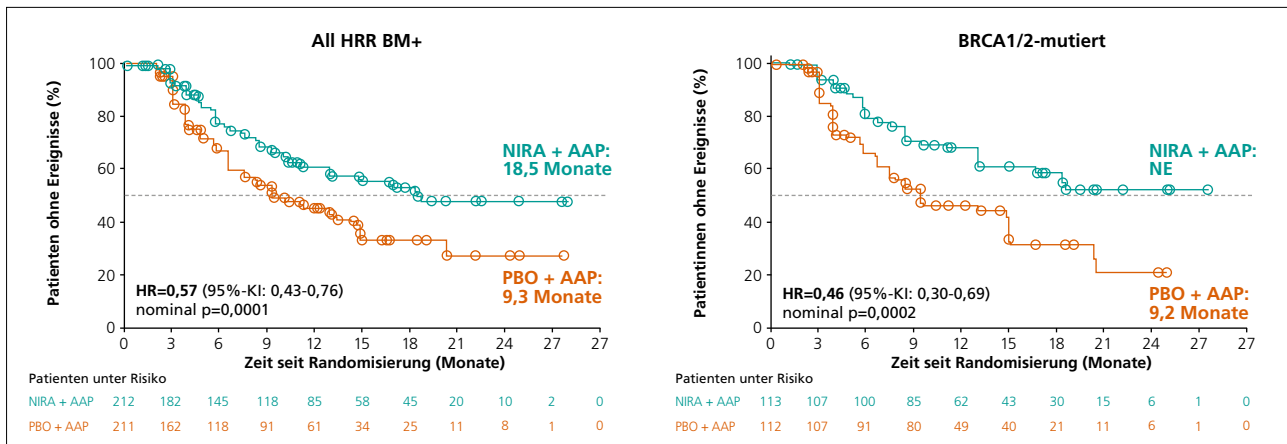


Abb. 3: PSA-Progress unter Niraparib (NIRA) + Abirateron (AAP) vs. Placebo (PBO) + Abirateron (mod. nach [6]). NE=nicht erreicht

mit Sacituzumab Govitecan und von 3,5 Monaten mit Pembrolizumab behandelt. Ein Drittel der Patient:innen war zur Zeit der beim ASCO-GU präsentierten Auswertung noch unter Studienmedikation. Hauptgründe für das Abbrechen der Therapie war der Krankheitsprogress, nur ein:e Patient:in brach die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

4 Olaparib + Abirateron firstline beim Prostatakarzinom

Auch für Patienten mit Prostatakarzinom konnten beim ASCO-GU Fortschritte für die Behandlung berichtet werden. In der Phase-III-Studie PROpel wurden Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) unabhängig vom HRR (homologous recombination repair)-Mutationsstatus mit einer PARP-Inhibitor-Kombination behandelt [5]. In der doppelblinden Studie erhielten 796 Patienten in der ersten Therapielinie randomisiert Olaparib + Abirateron oder Placebo + Abirateron. Als primärer Endpunkt wurde der radiologische Progress (rPFS) geprüft.

Die Patienten waren im Median 69-70 Jahre alt und wiesen in etwa 86% der Fälle Knochenmetastasen auf. 22,5% der Patienten hatten im hormonsensitiven Stadium Docetaxel erhalten. Der PSA-Wert lag im Median bei etwa 17 µg/l. Bei 28-29% der Patienten wurden Mutationen im BRCA1/2- oder ATM-Gen identifiziert (HRR-mutiert), bei 69-70% der Patienten war der HRR-Mutationsstatus negativ.

Das Risiko für einen radiologischen Progress wurde durch Olaparib um

34% reduziert (HR=0,66; 95%-KI: 0,54-0,81; p<0,0001) (Abb. 2). Das mediane rPFS wurde mit zusätzlichem Olaparib von 16,6 auf 24,8 Monate verlängert. Nach 12 Monaten lebten 71,8% vs. 63,4% der Patienten ohne radiologischen Progress, nach 24 Monaten 51,4% vs. 33,6%. Es profitierten alle untersuchten Subgruppen von der zusätzlichen Olaparib-Therapie. Bei Patienten mit HRR-Mutation war das Risiko für einen radiologischen Progress um 50% (HR=0,50; 95%-KI: 0,34-0,73) und bei Patienten ohne HRR-Mutation um 24% (HR=0,76; 95%-KI: 0,60-0,97) reduziert. Mit Ereignissen bei 28,6% der Studienteilnehmer deutete sich ein Trend zu einem verbesserten OS im Olaparib-Arm an (HR=0,86; 95%-KI: 0,66-1,12; p=0,29). Weitere sekundäre Endpunkte, wie Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (HR=0,74; 95%-KI: 0,61-0,90) und Zeit bis zum Progress unter der Nachfolgetherapie (HR=0,69; 95%-KI: 0,51-0,94), wiesen auf einen langfristigen Therapievorteil durch die Olaparib-Gabe hin. 40,3% der Patienten hatten bei Therapiebeginn messbare Läsionen laut RECISTv1.1-Kriterien. Die Ansprechrate betrug 58,4% (CR: 4,3%) im Olaparib-Arm vs. 48,1% (CR: 6,3%) im Placebo-Arm.

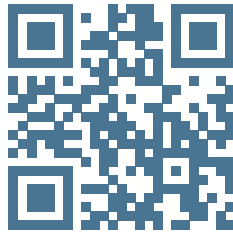
Niraparib + Abirateron firstline beim Prostatakarzinom

Auch der PARP-Inhibitor Niraparib wurde in der ersten Therapielinie bei mCRPC-Patienten mit oder ohne HRR-Alterationen (ATM, BRCA1/2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2) untersucht. Die doppelblinde,

Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie MAGNITUDE plante den Einschluss von 400 Patienten mit positivem und 600 Patienten mit negativem HRR-Mutationsstatus. Mit den Ergebnissen einer vorgeplanten Zweckmäßigkeitprüfung wurde der Studienarm für Patienten ohne HRR-Alterationen frühzeitig geschlossen. Beim ASCO-GU wurden Auswertungen für die HRR-positive Kohorte präsentiert [6].

Im Median waren die Patienten 69 Jahre alt und hatten in 61,3% (Niraparib) bzw. 69,2% (Placebo) der Fälle einen sehr guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0). 86,3% bzw. 80,6% der Patienten wiesen bei Studieneinschluss Knochenmetastasen und 24,1% bzw. 18,5% Viszeralmetastasen auf. Der PSA-Wert lag bei 21,4 µg/l bzw. 17,4 µg/l. Etwa ein Fünftel der eingeschlossenen Patienten hatte bereits eine Chemotherapie im nicht metastasierten oder hormonsensitiven Setting erhalten.

Der primäre Endpunkt wurde sowohl für die BRCA1/2-mutierte als auch die HRR-mutierte Kohorte erreicht: Im Median wurde das rPFS durch die Niraparib-Gabe bei BRCA1/2-mutierten Patienten von 10,9 auf 16,6 Monate (HR=0,53; 95%-KI: 0,36-0,79; p=0,0014) und bei Patienten mit Alterationen in den HRR-Genen von 13,7 auf 16,5 Monate (HR=0,73; 95%-KI: 0,56-0,96; p=0,0217) verlängert. Der Therapievorteil durch Niraparib spiegelte sich auch in den sekundären Endpunkten wider. Die Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie war für BRCA1/2-mutierte (HR=0,58; 95%-KI: 0,33-1,01)



Für mehr Informationen zu Prevyomis® besuchen Sie MSD-Connect

NUB Status 1*

ECIL 7: A1 Leitlinienempfehlung¹



EINE INNOVATION IN DER CMV-PROPHYLAXE

Anwendungsgebiet von PREVYMIS® (Letermovir):
 Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern (R+) einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT)

CMV-Prophylaxe mit PREVYMIS®

- ➔ Überlegene Wirksamkeit in der CMV-Prophylaxe zu Woche 24^{2,3**}
- ➔ Für alle erwachsenen R+ einer allogenen HSZT³
- ➔ Start der Prophylaxe ab Tag 0 der HSZT möglich³
- ➔ Als Tablette oder Infusionslösung anwendbar³

* Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden Status 1: ein krankenhausindividuelles Entgelt kann verhandelt werden.

**PREVYMIS® (n=325) vs. Placebo (n=170): 37,5% vs. 60,6% Pat. mit klin. sign. CMV-Infektion, p<0,0001.

¹Ljungman et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis 2019; 19: e260–72.

²Marty FM et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med. 2017; 377(25): 2433 – 2444.

³PREVYMIS® Fachinformation Stand: 01/2022.



PREVYMIS® 240 mg Filmtabletten

PREVYMIS® 480 mg Filmtabletten

PREVYMIS® 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

PREVYMIS® 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Letermovir **Zus.:** -240 mg/-480 mg Filmtbl.: Arzneil. wirts. Bestand.: 1 Filmtbl. enth. 240 mg/480 mg Letermovir. *Sonst. Bestand.:* Mikrokristalline Cellulose (E 460), Croscarmellose-Natrium (E 468), Povidon (E 1201), Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b), Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Triacetin (E 1518), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (nur 480-mg-Filmtabletten) (E 172), Carnaubawachs (E 903). -240 mg/-480 mg Konz.: Arzneil. wirts. Bestand.: 1 Durchstechfl. enth. 240/480 mg Letermovir. 1 ml enth. 20 mg Letermovir. *Sonst. Bestand.:* Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin), Natriumchlorid, Natriumhydroxid (E 524), Wasser für Injektionszwecke. **Anw.:** Zur Prophylaxe e. Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung u. -Erkrankung b. erw. CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestand. Komb. mit Pimozid, Mutterkornalkaloiden od. Johanniskraut. B. Komb. von Letermovir u. Ciclosporin: Komb. mit Dabigatran, Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin od. Pitavastatin. **Vorsicht bei:** Anw. > 100 Tage. Pat. mit terminaler Niereninsuff. mit od. ohne Dialyse. Komb. mit Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus. Komb. mit AM, die CYP3A-Substr. sind. Komb. mit Voriconazol. Komb. m. AM, die von OATP1B1/3 transportiert werden (z. B. viele Statine). Hinweise zu Verhütung, Schwangerschaft u. Stillzeit beachten. *Vermeiden:* Komb. m. Dabigatran. *Nicht empf.:* Pat. m. schwerer Leberfunkt.-stör. (Child-Pugh Klasse C), Pat. m. mäßiger Leberfunkt.-stör. u. gleichz. besteh. mäßiger od. schwerer Nierenfunkt.-stör. **Konz. zusätzl.:** Pat. mit mäßiger od. schwerer Nierenfunkt.-stör. (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min). **Nebenw. Häufig:** Übelk.; Diarrhö; Erbr. **Gelegentl.:** Überempfindlichkeit. Vermind. Appetit. Veränd. d. Geschmackswahrnehmung; Kopfschm. Schwindel (Vertigo). Abdom. Schm. Erhöhte ALT; erhöhte AST. Muskelspasmen. Kreatinin im Blut erhöht. Ermüdung (Fatigue); peripheres Ödem. **Warnhinw. -Filmtbl.:** Enthält Lactose. **-Konz.:** Enthält Natrium. Enthält Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin). **Hinw. Konz.:** Muss als i.v. Infusion über 60 Min. gegeben werden u. darf nicht als i.v. Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden. Muss über e. PES-Inline-Filter (0,20 µm od. 0,22 µm) infundiert werden. **Filmtbl.:** Dieses AM ist nahezu „natriumfrei“. **Verschreibungspflichtig. Bitte lesen Sie vor Verordnung von PREVYMIS® die Fachinformation!** Pharmazeutischer Unternehmer: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande; Lokaler Ansprechpartner: MSD Sharp & Dohme GmbH, Levelingstr. 4a, 81673 München
MSD Infocenter: Tel. 0800 673 673 673, Fax 0800 673 673 329, E-Mail: infocenter@msd.de

Stand: 01/2022 (RCN: 000021564-DE)

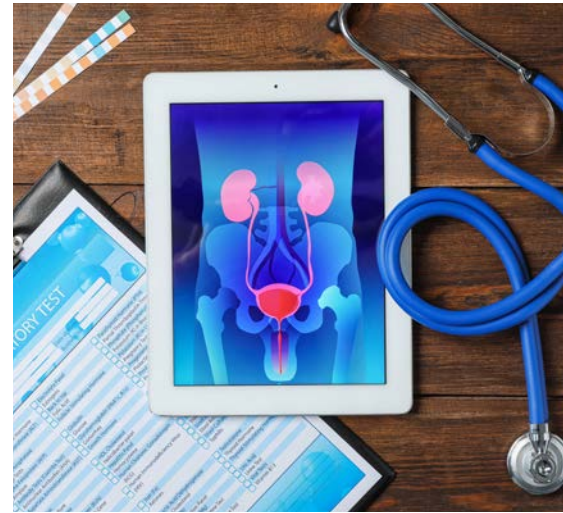
und HRR-positive (HR=0,59; 95%-KI: 0,39-0,89) Patienten verlängert. Der symptomatische Progress wurde mit der zusätzlichen Niraparib-Gabe für beide Patientenkohorten verzögert (BRCA1/2: HR=0,68; 95%-KI: 0,42-1,11; HRR: HR=0,69; 95%-KI: 0,47-0,99). Das Risiko für einen PSA-Progress wurde um 54% (BRCA1/2: HR=0,46; 95%-KI: 0,30-0,69) bzw. 43% (HRR: HR=0,57; 95%-KI: 0,43-0,76) reduziert (Abb. 3). Bezüglich des OS war mit 27% Ereignissen noch kein Unterschied erkennbar (HR=0,94; 95%-KI: 0,65-1,36). Es sprachen 52% vs. 31% der Patienten mit BRCA1/2-Mutation und 60% vs. 28% der Patienten mit

HRR-Alteration auf die beiden Studienmedikationen an. Eine Komplettremission erreichten 18% vs. 14% bzw. 22% vs. 11% der Patienten unter Niraparib + Abirateron vs. Placebo + Abirateron.

Dr. rer. nat. Ine Schmale

Quelle: ASCO-GU 2022

1. Choueiri TK et al. N Engl J Med 2021;385:683-694.
2. Choueiri TK et al. ASCO-GU 2022, Abstr. 290.
3. Bex A et al. ASCO-GU 2022, Abstr. 289.
4. Grivas P et al. ASCO-GU 2022, Abstr. 434.
5. Saad F et al. ASCO-GU 2022, Abstr. 11.
6. Chi KN et al. ASCO-GU 2022, Abstr. 12.



Anzeige

GI-ONCOLOGY 2022



18. Interdisziplinäres Update | 11. Juni 2022, Wiesbaden

- » Neue Entwicklungen und Perspektiven in der Therapie gastrointestinaler Tumoren
- » Aktuelle Ergebnisse von ASCO, ASCO GI, ASTRO, DDW, ESMO, ESMO World GI und SSO
- » 8 interdisziplinäre Live-Sessions
- » Vorträge, interaktive Votings und Diskussionsrunden



JETZT ANMELDEN

Programm und weitere Infos
unter: www.gi-oncology.de

GTH 2022

Der 66. Jahreskongress der Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH) fand in diesem Jahr von 01.-04. März in Leipzig statt. Unter anderem wurde der aktuelle State-of-the-Art hinsichtlich Thrombosen und Hämostase diskutiert und neueste Forschungsergebnisse präsentiert. Ein besonderes Augenmerk lag auf der interdisziplinären Zusammenarbeit. So lautete das diesjährige Motto „sustainable collaboration“: Die Zusammenarbeit mit Kolleg:innen ist essenziell und zwar sowohl für die Behandlung und Pflege der Patient:innen als auch den wissenschaftlichen Fortschritt. Mit ein paar ausgewählten Berichten können Sie im Folgenden einen kleinen Einblick in die Thematik erhalten. Mehr News finden Sie auch auf www.journalonko.de.



Hämophilie: Ist bald eine Gentherapie möglich?

„Trotz verbesserter Faktorerersatzpräparate gibt es in der Hämophilie-Therapie weiterhin viele unmet needs“, sagte Prof. Dr. Wolfgang Miesbach, Frankfurt am Main. Das Therapiemanagement könnte sich aber durch die Gentherapie mittels Adeno-assoziiierter Viruskonstrukte grundlegend verändern. Studienergebnisse zeigen, dass nach einmaliger Gabe die Faktorspiegel in therapeutische Bereiche ansteigen und die Prophylaxe beendet werden kann [1, 2]. Die erste Zulassung von Gentherapieprodukten in den USA und Europa wird noch dieses Jahr erwartet.

7

Eine Heilung der Hämophilie ist nach wie vor nicht möglich. Der prophylaktische Schutz vor Blutungen erfordert eine regelmäßige und lebenslange Substitution mit Faktorerersatzpräparaten, die i.v. gegeben werden. Das ist aufwändig und beeinträchtigt die Lebensqualität der Patient:innen.

Wie kann eine Hemmkörper-Entwicklung vermieden werden?

Trotz regelmäßiger Substitution können klinische und subklinische Blutungen nicht immer verhindert werden, erklärte Miesbach. Eine schwerwiegende behandlungsbedingte Komplikation kann die Entwicklung von Hemmkörpern sein, die eine Faktorerersatztherapie unwirksam macht. Bei bereits behandelten Patient:innen sei die Inhibitor-Entwicklung jedoch selten, wenn zwischen verschiedenen Faktorpräparaten gewechselt wird. Bei Patient:innen mit Hämophilie B liegt die Inhibitor-Inzidenz bei 1-10% und dies fast ausschließlich bei schwerer Erkrankung.

Der Grundstein für die Gentherapie der Hämophilie wurde schon sehr früh gelegt durch die Identifizierung der Faktor-VIII-Mutation im Jahr 1984 und der Faktor-IX-Mutation im Jahr 1982. Am häufigsten werden Adeno-assoziierte Viren (AAV) als Vektoren bei der Gentherapie der Hämophilie eingesetzt. Diese Viren sind nicht pathogen, replizieren sich nicht und haben einen hohen Tropismus – d.h. sie dringen gut in die Leberzellen ein. Limitationen sind laut Miesbach, dass mit der Zeit die Expression des Transgens abnimmt sowie die Rate an vorhandenen Antikörpern gegen AAV.

AAV können Blutungen bei Hämophilie verhindern

Im Bereich der Hämophilie A und B gibt es inzwischen eine Reihe von Phase-III-Studien, die zum Teil unterschiedliche AAV als Vektoren verwenden. Sie zeigten, dass nach einmaliger Gabe die Faktorspiegel in den therapeutischen Bereich ansteigen und

Blutungen verhindert werden können. Dies habe einen enormen Effekt auf die Lebensqualität der Patient:innen, so Miesbach.

Valoctocogen roxaparvec

In der GENEr8-Studie waren 134 Teilnehmer:innen mit Hämophilie A mit dem AAV-Konstrukt Valoctocogen roxaparvec behandelt worden. Sie erzielten eine lang anhaltende Expression von endogenem Faktor VIII. Die Studie hat damit ihren primären Endpunkt erreicht. Die Blutungsneigung hatte abgenommen, und der Faktor-VIII-Verbrauch war deutlich geringer als vor der Studie. Ein Großteil hatte jedoch eine Immunreaktion gezeigt, die sich in einem Anstieg der Leberwerte zeigte. Sie benötigten eine Immunsuppression, die mit 36 Wochen im Durchschnitt relativ lang war [1].

Etranacogen dezaparvec

In der Phase-III-Studie HOPE-B sprach die Mehrzahl der Patient:innen

mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B (52/53), die eine volle Dosis des AAV5 Etranacogen dezaparvovec erhalten hatten, auf die Behandlung an – einschließlich der 21 Patient:innen mit vorbestehenden neutralisierenden Antikörpern gegen AAV5, berichtete PD Dr. Robert Klamroth, Berlin. Stabile Faktor-IX-Spiegel wurden relativ schnell erreicht [2].

Die durchschnittliche Faktor-IX-Aktivität erhöhte sich signifikant auf fast Normlevel nach 18 Monaten. Es bestand eine deutliche Reduktion bei den spontanen Blutungen und Gelenkblutungen. Der überwiegende Anteil hatte in 18 Monaten keine einzige Blutung berichtet. Bis auf 2 Patient:innen konnten alle anderen die Prophylaxe beenden.

Nur bei 9 Patient:innen (16,7%) wurde eine Erhöhung der Leberwerte als Zeichen einer Immunreaktion beobachtet. Sie benötigten eine Immunsuppression mit Prednisolon.

Stabile Expression bei Faktor IX möglich

Zur Frage, wie dauerhaft die Faktor-Expression ist, geben die 5-Jahres-Daten einer Phase-I-Studie Aufschluss [3]. Hier zeigt sich deutlich, dass der Peak bei Faktor VIII nach 6 Monaten erreicht ist und es dann zu einem langsamen Abfall der Faktor-VIII-Expression kam. Nach 5 Jahren lag der Mittelwert bei 12% und der Median bei 8% – wobei diese Patient:innen auch von diesen Faktor-Levels noch profitiert hatten. Bei

Faktor IX scheint nach den Langzeitergebnissen von 2 Studien hingegen eine stabile Expression möglich zu sein [4, 5].

Dr. rer. nat. Anita Schweiger

Quelle: Satellitensymposium „Gentherapie – Ein weiterer Schritt in der Optimierung der Hämophilie-Behandlung?“, GTH, 02.03.2022; Veranstalter: CSL Behring

1. Mahlagu J et al. Oral presentation EAHAD 2022.
2. Miesbach W et al. Oral presentation EAHAD 2022.
3. Pasi KJ et al. Haemophilia 2021;27(6):947-956.
4. Nathwani A. State-of-the-Art session 01.01. ISTH 2020.
5. Miesbach W et al. Oral presentation ISTH 2021.

Neue Perspektiven in der Behandlung der Hämophilie

Aktuell befinden sich 3 neue Ansätze für Non-Faktor-Therapien zur Behandlung der Hämophilie in der Entwicklung: Anstatt wie bislang mit den Faktor-XIII- und -IX-Präparaten prokoagulatorische Gerinnungsproteine zu substituieren, hemmen sie mit unterschiedlichen Ansätzen verschiedene inhibitorische Gerinnungsproteine. Außerdem stehen sowohl für die Hämophilie A als auch für die Hämophilie B gentherapeutische Optionen in den Startlöchern.

Zwar haben sich in der Substitution mit Faktor XIII bzw. IX in den letzten Jahren zahlreiche Möglichkeiten für die Individualisierung und Optimierung der Therapie ergeben. Trotzdem entscheiden sich laut Dr. Isabell Pekrul, München, manche Patient:innen gegen eine Behandlung, insbesondere weil ihnen der Nutzen in Relation zu den regelmäßig nötigen intravenösen Injektionen nicht hoch genug erscheint.

Rebalancing-Strategien bei Hämophilie

Nun befinden sich 3 Non-Faktor-Therapien in der Entwicklung, die mit subkutanen Injektionen auskommen: Zum einen wird mit Fitusiran aktuell eine small inhibitory RNA (siRNA) in Phase III untersucht, die die Produktion von Antithrombin in den Hepatozyten hemmt und damit auf eine Normalisierung der Gerinnungskapazität abzielt.

Die beiden monoklonalen Antikörper Concizumab und Marstacimab (ebenfalls Phase III) binden an den Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) und reduzieren damit seine hemmende Wirkung auf die Gerinnung. Bei Serpin PC schließlich handelt es sich um einen Inhibitor des spezifisch aktivierten Proteins C (Phase I/II). Während die herkömmliche Faktor-Substitution sowohl eine Blutungsprophylaxe als auch eine Blutungsbehandlung darstellt, führen die Rebalancing-Strategien zu einer kontinuierlichen Anhebung der Gerinnungskapazität und dienen nur der Blutungsprophylaxe. Im Fall einer Blutung ist weiterhin eine Faktor-Substitution erforderlich, wie Pekrul erläuterte. Aus Sicht von PD Dr. Christina Hart, Regensburg, könnten Non-Faktor-Therapien in Zukunft Alternativen zur Faktor-Substitution darstellen, die auch bei Patient:innen mit Inhibitoren

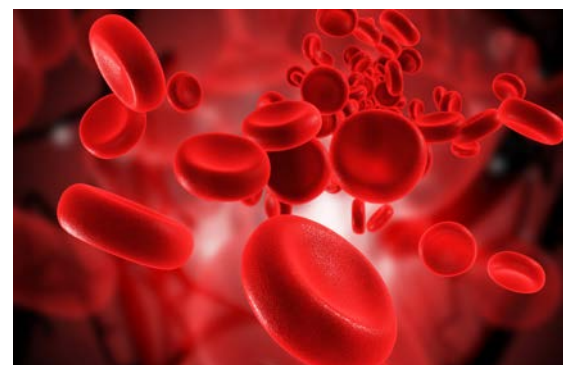
wirksam sind. Aufgrund von zum Teil in den Studien beobachteten Fällen von Thromboembolien ist hier erhöhte Aufmerksamkeit nötig.

Gentherapie bei Hämophilie setzt gesunde Leber voraus

Wie Prof. Dr. Andreas Tiede, Hannover, ausführte, steht die Leber im Zentrum der Gentherapie mit den derzeit in der Entwicklung befindlichen AAV-Vektoren, da das Transgen in den Hepatozyten exprimiert wird. Ihre Gesundheit ist Voraussetzung für einen Therapieerfolg.

Dr. rer. nat. Anne Benckendorff

Quelle: Industrie-Symposium „Revolution und Herausforderung – Innovative Therapien in der Hämophilie unter der Lupe“, GTH, 02.03.2022; Veranstalter: Pfizer



TEPMETKO®
JETZT
ZUGELASSEN

ICH BIN EIN VOLLTREFFER

Die zielgerichtete Therapie für fortgeschrittenen, vorbehandelten NSCLC mit *MET*ex14 Skipping Mutation*¹

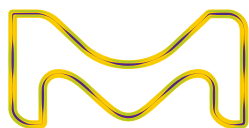
Bei 9 von 10 Patienten verkleinerte **TEPMETKO**® den Tumor schnell und langanhaltend (PFS 11,1 Monate*¹).
Bei gut handhabbarem Nebenwirkungsprofil erreichten sie ein **mOS** von **22,3** Monaten*².

* Nach vorausgegangener Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie. # Vorbehandelte NSCLC-Patienten mit *MET*ex14 Skipping Mutation, die mittels Gewebebiopsie (T+) getestet wurden.
1. **TEPMETKO**® Fachinformation, aktueller Stand 2. Felip et al. P45.03, WCLC Virtual Kongress 2021.

▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.**

Bezeichnung: **TEPMETKO** 225 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Tepotinib (als Hydrochlorid-Hydrat). **Pharm. Unternehmer:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Niederlande. **Vertrieb in Deutschland:** Merck Healthcare Germany GmbH, Waldstraße 3, 64331 Weiterstadt. **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 225 mg Tepotinib (als Hydrochlorid-Hydrat). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol, Hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose; Filmüberzug: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Triacetin, Eisen(III)-oxid (E172), Titandioxid (E171). **Anwendungsgebiete:** Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Veränderungen, die zu *MET*ex14-Skipping (Exon-14-Skipping im mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor-Gen) führen, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile. **Nebenwirkungen:** 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: Ödeme, Abnahme von Albumin, Übelkeit, Diarrhoe, Anstieg der Amylase, Anstieg der Lipase, Erbrechen, Anstieg der alkalischen Phosphatase (ALP), Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT), Anstieg der Aspartataminotransferase (AST), Anstieg des Kreatinins. Häufig: QT-Verlängerung, interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD-artige Nebenwirkungen. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig. Version 02**

Merck Healthcare Germany GmbH, Waldstraße 3, 64331 Weiterstadt | Telefon: +49 (0) 6151-62850 | www.tepmetko.de



Mehr Thrombosen und Lungenembolien bei Krebspatient:innen

Das Risiko tumorassoziierter Thromboembolien (cancer associated thrombosis, CAT) hat in den vergangenen 2 Jahrzehnten zugenommen. Die Ursachen für diese Entwicklung liegen nach Auffassung von Expert:innen unter anderem in alters- und lebensstilbedingten Komorbiditäten, in den deutlich verlängerten Überlebenszeiten mit Krebserkrankung, aber auch in prothrombogenen Effekten von Chemo- und modernen Anti-Tumortherapien.

Lungenkarzinome, gastrointestinale und gynäkologische Tumoren machen nach Angaben von Prof. Dr. Florian Langer, Hamburg, über 40% der Krebslokalisationen bei tumorassozierten venösen Thromboembolien (VTE) aus. Der Onkologe und Hämostaseologe warb für eine leitliniengerechte VTE-Prophylaxe nach Operationen und in der internistischen Onkologie. Langer wies zugleich auf die Komplexität der Differenzialtherapie bei tumorassozierten VTE hin.

VTE-Risiko kann noch lange nach Diagnose deutlich erhöht sein

Bei vielen Lungenkarzinom-Patient:innen zeige ein zum Diagnosezeitpunkt erhöhter D-Dimer-Wert ein erhöhtes VTE-Risiko an, erklärte Prof. Dr. Wolfgang Schütte, Halle-Dölau, mit Verweis auf eine eigene Untersuchung. Das allgemeine Thromboserisiko ist bei Patient:innen mit kolorektalen

Karzinomen (CRC) um das 2,6-Fache gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht, sagte Prof. Dr. Sebastian Stintzing, Berlin. Besonders hoch sei es in den 6 Monaten nach Diagnose, vor allem operationsbedingt, aber auch ein Jahr nach Diagnose liege das Risiko noch beim 9,5-Fachen der Allgemeinbevölkerung. Und der Gynäkologe Prof. Dr. Joachim Rom, Frankfurt am Main, machte darauf aufmerksam, dass bei uterinen Karzinomen nicht nur in den ersten Wochen, sondern bis zu 2 Jahre nach Krebsdiagnose noch VTE auftreten können.

Therapie der tumorassozierten VTE muss viele Faktoren berücksichtigen „Die Differenzialtherapie bei tumorassozierten VTE ist komplex“, sagte Langer. Bei der Entscheidung für eine parenterale Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) oder für

die orale Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) müssen tumorspezifische, Patient:innen- und Therapie-bezogene Einflussfaktoren hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der Antikoagulation berücksichtigt werden. Er wies unter anderem auf das hohe Blutungsrisiko besonders von gastrointestinalen Tumoren hin sowie auf das Nebenwirkungsspektrum und Interaktionspotenzial systemischer Anti-Tumortherapien. Als Hilfestellung hat eine Expert:innengruppe einen Algorithmus erarbeitet.

Dr. Thomas Meißner

Quelle: Satellitensymposium „Thrombosemanagement bei Patient:innen mit GI-, Lungen- und Gyn-Tumoren aus onkologischer Sicht“, GTH, 03.03.2022; Veranstalter: LEO Pharma

DEN NEWSLETTER JOURNAL HÄMATOLOGIE JETZT SCHON ABONNIEREN!

NEU
IM HERBST
2022

JOURNAL HÄMATOLOGIE

Benigne Bluterkrankungen
und maligne hämatologische
Neoplasien:

Informieren Sie sich bei uns
gezielt zu Ihrem Fachbereich
Hämatologie – mit dem
**JOURNAL HÄMATOLOGIE
Newsletter!**



Kräfte bündeln – zielGENau e.V. vernetzt Lungenkrebs-Betroffene mit Treibermutationen

S. Hatzfeld, zielGENau e.V., Köln.

Die Entdeckung stetig neuer Treibermutationen und Therapien beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC) splittet die große Gruppe der Betroffenen in kleine Gruppen auf, die ganz spezifische Bedürfnisse haben. Der Verein zielGENau e.V. vertritt diese Patient:innen als Dachorganisation.



Die Identifizierung der Treibermutationen beim NSCLC hat in den vergangenen Jahren Patient:innen neue Therapiemöglichkeiten eröffnet (Abb. 1). Solche Betroffene, die zielgerichtet therapiert werden, können je nach Submutation mediane Überlebenszeiten von teilweise über 5 Jahren erreichen. Dabei sind die Nebenwirkungen der Therapien, bei gleichzeitig hohem Ansprechen, in der Regel gut zu managen. Betroffene gewinnen so wertvolle Lebensjahre, können ihre Kinder aufwachsen sehen und teilweise ihren Beruf weiter ausüben – trotz fortgeschrittenem Lungenkrebs. Dies war noch vor 10 Jahren ein undenkbares Szenario. Durch diese neuen Therapien leben Patient:innen mittlerweile auch lange genug, um sich zu organisieren: Im Juni 2020 wurde der Verein „zielGENau e.V. – Patienten-Netzwerk für Personalisierte Lungenkrebstherapie“ von Betroffenen gegründet, die viele Jahre mit zielgerichteten Therapien überlebt haben und ihr Wissen weitergeben wollen.

Molekulare Diagnostik

Um die bestmögliche Behandlung zu finden, ist mittlerweile durch die Vielzahl an Therapieoptionen eine molekulare Diagnostik unabdingbar. ZielGENau e.V. setzt sich für eine umfassende, flächendeckende molekulare Diagnostik bei jedem Betroffenen mit NSCLC ein – unabhängig von einer Raucherhistorie. Dafür kooperiert der Verein eng mit dem nationalen Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs. Ein **Ziel des Vereins**

ist, dass Lungenkrebs-Patient:innen in Deutschland, unabhängig von Wohnort oder Behandlungsteam, eine **qualitätsgesicherte Diagnostik** in den Netzwerkzentren bzw. über die Netzwerkpartner bekommen und darauf basierend auch eine **Therapieempfehlung**, die auf dem aktuellen Wissensstand ist. Das schließt **Zugang zu Studien** und den **Off-label-use von Medikamenten** mit ein – nicht nur bei der Erstdiagnose, sondern auch, wenn Resistenzmutationen oder Ko-Mutationen auftauchen und die nächste Therapie gefunden werden muss.

Kooperative Netzwerkstrukturen

Eine gute Versorgung ist vor allem dann möglich, wenn sie eingebunden ist in kooperative Netzwerkstrukturen, zwischen Forscher:innen, Lungenkrebsexpert:innen und Patient:innen. ZielGENau e.V. ist mutationsübergreifend tätig und vertritt die Stimme der Betroffenen gegenüber dem Gesundheitssystem. Die einzelnen Gruppen mit ALK-, BRAF-, EGFR-, KRAS- oder ROS1-positivem Lungenkrebs sind über zielGENau e.V. miteinander vernetzt und agieren überwiegend online – die „klassische Selbsthilfe“ wird hier neu und weitergedacht. Die Vernetzung erfolgt auch international, mit Patientenorganisationen wie z.B. „ALK positive“, den „EGFRresisters“ oder „The ROS1ders“. Hinzu kommt, dass diese Patient:innen überwiegend jünger (im Schnitt 20 Jahre; bei ALK+ und ROS1+ vielfach unter 40 Jahren) und damit

online-affiner sind als die/der „klassische“ Lungenkrebspatient:in.

ZielGENau e.V. ist auch in „allgemeinen“ Lungenkrebsgruppen aktiv und steuert Patient:innen in die spezifischen Mutationsgruppen. Das ist wichtig für die Betroffenen aus seltenen Subgruppen sowie für Patient:innen mit vielversprechenden, aber noch nicht zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten. In „ihren“ Gruppen können sich Betroffene über den **Umgang mit Nebenwirkungen** zu ihren jeweiligen Medikamenten austauschen, Erfahrungen weitergeben und wichtige **Infos wie etwa zu neuen Studien, Forschungserkenntnissen bzw. Medikamenten-Neuzulassungen** teilen.

Mehr Mutationen – weniger Patient:innen

Zwar wird die Gruppe der Patient:innen, die von einer personalisierten Therapie profitieren können, an sich größer. Gleichzeitig wird aber die Zahl der Betroffenen pro Mutationsgruppe geringer – die Patient:innen-Gruppen splitten sich auf. Außerdem kommt es unter zielgerichteten Therapien zu einer weiteren Fragmentierung, da die Krebszellen mutieren und resistent werden und eine neue Therapie eingeleitet werden muss. Diese Situation ist ein Problem. Denn um randomisierte kontrollierte Studien durchzuführen, in denen neue Medikamente untersucht und mit bisherigen Standardtherapien verglichen werden, braucht es eine relativ große Anzahl von Patient:innen. Die Folge:

Patient:innen mit seltenen Lungenkrebsvarianten drohen bei der Entwicklung neuer Therapieansätze „hintenüber zu fallen“. Hinzu kommt, dass Lungenkrebs im Gegensatz zu beispielsweise Brustkrebs nach wie vor „underfunded“ ist und generell weniger Forschungsgelder in diesen Bereich fließen.

In den USA können viele Patient:innen durch ihre Teilnahme an mehreren, aufeinander folgenden frühen klinischen Studien jahrelang überleben. Betroffene, die zielgerichtet therapiert werden, sind häufig auf den Zugang zu Phase-I/II-Studien angewiesen bzw. auf den Medikamentenzugang im Off-label-use – auch ein Problem, das der Verein adressiert. In Deutschland stehen Betroffenen weit weniger frühe Studien zur Verfügung als in den USA, und gegenüber europäischen Nachbarländern können neue Studien oft erst mit einem Zeitverzug von einigen Monaten starten. Dies hat fatale Konsequenzen für deutsche Patient:innen mit einer tödlichen Erkrankung.

12

Wissensaufbau durch Webinare

Der Verein zielGENau e.V. veranstaltet Webinare für die verschiedenen Mutationsgruppen. Bislang informierten Lungenkrebsexpert:innen für ALK, EGFR, KRAS und ROS1 aus den nNGM-Zentren Köln, Heidelberg und Frankfurt die Patient:innen über aktuelle Therapien und den Stand der Forschung. Eine Besonderheit des Formats ist, dass Patient:innen viel Zeit eingeräumt wird, ihrer jeweiligen Expertin/ihrer Experten Fragen stellen zu können. Denn der Bedarf ist groß: Der Wissenstand nimmt kontinuierlich zu, neue Treibermutationen werden entdeckt, neue Medikamente entwickelt und in Studien erprobt. ZielGENau e.V. möchte, dass Patient:innen Wissen aufbauen und sich informieren, damit sie ihre Chancen nutzen können.

Patient:innenbeteiligung wird in den nächsten Jahren auch in Deutschland fest im Gesundheitssystem

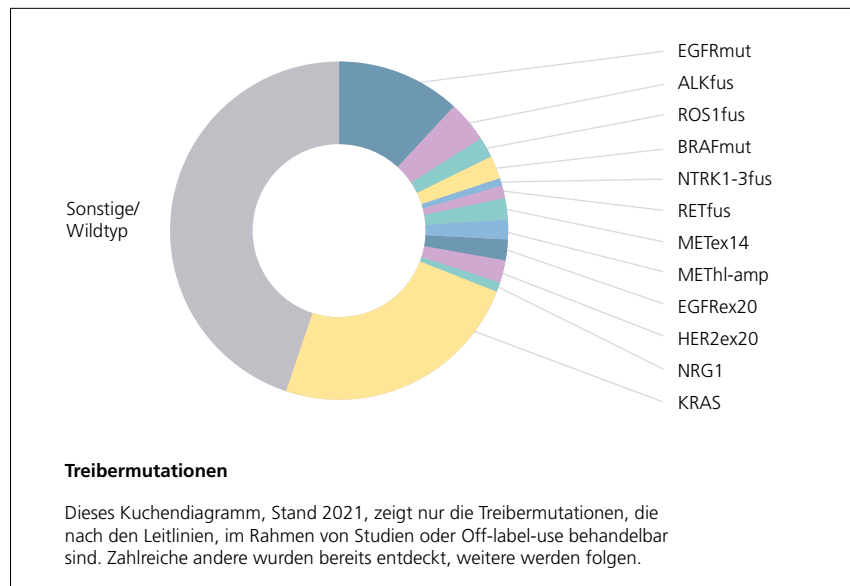


Abb. 1: Treibermutationen: Adeno- und Plattenepithelkarzinom des NSCLC.

verankert werden – zum Vorteil für alle Beteiligten. Betroffene, die Expert:innen in eigener Sache sind und den aktuellen Stand der Forschung kennen, helfen sich selbst, anderen Betroffenen und auch den Ärzt:innen, die von „real world talk“ und einer fundierten Patient:innenperspektive profitieren. ZielGENau e.V. bringt bei dem Innovationsfonds-geförderten Projekt „DigiNet“, dessen Ziel eine bessere Steuerung personalisierter Lungenkrebstherapie durch digitale Vernetzung von Behandlungspartnern und Patient:innen ist, die Patient:innenperspektive mit ein.

Awareness schaffen

„Lungenkrebs trifft nur ältere, langjährige Raucher, meistens Männer.“ So weit, so falsch. Patient:innen, für die eine zielgerichtete Therapie in Frage kommt, sind ca. 20 Jahre jünger und Frauen überproportional häufig betroffen. Doch **Bilder sind mächtig und halten sich hartnäckig in den Köpfen**. Das ist fatal, denn gerade bei jüngeren, sportlichen Patient:innen, die vor allem Nieraucher bzw. ehemalige Raucher (oder auch leichte Raucher) sind, wird immer noch selten zuerst an Lungenkrebs gedacht. Über die Schleife Asthma, verschleppte Bronchitis oder psychische Beschwerden bis zur Krebsdiagnose kann viel

Zeit verstreichen, die der Krebs nutzt, um sich weiter auszubreiten. Patientenorganisationen wie zielGENau e.V. wollen dieses Bild ersetzen. Auf der Webseite des Vereins sind deshalb auf der Startseite Bilder von „typischen“ Lungenkrebspatient:innen zu sehen, die zielgerichtet therapiert werden.

Weitere Informationen zum Verein, zu den unterschiedlichen Treibermutationen und der Ärzt:innen- und Studiensuche und zu den Webinaren finden Sie auf:

www.zielgenau.org
www.nngm.de
<https://dignet.nngm.de>

Es besteht kein Interessenkonflikt.

AUTORIN

Sabine Hatzfeld
Vorstandsmitglied

zielGENau e.V.
Patienten-Netzwerk für
Personalisierte Lungenkrebstherapie
Kerpener Straße 62
50937 Köln

E-Mail: sabine.hatzfeld@zielgenau.org



SCHNELL^{1,2}, STARK^{1,2}, LANGANHALTEND³



LENVIMA[®]
(Lenvatinib) Hartkapseln



beim Radiojod-refraktären,
differenzierten Schilddrüsenkarzinom*

SELECT-Studie (NCT01321554): randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie.¹
Der primäre Endpunkt der SELECT-Studie war das progressionsfreie Überleben. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Ansprechrate, das Gesamtüberleben und die Sicherheit.

Die aufgeführten Daten entsprechen dem Datenschnitt der SELECT-Studie vom 01. September 2016.³

- # Primärer Endpunkt: das mediane progressionsfreie Überleben unter Lenvatinib lag bei 19,4 Monaten (95% Konfidenzintervall [KI] 14,8-29,3) versus 3,7 Monate in der Placebo-Gruppe (95 %-KI 3,5-5,4) (Hazard Ratio 0,24; 99 %-KI, 0,17-0,35; nominal P <0,0001).
- ## Sekundärer Endpunkt: die Gesamtansprechrate unter der Lenvatinib-Therapie lag bei 60,2% (95 %-KI 54,2-66,1) versus 2,3% (95 %-KI 0,0-4,9) im Placebo-Arm.
- ### Sekundärer Endpunkt: die mediane Ansprechdauer der Patienten, die auf Lenvatinib angesprochen haben (Lenvatinib Responder**), lag bei 30,0 Monaten (95 %-KI; 18,4-36,7) und war ähnlich für alle Subgruppen.

**Lenvatinib Responder sind definiert als Patienten, die ein vollständiges und partielles Ansprechen gezeigt haben.

1. Schlumberger M, et al. N Engl J Med (February 2015);372:621-630.
2. Robinson B, et al. J Clin Endocrinol Metab (November 2016);101(11):4103-4109.
3. Gianoukakis AG, et al. Endocrine-Related Cancer (April 2018);25, 699-704.

*Bitte beachten Sie die aktuelle LENVIMA[®] Fachinformation.
LENVIMA[®] ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

LENVIMA[®] 4 mg/10 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Lenvatinib (als Mesilat). **Zus.:** Jede Hartkapsel enthält 4 mg/10 mg Lenvatinib (als Mesilat). **Sonst. Bestandt.:** Kapselinhalt: Calciumcarbonat, Mannitol (Ph.Eur.), Mikrokristall. Cellulose, Hypromellose, Hypromellose (niedr. subst.), Talkum; Kapselhülse: Hypromellose, E 171, E 172, E 172; **Druckfarbe:** Schellack, E 172, Kaliumhydroxid, Propylenglycol. **Anw.:** Monotherapie für erw. Pat. mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, das nicht auf Radiojodtherapie angesprochen hat; Monotherapie für erw. Pat. mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die zuvor noch keine system. Ther. erhalten haben. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit geg. Wirkstoff o. sonst. Bestandt., Stillzeit. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt., Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Hypothyreose, Hypokalzämie, Hypokalziämie, Gewichtsverlust, vermindert. Appetit, Insomnie, Schwindel, Kopfschmerz., Dysgeusie, Blutg., Hypertonie, Hypotonie, Dysphonie, Diarrhoe, gastrointest. u. abdominale Schmrz., Erbrechen, Übelkt., orale Entzündg., Schmrz. i. Mundbereich, Verstopfg., Dyspepsie, Mundtrockenheit, Bilirubin i. Blut erhöht, Hypoalbuminämie, AST/ALT erhöht, Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Hautausschlag, Alopezie, Rückenschmrz., Arthralgie, Myalgie, Schmrz. d. Extremitäten, Muskel- u. Knochenschmrz., Proteinurie, Ermüdg, Asthenie, peripheres Ödem. *Häufig:* Lymphopenie, Thyreoidea-stimulierend. Hormon i. Blut erhöht, Dehydrierg., Hypomagnesiämie, Hypercholesterinämie, apoplektischer Insult, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, verlängerte QT-Zeit i. EKG, reduzierte Ejektionsfraktion, Lungenembolie, Analfistel, Flatulenz, Lipase- u. Amylase erhöht, Leberversagen, hepatische Enzephalopathie, GGT erhöht, alkalische Phosphatase i. Blut erhöht, Leberfunktionsstörg., Cholezystitis, Hyperkeratose, Fälle von Niereninsuffizienz, Nierenfunktionsstörg., Kreatinin u. Harnstoff i. Blut erhöht, Unwohlsein. *Gelegentl.:* Perinealabszess, Milzinfarkt, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndr., Monoparese, transitorische ischämische Attacke, Pneumothorax, Pankreatitis, hepatozelluläre Schädigg./Hepatitis, Kieferosteonekrose, Nephrotisches Syndrom, verzögerte Heilung. *Nicht bekannt:* Aneurysmen u. Arteriendissektionen, Fisteln, d. nicht d. Gastrointestinaltrakt betreffen. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Dezember 2020. **Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Straße 3, 60549 Frankfurt a. Main, Deutschland, kontakt@eisai.net.**

19,4
Monate

Medianes progressionsfreies
Überleben[#]

60,2
Prozent

Gesamtansprechrate^{###}

30,0
Monate

Mediane Ansprechdauer^{###}

Mutations- und Biomarkeranalysen zwischen 2012 und 2021

Bundesweite Erhebung der Testbereitschaft beim NSCLC in Deutschland

S. Loges¹, B. Söhlke², H. Ostermann³.

Die Therapielandschaft beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) verändert sich fortwährend. Neue Zulassungen zielgerichteter Medikamente im Stadium IV und deren Einzug in frühe Stadien der Erkrankung haben die Testung auf molekulare Alterationen in den entsprechenden Genen noch relevanter gemacht. Gleichmaßen wurden die Leitlinien-Empfehlungen zur molekularen Testung erweitert. Auch die Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) hat sich als Therapiestandard im Stadium III und IV gefestigt, was die Bedeutung der PD-L1-Analyse weiter hervorhebt [1]. Um die Umsetzung der in den Leitlinien empfohlenen Mutations- und Biomarkeranalysen zu überprüfen, wurde nun bereits zum 5. Mal im Rahmen einer bundesweiten Erhebung das Testverhalten von Ärzt:innen der verschiedenen Versorgungseinrichtungen (Universitätskliniken, nicht-universitäre Kliniken, Lungenfachkliniken und onkologische Praxen bzw. medizinische Versorgungszentren (MVZ)) durchgeführt [2-4]. Diese ergab erfreulicherweise erneut gestiegene Testraten (EGFR 84%, ALK 81%, ROS1 80%, PD-L1 86%, BRAF-V600 70%, RET 65%, NTRK 62%, KRAS 68%, MET 63%). In 16% der Fälle erfolgte die Einleitung der Therapie ohne Vorliegen des vollständigen Testergebnisses. Hervorzuheben ist der Stellenwert des nationalen Netzwerks Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs. Universitäts- und Nicht-Universitätskliniken, die Partner des nNGM sind, wiesen einen um durchschnittlich rund 25% höheren Anteil an Reflextestungen auf. Netzwerkpartner hatten außerdem häufiger Zugang zu molekularen Tumorboards.

