



Das digitale Portal für Ärzt:innen und medizinisches Fachpersonal

18. Jahrgang · Nr. 7 · 73497 · Juli 2023

### TOP-THEMEN



**Checkpoint-Hemmer, BiTE und Tumor Treating Fields**  
Ob Pleuramesotheliom, SCLC oder NSCLC: Die ASCO-Jahrestagung hatte u.a. im Bereich der Lunge viel zu bieten. **8**

**Was muss bei Patient:innen Ü80 beachtet werden?**  
Geriatrisches Assessment kann in der Hämatologie helfen. **12**

**Auf dem DEGRO-Kongress wurde heiß diskutiert**  
Operation vs. Radiatio: Kopf-Hals-Tumoren als auch Prostatakrebs standen auf dem Programm. **17**

**Serie „Resistenzen gegen Immuntherapien“, Teil 3:**  
Resistenzen nach CPI + zielgerichtete Substanz einordnen. **22**

**Krebstherapie zwischen Klinikalltag und KI**  
Wo Sektorengrenzen immer noch die Entwicklung behindern. **44**

**TI-Pauschale benachteiligt die Praxen**  
Krankenkassen ziehen Gewinn aus der neuen Regelung. **46**

### MedTriX<sup>Group</sup>

## Gleich mehrere Studien überzeugen

### Positive Daten zur Therapie von Ovarialkarzinomen



Foto: Ozgu Arslan/gettyimages

Bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology sprach man von „practice changing data“, als die Ergebnisse der MIRASOL-Studie zum Einsatz von Mirvetuximab-Soravtansin beim platinresistenten Ovarialkarzinom vorgestellt wurden. Das ADC überzeugte im Vergleich mit einer Standardchemotherapie sowohl in puncto PFS als auch OS. Vorausgesetzt der Folatrezeptor-alpha war hoch exprimiert. Mit der dreiarmligen Studie DUO-O präsentierten Wissenschaftler:innen die ersten positiven Daten zur Immuntherapie beim epithelialen Ovarialkrebs. Zusätzlich zur Angiogenesehemmung prüften sie die Kombination aus PARP- und Checkpoint-Inhibition. Und auch in weiteren Entitäten hatten nationale und internationale Kolleg:innen Spannendes im Gepäck. **4**

*Expression von FR-alpha vor Therapiebeginn und im Verlauf testen*

## Das Gefühl der Sicherheit zurückgeben

### Neues Gesetz soll Lieferengpässe auch bei Krebsmedikamenten eindämmen

Mit Aspirin hat es angefangen, dann mangelte es an Schmerzmitteln wie Ibuprofen, dann an Magensäurehemmern. Mittlerweile fehlen um die 450 Wirkstoffe, darunter auch Onkologika. Immer größere Lieferprobleme zwangen die aktuelle Ampelregierung

zum Handeln: Mit der Arzneimittelreform hat der Bundestag die Weichen gestellt, die Engpässe bei Arzneimitteln vermeiden sollen. Fachärzte/Ärztinnen begrüßen das. Vor allem die Engpässe bei dem Brustkrebsmedikament Tamoxifen und Calci-

umfolinat hatten große Unsicherheit ausgelöst. Unzufriedenheit löst jedoch nicht nur das späte Handeln aus. So merkte zum Beispiel die DGHO kritisch an, dass nicht alle Vorschläge der Fachgesellschaften Eingang in die Regelungen gefunden hätten. **43**

## DiGA – jetzt aber wirklich

### Ministerium wirbt auf Hauptstadtkongress für Digitalisierung

„Legt los, macht euch mit dem Ding vertraut, lasst das eRezept zum Standard werden“, appellierte Dr. Susanne Ozegowski, Abteilungsleiterin für Digitalisierung im Bundesgesundheitsministerium, im Rahmen des Hauptstadtkongresses an die Ärzteschaft. Das letzte Puzzelstück, um das eRezept für den Alltagsgebrauch flott zu machen, der Einlöseweg über

die elektronische Gesundheitskarte (eGK), sei jetzt da. Nur wenig nach dem Kongress lag dann auch nach jahrelangem hartem Ringen der Entwurf zum Digitalgesetz vor und beim elektronischen Rezept fiel Anfang Juli der Startschuss für den Roll-out in den ersten Regionen. Was heißt das also für die DiGA, die digitalen Gesundheitsanwendungen? **44**

## Unterwegs in Südostasien

Ein HPV-Screening in Indonesien etablieren. Das will ein Team um Prof. Dr. Jörg Haier, CCC der MHH, zusammen mit Einheimischen. Wie das Projekt aussieht und was sie schon erreicht haben, lesen Sie in unserer Reportage auf Seite **33**

### KOMMENTAR



**Anouschka Wasner**  
Redakteurin  
Medical Tribune

## Ein Mangel, der wehtut

Schmerzpatient:innen gibt es in Deutschland rund 20 Millionen. Davon leiden etwa 4 Millionen unter schweren und hochproblemativen chronischen Schmerzen. Selbst von diesen Letztgenannten werden aber nur 400.000 von einem der 1.300 ambulant tätigen Schmerzmediziner:innen versorgt. Und nur in 450 Kliniken wird aktuell eine interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie durchgeführt.

Immer wieder bemängeln Berufsverbände, dass die schmerzmedizinische Versorgung mangelhaft ist, quantitativ wie qualitativ. Dieser Mangel hat Ursachen. In der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung ist eine interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie nicht vorgesehen. Es gibt keinen Facharzt und entsprechend keine Bedarfsplanung für Schmerzmedizin. Die einjährige Zusatzweiterbildung Spezielle Schmerztherapie wird nur von einer einzigen KV (Westfalen-Lippe) gefördert. Und ein vom BVSD mitentwickeltes Konzept zur multimodalen schmerzmedizinischen Behandlung in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung nach dem Modell der SAPV-Palliativversorgung liegt in der Schublade.

Jetzt fordern Fachverbände im Rahmen der Krankenhausreform, die Schmerzmedizin als eigenständige Leistungsgruppe zu verankern. Falsche politische Entscheidungen könnten sich dabei auf die existierenden schmerzmedizinischen Kliniken auswirken. Dann würde manche Praxis, manche Einrichtung erst recht einen Run von schmerzkranken Patient:innen erleben. Wird die Versorgung von Schmerzpatient:innen dagegen auf gesunde Füße gestellt, würde das die Strukturen deutlich entlasten.

*Schmerzmedizin als Leistungsgruppe entlastet Strukturen*

# Wir sind dann mal weg

**WIESBADEN.** Die erste Hitzewelle ist geschafft, die Sommerferien sind (fast) überall gestartet. Bevor es auch bei uns in die Sommerpause geht, wollen wir kurz auf das erste Halbjahr 2023 zurückblicken. Vielleicht findet sich etwas für Ihre Urlaubslektüre.



**Dr. rer. nat. Judith Besseling**  
Chefredakteurin, MT  
Onkologie · Hämatologie

Man sagt ja immer, dass die Zeit schneller vergeht, je älter man wird. Gerade wenn ich auf das letzte halbe Jahr zurückschaue, trifft das für mich zu – ich hätte auf dieser Seite gut und gerne einen ganzen Jahresrückblick zusammenschreiben können. Eine Podcast-Aufnahme ist mir in dieser (mehr oder weniger langen) Zeit besonders in Erinnerung geblieben: Jochen und ich hatten ein

sehr lebhaftes Gespräch mit Dr. Kathrin Heinrich und PD Dr. Andreas Berger darüber, wie sehr das Geschlecht bzw. Gender auch im Alltag von Mediziner:innen eine Rolle spielt. To be continued!

**Podcast-Folge 20 „Auf dem Weg zur Geschlechterparität“ finden Sie unter [medical-tribune.de/o-ton-onkologie](https://www.medical-tribune.de/o-ton-onkologie).**



**Elisa Sophia Breuer**  
Chefredakteurin, MT  
Onkologie · Hämatologie

Die digitale Entwicklung in der Medienlandschaft ist rasant. Die neuen Formate finde ich unheimlich spannend und mir gefällt, dass wir uns permanent weiterentwickeln. So haben wir im letzten Jahr bereits den Podcast O-Ton Onkologie ins Leben gerufen und Videointerviews auf dem ESMO-Kongress geführt. In diesem Jahr setzen wir uns verstärkt mit Künstlicher Intelligenz und Bewegtbildformaten auseinander. Mein persönliches Highlight war dabei der EHA-Kongress in Frankfurt. Raus aus der Komfortzone und „rein“ ins Video. Künftig werden wir buchstäblich öfter Gesicht zeigen.