14

Aktuelle Empfehlungen

Während zielgerichtete und Biomarkerbasierte Therapiekonzepte beim NSCLC zunächst nur im metastasierten Setting relevant waren, ist der Einsatz von EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKI) und ICIs inzwischen nicht mehr nur auf das Stadium IV begrenzt [1, 5]. Beispielsweise empfiehlt die im Juli 2021 aktualisierte Onkopedia-Leitlinie zum NSCLC den PD-L1-Inhibitor Durvalumab im Stadium III als konsolidierende Immuntherapie nach einer definitiven Radiochemotherapie (RCT) bei Patient:innen ohne Krankheitsprogress und mit einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ auf den Tumorzellen [1]. Darüber hinaus wurde im Juli 2021 der EGFR-TKI Osimertinib für NSCLC-Patient:innen mit EGFR-Mutationen (Ex19del/L858R) im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumorresektion zugelassen und auch bereits von der Onkopedia-Leitlinie empfohlen [1]. Auch im NSCLC Stadium IV gab es zuletzt eine Reihe von Zulassungen für zielgerichtete Therapien wie etwa den TRK-Inhibitor Entrectinib für Patient:innen mit ROS1- oder

NTRK-Translokationen und den TRK-Inhibitor Larotrectinib ebenfalls bei NTRK-translozierten Tumoren. Für Patient:innen mit RET-Fusions-positiven Tumoren kommen nun die RET-Inhibitoren Pralsetinib und Selpercatinib infrage [1].

Dementsprechend sieht die aktuelle Onkopedia-Leitlinie beim NSCLC im Stadium IV nicht mehr nur die molekulare Testung auf Treibermutationen in Exons 18-21 des EGFR-Gens, auf die BRAF-V600-Mutation und auf ALK- bzw. ROS1-Gentranslokationen als notwendig an, sondern auch die Analyse auf NTRK-Fusionen und RET-Translokationen. Zusätzlich entfällt für das Stadium IV mit der neuen Empfehlung die Einschränkung der molekularen Testung im Hinblick auf Histologie und Raucherstatus. So sollen nun alle Patient:innen im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie auf therapierelevante Mutationen untersucht werden [1]. Eine immunhistochemische Bestimmung des PD-L1-Status soll laut Onkopedia bei allen Patient:innen im Stadium III nach definitiver RCT und bei

allen Patient:innen im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie durchgeführt werden, um etwa über eine Behandlung mit Durvalumab im Stadium III bzw. mit einem ICI wie Pembrolizumab als Monotherapie im Stadium IV zu entscheiden [1].

Ziele der Befragung

In den bisherigen Umfragen aus den Jahren 2012, 2014, 2016 und 2019 konnte jeweils eine Zunahme des Anteils an Patient:innen, die einer molekularen Diagnostik zugeführt wurden, gefunden werden. Allerdings blieb die Rate noch hinter den in Leitlinien definierten Erwartungen zurück [2-4]. Mit der deutschlandweiten Befragung in 2021 sollten zum einen erneut die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen im zeitlichen Verlauf überprüft und zum

¹ DKFZ-Hector Krebsinstitut an der Universitätsmedizin Mannheim

² zielGENau e. V., Köln

³ Klinikum der Universität München

2012 Telefonbefragung	2014 Online-Befragung	2016 Online-Befragung	2019 Online-Befragung	2021 Online-Befragung
96 Ärzt:innen gesamt	93 Ärzt:innen gesamt	85 Ärzt:innen gesamt	97 Ärzt:innen gesamt	96 Ärzt:innen gesamt
6 Lungenfachkliniken	13 Lungenfachkliniken	15 Lungenfachkliniken	15 Lungenfachkliniken 87% zertifiziert	14 Lungenfachkliniken 100% zertifiziert 79% nNGM-Partner
30 Uni-Kliniken	25 Uni-Kliniken	13 Uni-Kliniken (nicht zertifiziert)	14 Uni-Kliniken 79% zertifiziert	15 Uni-Kliniken 73% zertifiziert 67% nNGM-Partner
30 nicht-universitäre Kliniken	27 nicht-universitäre Kliniken	26 nicht-universitäre Kliniken	23 nicht-universitäre Kliniken 74% zertifiziert	26 nicht-universitäre Kliniken 46% zertifiziert 19% nNGM-Partner
30 onkologische Praxen	28 onkologische Praxen	31 onkologische Praxen	45 onkologische Praxen/MVZ 38% zertifiziert	41 onkologische Praxen/MVZ 32% zertifiziert 20% nNGM-Partner

Tab. 1: Anzahl der Befragungsteilnehmer:innen je Einrichtung mit Anteil an DKG/DGHO-Zertifizierung und Partner im nNGM.

anderen Veränderungen im Testverhalten im Vergleich zu den vorherigen Umfragen aufgezeigt und in den Kontext neuer medizinischer Entwicklungen eingeordnet werden. Dazu wurden neben den bisherigen Fragestellungen nach Anzahl und Resultaten, Beauftragungsroutinen, Zeitrahmen sowie möglichen Hürden der Mutations- und PD-L1-Testung auch der Zugang der jeweiligen Einrichtungen zu einem molekularen Tumorboard erfragt. Neu waren darüber hinaus Fragen zur EGFR-Mutations-testung beim operablen NSCLC in den Stadien IB-IIIa unter Berücksichtigung von Zeitpunkt und Entscheidungskriterien für die Durchführung der Analysen. Zusätzlich erhoben wurde auch in Anbetracht des Modellvorhabens Genomdiagnostik nach § 64e SGB V, ob über eine Panel-Diagnostik hinausgehende Sequenzieretechniken wie Gesamtexomsequenzierungen bereits durchgeführt werden.

Durchführung der Umfrage

2021 beteiligten sich an der Online-Befragung 96 Ärzt:innen: 14 aus Lungenfachkliniken, 15 aus Universitätskliniken, 26 aus nicht-universitären Krankenhäusern und 41 aus onkologischen Schwerpunktpraxen bzw. MVZs, die nach festgelegten Kriterien ausgewählt worden waren (Tab. 1). Wie schon im Jahr 2019, wurde auch diesmal die Anzahl zertifizierter

Einrichtungen (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) bzw. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)) erfragt. Hier gaben Ärzt:innen der Lungenfachkliniken (100%), der Universitätskliniken (73%), der nicht-universitären Kliniken (46%) und 32% der onkologischen Praxen/MVZs an, entsprechend zertifiziert zu sein. Weiterhin gaben 79% der Lungenfachkliniken, 67% der Unikliniken, 19% der nicht-universitären Kliniken und 20% der Praxen/MVZs an, Partner im nNGM zu sein. Insgesamt überblickten die 34 nNGM-Partner (35% von n=96 Befragten) fast 50% (n=4.046) der Patient:innen in der Umfrage. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei allen Prozentangaben um Durchschnittswerte.

Als Voraussetzung für die Teilnahme an der Umfrage mussten die Ärzt:innen zum Befragungszeitpunkt mindestens seit 3 Jahren in ihrem derzeitigen Fachgebiet tätig gewesen sein. Zudem mussten in den 12 Monaten vor der Befragung an der jeweiligen Einrichtung mindestens 20 NSCLC-Patient:innen im Stadium IV in der Erstlinie mit einer medikamentösen Systemtherapie behandelt worden sein. Dazu zählten sowohl Patient:innen mit Neudiagnose als auch Patient:innen mit Rezidiven oder Progression nach vorheriger operativer oder strahlentherapeutischer Behandlung.

Laut Schätzung der Befragten erhielten in den letzten 12 Monaten insgesamt 8.195 Patient:innen mit NSCLC im Stadium IV eine Erstliniensystemtherapie in den an der Umfrage beteiligten Einrichtungen, die anteilig meisten – wie bisher – in Lungenfachkliniken (gesamt: 2.674, Ø pro Klinik: 191, Anteil an Befragung: 32,6%). An Universitätskliniken wurden 1.830 Patient:innen behandelt (Ø 122, 22,3%), 1.846 an nicht-universitären Krankenhäusern (Ø 71, 22,5%) und 1.845 bei niedergelassenen Onkolog:innen/MVZs (Ø 45, 22,5%).

Entwicklung der Testraten

Mit 90% liegt der prozentuale Anteil prätherapeutischer Mutations- bzw. Biomarkeranalysen beim NSCLC im Stadium IV 2021 insgesamt auf dem gleichen Niveau wie 2019 (89%). Im Vergleich der unterschiedlichen Einrichtungen liegen die onkologischen Praxen/MVZs mit 97% vor den nicht-universitären Krankenhäusern mit 91% und den Universitätskliniken mit 88%. Schlusslicht bilden – wie auch bei den vergangenen Befragungen (2012, 2016, 2019) – die Lungenfachkliniken mit 85% (Abb. 1). Interessanterweise gibt es bei der Testbereitschaft unter den verschiedenen Einrichtungen praktisch keine Unterschiede zwischen nNGM-Partnern und nicht-nNGM-Partnern (Lungenfachkliniken: 84% vs. 88%, Universitätskliniken: 93% vs.

87%, nicht-universitäre Kliniken: 96% vs. 90%, Praxen: 99% vs. 97%), jedoch ist bei den nNGM-Partnern an Universitäts- und Nicht-Universitätskliniken der Anteil der Reflextestungen höher (Universitätskliniken: 70% vs. 40%, Nicht-Universitätskliniken: 60% vs. 43%). Während sich außerdem bei den onkologischen Praxen/MVZs und nicht-universitären Krankenhäusern eine kontinuierliche Steigerung der Testrate von 2012 bis heute beobachten lässt, ist diese bei den Universitäts- und Lungenkliniken deutlich geringer ausgeprägt (Abb. 1). Ärzt:innen aus Lungenfachkliniken geben sogar nur mit einem relativ geringen Prozentsatz von 14% an, 100% der Patient:innen zu testen. Sie liegen damit weit unter dem Einrichtungs-Durchschnitt von 54% (Universitätskliniken: 67%, nicht-universitäre Häuser: 42%, Praxen/MVZs 66%). Für die generelle Testbereitschaft machte auch eine Partnerschaft der Lungenkliniken mit dem nNGM keinen Unterschied (vgl. oben). Zusammengefasst testen jedoch durchschnittlich 87% der Ärzt:innen mindestens 90% der Patient:innen vor der medikamentösen Therapie auf Mutationen bzw. Biomarker (Abb. 2).

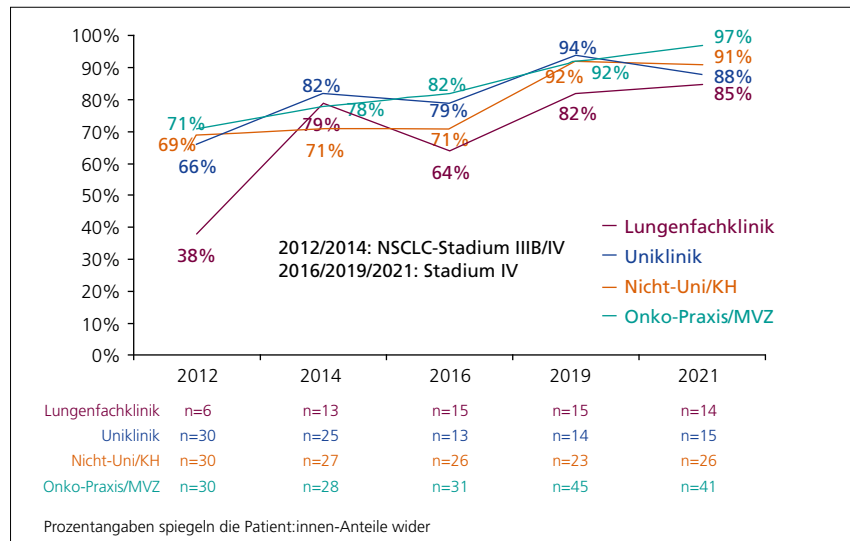


Abb. 1: Entwicklung der Raten prätherapeutischer Biomarker-Testungen 2012 bis 2021 im Vergleich der Einrichtungen.

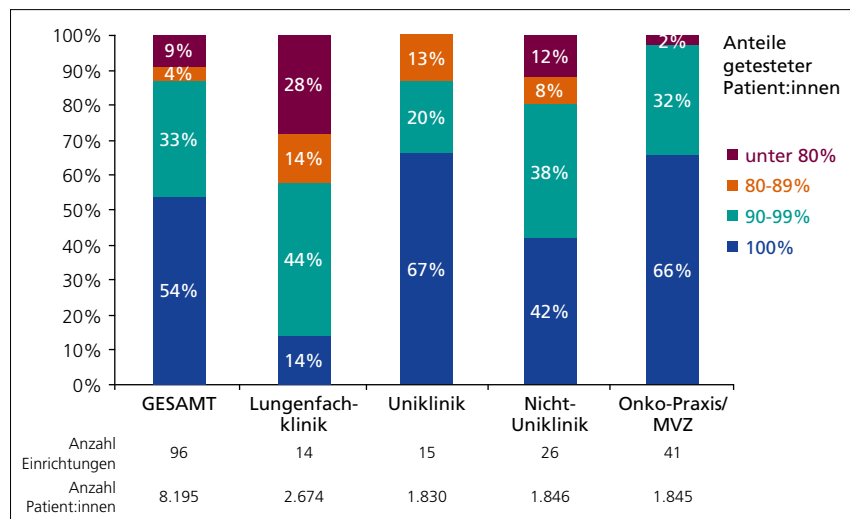


Abb. 2: Einschätzung der Befragten zum prozentualen Anteil prätherapeutisch auf Mutationen/Biomarker getesteter Patient:innen in den vergangenen 12 Monaten.

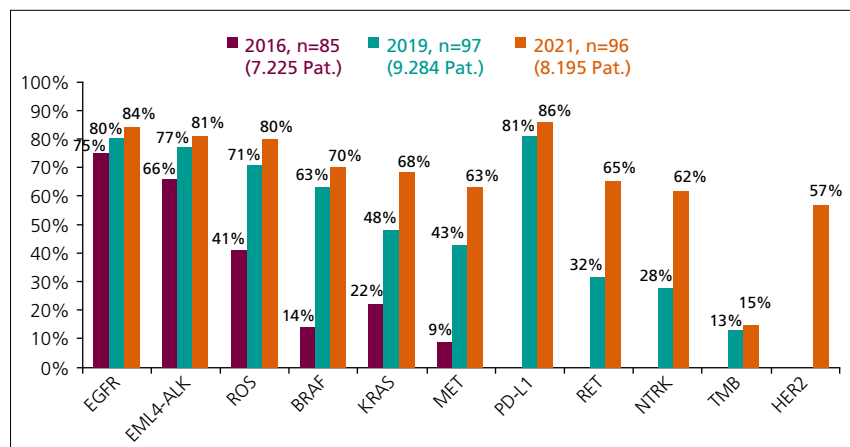


Abb. 3: Patient:innen-Anteile für untersuchte Biomarker im NSCLC Stadium IV im Vergleich von 2016, 2019 und 2021 in Relation zur Gesamtpatient:innen-Anzahl.

Gestestete Biomarker

Auch bei dieser Befragungsrunde konnte im Vergleich zu 2019 ein Anstieg der Testraten für alle erfragten Biomarker festgestellt werden (Abb. 3). So wurden die im Stadium IV obligaten Marker 2021 gegenüber 2019 bei folgendem Anteil der Patient:innen untersucht: EGFR 84% vs. 80%, ALK 81% vs. 77%, ROS1 80% vs. 71%, BRAF-V600 70% vs. 63%, NTRK 62% vs. 28%, RET 65% vs. 32% und PD-L1 86% vs. 81% [1]. Eine **Testung auf RET- und NTRK-Alterationen wurde 2021 damit bereits doppelt so häufig durchgeführt wie 2019**, was am ehesten durch die Zulassung der neuen zielgerichteten Substanzen für diese Alterationen in den letzten Jahren begründet ist [1]. Auch in den Analysen für MET und KRAS ist ein Zuwachs der Testraten um jeweils 20% zwischen 2019 und 2021 zu verzeichnen. Die Testung der Tumormutationslast (TMB) liegt mit 15% nach wie vor auf einem niedrigen Niveau, diese ist aber bislang auch kein etablierter prädiktiver Biomarker beim NSCLC. Neu erfragt wurde die Analyse

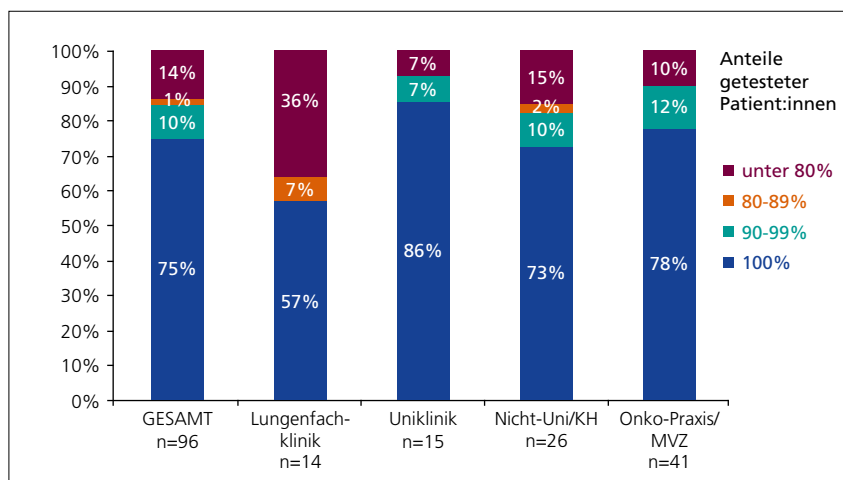


Abb. 4: Prozentuale Verteilung der EGFR-Testung in 2021 im Vergleich der Einrichtungen.

von HER2. Hier gaben die Befragten an, 57% der Patient:innen im Stadium IV auf den Marker zu testen. Vergleicht man die Testraten zwischen den Einrichtungen, die Partner des nNGM sind, und nicht-nNGM-assoziierten Einrichtungen, so zeigt sich kein Unterschied für die Marker EGFR, ALK, ROS1, BRAF-V600 und KRAS. MET, RET, NTRK und HER2 werden jedoch zu 10-15% häufiger von nNGM-Partnern analysiert. Insgesamt liegen die hier gewonnenen Daten höher als die aktuellen Zahlen der deutschen Registerstudie CRISP [6]. Dabei sind einerseits die Unterschiede in der Methodik (Umfrage vs. Registerstudie) zu beachten. Andererseits beziehen sich die Daten des CRISP-Registers auf einen Zeitraum von Dezember 2015 bis Juni 2019, während die hier vorliegende Umfrage die Einschätzungen für das Jahr 2021 abbildet [6].

Unter den Einrichtungen zeigt sich in Bezug auf die EGFR-Mutationsanalyse ein vergleichbares Niveau der Testraten: Nicht-Universitätskliniken und Universitätskliniken je 86%, onkologische Praxen/MVZs 85%, Lungenfachkliniken 79% (Abb. 4). Damit testen Lungenkliniken jedoch nach wie vor weniger als andere Einrichtungen. Das zeigt sich auch in der Bereitschaft, alle Patient:innen auf EGFR-Mutationen zu untersuchen. Diese ist gegenüber 2019 insgesamt von 67% auf 75% gestiegen. Die Lungenfachkliniken fallen jedoch deutlich ab, denn hier geben nur 57% der Ärzt:innen an, 100% der Patient:innen zu testen. Ein

Anteil von 36% analysiert nur 80% der Patient:innen auf Veränderungen im EGFR-Gen. Insgesamt gibt es folglich einen weiteren Fortschritt, was die EGFR-Testung betrifft. Im Hinblick auf bereits lange verfügbare, wirksame EGFR-TKI im Stadium IV wäre eine Testrate von 100% wünschenswert [1].

Organisation der Testung

Mit steigender Therapierelevanz von Mutations- und Biomarkeranalysen beim NSCLC im Stadium IV kommt es neben der generellen Testbereitschaft auch immer stärker auf die Organisation von Testabläufen und Therapieentscheidungen an. Die stadienunabhängige „Reflexetestung“ gewinnt somit einen höheren Stellenwert, um etwa den Therapiebeginn zu beschleunigen. Panel-Testungen bieten deutliche zeitliche Vorteile im Vergleich zu nacheinander angeforderten Einzelgenanalysen. Durchschnittlich 45% der Ärzt:innen gaben an, eine Reflexetestung unabhängig vom Erkrankungsstadium bzw. für einzelne Biomarker zu beauftragen (Universitätskliniken 60%, Nicht-Universitätskliniken 46%, Praxen/MVZs 41%, Lungenkliniken 36%). Dabei lag der Anteil an Reflexetestungen bei den nNGM-Partnern in Universitätskliniken und nicht-universitären Häusern durchschnittlich etwa 25% höher als bei den entsprechenden nicht-nNGM-assoziierten Einrichtungen. Bei den Lungenkliniken und onkologischen Praxen/MVZs unterschieden sich die Raten der Reflexetestungen nicht abhängig von einer

nNGM-Partnerschaft. Am häufigsten wurden die Marker PD-L1 (98%), ROS1 (95%), ALK (95%) und EGFR (93%) reflexmäßig getestet (BRAF 86%, KRAS 84%, RET 70%, MET 60%, NTRK + HER2 56%, TMB 21%). Bei Partnern des nNGM wurden die Marker PD-L1, ROS1, ALK, EGFR, BRAF und KRAS zu 100% per Reflexetestung geprüft. Nach Panelanalysen gefragt, gaben durchschnittlich 78% der Ärzt:innen an, diese zu nutzen. Lungenfachkliniken setzten diese mit 93% am häufigsten ein. An Unikliniken wurden Paneltests zu 87% durchgeführt, an nicht-universitären Häusern und Praxen/MVZs zu je 73%.

Dauer der molekularpathologischen Testung

Entscheidend für einen zeitnahen Therapiebeginn ist die Dauer bis zum Vorliegen der molekularpathologischen Befunde. Die S3-Leitlinie fordert, dass diese innerhalb von 10 Arbeitstagen vorliegen sollten [5]. 2021 lagen bei 69% die Resultate der EGFR-Testung nach 10-11 Tagen vor, bei 52% das vollständige Testergebnis bei Analyse mehrerer Marker. Gegenüber 2019 war der Anteil der im empfohlenen Zeitrahmen abgeschlossenen EGFR-Testungen damit um 8% geringer. Nach 12-14 Tagen lagen jedoch die meisten Testergebnisse vor (EGFR: 96%, komplettes Ergebnis: 89%), was bei Patient:innen mit dringender Therapieindikation zu einem Therapiestart mit einer Chemotherapie führen kann (siehe unten).

Einen Einfluss auf die Dauer bis zum Erhalt der Resultate hat auch der Ablauf der Testung. Hier zeigte sich, dass Universitätskliniken fast alle Patient:innen (93%) getestet entlassen. Die molekularen Analysen werden primär von der krankenhausinternen Pathologie während des stationären Aufenthalts durchgeführt. Bei Nicht-Universitätskliniken beträgt dieser Anteil 58%, aber nur 14% in Lungenfachkliniken. Dort werden je 27% bzw. 50% der Testungen während der stationären Behandlung an auswärtige pathologische Institute gegeben (Doppelnennungen möglich). Nach dem stationären Aufenthalt beauftragen 20% der Universitätskliniken, 54% der Nicht-Universitätskliniken und 43% der

Lungenfachkliniken ein auswärtiges Pathologieinstitut mit den molekularen Analysen. In onkologischen Praxen/MVZs werden 83% der Patient:innen nach dem stationären Aufenthalt per Überweisung getestet. Beim Ablauf der Testungen zeigen sich – unabhängig von der Einrichtung – erneut Unterschiede zwischen nNGM- und nicht-nNGM-Partnern: Erstere nutzen zu 47% die Überweisung an ein Zentrum des Netzwerks nach dem stationären Aufenthalt, während Letztere die nNGM-Zentren nur zu 5% nutzen.

waren 2021 dagegen noch für 21% ein Kriterium, Patient:innen nicht auf EGFR-Mutationen zu untersuchen (2019: 24%). Mit 33% war zudem die **Dauer bis zum Vorliegen des Testergebnisses** 2021 für einen größeren Anteil der Ärzt:innen ein Grund, keine EGFR-Testung einzuleiten (2019: 12%).

Zugang zu molekularen Tumorboards

In Anbetracht der vielfältigen Therapielandschaft beim Lungenkarzinom

Therapiebeginn in Abhängigkeit vom molekularpathologischen Ergebnis

Die Dauer bis zum Erhalt des Testergebnisses kann den Therapiestart und die eingesetzte Substanz deutlich beeinflussen. Bei insgesamt 16% der Patient:innen wurde die Therapie bereits begonnen bevor die vollständigen molekularen Testergebnisse vorlagen (2019: 18%). Hier zeigte sich im Vergleich zu 2019 jedoch vor allem bei den Lungenfachkliniken ein deutlicher

Anzeige

CALQUENCE® – BTKi der 2. Generation.

ZUGELASSEN
AB **1ST**
LINE
BEI CLL

Ergebnisse, die überzeugen:

- 4-Jahres-Follow-up der ELEVATE TN¹
- Head-to-Head-Vergleich in der ELEVATE RR²: CALQUENCE® vs. Ibrutinib
- 3-Jahres-Follow-up der ASCEND³

Gründe für die Nicht-Testung von Patient:innen

Ein positives Signal in Bezug auf die Testbereitschaft verdeutlicht die Frage nach den Gründen, warum Patient:innen nicht auf EGFR-Mutationen getestet wurden. Hier gaben 75% der Befragten an, keine Gründe zu haben und alle Patient:innen zu testen, 2019 waren es mit 48% deutlich weniger. Von den Ärzt:innen, die 2021 aus bestimmten Gründen keine EGFR-Testung durchführten (n=24), nannten 63% ein **erwartetes negatives Testergebnis aufgrund von Histologie bzw. Raucheranamnese** als Grund (2019 (n=50): 86%). **Kostenüberlegungen**

sollten alle Patientenfälle in einem Tumorboard besprochen werden. Vor allem molekular komplexe Fälle sollten darüber hinaus in einem molekularen Tumorboard zur Diskussion gestellt werden. In der Umfrage gaben 82% der Ärzt:innen an, Zugang zu einem molekularen Tumorboard zu haben (100% Universitätskliniken, 86% Lungenfachkliniken, 83% onkologische Praxen/MVZs, 69% nicht-universitäre Häuser). Dabei steht 94% der nNGM-Partner ein entsprechendes Tumorboard zur Verfügung. Davon nutzen wiederum 94% das Tumorboard auch, während von den nicht-nNGM-Partnern nur 77% auf das verfügbare molekulare Tumorboard zurückgreifen.

Rückgang von 31% auf jetzt 16%. Dagegen begannen Universitätskliniken bei 23% der Patient:innen die Behandlung schon vor Eingang der vollständigen Testresultate (2019: 16%) (Abb. 5). Dies könnte evtl. auf einen höheren Therapiedruck bei den potenziell schwerer erkrankten Patient:innen in universitären Häusern zurückzuführen sein. In solchen Fällen ist die Einleitung einer Therapie, beispielsweise mit einer zytostatischen Substanz, vertretbar und kann bei Vorliegen der Testergebnisse auf eine zielgerichtete Behandlung umgestellt werden. Eine Therapie mit ICIs wird im Stadium IV jedoch nur bei Patient:innen **ohne** EGFR-, ALK- oder ROS1-Alterationen empfohlen [1].

Applizierte Erstlinientherapien

Über alle bisherigen Befragungen hinweg hat der Anteil an Erstlinientherapien mit TKI im Stadium IV zugenommen. 2021 erhielten 83% der Patient:innen eine Chemotherapie in der Erstlinie (zytostatische Chemotherapie oder Chemo- bzw. Mono-Immuntherapie) und 17% einen TKI. Diese Zahlen sind den Ergebnissen aus 2019 sehr ähnlich (84% Chemotherapie, 16% TKI), allerdings hat zulassungsgemäß der Anteil an Chemo- bzw. Mono-

gegeben ist, und der tatsächlichen Anwendung. Bedenkt man die Häufigkeit zielgerichtet therapierbarer Alterationen beim NSCLC, sollten etwa 30% der Patient:innen im Stadium IV eine entsprechende Erstlinientherapie erhalten [7].

EGFR-Testung in frühen Stadien

Mit der Zulassung des EGFR-TKI Osimertinib als adjuvante Therapie in den Stadien IB-IIIa ist inzwischen auch in frühen Erkrankungsstadien eine EGFR-

EGFR-Analyse nicht erfolgte, wurde mit 48% vor allem die Therapierelevanz genannt, da die Zulassung erst Mitte 2021 erfolgt war. Weitere Gründe waren die Organisation der Testung, da diese in frühen Stadien noch nicht etabliert war (25%), die Erwartung eines negativen Testergebnisses (26%), patientenindividuelle Gründe (23%), Kostenüberlegungen (15%) und die Dauer bis zum Erhalt des Testergebnisses (4%). Ein deutlicher Unterschied zeigte sich auch beim Zeitpunkt der Testung: Hier prüften Universitätskliniken den EGFR-

1. Sharman, Jeff P et al. "Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia." *Leukemia*, 10.1038/s41375-021-01485-x. 1 Jan. 2022, doi:10.1038/s41375-021-01485-x. 2. Byrd JC et al. *J Clin Oncol* 2021; DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210. 3. Jurczak W et al. Presentation at: ASH; December 11-14, 2021; Atlanta, Georgia.

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 nicht-melanozytären 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 nicht-melanozytären 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:** November 2021.

DE-41435/2021



Immuntherapien gegenüber 2019 von 47% auf 70% deutlich zugenommen. Währenddessen glichen sich die Werte für den TKI-Einsatz zwischen den Einrichtungen mit der Zeit immer mehr an (Spanne TKI-Einsatz 2012: 5%-16%, 2021: 15%-18%). Bei einem vergleichbaren TKI-Einsatz wiesen onkologische Praxen/MVZs mit 76% den höchsten Anteil an Immun- bzw. Immunchemotherapien in der Erstlinie auf und den geringsten Prozentsatz an alleiniger zytostatischer Chemotherapie von 9% (Abb. 6). Mit rund 17% TKI-Erstlinientherapie im Stadium IV gibt es noch immer eine Lücke zwischen dem Potenzial für zielgerichtete Therapien, das durch die aktuellen Zulassungen

Mutationstestung notwendig [1]. Diese wurde in 2021 erstmals abgefragt. Insgesamt 55% der Ärzt:innen gaben an, Patient:innen in den operablen Stadien IB-IIIa innerhalb der letzten 12 Monate getestet zu haben (Abb. 7). Dabei lag der Anteil mit EGFR-Analyse bei Partnern des nNGM um etwa 10% höher als bei nicht-nNGM-Partnern. Bezogen auf das letzte Quartal 2021 zeigte sich eine relativ homogene Einschätzung über alle Einrichtungen hinweg, was den Anteil der EGFR-Analysen in den unterschiedlichen Stadien betrifft. So wurden EGFR-Mutationen bei 31% der Patient:innen im Stadium I, 47% im Stadium II und 69% im Stadium III überprüft. Als Grund, warum eine

Status bereits zu 40% vor der Operation, während die anderen Einrichtungen zu bis zu 90% die Analyse erst nach der Operation durchführten. Auch wenn die Testraten auf EGFR-Mutationen in früheren Stadien folglich noch Potenzial für Verbesserung zeigen, bilden sie in Anbetracht des Zulassungszeitpunktes im Mai 2021 doch bereits einen klaren Fortschritt ab.

Wie im NSCLC Stadium IV zeigt die Umfrage auch im Stadium III erneut, dass die PD-L1-Testung als Voraussetzung für eine Therapie mit ICIs inzwischen zum Standard gehört. Bezogen auf das Stadium III sind die Testraten im Vergleich zu 2019 mit insgesamt

94% sogar noch um 15% höher, sodass alle Einrichtungen bei über 90% der Patient:innen eine PD-L1-Analyse durchführen (Lungenfachkliniken 95%, Universitätskliniken 93%, Nicht-Universitätskliniken 97%, onkologische Praxen/MVZs 92%). Damit ist auch die PD-L1-Testung als Voraussetzung für eine konsolidierende Therapie mit Durvalumab in der klinischen Routine der NSCLC-Therapie im Stadium III angekommen [1]. Wenn doch einmal nicht getestet wurde, waren Gründe beispielsweise, dass der PD-L1-Status für die Therapie nicht entscheidend war, ein zu geringes Probenvolumen vorlag oder die Tumorprobe für die PD-L1-Testung nicht geeignet war.

Unterschiede zwischen den Einrichtungen gab es erneut beim **Testzeitpunkt**: Zwar testeten im Schnitt 64% der Ärzt:innen die PD-L1-Expression bereits bei der Erstdiagnose. Hier lagen die Universitätskliniken jedoch mit 82% deutlich vor den anderen Einrichtungen (Abb. 8). Zwischen 9% und 27% führten die PD-L1-Immunhistochemie bei Bestätigung des Stadiums III durch und durchschnittlich 19% bei Bestätigung der Inoperabilität. Dabei gaben mit 31% wesentlich mehr Ärzt:innen an Lungenfachkliniken an, den PD-L1-Status erst zu diesem Zeitpunkt zu prüfen. Eine PD-L1-Testung nach der RCT kam nur zu einem sehr geringen Prozentsatz von durchschnittlich 2% infrage. Auch in dieser Befragungsrunde lagen die Einrichtungen mit ihrer Einschätzung zur Anzahl der Patient:innen mit PD-L1 \geq 1% sehr nah beieinander (64%) und etwas höher als in 2019 (56%). Dementsprechend erhöhte sich auch der Einsatz einer ICI-Therapie im Stadium III von 61% in 2019 auf 65% in 2021.

Fazit

Die Umfrage zeigt erneut eine **Steigerung der Testbereitschaft** sowohl bei molekularpathologischen Multi-Gen-Biomarkeranalysen im NSCLC Stadium IV als auch in den früheren Stadien mit **Testung auf EGFR und PD-L1**. Auch ist der Anteil an Ärzt:innen, die alle Patient:innen im Stadium IV auf EGFR-Mutationen testen, jetzt höher als in der Vergangenheit.

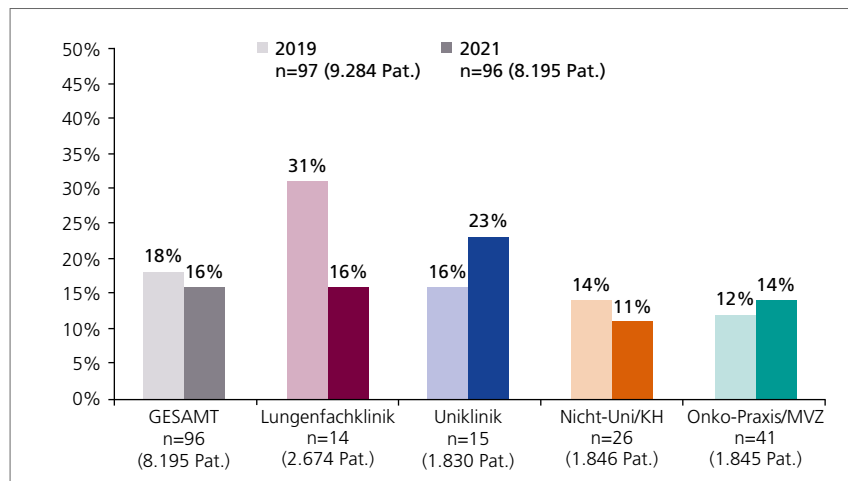


Abb. 5: Anteil der Fälle, bei denen eine Therapie eingeleitet wurde, bevor die molekularen Testergebnisse vollständig vorlagen (Prozentangaben spiegeln die Patient:innen-Anteile wider).

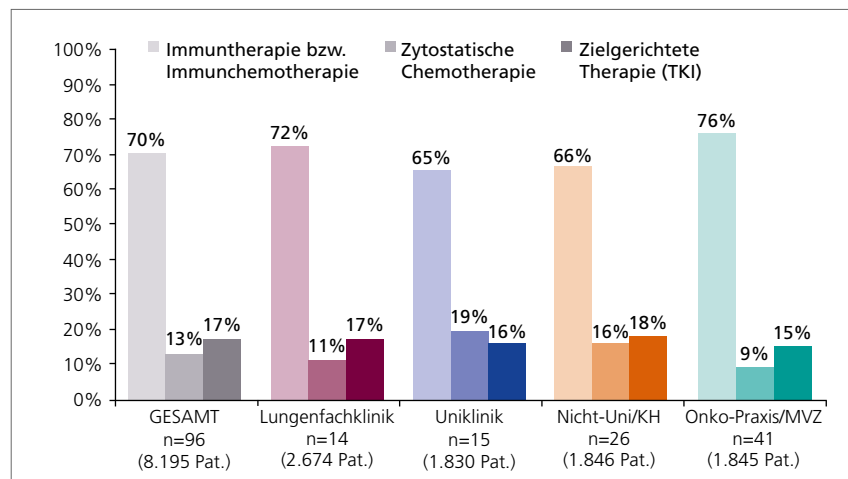


Abb. 6: TKI-Anteile in der medikamentösen Erstlinientherapie in 2021.

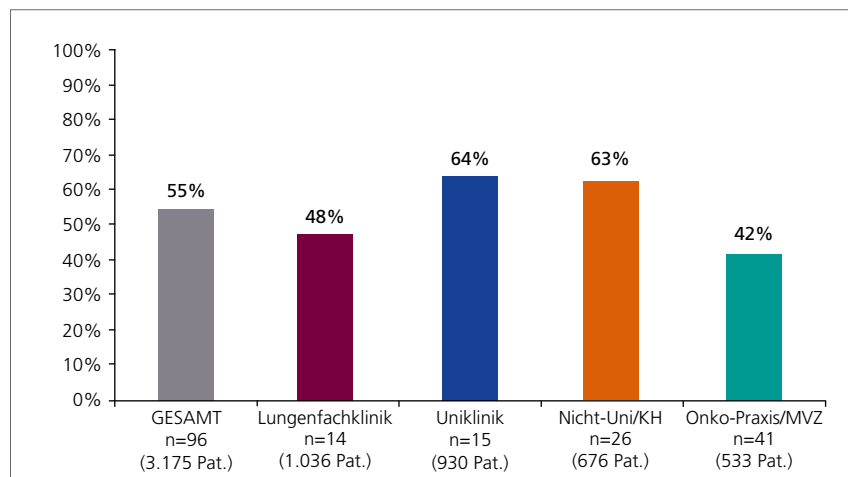


Abb. 7: EGFR-Testung bei NSCLC-Patient:innen im operablen Stadium IB-IIIa, die potenziell für eine adjuvante Therapie infrage kommen.



XGEVA® ist wirksamer als Zoledronsäure^{1,2}

- ▶ Von Anfang an für Knochenschutz^{2,3}
- ▶ Länger ohne Knochenkomplikationen^{1,2}
- ▶ Vergleichbares Sicherheitsprofil^{4,5}



Einmal alle 4 Wochen.⁴
120 mg subkutan. Von Anfang an.

XGEVA®
(Denosumab)

LÄNGER
AKTIV
IM LEBEN

1. Fizazi K et al. Lancet 2011; 377:813-822. 2. Lipton A et al. Eur J Cancer 2012; 48:3082-3092. 3. Coleman R et al. Bone health in cancer patients. ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2014; 25 (Suppl 3):iii124-iii137. 4. XGEVA® Fachinformation, Juni 2020. 5. Zometa® Fachinformation, April 2020.

Kurzinformation: XGEVA® 120 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche. **Wirkstoff:** Denosumab. **Zusammensetzung:** Arzneilichwirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 120 mg Denosumab in 1,7 ml Lösung (70 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile: Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Sorbitol (E 420), Polysorbitol 20, Wasser für Injektionszwecke. Jeweils 1,7 ml der Lösung enthalten 78 mg Sorbitol (E 420). Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 120 mg, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. **Anwendungsgebiete:** Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall. Behandlung von Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere, unbehandelte Hypokalzämie; nicht verheilte Läsionen aus Zahnoperationen oder Operationen im Mundbereich. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Hypokalzämie, Dyspnoe, Diarrhö, muskuloskeletale Schmerzen; *Häufig:* neues primäres Malignom, Hypophosphatämie, Zahnextraktion, Hyperhidrose, Kieferosteonekrose; *Gelegentlich:* Hyperkalzämie nach Behandlungsende bei Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens, lichenoider Arzneimittellexantheme, atypische Femurfraktur; *Selten:* Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion; *Nicht bekannt:* Osteonekrose des äußeren Gehörgangs. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: Juni 2020. AMGEN Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München).**

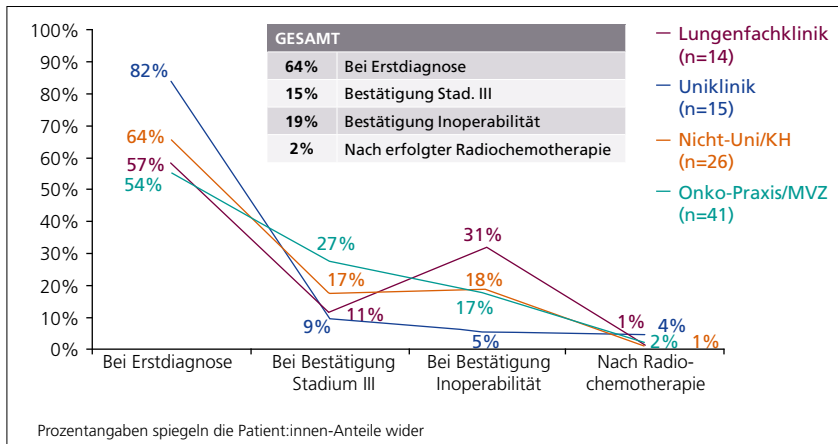


Abb. 8: Zeitpunkt der PD-L1-Testung beim lokal fortgeschrittenen NSCLC in 2021.

Vorauswahlkriterien wie Histologie und Raucherstatus treten weiter in den Hintergrund. Kostenüberlegungen bzw. die Erstattungsproblematik und sogar die Dauer bis zum Erhalt der Testergebnisse sind **jedoch weiterhin Gründe, Patient:innen nicht auf EGFR-Mutationen zu untersuchen**. Zwar wurden bereits Möglichkeiten gefunden, mit der mangelnden Erstattung im stationären Bereich umzugehen, jedoch ist die Kostenfrage für notwendige Analysen noch immer nicht final gelöst. Ein Weg, um die Testraten noch zu verbessern, könnte über **Zertifizierungskriterien** führen. Auch die Vorteile des nNGM (über die Leitlinien-Empfehlungen hinausgehende Mutations- und Biomarkeranalysen mit Kostenerstattung auch im stationären Bereich) und anderer Organisationen bzw. Zusammenschlüsse wie die Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung

(ASV) sollten über eine entsprechende Anbindung noch besser genutzt werden. Trotz der weitgehend erfreulichen Entwicklungen sollten die Testraten der molekularen Marker im Stadium IV und auch in den frühen Stadien I-III noch weiter steigen, um möglichst allen Patient:innen, die für eine zielgerichtete Therapie infrage kommen, diese auch geben zu können. Nach wie vor besteht hier eine deutliche Lücke zwischen dem möglichen Einsatz molekular stratifizierter Therapien und der Versorgungsrealität. Um diese zu schließen, sollten als Voraussetzung für eine optimale Behandlung möglichst umfassende Analysen zeitnah durchgeführt werden.

Interessenkonflikt: Die Datenerhebung und Erstellung des Manuskripts samt Abbildungen und Tabellen wurde durch AstraZeneca unterstützt.

Die Literatur finden Sie unter: www.med4u.org/22699

AUTORIN

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sonja Loges
Ärztliche Direktorin



Abteilung Personalisierte Onkologie mit Schwerpunkt Lungenkarzinom UMM
DKFZ-Hector Krebsinstitut an der UMM
Abteilung Personalisierte Medizinische Onkologie (A420) DKFZ
Theodor Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Tel.: 0621/383-1757

E-Mail: sonja.loges@medma.uni-heidelberg.de
s.loges@dkfz-heidelberg.de

AUTORIN

Bärbel Söhlke
Patientenvertreterin



zielGENau e.V.
Patienten-Netzwerk für Personalisierte Lungenkrebstherapie
Kerpener Straße 62
50937 Köln

E-Mail: baerbel.soehke@zielgenau.org

AUTOR

Univ.-Prof. Dr. med. Helmut Ostermann



Klinikum der Universität München
Marchioninstraße 15
81377 München

E-Mail: helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de

ABSTRACT

S. Loges¹, B. Söhlke², H. Ostermann³.

The therapeutic landscape in non-small cell lung cancer (NSCLC) is constantly changing. New approvals of targeted drugs in stage IV and their entry into early stages of the disease have made testing for molecular alterations in the corresponding genes even more relevant. Similarly, guideline recommendations on molecular testing have been expanded. Treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs) has also been consolidated as a standard of care in stage III and IV disease, further highlighting the importance of PD-L1 analysis. To assess the implementation of the mutation and biomarker analyses recommended in the guidelines, a nationwide survey of the testing behavior of physicians in various care settings (university hospitals, non-university hospitals, lung specialty hospitals, and oncology practices or medical care centers (MVZs)) has now been conducted for the 5th time. The survey again shows an increase in willingness to test both for molecular pathology multigene biomarker analyses in NSCLC stage IV and in the earlier stages with testing for EGFR and PD-L1. Also, the proportion of physicians testing all stage IV patients for EGFR mutations is now higher than in the past.

¹ DKFZ-Hector Krebsinstitut an der Universitätsmedizin Mannheim, ² zielGENau e.V., Köln, ³ Klinikum der Universität München

Keywords: Non-small cell lung cancer, targeted drugs, guidelines, stage IV, PD-L1 analysis, mutation and biomarker analyses



PD Dr. Florian Fuchs,
Erlangen

NSCLC: „In der adjuvanten Situation hat die Zulassung von Osimertinib zu einem Paradigmenwechsel geführt“

Interview mit PD Dr. med. Florian Fuchs, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen.

Mit Osimertinib steht erstmals sowohl für die frühen Stadien des EGFR-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (EGFRm NSCLC; IB-IIIa; Ex19del/L858R) nach R0-Resektion als auch für das fortgeschrittene Stadium eine effektive und dabei gut verträgliche zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Mit PD Dr. Florian Fuchs, Erlangen, sprachen wir darüber, welche Patient:innen von dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der 3. Generation profitieren können und wie sich adjuvantes und palliatives Setting vergleichen lassen.

» Für die frühen NSCLC-Stadien wurde erstmals ein EGFR-TKI zugelassen. Was sind die Voraussetzungen, damit Patient:innen von dieser zielgerichteten Therapie profitieren können?

Das Vorhandensein der Mutation, gegen die sich der TKI richtet, ist obligat. Das heißt, ohne eine konsequente Testung auf eine EGFR-Mutation – jetzt auch in den frühen Stadien auf Basis der Studie ADAURA [1] mit Osimertinib – können wir die zielgerichtete Therapie nicht einsetzen.

Ein besonders wichtiges Ergebnis der ADAURA-Studie, das zeigt, wie die Patient:innen profitieren, war zum einen die Rezidivfreiheit, vor allem ab Stadium II, die sich mit einer herausragenden Hazard Ratio vom Kontroll-Arm unterschieden hat.

Das andere war das reduzierte Risiko für ein ZNS-Rezidiv. Osimertinib ist, das wissen wir aus Daten zu Stadium IV, sehr gut im zentralen Nervensystem (ZNS) wirksam. Das ZNS war unter Osimertinib deutlich seltener Ort eines Rezidivs, als es im Kontroll-Arm der Fall war.

In der Phase-III-Studie FLAURA [2, 3] hat der TKI der 3. Generation gegenüber einem TKI der 1. Generation einen noch nie gezeigten Vorteil im progressionsfreien Überleben und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens auf über 3 Jahre gezeigt. Daher würden wir im fortgeschrittenen Stadium IV nur noch in sehr seltenen Fällen die Therapie nicht mit Osimertinib beginnen. Osimertinib ist hier vor allem für die häufigen Mutationen die Therapie der Wahl, also Exon-19-Deletion und L858R-Mutation in Exon 21.

» Was sind die Gemeinsamkeiten und Unterschiede für den Einsatz von Osimertinib beim adjuvanten und fortgeschrittenen Stadium des EGFRm NSCLC?

Die Gemeinsamkeiten bestehen darin, dass wir für die jeweilige Situation eine hoch potente Substanz zur Verfügung haben. Wir können in der metastasierten Situation das Gesamtüberleben und auch das progressionsfreie Überleben deutlich verlängern, und wir können in den frühen Stadien das Rezidivrisiko deutlich reduzieren. Die Potenz der Substanz wirkt sich identisch aus, wenn auch in unterschiedlichen Parametern.

Zudem haben wir hier neben dem hohen Potenzial in der Therapie auch eine extrem gute Verträglichkeit.

Ein Unterschied besteht beim Therapieziel: Nach einer vollständigen Resektion kann eine adjuvante Therapie durch die Senkung des Rezidivrisikos die Chance auf eine Kuration erhöhen. In der palliativen Situation im Stadium IV können wir bislang noch nicht von einer Heilung ausgehen. Hier kann aber durch Substanzen wie Osimertinib die Gesamtüberlebenszeit deutlich verlängert werden.

Vielen Dank für das Gespräch!

1. Wu Y-L et al. N Engl J Med 2020;383:1711-23.
2. Soria JC et al. N Engl J Med 2018;378:113-25.
3. Ramalingam SS et al. N Engl J Med 2020;382:41-50.