**Die komplette digitale Berichterstattung vom EHA 2023 gibt es auf [medical-tribune.de/eha-2023](https://www.medical-tribune.de/eha-2023).**



**Anouschka Wasner**  
Redakteurin  
Politik & Management

Manchmal setzen Patient:innen ihre Hoffnung auf sogenannte Alternativmedizin – also solche Therapien, für die von der Wissenschaftsgemeinde keine Wirksamkeit nachgewiesen werden kann. Nicht nur, dass so teils wirkungsvolle Behandlungen vernachlässigt werden: Es besteht auch die Gefahr, dass Wissenschaftsfeindlichkeit generell Vorschub geleistet wird. Mich treibt die

Frage um: Wie kommt es, dass Menschen sich von wissenschaftlicher Erkenntnis abwenden – bis hin zur Flat-Earth-Theorie? Und: Wie können wir, auch und gerade in der Medizin, entgegenwirken?

**Zur Suche nach Werkzeugen für Mediziner:innen gegen Fehlinformationen: [medical-tribune.de/gegen-impfskepsis](https://www.medical-tribune.de/gegen-impfskepsis)**



**Jochen Schlabing**  
Teamleiter  
Onkologie/Hämatologie  
in der MedTriX-Group

Noch mal so aufgeregt und voller Vorfreude sein wie als Volontär – nach gut anderthalb Jahrzehnten im Medizinjournalismus sind diese Gefühle sehr intensiv zurück: Unsere Videodrehs und Podcastaufnahmen machen das möglich. Ich genieße es in vollen Zügen. Mein persönliches Highlight waren die Filmaufnahmen mit Judith auf dem

ESMO Breast Cancer 2023. Mein Eindruck ist, dass auch die Expert:innen gerne zu unseren Drehs und Podcast-Terminen kommen. Wie finden Sie als Leser:in die neuen Formate? Schreiben Sie uns, wir sind an Ihrer Meinung interessiert!

**Die digitale Berichterstattung vom ESMO Breast Cancer 2023 gibt es auf [medical-tribune.de/esmo-breast-2023](https://www.medical-tribune.de/esmo-breast-2023).**



**Lara Sommer**  
Volontärin, MT  
Onkologie · Hämatologie

Als Volontärin darf ich das Fachgebiet der Onkologie und Hämatologie, welches bereits mein Studium begleitete, noch einmal aus einem neuen Blickwinkel entdecken. Besonderen Eindruck hinterließ, wie sehr Prognosen von beeinflussbaren Lebensstilfaktoren abhängen. Eine Münchener Ernährungswissenschaftlerin plädierte im Interview

dafür, dass alle Krebskranken ernährungsmedizinische Unterstützung erhalten sollten. Außerdem räumte sie mit verbreiteten Mythen wie Zuckerverzicht zum Aushungern der Tumorzellen auf.

**Das Interview mit Dr. Nicole Erickson finden Sie unter [medical-tribune.de/ernaehrungsberatung-onkologie](https://www.medical-tribune.de/ernaehrungsberatung-onkologie).**



## MEDICAL TRIBUNE

**Onkologie · Hämatologie**

©2023, MedTriX GmbH

**Verlag:** MedTriX GmbH

**Anschrift:**

Unter den Eichen 5, 65195 Wiesbaden

Telefon: 0611 9746-0

Telefax Redaktion: 0611 9746 480-303

E-Mail: [mtd-kontakt@medtrix.group](mailto:mtd-kontakt@medtrix.group)

[www.medical-tribune.de](http://www.medical-tribune.de)

**CEO:** Oliver Kramer

**Geschäftsführung:** Stephan Kröck, Markus Zobel

**Gesamtreaktionsleitung Deutschland:**

Günter Nuber

**Teamleitung Onkologie/Hämatologie**

**MedTriX Group:** Jochen Schlabing

**Chefredaktion:** Dr. Judith Besseling (V.i.S.d.P.),

Elisa Sophia Breuer

**Redaktion Medizin:** Lara Sommer

**Redaktion Politik & Management:**

Michael Reischmann (verantwortlich),

Isabel Aulehla, Anouschka Wasner

**Projektmanagement Digital:**

Lena Becker, Saskia Göthel, Sonja Rankl (Teamleitung)