Metastasiertes NSCLC

Chemo-Immuntherapie mit Pembrolizumab als Option für Patient:innen ohne PD-L1-Expression

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache mit jährlich ca. 1,6 Millionen Todesfällen; es sterben mehr Menschen jährlich an einem Lungenkarzinom als an Darm- und Brustkrebs zusammen. Bei etwa 85% der Lungenkarzinome handelt es sich um das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC). Prof. Dr. Wolfgang Brückl, Leiter des Bereichs pneumologische Onkologie, Lungentumorzentrum Klinikum Nürnberg, berichtete, dass pro Jahr bei ihnen ca. 500 Neuerkrankungen an Lungenkrebs diagnostiziert werden. Im Rahmen eines Expertengesprächs erläuterte er die aktuelle Studienlage zum NSCLC und informierte über die klinisch relevanten Daten zum Einsatz von Pembrolizumab.

„Es war auf dem ESMO 2016 eine Sensation, als zum ersten Mal gezeigt werden konnte, dass die Immuntherapie der Chemotherapie überlegen ist. 2016 wurden alle Stadien des Lungenkarzinoms (I-IV sowie das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC)) noch mit einer klassischen Chemotherapie behandelt. Inzwischen wird diese vielfach durch die Immuntherapie oder eine kombinierte Chemo-Immuntherapie ersetzt“, verdeutlichte Brückl zu Beginn seines Vortrags. „Für die frühen Stadien gibt es noch keine zugelassenen Therapien, einzelne werden aber dieses Jahr voraussichtlich noch zugelassen werden.“ Im Stadium IV kann entweder eine Monotherapie abhängig vom PD-L1-Status oder eine Chemo-Immuntherapie erfolgen. Auch beim SCLC hat sich die Immuntherapie in Kombination mit einer Chemotherapie bereits durchgesetzt.

„Innerhalb von 5-6 Jahren hat die Immuntherapie somit in allen Stadien des Lungenkarzinoms massiv Einzug gehalten“, sagte Brückl. Patient:innen mit hohem PD-L1-Status können mit einer Monotherapie behandelt werden; unabhängig vom PD-L1-Status besteht die Möglichkeit einer Chemo-Immuntherapie. „Das ist seit geraumer Zeit neuer Standard in den meisten Kliniken in Deutschland. Bei hohem PD-L1-Status setzen wir sehr gern die Monotherapie ein und können damit auch die Nebenwirkungen einer Chemotherapie umgehen.“

Kombination mit Pembrolizumab ist Standard

„80-85% der Patient:innen, die sich einer Chemo-Immuntherapie unterziehen, erhalten Pembrolizumab, da für diese Substanz die längsten und auch besten Daten vorliegen“, führte Brückl an. Zulassungsstudie war die multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie KEYNOTE-189. Eingeschlossen in die Studie waren Patient:innen mit metastasiertem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne Treiber Mutationen (keine EGFR- und ALK-Translokationen) und gutem Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status 0 oder 1). Der PD-L1-Status wurde überprüft, war aber kein Grund, Proband:innen ein- oder auszuschließen. 63,4% der Patient:innen hatten eine PD-L1-Expression, die messbar war. Bei 31% war der PD-L1-Status nicht bekannt. Im Verhältnis 2:1 randomisiert erhielten 410 Patient:innen eine Chemo-Immuntherapie (Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin) alle 3 Wochen für 4 Zyklen und anschließend eine Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab + Pemetrexed für 31 Zyklen. Falls die Patient:innen progredient wurden, konnte Pembrolizumab für ein weiteres Jahr eingesetzt werden.

Die Proband:innen im Kontroll-Arm (n=206) wurden mit Chemotherapie (Carboplatin) + Pemetrexed + Placebo behandelt. Die Therapie wurde analog

fortgesetzt. Auch hier konnte bei Progress in der Zweitlinie Pembrolizumab verabreicht werden.

Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben (PFS und OS), sekundäre Endpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DOR) und das Sicherheitsprofil. Eine wichtige Fragestellung der Studie war zudem die Bedeutung des PD-L1-Status.

Follow-up-Daten der KEYNOTE-189-Studie

Unter Placebo + Chemotherapie betrug das PFS nach > 3 Jahren 4,9 Monate, unter Pembrolizumab + Chemotherapie zeigte sich mit 9,0 Monaten fast eine Verdopplung.

Bezüglich der OS-Daten ergaben sich im Median 10,6 Monate unter Placebo + Chemotherapie, und 22,0 Monate unter Pembrolizumab + Chemotherapie.

„In Anbetracht der Tatsache, dass ein Drittel der Patient:innen bei Diagnose schon Metastasen hatten, sind das für den Kliniker tatsächlich sehr gute Daten“, betonte Brückl. „57% der Proband:innen im Kontroll-Arm hatten die Möglichkeit, bei Progress eine Immuntherapie zu bekommen. Jedoch reicht die Zweitlinie in der Regel nicht aus, um den Überlebensvorteil auszugleichen.“



Für Ihre mit Lenalidomid und einem Proteasominhibitor vorbehandelten Patient:innen mit Multiplem Myelom in der Drittlinie

EMPLICITI® – starker Partner für IMNOVID® im Therapie-Dschungel

- **Hochwirksam:** 29,8 Monate medianes Gesamtüberleben unter EPd¹
- **Verdopplung** des PFS (10,3 vs. 4,7 Monate)^{2,#}
- **Verdopplung** der ORR (53 % vs. 26 %)^{2,#}
- **Überzeugende** Verträglichkeit bei einfacher Anwendung^{2,3}




[#] Unter EPd vs. Pd, **EPd:** Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, **Pd:** Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
Referenzen: 1. Dimopoulos MA et al. Abstract #P-193, 18th International Myeloma Workshop 2021. 2. Dimopoulos MA et al. N Engl J Med 2018;379:1811–1822. 3. EMLICITI®, aktuelle Fachinformation


IMNOVID® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Pomalidomid. **Zusammensetzung:** Jede Kapsel enth.: 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg Pomalidomid; sonst. Bestandteile: *Kapselinhalt:* Mannitol [E421], vorverleisterte Stärke, Natriumstearyltumarat; *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid [E171], Indigocarmin [E132], Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O [E172] (nur 1/2/3 mg), Erythrosin [E127] (nur 2 mg), Brillantblau FCF [E133] (nur 4 mg), weiße Farbe, schwarze Farbe (nur 1 mg); *weiße Druckfarbe:* Schellack, Titandioxid [E171], Simeticon, Propylenglycol [E1520], Ammoniak-Lsg. [E527]; *schwarze Druckfarbe:* Schellack, Eisen(III)-oxid [E172], Propylenglycol [E1520], Ammoniak-Lsg. [E527]. **Anwendungsgebiete:** IMNOVID® ist in Kombination mit Bortezomib u. Dexamethason indiziert f. d. Behandl. d. multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. IMNOVID® ist in Kombination mit Dexamethason indiziert f. d. Behandl. d. rezidierten u. refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mind. zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid u. Bortezomib, erhalten u. unter d. letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. **Gegenanzeigen:** Schwangerschaft; gebärfähige Frauen, außer alle Bed. d. Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten; männl. Pat., die nicht i. d. Lage sind, die erforderl. Verhütungsmaßn. zu befolgen o. einzuhalten; Überempf. gegen d. Wirkstoff o. einen d. sonst. Bestandteile. Informationen zu Gegenanzeigen von Arzneimitteln, die in Komb. mit Imnovid gegeben werden, sind der entspr. Fachinformation zu entnehmen. **Nebenwirkungen:** Schwere/wiegead: Leukopenie; Thrombozytopenie; Sepsis, sept. Schock; *Clostridium-difficile*-Kolitis; venöse thromboembolische Ereignisse; Pneumonie, Herzmuskelschwäche, Lungenembolie; Angioödem, anaphyl. Reaktion; Plattenepithel- u. Basalzellkarzinom; Hepatitis-B-Reaktivierung; Arzneimittelreakt. mit Eosinophilie und system. Sympt. (DRESS), tox. epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS). **Sehr häufig:** Dyspnoe; Pneumonie, Bronchitis; Infektion d. oberen Atemwege; Anämie, Hypokaliämie; Hyperglykämie; Appetitlosigkeit; Obstipation, Diarrhoe, Nausea; Erbrechen; Antriebslosigkeit; Einschlaf-, Durchschlafstörungen; Schwindel, Tremor; Muskelkrämpfe, Muskelschwäche; Knochen-, Rückenschmerzen; periphere sensorische Neuropathie; peripheres Ödem. **Häufig:** Sturz; intrakranielle Blutung; periphere sensorische Neuropathie; Parästhesien; Vertigo; Ödem; Urtikaria; Hautausschläge; Hautjucken; Gürtelrose; Vorhofflimmern; Myokardinfarkt; Brustschmerzen, Atemwegsinfektionen; Hypertonie; Pancytopenie; Lymphopenie; Hypomagnesiämie, Hypokalziämie; Hypophosphatämie; Hyperkalziämie; Hyperkaliämie; Hyponatriämie; Hyperurikämie; Hypotonie; Influenza; wunder Mund o. Mundtrockenheit; Geschmacksveränderungen; Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch; Verwirrtheit; Depression; Bewusstseinsverlust, Ohnmacht; Katarakt; Nierenschädigung; Harnverhalt; auffälliger Leberwert; Harnwegsinfektion, Unterleibschmerzen; Gewichtsverlust. **Gelegentlich:** Schlaganfall; Hepatitis, Hyperbilirubinämie; Tumorblyse-Syndrom; Hypothyreose. **Nicht bekannt:** Abstoßung eines transpl. soliden Organs. **Warnhinweise:** Risiko f. schwere, angeborene Fehlbildungen. Nicht während der Schwangerschaft o. Stillzeit anwenden. Patienten müssen sich an das Imnovid Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten. **Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmaz. Untern.:** Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. **Stand d. Inf.:** v14


EMPLICITI® 300 mg / 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Elotuzumab. **Sonst. Bestandteile:** Sacrose, Natriumcitrat, Citronensäuremonohydrat, Polysorbat 80 [E433]. **Anwendungsgebiete:** EMLICITI® ist in Kombination mit Lenalidomid u. Dexamethason zur Behandlung d. multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mind. eine vorangegangene Therapie erhalten haben. EMLICITI® ist in Kombination mit Pomalidomid u. Dexamethason zur Behandlung d. rezidierten u. refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid u. einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben u. unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. **Gegenanzeigen:** Überempf. gegen d. Wirkstoff o. einen d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Pneumonie, Infekt d. oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Lymphopenie, Kopfschmerzen, Husten, Diarrhoe, Fatigue, Fieber, Gewichtsverlust **Häufig:** Herpes Zoster, Leukopenie, Hypersensitivität, Stimmungsschwankungen, Hypoästhesie, tiefe Venenthrombose, oropharyngeale Schmerzen, Nachtschweiß, Schmerzen in der Brust, infusionsbedingte Reaktionen **Gelegentlich:** Anaphylaktische Reaktion **Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmaz. Untern.:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. **Stand d. Inf.:** v4.1

Einfach unverzichtbar beim rrMM nach Lenalidomid^{*,1}



 **Starke Wirksamkeit** in der 2. Linie nach Lenalidomid^{*,1}

 **Starke Ansprechrate** in der 2. Linie bei Lenalidomid*-Refraktärität¹

 **Starker Partner** für Proteasominhibitor und Antikörper^{2,3}

* Lenalidomid/REVLIMID® rrMM = rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

1 Dimopoulos MA et al. *Leukemia* 2020;doi: 10.1038/s41375-020-01021-3 2 Richardson PG et al. *Lancet Oncol* 2019;20:781–794 3 Dimopoulos MA et al. *NEJM* 2018; 379(19):1811–1822

IMNOVID® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Pomalidomid. **Zusammensetzung:** Jede Kapsel enth.: 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg Pomalidomid; sonst. Bestandteile: *Kapselhülle:* Mannitol (E421), vorverkleisterte Stärke, Natriumstearyl fumarat; *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) (nur 1/2/3 mg), Erythrosin (E127) (nur 2 mg), Brillantblau FCF (E133) (nur 4 mg), weiße Farbe, schwarze Farbe (nur 1 mg), *weiße Druckfarbe:* Schellack, Titandioxid (E171), Simeticon, Propylenglycol (E1520), Ammoniak-Lsg. (E527); *schwarze Druckfarbe:* Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520), Ammoniak-Lsg. (E527). **Anwendungsgebiete:** IMNOVID® ist in Kombination mit Bortezomib u. Dexamethason indiziert f. d. Behandl. d. multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. IMNOVID® ist in Kombination mit Dexamethason indiziert f. d. Behandl. d. rezidivierten u. refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mind. zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid u. Bortezomib, erhalten u. unter d. letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. **Gegenanzeigen:** Schwangerschaft; gebärfähige Frauen, außer alle Bed. d. Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten; männl. Pat., die nicht i. d. Lage sind, die erforderl. Verhütungsmaßnahmen zu befolgen o. einzuhalten; Überempf. gegen d. Wirkstoff o. einen d. sonst. Bestandteile. Informationen zu Gegenanzeigen von Arzneimitteln, die in Komb. mit Innovid gegeben werden, sind der entspr. Fachinformation zu entnehmen. **Nebenwirkungen:** **Schwerwiegend:** Leukopenie; Thrombozytopenie; Sepsis, sept. Schock; Clostridium-difficile-Kolitis; venöse thromboembolische Ereignisse; Pneumonie, Herzmuskelschwäche, Lungenembolie; Angioödem, anaphyl. Reaktion; Platteneithel- u. Basalzellkarzinom; Hepatitis-B-Reaktivierung; Arzneimittelreakt. mit Eosinophilie und system. Sympt. (DRESS), tox. epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS). **Sehr häufig:** Dyspnoe; Pneumonie, Bronchitis; Infektion d. oberen Atemwege; Anämie; Hypokaliämie; Hyperglykämie; Appetitlosigkeit; Obstipation, Diarrhoe, Nausea; Erbrechen; Antriebslosigkeit; Einschlaf-, Durchschlafstörungen; Schwindel, Tremor; Muskelkrämpfe, Muskelschwäche; Knochen-, Rückenschmerzen; periphere sensorische Neuropathie; peripheres Ödem. **Häufig:** Sturz; intrakranielle Blutung; periphere sensorische Neuropathie; Parästhesien; Vertigo; Ödem; Urtikaria; Hautausschläge; Hautjucken; Gürtelrose; Vorhofflimmern; Myokardinfarkt; Brustschmerzen, Atemwegsinfektionen; Hypertonie; Panzytopenie; Lymphopenie; Hypomagnesiämie, Hypokalziämie; Hypophosphatämie; Hyperkalziämie; Hyperkaliämie; Hyponatriämie; Hyperurikämie; Hypotonie; Infuenza; wunder Mund o. Mundtrockenheit; Geschmacksveränderungen; Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch; Verwirrtheit; Depression; Bewusstseinsverlust, Ohnmacht; Katarakt; Nierenschädigung; Harnverhalt; auffälliger Leberwert; Harnwegsinfektion, Unterleibsschmerzen; Gewichtsverlust, Gelagentlich; Schlaganfall; Hepatitis, Hyperbilirubinämie, Tumolyse-Syndrom; Hypothyreose. **Nicht bekannt:** Abstoßung eines transpl. soliden Organs. **Warnhinweise:** Risiko f. schwere, angeborene Fehlbildungen. Nicht während der Schwangerschaft o. Stillzeit anwenden. Patienten müssen sich an das Innovid Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten. **Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmaz. Untern.:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. **Stand d. Inf.:** v14

REVLIMID® 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / 25 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Lenalidomid. **Zusammensetzung:** Jede Kapsel enth. 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / 25 mg Lenalidomid; sonst. Bestandteile: *Kapselhülle:* Lactose, mikrokrist. Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132) (nur 2,5/10/15/20 mg), Eisen(III)hydroxid-oxid x H₂O (E172) (nur 2,5/7,5/10/20 mg); *Druckfarbe:* Schellack, Propylenglycol (E1520), Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Als Monotherapie f. d. Erhaltungstherapie v. erwachsenen Pat. mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation. Als Kombinationstherapie mit Dexamethason, o. Bortezomib u. Dexamethason, o. Melphalan u. Prednison für die Behandl. v. erwachsenen Pat. mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind. In Komb. mit Dexamethason für d. Behandl. d. multiplen Myeloms bei erwachsenen Pat., die mind. eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Als Monotherapie für d. Behandl. v. erwachsenen Pat. mit transfusionsabh. Anämie infolge myelodysplast. Syndrome mit Niedrig- o. Intermediär-1-Risiko in Verb. mit isolierter del(5q) als zytogenet. Anomalie, wenn andere Behandlungsopt. nicht ausreichend o. nicht angemessen sind (MDS). Als Monotherapie für d. Behandl. v. erwachsenen Pat. mit rezidiviertem o. refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). In Komb. mit Rituximab (Anti-CD20-AK) für d. Behandlung v. erwachsenen Pat. mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom (Grad 1 – 3a). **Gegenanzeigen:** Schwangerschaft; gebärfähige Frauen, außer alle Bed. d. Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten; Überempf. gegen d. Wirkstoff o. einen d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Schwerwiegend:** Angioödem, anaphyl. Reaktion; Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN); Arzneimittelreakt. mit Eosinophilie u. system. Sympt. (DRESS); Sepsis; Blutungen o. Hämatoeme ohne Verletzung; Schmerzen in d. Brust o. in d. Beinen; Dyspnoe; Hyperkalziämie; Leukopenie; Thrombozytopenie; Thrombose. **Sehr häufig:** Anämie; Hautausschläge, Juckreiz, Muskelkrämpfe, -schwäche, -schmerzen, Rücken-, Glieder-, Gelenk-, Knochen-, Schmerzen, Myalgie, Arthralgie, Ödeme einschl. periphere Ödeme; Schwäche, Müdigkeit; Fieber u. grippeart. Symptome; Parästhesie, Hyperästhesie, Schwindel, Tremor; Vermind. Appetit, Störung d. Geschmacksempfindung; Zunahme v. Scherzen, Tumorgroße o. Rötung um d. Tumor; Gewichtsabnahme; Obstipation, Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Magenschmerzen, Sodbrennen; Hypokalziämie, -kalziämie, -natriämie; Hypothyreose; venöse Thromboembolien, vorw. tiefe Venenthrombose u. Lungenembolie; Infektionen aller Art, einschl. Nasennebenhöhlen, Lunge u. d. oberen Atemwege; Dyspnoe; verschwomm. Sehen; Katarakt; Nierenversagen; abnormale Leberwerte; Vaskulitis; Diabetes; Hypoglykämie; Kopfschmerzen; Nasenbluten; trockene Haut; Depression, Veränd. d. Stimmungslage, Schlafstörungen; Husten; Hypotonie; unklare körperliche Beschwerden, Unwohlsein; Stomatitis, Mundtrockenheit; Dehydrierung. **Häufig:** Hämolytische Anämie; Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom d. Haut; Zanthinleishchbluten, gastrointest. Blutungen (einschl. rektale Blutungen), Hypertonie, Bradykardie; Bilirubin im Blut erhöht; C-reaktives Protein erhöht; Hyperpigmentierung d. Haut, Prellungen, Hämatoem, Hyperurikämie; Ekzem, Erythem, rissige Haut, Abschuppen o. Schalen d. Haut, Urtikaria; Pruritus, vermehrtes Schwitzen, Nachtschweiß; Dyspnoe, Halsschmerzen, Schwierigkeiten mit d. Stimmqualität o. Stimmveränderung; laufende Nase; Harnverhalt, Harninkontinenz; Hämaturie; Herzinsuffizienz; erektil. Dysfunktion; Schlaganfall, Ohnmachtsanfall, Vertigo, Synkope; Myokardinfarkt, Muskelschwäche, Asthenie, Nackenschmerzen, Brustschmerzen; Schüttelfrost; Gelenkschwellung; verlangsamt o. blockierter Gallenfluss aus d. Leber; Hypophosphatämie o. -magnesiämie; Schwierigkeiten beim Sprechen; Leberschädigung; Gleichgewichtsstörungen, Ataxie; Taubheit, Tinnitus; Neuralgie, Dysästhesie; Eisenüberladung; Durst, Verwirrtheit; Zahnschmerzen; Sturz. **Gelegentlich:** Intrakranielle Blutungen, Kreislaufstörungen, Verlust an Sehvermögen; Libidoverlust; Fanconi-Syndrom; Leberschmerzen; Colitis o. Typhilitis; renale Tubulusnekrose; Hautverfärbung, Lichtempfindlichkeitsreakt.; Tumolyse-syndrom; Pulmonale Hypertonie. **Nicht bekannt:** Panikreaktion; interstitielle Pneumonitis; seltene Fälle v. Rhabdomyolyse, einige wenn Lenalidomid mit einem Statin angewendet wurde; leukozytoklast. Vaskulitis; gastrointest. Perforation; Virusinfekt. (einschl. Reaktivierung v. Herpes-Zoster u. Hepatitis-B-Virus-Infekt.); Abstoßung eines transpl. soliden Organs. **Warnhinweise:** Risiko f. schwere, angeborene Fehlbildungen. Nicht während der Schwangerschaft o. Stillzeit anwenden. Patienten müssen sich an das Revlimid Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten. **Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmaz. Untern.:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. **Stand d. Inf.:** v29.1

2204-DE-2100057

Rolle des PD-L1-Status beim OS

Es wurde zwischen hohem, mäßigem und niedrigem PD-L1-Status unterschieden.

PD-L1 TPS \geq 50%:

Bei Patient:innen, deren Tumoren PD-L1 mit einem Tumor Proportion Score (TPS) \geq 50% exprimieren, wurden folgende mediane OS-Daten (mOS) ermittelt:

- Pembro + Chemo: mOS 27,7 Monate vs.
- Placebo + Chemo: mOS 10,1 Monate

PD-L1 TPS 1-49%:

Ähnliche Resultate zeigten sich auch für Patient:innen mit nur mäßiger Ausprägung des PD-L1 TPS (1-49%):

- Pembro + Chemo: mOS 21,8 Monate vs.
- Placebo + Chemo: mOS 12,1 Monate

PD-L1 TPS < 1%:

Auch bei den Patient:innen, die keine PD-L1-Expression aufwiesen (PD-L1 TPS < 1%), sind die Ergebnisse signifikant,

und es ergibt sich ein eindeutiger Unterschied durch die Verwendung der Chemo-Immuntherapie:

- Pembro + Chemo: mOS 17,2 Monate vs.
- Placebo + Chemo: mOS 10,2 Monate

Chemotherapie- und immunbedingte Nebenwirkungen

Bei den allgemein bekannten Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studiengruppen festgestellt. „Manche Nebenwirkungen scheinen unter der Chemo-Immuntherapie etwas häufiger aufzutreten, aber generell sieht man kaum einen Unterschied zwischen der Chemo-Immuntherapie und der reinen Chemotherapie, was Nebenwirkungen betrifft“, berichtete Brückl.

Anders sieht es bei den immunvermittelten Nebenwirkungen aus. Eine klassische Immuntherapie-bedingte Nebenwirkung ist z.B. die Pneumonitis, d.h. die nicht bakteriell bedingte Entzündung der Lunge. Diese entwickeln jedoch auch Patient:innen, die nur eine Chemotherapie erhalten haben. Das liegt u.a. daran, dass die Patient:innen z.T. auch bestrahlt wurden, was eine Pneumonitis hervorrufen kann. Auch ist die Diagnose Pneumonitis oftmals eine Mischung aus Laborwerten, radiologischen Befunden und klinischen Verläufen. Hinzu kommt, dass die Prüfärzt:innen, die ja nicht wussten, ob die Patient:innen eine Immuntherapie erhalten haben oder nicht, bei Veränderungen der Lunge den Verdacht auf eine Pneumonitis äußerten. „Hypothyreoidismus tritt natürlich deutlich häufiger bei den Patient:innen mit einer Chemo-Immuntherapie auf. Das ist aber eine Nebenwirkung, die relativ gut durch L-Thyroxin abgefangen werden kann“, hob Brückl hervor.

„Wenn die Nebenwirkungen stärker werden, kann man mit der Therapie pausieren und mit Kortison dagegen steuern, sodass unerwünschte Begleiterscheinungen in den meisten Fällen auch gut handhabbar sind. Prinzipiell kann die Immuntherapie jedes Organ betreffen – von der Hypophyse bis hin zu seltenen kutanen Nebenwirkungen

haben wir in der Klinik schon alles gesehen. Aber insgesamt sind sie eher selten.“

OS- und PFS-Vorteil unter Chemo-Immuntherapie

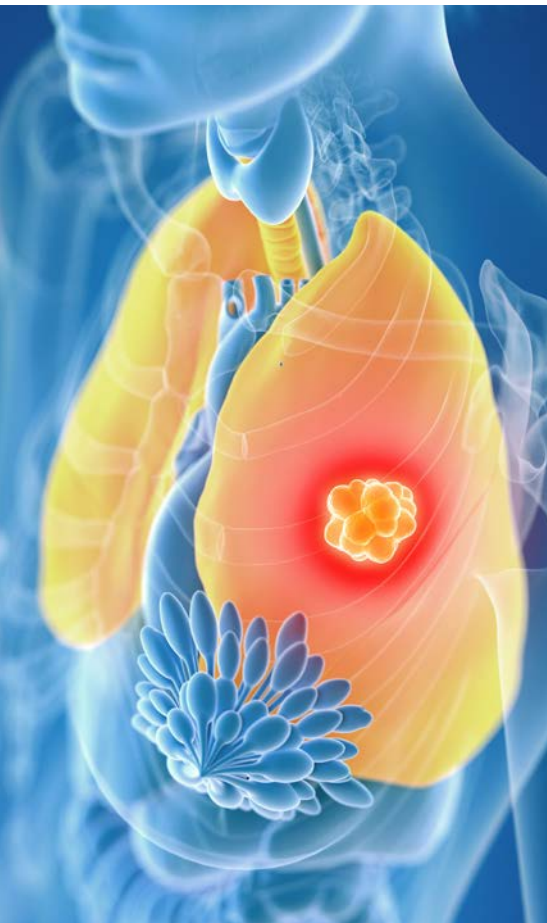
Brückl stellte das Fazit der World Conference on Lung Cancer (WCLC) 2021 vor und fasste zusammen, dass sowohl das PFS als auch das OS unter der Chemo-Immuntherapie deutlich besser waren als in der Placebo-Gruppe: Nach einem Follow-up von > 3 Jahren zeigen Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Placebo + Chemotherapie einen deutlichen Benefit bezüglich PFS und OS bei Patient:innen mit zuvor unbehandeltem metastasierten nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR/ALK-genomische Tumoraberrationen; die 3-Jahres-OS-Rate war in der Pembrolizumab-Gruppe etwa doppelt so hoch (31% vs. 17%). Die Verbesserungen von OS und PFS waren dabei unabhängig vom PD-L1-Status.

14% der Patient:innen haben die 35 Zyklen Immuntherapie erhalten – was in etwa einer Dauer von 2 Jahren entspricht – und wiesen stabile Verläufe und stabiles Ansprechen auf. Die meisten lebten noch beim Daten-cut-off. „Das sehen wir auch bei uns in der Klinik“, sagte Brückl zu diesen Ergebnissen der KEYNOTE-189. Das Nebenwirkungsprofil ist zwar vorhanden, aber es ist handhabbar, und auch die Erfahrungswerte im Umgang mit autoimmunvermittelten Nebenwirkungen werden besser.

Diese Ergebnisse sind ermutigend und unterstreichen die potenzielle Rolle von Pembrolizumab beim metastasierten NSCLC (mNSCLC). „Pembrolizumab + Chemotherapie ist eine Standardtherapie und ein Standardvorgehen für Patient:innen mit neu diagnostiziertem nicht-squamösen mNSCLC“, sagte Brückl abschließend.

Dr. med. vet. Astrid Heintl

Quelle: Expertengespräch „Langzeitüberleben beim mNSCLC: Die KEYTRUDA®-Kombinationstherapie als Option für Patienten ohne PD-L1-Expression“, 28.02.2022; Veranstalter: MSD



Aktuelle Therapie-prädiktive Molekularpathologie des Prostata- und Harnblasenkarzinoms

H. Reis, J. Köllermann, P. Wild, M. Demes.¹

Die molekularpathologische Analyse urologischer Tumoren hat in den letzten wenigen Jahren Einzug in die diagnostische und klinische Routine gefunden. Relevant sind dabei besonders die Therapie-prädiktiven Untersuchungen des Prostatakarzinoms (PCA) und des Urothelkarzinoms der ableitenden Harnwege (UC). Neben klassischen Markern wie der immunhistochemischen PD-L1-Expressionsanalyse vor Erstlinientherapie des fortgeschrittenen UC sind inzwischen Sequenzanalysen auf DNA-Ebene zur *BRCA1/2*-Mutationsanalyse vor Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor-Therapie des PCA verpflichtend. Weitere Marker stehen vor der klinischen Einführung oder sind zur Therapieplanung individueller Konzepte fortgeschrittener urologischer Tumoren sinnvoll. Der vorliegende Artikel beschränkt sich aus Gründen des Umfangs auf Therapie-prädiktive Marker bei PCA und UC.

Urologische Tumoren zählen als Gruppe und abhängig vom Lebensalter zu den häufigeren Tumorerkrankungen. Dabei nimmt das PCA als zweithäufigster bösartiger Tumor des Mannes eine Sonderrolle ein [1]. Innerhalb der Gruppe der urologischen Tumoren selbst und zwischen den einzelnen Subtypen der einzelnen Entitäten an sich bestehen zudem deutliche prognostische Unterschiede in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Histologie, Graduierung und dem molekularen Hintergrund.

Im Gegensatz zum Lungenkarzinom – als Modell einer in fortgeschrittenen Stadien therapeutisch molekular gesteuerten Entität – standen für die urologischen Tumoren lange keine Biomarker-abhängigen, zielgerichteten Therapien zu Verfügung. Dieser Zustand hat sich in den letzten Jahren erfreulicherweise gewandelt.

Aus (molekular-)pathologischer Sicht ist in diesem Zusammenhang die **Unterscheidung zwischen diagnostischen, prognostischen und prädiktiven Biomarkern** relevant. Im Folgenden sind die neuen Entwicklungen bei personalisierten Therapien und die Bedeutung der prädiktiven, also Therapieerfolg-vorhersagenden Biomarker dargestellt.

Relevante Marker des PCA

Beim PCA an sich sind zahlreiche genetische Alterationen bekannt [2, 3]. Aus therapeutisch-relevanter Sicht sind hier in erster Linie pathogene Mutationen in den Genen der Homologen-Rekombinations-Reparatur (HRR) zu nennen. Zu den HRR-Genen zählen beispielsweise *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2a*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* und *RAD54L*. Daneben zeigen Veränderungen in den Mismatch-Repair-Genen (MMR-Genen) wie *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* und *MSH6* eine klinische Relevanz. Aktuell werden Mutationen und Amplifikationen im Androgenrezeptor sowie Mutationen im Gen *PTEN* als mögliche therapeutische Targets kontrovers diskutiert.

Alterationen der HRR-Gene

Basierend auf den positiven Ergebnissen der PROfound-Studie [4] wurde im November 2020 in Europa durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) der PARP-Inhibitor Olaparib zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) zugelassen (Abb. 1). Erstmals steht seitdem eine auf molekularen Veränderungen basierte medikamentöse Präzisionstherapie als zusätzliche

Therapieoption bei Patienten mit mCRPC zur Verfügung. Voraussetzung vor Therapie ist in Europa der molekularpathologische Nachweis von Mutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* („companion diagnostic test“).

BRCA1 und *BRCA2* spielen bei der HRR als Hauptreparaturmechanismus von DNA-Doppelstrangbrüchen eine entscheidende Rolle. Die HRR repariert die geschädigte DNA durch Nutzung der homologen DNA als „Schablone“. Bei einer beeinträchtigten Funktion der Gene *BRCA1* oder *BRCA2* ist somit dieser Reparaturweg geschädigt. Die Zellen verwenden folglich **alternative Reparaturwege**, wie die Einzelstrangreparatur oder nicht homologe Rekombination („non-homologous endjoining“, NHEJ), die **fehleranfälliger** sind und dem Tumor gegenüber normalen Körperzellen einen Überlebensvorteil bringen. Die PARP1 spielt bei diesen alternativen Reparaturmechanismen eine essenzielle Rolle. Der alternative Reparaturweg der Einzelstrangreparatur kann durch die Medikamentengruppe der PARP-Inhibitoren blockiert werden (**Konzept der**

¹Dr. Senckenbergisches Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität Frankfurt

synthetischen Letalität). Den Tumorzellen verbleiben dann nur noch sehr fehlerbehaftete Reparaturwege, wie beispielsweise die NHEJ, die nicht in der Lage sind, die auftretenden DNA-Schäden suffizient zu beheben. So wird die Tumorzelle schlussendlich durch die Schadensakkumulation in den Zelltod getrieben.

BRCA1/2-Mutationen (erbt oder erworben) finden sich bei bis zu 20-30% der mCRPC, mit erhöhter Assoziation insbesondere bei high-grade Karzinomen [5]. Neben den genannten beiden Genen finden sich im HRR-System noch zahlreiche andere, **BRCAness-vermittelnde Gene** wie z.B. *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPR2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* und *RAD54L*. Alterationen in diesen Genen finden sich jedoch seltener und sind von untergeordneter Bedeutung. In Europa wurden non-*BRCA1/2*-HRR-Veränderungen im Gegensatz zur Situation in den USA nicht in die Zulassung übernommen [4, 6].

BRCA1/2-Testung: Aspekte für die Praxis

Zur *BRCA1/2*-Testung wird aufgrund der zumeist guten Verfügbarkeit formalinfixiertes und paraffineingebettetes (FFPE) Gewebe des Primarius verwendet. Dabei sollte als Faustregel die Probe nicht älter als 10-15 Jahre sein und der Tumoranteil an der zu untersuchenden Gewebeprobe mind. 10-20% betragen [7]. Daten aus der PROfound-Studie zeigen zudem, dass die HRR-Genveränderungen in der Entwicklung zum mCRPC stabil sind und sich daher spezifisch für die Situation des mCRPC Primärtumorgewebe durchaus zu *BRCA1/2*-Analyse eignet [8]. Gleichsam war die Mutationsanalyse im Rahmen der PROfound-Studie lediglich in 69% der Fälle erfolgreich, was verschiedene Ursachen hatte. Neben dem erwähnten Alter der Paraffinblöcke schnitten auch Proben metastasierter Fälle etwas erfolgreicher ab. Daraus lässt sich allerdings nicht ableiten, dass für die *BRCA*-Analytik eine frische Probe gewonnen werden muss [9]. Zu beachten ist auch, dass lediglich *BRCA1/2*-Alterationen der Kategorien 4 und 5 (=wahrscheinlich pathogen

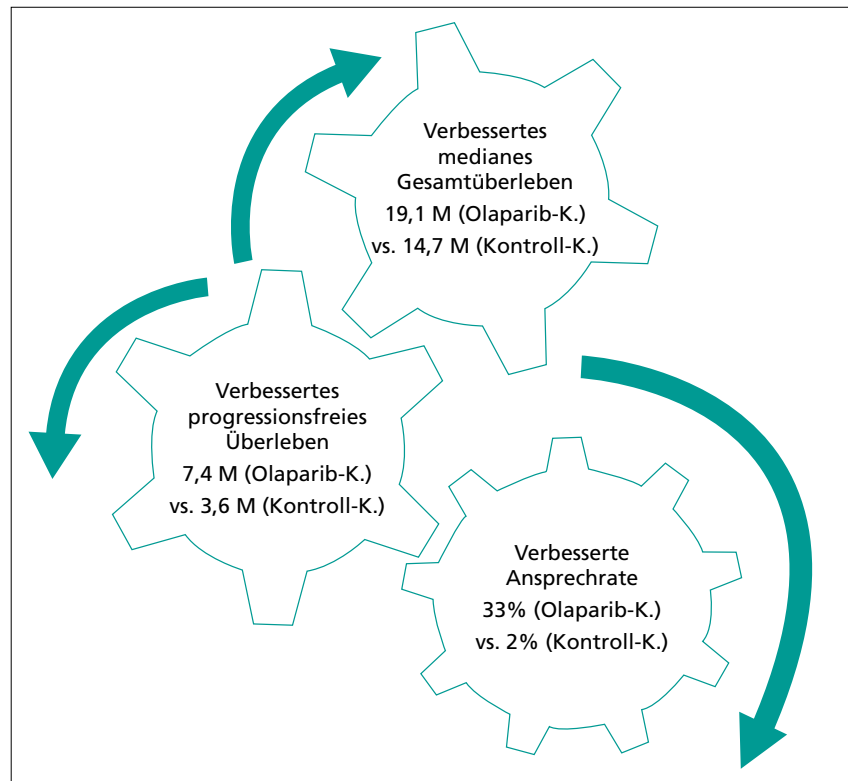


Abb. 1: Wichtigste Kriterien für die Zulassung des PARP-Inhibitors bezogen auf *BRCA*-positive mCRPC-Patienten nach einer Antihormontherapie. M=Monate, K.=Kohorte

und pathogen) als klinisch relevant einzustufen sind. Zur Einordnung in diese Kategorien werden in der Molekularpathologie verschiedene Datenbanken wie z.B. ClinVar, ARUP oder LOVD abgefragt, um zu einem konklusiven Ergebnis kommen zu können. Zu bedenken ist weiterhin, dass *BRCA1/2*-Mutationen in der primären Situation in ca. 6% als Keimbahn- und in ca. 5% als somatische Mutationen auftreten. Entsprechend bestehen hier immer wieder deutliche Überschneidungen mit der Humangenetik.

Der aktuelle Workflow in der molekularpathologischen Routinediagnostik ist in Abb. 2 dargestellt.

Alterationen in *PTEN* und *AR*

Alternativ zur herkömmlichen direkten Blockade des Androgenrezeptor (AR)-Signalwegs, besteht seit jüngerer Zeit die Blockademöglichkeit eines alternativen AR-Signalwegs. Die Aktivierung dieses Wegs erfolgt über eine bidirektionale Cross-Talk-Regulation mit Aktivierung der *PI3K-Akt-mTOR*-Signalwegs

im Sinne einer Bypass-Aktivierung [10]. Der funktionelle Verlust des Tumorsuppressorgens *PTEN* führt zu einer Hyperaktivierung dieses alternativen Signalwegs und somit zur Resistenz gegen eine Androgentherapie und zur Tumorprogression. *PTEN*-Deletionen liegen bei 40-60% der mCRPC-Patienten vor, was die Relevanz dieser Alteration unterstreicht [11]. Mit der Entwicklung des selektiven Akt-Inhibitors Ipatasertib (GDC-0068) besteht die Möglichkeit, gezielt hemmend auch auf den aktivierten *PI3K-Akt-mTOR*-Signalweg einzuwirken. Erste Ergebnisse mit dualer Signalwegblockade (AR und *PI3K-AKT-mTOR*) weisen auf einen therapeutischen Benefit für die Patienten hin [12].

Der Nachweis einer *PTEN*-Deletion kann mit vergleichbaren Ergebnissen mittels next generation sequencing (NGS)-basierten Assays und/oder der Immunhistochemie erfolgen. Die Möglichkeit der immunhistochemischen Bestimmung eröffnet die Möglichkeit einer einfachen, in der Breite zur Verfügung stehenden und kostengünstigen Diagnostik.

Relevante Marker des Harnblasenkarzinoms

Das Harnblasenkarzinom (BC) zeigt eine jährliche weltweite Inzidenz von etwa 573.000 Fällen und ist damit eine der häufigen malignen Tumorarten [1]. In > 90% der Fälle handelt es sich um ein UC. Ein (Detrusor-)Muskelinvasives Karzinom (MIBC) liegt bei etwa 30% der betroffenen Personen bereits bei Erstdiagnose oder im weiteren Verlauf vor. Zumeist ist die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie das therapeutische Mittel der Wahl. Während die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit etwa 50% historisch im mittleren Bereich liegt, galt die perioperative, Platinbasierte Chemotherapie lange Zeit als alleinige therapeutische Option der fortgeschrittenen Stadien. Auch heutzutage stellt sie noch das Rückgrat vieler Therapiekonzepte dar [13]. In den letzten Jahren hat sich nun die medikamentöse Tumorthherapie des MIBC allerdings deutlich weiter entwickelt (Abb. 3).

Immuntherapeutische Ansätze

Wie bei anderen Tumortypen auch, werden beim BC Immuntherapien eingesetzt. Das Wirkprinzip basiert auf der Lösung der „immunologischen Bremse“, die über die PD-1-/PD-L1-Interaktion der Tumorzellen mit den Immunzellen erfolgt.

Im September 2017 wurden nahezu zeitgleich Pembrolizumab und Atezolizumab durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) für die Erstlinie beim fortgeschrittenen BC zugelassen. Beide sind als companion diagnostic Testung an die vorherige Bestimmung des immunhistochemischen PD-L1-Status gebunden. Klinisch ist die fehlende Cisplatin-Eignung voraussetzend. Die immunhistochemische Erhebung der PD-L1-Scores erfolgt dabei an FFPE-Gewebeproben. Es kommen verschiedene immunhistochemische Antikörperklone zur Anwendung, welche in ihrer Aussagekraft als ähnlich, jedoch nicht als komplett gleichwertig anzusehen sind. Beispielsweise wird der für den IC-Score

optimierte SP142-PD-L1-Klon der Atezolizumab-Studien hauptsächlich auf Immunzellen detektiert. Tumorzellen selbst werden im Gegensatz zu den übrigen häufig eingesetzten Klonen eher weniger markiert [14]. Generell hat PD-L1 als Immunhistochemie-basierter Biomarker zahlreiche Vor- und Nachteile. Bezogen auf das BC ist das Ausmaß und die prädiktive Bedeutung der Tumorerogenität bei der PD-L1-Bestimmung ein noch weitgehend ungelöstes Problem.

Spezifisch sind bezüglich der einzelnen Zulassungen diese Punkte als relevant anzusehen:

- Pembrolizumab:** Vor Gabe wird ein kombinierter Positivscore (CPS)-Wert von ≥ 10 gefordert. Zur Errechnung wird die Summe PD-L1-positiver Tumorzellen und Immunzellen durch die Anzahl vitaler Tumorzellen dividiert und mit 100 multipliziert. Dieser dimensionslose Wert wurde auf 100 begrenzt, da er theoretisch rechnerisch auch Werte über 100 Punkte erreichen

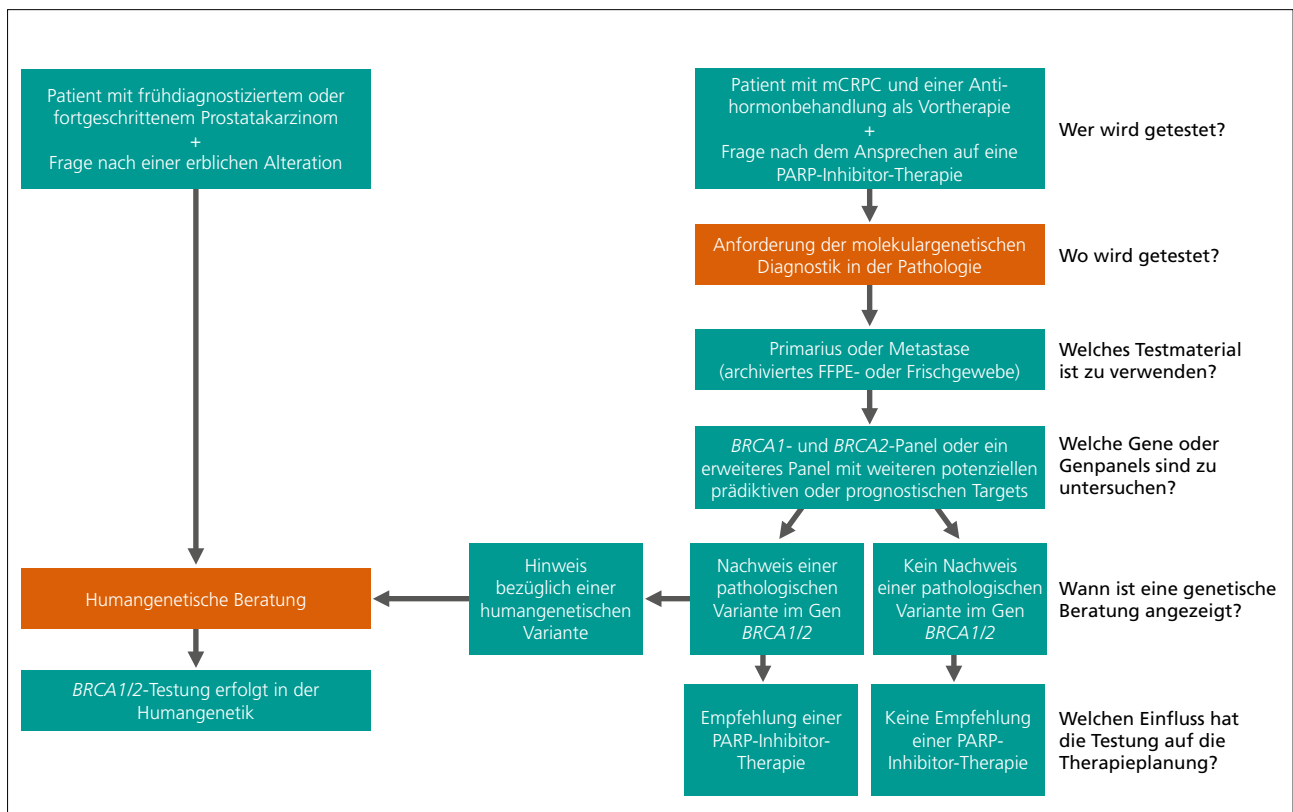


Abb. 2: Herausforderungen und Workflow der BRCA-Analytik in der Molekularpathologie (mit freundlicher Genehmigung des SpringerNature Verlags).

Bei ALK+ mNSCLC

MIT LORVIQUA® STARK¹⁻³ AUF GANZER LINIE

LORVIQUA®
LORLATINIB

JETZT AUCH IN ERSTLINIE!



Mehr auf PfizerPro.de

LORVIQUA® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, oder 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. Shaw AT et al. N Engl J Med. 2020;383(21):2018–2029. 2. Felip E et al. Ann Oncol 2021;32(5):620–630. 3. 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 Monother. zur Behandl. erw. Pat. m. Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-pos., fortgeschr. nicht-kleinzell. Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), d. zuvor nicht m. e. ALK-Inhibitor behandelt wurden o. 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 i. Blut erhöht), Hypertriglyceridämie (einschl. Triglyceride i. Blut erhöht); affektive Effekte (einschl. Affekterkrank., Affektlabilität, Aggression, Agitiertheit, Ärger, Angst, Bipolar-I-Störung, depressive Verstimmung, Depression, Depressivsymptom, euphorische Stimmung, Reizbarkeit, Manie, geänderte Laune, Stimmungsschwankungen, Panikattacke, Persönlichkeitsveränderung, Stress); kognitive Effekte (einschl. Amnesie, kognitive Stör., Demenz, Aufmerksamkeitsstör., Gedächtnisstör., geistige Beeinträcht., Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstör., Verwirrheitszustand, Delirium, Orientierungsstör., Lesestör.), periphere Neuropathie (einschl. Brennen, Dysästhesie, Ameisenlaufen, Gangstör., Hypoästhesie, motorische Funktionsstörung, Muskelschwäche, Neuralgie, Neurotoxizität, Parästhesie, periph. motorische Neuropathie, periph. sensor. Neuropathie, Peroneuslähmung, Gefühlsstör.), Kopfschmerz; Sehstörungen (einschl. Diplopie, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehschärfe vermindert, Sehverschlechterung, Glaskörperflusen [Mouches volantes]); Hypertonie; Diarrhö, Übelk., Verstopfung; Ausschlag (einschl. akneiforme Dermatitis, makulo-papulöser Ausschlag, juckender Ausschlag); Arthralgie, Myalgie (einschl. Schmerzen des Muskel- u. Skelettsystems); Ödem (einschl. generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Schwellung), Fatigue (einschl. Asthenie); Gewichtszunahme, Lipase erhöht, Amylase erhöht. *Häufig:* Hyperglykämie; psychotische Effekte (einschl. akustische Halluz., Halluz., visuelle Halluz.), Veränderungen des mentalen Status; Effekte auf d. Sprache (einschl. Dysarthrie, langsame Sprache, Sprechstör.); Pneumonitis (einschl. interstit. Lungenerkrank, Opazität i. d. Lunge.). *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:** Januar 2022. b-1v5lor-ft-0



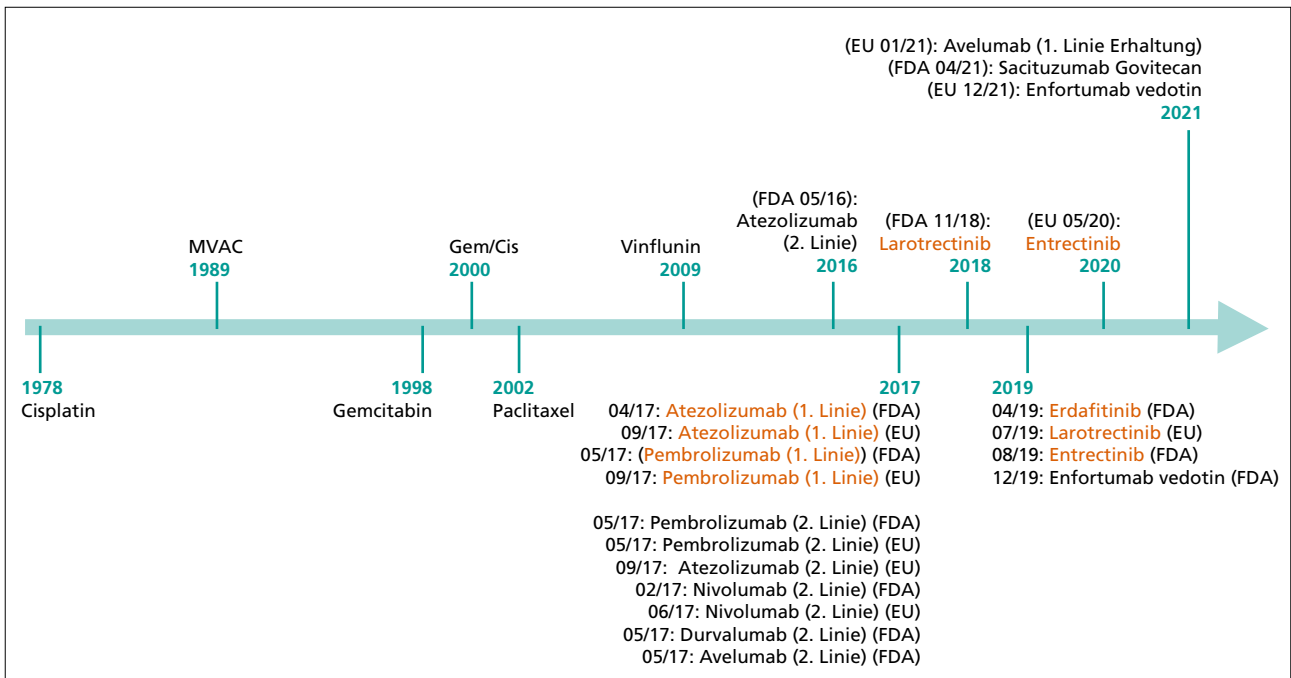


Abb. 3: Die Entwicklung der medikamentösen Tumorthherapie speziell des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms (BC). Wirkstoffe mit erforderlicher Biomarkertesting sind orange hervorgehoben (mit freundlicher Genehmigung durch MedMedia.at des eigenen Artikels).