**Corporate Publishing:** Lena Feil, Bianca Lorenz

**Ständige Korrespondenten:**

Manuela Arand, Dr. Katharina Arnheim, Josef Gulden,

Friederike Klein, Cornelia Kolbeck, Dr. Miriam Sonnet

**Wissenschaftliche Beiräte:**

Prof. Dr. Manfred Kaufmann, Frankfurt

Prof. Dr. Kurt Miller, Berlin

Prof. Dr. Ulrike Nitz, Mönchengladbach

Dr. Thomas Nolte, Wiesbaden

Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll, Halle

**Produktionsleitung Deutschland:**

Ninette Grabinger

**Teamleitung Layout:** Andrea Schmuck

**Layout:** Laura Carlotti, Christina Mähler,

Jasmin Reutter, Mira Vetter

**Verkauf:** Marc Bornschein, Josef Hakam,

Lukas Koch, Tina Kuss

**Media- und Vertriebsleitung:** Björn Lindenau

**Anzeigen:**

Alexandra Ulbrich, Telefon: 0611 9746-121

Julia Paulus, Telefon: 0611 9746-123

Telefax: 0611 9746 480-112

E-Mail: [mtd-anzeigen@medtrix.group](mailto:mtd-anzeigen@medtrix.group)

Anzeigen-Preisliste Nr. 17 vom 1.1.2023

**Vertrieb und Abonnentenservice:**

Cornelia Polivka

Telefon: 0611 9746-134, Telefax: 0611 9746 480-228

E-Mail: [mtd-aboservice@medtrix.group](mailto:mtd-aboservice@medtrix.group)

**Druck:**

Vogel Druck und Medienservice GmbH & Co. KG

Leibnizstraße 5, D-97204 Höchberg

**Bezugsbedingungen:**

Einzelpreis € 6, Jahresabonnement € 45,

Studenten € 35

(inkl. Porto und MwSt., Ausland zuzüglich Porto)

Konto: HVB/UniCredit Bank AG

IBAN: DE12 7002 0270 0015 7644 62

BIC: HYVEDMMXXX

ISSN 1863-6977



Mit der Einsendung eines Manuskriptes erklärt sich der Urheber damit einverstanden, dass sein Beitrag ganz oder teilweise in allen Printmedien und elektronischen Medien der MedTriX GmbH, der verbundenen Verlage sowie Dritter veröffentlicht werden kann.

**LA-MED**

geprüft Onkologie-Studie 2018

[www.blauer-engel.de/uz195](https://www.blauer-engel.de/uz195)

Dieses Druckerzeugnis wurde mit dem Blauen Engel ausgezeichnet





# Nur HER2-Expression vorausgesetzt

Verschiedene solide Tumoren sprechen auf T-DXd an



Kongressbericht

2023 ASCO Annual Meeting

**CHICAGO. T-DXd bekämpft auch HER2-überexprimierende Tumoren, gegen die der Wirkstoff noch nicht zugelassen ist. Der Anteil erfolgreich behandelter Patient:innen und die mediane Wirkdauer korrelierten dabei mit dem IHC-Status.**

Aktuell stellt Trastuzumab-deruxtecan für drei Entitäten einen Behandlungsstandard dar. In frühen Studienphasen habe das ADC auch Antitumoraktivität gegen andere HER2-exprimierende Malignome demonstriert, sagte Prof. Dr. FUNDA MERIC-BERNSTAM, MD Anderson Cancer Center, Houston.<sup>1</sup>

In der DESTINY-PanTumor02-Studie, deren Interimsergebnisse die Referentin präsentierte, erhielten vorbehandelte Patient:innen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren ohne kurative Therapieoption T-DXd. Einschlusskriterium war eine immunhistochemisch nachgewiesene HER2-Expression (IHC3<sup>+</sup> oder 2<sup>+</sup>). Die Expertin merkte an, dass sich das externe IHC-Ergebnis, mit dem man Betroffene in die Studie aufnahm, in der eigenen Kontrolle nicht immer bestätigte: „Es waren etwas über 20 % der

Patient:innen gemäß der zentralen Untersuchung IHC1<sup>+</sup> oder IHC0.“

### Besonderes Augenmerk auf gynäkologischen Typen

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse befanden sich 44 von 267 Teilnehmer:innen (16,5 %) in fortlaufender Behandlung. Über alle Entitäten hinweg lag die ORR als primärer Endpunkt bei 37,1 % und zusätzlich hatten 46,1 % der Untersuchten eine stabile Erkrankung. Die Krankheitskontrollrate nach zwölf Wochen betrug 68,2 % und median sprachen die Behandelten 11,8 Monate lang an.