ANZEIGE

www.journalonko.de

IHRE MEINUNG IST GEFRAGT!

Individuelle Behandlung eines NSCLC-Patienten mit multipler synchroner Metastasierung



Bei einem 59-Jährigen wurde aufgrund von rezidivierenden Cephalgien und Doppelbildsymptomatik eine MRT des Schädels durchgeführt, die eine rundliche solide intraorbitale Raumforderung ergab, die sich als ein CK7-positives Adenokarzinom erwies. Weitere Staging-Untersuchungen zeigten einen ca. 35 mm großen Tumor im rechten Lungenunterlappen, eine Lungen- und Nebennierenmetastase, eine peritoneale und pulmonale Metastasierung sowie Metastasen-verdächtige kutane Raumforderungen am Unterbauch, jedoch keinen Nachweis einer ossären Metastasierung.

Welche Testung würden Sie durchführen lassen?

ALK? EGFR? TTF-1? BRAF? PD-L1? Treffen Sie Ihre Wahl und verfolgen Sie den weiteren Verlauf der Kasuistik unter www.med4u.org/22401.



QR-Code scannen und teilnehmen

SO FUNKTIONIERT UNSERE INTERAKTIVE KASUISTIK

- Sehen Sie sich an, welche Testungen durchgeführt wurden und welchen Einfluss der Testbefund auf die Therapiewahl hatte.
- 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.

könnte. Makrophagen und Lymphozyten werden hier als Immunzellen gezählt; Granulozyten sollen nicht gewertet werden. Die volle Zulassung wurde im Jahr 2021 in den USA nun unabhängig vom PD-L1-Status erteilt. Die damit anfänglich noch erforderliche Biomarkertestung ist dort nun nicht mehr nötig [15].

- **Atezolizumab:**

Vor Gabe wird ein Immunzellen (IC)-Score von $\geq 5\%$ gefordert. Zur Errechnung werden alle PD-L1-positiven Immunzellen berücksichtigt, die im Tumor selbst oder im intra- bzw. peritumoralen Stroma gesehen werden. Das von IC eingenommene Areal wird semiquantitativ geschätzt und als Prozentwert der gesamten Tumorfäche angegeben.

- **Avelumab:**

Der Einsatz in der Erstlinie (Erhaltungstherapie) wurde beim Urothelkarzinom zugelassen und kann unabhängig vom immunhistochemischen PD-L1-Status erfolgen. Ebenfalls Biomarker- bzw. PD-L1-Expressions-unabhängig können nach EMA-Zulassung die Substanzen Atezolizumab, Pembrolizumab und Nivolumab in der Zweitlinie eingesetzt werden.

Nectin4-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat

Im Dezember 2021 hat die EMA eine positive Bewertung zur Vermarktung von Enfortumab Vedotin innerhalb der EU formuliert [16]. Dieses Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) bindet spezifisch über das Oberflächenprotein Nectin4 an die Zelle und setzt nach Internalisierung als Komplex den Zellzyklus-hemmenden Wirkstoff frei. Nectin4 wird von UC-Zellen häufig exprimiert [17]. Vor Enfortumab Vedotin-Gabe ist zumindest in den USA eine prädiktive Biomarkertestung nicht erforderlich [18].

TRK-Inhibitoren

Der tumoragnostische Einsatz dieser Wirkstoffklasse ist nicht an eine spezifische Tumorentität, sondern an spezifische genetische Veränderungen gekoppelt. Die europäische Zulassung der



Substanzen Larotrectinib und Entrectinib ist dabei auf solide Tumoren beschränkt, die eine aktivierende Genfusion in einem der 3 *NTRK*-Gene zeigen [19, 20]. Das entstehende chimäre TRK-Fusionsprotein ist ein starker onkogener Treiber und kann gezielt über die beiden Substanzen gehemmt werden. Wie beim mCRPC spielen beim BC solche Genfusionen nur eine sehr untergeordnete Rolle. Zur molekulargenetischen Detektion stehen dennoch theoretisch verschiedene Verfahren wie die In-situ-Hybridisierung oder Sequenziertechnologien auf NGS-Basis zur Verfügung, die am FFPE-Material verlässlich durchgeführt werden können.

FGFR-Inhibitoren

In einem Teil der MIBC finden sich aktivierende FGFR3-Alterationen im Sinne von aktivierenden Punktmutationen oder onkogenen Genfusionen. Für die Therapie mit dem im Jahr 2019 durch die FDA zugelassenen FGFR-Inhibitor Erdafitinib sind beim fortgeschrittenen BC diese genetischen Veränderungen zusammen mit einem Status nach vorheriger Platin-haltiger Therapie Voraussetzung [21]. In Europa ist dieser Wirkstoff aktuell beim BC nicht zugelassen. Theoretisch können analoge NGS-Technologien zur Detektion der Mutationen oder Genfusionen eingesetzt werden und sind problemlos am FFPE-Material in entsprechend ausgerüsteten Pathologielaboratorien durchführbar.



Nachlese

Systemtherapie des Harnblasenkarzinoms: Update und aktuelle Daten vom ASCO 2021

www.med4u.org/22522

Nicht-metastasiertes Prostatakarzinom: Diagnostik und Therapie

www.med4u.org/22523

Urologie: Erstlinientherapie bei Keimzelltumoren des Hodens und Systemtherapie des Harnblasenkarzinoms

www.med4u.org/22524

Trop2-ADC

Im April 2021 wurde in den USA für Personen mit fortgeschrittenem BC sowie vorausgegangener Platinhaltiger Chemotherapie und PD-1/PD-L1-Immuntherapie die Substanz Sacituzumab Govitecan zugelassen. Dabei handelt es sich um einen gegen das Oberflächenantigen Trop2 gerichteten und mit einem Topoisomerase-Inhibitor gekoppelten ADC [22]. Im EMA-Raum ist die Zulassung, die auch in den USA besteht, bislang auf das triple-negative Mammakarzinom beschränkt.

Vor Einsatz ist eine Biomarkertestung nicht erforderlich.

Mikrosatelliteninstabilität

In den USA steht seit 2017 Pembrolizumab als weitere tumoragnostische Substanz für solide Tumoren mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (**MSI-high, MSI-h**) in molekularen Analysen oder bei Ausfall der DNA-Reparatur-Proteine (**dMMR**) in der Immunhistochemie auch ohne PD-L1-Testung zur Verfügung [23]. Davon betroffene Tumoren zeigen eine Schwächung der DNA-Reparaturmaschinerie und häufen sehr viele Mutationen an. Hypothetisch entstehen so zahlreiche neue Antigene auf den Tumorzellen, wodurch wiederum die Immuntherapie-Wirksamkeit verstärkt wird. MSI-h und MMRd können zuverlässig in pathologischen Instituten an FFPE-Material analysiert werden. Wie beim mCRPC sind beim BC solche Veränderungen selten. Beim Urothelkarzinom der oberen Harnwege (**UTUC**) ist MSI-h/dMMR allerdings ein häufigeres Phänomen, welches auch in Hinblick auf eine Lynch-Syndrom/HNPCC (hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom)-Assoziation relevant ist.

Weitere prädiktive Biomarker und Ausblick

Wie beim mCRPC werden aktuell PARP-Inhibitoren auch beim fortgeschrittenen BC untersucht. Zulassungen liegen diesbezüglich aktuell nicht vor.

Weiterhin haben verschiedentliche umfassende genomische Analysen, wie beispielsweise durch das The Cancer Genome Atlas (TCGA) Konsortium, verschiedene molekulare Subtypen bzw. Mechanismen definiert, die bezüglich des MIBC kürzlich in einer Konsensusklassifikation zusammengefasst wurden [24]. Diese Subtypen haben neben der prognostischen Relevanz auch eine Therapie-prädiktive Wertigkeit, wobei dies aktuell noch Gegenstand der Forschung und Diskussion ist.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Die Literatur finden Sie unter:
www.med4u.org/22700

ABSTRACT

H. Reis, J. Köllermann, P. Wild, M. Demes.¹

The molecular pathological analysis of urological tumors has found its way into diagnostic and clinical routine in the last few years. The therapy-predictive analyses of prostate carcinoma and urothelial carcinoma of the urinary tract (UC) are particularly relevant. In addition to classic markers such as immunohistochemical PD-L1 expression analysis before first-line therapy for advanced UC, DNA-based genomic sequence analyzes for *BRCA1/2*-mutations before poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor therapy are now mandatory in prostate cancer (PCA). Other markers are about to be clinically introduced or are useful for planning therapy of individualized concepts for advanced urological tumors.

¹ Dr. Senckenbergisches Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main

Keywords: Molecular pathology, prostate cancer, bladder cancer, mCRPC, MIBC, predictive biomarker

AUTOR

Prof. Dr. med. Henning Reis
Ärztlicher Leiter
Molekularpathologie



Dr. Senckenbergisches
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Tel.: 069/6301-4514
E-Mail: henning.reis@kgu.de

AUTOR

PD Dr. med. Jens Köllermann
Ärztlicher Leiter der Sektion
Uropathologie



Dr. Senckenbergisches
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

AUTOR

Prof. Dr. med. Peter Wild
Institutsdirektor

Dr. Senckenbergisches
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

AUTORIN

Dr. rer. physiol.
Melanie-Christin Demes
Allgemeine Laborleitung
und QMB, Leitung
Molekularpathologie



Dr. Senckenbergisches
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

**DARZALEX[®]-Rd IN DER 1. LINIE*
FÜR SCHNELLE^{1,**} & STARKE
WIRKSAMKEIT^{2,***}**

DRd* EINE KOMBINATION. EINE ENTSCHEIDUNG.

- ▶ **SCHNELLES** Ansprechen^{1,**} und Symptomreduktion^{3,#}
- ▶ **KRAFTVOLLE** Kombination, auch bei hoher Tumoraktivität^{4,°}
- ▶ **LANGANHALTENDE** Rezidivfreiheit, durch außergewöhnlich langes PFS^{2,***}

ESMO-LEITLINIE EMPFIEHLT: DRd als eine Standardtherapie in der 1. Linie non-transplant⁵

* DARZALEX[®] ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) bei nicht-transplantationsgeeigneten erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom.
** Schnelle Wirksamkeit/schnelles Ansprechen: 1,05 Monate mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (unter Respondern) in beiden Armen (DRd vs Rd). Mediane Zeit bis zu einem kompletten Ansprechen oder besser 10,4 Monate unter DRd vs. 11,2 unter Rd (sek. Endpunkte). *** Starke Wirksamkeit/langes PFS: Im Follow-up (median 56,2 Monate) der Zulassungsstudie MAIA¹ war das mediane PFS unter DRd nicht erreicht vs. 34,4 Monaten unter Rd. HR für Progress oder Versterben 0,53 (95 % KI, 0,43–0,66; p < 0,0001). # Patienten-generierte Daten aus einem im Rahmen des ASH 2021 vorgestellten Poster zur MAIA-Studie¹ (medianes Follow-up 56,2 Monate) zur gesundheitsbez. Lebensqualität (sek. Endpunkt). Auswertung anhand des EORTC QLQ-C30 ergab signifikant häufiger klinisch bedeutsame Verbesserungen für Fatigue, Dyspnoe und Physische Funktion unter DRd vs. Rd (OR 1,54; 1,43; 1,49). Für GHS und Schmerz war die Steigerung ggü. Rd nicht signifikant. ° Daten aus einem beim ASH 2020 vorgestellten Poster der Zulassungsstudie MAIA¹ (medianes Follow-up 47,9 Monate) ergaben PFS-Vorteil von DRd vs. Rd in den Subgruppen mit ISS-Stadium I bis III (HR: ISS-I 0,6, ISS-II 0,46, ISS-III 0,59). Sie sind hypothesengenerierend und bedürfen einer prospektiven Validierung.

ASH: American Society of Hematology; **DRd:** DARZALEX[®] + Lenalidomid + Dexamethason; **EORTC QLQ-C30:** European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; **ESMO:** European Society for Medical Oncology; **GHS:** Global Health Status; **HR:** Hazard Ratio; **ISS:** Internationales Staging System; **KI:** Konfidenzintervall; **OR:** Odds Ratio; **PFS:** Progressionsfreies Überleben; **Rd:** Lenalidomid + Dexamethason

1. Facon T et al. N Engl J Med 2019;380:2104–2115. 2. Facon T et al. Lancet Oncol 2021;22(11):1582–1596. 3. Perrot A et al., Sustained Improvement in Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone: Update of the Phase 3 MAIA Trial, Poster 1655 presented at ASH; 11–14 December, 2021, Atlanta, GA, USA. 4. Kumar SK et al., Updated Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM), Poster 2276 presented at ASH; 5–8 December, 2020, online. 5. Dimopoulos MA et al. Ann Oncol 2021;32(3):309–322.

DARZALEX[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; DARZALEX[®] 1.800 mg Injektionslösung. Wirkstoff: Daratumumab. **Zusammensetz.:** Infusionslsg.: Durchstechfl. (5ml) enth. 100 mg; Durchstechfl. (20 ml) enth. 400 mg Daratumumab. Hum. monokl. IgG1 kappa-Ak gg. CD38 Ag. Sonst. Bestandt.: Essigs. 99%, Mannitol (E421), Polysorbat 20, Na. -acetat-Trihydrat, NaCl, Wasser f. Injektionsz.; Inj. lsg.: Durchstechfl. (15 ml) enth. 1.800 mg Daratumumab. Hum. monokl. IgG1 kappa-Ak gg. CD38 Ag. Sonst. Bestandt.: rekomb. hum. Hyaluronidase (rHuPH20), Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Polysorbat 20, Sorbitol (E420), Wasser f. Injektionsz.. **Anw.geb.:** Infusionslsg.: Nur f. d. Bhdlg. erw. Pat.: In Komb. m. Lenalidomid u. Dexamethason od. m. Bortezomib, Melphalan u. Predn. b. neu diagn. multipl. Myelom (MM), wenn ungeeign. f. e. autologe Stammzelltransplantation (ASZT). In Komb. m. Bortezomib, Thalidomid u. Dexamethason b. neu diagn. MM wenn geeignet f. e. ASZT. In Komb. m. Lenalidomid u. Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason b. MM m. mind. e. Vorbhdlg.. Monother.: B. rezidiv. u. refrakt. MM, soweit vorbehand. m. e. Proteasom-Inh. u. Immunmodul. u. Krankh.-progr. währ. d. letzt. Bhdlg.. Inj. lsg.: Nur f. d. Bhdlg. erw. Pat.: In Komb. m. Lenalidomid u. Dexamethason od. m. Bortezomib, Melphalan u. Predn. b. neu diagn. multipl. Myelom (MM), wenn ungeeign. f. e. autologe Stammzelltransplantation (ASZT). In Komb. m. Bortezomib, Thalidomid u. Dexamethason b. neu diagn. MM wenn geeignet f. e. ASZT. In Komb. m. Lenalidomid u. Dexamethason od. Bortezomib u. Dexamethason b. MM m. mind. e. Vorbhdlg.. In Komb. m. Pomalidomid u. Dexamethason b. MM u. Vorbhdlg. m. e. Proteasom-Inh. u. Lenalidomid u. refrakt. gg. Lenalidomid od. b. mind. zwei Vorther. einschl. Lenalidomid u. e. Proteasom-Inh. u. Krankh.-progr. währ. od. nach d. letzt. Ther.. Monother.: B. rezidiv. u. refrakt. MM, soweit vorbehand. m. e. Proteasom-Inh. u. Immunmodul. u. Krankh.-progr. währ. d. letzt. Bhdlg.. In Komb. m. Cyclophosphamid, Bortezomib u. Dexamethason f. d. Bhdlg. b. neu diagn. system. Leichtketten (AL-)Amyloidose. **Gegenanz.:** Überempfg. gg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestandt.. **Nebenwirk. i.v. und s.c.:** Pneum., Infekt. ober. Atemwege, Bronchitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphopenie, Leukopenie, vermind. Appetit, Schlaflosigkeit, periph. sensorische Neuropathie, Kopfschm., Parästhesie, Hypertonie, Husten, Dyspnoe, Obstipation, Diarrhö, Übelk., Erbr., Rückenschm., Muskelspasm., Arthralg., Fatigue, periph. Ödem, Pyrexie, Asthenie, infus.bed. Reakt., Harnwegsinfekt., Influenza, Sepsis, CMV-Infekt., Hypogammaglobulinämie, Hyperglykämie, Hypokalzämie, Dehydrat., Synkope, Vorhofflimmern, Lungenödem, Pankreatitis, Schüttelfrost, HBV-Reaktivierg., anaphyl. Reakt., Schwindelgef., Ausschl., Pruritus, Schm. im Brust., Reakt. a. d. Injekt.st. **Warnhinw.:** Arzneimittel f. Kdr. unzugängl. aufbew. Nicht schütteln. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeut. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 01/22.

NEU



LUMYKRAS®: FIRST-IN-CLASS KRAS G12C-INHIBITOR Für Ihre NSCLC-Patienten mit KRAS G12C-Mutation ein entscheidender Schritt nach vorne.

- Stark:** Krankheitskontrollrate von **80,6 %¹**
- Schnell:** Ansprechen nach **1,4 Monaten¹**
- Anhaltend:** Wirksamkeit mit **12,5 Monaten OS*¹**
- Gezielt:** Gutes Verträglichkeitsprofil¹

* medianes Gesamtüberleben¹
1. Skoulidis F et al. N Engl J Med. 2021;384(25):2371-2381.

Kurzinformation: LUMYKRAS® 120 mg Filtabletten. **Wirkstoff:** Sotorasib. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung sollte gemeldet werden. **Zusammensetzung:** **Arzneilich wirksamer Bestandteil:** Jede Filtablette enthält 120 mg Sotorasib. **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose (E 460(ii)), Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium (E 468), Magnesiumstearat (E 470b). **Filmbeschichtung:** Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 4000 (E 1521), Talkum (E 553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Filtablette enthält 108 mg Lactose (als Monohydrat). **Anwendungsgebiet:** LUMYKRAS® wird als Monotherapie angewendet für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Anämie, Kopfschmerzen, Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen, Fatigue, Pyrexie, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase. **Häufig:** Arzneimittelbedingter Leberschaden (DILI), erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase. **Gelegentlich:** ILD/Pneumonitis. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: Januar 2022. Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: Amgen GmbH, 80992 München).**


LUMYKRAS®
(Sotorasib)

GEZIELT. WIRKSAM.



Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

ASH-Kongress 2021

Neuigkeiten beim Multiplen Myelom

Statement von Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Sektion Multiples Myelom, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg.

„Das 63. Jahresmeeting der American Society of Hematology (ASH) fand vom 11. bis 14. Dezember 2021 als Hybrid-Veranstaltung statt. Internationale Expert:innen tauschten sich in zahlreichen Sitzungen wahlweise vor Ort in Atlanta, USA, oder online zu aktuellen Forschungsergebnissen und Fortschritten bei Therapie und Diagnose hämatologischer Erkrankung aus. Über 20.000 Teilnehmer:innen waren in Atlanta anwesend. Im Folgenden werden einige besonders interessante Beiträge zum Multiplen Myelom (MM) vorgestellt.“

Autologe Blutstammzelltransplantation

Auf der ASH-Tagung wurden erneut Studienergebnisse zur Hochdosistherapie gefolgt von der autologen Blutstammzelltransplantation (autoSCT) präsentiert. Eine wichtige Strategie zur Verbesserung der seit 25 Jahren etablierten Hochdosistherapie ist die Addition eines monoklonalen Antikörpers vor oder nach der autoSCT, d.h. während der Induktions- und Erhaltungstherapie. Ergebnisse zu

den monoklonalen Antikörpern Daratumumab und Isatuximab in Hochdosistherapiekonzepten wurden in Vorträgen vorgestellt.

Ein Beispiel für die Kombination von moderner Therapie mit einem Anti-CD38-Antikörper (Daratumumab) ist die GRIFFIN-Studie [1]. In dieser Studie wird Daratumumab zu der Therapie mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (RVd) in der Induktion und Konsolidierung nach Hochdosistherapie (Abb. 1) addiert. In der Erhaltungstherapie wird

die Standardbehandlung Lenalidomid durch die Hinzugabe von Daratumumab intensiviert. Diese Therapie-Intensivierung mit dem Antikörper erhöht signifikant die Ansprechraten und die MRD (minimale Resterkrankung)-Negativität (Abb. 2). Eine frühe Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigt einen Trend zu einer Verbesserung bei Patient:innen im Antikörper-Arm. Erfreulicherweise war die Toxizität der Viererkombination Daratumumab + RVd im Vergleich zur Standardtherapie nicht wesentlich erhöht.

37

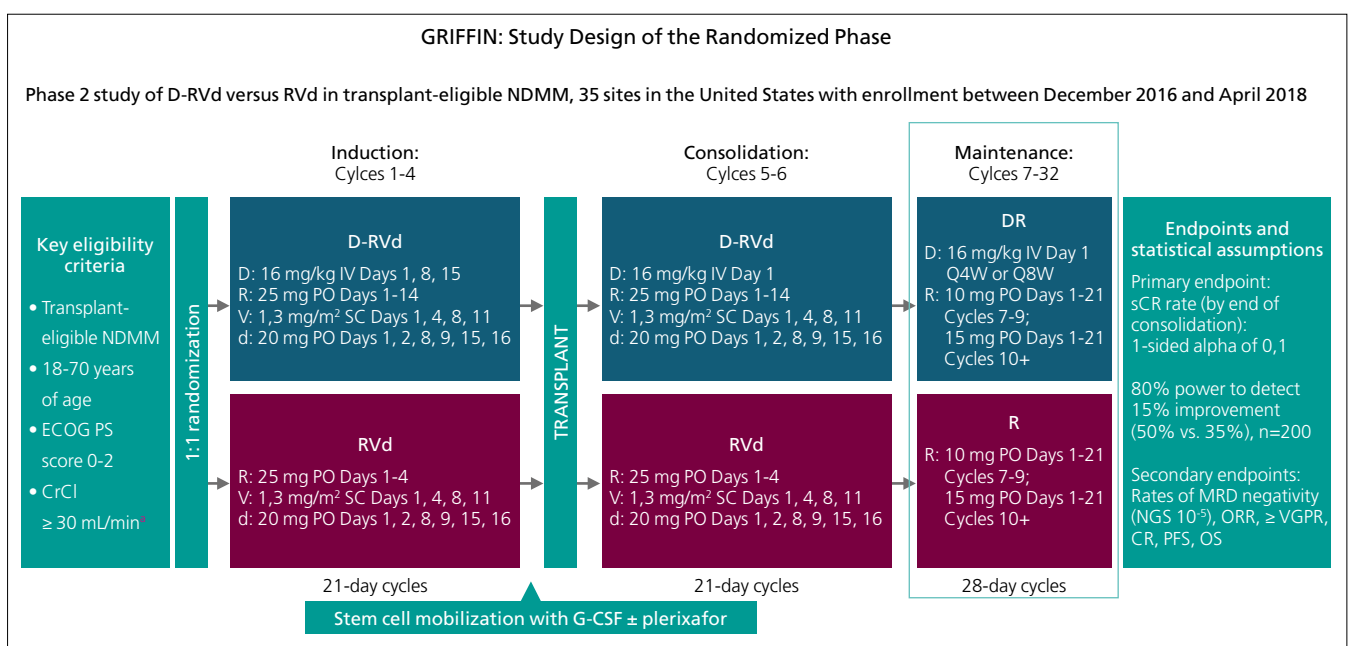


Abb. 1: Design der GRIFFIN-Studie. Zu einer etablierten Behandlung mit RVd vor und nach Hochdosistherapie wird der Antikörper Daratumumab addiert. In der Erhaltungstherapie wird der Standard Lenalidomid durch Daratumumab ergänzt (mod. nach [1]).

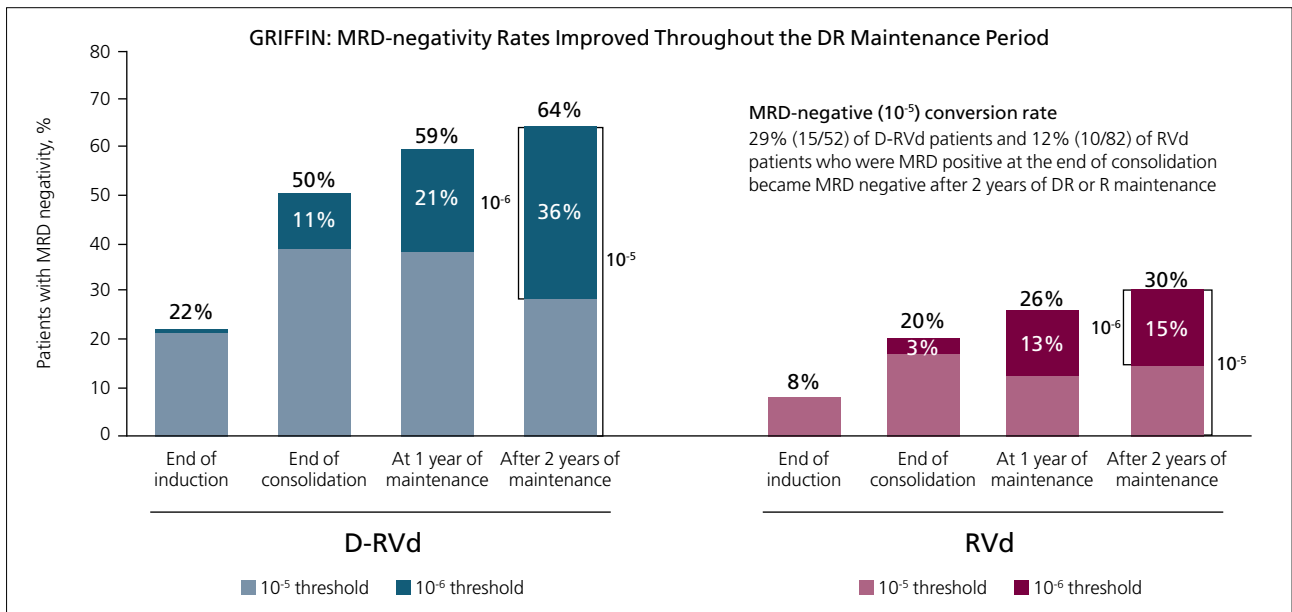


Abb. 2: In der GRIFFIN-Studie wird die MRD-Negativitätsrate kontinuierlich erhöht. Die Addition von Daratumumab zu der etablierten Therapie erhöht die MRD-Negativität mit den Sensitivitäten 10⁻⁵ und 10⁻⁶ (mod. nach [1]).

Sehr spannende Ergebnisse lieferte die erste Auswertung der Phase-III-Studie GMMG-HD7 [2] bei transplantationsfähigen Patient:innen mit neu diagnostiziertem MM (NDMM) der German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG-Studiengruppe). Der Effekt der Kombinationstherapie aus dem Anti-CD38-Antikörper Isatuximab und RvD wurde mit einer Behandlung ohne Isatuximab in der Induktionstherapie

verglichen. Isatuximab wird im experimentellen Arm zu RvD (Isa-RvD) addiert (Abb. 3). Aus einer Dreierkombination wird auch hier eine Viererkombination. In der Erhaltungstherapie wird nach einer 2. Randomisation der Standard Lenalidomid gegen die Kombination Lenalidomid + Isatuximab geprüft. Diese zweite Randomisation ermöglicht die gesonderte Einschätzung des Effektes von Isatuximab in der Erhaltungstherapie. Es zeigte sich,

dass die Kombinationstherapie Isa-RvD der alleinigen Gabe des Standardregimes RvD beim Erreichen der MRD-Negativität am Ende der Induktionstherapie überlegen war. Die Hälfte der Patient:innen (50,1%), die mit Isatuximab im Rahmen eines Hochdosiskonzepts behandelt wurden, erreichte MRD-Negativität im Knochenmark nach 18 Wochen Induktionstherapie (Abb. 4). Im Gegensatz hierzu wurde eine MRD-Negativität bei 35,6%

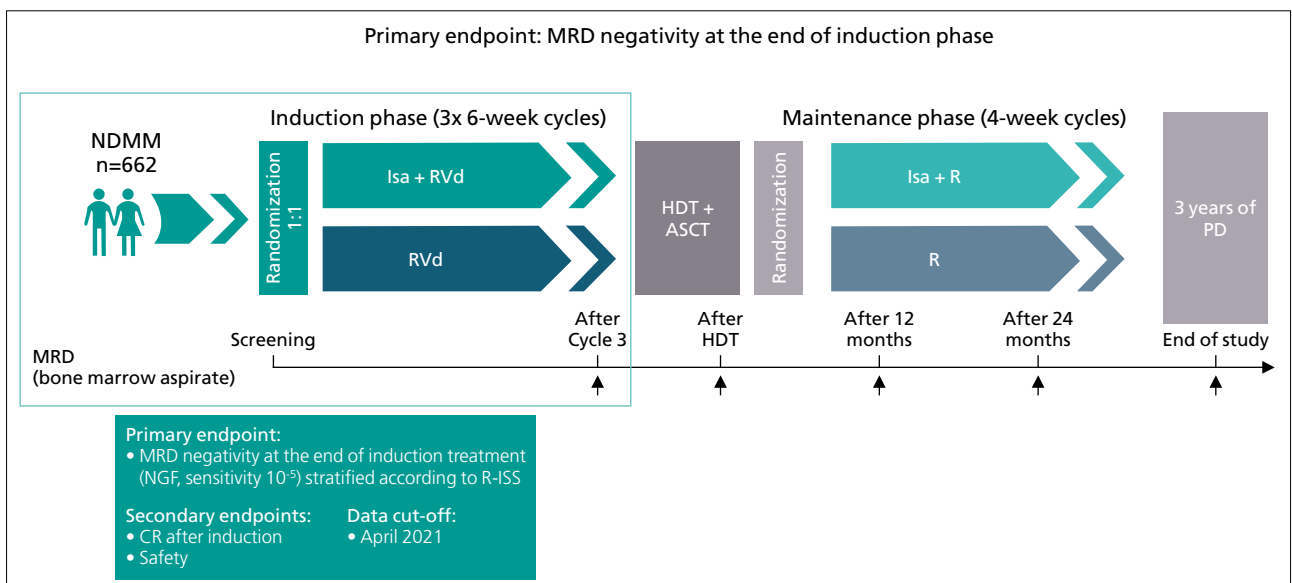


Abb. 3: Design der GMMG-HD7-Studie. Durch die Addition von Isatuximab in der Induktionstherapie soll die MRD-Negativität nach 18 Wochen gegenüber einer etablierten Therapie mit RvD signifikant erhöht werden. Nach einer zweiten Randomisation soll der Effekt von Isatuximab zur Standard-Maintenance-Therapie untersucht werden (mod. nach [2]).

Nachlese

Smoldering Multiples Myelom

www.med4u.org/22572

„SMM: Tumormasse zur Risikoabschätzung heranziehen – und gibt es das SMM überhaupt?“

www.med4u.org/22573



der Patient:innen, die mit RVD alleine behandelt wurden, nachgewiesen. Die MRD-Bestimmung erfolgte mittels Durchflusszytometrie (next generation flow, NGF) mit einem Sensitivitätslevel von 10^{-5} . Es wurde diskutiert, inwieweit die ausgeprägtere Remissionstiefe sich in eine längere Phase von krankheitsfreier Zeit (PFS) korrigiert. Das internationale i2TEAMM hat Originaldaten aus verschiedenen Multicenter-Studien aufgearbeitet und ist aktuell in der Diskussion mit der Food and Drug Administration (FDA), inwieweit der MRD-Status mit einem verbesserten PFS signifikant korreliert. Die Kontrolle der Krankheitsaktivität auf dem MRD-Level kann ein Rezidiv früh erkennen lassen. Je länger die MRD-Negativität (sustained MRD negativity) besteht, umso besser ist die Prognose.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Therapien unter Einbeziehung eines Anti-CD38-Antikörpers zunehmend in die Erstlinienbehandlung vorrücken und einen neuen Standard darstellen werden. Behandlungsoptionen mit bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zellen werden die Hochdosistherapie gefolgt von der autoSCT erneut herausfordern.

Neue Medikamente und Therapien, auch Immuntherapien

Im Bereich neuer Behandlungen etablieren sich immuntherapeutische Verfahren. Hier sind insbesondere die bispezifischen Antikörper sowie die CAR-T-Zell-Therapien zu nennen.

Die großen CAR-T-Zell-Studien [3, 4] wurden aktualisiert und die hohen Ansprechraten durch die CAR-T-Zell-Therapie wurden bestätigt. Das Sicherheitsprofil der CAR-T-Zell-Behandlung

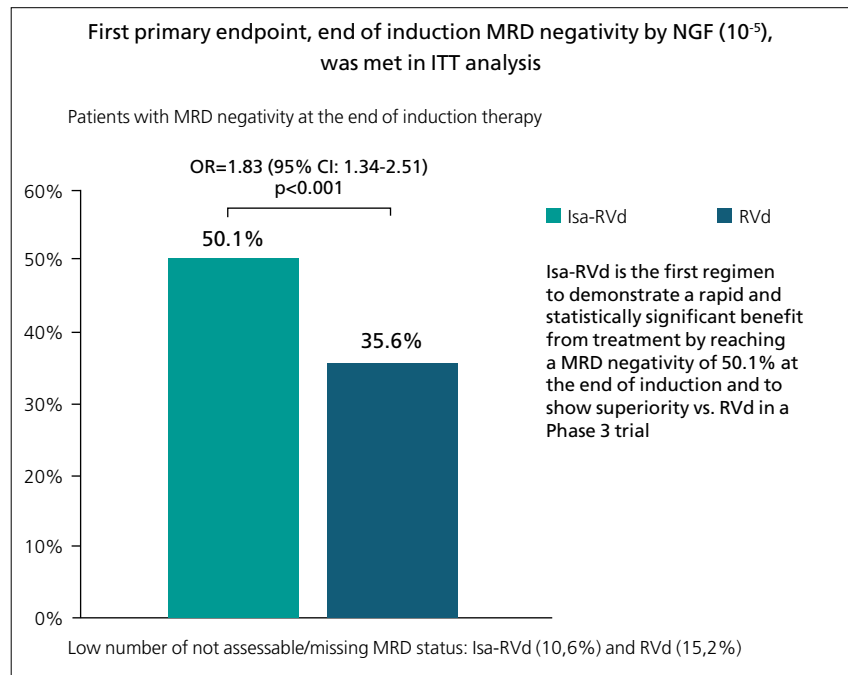


Abb. 4: Durch die Addition von Isatuximab zu RVD konnte die MRD-Negativität von 35,6% im Standardarm auf 50,1% erhöht werden. Die Viererkombination Isatuximab-RVD wurde gut toleriert (mod. nach [2]).

war unverändert. In Europa wurde die CAR-T-Zell-Therapie mit Idecabtagen-Vicleucel zugelassen. Ein weiteres CAR-T-Konstrukt, Ciltacabtagen-Autoleucel, durchläuft gegenwärtig den Zulassungsprozess.

Die 2. große Gruppe der neuen Immuntherapieverfahren beim MM sind die bispezifischen Antikörper, zu denen auf dem ASH im Dezember 2021 sehr interessante Studien vorgestellt wurden. Im Gegensatz zu CAR-T-Zell-Produkten ist hier kein individueller Herstellungsprozess für einzelne Patient:innen notwendig. Die auf dem ASH 2021 berichteten Ergebnisse zeigen, dass auch bei bispezifischen Antikörpern, wie Teclistamab, Talquetamab, Cevostamab oder Elranatamab [5-8], länger anhaltende Remissionen der Myelom-Erkrankungen bei intensiv vorbehandelten Patient:innen erreichbar sind. Um dies genauer beurteilen zu können, sind aber immer noch längere Nachbeobachtungszeiten und letztlich auch Ergebnisse aus vergleichenden Phase-III-Studien notwendig.

Neues zum SMM

Beim Smoldering Multiplen Myelom (SMM) handelt es sich um eine

Vorläufererkrankung des therapiepflichtigen MM. Es besteht beim SMM ein stark variables Risiko für den Übergang in ein therapiepflichtiges MM, abhängig von den laborchemischen Parametern

- M-Gradient, Ratio betroffener durch nicht-betroffene Leichtketten, Leichtkettenausscheidung im 24-Stunden Sammelurin,
- des Knochenmarkbefundes (Knochenmarkinfiltration durch monoklonale Plasmazellen sowie zytogenetische Befunde) sowie der
- bildgebenden Befunde (MRT und CT).

In einem großen europäischen Forschungskonsortium (iMMunocell) werden mittels Durchflusszytometrie Myelomzellen im peripheren Blut untersucht [9]. Diese neue Methode kann eine Vorhersage des Progressionsrisikos erheblich verbessern. Im Rahmen der wissenschaftlichen iMMunocell-Studie können sich interessierte Patient:innen am Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin V, Sektion Multiples Myelom, informieren und bei Interesse teilnehmen.“

Die Literatur finden Sie unter:
www.med4u.org/22703

Audio-Podcast



CUP-Syndrom: Wie behandelt man Krebs, dessen Ursprungsort unbekannt ist?

A. Krämer, Universitätsklinikum Heidelberg.

„Da sind Metastasen, da muss auch ein Primärtumor sein?! – Wenn dann der diagnostische Ehrgeiz angestachelt ist, gibt man keine Ruhe, bis dieser Primärtumor gefunden ist – was aber beim CUP-Syndrom per definitionem nicht möglich ist.“ Mit diesem O-Ton fasst Prof. Dr. Alwin Krämer, Heidelberg, im Gespräch mit Antje Blum und Dr. med. vet. Astrid Heintz, JOURNAL ONKOLOGIE, in einem Satz zusammen, was für Betroffene mit CUP (Carcinoma of Unknown Primary)-Syndrom und ihre Ärzt:innen so schwer zu akzeptieren ist: dass man es mit einer Situation zu tun hat, in der Metastasen nachgewiesen werden, sich aber – trotz aller zur Verfügung stehenden technischen Möglichkeiten – kein zugehöriger Primärtumor identifizieren lässt. Entsprechend hoch ist der Informations- und Forschungsbedarf bei dieser Entität. Mit dieser Podcast-Folge von O-Ton Onkologie können Sie 2 CME-Punkte erwerben.

„Nahezu jeder Hämato-Onkologe in Deutschland sieht Patient:innen mit dem Krankheitsbild CUP-Syndrom und behandelt diese nach dem aktuell gültigen therapeutischen Standard“, erklärte Krämer. Dafür stehen Guidelines von verschiedenen Fachgesellschaften zur Verfügung, in denen die diagnostische und die anschließende therapeutische Vorgehensweise klar dargelegt sind.

Translationale Forschung zum CUP-Syndrom in Deutschland

„Wissenschaftlich im engeren Sinne beschäftigen sich allerdings nur verhältnismäßig wenige Forschende mit dem CUP-Syndrom“, sagte Krämer. In Deutschland gibt es eine Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), die sich dezidiert mit dem CUP-Syndrom beschäftigt. Die Forschungsanstrengungen gehen daher in Deutschland über die reine klinische Versorgung von Patient:innen deutlich hinaus. So werden Studien durchgeführt oder auf den Weg gebracht, die Vorteile für zielgerichtete und Immuntherapien gegenüber einer unspezifischen Standard-Chemotherapie zeigen sollen. Eine dieser Studien, CUPISCO, habe bereits mehr als 500 der notwendigen 630 Patient:innen rekrutiert, sodass in Kürze erste Ergebnisse erwartet werden, so Krämer.

Im Podcast beleuchtet Krämer die unterschiedlichen prognostischen Untergruppen und die diagnostische Vorgehensweise in der Heidelberger Spezialsprechstunde anhand mehrerer Kasuistiken. Außerdem stellt er verschiedene – leider bislang noch unbewiesene – Erklärmodelle vor, die für das Auftreten eines CUP-Syndroms verantwortlich gemacht werden.

Untersuchungen für die Primarius-Suche

In der Spezialsprechstunde werden Patient:innen vorgestellt, die meist eine auffällige Bildgebung oder ein verdächtiges Biopsieergebnis haben. Zur Suche nach dem Primarius gehören neben Anamnese und körperlicher Untersuchung vor allem die Biopsie mit Histologie/Immunhistologie sowie bildgebende Verfahren. Weitere Untersuchungen schließen sich dann – in Abhängigkeit von den jeweiligen Befunden – an. Das diagnostische Vorgehen folgt den Richtlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO), die voraussichtlich im Sommer 2022 eine aktualisierte Version veröffentlichen wird.

Als ein Fazit betont Krämer: „Wenn trotz aller Diagnose-Anstrengungen kein Primarius gefunden wird, muss man die Ausschlussdiagnose CUP-Syndrom akzeptieren. Denn solange man Diagnostik betreibt, macht man keine

Therapie. Es kommt dann in einigen Fällen zu Therapieverzögerungen, die nicht sinnvoll sind und die im schlimmsten Fall zum Schaden der Patient:innen sind.“

Hören Sie sich die Podcast-Folge zum CUP-Syndrom an. Zu finden unter: www.med4u.org/22702

Den zugehörigen CME-Test finden Sie hier: www.med4u.org/22701

Der Test zu dieser CME-Fortbildung (2 Punkte) steht Ihnen bis 24.04.2023 zur Verfügung.



O-Ton Onkologie erscheint alle 2 Wochen mittwochs auf allen gängigen Podcast-Plattformen.

Abonnieren Sie uns und senden Sie auch gerne Themenvorschläge an: o-ton-onkologie@medtrix.group

AUTOR

**Prof. Dr. med.
Alwin Krämer**

Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 672
69120 Heidelberg

Tel.: 06221/56-5782

E-Mail: alwin.kraemer@med.uni-heidelberg.de



CME-ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

[HTTPS://WWW.JOURNALONKO.DE/CMESTESTS](https://www.journalonko.de/cmestests)

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 **25.04.2022 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 trifft nicht zu?
 - a) Beim CUP-Syndrom kann kein zugehöriger Primärtumor gefunden werden.
 - b) Beim Carcinoma of Unknown Primary werden stets Metastasen nachgewiesen.
 - c) Der Anteil von CUP-Syndromen an allen Tumorerkrankungen ist in den letzten Jahren von 3-5% auf konstant 2% gesunken.
 - d) Das CUP-Syndrom wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts erstbeschrieben.
 - e) Mit Genexpressionsanalysen kann beim CUP-Syndrom immer ein Primarius identifiziert und anschließend eine prognoseverbessernde organspezifische Therapie eingeleitet werden.
2. Welches ist kein aktuell debattiertes Erklärungsmodell zur Entstehung eines CUP-Syndroms?
 - a) Ursächlich sind versprengte Embryonalzellen, die maligne transformieren.
 - b) Die Metastasen entstammen einer vor Jahren operativ entfernten Krebsvorstufe (wie z.B. nach Zervix-Konisation).
 - c) Das Immunsystem war in der Lage, den Primärtumor zu zerstören, jedoch gelang dies bei den Metastasen nicht.
 - d) Entfernte Darmpolypen könnten zuvor bereits gestreut haben, sodass Jahre später ein CUP-Syndrom diagnostiziert wird.
 - e) CUP-Syndrome sind keine eigene Entität, da es sich immer um Rezidive einer vorausgegangenen Tumorerkrankung handelt.
3. Welche Aussage zum CUP-Syndrom trifft zu?
 - a) Das Erkrankungsrisiko nimmt mit dem Alter ab.
 - b) Der Erkrankungsgipfel liegt bei 60-65 Jahren.
 - c) Außerhalb von klinischen Studien beträgt die mediane Überlebenszeit nur 3-6 Monate.
 - d) Rauchen ist kein unabhängiger Risikofaktor für ein CUP-Syndrom.
 - e) Frauen erkranken häufiger als Männer.
4. Welche Aussage zur Prognose bei CUP-Syndromen trifft nicht zu?
 - a) Patient:innen mit nur wenigen Manifestationen weisen eine längere Überlebenszeit auf.
 - b) Lokale Therapiemaßnahmen können lokalisierte CUP-Syndrome langfristig in Remission bringen.
 - c) Prognostisch ungünstige CUP-Syndrome haben mediane Überlebenszeiten von < 1 Jahr.
 - d) Bekannte Primärtumoren mit Metastasen haben stets eine bessere Prognose als CUP-Syndrome.
 - e) Patient:innen mit prognostisch ungünstigen CUP-Syndromen werden mit einer Platin-basierenden Chemotherapie behandelt.
5. Was gehört nicht zur CUP-Basisdiagnostik?
 - a) Histologie
 - b) CT
 - c) Genexpressionsanalyse
 - d) körperliche Untersuchung
 - e) Biopsie
6. Welche Aussage zum CUP-Syndrom trifft zu?
 - a) Metastasen finden sich fast ausschließlich in der Lunge.
 - b) Das CUP-Syndrom ist weiterhin eine Ausschlussdiagnose.
 - c) Es gibt bislang keine diagnostischen Richtlinien der Fachgesellschaften.
 - d) Die Genexpressionsanalyse ist die zentrale Säule der Diagnostik, andere Untersuchungen wie Bildgebung/Immunhistochemie treten dahinter zurück.
 - e) In 90% der CUP-Syndrome lässt sich letztlich durch eingehende Untersuchungen doch ein Primarius finden.
7. Welche Aussage zum CUP-Syndrom trifft zu?
 - a) Mutationsspezifisch zielgerichtete Therapien kommen auch außerhalb von Studien zum Einsatz.
 - b) Klinisch/prognostisch relevante Untergruppen wurden bisher nicht definiert.
 - c) Eine Platin-basierte Chemotherapie-Kombination ist die derzeitige Standardtherapie bei jeder Form eines CUP-Syndroms.
 - d) Patient:innen mit palliativ therapiertem CUP-Syndrom haben eine bessere Prognose als Patient:innen mit metastasiertem Pankreaskarzinom.
 - e) Die derzeitige Standardtherapie für das prognostisch ungünstige disseminierte CUP-Syndrom ermöglicht ein Überleben von ca. 9 Monaten.
8. Wie hoch ist der Anteil von Patient:innen mit prognostisch günstigem CUP-Syndrom?
 - a) 50%
 - b) 70%
 - c) 5%
 - d) 20%
 - e) 35%
9. In welchen Organen finden sich bei Autopsien am häufigsten Primärtumoren bei Patient:innen mit CUP-Syndrom?
 - a) Lunge und Pankreas
 - b) Magen
 - c) Niere und Blase
 - d) Kolon und Pankreas
 - e) Leber und Gallenwege
10. Welches ist die häufigste Histologie beim CUP-Syndrom?
 - a) Plattenepithelkarzinom
 - b) Neuroendokrines Karzinom
 - c) Adenokarzinom
 - d) Undifferenziertes Karzinom
 - e) Undifferenzierte Neoplasie

Prof. Dr. Alwin Krämer ist Leiter der klinischen Kooperationseinheit Molekulare Hämatologie, Onkologie vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Universitätsklinikum Heidelberg. Sein Schwerpunkt liegt auf den Gebieten Hämatologie, Onkologie und vor allem auf dem CUP-Syndrom. Bereits seit 2007 betreut er die CUP-Sprechstunde an der Universität Heidelberg, die rund 100 Neuerkrankungen pro Jahr verzeichnet. Zudem ist er der Autor des Kapitels „Metastasen bei unbekanntem Primärtumor – CUP (Carcinoma of Unknown Primary)“ auf unserer Homepage www.therapiealgorithmen.de.



HEUTE SCHON GANZ OHR GEWESEN?

Auf www.journalonko.de finden Sie alle 2 Wochen eine neue Podcast-Folge.

Der neue **Podcast O-Ton Onkologie** richtet sich an onkologisch tätige Mediziner:innen. Das Themenspektrum reicht von supportiven Therapiemaßnahmen über Diagnostik und Therapie seltener Entitäten bis hin zur Digitalisierung in der Onkologie.