„Bei einigen dieser Erkrankungen, insbesondere bei gynäkologischen Entitäten, hatten wir sehr hohe objektive Ansprechraten“, fügte Prof. Meric-Bernstam hinzu. So lag die ORR für Zervixkarzinome bei 50,0 %, für Endometriumtumoren bei 57,5 % und für Ovarial-

karzinome bei 45,0 %. Auch gegen Blasen- oder Gallenwegstumoren sowie in der gemischten Kohorte habe T-DXd klinisch relevante Ansprechraten erreicht. Fast alle Teilnehmer:innen hätten mit einer Verkleinerung der Läsionen reagiert. „Patient:innen, die ansprachen, zeigten ein tiefes Ansprechen, das lang anhaltend war“, unterstrich die Referentin. Zusätzlich hätten viele Betroffene eine längerfristige Stabilisierung ihrer Erkrankung erlebt.

Nach der HER2-Expression aufgeschlüsselt, erreichten diejenigen mit IHC3<sup>+</sup> durchweg die besten Ansprechraten, die deutlich über denen der jeweiligen Gesamtkohorte lagen. Auch war die Therapie bei höherer HER2-Expression länger erfolgreich (mDOR 22,1 Monate IHC3<sup>+</sup> vs. 11,8 Monate insgesamt). Einzig auf Pankreaskrebs traf das nicht zu.

„Das Profil unerwünschter Ereignisse ähnelte stark dem, was wir von T-DXd bereits kennen“, beurteilte die Ärz-

tin. Am häufigsten traten Übelkeit, Fatigue, Neutropenie und Anämie auf. Zwei Teilnehmende starben im Zusammenhang mit behandlungsbedingten Toxizitäten, an einer neutropenischen Sepsis bzw. einer Pneumonie.

### Diskutant sieht Redebedarf mit Zulassungsbehörden

Zusammenfassend habe T-DXd klinisch bedeutsame Effekte in einem breiten Spektrum HER2-exprimierender, solider Tumoren erzielt, darunter schlecht behandelbare. „Dies war auch die erste Studie, die die Wirksamkeit eines ADC über verschiedene Tumor-entitäten hinweg belegte“, ergänzte Prof. Meric-Bernstam. DESTINY-PanTumor02 läuft weiter, Daten zum Gesamtüberleben und PFS stehen noch aus.

Dr. KOHEI SHITARA, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan, verwies in der Diskussion darauf, dass die erreichten Ansprechraten und Wirkdauern denen von Substanzen ähneln, die bereits eine Tumortyp-agnostische Zulassung besitzen.<sup>2</sup> Er hält es für

schlecht praktikabel und zu zeitaufwendig, eine Zulassungsstudie für jede einzelne Entität durchzuführen: „Ich glaube, dass die Ergebnisse der aktuellen Studie rechtfertigen, mit den Zulassungsbehörden zu diskutieren.“

Lara Sommer

1. Meric-Bernstam F. 2023 ASCO Annual Meeting; Oral Abstract Session „Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-expressing solid tumors: DESTINY-PanTumor02 (DP-02) interim results“
2. Shitara K. 2023 ASCO Annual Meeting; Oral Abstract Session Discussion „Manifest DESTINY: Expanding the Effectiveness of ADCs Across Multiple Solid Tumors“

### DESTINY-PanTumor02

Patient:innen mit HER2<sup>+</sup> soliden Tumoren erhielten alle drei Wochen 5,4 mg/kgKG T-DXd. Sie wurden auf sechs krankheitsspezifische und eine gemischte Kohorte aufgeteilt:

- Zervixkarzinom
  - Endometriumkarzinom
  - Ovarialkarzinom
  - Krebs der Gallenwege
  - Pankreaskarzinom
  - Urothelkarzinom
  - sonstige Tumoren außer CRC, NSCLC, Brust- und Magenkrebs
- Die Organisator:innen planten, 40 Erkrankte pro Kohorte einzuschließen.



Zulassungsstudie für einzelne Entitäten „zu zeitaufwendig“

Fotos: Alina Bordo – stockadobe.com





\* Details zum Anwendungsgebiet siehe unten stehenden Pflichttext sowie CYRAMZA® Fachinformation\*

**1** CYRAMZA® Fachinformation (aktueller Stand). **2** Huang Y, et al. Cancer Res. 2013; 73(10): 2943-2948. **3** Yasuda S, et al. Clin Exp Immunol. 2013; 172(3): 500-506. **4** Brahmer JR, et al. J Clin Oncol. 2010; 28(19): 3167-3175.