All das und mehr besprechen wir mit **ausgewählten Expert:innen alle 2 Wochen** bei **O-Ton Onkologie. Hören Sie rein!**



Trailer: Das ist O-Ton Onkologie

Was ist O-Ton Onkologie?

Welche Themen werden bei O-Ton Onkologie besprochen?

Das Team von JOURNAL ONKOLOGIE M.A. Antje Blum und Dr. med. vet. Astrid Heintl und das Team von der Medical Tribune Onkologie/Hämatologie Jochen Schlabling, Dr. rer. nat. Judith Besseling und Elisa Breuer stellen sich vor.

www.med4u.org/22635



Folge #1: Was die Junge DGHO bewegt

Zu Gast: Dr. med. Christoph Oing

Thema: Die Junge DGHO – Organisation, Werte, Ziele

www.med4u.org/22636



Folge #2: CUP-Syndrom: Wie behandelt man Krebs, dessen Ursprungsort unbekannt ist?

Zu Gast: Prof. Dr. med. Alwin Krämer

Thema: Das CUP-Syndrom – Entstehung, Diagnostik, Therapie

www.med4u.org/22637

Auf allen gängigen
Audioplattformen
verfügbar – und
natürlich auch unter
[www.journalonko.de!](http://www.journalonko.de)



Produziert wird der Podcast als Kooperation zwischen JOURNAL ONKOLOGIE und der Medical Tribune Onkologie/Hämatologie.



Prof. Dr. Ernst Holler,
Regensburg

Unmet need in der GvHD-Therapie: „Wir haben eigentlich keine definierte Zweitlinientherapie“

Interview mit Prof. Dr. med. Ernst Holler, Universitätsklinikum Regensburg.

Bei der Stammzelltransplantation bewegt sich die Therapie auf einem schmalen Grat. Einerseits geht es um die erwünschte Immunreaktion, nämlich das Spender-Immunsystem gegen die Erkrankung zu aktivieren. Andererseits kann es dabei zu unerwünschten Immunreaktionen im Rahmen der Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) kommen. Etwa 40-50% der Patient:innen, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterziehen, entwickeln eine akute oder chronische GvHD. Über die aktuelle Behandlungssituation bei der GvHD sprachen wir mit Prof. Dr. Ernst Holler, Regensburg.

» Die Erstlinientherapie der GvHD ist weiterhin sehr stark immunsuppressiv orientiert, richtig?

In der GVHD-Therapie geht es darum, die T-Zell-Aktivierung zu unterdrücken. Dazu benötigen wir starke Immunsuppressiva, und zwar in deutlich höheren Dosen im Vergleich zu anderen Autoimmunerkrankungen. Das Rückgrat der GvHD-Therapie – das hat sich leider in 40 Jahren nicht geändert – sind hochdosierte Kortikosteroide.

» Rund die Hälfte der Patient:innen wird in der Erstlinientherapie steroidresistent. Wann sollte man über eine Zweitlinientherapie nachdenken?

Wir arbeiten auf nationaler Ebene, beispielsweise in den Onkopedia-Leitlinien, sowie international an Leitlinien mit klaren Richtlinien zur Höhe und Dauer des Einsatzes von Kortikosteroiden. Die ständige Erhöhung der Kortikosteroiddosis ist nicht das Mittel der Wahl. Früher hat man die Dosis bis auf 10 mg/kg erhöht. Heute startet man mit 2 mg/kg bzw. 1 mg/kg bei der chronischen GvHD. Bei der akuten GvHD sollte man spätestens nach 7 Tagen über eine Zweitlinientherapie nachdenken, bei der chronischen GvHD ist ein Monat Behandlung der erste Zeitpunkt, bei dem man re-evaluieren und über den nächsten Schritt entscheiden sollte.

» In Therapiestudien wird als Vergleichspartner immer die sog. „bestmögliche Therapie“ (BAT) genannt. Das ist offenbar ein sehr fließender Begriff.

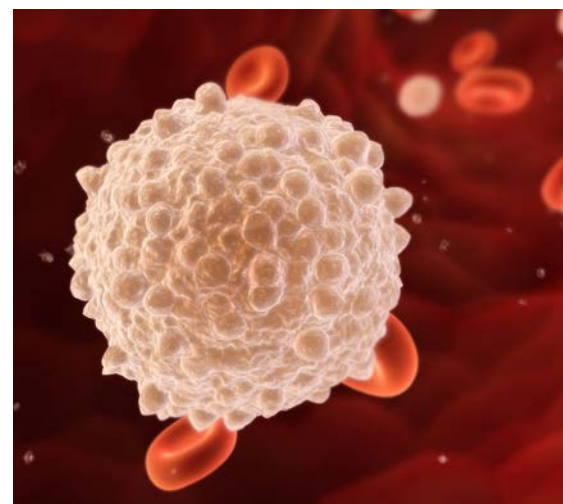
Das ist ein Verlegenheitsbegriff, weil wir eigentlich keine definierte Zweitlinientherapie haben, sondern nur einen Strauß an BAT, der von der extrakorporalen Photopherese mit geringer Toxizität, aber hohem Aufwand in der Anwendung, über eine ganze Reihe verschiedener Antikörper reicht. Das ist bis heute eine sehr unbefriedigende Situation.

Wir haben innerhalb der deutschsprachigen Arbeitsgruppe zur GvHD-Therapie Umfragen gemacht. Dort werden als bestmögliche Zweitlinientherapie in der Regel 12-14 Medikamente angegeben, die zum Einsatz kommen. Die Auswahl der Medikamente richtet sich zum einen nach der Erfahrung des Arztes oder in dem jeweiligen Zentrum. Es ist auch sinnvoll, dass ein Zentrum nicht täglich und individuell Therapien wechselt, sondern interne Richtlinien im Einklang mit den Leitlinien erstellt, die auch eingehalten werden. Sonst kann man keine Erfahrungen generieren.

» Der unmet need in der Zweitlinientherapie wird auch bei den Leitlinien deutlich. Dort wird nur eine Liste von Substanzen vorgegeben, für die eine gewisse Evidenz zur Wirksamkeit vorliegt.

Wir haben bewusst vermieden, mangels dafür zugelassener Medikamente Prioritäten bezüglich der Wirksamkeit zu setzen, sondern empfohlen, eher das unter Berücksichtigung der individuellen Patientensituation im Hinblick auf die vorliegende Toxizität und Begleiterkrankungen geeignetste Medikament zu wählen. Wenn ich einen Patienten habe, der sehr mit Infektionen kämpft, dann werde ich ihn nicht z.B. mit Antikörpern, welche die T-Zellen noch stärker supprimieren, behandeln.

Bei einem Patienten, der eine starke Nierentoxizität hat, wird man möglicherweise keine nephrotoxischen Immunsuppressiva einsetzen. Die Begleiterkrankungen beeinflussen auch die Wahl der Zweitlinientherapie.



» Die behandelnden Ärzt:innen sind letztendlich alleingelassen bei der Entscheidung für eine Zweitlinientherapie?

In der jetzigen Situation gibt es keine definierte Zweitlinientherapie, sondern eben einen Strauß an BAT, der von der extrakorporalen Photopherese mit geringer Toxizität, aber hohem Aufwand im Umsatz, über verschiedene Antikörper reicht. Lange Zeit fühlte man sich in der Zweitlinientherapie wenig unterstützt. Das Ansprechen auf die Zweitlinientherapie war zudem eigentlich sehr uniform, um die 40%, unabhängig

davon, welche Therapie verabreicht wurde. Also eigentlich eine sehr unbefriedigende Situation, die bis heute unverändert ist. Man versucht, dass der Patient keine steroidresistente GvHD entwickelt. Wir haben tatsächlich einen großen Bedarf an einer klinisch geprüften, sicheren und wirksamen Zweitlinientherapie.

» Lassen Sie uns einen Blick in die Zukunft werfen. Wohin könnte sich die Therapie der GvHD entwickeln?

Derzeit laufen wir der GvHD therapeutisch hinterher. Ein Ansatz unserer

Arbeitsgruppe ist, nicht erst auf die Steroidrefraktarität und irreparable Organschäden zu warten. Deshalb forschen wir und sind auch schon relativ weit bei Biomarkern der akuten und der chronischen GVHD, mit denen wir sehr früh erkennen können, welcher Patient eine hohe Wahrscheinlichkeit einer steroidresistenten GvHD hat. Unser Ziel ist es, bessere Therapien früher einzusetzen.

Vielen Dank für das Gespräch!

*Das Interview führte
Dr. Alexander Kretzschmar*

Anzeige

Ab sofort ist das Hauptprogramm online verfügbar!



Deutsche Gesellschaft
für Senologie e.V.

41. JAHRESTAGUNG

Gemeinsam gegen Brustkrebs:
optimale Behandlung für jede Patientin

VORSITZENDE DER DGS e.V.
Prof. Dr. Sara Y. Brucker
Tübingen

KONGRESSPRÄSIDENT
Prof. Dr. Hans Tesch
Frankfurt am Main

CO-KONGRESSPRÄSIDENTIN
Prof. Dr. Katja Siegmann-Luz
Berlin

KONGRESSEKRETÄR
Prof. Dr. Andreas Hartkopf
Tübingen

30. Juni - 02. Juli 2022

ICS Internationales Congresscenter Stuttgart

Weitere Informationen,
wie die Online-Registrierung,
das tagesaktuelle Programm
inkl. Kursangebote,
finden Sie unter

www.senologiekongress.de

REVOLADE® – ein starker Partner mit Perspektive^{+,1-3}

Zugelassen bei ITP^{*,1}



Schnelles und stabiles Ansprechen^{2,4}



Einfache, orale Therapie¹



Sicher und gut verträglich^{§,1,2,4}



Anhaltendes Ansprechen nach Absetzen der Therapie möglich⁵

Weitere Informationen finden Sie unter



www.onkologie-kongresswissen.de/revolade-2022po

Auch bei SAA[#] zugelassen¹

*** Ab 6 Monate nach Diagnose und refraktär ggü. anderen Therapien. # Wenn ggü. einer vorangegangenen Therapie mit Immunsuppressiva refraktär oder stark vorbehandelt und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet.**

⁺ Überlegenheit vs. Placebo gezeigt in Cheng G et al. Lancet 2011; 377(9763): 393–402. Erratum in Lancet 2011; 377(9763): 382. [§] Gutes Sicherheitsprofil auf Placebo-Niveau^{1,2,4}

1. Fachinformation REVOLADE®. 2. Wong RSM et al. Blood 2017; 130(23): 2527–36. 3. Brynes RK et al. Acta Haematol 2017; 137(2): 66–72. 4. Cheng G et al. Lancet 2011; 377(9763): 393–402. Erratum in Lancet 2011; 377(9763): 382. 5. Onkopedia Leitlinie: Immunthrombozytopenie (ITP). Erhältlich unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-ityp> (Letzter Zugriff: 20.01.2020).

Revolade® 25 mg / - 50 mg / - 75 mg Filmtabletten. Revolade® 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Wirkstoff: Eltrombopag. **Zusammensetzung:** Jede 25 mg Filmtbl. enth. Eltrombopagdi(olamin), entspr. 25 mg Eltrombopag. Jede 50 mg Filmtbl. enth. Eltrombopagdi(olamin), entspr. 50 mg Eltrombopag. Jede 75 mg Filmtbl. enth. Eltrombopagdi(olamin), entspr. 75 mg Eltrombopag. Jeder Beutel enth. Eltrombopagdi(olamin), entspr. 25 mg Eltrombopag. Sonst. Bestandteile: **Tablettenkern:** Magnesiumstearat, Mannitol (E 421), Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K30), Carboxymethylstärke-Natrium. **Filmüberzug:** Hypromellose (E464), Macrogol 400 (E1521), Titandioxid (E 171); **25mg zusätzl.:** Polysorbat 80 (E433), **50 mg zusätzl.:** Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), **75 mg zusätzl.:** Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Pulver:** Mannitol (E 421), Sucralose, Xanthangummi. **Anwendungsgebiete:** Revolade ist f. d. Behandl. von Pat. mit primärer Immunthrombozytopenie (ITP) im Alter von 1 Jahr u. älter indiziert, wenn diese 6 Monate oder länger nach Diagnosestellung andauert u. d. Pat. gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline). Revolade ist bei erw. Pat. mit chron. HCV-Infektion zur Behandl. einer Thrombozytopenie indiziert, wenn d. Ausmaß d. Thrombozytopenie d. Hauptfaktor ist, d. d. Initiierung einer optimalen Interferon-basierten Therapie verhindert od. d. Fähigkeit zur Aufrechterhaltung einer optimalen Interferon-basierten Therapie limitiert. Revolade ist bei erw. Pat. mit erworbener schwerer aplastischer Anämie (SAA) indiziert, d. entweder gegenüber einer vorangegangenen Therapie mit Immunsuppressiva refraktär od. stark vorbehandelt u. f. eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gegen Eltrombopag od. einen d. sonstigen Bestandteile. Stillzeit. ITP-Pat. mit Leberfunktionsstör. (Child-Pugh-Wert ≥ 5), es sei denn d. Nutzen übersteigt ein bereits identifiziertes Risiko für eine Portalvenenthrombose. Bei SAA-Pat. mit bestehenden zytogenetischen Chromosom-7-Anomalien sollte keine Behandlung eingeleitet werden. **Nebenwirkungen: ITP-Studienpopulation: (*** bei pädiatr. ITP) **Sehr häufig:** Nasopharyngitis*, Infektionen d. oberen Atemwege*, Übelkeit, Durchfall, Husten*. **Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT- u. AST-Erhöhungen können gleichzeitig auftreten, wenn auch seltener).** Rückenschmerzen. **Häufig:** Pharyngitis, Influenza, Herpes im Mund-Rachen-Raum, Pneumonie, Sinusitis, Tonsillitis, Infektion der Atemwege, Gingivitis, Anämie, Eosinophilie, Leukozytose, Thrombozytopenie, erniedrigte Hämoglobin-Werte, verringerte Zahl weißer Blutkörperchen. Hypokaliämie, Appetitlosigkeit, erhöhte Harnsäurewerte im Blut. Schlafstörungen, Depressionen. Parästhesie, Hypoästhesie, Schläfrigkeit, Migräne. Augentrockenheit, verschwommene Sicht, Augenschmerzen, verringerte Sehschärfe. Ohrenscherzen, Schwindel. Tiefe Venenthrombose, Hämatome, Hitzewallungen. Oropharyngeale Schmerzen*, Rhinorrhö*. Geschwüre im Mund, Zahnschmerzen*, Erbrechen, Bauchschmerzen (sehr häufig bei päd. ITP), Blutungen im Mund, Blähungen. Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (ALT- u. AST-Erhöhungen können gleichzeitig auftreten, wenn auch seltener), Hyperbilirubinämie, abnormale Leberfunktion. Hautausschlag, Haarausfall, Hyperhidrose, generalisierter Juckreiz, Pechien. Myalgie, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Knochenschmerzen. Proteinurie, erhöhte Serum-Kreatinin-Werte, thrombotische Mikroangiopathie mit Nierenversagen. Menorrhagie. Fieber (sehr häufig bei päd. ITP). Brustschmerzen, Asthenie. Erhöhte alkalische Phosphatase-Werte im Blut. **Gelegentl.:** Hautinfektionen. Rektosigmoidales Karzinom. Anisozytose, hämolytische Anämie, Myelozytose, erhöhte Zahl stabkerniger Granulozyten, Anwesenheit von Myelozyten, erhöhte Thrombozytenzahl, erhöhte Hämoglobin-Werte. Überempfindlichkeit. Anorexie, Gicht, Hypokalzämie. Apathie, veränderter Gemütszustand, Traurigkeit. Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Dysästhesie, Hemiparese, Migräne mit Aura, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Sprachschwierigkeiten, toxische Neuropathie, vaskuläre Kopfschmerzen. Linsentrübung, Astigmatismus, kortikaler Katarakt, erhöhte Tränensekretion, Netzhautblutung, retinale Pigmentepithelopathie, Sehschwäche, abnormale Ergebnisse bei Sehschärfetests, Blepharitis und Keratokonjunktivitis sicca. Tachykardie, akuter Herzinfarkt, Herz-Kreislauf-Störungen, Zyanose, Sinustachykardie, verlängertes QT-Intervall im EKG. Embolie, oberflächliche Thrombophlebitis, Hautrötungen. Lungenembolie, Lungeninfarkt, nasale Beschwerden, oropharyngeale Bläschenbildung, Nasenmeibohlenbeschwerden, Schlaf-Apnoe-Syndrom. Mundtrockenheit, Glossodynie, Bauchdeckenspannung, verfarbter Stuhl, Lebensmittelvergiftung, häufiger Stuhlgang, Hämatemesis, unangenehmes Gefühl im Mund. Cholestase, Leberläsion, Hepatitis, Arzneimittel-induzierte Leberschädigung. Nesselsucht, Dermatoxe, Kaltschweißigkeit, Erythem, Melanose, Pigmentstörungen, Hautverfärbung, Hautschuppung, Muskelschwäche. Nierenversagen, Leukozyturie, Lupusnephritis, Nykturie, erhöhte Blutharnstoff-Werte, erhöhte Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin. Hitzewallungen, Blutung an der Einstichstelle, inneres Unruhegefühl, Wundentzündungen, Unwohlsein, Fremdkörpergefühl. Erhöhte Serum-Albuminwerte, erhöhtes Gesamtprotein, verminderte Serum-Albuminwerte, erhöhter pH-Wert des Urins. Sonnenbrand. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten wurde die Behandlung wegen erhöhtem Retikulin im Knochenmark abgesetzt. **HCV-Studienpopulation (in Kombination mit antiviraler Therapie mit Interferon und Ribavirin):** **Sehr häufig:** Anämie. Appetitlosigkeit. Kopfschmerzen. Husten. Übelkeit, Durchfall. Juckreiz. Myalgie. Fieber, Fatigue, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Schüttelfrost. **Häufig:** Harnwegsinfektionen, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Nasopharyngitis, Influenza, Herpes im Mund-Rachen-Raum. Maligne Neoplasie der Leber. Lymphopenie. Hyperglykämie, anormaler Gewichtsverlust. Depressionen, Angstzustände, Schlafstörungen. Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen, Dysgeusie, hepatische Enzephalopathie, Lethargie, Gedächtnisstörungen, Parästhesie. Katarakt, Netzhautexsudate, Augentrockenheit, Gelbfärbung des Augapfels, Netzhautblutungen. Schwindel. Palpationen. Dyspnoe, oropharyngeale Schmerzen, Belastungs-dyspnoe, produktiver Husten. Erbrechen, Aszites, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Verstopfung, Blähbauch, Zahnschmerzen, Stomatitis, gastroösophageale Refluxkrankheit, Hämorrhoiden, Bauchbeschwerden, Ösophagusvarizen, Hyperbilirubinämie, Gelbsucht, Arzneimittel-induzierte Leberschädigung. Hautausschlag, trockene Haut, Ekzem, juckender Hautausschlag, Erythem, Hyperhidrose, generalisierter Juckreiz, Haarausfall, Arthralgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskeletale Schmerzen, Knochenschmerzen. Reizbarkeit, Schmerzen, Unwohlsein, Reaktionen an der Injektionsstelle, nicht kardial bedingte Brustschmerzen, Ödem, peripheres Ödem. Erhöhter Bilirubinwert im Blut, Gewichtsabnahme, Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen, Abnahme des Hämoglobins, Abnahme der Neutrophilenzahl, Erhöhung der INR (International Normalized Ratio), Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit, Erhöhung der Glukose im Blut, Abnahme des Albumins im Blut. **Gelegentl.:** Gastroenteritis, Pharyngitis. Hämolytische Anämie. Verwirrtheit, Agitation. Ösophageale Varizenblutungen, Gastritis, aphthöse Stomatitis. Portalvenenthrombose, Leberversagen. Hautläsionen, Verfärbungen der Haut, Hyperpigmentierung der Haut, Nachtschweiß. Thrombotische Mikroangiopathie mit akutem Nierenversagen, Dysurie. Juckreiz an d. Injektionsstelle, Exanthem an d. Injektionsstelle, Brustbeschwerden. Verlängerung d. QT-Zeit im EKG. Bei Pat. mit chronischer HCV u. Malignen Leberzirrhose mit gleichz. Interferon-alpha-Therapie wurde häufiger eine hepatische Dekompensation bei Eltrombopag als bei Placebo berichtet. **SAA-Studienpopulation:** **Sehr häufig:** Kopfschmerzen, Schwindel, Husten, oropharyngeale Schmerzen, Rhinorrhö, Durchfall, Übelkeit, Zahnfleischbluten, Bauchschmerzen. Erhöhte Transaminasenwerte. Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Fatigue, Fieber, Schüttelfrost. **Häufig:** Neutropenie, Milzinfarkt. Eisenüberladung, Appetitlosigkeit, Hypoglykämie, vermehrter Appetit, Angstzustände, Depression, Synkope, Augentrockenheit, Katarakt, Gelbfärbung des Augapfels, verschwommenes Sehen, beeinträchtigtes Sehvermögen, Mouches volantes, Epistaxis, Bläschenbildung der Mundschleimhaut, Schmerzen in der Mundhöhle, Erbrechen, abdominale Beschwerden, Verstopfung, Blähbauch, Dysphagie, verfarbter Stuhl, Schwellung der Zunge, Störung der gastrointestinalen Motilität, Blähungen. Erhöhter Bilirubinwert im Blut (Hyperbilirubinämie), Gelbsucht, Pechien, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Hautläsion, makulöser Hautausschlag, Rückenschmerzen, Myalgie, Knochenschmerzen, Chromaturie. Asthenie, peripheres Ödem, Unwohlsein. Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut. **Häufig, nicht bekannt:** Arzneimittel-induzierte Leberschädigung, Verfärbung der Haut, Hyperpigmentierung der Haut. Weitere Nebenwirkungen in klinischen Studien bei SAA: Neue zytogenetische Anomalien beobachtet (darunter Veränderungen des Chromosoms 7), MDS oder AML nach Behandlung diagnostiziert. **Warnhinweise:** Mögl. Beeinflussung von Testergebnissen f. Bilirubin u. Kreatinin bei Einnahme von Revolade. Bei inkonsistenten Laborwerten kann eine erneute Untersuchung unter Verwendung einer anderen Testmethode zur Validierung d. Ergebnisses relevant sein. **Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Filmtabletten/Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand: Januar 2021(MS 03/21.3). **Novartis Pharma GmbH, Roomstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de

DAS LÄNGSTE
BISHER GEZEIGTE
GESAMTÜBERLEBEN
FÜR IHRE PATIENTINNEN
MIT HR+ / HER2-
mBC¹⁻³

KISQALI®

DIE CHANCE,
LEBEN ZU VERLÄNGERN.

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.⁴

Referenzen: 1. Slamon D et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+ /HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). Oral Presentation im Rahmen des Annual Meetings der American Society of Clinical Oncology vom 4. – 8. Juni 2021. 2. Tripathy D et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+ /HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. Poster PD2-04 präsentiert im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Symposium; 8. – 12. Dezember 2020; San Antonio. 3. Hortobagyi GN et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+ /HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). Präsentiert im Rahmen des ESMO Congress; 16. – 21. September 2021. Abstract #LBA17. 4. Fachinformation KISQALI®.

 **KISQALI**®
Ribociclib

Kisqali® 200 mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Ribociclib. **Zus.-setz.:** 1 Tablette enth.: Arzneil. wirksamer Bestandteil: 200 mg Ribociclib. Sonst. Bestandt.: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), Hydrolyse (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. Bestandt. **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, Leberversagen, 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: Mai 2021 (MS 08/21.13). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg, Tel.:** (0911) 273-0, **Fax:** (0911) 273-12 653. **www.novartis.de**

 **NOVARTIS**



Dr. Steffen Wagner,
Saarbrücken

ACHTUNG: Fortgeschrittenere Krebsdiagnosen während der COVID-19-Pandemie

Interview mit Dr. med. Steffen Wagner, Saarbrücken.

An Krebs starben im Jahr 2020 rund 240.000 Menschen, etwa 6x so viele wie an COVID-19 mit rund 40.000 Todesfällen [1]. Dass im ersten Pandemiejahr die Zahl an Krebsdiagnosen in Deutschland insgesamt gesunken ist, ist kein Anlass zur Freude. Denn wie aus einer Umfrage von IQVIA [2] hervorgeht, liegt das u.a. daran, dass viele Menschen seit Beginn der Corona-Pandemie die empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen nicht wahrgenommen haben, in denen Tumoren frühzeitig erkannt werden können. Es wird befürchtet, dass es in den kommenden Jahren zu einer erhöhten Inzidenz an fortgeschrittenen Tumoren mit schlechterer Prognose kommen könnte, wodurch die Krebssterblichkeit ansteigen könnte. Der Frauenarzt und gynäkologische Onkologe Dr. Steffen Wagner, Saarbrücken, ist Vorstandsmitglied des Berufsverbands Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO) und Vorsitzender der saarländischen Krebsgesellschaft. Er hat ebenso wie viele seiner Kolleginnen und Kollegen auch in der eigenen Praxis erlebt, dass Frauen viel später zur Krebsvorsorge und zur Abklärung eines Krebsverdachts in seine Praxis kommen. Wir befragten ihn nach möglichen Gründen und Ursachen, und wie man diesem unheilvollen Geschehen entgegenwirken kann.

» Warum glauben Sie, haben die Patientinnen die Praxen seltener aufgesucht?

Der Hauptgrund war vor allem die Sorge, sich in den Praxen mit dem SARS-CoV-2-Virus infizieren zu können. In der ersten Welle rief ja sogar die Politik dazu auf, die Praxen nur bei Notfällen aufzusuchen. Die Mammographieeinheiten waren zudem über Wochen geschlossen und danach sagten viele Frauen ihre Mammographie- und Vorsorgetermine aus Verunsicherung einfach ab. Dies wiederholte sich in geringerem Ausmaß in den folgenden Wellen.

Meine Sorge ist, dass sich gerade viele ältere Menschen gänzlich von der Gewohnheit einer Vorsorge-/Früherkennungsuntersuchung verabschiedet haben. Die Folgen werden

wir im gesamten Ausmaß erst in den folgenden Jahren abschätzen können.

Aktuelle Untersuchung aus Großbritannien [3] gehen allein dort von mindestens 50.000 unerkannten Krebserkrankungen mit entsprechendem Übergang in höhere Stadien aus.

» Welche Probleme haben sich daraus ergeben?

Ich sehe in der Praxis jetzt auffällig viele Frauen mit größeren Tumoren und zwar auch solche, die bereits seit vielen Monaten symptomatisch waren. Aus Verunsicherung haben sich viele einfach nicht zur Ärztin oder zum Arzt getraut und die Beschwerden bzw. auffällige Tastbefunde vor sich hergeschoben. Selten haben wir so viele nodal-positive und sogar exulzierende Mammakarzinome aber auch

fortgeschrittene Ovariakarzinome gesehen.

» Was bedeutet dies für die Behandlung und Prognose der Patientinnen?

In den allermeisten Fällen zieht eine spätere Diagnosesicherung auch eine schlechtere Prognose nach sich. Das wird am Beispiel des Mammakarzinoms unweigerlich zu einem höheren Anteil von Chemotherapien mit entsprechender Lebensqualitätseinschränkung führen, zum anderen auch zu einer höheren Mortalität in den nächsten Jahren. Das wird auch Auswirkungen auf die Auslastung der onkologischen Einheiten haben, die jetzt schon zu spüren ist.

Während der Pandemie war das onkologische Fachpersonal bereits

aufgrund von Hygienemaßnahmen und Quarantäneausfällen überstark belastet. Jetzt kommen noch die „verschleppten“ Tumorerkrankungen in höheren Tumorstadien dazu, was zu weiteren Belastungsmomenten führen wird, die es zu meistern gilt.

» Haben Sie bei Patientinnen, die bereits an Krebs erkrankt sind, Änderungen im Verhalten erlebt, d.h. wurden Behandlungen abgelehnt oder abgebrochen?

Meine Erfahrung ist, dass die unter Therapie befindlichen Patientinnen sehr selten onkologische medikamentöse Therapien abgelehnt oder unterbrochen haben. Dies liegt wohl an der Erkenntnis, dass die Tumorerkrankung im Bewusstsein der Betroffenen richtigerweise eine weit größere Bedrohung darstellt als eine SARS-CoV-2-Infektion. Kontakteinschränkungen während einer zytostatischen Therapie waren unsere Patientinnen zudem auch schon vor der Pandemie gewohnt. Der regelmäßige Kontakt zu den Ärztinnen und Ärzten und den onkologischen Pflegekräften ermöglichte zudem eine entsprechende Sicherheit-vermittelnde Atmosphäre und verhinderte überstarke Ängste.

» Wie haben Sie Ihre Patientinnen im Hinblick auf die Impfung gegen COVID-19 beraten?

Die DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.) hatte ja schon früh entsprechende praktische Empfehlungen herausgegeben, die wir auch direkt umsetzen konnten. Über unsere Landeskrebsgesellschaft und die Ärztekammer konnten wir gleichzeitig die Impfzentren und Hausärztinnen und Hausärzte auf verschiedenen Kanälen (Webinare/Presse) informieren und entsprechend absichern. Von Seiten der an Krebs erkrankten Menschen bestand anfangs die Sorge, eine Impfung könne das Tumorwachstum an sich beschleunigen und die Therapie negativ beeinflussen. Diese Sorge konnte glücklicherweise mit Hilfe der Presse und vor allem zahlreicher teils aufwändiger Beratungsgespräche größtenteils zerstreut werden. Unter meinen

Patientinnen unter laufender Therapie ist mir glücklicherweise lediglich eine einzige Patientin bekannt, die eine Impfung nach wie vor ablehnt.

» Welche Kommunikationsstrategien und Maßnahmen empfehlen Sie z.B. Ihren Kolleginnen und Kollegen, den Fachgesellschaften, Verbänden und Medien, damit möglichst viele Menschen wieder zu den Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen gehen?

Ich glaube, den meisten Menschen und auch den bereits an Krebs Erkrankten ist mittlerweile bewusst geworden, dass eine verschleppte Tumorerkrankung gefährlicher ist als eine SARS-CoV-2-Infektion. Während der Pandemie fühlten sich viele ausgeliefert und hilflos dem Infektionsgeschehen ausgesetzt.

Demgegenüber ermöglicht die bewusste Wahrnehmung von Früherkennungs- und Nachsorgeuntersuchungen jedem einzelnen, selbstbestimmt die eigene Gesundheit und den Heilungs- und Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen.

Wir sollten alle gemeinsam in unseren Sprechstunden und auch über die Versicherer und die Medien weiter für die regelmäßige Krebsvorsorge werben, da dies die beste Möglichkeit ist, Krebserkrankungen wirkungsvoll zu bekämpfen.

Vielen Dank für das Gespräch!

*Das Interview führte
Dr. rer. nat. Petra Ortner*

1. Statistisches Bundesamt: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html. Zugriff 16.03.2022
2. Aitken M, Moore E. „Krebspatienten können nicht warten“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (04/21), S. 36-38.
3. COVIDSurg Collaborative. Effect of COVID-19 pandemic lockdowns on planned cancer surgery for 15 tumour types in 61 countries: an international, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2021;22(11):1507-17.



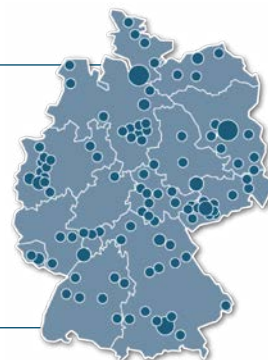
BNGO-Hauptstadtkongress 2022

Der Kongress zum zehnjährigen Jubiläum des BNGO-Hauptstadtkongresses findet am 17./18. Juni 2022 traditionell im Hotel Maritim proArte in Berlin statt. Auch der diesjährige Kongress bietet wieder die bewährte interessante Verbindung von Praxis, Wissenschaft und Patientenfragen.

Weitere Informationen unter
<https://bngo-kongress.de>

BNGO e.V.

Geschäftsstelle
Friedenstraße 58
15366 Neuenhagen
Tel.: 03342/42689 -70
Fax: 03342/42689 -80
E-Mail: info@bngo.de
Internet: www.bngo.de



Neudiagnose Prostatakarzinom: Ergebnisse aus der nicht-interventionellen, prospektiven VERSUS-Studie von d-uo

F. König¹, J. Klier², M. Johannsen³, R. Eichenauer⁴, R. Schönfelder⁵, J. Schröder⁶, E. Hempel⁷, C. Doehn⁸.

Urologische Tumorerkrankungen machen in Deutschland etwa 39% bzw. 4% aller Krebserkrankungen bei Männern bzw. Frauen aus [1]. Voraussetzung für die Erfassung und wissenschaftliche Auswertung der Versorgungsqualität urologischer Tumorerkrankungen ist deren standardisierte Dokumentation. Seit Mai 2018 dokumentieren Mitglieder von d-uo (Deutsche Uro-Onkologen e.V.) urologische Tumorerkrankungen im Rahmen der prospektiven VERSUS-Studie (VERSorgUngsStudie). Es handelt sich bei der VERSUS-Studie um eine nicht-interventionelle, prospektive, multizentrische Studie zur Dokumentation und deskriptiven statistischen Auswertung von Diagnostik, Behandlungsverlauf und Nachsorge uro-onkologischer Patient:innen. Eingeschlossen werden Patient:innen mit der Erstdiagnose einer urologischen Tumorerkrankung.

d-uo vergütet seinen Mitgliedern weiterhin den Dokumentationsaufwand

d-uo hatte bereits Anfang 2017 die Idee, eine Dokumentationsplattform zu konzipieren, mit der den Mitgliedern von d-uo einerseits die Meldung an das Krebsregister ermöglicht wird und andererseits Daten in die eigene Datenbank von d-uo überführt werden können – ohne doppelten Aufwand [2]. Das Krebsregister vergütet die Erstmeldung einer uro-onkologischen Tumorerkrankung mit 18 €. Als weiterhin einziger Anbieter vergütet d-uo seinen Mitgliedern den mit der zusätzlichen Meldung an d-uo verbundenen Dokumentationsaufwand mit weiteren 18 € [3].

d-uo stellt seinen Mitgliedern Software und Support weiterhin kostenlos zur Verfügung

Nach Fertigstellung des Studienprotokolls und Erteilung eines positiven Ethikvotums für die prospektive Registerstudie VERSUS wurden im Mai 2018 die ersten Patientendaten über die Dokumentationsplattform von d-uo eingegeben. d-uo stellt seinen Mitgliedern die Dokumentationsplattform kostenlos zur Verfügung. Ebenso kostenlos sind Wartung und Pflege der Software sowie eine Hotline. Bei allem ist sichergestellt, dass die Datenhoheit ausschließlich bei den Mitgliedern von d-uo liegt [4].

Neudiagnose Prostatakarzinom: Ergebnisse aus der VERSUS-Studie

In der vorliegenden Analyse wurde das Prostatakarzinom untersucht. Zwischen Mai 2018 und Dezember 2021 wurden 11.136 Patient:innen mit der Erstdiagnose einer urologischen Tumorerkrankung im Rahmen der VERSUS-Studie dokumentiert (Tab. 1). Bei 6.946 Patienten (62,4%) lag ein Prostatakarzinom vor. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 70,4 Jahre. In 48% der Fälle wurde das Prostatakarzinom im Rahmen einer Früherkennungsmaßnahme gefunden und bei 22,8% der Patienten führte eine Symptomatik zur Diagnose.

Ein Tumorstadium nach TNM bzw. UICC war bei 4.895 Patienten (70,5%) bzw. 5.034 Patienten (72,5%) verfügbar. Ein Tumorstadium T1N0M0, T2N0M0, T3N0M0 und T4N0M0 lag bei 57,3%, 22,5%, 8,4% bzw. 0,7% vor.

¹ ATURO Berlin und Vorstand d-uo

² UPK Köln und Vorstand d-uo

³ Facharztpraxis Johannsen & Laux Berlin und Vorstand d-uo

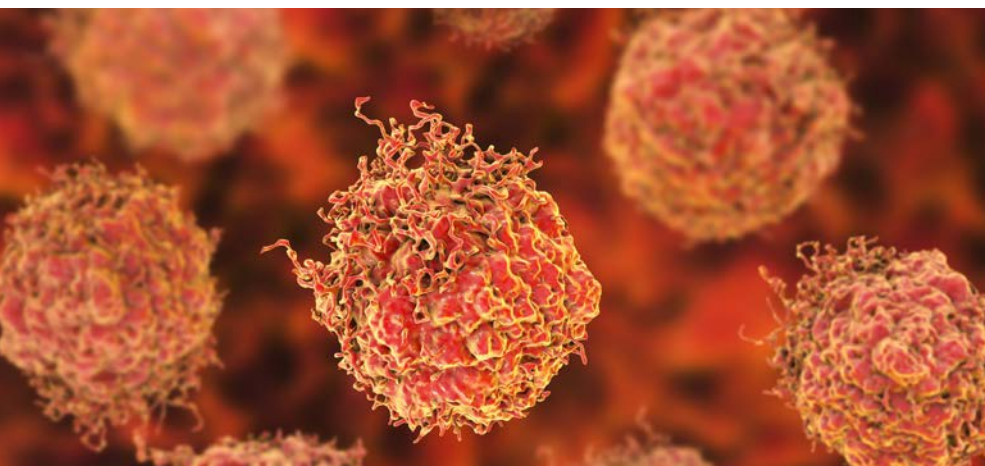
⁴ Urologikum Hamburg und Vorstand d-uo

⁵ Urologie Schönfelder & Straßer Hamburg und Vorstand d-uo

⁶ ATURO Berlin und Servicegesellschaft d-uo

⁷ SMG Forschungsgesellschaft mbH Berlin

⁸ Urologikum Lübeck und Vorstand d-uo



Tumor	Anzahl bei d-uo (n)	Anteil bei d-uo (%)
Prostatakarzinom	6.946	62,4
Urothelkarzinom	2.810	25,2
Nierenzellkarzinom	874	7,8
Hodentumor	444	4,0
Peniskarzinom	62	0,6
GESAMT	11.136	100

Tab. 1: Verteilung von 11.136 Patient:innen mit Erstdiagnose einer urologischen Tumorerkrankung (VERSUS-Studie, Zeitraum 5/2018-12/2021).

	UICC I	UICC II	UICC III	UICC IV
Definition	T1-T2aN0M0	T2b+cN0M0	T3N0M0	T4 oder N1 oder M1
Anteil beim RKI (%)	35	30	16	18
Anteil bei d-uo (%)	61	17	9	11

Tab. 2: Verteilung der UICC-Stadien bei 5.034 Patienten mit einem Prostatakarzinom (VERSUS-Studie, Zeitraum 5/2018-12/2021) im Vergleich zu Daten aus dem RKI (2018).

	T1-2N0M0	T3-4N0M0	N1M0	N0/1M1
Anteil bei DKG-zertifizierten Prostatatekzentren (%)	86,3	5,3	2,2	6,1
Anteil bei d-uo (%)	79,8	9,1	3,3	7,8

Tab. 3: Verteilung der TNM-Stadien bei 4.895 Patienten mit einem Prostatakarzinom (VERSUS-Studie, Zeitraum 5/2018-12/2021) im Vergleich zu Daten aus DKG-zertifizierten Prostatatekzentren (2019).

Ein primär lymphknoten- bzw. organmetastasiertes Prostatakarzinom hatten 3,3% bzw. 7,8% der Patienten.

Die Stadieneinteilung I-IV nach der UICC folgt einer anderen Systematik und fasst Kategorien (z.B. T3N0 + T3N1 oder auch T4 + M1) zusammen, die aus klinischer Sicht auch gern getrennt betrachtet werden können (Tab. 2).

Diskussion

Ein Prostatakarzinom macht laut Robert Koch-Institut (RKI) 56,1% aller urologischen Tumorerkrankungen aus, wobei das RKI weiterhin für mehr als 50% der Patienten mit einem Prostatakarzinom keine Informationen zur Tumorformel liefern kann. Prostatatekzentren waren in der vorliegenden VERSUS-Studie mit 62,4% etwas

„überrepräsentiert“. Es zeigt sich, dass in unserer Analyse deutlich mehr Patienten mit einem Stadium I nach UICC bzw. deutlich weniger Patienten mit einem Stadium II, III oder IV nach UICC (jeweils im Vergleich zur RKI-Analyse für das Jahr 2018) inkludiert waren (Tab. 2). Demgegenüber sind die Zahlen von d-uo mit denen von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifizierten Prostatatekzentren sehr vergleichbar. So wurden im Jahr 2019 von 124 Prostatatekzentren in Deutschland 30.528 Patienten mit einem neudiagnostizierten Prostatatekzentren dokumentiert [5]. UICC-Stadien werden im Jahresbericht nicht angegeben. Stattdessen wird die Verteilung der TNM-Stadien im Vergleich zu den Ergebnissen von der VERSUS-Studie von d-uo in Tabelle 3 wiedergegeben. Es zeigt sich eine hohe

Übereinstimmung der Verteilung der TNM-Stadien.

Schlussfolgerungen

Knapp die Hälfte aller Prostatatekzentren wurden im Rahmen einer Früherkennungsmaßnahme und knapp ein Viertel aufgrund von Symptomen detektiert. Der Vergleich mit RKI-Daten zeigt einen deutlich höheren Anteil für das Stadium UICC I in der VERSUS-Studie von d-uo (zuungunsten der Stadien II, III und IV). Der Vergleich mit DKG-Daten zeigte eine hohe Übereinstimmung hinsichtlich der TNM-Stadien der VERSUS-Studie von d-uo.

1. www.krebsdaten.de (Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018).
2. Schönfelder R et al. JOURNAL ONKOLOGIE 2021;1/2021:48-49.
3. Doehn C. UroForum 2020;8(20):13-14.
4. Johannsen M et al. Uro News 2020; 24(1): 14-16.
5. www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html

Link für weiterführende Informationen: www.d-uo.de

AUTOR

Prof. Dr. med. Frank König

ATURO Berlin
Mecklenburgische Straße 27
14197 Berlin

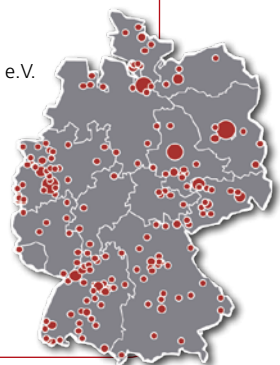
Tel.: 030/886663500
Fax: 030/886635025
E-Mail: frank.koenig@aturo.berlin



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



JOURNAL ONKOLOGIE.

**ONLINE FRÜHER
LESEN & SCHNELLER
INFORMIERT SEIN!**

Lesen Sie schon **3 Tage vor dem
Erscheinungstermin** unserer
Printausgabe das e-journal und
nutzen Sie die Online-Vorteile.

- Jederzeit mobil verfügbar.
- Unmittelbare Teilnahme an den neuesten CME-Tests.
- Über einfache Stichwortsuche schnell zum Thema finden.
- Verlinkungen zu aktuellen Infos und Fachtagungen nutzen.
- Interaktive Inhalte direkt aufrufen.
- Immer up to date mit **www.journalonko.de**

**JETZT
KOSTENLOS
REGISTRIEREN
UND ONLINE
SCHON FRÜHER
INFORMIERT SEIN!**



*QR-Code scannen oder
www.journalonko.de/ejournal
aufrufen*

DiGA IN DER ONKOLOGIE: WIE SIE FUNKTIONIEREN, WAS SIE LEISTEN

Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) sind in aller Munde, doch die wenigsten wissen, wie ihre Anwendung genau funktioniert: Was genau sind eigentlich DiGA? Wer bestimmt, welche DiGA offiziell gelistet werden? Wer trägt die Kosten? Wie sind DiGA juristisch geregelt? Die Antworten auf all diese Fragen rund um das Thema DiGA haben wir für Sie kompakt zusammengefasst. Außerdem stellen wir Ihnen DiGA vor, die onkologische Patient:innen unterstützen.

Die wichtigsten Informationen auf einen Blick

- DiGA=Digitale Gesundheitsanwendungen
- erstattungsfähig durch gesetzliche Krankenversicherungen
- verschreibbar durch Vertragsärzt:innen und Vertragspsychotherapeut:innen
- durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geprüft und gelistet
- DiGA für onkologische Patient:innen:
 - Mika (psychische Belastung durch Malignome, vorübergehend nicht gelistet)
 - CANKADO PRO-React Onco (Mammakarzinom)

Was sind DiGA?

DiGA sind Medizinprodukte, die auf digitalen Technologien fußen, z.B. Gesundheits-Apps, und von den Krankenkassen erstattet werden. Ihr Zweck besteht darin, die Gesundheit zu fördern und die Nutzer:innen sowie die Behandelnden dabei zu unterstützen, Krankheiten zu erkennen, zu überwachen und zu behandeln. DiGA sind vielseitig einsetzbar. So gibt es z.B. Anwendungen, die

- die Nutzer:innen bei der Selbstdiagnose unterstützen,
- einen individualisierten Medikationsplan erstellen,
- ein Online-Therapieprogramm bei psychischen Erkrankungen zur Verfügung stellen und vieles mehr.

Wie qualifiziert sich eine DiGA?

Um als DiGA gelistet zu werden, braucht es 3 Institutionen: Das BfArM, den Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) und den Hersteller selbst. Das BfArM nimmt eine inhaltliche Prüfung vor, der GKV legt den entsprechenden Höchstbetrag für die Vergütung fest, der Hersteller kümmert sich um die Einbindung des entsprechenden Gremiums.

Was macht das BfArM?

Um als DiGA gelistet zu werden, wird ein Prüfverfahren durchlaufen. Die Prüfung obliegt dem BfArM. Innerhalb von 3 Monaten wird geprüft, ob die DiGA die Anforderungen hinsichtlich

- Sicherheit,
- Funktionstauglichkeit,
- Qualität sowie
- Datenschutz und -sicherheit erfüllt.



Was macht der GKV?

Der GKV ist für die Vereinbarung der Vergütung verantwortlich. Er wahrt die wirtschaftlichen Interessen auf Bundesebene. Einmal jährlich berichtet er dem Deutschen Bundestag, in welchem Umfang DiGA in Anspruch genommen werden und für welche Indikationen eine Verordnung erfolgt ist. Die Auswertung speist sich aus Routedaten der Krankenkassen, weitere Quellen dürfen nicht verwendet werden.

Was machen die Hersteller einer DiGA?

Die Hersteller einer DiGA wiederum sind an eine Rahmenvereinbarung gebunden, die zwischen dem GKV-Spitzenverband und den Herstellerverbänden am 16.12.2021 getroffen wurden. Diese sieht vor, dass der Hersteller dem entsprechend thematisch passenden Gremium des GKV übermittelt. Dieses Gremium berechnet dann die Höchstbeträge, die für die DiGA veranschlagt werden dürfen.

Wie werden DiGA eingeteilt?

Die ICD-10 kennt 17 verschiedene Indikationsgruppen. Im 1. Jahr wird die DiGA einer Indikationsgruppe zugeordnet; danach wird innerhalb der Indikationsgruppe nach „medizinischem Nutzen“ und „patientenrelevanter Struktur- und Verfahrensverbesserung“ unterschieden. Insgesamt können 34 Gruppen gebildet werden.

Was dürfen DiGA kosten?

Die Rahmenvereinbarung zwischen GKV und Herstellerverbänden hat auch die Preise festgelegt. Dabei wird unterschieden zwischen

- DiGA, die dauerhaft im Verzeichnis stehen und
- DiGA, die zur Erprobung ins Verzeichnis aufgenommen wurden.

Dauerhaft gelistete DiGA

Ist eine DiGA dauerhaft im Verzeichnis gelistet, wird für die ersten 2.000 Verordnungen kein Höchstbetrag festgelegt. Die Krankenkassen finanzieren den Betrag, der vom Hersteller aufgerufen wurde, in vollem Umfang. Erst ab der 2.001 Verordnung gibt es eine Obergrenze. Wurde

die DiGA zum 10.000 Mal verordnet, werden weitere 25% abgezogen – wobei sich am Höchstbetrag orientiert wird, der in derselben Gruppe beziffert wurde.

Zur Erprobung aufgenommene DiGA

Ist eine DiGA (noch) nicht dauerhaft gelistet, darf maximal ein Betrag in Höhe von 80% gefordert werden – auch hier gemessen am gruppenspezifischen Höchstbetrag.

DiGA bei seltenen Erkrankungen/DiGA mit Hauptfunktion KI

Von der Regelung der Höchstbeträge sind 2 Gruppen von DiGA ausgenommen: DiGA, die sich um seltene Erkrankungen drehen und DiGA, deren Hauptfunktion auf Künstlicher Intelligenz (KI) beruht. Auch alle Hardwarekomponenten, die erstattungsfähig sind, werden gesondert abgerechnet.

Welche gesetzlichen Regelungen stehen hinter den DiGA?

Diese Vorgaben sind juristisch im Digitale-Versorgungs-Gesetz (DVG) verankert, das am 19. Dezember 2019 verabschiedet wurde. Damit haben alle gesetzlich Versicherten in Deutschland einen Anspruch auf Erstattung von bestimmten Gesundheitsanwendungen; ein Anspruch, der nach §33a Sozialgesetzbuch V (SGB V) etwa 73 Millionen Versicherten eine Versorgung mit DiGA ermöglicht. Die Verordnung ist Vertragsärzt:innen und Psychotherapeut:innen vorbehalten. Die Pflicht des GKV-Spitzenverbandes, dem Deutschen Bundestag regelmäßig Bericht zu erstatten, ist mit §33a Abs. 6 SGB V abgedeckt.

Welche onkologischen DiGA gibt es?

Im DiGA-Verzeichnis sind 2 DiGA gelistet, die sich explizit an onkologische Patient:innen richten: Mika und CANKADO PRO-React Onco. Beide wurden vorläufig aufgenommen (Stand: März 2022). Für Mika wurde Ende März das Fast-Track-Verfahren gestoppt, um aktuelle Studienergebnisse einbringen zu können. Statt der vorläufigen Listung bewirbt sich das Unternehmen Fosanis nun um die permanente Listung. Daher ist die Mika-App bis voraussichtlich August 2022 nicht mehr im DiGA-Verzeichnis enthalten.

Was kann Mika?

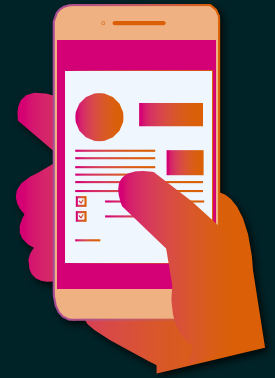
Mika steht für „Mein interaktiver Krebsassistent“. Die Mika-App sucht in erster Linie die psychischen und psychosomatischen Folgen einer Krebs-Diagnose und -Therapie zu lindern. Sie ermuntert die Betroffenen, ihre persönliche Belastung, ihre Symptome und Nebenwirkungen zu dokumentieren. Dadurch sollen die Nutzer:innen auch Kompetenzen entwickeln, um ihren Beitrag zur Gesundheit zu leisten. Die App unterstützt sie darin mit Tipps zu

- Stressmanagement,
- Bewegung und
- Ernährung.

Entwickelt wurde die App von der Charité – Universitätsmedizin Berlin, dem Universitätsklinikum Leipzig und dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg.

Mika ist für alle Krebserkrankungen verschreibungsfähig und kostenfrei nutzbar. Besonders schön: Die Homepage <https://www.mitmika.de>

gliedert sich in 2 Bereiche, einen, in dem Informationen speziell für Patient:innen zur Verfügung stehen, und einen zweiten, der an Fachkreise adressiert.



Vorteile für Patient:innen

Die Patient:innen können Mika erst einmal 10 Tage lang unverbindlich testen, danach wird ein Freischaltcode von der Krankenkasse benötigt. Auf der Homepage wird man Schritt für Schritt angeleitet, um den Code zu bekommen. Durch die elektronische Dokumentation der Symptome und des persönlichen Wohlbefindens bleiben die meisten Patient:innen eher am Ball als bei einer Dokumentation auf Papier. Außerdem können sie sich besser erinnern und ihre Ärzt:innen durch die automatisch aufbereiteten Daten alle wichtigen Informationen mitteilen, ohne Gefahr zu laufen, Wichtiges zu vergessen.

Vorteile für Ärzt:innen

Täglich werden Ihre Patient:innen von der Mika-App zu Wohlbefinden und Symptomatik befragt. Die Daten werden übersichtlich gespeichert und ermöglichen Ihnen als Behandelnde, noch stärker individualisierte Therapieentscheidungen zu treffen. Besonders hervorzuheben ist das integrierte Warnsystem: Bei kritischen Faktoren schlägt es sofort an. Für Sie als Behandelnde ist die App mit keinerlei Mehraufwand verbunden, denn die Daten werden nicht an die Praxis übertragen.

Alle Informationen, die Ihre Patient:innen aus der App beziehen, durchlaufen einen strengen Validierungsprozess: Die Erstellung wird von Fachexpert:innen übernommen, anschließend erfolgt eine Prüfung durch Onkolog:innen, die sämtliche Informationen mit den aktuellen Leitlinien abgleichen.

Was kann CANKADO PRO-React Onco?

CANKADO PRO-React Onco ist sowohl Web- als auch App-basiert. Das Angebot richtet sich speziell an Brustkrebs-Patient:innen. Wie auch bei Mika können die Nutzer:innen ihre Beschwerden eigenständig erfassen. CANKADO gibt, ausgehend von den angegebenen Beschwerden, Hinweise, wie dringend bestimmte Symptome mit den Ärzt:innen besprochen werden sollten. Die regelmäßig eingetragenen Angaben werden in der App zu einem grafischen Bericht zusammengefasst. So können Entwicklungen auf einen Blick leicht erfasst werden.

Vorteile für Patient:innen

Nutzer:innen haben so den Vorteil, dass sie ihre Beschwerden und Symptome ohne Hilfe erfassen können. Durch die Verhaltenshinweise können sie die Schwere der Symptome ohne ärztliche Hilfe einordnen, laufen aber nicht Gefahr, wichtige Veränderungen nicht mit ihren Behandler:innen zu besprechen. Stellt das System eine Verschlechterung fest, wird automatisch eine detaillierte Befragung möglicher Beschwerden ausgelöst.

Vorteile für Ärzt:innen

Die kontinuierliche Dokumentation liefert Ihnen als Ärzt:in einen durchgehenden Überblick über den Krankheitsverlauf. Das erlaubt Ihnen, die Patient:innen sehr stark individualisiert zu behandeln.

Susanne Morisch

Phase-III-Studie bei Patienten mit mCRPC

H. Rexer¹, Prof. Dr. M. Bögemann², Prof. Dr. P. Hammerer³.

Eine randomisierte, doppelt verblindete Studie zu Nivolumab oder Placebo in Kombination mit Docetaxel bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) (CheckMate-7DX) – Studie AP 118/21 der AUO.

Erste Studien zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren (CI) als Monotherapie beim mCRPC zeigten, dass eine alleinige PD-1-Blockade nicht ausreichend erfolgreich ist. Allerdings gaben diese Studien Hinweise darauf, dass die Erhöhung der PD-1-Expression durch andere Präparate den Erfolg der CI verbessern kann. Deshalb soll in der vorliegenden Studie die Kombination eines CI mit einem Chemotherapeutikum in dieser Indikation geprüft werden.

Hierfür werden die Patienten per 1:1-Randomisierung, die nach Anzahl vorheriger NAT-Therapien (Antiandrogene 2. Generation) (1 für mCRPC vs. 1 für nmCRPC/mHSPC vs. 2 vorherige NAT) und vorliegenden viszerale Metastasen (Leber, Lunge, Nebennieren, Peritoneum, Gehirn, andere innere Organe) stratifiziert ist, in 2 Gruppen eingeteilt.

In Arm A erhalten die Patienten maximal 10 Zyklen mit 360 mg Nivolumab und 75 mg/m² Docetaxel alle 3 Wochen sowie 5 mg Prednison 2x täglich. Anschließend erfolgt eine Monotherapie mit 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen.

In Arm B wird den Patienten alle 3 Wochen 75 mg/m² Docetaxel und ein Placebo sowie ebenfalls 5 mg Prednison 2x täglich verabreicht. Anschließend erfolgt die Gabe eines Placebos alle 4 Wochen im Sinne einer Monotherapie.

Die Monotherapie wird in beiden Armen bis zum Auftreten einer durch RECIST1.1/PCWG3 definierten Progression oder Auftreten von inakzeptablen Toxizitäten bzw. bei deren Ausbleiben über maximal 2 Jahre fortgeführt. Anschließend folgt eine Nachbeobachtungsphase für alle Patienten.

Die primären Ziele dieser Phase-III-Studie sind das Gesamtüberleben (OS) und das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS), bewertet durch eine unabhängige Gruppe nach RECIST1.1/PCWG3-Kriterien. Sekundäre Endpunkte sind die objektive Response-Rate (ORR) nach RECIST1.1/PCWG3, die PSA-Response-Rate (PSA-RR), Schmerzprogression sowie Sicherheit und Tolerabilität.

In diese doppelblinde, randomisierte internationale Multicenterstudie sollen 984 Patienten eingebracht werden, davon ca. 50 in 16 deutschen sowie 4



Abb. 1: Studienzentren in Deutschland und Österreich.

österreichischen Zentren (Abb. 1). Die Zentren nehmen gerne Patientenzuweisungen entgegen, Kontaktdaten hierfür finden sich in Tabelle 1. Abbildung 2 zeigt den bisherigen Rekrutierungsverlauf. Im Folgenden finden Sie eine Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie.

Einschlusskriterien

- Männer im Alter von mind. 18 Jahren
- Histologisch bestätigtes Adenokarzinom Grad IV der Prostata nach AJCC-Kriterien (entspricht Stadium IV nach UICC)
- Verfügbares Tumorgewebe
- ECOG-Performance-Status 0-1
- Chemotherapie-naiv
- Vorbehandlung mit 1-2 NAT (maximal 1 NAT im mCRPC-Setting)
- Laufende Androgendepressionstherapie (ADT) durch Behandlung mit GnRH-Analoga oder durch bilaterale Orchiektomie (Testosteronlevel $\leq 1,73$ nmol/l (50 ng/dl))

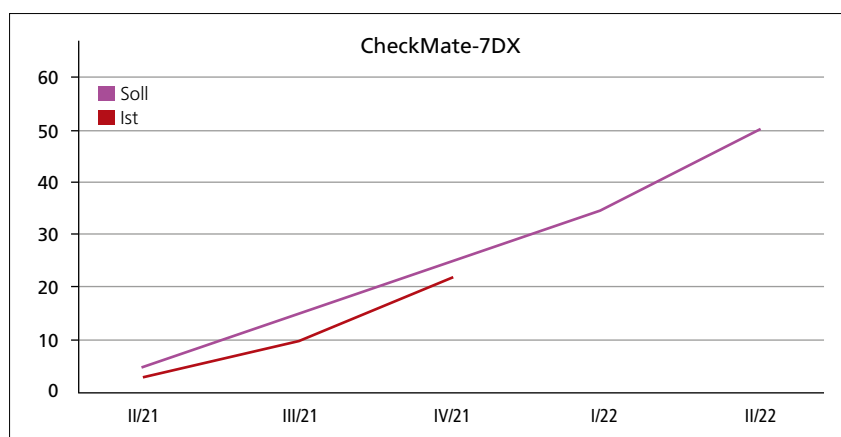


Abb. 2: Bisheriger Rekrutierungsverlauf in Deutschland.

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

² Leiter der klinischen Prüfung (LKP), Universitätsklinikum Münster, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster

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

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

46%
CR-Rate
(bereinigte
Schätzung)*,2

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.³

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.¹ Die Messung der CR-Rate kann durch den therapeutischen Antikörper gestört werden. Basierend auf einer differenzierenden Massenspektrometrie wird die CR-Rate auf 46 % geschätzt. Die Schätzung ohne die differenzierende spektrometrische Untersuchung betrug 40 %.²

† vs. 13 % mit Kd allein; Intention-To-Treat-Population, Next-Generation-Sequenzierung, Sensitivität 10⁻³.¹

⁺ 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; Kd = Carfilzomib und Dexamethason; MRD = minimale Resterkrankung

1. Fachinformation SARCLISA® (Stand: Dezember 2021). 2. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [published online ahead of print, 2021 June 4]. *Lancet*. 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00592-4. 3. 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. wirts. Bestand.: 1 Durchstechfl. m. 5/25 ml Konzentrat enth. 100/500 mg Isatuximab, entspr. 20 mg/ml. **Sonst. Bestandt.:** Sucrose, 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. **Immunsystem:** Gelegentl.: anaphyl. Reaktionen. **Stoffw. u. Ernähr.-stör.:** Häufig; vermind. Appetit. **Herz:** Häufig; Vorhofflimmern. **Atemw., Brust., Mediast.:** Sehr häufig; Dyspnoe. **GIT:** Sehr häufig; Diarrhö, Übelk., Erbrechen. **Untersuchungen:** Häufig; Gewichtsabnahme. **Verletzt., 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. **Immunsystem:** Gelegentl.: anaphyl. Reaktionen. **Atemw., Brust., Mediast.:** Sehr häufig; Dyspnoe, Husten. **GIT:** Sehr häufig; Diarrhö, Erbrechen. **Allg. Erkr. u. Beschw. am Verabreichungsort:** Sehr häufig; Fatigue. **Verletzt., Vergift. u. durch Eingriffe bedingte Komplikat.:** Sehr häufig; infusionsbedingte Reaktion.

Verschreibungspflichtig.

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

Stand der Information: Dezember 2021

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

SARCLISA®
(isatuximab)

WIRKSAMKEIT ZÄHLT

TECENTRIQ® + nab-Paclitaxel

Bei PD-L1 IC-positivem mTNBC in der First-Line¹



Mehr als jede 3. Patientin lebt länger als 3 Jahre²

in der IMpassion130

TECENTRIQ®
atezolizumab



IC: tumorinfiltrierende Immunzellen, **mTNBC**: metastasiertes Triple-negatives Mammakarzinom, **PD-L1**: programmed cell death-ligand 1.
1 Aktuelle Fachinformation TECENTRIQ®. 2 Emens LA et al. ESMO 2020. LBA16. Oral presentation.

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. Bestandt.: Histidin, Essigsäure 99 %, Saccharose, 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 wird angew. in Komb. m. Bevacizumab, Paclitaxel u. Carboplatin bei erw. Pat. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierten NSCLC m. nicht-platteneithelialer 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 wird angew. in Komb. m. nab-Paclitaxel u. Carboplatin, zur Erstlinienbehandl. d. metastasierten NSCLC m. nicht-platteneithelialer Histologie b. erw. Pat., d. keine EGFR-Mutationen u. kein ALK-positives NSCLC haben. 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 od. ein ALK-positives NSCLC haben. 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-positives NSCLC sollten vor der Ther. mit Tecentriq zudem auch bereits entspr. zielgerichtete Ther. erhalten haben. **Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC):** Tecentriq wird angew. in Komb. m. Carboplatin u. Etoposid b. erw. Pat. zur Erstlinienbehandl. d. SCLC im fortgeschritt. Stadium. **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. **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. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. Atezolizumab od. e. d. o. g. sonst. Bestandt. **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, 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, nicht-infektiöse Zystitis. Komb.-therapie: Lungeninfekt., Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, periphere Neuropathie, Kopfschm., Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, 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: Dezember 2021

- Progress der Erkrankung nach PCWG3-Kriterien (≤ 6 Monate vor Screening), mind. eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:
 - PSA-Progress: ≥ 2 erhöhte PSA-Messwerte (Intervall zwischen den Messungen ≥ 1 Woche). Der PSA-Wert sollte beim Screening ≥ 2 ng/ml sein

- Radiographischer Progress einer Metastasierung des Weichteilgewebes gemäß RECIST 1.1-Kriterien
- Progress einer Knochenmetastasierung (≥ 2 neue Läsionen)

Ausschlusskriterien

- Vorangegangene aktive maligne Erkrankungen in den letzten 3 Jahren

mit Ausnahme von lokalen, heilbaren Krebserkrankungen, die erfolgreich behandelt wurden

- Aktive Hirnmetastasen
- Zeitraum geringer als 1 Jahr nach Behandlung einer ≥ Grad-2-Toxizität durch Bestrahlung des Beckens (z.B. strahleninduzierte Enteropathie)
- Patienten mit aktiver, bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung
- Systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg Prednison täglich) u.a. Immunsuppressiva innerhalb von 14 Tagen vor Beginn mit Studienmedikation
- Bekannte HIV-Infektion oder AIDS
- Vorherige Therapie mit CI

Leiter der klinischen Studie (LKP) in Deutschland ist Prof. Dr. Martin Bögemann; 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 und mit zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Sponsor der Studie ist die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München. Die Studie ist unter der Nummer **NCT04100018** bei clinicaltrials.gov registriert.

Weitere Details zur Studie unter www.med4u.org/22018

Ort	Kontaktdaten
Bonn	Prof. Dr. Jörg Ellinger, Tel.: 0228/287-14249, E-Mail: joerg.ellinger@ukbonn.de
Dresden	Prof. Dr. Christian Thomas, Tel.: 0351/458-4425, E-Mail: christian.thomas@uniklinikum-dresden.de
Düsseldorf	Prof. Dr. Günter Niegisch, Tel.: 0211/81-18110, E-Mail: diem@med.uni-duesseldorf.de
Emmendingen	Prof. Dr. Stefan Carl, Tel.: 07641/6364, E-Mail: praxis@urologie-emmendingen.de
Erlangen	Prof. Dr. Peter Goebell, Tel.: 09131/822-3178, E-Mail: peter.goebell@uk-erlangen.de
Frankfurt/Main	Dr. Severine Banek, Tel.: 069/7601-80072, E-Mail: Severine.Banek@kgu.de
Hamburg	Prof. Dr. Gunhild von Amsberg, Tel.: 040/7410-57774, E-Mail: g.von-amsberg@uke.de
Hamburg	Prof. Dr. Christian Wülfing, Tel.: 040/181881-1660, E-Mail: c.wuelfing@asklepios.com
Heidelberg	Dr. Stefanie Zschäbitz, Tel.: 06221/56-8819, E-Mail: stefanie.zschaebitz@med.uni-heidelberg.de
Koblenz	Dr. Christoph Lutz, Tel.: 0261/30493-0, E-Mail: info@onkologie-koblenz.de
Linz	Dr. Wolfgang Loidl, Tel.: 0043+(0)732/7676-4600, E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at
Magdeburg	Prof. Dr. Martin Schostak, Tel.: 0391/67-15036, E-Mail: martin.schostak@med.ovgu.de
Marburg	Dr. Hendrik Heers, Tel.: 06421/58-62479, E-Mail: heers@med.uni-marburg.de
München	Prof. Dr. Margitta Retz, Tel.: 089/4140-5534, E-Mail: margitta.retz@lrz.tu-muenchen.de
Münster	Prof. Dr. Martin Bögemann, Tel.: 0251/83-49646, E-Mail: martin.boegemann@ukmuenster.de
Nürtingen	Prof. Dr. Tilman Todenhöfer, Tel.: 0170/3809223, E-Mail: praxis@studienurologie.de
Tübingen	Prof. Dr. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-80349, E-Mail: jens.bedke@med.uni-tuebingen.de
Salzburg	Dr. Thomas Kunit, Tel.: 0043+(0)5/7255-27444, E-Mail: t.kunit@salk.at
Wien Barmherzige Brüder	Freigabe zur Nennung der Kontaktdaten liegt nicht vor
Wien Uni	Freigabe zur Nennung der Kontaktdaten liegt nicht vor

Tab. 1: Teilnehmende Studienzentren.



Erstlinientherapie des fortgeschrittenen ccRCC

H. Rexer¹, Prof. Dr. J. Bedke², Prof. Dr. J. Busch³.

Eine offene, randomisierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab (MK-3475) in Kombination mit Belzutifan (MK-6482) und Lenvatinib (MK-7902) oder MK-1308A in Kombination mit Lenvatinib gegenüber Pembrolizumab und Lenvatinib als Erstlinienbehandlung bei Teilnehmern mit fortgeschrittenem Klarzellkarzinom der Nierenzellen (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) (HIF-012) – AN 54/21 der AUO.

Für die Therapie des lokal fortgeschrittenen ccRCC empfehlen die Leitlinien derzeit in allen Risikogruppen eine Kombinationstherapie, die einen Checkpoint-Inhibitor (CI) enthält, meist in Kombination mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Für die Hinzunahme eines sog. Hypoxie-induzierten Faktors (HIF) 2-alpha-Inhibitors in dieser Situation liegen noch nicht genügend Daten vor. In der vorliegenden Studie soll deshalb die Kombination mit dem HIF-Inhibitor Belzutifan geprüft werden. Gleichzeitig wird die Kombination von 2 CI mit einem TKI in einem 3. Studien-Arm geprüft.

Dazu werden die Patienten 1:1:1 in 3 Therapie-Arme randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgt hierbei nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. RoW) und IMDC (günstig vs. intermediär vs. schlecht).

In Arm A (Prüf-Arm 1) erhalten die Patienten eine Kombinationstherapie aus Pembrolizumab (400 mg), Lenvatinib (20 mg) und Belzutifan (120 mg). Pembrolizumab wird alle 6 Wochen i.v.

verabreicht, während Belzutifan und Lenvatinib 1x täglich oral eingenommen werden.

In Arm B (Prüf-Arm 2) wird eine Kombination aus Pembrolizumab (400 mg) und Quavonlimab, einem Anti-CTLA-4-Antikörper, (25 mg) und Lenvatinib (20 mg) verabreicht. Pembrolizumab und Quavonlimab werden alle 6 Wochen i.v. gegeben, während Lenvatinib täglich oral eingenommen wird.

In Arm C (Kontrolle) werden die Patienten mit einer Kombination von 400 mg Pembrolizumab und 20 mg Lenvatinib behandelt, auch hier wird Pembrolizumab alle 6 Wochen i.v. verabreicht, während Lenvatinib täglich gegeben wird.

In allen Armen wird die Therapie bis zu 18 Zyklen bzw. ca. 2 Jahren fortgeführt.

Primäre Ziele der Studie sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). Als sekundäre Ziele werden Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie untersucht.

In diese internationale Studie sollen 1.431 Patienten eingebracht werden. In Deutschland nehmen 3 Zentren an der Studie teil (Abb. 1). Für Patientenzuweisungen nehmen Sie bitte direkt Kontakt mit einem nahegelegenen Zentrum auf (Tab. 1). Im Folgenden ist eine Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien gelistet, anhand derer die prinzipielle Eignung der Patienten für den Studieneinschluss festgestellt werden kann.

Einschlusskriterien

- Histologischer Nachweis eines ccRCC
- Keine systemische Vortherapie des fortgeschrittenen ccRCC



Abb. 1: Studienzentren in Deutschland.

- Adäquate Organfunktion
- Adäquat kontrollierter Blutdruck (ggf. unter Medikation)

Ausschlusskriterien

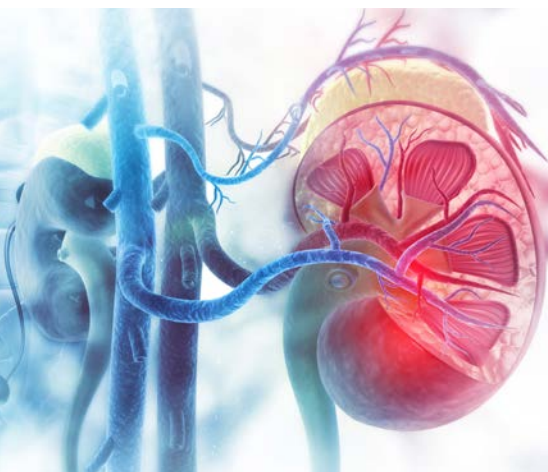
- Bekannte maligne Zweiterkrankung, progredient oder aktiv behandelt in den letzten 3 Jahren
- Bekannte Metastasierung des ZNS und/oder karzinomatöse Meningitis
- Vorherige Radiatio innerhalb von 2 Wochen vor erster Studienintervention
- Vorherige Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor erster Studienmedikation

Leiter der klinischen Studie (LKP) in Deutschland 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

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

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

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



und Behörden und mit zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Sponsor der Studie ist die MSD SHARP & DOHME GmbH, Haar. Die Studie ist unter der Nummer NCT04736706 bei clinicaltrials.gov registriert.

Weitere Details zur Studie unter www.med4u.org/22019

Stadt	Kontaktdaten
Berlin	PD Dr. Maria de Santis, Tel.: 030/8445-2575, E-Mail: maria.de-santis@charite.de
Schwerin	Prof. Dr. Chris Protzel, Tel.: 0385/520-2120, E-Mail: Chris.Protzel@helios-gesundheit.de
Tübingen	Prof. Dr. Jens Bedke, Tel.: 07071/29-80349, E-Mail: jens.bedke@med.uni-tuebingen.de

Tab. 1: Teilnehmende Studienzentren.

STUDIES OF SPECIAL INTEREST

BREAKWATER: Erstlinientherapie-Studie beim mCRC

Mit dieser open-label, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie soll untersucht werden, ob Encorafenib + Cetuximab (EC) allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie die klinischen Ergebnisse im Vergleich zur derzeitigen Standard-of-Care (SOC)-Chemotherapie bei Patient:innen mit zuvor unbehandeltem BRAF V600E-mutierten metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) in der Erstlinienbehandlung verbessern kann. Etwa 870 Patient:innen werden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, um EC (Arm A), EC + Chemotherapie (FOLFOX) (Arm B) oder SOC-Chemotherapie (Kontrollarm C) zu erhalten, mit etwa 290 Teilnehmer:innen pro Arm. Die in Arm A randomisierten Patient:innen erhalten Encorafenib + Cetuximab. Patient:innen, die in Arm B randomisiert werden, erhalten Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6. Der Kontrollarm besteht nach Wahl des Prüfers/der Prüferin aus mFOLFOX6 +/- Bevacizumab, FOLFOXIRI +/- Bevacizumab oder CAPOX +/- Bevacizumab. Die Patient:innen erhalten die Therapie bis zu inakzeptablen Toxizitäten, Progress oder Tod. Nach Beendigung der Studientherapie werden die Patient:innen im Follow-up weiter verfolgt. Der primäre Endpunkt dieser Phase-III-Studie ist der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) von Arm A vs. Kontrollarm C und von Arm B mit dem Kontrollarm C. Die Studie findet an 274 Studienorten in den USA, Australien, Europa, Asien und Afrika statt.

Details zur Studie auf www.med4u.org/22527 (EudraCT: 2020-001288-99)

LEAP-015: Firstline-Studie beim fortgeschrittenen/metastasierten gastroösophagealen Adenokarzinom

Bei LEAP-015 handelt es sich um eine randomisierte globale open-label Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib (E7080/MK-7902) + Pembrolizumab (MK-3475) + Chemotherapie im Vergleich zur Standardtherapie als Erstlinienintervention bei Patient:innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem gastroösophagealen Adenokarzinom. In dieser Studie wird die potenziell synergistische Kombination von Lenvatinib (8 mg Induktion, danach 20 mg tägl. p.o. als Erhaltung) und Pembrolizumab (400 mg i.v. q6w) in Kombination mit Chemotherapie (FOLFOX x6 oder CAPOX x3) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab (400 mg q6w) + Lenvatinib (20 mg p.o. qd) mit den Standard-of-care (SOC)-Chemotherapien (FOLFOX oder CAPOX) verglichen. Insgesamt sollen in die globale Studie 790 Patient:innen eingeschlossen werden mit den ko-primären Endpunkten Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS). Die Lebensqualität wird mit dem EORTC-QLQ-C30 und dem -STO22 erhoben. In der Hauptstudie wird die 1:1-Randomisierung nach Region (Ostasien, Nordamerika + Westeuropa vs. Rest der Welt), ECOG-Performance-Status (0, 1) und beabsichtigter Chemotherapie (CAPOX, mFOLFOX6) stratifiziert.

Details zur Studie auf www.med4u.org/20426 (NCT04662710)

Institut für Klinisch-Onkologische Forschung (IKF) • Prof. Dr. Salah-Eddin Al-Batran • UCT – Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt • Krankenhaus Nordwest gGmbH • Steinbacher Hohl 2-26 • 60488 Frankfurt/Main
Tel.: 069/7601-4420 • E-Mail: info.ikf@khnw.de • <http://www.ikf-nordwest.de/home.html>

c-Met+ NSCLC: Phase-II-Studie mit Telisotuzumab Vedotin bei vorbehandelten Patient:innen

Für Patient:innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), das c-Met überexprimiert (c-Met+), gibt es noch keine zugelassene zielgerichtete Therapie. Eine offene, einarmige Phase-II-Studie untersucht bei vorbehandelten c-Met+ NSCLC-Patient:innen die Wirksamkeit und Sicherheit von Telisotuzumab Vedotin, einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), bei dem an einen Anti-c-Met-Antikörper der Tubulin-Inhibitor MMAE gekoppelt ist.

In die Studie sollen weltweit 320 Patient:innen eingeschlossen werden. In Deutschland rekrutieren ca. 10 Kliniken für diese Studie. Die Patient:innen erhalten Telisotuzumab Vedotin 1,9 mg/kg i.v. alle 14 Tage. Stratifiziert wird anhand des EGFR-Mutationsstatus. Die Patient:innen werden dann nach dem Grad der c-Met-Expression einer der folgenden Subgruppen zugeteilt: intermediate (Färbung auf $\geq 25\%$ bis $< 50\%$ der Tumorzellen mit einer Intensität von 3+) oder high (Färbung auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen mit einer Intensität von 3+). Primärer Endpunkt ist die Gesamtansprechrate (ORR). Sekundäre Endpunkte sind die Dauer des Ansprechens (DoR), die Krankheitskontrollrate (DCR), progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Im Folgenden sind einige Ein- und Ausschlusskriterien aufgelistet, um die prinzipielle Eignung von Patient:innen für einen Studieneinschluss zu prüfen.

Einschlusskriterien

- Histologisch bestätigtes nicht-squamöses NSCLC mit bekanntem EGFR-Status (Wildtyp oder mutiert). Patient:innen mit anderen

Mutationen können ebenfalls teilnehmen, sofern der EGFR-Status bekannt ist und alle anderen Teilnahmekriterien erfüllt sind

- lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC
- c-Met überexprimierendes NSCLC (mittels IHC an Archiv- oder frischem Tumormaterial in einem vom Sponsor benannten Labor bestimmt)
- ≤ 2 Linien einer vorherigen systemischen Therapie (einschließlich nicht mehr als eine Linie einer systemischen zytotoxischen Chemotherapie) im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Mehrere Tyrosinkinase-Inhibitor-Linien, die gegen dieselbe Genalteration gerichtet sind, zählen hier als eine Therapielinie
- Alter ≥ 18 Jahre
- ECOG-Performance-Status 0-1

Ausschlusskriterien

- vorherige Therapie mit Anti-c-Met-Antikörpern
- ZNS-Metastasen, außer nach definitiver Therapie wie OP oder Radiotherapie
- bestehende, klinisch bedeutsame unerwünschte Ereignisse \geq Grad 2

aus einer früheren Krebstherapie, außer Alopezie oder Anämie

- größere Operation innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis
- Interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis in der Vorgeschichte, die eine Behandlung mit systemischen Steroiden erforderte, oder Anzeichen einer aktiven interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonitis
- Lebendimpfung innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis
- Bekannte aktive SARS-CoV-2-Infektion
- Anzeichen einer Lungenfibrose bei der bildgebenden Untersuchung 3 Monate vor der geplanten ersten Dosis
- Strahlentherapie der Lunge in den letzten 6 Monaten vor der ersten Dosis

Sponsor der Studie ist AbbVie. Die Studie ist unter der Nummer **NCT03539536** bei www.clinicaltrials.gov registriert.

Weitere Details zur Studie unter: www.med4u.org/22576



STELLEN SIE IHRE STUDIE VOR

In **JOURNAL ONKOLOGIE** finden Sie in jeder Ausgabe ausgewählte rekrutierende Studien. Neben Design, Methodik und Rationale werden Ein- sowie Ausschlusskriterien vorgestellt. Ärzt:innen können so die mögliche Eignung ihrer Patient:innen zum Einschluss in diese Studie beurteilen und/oder mit dem/der Studienleiter:in diesbezüglich Kontakt aufnehmen.

Sind Sie selbst Prüfärzt:in/Leiter:in einer interessanten Studie? Rekrutiert möglicherweise ein Arm schlechter, weil nicht genügend dafür in Frage kommende Patient:innen vorstellig werden?

Schreiben Sie uns eine E-Mail* (studien@journalonko.de) mit den erforderlichen Angaben und nutzen Sie den Multiplikator-Effekt!

*Die Redaktion behält sich die Prüfung/Bearbeitung der Vorschläge vor.

Congress Presidents

Andreas du Bois, Jonathan Ledermann, Sherko Kümmel, Peter Schmid,
Nadia Harbeck, Sven Mahner, Jalid Sehoul, Marion Kiechle

8/9 JULY
2022
MUNICH
Germany

GLOBAL ACADEMY of WOMEN'S CANCER

EUROPEAN
HYBRID MEETING

Simply the Best Education
you can get

Keynote Lectures
Debates
Speakers Corner
Meet the Professor
Panel Discussions
Cutting Edge Topics

Congress Destination und Venue

HILTON MUNICH PARK

Am Tucherpark 7 · 80538 Munich, Germany
Phone: +49 (0)89 3845 0 · Fax: +49 (0)89 3845 2588
E-Mail: info.munich@hilton.com
www.munich-park.hilton.com

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

During the 1.5-day meeting in Munich, the latest results and treatment strategies will be summarized, discussed and presented by international experts. The interactive congress offers a comprehensive overview of all new developments in breast and gynecological cancers, which account for 50% of all cancers in women, as well as direct exchange with the world's leading experts in these fields. The aim is to present the latest scientific findings in practical recommendations for everyday clinical practice.

THE GLOBAL ACADEMY OF WOMEN'S CANCER – EUROPEAN HYBRID MEETING 2022
IS SUPPORTED BY



Berufsverband Niedergelassener und
ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen
in Deutschland e.V.



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER



www.global-academy-of-womens-cancer.org

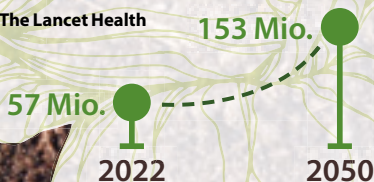
NETZFUNDE

MEDIZIN & FAKTEN

*Zukünftig mehr
Demenz-Fälle?*

In den kommenden **3 Jahrzehnten** werden sich weltweit die Fälle von **Demenz verdreifachen** – zu dieser Prognose kommt eine Studie, die in „The Lancet Public Health“ veröffentlicht wurde. Ihr zufolge könnte die Zahl der Demenz-Kranken von aktuell **57 Millionen** auf **153 Millionen** im Jahr **2050** steigen. Hauptrisikofaktoren sind: Rauchen, Adipositas, Hyperglykämie und niedrige Bildung.

Quelle: The Lancet Health



*Wachsendes
Gesundheitsbewusstsein
der Generation Z*

Obwohl die Psyche der **unter 30-Jährigen** seit der Pandemie leidet, kümmern sich die meisten mehr um ihre physische Gesundheit. **57% achten** im Alltag ganz **bewusst auf ihre Gesundheit**: wenig Fastfood, rückenfreundliche Bürostühle und Online-Sport-Tutorials gehören ganz selbstverständlich zum Leben.

Quelle: pronova BKK

57% GESUNDHEITSBEWUSST

*Corona: Berufstätige
Mütter stark belastet*

Vor allem berufstätige Mütter hatten mit den Kita- und Schulschließungen während der ersten Corona-Welle zu kämpfen: Für **beschäftigte Frauen** mit Kindern bis 12 Jahren stieg die für Job, Pendeln, Kinderbetreuung und Haushalt aufgewendete Zeit im Frühjahr 2020 um **8 Stunden** pro Woche, für **Väter** um nur **3 Stunden**, wie das Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung der Bundesagentur für Arbeit in einer Umfrage ermittelte.

Quelle: Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung der Bundesagentur für Arbeit

+3

MÄNNER

+8

FRAUEN

ZEITAUFWAND
IN STUNDEN

Neue zeitlich begrenzte Therapieoptionen bei der CLL

Ein sehr häufig und intensiv diskutiertes Thema ist momentan die MRD(measurable residual disease)-gesteuerte zeitlich begrenzte Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Hierzu wurde auf dem Kongress der American Society of Hematology (ASH) 2021 eine Reihe von Studien präsentiert, über die Prof. Dr. Martin Trepel, Augsburg, berichtete.

Ibrutinib bei CLL unabhängig von TP53-Mutation wirksam

In der Erstlinientherapie der CLL ist Ibrutinib häufig die bevorzugte Therapieoption, sagte Trepel. Die Langzeitergebnisse der Alliance A041202-Studie [1], die auf der ASH-Jahrestagung vorgestellt wurden, zeigen einen anhaltenden Vorteil eines Ibrutinib-basierten Regimes im Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie mit Bendamustin + Rituximab bei älteren Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL. Der Vorteil von Ibrutinib war unabhängig von einer TP53-Mutation, während bei Bendamustin eine starke Abhängigkeit bestand.

Mit Venetoclax ist zeitlich begrenzte Ibrutinib-Therapie möglich

Ein Wermutstropfen ist Trepel zufolge allerdings, dass es sich bei der Behandlung mit Ibrutinib um eine Dauertherapie handelt. Die Möglichkeit einer zeitlich begrenzten Therapie eröffnet die Kombination von Ibrutinib mit Venetoclax, da die beiden Substanzen an unterschiedlichen Zielstrukturen angreifen und synergistisch wirken: Ibrutinib blockiert die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) und hemmt die Survival-Signale der CLL-Zelle. Dadurch lösen sich die CLL-Zellen aus dem Stroma und werden besser angreifbar, erklärte Trepel. Venetoclax hemmt gleichzeitig das proapoptotische Signal über die Anlagerung an Bcl-2 und tötet die durch Ibrutinib fragiler gewordenen Zellen ab. Die Wirkung dieses synergistischen Ansatzes wurde in der Phase-III-Studie GLOW [2] untersucht.

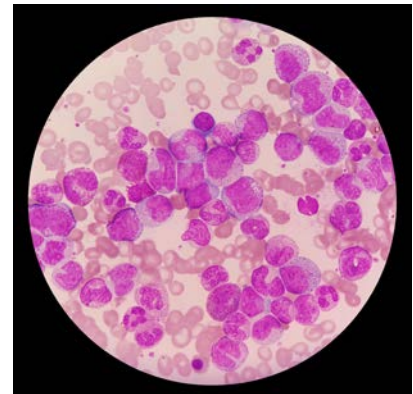
Ibrutinib + Venetoclax bieten bei CLL anhaltende Vorteile im PFS

In die GLOW-Studie [2] waren 211 ältere Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL eingeschlossen, die 1:1 randomisiert wurden. Sie erhielten entweder eine zeitlich begrenzte Therapie

mit Ibrutinib + Venetoclax (3 Zyklen Ibrutinib gefolgt von 12 Zyklen Ibrutinib + Venetoclax) oder Chlorambucil + Obinutuzumab. Es zeigte sich ein anhaltender Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) durch Ibrutinib + Venetoclax. Die PFS-Rate nach 30 Monaten betrug 80,5% vs. 35,8% mit Chlorambucil + Obinutuzumab (HR=0,212; $p<0,0001$). Die Rate der nicht nachweisbaren MRD ($uMRD < 10^{-4}$) im Knochenmark (BM) und peripheren Blut (PB) war mit Ibrutinib + Venetoclax signifikant höher als mit Chlorambucil + Obinutuzumab (BM: 51,9% vs. 17,1%; $p<0,0001$; PB: 54,7% vs. 39,0%). Somit erwies sich wie bei der Chemoimmuntherapie auch bei Ibrutinib die MRD-Negativität als prognostischer Marker für das PFS.

MRD-gesteuerte Ibrutinib + Venetoclax-Therapie sinnvoll

Die Option einer MRD-gesteuerten – und damit zeitlich begrenzten – Therapie mit Ibrutinib + Venetoclax in der Erstlinie untersuchte die Phase-II-Studie CAPTIVATE [3]. Verglichen wurde eine MRD-gesteuerte mit einer zeitlich begrenzten Therapie. Im MRD-Arm ($n=164$) erhielten die Patient:innen 3 Zyklen Ibrutinib als lead-in, gefolgt von 12 Zyklen Ibrutinib + Venetoclax. Patient:innen mit $uMRD$ wurden dann 1:1 zu Placebo oder Ibrutinib randomisiert, Patient:innen mit nachweisbarer MRD 1:1 zu Ibrutinib oder Ibrutinib + Venetoclax. Patient:innen im „fixed duration“-Arm ($n=159$) erhielten 3 Zyklen Ibrutinib als lead-in, dann 12 Zyklen Ibrutinib + Venetoclax. Im MRD-Arm lag das 3-Jahres-PFS in allen 4 randomisierten Armen über 95% ($uMRD$: Ibrutinib 100%, Placebo 95,3%; nachweisbare MRD: Ibrutinib 96,7%, Ibrutinib + Venetoclax 96,7%). „In allen 4 Studien-Armen konnte mit Ibrutinib + Venetoclax somit ein anhaltendes PFS erzielt werden, und daher ist die



MRD-gesteuerte zeitlimitierte Therapie ein sinnvolles Konzept“, sagte Trepel.

Bester End-Zeitpunkt der MRD-gesteuerten Therapie noch unklar

In der Kohorte, die keine MRD-Negativität erreicht hatte, konnte durch die Weiterbehandlung noch eine MRD-Negativität erzielt werden. Unklar sei noch, wann im initial MRD-positiven Arm die Therapie abgesetzt werden sollte. Frühe Daten aus dieser Studie würden laut Trepel zeigen: Wenn man bei MRD-Negativität die Therapie absetzt, könnte bei erneutem Nachweis von MRD durch die Wiederaufnahme der Behandlung schnell an den Therapieerfolg angeknüpft werden.

MRD-gesteuerte Therapie auch bei r/r CLL empfehlenswert

Die Phase-II-Studie VISION HO141 [4] untersuchte den gleichen Ansatz in der rezidierten/refraktären (r/r) Situation. Patient:innen mit r/r CLL erhielten eine Induktionstherapie mit Ibrutinib + Venetoclax über 15 Monate. Patient:innen mit $uMRD$ wurden 1:2 randomisiert in einen Erhaltungsarm mit Ibrutinib oder einen Beobachtungsarm. Bei Auftreten einer Progression oder nachweisbarer MRD wurde die Therapie mit Ibrutinib + Venetoclax wieder aufgenommen. Die MRD-gesteuerte zeitlich begrenzte

Therapie mit Ibrutinib +Venetoclax bei r/r CLL erwies sich als machbar – ohne einen Nachteil im PFS oder Gesamtüberleben (OS) oder einer verkürzten Zeit bis zur nächsten Therapie. Nach Wiederbeginn der Therapie wegen positiver MRD erreichten die Patient:innen erneut eine CR. Deshalb kann, Trepel zufolge, die MRD-gesteuerte Therapie bei r/r CLL empfohlen werden.

Zielgerichtete Ansätze bei CLL verbessern Komplettremissionen

Die ebenfalls auf dem ASH vorgestellte CLL13-Studie verglich 4 zeitlich begrenzte Kombinationen [5]. 926 Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL wurden 1:1:1:1 randomisiert

zu FCR (Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab) oder BR (Bendamustin, Rituximab), RVe (Venetoclax, Rituximab), GVe (Obinutuzumab, Venetoclax), GIVe (Obinutuzumab, Ibrutinib, Venetoclax). Durch die zielgerichteten Ansätze konnten die kompletten Remissionen deutlich verbessert werden. Bezüglich der uMRD erwiesen sich GVe und GIVe der Chemoimmuntherapie (FCR/BR) als überlegen (uMRD in PB: 86,5% vs. 52,9%; BM: 92,2% vs. 52,0%; $p < 0,0001$). GIVe war besser als GVe (92,2% vs. 86,5%; $p < 0,0001$). RVe war gegenüber Chemoimmuntherapie nicht überlegen (57,0% vs. 52,0%; $p = 0,317$). Die PFS-Interimsanalyse wird im ersten Quartal 2022 erwartet.

Deshalb sei es laut Trepel für die Neudefinition eines Behandlungsstandards noch zu früh.

Dr. rer. nat. Anita Schweiger

Quelle: Post-ASH-Update „Neues zur Therapie maligner hämatologischer Erkrankungen“, 01.02.2022; Veranstalter: Janssen

1. Woyach JA et al. ASH 2021, Abstr. 639.
2. Munir T et al., ASH 2021, Abstr. 70.
3. Ghia P et al. ASH 2021, Abstr. 68.
4. Niemann CU et al. ASH 2021, Abstr. 69.
5. Eichhorst B et al. ASH 2021, Abstr.71.

ALK+ NSCLC: Besseres intrakranielles Ansprechen mit TKI der 3. Generation

Die Einführung der Anaplastische Lymphomkinase-Tyrosinkinase-Inhibitoren (ALK-TKI) vor 10 Jahren hat die Prognose von Patient:innen mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven (ALK+) nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) schlagartig verbessert. Bei den meisten Patient:innen kann damit heute eine Überlebensdauer von > 5 Jahren erreicht werden. Mit Lorlatinib steht ein ALK-TKI der 3. Generation zur Verfügung, der über eine hohe Effektivität bei der ZNS-Metastasierung und bei sekundären ALK-Resistenzmutationen verfügt, sodass jetzt eine Erstlinien-Zulassung erfolgte.

64

ALK-Translokationen gehören zu den häufigsten Treibermutationen beim NSCLC. Bis zu 7% der nicht-kleinzelligen Adenokarzinome weisen Translokationen auf, die das ALK-Gen betreffen. Solche ALK-Translokationen finden sich am häufigsten bei Patient:innen, die jünger sind und die wenig oder nie geraucht haben. Beim ALK+ NSCLC sind Hirnmetastasen häufig. Solche finden sich bei Diagnosestellung bei bis zu 40% und im weiteren Krankheitsverlauf sogar bei bis zu 80%. „Mit zunehmender Lebenszeit ist auch die Inzidenz von ZNS-Metastasen gestiegen“, erklärte PD Dr. Nikolaj Frost, Berlin.

Lorlatinib vs. Crizotinib

Im Rahmen der offenen randomisierten Phase-III-Studie CROWN wurde Lorlatinib, ein ALK-Inhibitor der 3. Generation, mit Crizotinib bei 296 Patient:innen mit einem ALK+ fortgeschrittenen bzw. metastasierten NSCLC verglichen, wobei auch Patient:innen mit ZNS-Metastasen eingeschlossen wurden.

Lorlatinib senkt Progressionsrisiko

Durch Lorlatinib wurde das Progressionsrisiko im Vergleich zu Crizotinib um 72% gesenkt. Die PFS-Rate nach 12 Monaten stieg von 39% auf 78%, wobei das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) unter Lorlatinib noch nicht erreicht war und bei Crizotinib 9,3 Monate betrug. Der PFS-Vorteil fand sich über alle Subgruppen hinweg. Auch konnten unter Lorlatinib signifikant weniger ZNS-Progressionen dokumentiert werden. Nach 12 Monaten waren in der Lorlatinib-Gruppe noch 96% der Patient:innen ohne ZNS-Progression, unter Crizotinib waren es nur 60%. Die mediane Zeit bis zur ZNS-Progression war bei Lorlatinib noch nicht erreicht und betrug unter Crizotinib 16,6 Monate.

Signifikant höhere intrakranielle Ansprechrate unter Lorlatinib

Die objektive Ansprechrate (ORR) lag in der Lorlatinib-Gruppe bei 76%, wobei 3% ein komplettes Ansprechen

(CR) zeigten. Bei Crizotinib betrug die ORR 58%, ein CR konnte bei keiner Patientin/keinem Patienten dokumentiert werden. Was die intrakranielle Ansprechrate betrifft, so betrug diese bei Lorlatinib 82% vs. 23% unter Crizotinib. „Auch wurde von den Patient:innen eine bessere Lebensqualität unter Lorlatinib angegeben“, so Frost. Das Sicherheitsprofil war handhabbar, wobei Störungen des Fettstoffwechsels im Vordergrund standen. Die Wirksamkeit war unabhängig von einer notwendigen Dosisreduktion.

Dr. Peter Stiefelhagen

Quelle: Fachpressekonferenz „Update Lorviqua® (Lorlatinib): Stark auf der ganzen Linie – mit dem TKI der 3. Generation beim fortgeschrittenen ALK+ NSCLC“; 02.03.2022; Veranstalter: Pfizer

WENN IHRE PATIENTIN MIT FORTGESCHRITTEDEM OVIARIALKARZINOM AUF DIE PLATIN-BASIERTE CHEMOTHERAPIE ANSPRICHT

DANN
IST **ZEJULA**
IHRE THERAPIEOPTION

ZUGELASSEN ALS 1L-ERHALTUNGSTHERAPIE, UNABHÄNGIG VOM BIOMARKERSTATUS¹

Die einzige PARP-Inhibitor Monotherapie mit 1x täglicher oraler Gabe, zugelassen bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit Platin-Ansprechen, unabhängig vom Biomarkerstatus.¹⁻³

Mehr Informationen unter
www.zejula.de



Anwendungsgebiet in der Erstlinie: ZEJULA ist als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom zugelassen, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.¹

Ergebnisse der PRIMA-Studie: **Gesamtpopulation:** medianes PFS von 13,8 Monaten mit ZEJULA vs. 8,2 Monate mit Placebo (HR 0,62; 95%-KI: 0,50-0,76; p < 0,0001). **HRd-Population:** medianes PFS von 21,9 Monaten mit ZEJULA vs. 10,4 Monate mit Placebo (HR 0,43; 95%-KI: 0,31-0,59; p < 0,0001). PRIMA war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von ZEJULA bei Patientinnen untersuchte, die auf eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie angesprochen hatten.^{1,4}

ZeJula 100 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Niraparib (als Tosilat 1 H₂O) **Zusammensetzung:** Magnesiumstearat, Lactose-H₂O, Titandioxid, Gelatine, Brillantblau FCF, Erythrosin, Tartrazin, Schellack, Propylenglycol, KOH, Eisen(II,III)-oxid, NaOH, Povidon. **Anwendungsgebiete:** ZeJula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben. ZeJula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. Niraparib oder einen d. sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft, Stillen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Appetit vermindert, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Palpitationen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Ermüdung, Asthenie; *Häufig:* Bronchitis, Konjunktivitis, Leukopenie, Hypokaliämie, Angst, Depression, kognitive Beeinträchtigung, Geschmacksstörung, Tachykardie, Epistaxis, Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis, Photosensitivität, Ausschlag, Myalgie, Ödem peripher, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt, Überempfindlichkeit; *Gelegentlich:* Panzytopenie, febrile Neutropenie, Pneumonitis, Verwirrheitszustand. *Selten:* Hypertensive Krise, Posteriores Reversibles Encephalopathie-Syndrom. **Warnhinweise:** Enthält Lactose und Tartrazin (E 102). Verschreibungspflichtig. **Stand:** Juli 2021. **GlaxoSmithKline GmbH & Co. kg, 80700 München.** <http://www.glaxosmithkline.de>

Während des ersten Monats der Behandlung wird ein einmal wöchentliches vollständiges Blutbild empfohlen, gefolgt von monatl. Kontrollen über die folgenden 10 Monate, danach in regelmäßigen Abständen. Wenn schwere und anhaltende hämatologische Toxizitäten auftreten, die sich nicht innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung zurückbilden, sollte die Behandlung mit ZeJula beendet werden. Antikoagulantien und Arzneimittel, die die Thrombozytenzahl vermindern, sollen mit Vorsicht eingesetzt werden. **MDS/AML:** bei Diagnose sollte die Therapie mit ZeJula abgebrochen werden. **Hypertonie:** sollte medikamentös behandelt werden, bei nicht ausreichender Kontrolle sollte die Behandlung mit ZeJula beendet werden. Wöchentliche Kontrollen des Blutdrucks für die ersten zwei Monate, gegebenenfalls auch durch Patientin. **Schwangerschaft:** ZeJula sollte während einer Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Das gilt auch für Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit ZeJula und für 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis keine sichere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden möchten. Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

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 Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de zu melden.

Weitere Informationen über das Arzneimittel:

Dosierung und Art der Anwendung: **Dosierung:** Bei Erstlinienpatientinnen: Die empfohlene Anfangsdosis von ZeJula ist 200 mg, einmal täglich. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥ 77 kg und Thrombozytenausgangswerten $\geq 150.000/\mu\text{L}$ beträgt die empfohlene Anfangsdosis von ZeJula jedoch 300 mg, einmal täglich. Bei Rezidiv ivpatientinnen: Die Anfangsdosis beträgt 300 mg pro Tag. Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von weniger als 58 kg kann eine Anfangsdosis von 200 mg erwogen werden. Bei moderater Leberbeeinträchtigung liegt die Startdosis pauschal bei 200 mg. Patientinnen sollten aufgefordert werden ihre Dosis jeden Tag zur etwa gleichen Tageszeit einzunehmen. Es wird empfohlen die Behandlung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten von nicht tolerierbaren Toxizitäten fortzuführen. **Dosisreduktionen:** können auf Grundlage von Nebenwirkungen vorgenommen werden. **Weitere Warnhinweise laut Fachinformation:** Nicht untersucht und deshalb nicht empfohlen bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion, bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz und für Patientinnen mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der ECOG-Klassifikation. **Hämatologische Nebenwirkungen:**

Abkürzungen

FIGO, Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique); **HR,** Hazard Ratio; **HRd,** homologe Rekombination defizient; **KI,** Konfidenzintervall; **PARP,** Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase; **PFS,** progressionsfreies Überleben.

Literatur

1. ZEJULA Fachinformation, Stand Juli 2021.
2. Olaparib Fachinformation, Stand Februar 2021.
3. Rucaparib Fachinformation, Stand Januar 2021.
4. González-Martín, A. et al., *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 25, 2019, pp. 2391-2402.

Copyright © 2022 GlaxoSmithKline Unternehmensgruppe.

ZeJula ist eine eingetragene Marke der GlaxoSmithKline Unternehmensgruppe. www.zejula.de
PM-DE-NRP-ADVT-210004 (09-2021)

EFFEKTIV

&

BEWÄHRT

18,6
MONATE

Medianes Gesamt-
überleben bei Patienten
mit CR/CRp^{1**}

Jeder 6. Patient
erreichte eine CR/CRp¹⁺

Der einzige HMA
mit zugelassenem
5-Tagesregime*



Weitere Informationen
finden Sie unter
www.dacogen.de

DACOGEN[®] ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer Akuter Myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.

* pro 28-Tage-Zyklus; ** Post-hoc-Auswertung der Zulassungsstudie nach einem weiteren Jahr, im Vergleichsarm 21,2 Monate mOS für Therapy of Choice (p=0,13); + Post-hoc-Auswertung der Zulassungsstudie nach einem weiteren Jahr, im Vergleichsarm CR/CRp 7,8% für Therapy of Choice (p=0,001)

1. Tomczkowski J, et al. Adv Ther 2015;32:854–862.

Dacogen[®] 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Decitabin. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechfl. m. Pulver für e. Konzentrat. z. Herst. e. Infusionslsg. enth. 50 mg Decitabin. Sonst. Bestandt.: Kaliumdihydrogenphosphat (E340), Natriumhydroxid (E524), Salzsäure (zur pH-Einstellung). **Anw.geb.:** Bhdlg. erw. Pat. m. neu diagnostiz. de novo od. sekundär. akuter myeloischer Leukämie (AML) gem. WHO-Klassifikation, für die e. Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Decitabin od. e. d. sonst. Bestandt.; Stillzeit. **Nebenwirk.:** (*umfasst Ereign. m. letalem Ausgang). Pneumonie*, Harnwegsinfekt.*, alle and. Infekt. (viral, bakteriell, fungal)*, febril. Neutropenie*, Neutropenie*, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Hyperglykämie, Kopfschm., Epistaxis, Diarrhoe, Erbrechen, Übelk., anomale Leberfunkt., Pyrexie, sept. Schock*, Sepsis*, Sinusitis, Überempfindl. einschl. anaphylaktischer Reakt, Stomatitis, Hyperbilirubinämie, Panzytopenie*, Kardiomyopathie, akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndr.), interstit. Lungenerkr., Enterokolitis einschl. neutropen. Kolitis u. Typhlitis*, Differenzierungssyndrom. **Warnhinw.:** Arzneim. f. Kdr. unzugängl. aufbew.; zytotoxisch. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeut. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B 2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, D 41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 03/2021.

Mit Pegcetacoplan ist der erste C3-Inhibitor für die PNH zugelassen

Komplement-Inhibitoren befinden sich derzeit für unterschiedliche Erkrankungen in Entwicklung. Nun wurde mit Pegcetacoplan erstmals ein proximaler Komplement-Inhibitor für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) zugelassen. Er setzt am C3-Molekül an und kann bei Patient:innen angewendet werden, die trotz Behandlung mit einem terminalen C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.

Bei der PNH handelt es sich um eine seltene Bluterkrankung, bei der Erythrozyten nicht mehr gegen das permanent aktive Komplementsystem geschützt sind. Dadurch kommt es zu einer intravasalen Hämolyse mit hoher Morbidität und potenziell lebensbedrohlichen thrombembolischen Ereignissen.

Die bisherige Therapie mit den C5-Blockern Eculizumab oder Ravulizumab inhibiert die intravasale Hämolyse und führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität und nahezu Normalisierung der Lebenserwartung.

Allerdings benötigt ca. ein Drittel der Betroffenen weiterhin Bluttransfusionen, berichtete Dr. Britta Höchsmann, Ulm. Hauptursache ist eine extravasale Hämolyse, bedingt durch eine Beladung der Erythrozyten mit dem Komplementfaktor C3, wodurch die Erythrozyten durch Phagozyten und Makrophagen abgebaut werden.

PEGASUS-Studie: Pegcetacoplan bei anämischen PNH-Patient:innen

Bei Pegcetacoplan handelt es sich um ein synthetisches zyklisches Peptid, das C3 blockiert. Seine Wirksamkeit wurde in der PEGASUS-Studie nachgewiesen: Darin erhielten insgesamt 80 trotz Eculizumab-Therapie anämische PNH-Patient:innen in einer Run-in-Phase zunächst für 4 Wochen zusätzlich Pegcetacoplan. Im Anschluss wurden die Teilnehmer:innen auf eine Monotherapie mit entweder Eculizumab oder Pegcetacoplan für weitere 16 Wochen randomisiert.

Pegcetacoplan erhöht nachhaltig Hämoglobinwert

Wie Prof. Dr. Alexander Röth, Essen, ausführte, stieg der Hämoglobinwert (primärer Endpunkt) mit Beginn der Pegcetacoplan-Therapie während der Run-in-Phase ausgehend von einem Ausgangswert von 8,7 g/dl auf über 11,5 g/dl an und blieb auch unter Monotherapie mit der neuen Substanz über die gesamten 16 Wochen anhaltend auf dem erhöhten Niveau. Dagegen fiel er in der Gruppe, die mit Eculizumab weiterbehandelt wurde, wieder auf das Ausgangsniveau ab.

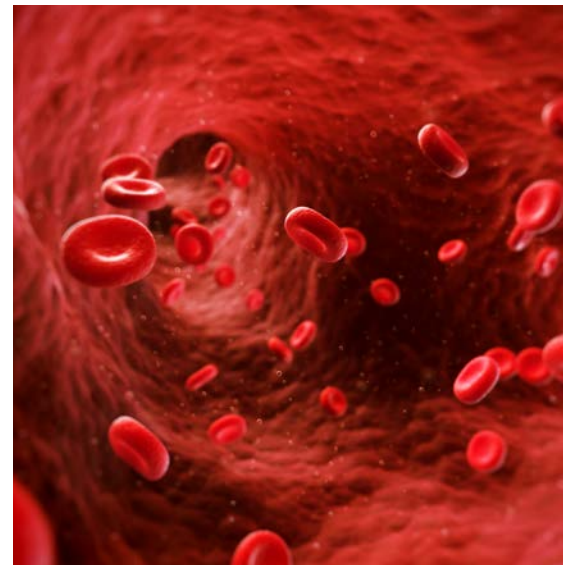
Pegcetacoplan senkt Rate der Bluttransfusionen

Am Ende der 16 Wochen war unter Pegcetacoplan ein Plus von 3,84 g/dl zu verzeichnen; bei 85% der Patient:innen unter Pegcetacoplan konnten Transfusionen vermieden werden (Eculizumab: 15%). Die Hämolyseparameter LDH, Retikulozytenzahl und Bilirubin normalisierten sich unter Pegcetacoplan bei 71%, 78% und 63% der Patient:innen im Vergleich zu 15%, 3% und 8% unter Eculizumab.

Gutes Nebenwirkungsprofil

Fast drei Viertel der Pegcetacoplan-Patient:innen berichteten über eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Fatigue (Eculizumab: 0%) [1].

Laut Röth zeigte sich kein Signal für schwerwiegende Infektionen unter Pegcetacoplan. Rötungen an der Injektionsstelle waren meist vorübergehend [1].



Einfache Verabreichung

Betroffene können Pegcetacoplan als subkutane Infusion mit einer kleinen Pumpe 2x pro Woche selbst applizieren.

Dr. rer. nat. Anne Benckendorff

Quelle: Virtuelle Launch-Pressekonferenz „Die PNH als Ganzes im Blick mit Pegcetacoplan: der erste zugelassene C3-Inhibitor“, 09.03.2022; Veranstalter: Sobi

1. Hillmen et al. N Engl J Med 2021;384:1028-1037.

LITERATURBERICHT

Mammakarzinom: Rezidivraten durch optimale Therapiedauer effektiv senken

Trotz guter neoadjuvanter und/oder adjuvanter Behandlungsoptionen bei Brustkrebs gleich welchen Tumortyps besteht für die Patientinnen das Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln. Mit der zusätzlichen Gabe des irreversiblen Pan-HER-Tyrosinkinase-Inhibitors Neratinib nach Abschluss der adjuvanten Therapie kann das Rezidivrisiko verringert werden [1-3]. Um eine optimale Therapiedauer der extendierten Adjuvanz zu erreichen, müssen belastende Nebenwirkungen frühzeitig kontrolliert werden. Praxisnahe Möglichkeiten wurden in der Studie CONTROL untersucht [4].

Durch den Wechsel des Wirkprinzips, von der extrazellulären HER2-Blockade auf eine intrazelluläre Pan-HER-Inhibierung, kann das Rezidivrisiko von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs reduziert werden [1]. Die um ein Jahr erweiterte adjuvante Therapie mit Neratinib (nach Trastuzumab-basierter Adjuvanz) erhöhte laut den 5-Jahres-Ergebnissen der Phase-III-Studie ExteNET den Anteil an Patientinnen ohne invasive Erkrankung nach 5 Jahren von 87,7% auf 90,3% [3]. Das entspricht einer Reduktion des Rückfallrisikos um 42%. Ohne Diarrhoe-Prophylaxe zeigten allerdings 40% der Patientinnen im Neratinib-Arm vs. 2% im Placebo-Arm eine Diarrhoe von Grad 3. Bei 31% vs. 2% der Patientinnen wurde die Dosierung reduziert und 28% vs. 5% der Patientinnen brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Therapiedauer durch gutes Nebenwirkungsmanagement optimieren
Eine Post-hoc-Analyse der ExteNET-Studie konnte zeigen, dass die Wirksamkeit von Neratinib abhängig von der Behandlungsdauer ist [5]. Erhielten

Patientinnen Neratinib für die Dauer von ≥ 11 Monaten, betrug die 5-Jahres-invasiv-freie Überlebensrate 93,1% (Abb. 1), bei einer Dauer von ≤ 3 Monaten hingegen nur 85,7%. Ein Ziel der Behandlung muss es also sein, die Therapiedauer zu optimieren, um die bestmöglichen Therapieergebnisse zu erzielen. In der CONTROL-Studie wurden der Einfluss diverser Medikationen zur Prophylaxe der Diarrhoe und 2 Schemata zur Dosisescalation (DE) bezüglich der Auswirkungen auf die Inzidenz von Diarrhoe von Grad ≥ 3 geprüft [4]. Beim San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) konnten mit den aktualisierten Ergebnissen der CONTROL-Studie evidenzbasierte Empfehlungen zu einer Vermeidungsstrategie von Diarrhoen gegeben werden.

Dosisescalation vermindert Diarrhoe
In den Dosisescalationskohorten der CONTROL-Studie erhielten die Patientinnen über die Dauer von einer Woche 120 mg Neratinib/Tag, gefolgt von einer Woche 160 mg/Tag, gefolgt von 240 mg/Tag für bis zu einem Jahr (DE1)

oder 160 mg Neratinib/Tag in den ersten 2 Therapiewochen, gefolgt von 2 Wochen 200 mg/Tag, gefolgt von 240 mg/Tag für bis zu einem Jahr (DE2) [4]. Loperamid konnte nach Bedarf eingenommen werden. Die CONTROL-Studie rekrutierte insgesamt 563 Patientinnen, davon 60 in die DE1- und 62 in die DE2-Kohorte. Zum geplanten Zeitpunkt konnten 93,3% der Patientinnen der DE1-Kohorte und 75,8% der DE2-Kohorte die Zieldosierung von 240 mg/Tag erhalten. Die bedarfsgemäße Gabe von Loperamid wurde bei 93% der Patientinnen nach median 5,5 Tagen (DE1) bzw. bei 100% der Patientinnen nach median 4 Tagen zum ersten Mal eingesetzt.

Im Ergebnis traten Diarrhoen von Grad 1 bei 40,0% (DE1) bzw. 37,1% (DE2) der Patientinnen, von Grad 2 bei 45,0% bzw. 33,9% und von Grad 3 bei 13,3% bzw. 27,4% der Patientinnen auf. Grad-4-Diarrhoen wurden in beiden Eskalationskohorten nicht beobachtet. Die mediane Anzahl der Grad-3-Episoden betrug 2 (DE1) bzw. 1 (DE2). Im Median lag die Dauer bis zum ersten Auftreten einer Grad-3-Diarrhoe bei 45 bzw. 19 Tagen. Zu einem Therapieabbruch aufgrund von Diarrhoe kam es bei 3,3% bzw. 6,5% der Patientinnen. Eine Dosisreduktion wurde bei 3,3% bzw. 11,3%, eine Therapieunterbrechung bei 11,7% bzw. 12,9% der Patientinnen notwendig. Es wurde keine Patientin aufgrund von Diarrhoe hospitalisiert.

Dosisescalation vorteilhafter als medikamentöse Prophylaxe

Im Vergleich des Prophylaxe-Arms mit Loperamid (n=137) mit der Dosisescalation zeigte sich insbesondere die DE1 als deutlich vorteilhafter [6]. Während in einer beim SABCS 2020 präsentierten Auswertung der CONTROL-Studie 30,7%

68

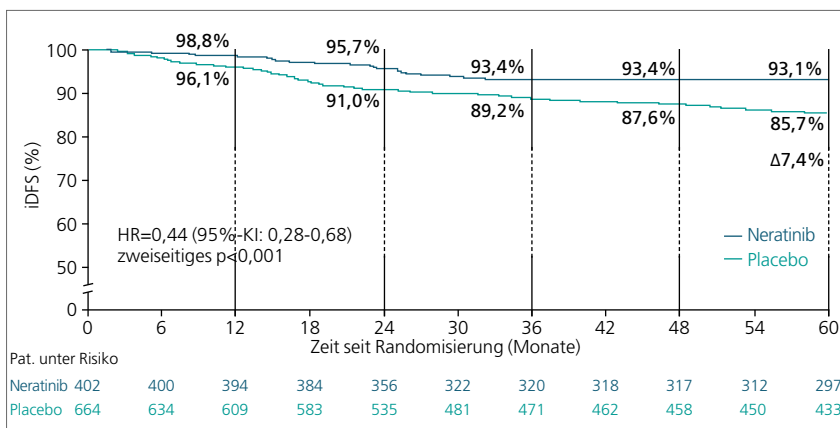


Abb. 1: Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS) bei Patientinnen, die Neratinib über eine Dauer ≥ 11 Monate erhalten haben (mod. nach [5]).

der Patientinnen in der Loperamid-Prophylaxe-Kohorte eine Grad-3-Diarrhoe aufwiesen, waren es 13,3% in der DE1-Kohorte. Zu einem Therapieabbruch aufgrund von Diarrhoe kam es bei 20,4% der Patientinnen mit der Loperamid-Prophylaxe vs. 3,3% bei früher Neratinib-Dosiseskalation und Loperamid-Einnahme nur bei Bedarf.

Die erfolgreiche Compliance der Patientinnen zeigte sich in der DE1-Kohorte mit einer hohen Konsistenz [4]. Für mindestens die Hälfte der Patientinnen der DE1-Kohorte lag die Therapiedauer bei 12,0 Monaten (Median) und nur bei einem Viertel der Patientinnen unter 11,1% (25%-Perzentile) (Abb. 2). In der DE2-Kohorte war der Median mit 11,9 Monaten Therapiedauer ebenfalls sehr hoch, aber die 25%-Perzentile lag nur bei 7,5 Monaten [4]. Für die alleinige Prophylaxe mit Loperamid wurde eine mediane Therapiedauer von 11,63 Monaten und die 25%-Perzentile von 0,76 Monaten berichtet [6]. Insgesamt traten Diarrhoen von Grad 3 vorwiegend in den ersten Zyklen der Neratinib-Gaben auf (Abb. 3) [4]. Therapieabbrüche aufgrund von Diarrhoe wurden nur für den ersten Zyklus berichtet (Abb. 3).

Fazit

Die um ein Jahr erweiterte Adjuvanz mit Neratinib nach Trastuzumab-Gabe

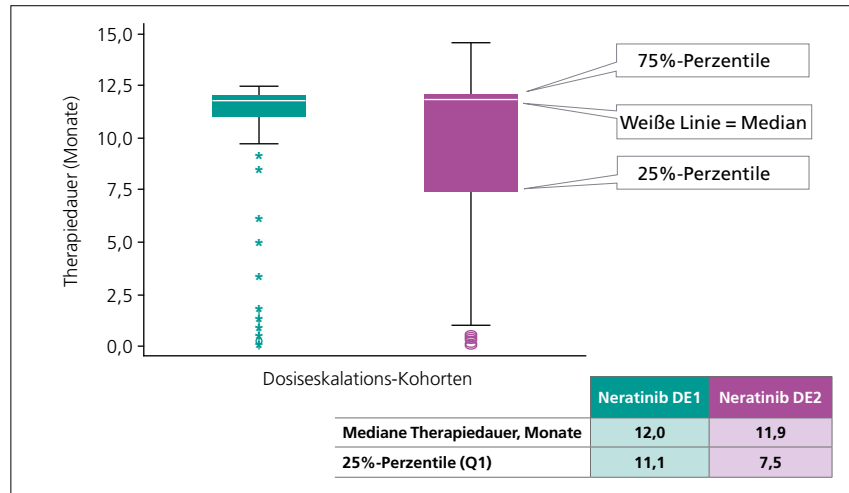


Abb. 2: Konsistent hohe Therapiedauer bei früher Neratinib-Dosiseskalation (mod. nach [4]).

kann die Rezidivrate bei HER2-positiven Brustkrebs-Patientinnen effektiv senken. Dazu ist eine optimale Therapiedauer mit der vorgesehenen Neratinib-Dosierung notwendig. Therapieabbrüche aufgrund von Diarrhoen können mithilfe einer frühen Dosiseskalation und bedarfsabhängigen Loperamid-Gaben minimiert werden. Evidenzbasierte Tools für eine Stärkung der Compliance von Patientinnen unter der adjuvanten Neratinib-Behandlung wurden mit den aktuell beim SABCS 2021 präsentierten Ergebnissen der CONTROL-Studie gegeben.

Dr. rer. nat. Ine Schmale

1. Chan A et al. Lancet Oncol 2016;17(3):367-77.
2. Martin M et al. Lancet Oncol 2017;18(12):1688-1700.
3. Chan A et al. Clin Breast Cancer 2021;21(1):80-91.e7.
4. Chan A et al. SABCS 2021, Abstract und Poster #P5-18-02.
5. Martin M et al. ESMO Breast Cancer Virtual Meeting 2020, Abstract und Poster #83P.
6. Ruiz-Borrjo M et al. SABCS 2020, Abstract und Poster #PS13-20.

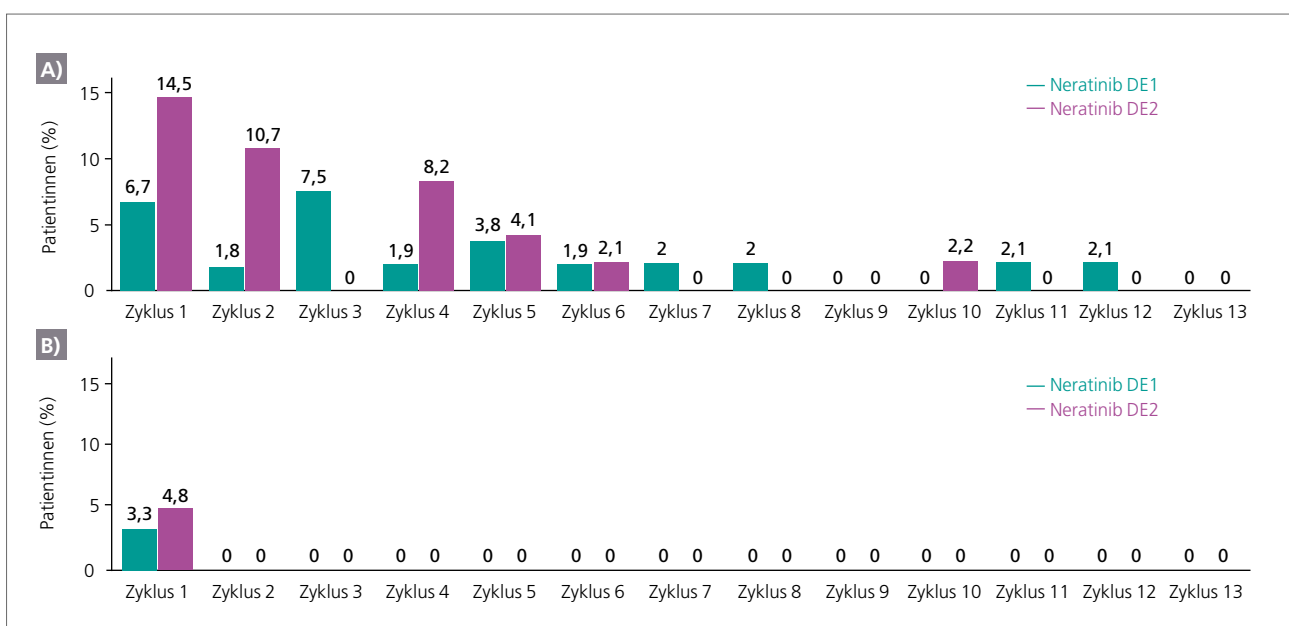


Abb. 3: A) Auftreten von Diarrhoe und B) Therapieabbrüche aufgrund von Diarrhoe im Studienverlauf (mod. nach [4]).

Seltene EGFR-Mutationen beim NSCLC

Neues Klassifikationsmodell liefert Hinweise für geeignete Therapie

Der technologische Fortschritt hat dazu geführt, dass das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) in immer mehr Subentitäten inkl. verschiedener seltener Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) unterteilt werden kann. Eine auf die Tumorgenetik zugeschnittene Therapie ist wesentlich für den Therapieerfolg. Ein neues Klassifikationsmodell ermöglicht eine systematische Einteilung von seltenen EGFR-Mutationen und liefert Hinweise zur klinischen Wirksamkeit von Afatinib (GIOTRIF®) bei „classical-like“ und sog. „P-loop und α C-helix compressing (PACC)“-Mutationen.

Eine patientenindividuelle Therapie steht auch beim fortgeschrittenen NSCLC im Fokus. Ermöglicht wird diese durch ein sich stetig erweiterndes Spektrum an Behandlungsoptionen – sowohl für Betroffene mit als auch ohne adressierbare molekulare Alterationen. Bei der Entscheidungsfindung gilt es herauszuarbeiten, welche Therapie in einer konkreten Situation den besten therapeutischen Nutzen bei geringstmöglicher Belastung für den/die individuelle:n Patient:in mit sich bringt. Grundvoraussetzung hierbei ist ein detailliertes Verständnis der komplexen Tumorbiologie. Parallel zur Bestimmung des histologischen Subtyps und des PD-L1-Status wird eine konsequent durchgeführte Testung aller NSCLCs im fortgeschrittenen Stadium auf alle relevanten, zielgerichtet therapierbaren Mutationen inkl. EGFR-Mutationen empfohlen [1].

Der Einsatz von Paneldiagnostik mittels Hochdurchsatzsequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) ermöglicht eine kosteneffiziente Analyse einer breiten Palette von Alterationen innerhalb kurzer Zeit und eine gute Validität, um Veränderungen zu identifizieren [2]. Auch wenn die European Society of Medical Oncology (ESMO) einen routinemäßigen Einsatz von NGS empfiehlt [2], zeigen Auswertungen des deutschen CRISP-Registers, dass diese noch nicht flächendeckend als Standard etabliert ist [3].

In Bezug auf EGFR-Mutationen, die bei 10-15% der NSCLC-Betroffenen

vorliegen [4], können mittels NGS u.a. auch seltene Veränderungen im EGFR-Gen identifiziert werden. Aktuell liegen diese bei bis zu 20% der NSCLC-Patient:innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen vor. Bei jeder:m 4. Betroffenen treten seltene EGFR-Mutationen als komplexe, sog. „compound“ Mutationen auf [5, 6]. Die Heterogenität der Gruppe und die unterschiedlichen Sensitivitäten gegenüber zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) gestalten die Therapieplanung herausfordernd [1, 5-7].

Afatinib bei seltenen EGFR-Mutationen eine gute Option

Welche Therapie sollte bei welchen seltenen EGFR-Mutationen, wie z.B. R776H, E709A, E709_T710delInsD oder L833V zum Einsatz kommen? Dieser Fragestellung widmete sich eine umfangreiche Analyse von Robichaux und Kollegen [7]. Auf Basis von *in-silico*- und *in-vitro*-Analysen betrachteten sie

den Einfluss von EGFR-Mutationen auf die Proteinstruktur des EGFR und der damit einhergehenden Sensitivität gegenüber verschiedener TKIs. Hierbei identifizierten sie u.a. eine Gruppe von EGFR-Mutationen, welche eine Kompression – also Verengung – der Substrat-Bindungstasche des EGFR bewirken. Diesen „PACC“-Mutationen ordneten sie neben den vergleichsweise häufigen seltenen EGFR-Mutationen S768I und G719A u.a. auch die Mutationen R776H, E709A und E709_T710delInsD zu. Anhand von *in-vitro*-Analysen und retrospektiven Effektivitätsanalysen klinischer Daten kamen sie zu dem Schluss, dass insbesondere Zweitgenerations-EGFR-TKIs wie Afatinib bei „PACC“-Mutationen einen hohen Stellenwert einnehmen: Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) unter Afatinib lag bei Patient:innen dieser Gruppe bei 17,1 Monaten (Abb. 1) [7].

Eine weitere Gruppe im Klassifikationsmodell, bei der u.a. Afatinib eine

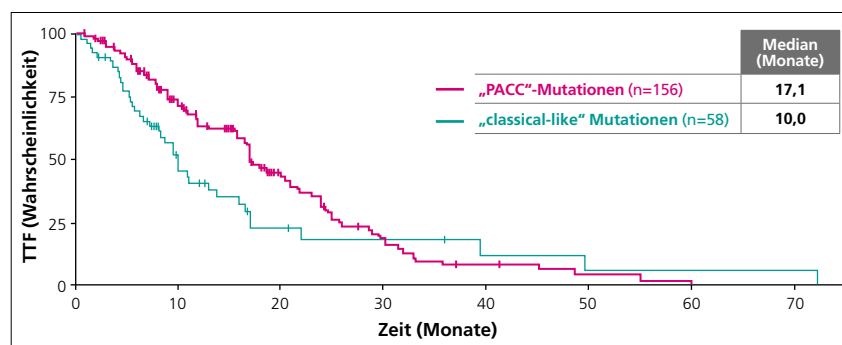


Abb. 1: Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) unter Afatinib bei „classical-like“ und „PACC“-Mutationen (mod. nach [7]).

Wirksamkeit zeigte, ist die Gruppe der „classical-like“ Mutationen. Hierzu gehören neben den häufigen EGFR-Mutationen (Del19 und L858R), auch seltene EGFR-Mutationen, wie z.B. L833V, welche die Form der Substrat-Bindungs-tasche des EGFR nicht maßgeblich verändern. Sie zeigen einen moderaten bis sehr geringen Einfluss auf die Bindung von EGFR-TKIs. Unter Afatinib betrug die mediane TTF in dieser Gruppe 10,0 Monate (Abb. 1) [7].

In wieweit dieses Struktur-Funktions-basierte Klassifikationsmodell Hilfestellung bei der Therapieplanung bieten kann, muss ein Abgleich mit der klinischen Praxis zeigen.

Afatinib: konsistente klinische und Real-World-Daten

Bei Vorliegen der vergleichsweise häufigen seltenen EGFR-Mutationen G719X, L861Q und S768I empfiehlt die Onkopedia-Leitlinie eine Erstlinientherapie u.a. mit Afatinib [1]. Zunehmend erweitern Ergebnisse aus Real-World-Analysen die Erkenntnisse für einzelne Mutationstypen und deren Therapiemöglichkeiten. Insbesondere bei den

oben aufgeführten häufigen seltenen EGFR-Mutationen sprechen die Ergebnisse für den Einsatz von Afatinib – sowohl die Gesamtansprechrate (ORR), das progressionsfreie Überleben (PFS) bzw. die mediane TTF als auch das Gesamtüberleben (OS) fielen konsistent aus [6, 8-10].

Bei Progress erneute Biomarkeranalyse

Unabhängig von der Primärmutation sollte bei Krankheitsprogress eine erneute molekularpathologische Analyse erfolgen, um mögliche Resistenzmutationen, wie z.B. T790M identifizieren zu können [1]. Dies eröffnet die Chance auf eine weitere zielgerichtete Therapie in der Folgelinie mit einem EGFR-TKI der dritten Generation [11]. Die Wahrscheinlichkeit unter einem Erst- oder Zweitgenerations-EGFR-TKI eine T790M-Resistenzmutation zu entwickeln, ist v.a. bei Patient:innen mit primärer Del19-Mutation besonders hoch (bis zu 75%) [12-14] – aber auch bei Patient:innen mit seltenen EGFR-Mutationen gegeben [13, 14]. Ist eine Rebiopsie nicht möglich, sollte eine Liquid Biopsy in Erwägung gezogen werden [1].

Fazit

Auch das EGFR-mutierte NSCLC kann zunehmend in Subentitäten unterteilt werden – bis zu 20% der nachgewiesenen EGFR-Mutationen fallen unter die sog. seltenen EGFR-Mutationen [5, 6], welche sich in verschiedene Gruppen einteilen lassen [5-7]. Afatinib zeigt konsistente Daten bei häufigen seltenen EGFR-Mutationen und „compound“ Mutationen [6, 8-10]. Eine Rationale für die Wirksamkeit von Afatinib bei einer Reihe von seltenen EGFR-Mutationen liefert ein neues Klassifikationsmodell [7].

Mit freundlicher Unterstützung der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

^a Die Datenbank wird regelmäßig erweitert. Letzter Zugriff: 15.02.2022

1. Onkopedia-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., Stand: Juli 2021 (Zugriff: 15.02.2022).
2. Mosele F et al. Ann Oncol 2020;31(12): 1491-505.
3. Griesinger et al. Lung Cancer 2021;152: 174-84.
4. Netzwerk Genomische Medizin (NGM) Lungenkrebs der Kölner Lungenkrebsgruppe (LCGC); <http://lungcancergroup.de/molekularpathologie/treibermutationen> (Zugriff: 15.02.2022).
5. Zhang T et al. Transl Lung Cancer Res 2019; 8(3):302-16.
6. Yang JC et al. J Thorac Oncol 2020; 15(5):803-15.
7. Robichaux JP et al. Nature 2021; doi: 10.1038/s41586-021-03898-1.
8. Yang JC et al. Lancet Oncol 2015;16(7):830-8.
9. Brückl WM et al. Ther Adv Med Oncol 2021; 13:1-15.
10. Yang JC et al. Ann Oncol 2021;32(suppl_5): S965. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1817>.
11. Mok TS et al. N Engl J Med 2017;376:629-40.
12. Jenkins S et al. J Thorac Oncol 2017;12: 1247-56.
13. Hochmair M et al. Target Oncol 2019; 14(1):75-83.
14. John T et al. Lung Cancer 2018;126:133-8.

Seltene EGFR-Mutationen unter der Lupe

Zu einigen von Robichaux und Kollegen untersuchten EGFR-Mutationen gibt es Behandlungsdaten unter Afatinib in der Online-Datenbank www.uncommonEGFRmutations.com, welche die Schlussfolgerung der Autor:innen stützen, dass Zweitgenerations-EGFR-TKIs wie Afatinib bei „PACC“- und „classical-like“ Mutationen eine Wirksamkeit zeigen (Beispiele s. h. Abb. 2) [7].

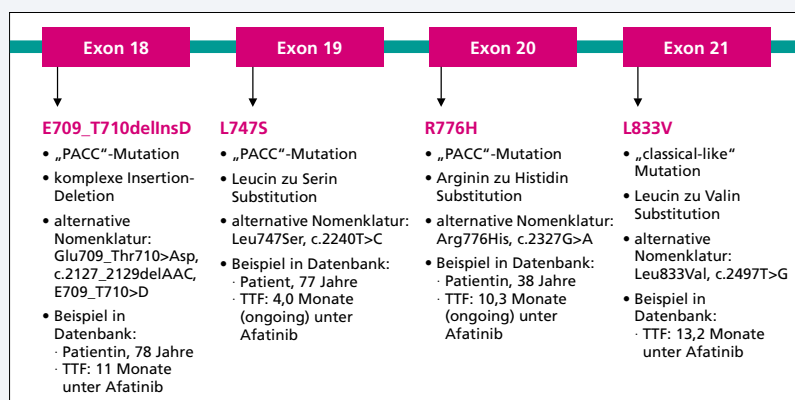


Abb. 2: Adaptiert nach Robichaux et al. [7] und der Online-Datenbank^a (www.uncommonEGFRmutations.com).

CML: Mit jedem weiteren TKI steigt die Herausforderung

Die Prognose von Menschen mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML) hat sich dank der zielgerichteten Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) enorm verbessert. Bei gutem Ansprechen haben Betroffene eine normale Lebenserwartung [1]. Für den Fall eines unzureichenden Ansprechens oder nicht tolerierter Nebenwirkungen unter der Erstlinientherapie stehen alternative TKI zur Verfügung. Doch die Rate des Therapieversagens steigt mit jeder Linie an (Abb. 1) [2, 3]. Für diese Patient:innen besteht ein medizinischer Bedarf nach weiteren Therapieoptionen.

Die Ph+ CML ist gekennzeichnet durch eine balancierte Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22, die zu dem Fusionsgen *BCR::ABL1* führt [4]. Es kommt zur Bildung eines konstitutiv aktivierten Fusionsproteins *BCR::ABL1*, einer Tyrosinkinase, welche die Pathogenese der CML antreibt [5]. Die bislang zugelassenen TKI hemmen das Onkoprotein über die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle von *ABL1* [6].

In der Erstlinientherapie wird der Einsatz des Erstgenerations-TKI Imatinib oder eines Zweitgenerations-TKI wie Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib empfohlen [1]. Therapieziele sind Verbesserung des Überlebens, Vermeidung eines Progresses und Reduktion von Nebenwirkungen und in jüngerer Zeit das Erreichen einer therapiefreien Remission (TFR) [7]. Neben der TFR kann auch die Krankheitskontrolle ein wichtiges Therapieziel sein. Das Erreichen einer guten molekularen Remission (MMR; $BCR::ABL1 \leq 0,1\%$) ist mit einem geringeren Risiko für Krankheitsprogression assoziiert [1].

Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt nach den Leitlinien des European LeukemiaNet (ELN) zu definierten Zeitpunkten, zu denen bestimmte Meilensteine der Reduktion der Fusionsproteinlast erreicht werden sollten (Tab. 1).

Wenn Therapieziele nicht erreicht werden

Doch ein relevanter Anteil der Patient:innen mit CML erreicht eine MMR nicht. Über 50% der von einer CML in chronischer Phase Betroffenen entwickeln unter einer Behandlung mit Imatinib eine Resistenz oder Intoleranz

[2, 8]. Bei Zweitgenerations-TKI liegt der Anteil der Patient:innen, die innerhalb von 5 Jahren die Therapie wechseln, bei 30-40% [9-11]. „Es gibt nach wie vor Patient:innen, die nicht gut ansprechen, die nicht in eine gute molekulare Remission kommen“, bestätigt Prof. Dr. Susanne Sauße vom Exzellenzzentrum für chronische myeloische Leukämie der Universitätsmedizin Mannheim. „Das gilt trotz der bisher zugelassenen 5 TKI. Die Betroffenen haben ein Risiko, eine Progression zu erleiden.“

Mit jedem weiteren TKI steigt der Anteil der Patient:innen, die einen Therapiewechsel benötigen weiter (Abb. 1) [2, 3]. Dabei verschlechtert sich die Prognose. In einer retrospektiven Kohortenstudie von 90 Patient:innen mit CML jeglicher Krankheitsphase hatten 31% unter der Erstlinientherapie mit Imatinib eine Resistenz entwickelt und daraufhin Nilotinib oder Dasatinib erhalten [12]. 14,5% benötigten eine dritte oder

weitere Therapielinie. Die 8-Jahres-Überlebensrate dieser Patient:innen war signifikant geringer als die derjenigen, die auf die Erstlinientherapie mit Imatinib ansprachen und mit dieser kontinuierlich weiterbehandelt werden konnten (22% vs. 83%; $p < 0,01$).

Resistenzraten steigen mit jedem weiteren TKI

Die Resistenzraten in der Zweitlinien-TKI-Therapie sind höher als in der Erstlinie, der Anteil der Patient:innen ohne MMR unter der Zweitlinientherapie liegt bei 60-70% [7]. Wenn auch die Drittlinien-TKI-Therapie versagt, steigt das Risiko für Progress und Tod auf über 20% [7]. Ein möglicher Grund für die in jeder Therapielinie zunehmende Resistenz ist die Bindung aller Erst- und Zweitlinien-TKI an derselben Zielstruktur: der ATP-Bindungsstelle des *BCR::ABL1*-Fusionsproteins. Bei Mutationen an dieser Bindungsstelle kann

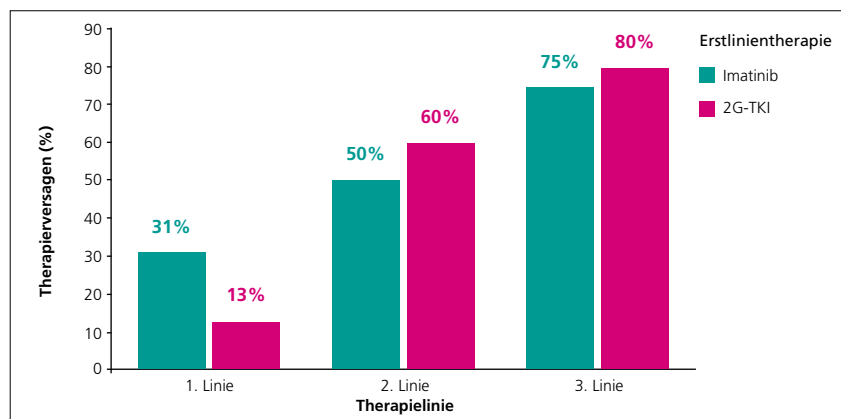


Abb. 1: Die Rate an Therapieversagen steigt mit jeder Behandlungslinie (mod. nach [2, 3]). 2G-TKI=Zweitgenerations-TKI

	Ansprechen	Warnzeichen	Therapieversagen
3 Monate	≤ 10%	> 10%	> 10%, wenn innerhalb von 1-3 Monaten bestätigt
6 Monate	≤ 1%	> 1-10%	> 10%
12 Monate	≤ 0,1%	> 0,1-1%	> 1%
Zu jedem Zeitpunkt	≤ 0,1%	> 0,1-1%, Verlust der MMR (≤ 0,1%)*	> 1%, Resistenzmutationen, Hochrisiko-ACA

Tab. 1: Molekulare Meilensteine des Ansprechens auf eine TKI-Therapie. Ein optimales molekulares Ansprechen ist definiert als BCR-ABL1-Transkripte auf der International Scale (IS) (mod. nach [1]). ACA=zusätzliche chromosomale Alterationen in Philadelphia-Chromosom-positiven Zellen, MMR=majores molekulares Ansprechen (BCR::ABL1 > 0,1%), *Der Verlust der MMR weist auf ein Versagen nach therapiefreier Remission (TFR) hin.

eine Resistenz nicht nur gegenüber dem eingesetzten TKI entstehen, sondern auch gegenüber weiteren verfügbaren TKI.

TKI-Therapie wird nicht immer toleriert

Neben dem Therapieversagen spielt die Unverträglichkeit eine wichtige Rolle für den Abbruch der TKI-Therapie. Da neben der BCR::ABL1-ATP-Bindestelle auch andere Kinasen inhibiert werden, kommt es zu Off-Target-Effekten [7]. Zu den häufigsten Symptomen gehören Myelosuppression, Übelkeit, Diarrhoe, Müdigkeit, Ausschläge und Leberfunktionsstörungen [13]. Diese häufigen unerwünschten Effekte lassen sich oft mit Dosisreduktionen oder kurzzeitiger Therapieunterbrechung beherrschen. Es können aber niedrig-gradige Nebenwirkungen persistieren, die die Lebensqualität der Patient:innen beeinträchtigen [13]. Die verschiedenen TKI weisen auch substanzspezifisch unterschiedliche unerwünschte Effekte auf, die für die Auswahl der Therapie im individuellen Fall eine Rolle spielen. Sie können eher kardiovaskulärer oder eher pneumologischer oder gastro-intestinaler sowie renaler Natur sein [7]. „Wir sehen einige Patient:innen, die lebenslang ihren TKI einnehmen müssen, aber erheblich unter Unverträglichkeiten leiden“, berichtet SauBele. „Ich habe einige, die wirklich alle TKI durchhaben und keinen gut vertragen. Das verkompliziert die Therapie: Patient:innen können, wenn sie eine Nebenwirkung unter einem TKI entwickeln, durchaus auch Nebenwirkungen auf einen anderen TKI haben.“

Bis zu 24% der Patient:innen brechen ihre TKI-Erstlinientherapie wegen unerwünschter Ereignisse ab [7].

Empfehlungen zum Therapiewechsel

Bei nicht beherrschbarer Intoleranz und wenn molekulare Meilensteine nicht erreicht werden, empfiehlt das ELN einen Behandlungswechsel [1]. Die Empfehlung zum Wechsel bei mangelndem Ansprechen gilt explizit auch in der zweiten Therapielinie [1]. Mit einem Wechsel bei Warnzeichen nach den ELN-Ansprechkriterien kann die Wahrscheinlichkeit für ein optimales Ansprechen und das Erreichen einer tiefen molekularen Remission (DMR) erhöht werden [13].

Die Wahl der TKI in Folgelinien muss einerseits den Mutationsstatus der BCR::ABL-Kinasedomäne, andererseits die Komorbiditäten wegen der TKI-spezifischen Nebenwirkungen berücksichtigen [13]. Komorbiditäten können durch TKI-assoziierte reversible und irreversible Nebenwirkungen aggraviert werden [14].

Wenn auch der zweite TKI versagt

Eine Zweitlinien-TKI-Therapie wird häufig wegen Resistenz und Intoleranz abgebrochen. In Langzeitbeobachtungen klinischer Studien hatten nach 2-6 Jahren 60-72% der Patient:innen die jeweilige Zweitlinien-TKI-Therapie beendet [15-17]. Einen empfohlenen Standard für die Folgetherapie bei unzureichendem Ansprechen auf 2 und mehr TKI gibt es nicht [1]. Die ELN empfiehlt, bereits nach unzureichendem Ansprechen auf 2 TKI eine allogene

Stammzelltransplantation mit in die Erwägungen einzubeziehen [1]. Es besteht ein großer Bedarf für konkrete Empfehlungen und neue Therapieoptionen für Patient:innen, die mit einem zweiten TKI nicht ausreichend behandelt sind [7].

Fazit

Mit steigender Therapielinie stehen für Patient:innen mit CML in chronischer Phase immer weniger Therapieoptionen zur Auswahl. Gleichzeitig steigt mit jeder Therapielinie der Anteil von Patient:innen mit Therapieversagen. Einen empfohlenen Standard für die Folgetherapie bei unzureichendem Ansprechen auf 2 und mehr TKI gibt es nicht [1].

Friederike Klein

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH

- Hochhaus A et al. *Leukemia* 2020;34:966-84.
- Akard LP et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013;11:421-32.
- Jabbour E et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:323-34.
- Faderl S et al. *N Engl J Med* 1999;341:164-172.
- Soverini S et al. *J Hematol Oncol* 2019;12:39.
- Bower H et al. *J Clin Oncol* 2016;34:2851-7.
- Cortes J et al. *J Hematol Oncol* 2021;14:44.
- Hehlmann R. *Hemasphere* 2020;4:e468.
- Hochhaus A et al. *Leukemia* 2016;30:1044-54.
- Cortes JE et al. *J Clin Oncol* 2018;36 (Abstract: 7002).
- Brümmendorf TH et al. *Blood* 2020; 136(Suppl 1):41-2.
- Bosi GR et al. *Hematol Transfus Cell Ther* 2019;41:222-8.
- García-Gutiérrez V et al. *Front Oncol* 2019;9:603.
- Hochhaus A et al. *Onkopedia Leitlinie Chronische myeloische Leukämie (CML)*, Stand Juni 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-mye-loische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>, zuletzt abgerufen 10.03.2022
- Shah NP et al. *Blood* 2014;123:2317-24.
- Giles FJ et al. *Leukemia* 2013;27:107-12.
- Gambacorti-Passerini C et al. *Haematologica* 2018;103:1298-307.

Erstlinientherapie beim mNSCLC

Duale Immuntherapie ermöglicht Chance auf langanhaltende Wirksamkeit – unabhängig vom PD-L1-Status

Aktuelle 2-Jahresdaten untermauern eine langanhaltende Wirksamkeit der dualen Immuntherapie aus Nivolumab (OPDIVO®) + Ipilimumab (YERVOY®) in Kombination mit 2 Zyklen Chemotherapie. Eingesetzt werden kann die Erstlinientherapie beim metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (mNSCLC), unabhängig vom PD-L1-Status.

Ein Großteil der Lungenkrebs-Patient:innen leidet an einem NSCLC, das v. a. im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium mit einer schlechten Prognose assoziiert ist [1]. Nachdem eine platinbasierte Chemotherapie lange Zeit die erste Wahl im Behandlungsmanagement darstellte, konnte mit Entdeckung der Checkpoint-Blockade ein Paradigmenwechsel vollzogen werden. Mit der dualen Immuntherapie aus Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie wurde eine Behandlungsoption zugelassen, die die Chance auf eine langanhaltende Wirksamkeit bietet, kombiniert mit der Möglichkeit der effektiven initialen Krankheitskontrolle [2-4]. Die positiven Ergebnisse der Zulassungsstudie CheckMate 9LA konnten über alle Subgruppen hinweg beobachtet werden – auch bei Patient:innen mit einem PD-L1-Status < 1%, die etwa 40% aller NSCLC-Patient:innen ausmachen [1, 4, 5, 7].

OS: Signifikante Verbesserung

In der zulassungsrelevanten Studie CheckMate 9LA wurde die immunonkologische Kombinationstherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen [8]. Es zeigte sich, dass durch die Behandlung mit dem PD-1-Inhibitor + CTLA-4-Inhibitor + initialer Chemotherapie das mediane Gesamtüberleben (mOS) signifikant verbessert werden konnte (15,6 Monate vs. 10,9 Monate). Gleiches konnte in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrates (ORR) festgestellt werden. Dabei war es unerheblich, welches PD-L1-Expressionslevel die Patient:innen aufwiesen.

festgestellt werden. Dabei war es unerheblich, welches PD-L1-Expressionslevel die Patient:innen aufwiesen.

2-Jahresdaten untermauern anhaltenden OS-Vorteil

Die aktuelle Auswertung des 2-Jahres-Updates bestätigt nun die Ergebnisse der Zulassungsstudie [5]. Das Follow-up von mind. 24,4 Monaten weist weiterhin einen deutlichen Vorteil für die Kombinationstherapie auf. Das mOS lag bei 15,8 Monaten vs. 11 Monaten bei Patient:innen, die alleinig mit Chemotherapie behandelt wurden

(HR=0,72; 95%-KI: 0,61-0,86). Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 38% vs. 26% (Abb. 1).

Auch die sekundären Endpunkte blieben gegenüber der Chemotherapie deutlich verbessert. Unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen Chemotherapie lag das mPFS im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei 6,7 Monaten vs. 5,3 Monaten (HR=0,67; 95%-KI: 0,56-0,79). Die ORR lag bei 38% vs. 25%. Der Anteil behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse blieb zudem auch nach 2 Jahren mit 92% unter der immunonkologischen Kombination

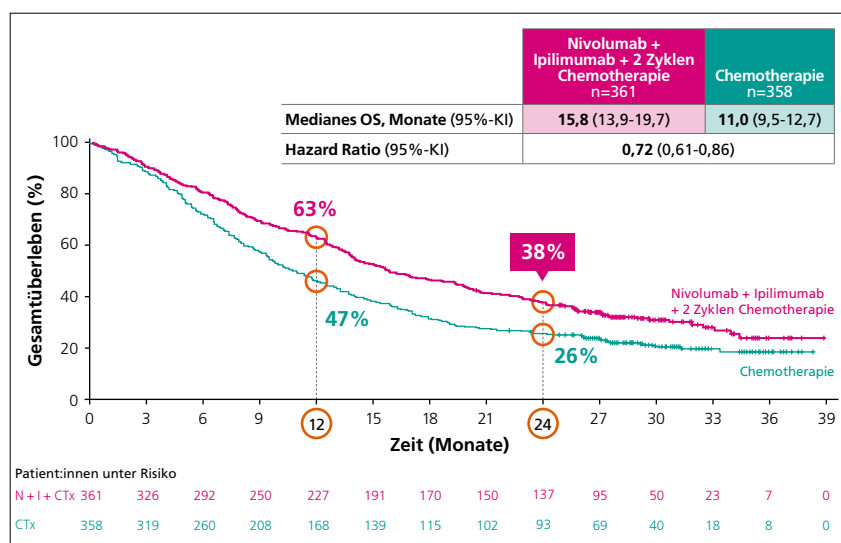


Abb. 1: CheckMate 9LA beim mNSCLC: 2-Jahresdaten zum Gesamtüberleben (OS) unter dualer Immuntherapie + 2 Zyklen Chemotherapie (mod. nach [5]). N=Nivolumab, I=Ipilimumab, CTx=Chemotherapie, Database Lock: 18.02.2021, Minimum Follow-up: 24,4 Monate

vs. 88% unter der platinbasierten Doublette nahezu vergleichbar. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf.

Patient:innen mit PD-L1-Status < 1% profitieren von dualer Immuntherapie

Die Kombinationstherapie zeigte im Hinblick auf therapieentscheidende Tumorcharakteristika gegenüber der alleinigen Chemotherapie eine konsistente Wirksamkeit über beinahe alle Subgruppen hinweg. Auch Betroffene mit einem PD-L1-Expressionslevel < 1% profitierten [5, 8]. Das OS in dieser Subgruppe betrug unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen Chemotherapie 37%, während es für die alleinige Chemotherapie bei 22% lag (Abb. 2). Die mediane Dauer des Ansprechens (mDOR) war dabei für dieses Patient:innenkollektiv unter der Kombinationstherapie 4-mal so lang wie unter alleiniger Chemotherapie (17,5 Monate vs. 4,3 Monate) [5].

Besonders das sich ergänzende immunonkologische Zusammenspiel von Nivolumab und Ipilimumab macht die Kombinationstherapie zu einer effektiven und cleveren Therapieoption, insbesondere auch bei NSCLC-Patient:innen mit einem PD-L1-Status

< 1%. Ipilimumab kann die Aktivierung von neuen T-Zellen verlängern sowie die Anzahl an T-Gedächtniszellen erhöhen. Zusätzlich kann der CTLA-4-Inhibitor aber auch die Erhöhung der PD-L1-Expression auf Tumorzellen vermitteln. Der PD-1-Inhibitor Nivolumab kann insofern komplementär wirken und den Immun-Escape von Tumorzellen stoppen.

Entsprechend macht insbesondere der Wirkmechanismus von Ipilimumab die immunonkologische Kombinationstherapie zusammen mit der Möglichkeit der initialen Krankheitskontrolle durch 2 Zyklen Chemotherapie zu einer effektiven und spannenden Therapieoption speziell für Patient:innen mit einem PD-L1-Status < 1% [1].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten

Neben den klinischen Endpunkten spielen Patient Reported Outcomes (PRO) eine entscheidende Rolle. Als explorative Endpunkte wurden daher sowohl die krankheitsbedingte Symptomlast mittels Average Symptom Burden Index (ASBI) und 3-Item-Global-Index (3-IGI) der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) als auch der allgemeine Gesundheitszustand mittels European

Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Visual Analogue Scale (EQ-5D-3L VAS) untersucht [7]. In beiden Behandlungsarmen konnte ein Trend zur Verbesserung über die Zeit beobachtet werden, wobei die jeweiligen MIDs (minimal important differences) nicht erreicht wurden. Allerdings zeigten sich ein vermindertes Risiko und eine Verzögerung bezüglich der definitiven Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Kombinationstherapie vs. Chemotherapie alleine [7].

Fazit

Die Ergebnisse der 2-Jahresdaten untermauern den Überlebensvorteil unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen Chemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie – auch bei Patient:innen mit einem PD-L1-Status < 1% [5]. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf [5]. Damit ist die duale Immuntherapie eine clevere Option für die Erstlinienbehandlung des NSCLC mit der Möglichkeit der effektiven initialen Krankheitskontrolle durch nur 2 Zyklen Chemotherapie – unabhängig vom PD-L1-Status und mit der Chance auf langanhaltende Wirksamkeit.

Leoni Burggraf

Mit freundlicher Unterstützung der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

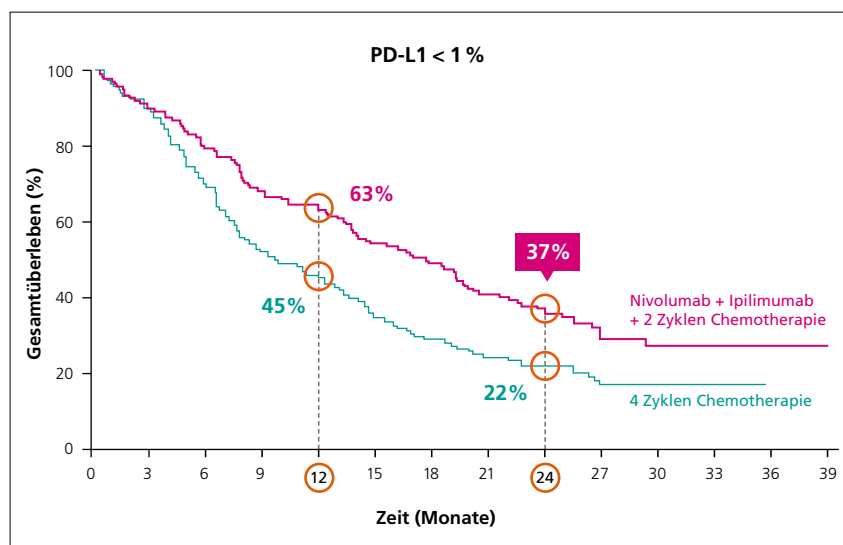


Abb. 2: CheckMate 9LA beim mNSCLC: 2-Jahresdaten zum Gesamtüberleben unter dualer Immuntherapie + 2 Zyklen Chemotherapie in der Subgruppe der Patient:innen mit PD-L1-Status < 1% (mod. nach [5]). Database Lock: 18.02.2021, Minimum Follow-up: 24,4 Monate

- Peng L et al. Front Oncol 2021;11:657545.
- Fachinformation OPDIVO®. Aktueller Stand.
- Fachinformation YERVOY®. Aktueller Stand.
- Paz-Ares L et al. Lancet Oncol 2021; 2(22):198-211.
- Reck M et al. J Clin Oncol 2021;39(suppl 15):abstr 9000.
- Wei SC et al. Proc Natl Acad Sci USA 2019; 116(45):22699-709.
- Reck M et al. Ann Oncol 2020;31:1187-8.
- Reck M et al. J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):9501-9501.
- Pardoll DM. Nat Rev Cancer 2012;12: 252-64.
- Das R et al. J Immunol 2015;194:950-9.
- Wei SC et al. Cancer Discov 2018;8: 1069-86.

Bruton-Tyrosinkinase-Inhibition mit Acalabrutinib bei CLL

Adhärenz fördern, Therapieerfolg und Prognose verbessern

Die Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibition mit Acalabrutinib (Calquence®) ist eine etablierte orale Therapieoption bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und hat sich in klinischen Studien als hoch wirksam und gut verträglich erwiesen. Behandlungsziel ist eine dauerhafte Kontrolle der chronischen hämatologischen Erkrankung. Um den Therapieerfolg langfristig zu sichern, ist, wie bei allen oralen Therapien, die Therapieadhärenz von besonderer Bedeutung. Die Adhärenz wird neben einem günstigen Verträglichkeitsprofil auch durch ein vertrauensvolles Verhältnis zwischen Ärzt:in und Patient:in sowie einer guten Kommunikation begünstigt. Auch Medizinische Fachangestellte (MFA) können bei der Unterstützung der Patient:innen und damit der Stärkung der Therapieadhärenz eine wichtige Funktion einnehmen.

Acalabrutinib ist in der EU seit November 2020 zur Behandlung Erwachsener mit CLL zugelassen [1]. Der BTK-Inhibitor (BTKi) der 2. Generation gehört zur Substanzklasse der „small molecules“ und hemmt irreversibel und hochselektiv die BTK, ein Enzym, das für die Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und das Überleben von B-Lymphozyten bedeutsam ist. Verglichen mit Inhibitoren der 1. Generation wie Ibrutinib [2], verfügt Acalabrutinib in vitro über eine höhere Spezifität und Selektivität für die BTK, was sich möglicherweise positiv auf seine Verträglichkeit auswirkt.

Head-to-Head-Vergleich mit Ibrutinib und Langzeitdaten aus ELEVATE TN

Für Ibrutinib hatten sowohl klinische Studien als auch Real-World-Daten hohe Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen gezeigt. Im direkten Vergleich der beiden BTKi in der Studie ELEVATE RR erwies sich Acalabrutinib hinsichtlich des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS), als ebenso wirksam wie Ibrutinib, bei vorteilhafter Verträglichkeit mit geringeren Raten an Nebenwirkungen wie Vorhofflimmern (VHF) und weniger Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen [3]. Inzwischen bestätigen Langzeitdaten aus ELEVATE TN – vorgestellt auf dem Jahreskongress der European

Hematology Association (EHA) im Juni 2021 – das vorteilhafte Verträglichkeitsprofil [4]. Die 4-Jahres-PFS-Raten erreichten 87% im Kombinationsarm und 78% im Monotherapiearm gegenüber 25% in der Kontrollgruppe. Das entspricht einer Risikoreduktion für einen Progress gegenüber dem Kontrollarm von 90% (HR=0,10; 95%-KI: 0,07-0,17; p<0,0001) und 81% (HR=0,10; 95%-KI: 0,07-0,17; p<0,0001). Als häufigste Nebenwirkungen wurden in den Acalabrutinib-Armen Kopfschmerz, Diarrhö, Fatigue, Arthralgie, Neutropenie, Husten und Infektionen der oberen Atemwege beobachtet. Kardiale Ereignisse wie Vorhofflimmern und -flattern aller Schweregrade waren mit 3,9% bzw. 6,1% im Kombinations- bzw. Monotherapiearm selten. Neue Sicherheits-signale wurden nicht festgestellt.

Motivation für eine Dauertherapie aktiv fördern

Die Therapie mit Acalabrutinib – mit und ohne Obinutuzumab – hat sich den Studiendaten zufolge als verträgliche Behandlung mit überzeugender Wirksamkeit bei der CLL bewährt. Wie bei allen oralen Therapien kommt es hier vor allem auf die Mitarbeit der Patient:innen (Therapieadhärenz) an, da nur eine dauerhafte und korrekte Einnahme den Therapieerfolg langfristig sichern kann. Eine anhaltende Stärkung dieser Adhärenz fördert zudem nicht nur das Outcome, sondern

kann sich auch ressourcenschonend auswirken [5]. Ein Bericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nennt verschiedene Faktoren, die sich negativ auf die Adhärenz auswirken können [6]. Hierzu zählen neben einem erhöhten Alter unter anderem auch zahlreiche Komorbiditäten und eine häufig damit einhergehende Polypharmazie.

In der Hämato-Onkologie ist die Therapieadhärenz vergleichsweise hoch und die Motivation für die Behandlung stark, weil die Patient:innen sich der Ernsthaftigkeit ihrer Erkrankung in der Regel bewusst sind. In der Behandlung mit Acalabrutinib schätzen die Patient:innen die einfache orale Einnahme, die zuhause erfolgen kann und im Verlauf häufige Praxisbesuche erspart. Daneben motivieren auch die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit für eine Dauertherapie, die für die Krankheitskontrolle der CLL als chronischer Erkrankung essenziell ist. Dennoch gilt es, die Patient:innen über mögliche Nebenwirkungen adäquat zu informieren und die Notwendigkeit der dauerhaften Einnahme ausreichend zu erklären.

Eine tragfähige Ärzt:innen-Patient:innen-Beziehung ist sowohl für die Aufklärung als auch für die Stärkung der Adhärenz von Anfang an wichtig und sollte auch Angehörige miteinbeziehen. Informationen zur Verträglichkeit und Sicherheit der Dauertherapie sind

ein relevantes Thema für die Betroffenen. CLL-Patient:innen legen Studien zufolge bei der Auswahl ihrer Therapie zwar Wert auf ein möglichst langes Überleben, würden hier aber Abstriche in Kauf nehmen, um schwerwiegende unerwünschte Wirkungen zu vermeiden [7]. Häufig messen Patient:innen klinisch relevanten Nebenwirkungen einen geringeren Stellenwert bei und berichten diese seltener als solche, die ihre Lebensqualität unmittelbar beeinträchtigen. Eine frühe Intervention durch spezifische Maßnahmen sowie durch Dosismodifikation, die bei manchen Nebenwirkungen schwerwiegende Ausprägungen verhindern kann, kann dadurch erschwert werden.

MFA können unterstützen und entlasten

MFA spielen im Therapiemanagement der CLL eine besondere Rolle und können Ärzt:innen im Verlauf unterstützen und entlasten. Sie sind durch enge Kontakte zu den Patient:innen – etwa bei der Blutentnahme – wichtige Ansprechpartner:innen mit niedriger

Hemmschwelle. Auch sehen sie die Patient:innen häufiger als Ärzt:innen, können vor den Terminen Fragen, Auffälligkeiten und Nebenwirkungen vorfiltern und weiterleiten und nach den Gesprächen mit den Ärzt:innen zusätzliche Aufklärung leisten. MFA sollten aktiv ins Nebenwirkungsmanagement einbezogen werden, um unerwünschte Ereignisse früh zu erkennen und die Notwendigkeit der Therapie zu erklären. Wenn die Motivation der Patient:innen nachlässt und sich Therapiemüdigkeit einstellt, erfahren MFA häufig früh davon und können Ärzt:innen entsprechend informieren.

Fazit

Hohe Therapieadhärenz und adäquates Nebenwirkungsmanagement unter BTKi sind wesentliche Voraussetzungen für einen Therapieerfolg. Aufklärung und ein vertrauensvolles Patient:innen-Ärzt:innen-Verhältnis sind entscheidend für eine anhaltende Adhärenz. Betroffene sollten über die dauerhafte Krankheitskontrolle als Ziel der BTKi-Therapie ihrer chronischen Erkrankung

sowie über unerwünschte Wirkungen adäquat informiert werden. Dabei ist es sinnvoll, MFA zur Unterstützung einzubeziehen. So kann möglicher Demotivation und Therapiemüdigkeit von Anfang an vorgebeugt werden.

Michael Koczorek

Mit freundlicher Unterstützung der AstraZeneca GmbH

1. Fachinformation Calquence®, Stand: November 2021.
2. Sharman JP et al. Lancet 2020;395(10232): 1278-91.
3. Sharman JP et al. Leukemia 2022. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01485-x>.
4. Ghia P et al. J Clin Oncol 2020;38:2849-61.
5. Darkow T et al. Pharmacoeconomics 2007; 25 481-96.
6. https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1 (letzter Abruf: 10.3.2022)
7. Mansfield C et al. Blood Adv 2017;1(24): 2176-85.

▼ 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.

Calquence® 100 mg Hartkapseln

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 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, muskuloskeletale 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 Leukoencephalopathie, 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:** November 2021.

mTNBC

Praxisempfehlungen zum Therapiemanagement bei Sacituzumab Govitecan

Sacituzumab Govitecan (SG; Trodelvy®) ist das erste gegen Trop-2 gerichtete, zugelassene Antibody-Drug-Conjugate (ADC) (Abb. 1) und eine First-in-Class-Therapie beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom (mTNBC) [1]. In der ASCENT-Studie [2] konnte bei vorbehandelten mTNBC-Patient:innen das Mortalitätsrisiko etwa halbiert werden [1, 2] bei gleichzeitiger Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [3]. Die Nebenwirkungen, die unter dieser effektiven Therapie auftreten können, sind durch ein optimiertes Therapiemanagement gut kontrollierbar, erklärte Prof. Dr. Volkmar Müller, Hamburg, bei der Vorstellung erster Praxisempfehlungen hierzu.

Das TNBC ist im Vergleich zu anderen Brustkrebsarten eine besonders aggressive Erkrankung mit einem hohen Metastasierungs- und Rezidivrisiko. Rezidive nach Chemotherapie sind häufig und treten früh im Krankheitsverlauf auf [4]. Das 2-Jahresüberleben der Patient:innen liegt bei etwa 60% [5].

Für Patient:innen mit TNBC, die keine mit PARP-Inhibitoren therapierbare BRCA-Mutation (gBRCAm) und keine PD-L1/PD-1-Expression an Tumor- bzw. Immunzellen aufwiesen, stehen, so Prof. Müller, nach wie vor nur wenige Alternativen zur Verfügung. Bei Versagen der Chemotherapie eröffnen nun SG als zielgerichtet wirkender Behandlungsansatz neue Perspektiven.

Gesamtüberleben um fast 5 Monate verlängert

SG ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC indiziert, die zuvor 2 oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mind. eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung [1]. Die Zulassung des ADC beruht auf den Ergebnissen der Studie ASCENT [1, 2]. In dieser randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Phase-III-Studie wurde SG im Vergleich zu einer Monochemotherapie nach Wahl der Ärzt:innen (Eribulin, Vinorelbin, Capecitabin, Gemcitabin) untersucht. Die 529 mTNBC-Patient:innen waren mit mind. 2 chemotherapeutischen Standardregimen vorbehandelt, darunter mit mind. einem gegen die

fortgeschrittene Erkrankung. Auch Patient:innen mit stabilen Hirnmetastasen wurden eingeschlossen. Es handelte sich in der ASCENT-Studie um intensiv vorbehandelte Patient:innen, die im Median 4 Vortherapien hatten – darunter auch PARP- und Immuncheckpoint-Inhibitoren, merkte Prof. Müller an.

Das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) verlängerte sich in der gesamten Studienpopulation mit SG auf 4,8 Monate im Vergleich zu 1,7 Monaten in der Kontrollgruppe (HR=0,43; 95%-KI: 0,35-0,54; p<0,001). Alle untersuchten Subgruppen, auch Patient:innen mit zahlreichen Vortherapien, profitierten deutlich mehr von SG als von der Vergleichstherapie, sagte

Prof. Müller. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) konnte um knapp 5 Monate von 6,9 Monaten in der Kontrollgruppe auf 11,8 Monate mit SG verlängert werden (HR=0,51; 95%-KI: 0,41-0,62; p<0,001). Signifikant mehr Patient:innen sprachen auf SG an (ORR: 31% vs. 4%; p<0,0001) und die Dauer des Ansprechens war fast doppelt so lang (DoR: 6,3 vs. 3,6 Monate) wie unter Chemotherapie.

Zu den wichtigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen aller Grade unter SG zählten Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit, Alopezie und Fatigue [2]. Dabei gelte es laut Prof. Müller zu beachten, dass die Patient:innen mit dem ADC deutlich länger behandelt wurden als mit der

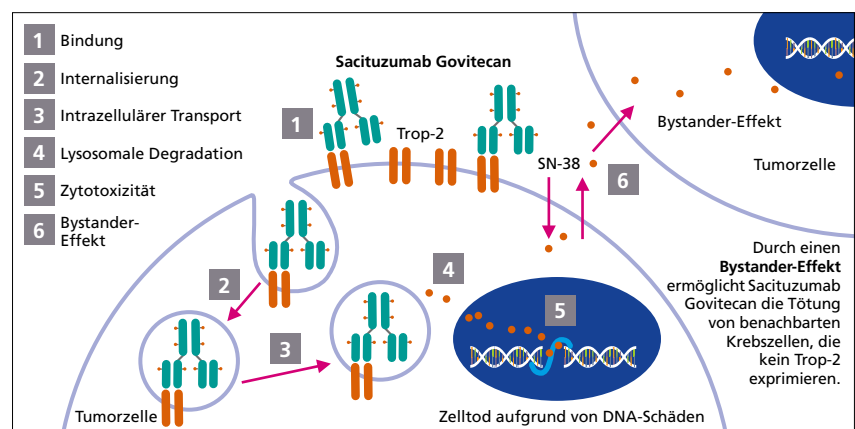


Abb. 1: Sacituzumab Govitecan besteht aus einem humanisierten Antikörper, der gegen das Trop-2-Antigen gerichtet und über einen Linker mit der zytotoxischen Substanz SN-38 verbunden ist. Dabei handelt es sich um einen aktiven Metaboliten von Irinotecan (einem Topoisomerase-I-Inhibitor). Nach Bindung an Trop-2 wird das ADC internalisiert und durch hydrolytische Spaltung SN-38 freigesetzt (mod. nach [11, 12]).

Vergleichsmedikation und über einen längeren Zeitraum mehr Nebenwirkungen dokumentiert werden konnten.

Lebensqualität wird verbessert

Nach den Ergebnissen einer Subanalyse verbesserte SG im Vergleich zu Chemotherapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und hielt sie aufrecht [3]. Wichtig für den Erhalt der Lebensqualität, und um das Wirkpotenzial von SG auszuschöpfen, ist ein optimiertes Therapiemanagement. Hierzu hat ein Steering Committee* erste Praxisempfehlungen erarbeitet.

Prämedikation

Das ADC wird i. v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 10 mg/kg über 3 Stunden (in späteren Zyklen 1-2 Stunden) appliziert. Vor jeder Dosis von SG wird eine Prämedikation zur Vorbeugung von Infusionsreaktionen (IRR) und chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) empfohlen [1, 6, 7]. Zur IRR-Prophylaxe gehört die Gabe von Antipyretika und/oder H₁- oder H₂-Blockern vor jeder Infusion ggf. ergänzt durch ein Kortikosteroid. Zur Prophylaxe von CINV werden Kombinationen aus Dexamethason und 5HT₃-Rezeptor-Antagonist + ggf. NK₁-Rezeptor-Antagonisten empfohlen [1].

Neutropenien

Neutropenien zählten in der ASCENT-Studie zu den häufigsten Nebenwirkungen von SG [2]. Sie traten bei 63% der Teilnehmer:innen auf (Grad 3/4: 51%). Febrile Neutropenien von Grad 3/4 entwickelten 6% [2]. Eine G-CSF-Gabe zur Prophylaxe über 2-3 Tage (Tag 2-3/4 bzw. Tag 9-10/11) kann Prof. Müller zufolge bei allen Patient:innen unter SG routinemäßig erwogen werden, v.a. bei stark vorbehandelten Patient:innen und bei bekannter reduzierter UGT1A1-Aktivität.

Tritt unter laufender Therapie eine Neutropenie auf, so werden abhängig vom Schweregrad verschiedene Maßnahmen wie Dosisreduktionen oder G-CSF-Gabe empfohlen [1, 2, 6, 8]: Beim 1. Auftreten einer Neutropenie unter laufender Therapie sollte – falls noch keine G-CSF-Prophylaxe durchgeführt wurde – G-CSF gegeben werden unter Beibehaltung der Dosis von SG.

Beim 2. Auftreten wird eine Dosisreduktion um 25%, beim 3. Auftreten um 50% empfohlen und erst beim 4. Auftreten der Therapieabbruch [1]. Bei Neutropenien von Grad 3 oder 4, die eine Gabe von SG um 2-3 Wochen verzögern, sollte die Dosis reduziert werden bis eine Besserung auf \leq Grad 1 eingetreten ist [1]. Vor Therapieabbruch sollte stets eine G-CSF-Gabe erwogen werden, so Prof. Müller.

Diarrhoen

In der ASCENT-Studie zählten Diarrhoen mit einer Häufigkeit von 59% (Grad 3: 10%) zu den vermehrt auftretenden Nebenwirkungen unter SG [1, 2]. Es dauerte im Median 19 Tage bis zum Einsetzen einer durch SG induzierten Diarrhoe von Grad 3-4 mit einer medianen Dauer von 5 Tagen [9]. Es ist eine wichtige Aufgabe, die Patient:innen darüber zu informieren, betonte Prof. Müller, dass Diarrhoen gut handhabbar sind. Sofern kein cholinerges Syndrom besteht, sollte die Therapie mit Loperamid beginnen [8]. Das Rezept sollte den Patient:innen anfangs gleich mitgegeben werden, damit Loperamid zur Hand ist, falls eine Diarrhoe auftritt. Zu weiteren Schritten zählen die Gabe von Opiumtinktur oder Octreotid, Anpassung der Ernährung sowie die intravenöse Flüssigkeitsgabe [6]. Die seltene akute Diarrhoe, die während oder kurz nach der Infusion auftreten kann, weist auf ein cholinerges Syndrom hin und wird mit Atropin behandelt [1]. Bei schwerer Diarrhoe ist ein stationärer Aufenthalt zu erwägen.

Übelkeit und Erbrechen

Treten CINV im Verlauf der Therapie auf, werden Dosisreduktionen von SG und/oder die Gabe von weiteren Substanzen wie z.B. Olanzapin (off-label) bei zu erwartender oder persistierender Übelkeit von Prof. Müller empfohlen. Bei persistierendem Erbrechen oder Übelkeit trotz optimaler Antiemese sollen die Empfehlungen in der S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patient:innen und den MASCC-Leitlinien berücksichtigt werden [6, 7].

Fazit

SG weise, so Prof. Müller, für Patient:innen mit vorbehandeltem mTNBC ein positives

Nutzen-Risiko-Profil auf. Eine Therapie sollte deshalb möglichst früh entsprechend der Zulassung in Betracht gezogen werden. Nebenwirkungen seien bei frühzeitigem Erkennen und optimaler Versorgung in der Regel reversibel. Ein Schlüssel zum Therapieerfolg seien eine umfassende Aufklärung der Patient:innen und anfangs engmaschige Kontrollen, erklärte Prof. Müller. Das IQWiG hat dem ADC jüngst einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bescheinigt [10].

Dr. rer. nat. Anita Schweiger

Mit freundlicher Unterstützung der
Gilead Sciences GmbH

Quelle: Virtuelle Pressekonferenz
„Sacituzumab Govitecan bei mTNBC:
Erste Praxis-Empfehlungen für ein optimales
Therapiemanagement“, 07.03.2022;
Veranstalter: Gilead Sciences GmbH

* Steering-Committee-Meeting „Therapiemanagement Sacituzumab Govitecan“, virtuell, 26.10.2021, mit Prof. Dr. Volkmar Müller, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologisches Zentrum am Bethanien-Krankenhaus, Frankfurt; Dr. Joke Tio, Universitätsklinikum Münster; Dr. Katharina Smetanay, Universitätsfrauenklinik und NCT Heidelberg; veranstaltet von Gilead Sciences GmbH

1. Fachinformation TRODELVY®, Stand November 2021.
2. Bardia A et al. N Engl J Med 2021;384:1529-41.
3. Loibl S et al. SABCS 2021, Abstr. P5-16-01.
4. Foulkes et al. N Engl J Med 2010;363:1938-48.
5. Taran FA et al. SABCS 2017; Abstr. P5-21-09.
6. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> (letzter Aufruf 23.03.2022).
7. Davis M et al. Support Care Cancer 2021; 29:8097-107.
8. Spring LM et al. Oncologist 2021;26:827-34.
9. Rugo HS et al. SABCS 2020; Abstr. P511-09.
10. IQWiG Dossierbewertung A21-154 vom 25.02.2022, https://www.iqwig.de/download/a21-154_sacituzumab-govitecan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf (letzter Aufruf 23.03.2022)
11. Rugo HS et al. Future Oncol 2020;16:705-15.
12. Goldenberg DM et al. Oncotarget 2015; 6:22496-512.

Ewing-Sarkom: Blutuntersuchung statt Tumorbiopsie?

Die Therapie des Ewing-Sarkoms dauert rund ein Jahr und besteht aus einer medikamentösen Behandlung mit Bestrahlung oder Operation, gefolgt von einer weiteren Chemotherapie. Während dieser Zeit müssen die Tumoren engmaschig überwacht werden, auch deshalb, weil die Krankheitsverläufe sehr verschieden sind. Ein Verbundforschungsprojekt untersucht, ob dafür Blutuntersuchungen geeignet sind.

Mehr unter:
www.med4u.org/22713

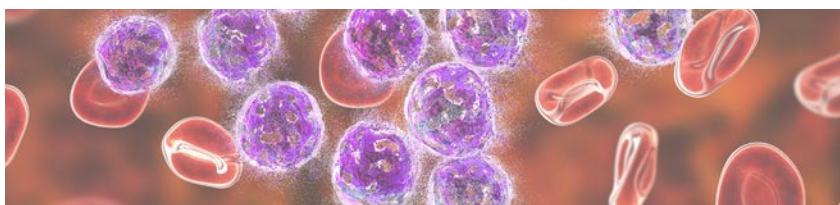
Quelle: Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg

HR+/HER2- BC: Abemaciclib erhält Zulassung zur adjuvanten Therapie bei hohem Rezidivrisiko

Die Europäische Kommission hat Abemaciclib (Verzenio®) als ersten und bisher einzigen CDK4/6-Inhibitor als Option in der Behandlung des frühen Hormonrezeptorpositiven (HR+), humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen (HER2-) Mammakarzinoms (BC) zugelassen. Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie indiziert für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Frauen und Männern mit HR+, HER2-, nodal-positivem BC im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte eine endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem Luteinisierung Hormone-Releasing Hormone (LHRH)-Agonisten kombiniert werden.

Mehr unter: www.med4u.org/22711

Quelle: Lilly



Glioblastom: TTFields in nationale Leitlinien der DGN und DGHO aufgenommen

Tumor Treating Fields (TTFields) gehört nun zur leitliniengerechten Therapie des neu diagnostizierten Glioblastoms, so das Fazit der Autor:innen der überarbeiteten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Ebenso hat die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) ihre bestehende Empfehlung für TTFields aktualisiert. Gemäß Zulassung sollen diese nach der Operation und der Radiochemotherapie in Kombination mit der Erhaltungs-Chemotherapie mit Temozolomid zum Einsatz kommen. Ausgangspunkt für die Aufnahme von TTFields in die nationalen Leitlinien sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie EF-14: Sie zeigen, dass die gemeinsame Anwendung von TTFields und Temozolomid vs. Temozolomid allein das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben bei Patient:innen mit neu diagnostiziertem Glioblastom signifikant verlängern kann.

Mehr unter: www.med4u.org/22712

Quelle: Novocure

r/r FL: CHMP empfiehlt Zulassung für Tisagenlecleucel

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat eine Empfehlung für die Zulassung der CAR-T-Zell-Therapie Tisagenlecleucel für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit einem rezidierten oder refraktären follikulären Lymphom (r/r FL) nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie ausgesprochen.

Mehr unter:
www.med4u.org/22710

Quelle: Novartis

Pflichttext

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Trodelvy ist zu melden an die Gilead Sciences GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Fax-Nr.: 089/899890-96, E-Mail: drugsafetygermany@gilead.com, und/oder an das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, D-63225 Langen, Tel: 06103/770, Fax: 06103/771234, Webseite: www.pei.de.

Trodelvy® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Sacituzumab Govitecan. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Sacituzumab Govitecan. Nach der Rekonstitution enthält ein ml Lösung 10 mg Sacituzumab Govitecan. **Sonstige Bestandteile:** 2-(N-Morpholino)-Ethansulfonsäure (MES), Polysorbat 80 (E433), Trehalose-Dihydrat. **Anwendungsgebiet:** Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (*metastatic Triple-Negative Breast Cancer*, mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweis:** Zytotoxisch. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, Verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Husten, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerz, Alopezie, Ausschlag, Pruritus, Rückenschmerzen, Arthralgie, Fatigue, Gewichtsabnahme. *Häufig:* Nasopharyngitis, Sinusitis, Bronchitis, Influenza, Oraler Herpes, Febrile Neutropenie, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Angst, Geschmacksstörung, Rhinorrhoe, Nasenverstopfung, Epistaxis, Belastungsdyspnoe, Husten mit Auswurf, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch, Gastroösophageale Refluxerkrankung, Abdominale Distension, Trockene Haut, Makulo-papulöser Ausschlag, Muskuloskeletale Brustschmerzen, Muskelspasmen, Dysurie, Hämaturie, Schmerz, Schüttelfrost, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Jede Packung enthält eine Durchstechflasche. Verschreibungspflichtig. **Stand:** November 2021. **Pharmazeutischer Unternehmer:** GILEAD Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irland. **Repräsentant in Deutschland:** GILEAD Sciences GmbH, D-82152 Martinsried b. München.

HER2-positives Mammakarzinom: 19,4 Monate PFS mit Trastuzumab-Deruxtecan

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd; ENHERTU®) ist ein gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das in der zulassungsrelevanten, einarmigen Phase-II-Studie DESTINY-Breast01 an Patient:innen mit HER2-positivem metastasierten oder inoperablen Brustkrebs und mit einer vorhergehenden Therapie mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) untersucht wurde. Dabei zeigten sich für T-DXd in diesem Kollektiv stark vorbehandelter Patient:innen (im Median 6 Vortherapien) überzeugende Daten für das objektive Ansprechen und das progressionsfreie Überleben (PFS).

Im metastasierten Stadium eines HER2-positiven Mammakarzinoms besteht die Erstlinientherapie heute in der Gabe von Trastuzumab + Pertuzumab + Taxan. Unter diesem Therapieregime wird ein medianes PFS (mPFS) von knapp 19 Monaten bei einem Gesamtansprechen (OR) von ca. 80% erreicht [1, 2]. In der Zweitlinientherapie stellte bisher T-DM1 den Behandlungsstandard dar. Allerdings sinkt das zu erwartende mPFS in diesem Setting auf 9,6 Monate bei einem OR von 43,6% [3]. In der Drittlinie steht aktuell kein etablierter Therapiestandard zur Verfügung.

Knapp 20 Monate PFS

T-DXd ist ein gegen HER2 gerichtetes ADC. Die Zulassung von T-DXd durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) basiert auf den Ergebnissen der pivotalen einarmigen Phase-II-Studie

DESTINY-Breast01 [4, 5]. Die mit T-DXd behandelten Patient:innen mit HER2-positivem metastasierten Mammakarzinom (n=184) erreichten zum Datenschnitt März 2021 (data cut off) bei einem medianen Follow-up von 26,5 Monaten eine objektive Ansprechrates (ORR) von 62% und eine mediane Dauer des Therapieansprechens (DoR) von 18,2 Monaten. Das mPFS betrug 19,4 Monate und das mediane Gesamtüberleben 29,1 Monate. Im Median hatten die Patient:innen in der Studie 6 Vortherapien erhalten [5].

Seit 1. Februar 2022 kommerziell in Deutschland verfügbar

Nach der Zulassung durch die EMA im Januar 2021 ist T-DXd seit dem 1. Februar 2022 in Deutschland unter dem Handelsnamen ENHERTU® kommerziell verfügbar. Zugelassen ist T-DXd

als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vortherapien erhalten haben [6].

Mit freundlicher Unterstützung von Daiichi Sankyo & AstraZeneca

1. Swain SM. N Engl J Med 2015;372(8):724-34.
2. Baselga J et al. N Engl J Med 2012;366(2):109-19.
3. Verma S et al. N Engl J Med 2012;367:1783-91.
4. Saura C et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Updated survival results from a phase 2 trial (DESTINY-Breast01). 279P. Präsentiert beim ESMO 2021.
5. Modi S et al. N Engl J Med 2020;382:610-21.
6. Fachinformation ENHERTU®, Stand April 2021.

Erstlinie DLBCL: Polatuzumab Vedotin + R-CHP von CHMP empfohlen

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt die Zulassung von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Polatuzumab Vedotin + R-CHP) als Erstlinientherapie zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit nicht vorbehandeltem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL). Das positive Votum basiert auf den Daten der Phase-III-Studie POLARIX.

Mehr unter: www.med4u.org/22708

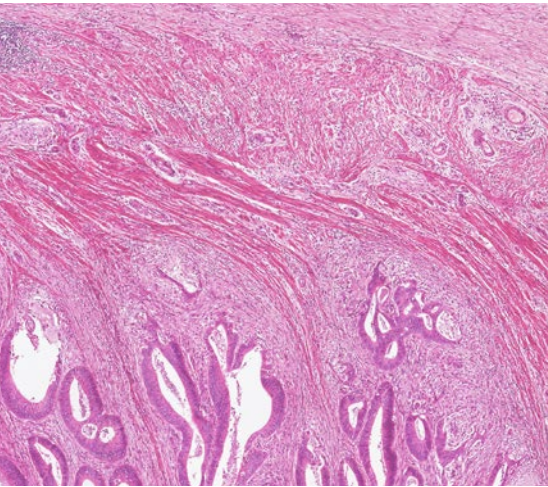
Quelle: Roche

GvHD: Positive CHMP-Empfehlung für Ruxolitinib

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat eine positive Empfehlung für die Zulassung zur Behandlung von Patient:innen ab 12 Jahren mit akuter Graft-versus-Host-Erkrankung oder chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung, die unzureichend auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien ansprechen, gegeben. Die positive Empfehlung des CHMP basiert auf den Ergebnissen der klinischen Phase-III-Studien REACH2 und REACH3.

Mehr unter: www.med4u.org/22709

Quelle: Novartis



Darmkrebs: Jeder 10. Bürger ist gefährdet

Dr. Jens Aschenbeck vom Berufsverband der niedergelassenen Magen-Darm-Ärzte erinnerte daran, dass in Deutschland immer noch alle 20 Minuten ein Mensch an Darmkrebs stirbt. Und das, obwohl dieser Krebs verhindert bzw. in vielen Fällen geheilt werden kann. „Etwa 10% der erwachsenen deutschen Bevölkerung haben ein familiär erhöhtes Erkrankungsrisiko, das 2-4x über dem Durchschnitt liegt“, erklärt der Darmkrebs-Experte. Bei der Vorsorge-Darmspiegelung entdecken die niedergelassenen Magen-Darm-Ärzte bei fast jedem dritten Untersuchten Adenome. Wenn diese potenziellen Krebsvorstufen im Zuge der Vorsorge entfernt werden, kann Krebs verhindert werden.

Mehr unter: www.med4u.org/22704

Quelle: Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands

Nebenwirkungen von CAR-T-Zell-Therapie: Schädigung der Herzfunktion

Onkologische Therapien haben in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Eine dieser neuen Therapieformen setzt besondere T-Zellen ein, die spezifisch auf Tumorantigene gerichtet sind, die (CAR)-T-Zellen. Durch diese Zellen wird eine gezielte Immunreaktion ausgelöst, die dem Körper hilft, Krebszellen zu erkennen und zu bekämpfen. Aber, wie andere Krebstherapien auch, kann die Behandlung unerwünschte Nebenwirkungen auslösen. Wissenschaftler:innen der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen und der Universitätsmedizin Essen haben sich nun genauer angesehen, welche Veränderungen die CAR-T-Zell-Therapie im Herz-Kreislaufsystem hervorrufen kann und im European Heart Journal veröffentlicht. Eine der möglichen Nebenwirkungen ist eine systemische Entzündungsreaktion, bei der verstärkt Botenstoffe im ganzen Körper ausgeschüttet werden.

Mehr unter: www.med4u.org/22705

Quelle: Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen

82

ICD-11: Erste Version verfügbar

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stellt auf seiner Internetseite ICD-11 – 11. Revision der ICD der WHO eine erste Version einer deutschen ICD-11-Übersetzung für die interessierte Öffentlichkeit zur Verfügung. Diese erste Fassung ist noch nicht für die reguläre Kodierung im Gesundheitswesen freigegeben. Die ICD-11 wurde im Mai 2019 von der WHA72 (72nd World Health Assembly) verabschiedet und trat am 1. Januar 2022 in Kraft. Seitdem können die Mitgliedsstaaten der WHO ihre Mortalitätsdaten ICD-11-kodiert an die WHO berichten. Erst nach einer flexiblen Übergangszeit von mindestens 5 Jahren soll die Berichterstattung nur noch ICD-11-kodiert erfolgen.

Mehr unter:
www.med4u.org/22707

Quelle: BfArM



Europäische Kommission erteilt Zulassung für Präexpositions-Prophylaxe von COVID-19

Die langwirksame Antikörperkombination Tixagevimab + Cilgavimab wurde in der Europäischen Union (EU) zur Präexpositions-Prophylaxe von COVID-19 in einer breiten Bevölkerungsgruppe von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg zugelassen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) stützte seine positive Stellungnahme auf eine Überprüfung der Daten zur Antikörperkombination, einschließlich der Ergebnisse der PROVENT-Phase-III-Studie zur Präexpositions-Prophylaxe, die eine 77%ige Verringerung des Risikos, symptomatisch an COVID-19 zu erkranken, im Vergleich zu Placebo bei der primären Analyse und eine 83%ige Verringerung bei einer 6-monatigen Analyse zeigten.

Mehr unter: www.med4u.org/22706

Quelle: AstraZeneca

**Fertilitätserhalt: Überarbeitete
Richtlinie der Bundesärztekammer**

Patient:innen mit schwerer Erkrankung und Kinderwunsch haben Anspruch auf eine Kryokonservierung ihrer Eizellen bzw. Spermien. Die überarbeitete Richtlinie zeigt die Voraussetzungen und den aktuellen Stand der Wissenschaft auf.

Mehr unter: www.med4u.org/22714

Patientenbeteiligung: Neues Kapitel in der Krebsforschung

Mit einer Allianz für Patientenbeteiligung will Bundesforschungsministerin Bettina Stark-Watzinger Patient:innen viel stärker als bisher in die Krebsforschung einbinden und ihnen die Möglichkeit geben, sich aktiv in die Forschung einzubringen. Ein Schwerpunkt der Nationalen Dekade wird deshalb in diesem Jahr die Patientenpartizipation.

Mehr unter: www.med4u.org/22715

Interessenkonflikte: Schwere Kritik an medizinischen Fachgesellschaften

Ob auf Kongressen, in Leitliniengremien oder bei Fortbildungen: Pharmaunternehmen haben ein Interesse daran, ihre Produkte bei Expert:innen und Verordner:innen in guter Erinnerung zu halten. Transparency meint: Die Fachgesellschaften unterstützen sie unreflektiert dabei. Deshalb fordern Transparency, Leitlinienwatch und MEZIS („Mein Essen zahl’ ich selbst“) eine gesetzliche Regulierung, die die Geldflüsse aller Akteure im Gesundheitswesen offenlegt.

Mehr unter: www.med4u.org/22716



**Krebsprävention:
Vor-Corona-Niveau in Sicht, aber nicht erreicht**

Trotz Pandemie nutzen die Deutschen wieder verstärkt Krebsvorsorgeuntersuchungen, wie eine Sonderanalyse der DAK-Gesundheit zeigt. Im ersten Halbjahr 2021 wurden rund 14% mehr Screenings durchgeführt als im Vergleichszeitraum des Vorjahres:

- Mammographie-Screening: + 44%
- Hautkrebs-Screening: + 18%
- Prostata-Screening: + 8%
- Darmkrebs-Screening: + 5%

Insgesamt lag die Inanspruchnahme von Krebsvorsorgeuntersuchungen 2021 noch rund 12% unterhalb des Vor-Corona-Niveaus von 2019.

Mehr unter: www.med4u.org/22718

Wer zahlt die Krebstherapie Geflüchteter?

Als Flüchtlinge registrierte ukrainische Krebspatient:innen erhalten eine medizinische Grundversorgung nach dem Asylbewerberleistungsgesetz. Es liegt jedoch teilweise im Ermessensspielraum regionaler Behörden, was zur Grundversorgung gehört: Zählt die Hormontherapie noch dazu, die nach einer Brustkrebsbehandlung einem Rückfall vorbeugen soll? Oder die Erhaltungstherapie mit zielgerichteten Medikamenten bei verschiedenen Krebsarten? Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) und die Deutsche Krebshilfe fordern bundesweit einheitliche und unbürokratische Lösungen.

Mehr unter: www.med4u.org/22717



Bildnachweise: www.stock.adobe.com

Titel: SciePro • Inhalt links, S. 2: nerthuz • S. 6: New Africa • S. 7: steschum • S. 8: abhijith3747 • S. 23: hywards • S. 27, 33, 43, 51, 57, 67: SciePro • S. 48: TTstudio • S. 49, 80: Kateryna_Kon • S. 52-53, Hintergrund: Salman • S. 53, Ausrufezeichen: Jan Engel • S. 58: Crystal light • S. 59: cassis • S. 62, Hintergrund: NinaMalyna • S. 62, Kohlköpfe: samiradragonfly • S. 63: Pee Paew • S. 82, Histologie: Convit • S. 82, Tastatur: momius • S. 83, Geld: Wolfilser • S. 83, Fotografin: REDPIXEL

Präziser, früher, wirksamer: TAGRISSO® VOLLER DATENDRANG.

80%

geringeres Rezidiv- oder Sterberisiko* vs. Placebo in der ADAURA-Studie^{1,2}

HR = 0,20 (99,12% KI: 0,14–0,30; p < 0,001)

- Stadium IB–IIIA
- R0-reseziert,
- + / - Chemotherapie
- EGFRm NSCLC (Ex19del, L858R)¹

**TAGRISSO®
ADJUVANT**

38,6

Monate
medanes OS
im Vergleich zu
31,8 Monaten
unter Gefitinib
oder Erlotinib
in der

FLAURA-Studie³
HR = 0,80 (95,05% KI:
0,64–1,00; p = 0,046)

**FIRST-LINE
TAGRISSO®**

Präziser: TAGRISSO® ist ein irreversibler Inhibitor der EGF-Rezeptoren mit aktivierenden Mutationen sowie mit EGFR-T790M-Resistenzmutation und zeigt dabei nur eine minimale Aktivität gegenüber den Wildtyp-EGFR.^{1,4} **Früher:** TAGRISSO® ist der erste und einzige TKI, der zur adjuvanten Behandlung beim EGFRm NSCLC in den Stadien IB–IIIA nach R0-Resektion eingesetzt werden kann.¹ **Wirksamer:** TAGRISSO® zeigte im Head-to-Head-Vergleich mit Gefitinib/ Erlotinib in der FLAURA-Studie ein medianes PFS von 18,9 Monaten (vs. 10,2 Monate) und eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf 38,6 Monate (vs. 31,8 Monate).^{3,5}

* sekundärer Endpunkt

¹ TAGRISSO® Fachinformation, Stand Mai 2021. ² Wu Y-L et al. N Engl J Med. 2020; 383(18): 1711–1723.

³ Ramalingam SS et al. N Engl J Med. 2020; 382(1): 41–50. ⁴ Cross DA et al. Cancer Discov. 2014; 4(9): 1046–1061.

⁵ Soria JC et al. N Engl J Med. 2018; 378(2): 113–125.

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, Hyprolose (5,0–16,0 %) (E463), Natriumstearylfumarat (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–IIIA, 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 aktivierenden 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 Erythrodysästhesie-Syndrom, erhöhte Blutkreatininwerte. *Gelegentlich:* Keratitis, Erythema multiforme, kutane Vaskulitis, QTc-Intervall-Verlängerung. *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:** 02/2021.



**EGFRm
NSCLC**



**TAGRISSO®
osimertinib**