**Bezeichnung des Arzneimittels:** Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Zusammensetzung:** arzneilich wirksamer Bestandteil: 10 ml/50 ml Durchstechflasche enthält 100 mg/500 mg Ramucirumab; **sonstige Bestandteile:** Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycerin (E422), Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Magenkarzinom: - in Kombination m. Paclitaxel bei Erwachsenen m. fortgeschr. Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs m. Tumorprogress nach Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie; - als Monotherapie bei Erwachsenen m. fortgeschr. Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs m. Tumorprogress nach Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn Patienten nicht geeignet für Kombinationstherapie m. Paclitaxel sind. **Kolorektalkarzinom:** - in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) zur Behandlung von erwachsenen Patienten m. metastas. Kolorektalkarzinom (mKRC) m. Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie m. Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:** - in Kombination mit Erlotinib zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit metastas. Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom m. aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-rezeptor- (epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen.; - in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten m. lokal fortgeschr. oder metastas. nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. **Hepatozelluläres Karzinom (HCC):** - als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten m. fortgeschr. oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von > 400 ng/ml aufweisen und zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff o. einen der sonst. Bestandteile; für Patienten mit NSCLC ist Ramucirumab kontraindiziert, wenn eine Tumorkavitation oder eine Tumorbeteiligung an großen Gefäßen vorliegt. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Infektionen, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Kopfschmerz, Hypertonie, Epistaxis, Stomatitis, Bauchschmerzen, Diarrhöe, Alopezie, Proteinurie, Fatigue, Mukositis, Periphere Ödeme. *Häufig:* Sepsis, Febrile Neutropenie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypoalbuminämie, Lungenblutung, Gastrointestinale Blutungsereignisse, Gastrointestinale Perforation, Zahnfleischbluten, Hand-Fuß-Syndrom, Hepatische Enzephalopathie, Arterielle thromboembolische Ereignisse, Hämangiom, Intestinale Obstruktion, Ausschlag, Infusionsbedingte Reaktionen, Hypothyreose, Dysphonie. *Geläufig:* Herzinsuffizienz. *Selten:* thrombotische Mikroangiopathie, Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom. *Häufigkeit nicht bekannt:* Aneurysmen und Arterienstenostruktionen. **Warnhinweise:** Nicht schütteln. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, weitere Warnhinweise s. Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Zulassungsinhaber:** Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83; 3528 BJ Utrecht; Niederlande; **Ansprechpartner in Deutschland:** Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Straße 2-4, D-61352 Bad Homburg. **Stand der Information: November 2022**

## Den richtigen Anschluss mit der 2. LINIE

**Synergien nutzen – mit KonSequenz therapieren\***

Eine antiangiogene Therapie nach Immuntherapie kann zu einer Normalisierung der Gefäßstrukturen führen<sup>2</sup> und somit den Zugang der Immunzellen und anderer systemischer Therapien zum Tumor erleichtern<sup>3,4</sup>.



LUNGENKARZINOM (NSCLC)\*



HEPATOZELLULÄRES KARZINOM\*



MAGENKARZINOM\*



KOLOREKTALKARZINOM\*

www.CYRAMZA.de



# „Practice changing“

## Mirvetuximab-Soravtansin verlängert Überleben bei platinresistentem Ovarialkrebs

► Kongressbericht

2023 ASCO Annual Meeting

**CHICAGO. Die Ergebnisse der Phase-3-Studie MIRASOL bestätigen bereits zuvor veröffentlichte Daten: Das ADC Mirvetuximab-Soravtansin verlängerte gegenüber einer Standardchemotherapie sowohl PFS als auch OS von Personen mit platinresistentem Ovarialkarzinom. Damit könnte sich ein neuer Standard etablieren.**

Die Ergebnisse der MIRASOL-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen platinresistenten Ovarialkarzinoms (PROC) seien „practice changing“, betonte Prof. Dr. KATHLEEN N. MOORE, Stephenson Oklahoma Cancer Center, Oklahoma City. Bislang konnte keine der neuen Substanzen im Rahmen einer randomisierten Phase-3-Studie einen Überlebensvorteil für diese Patientinnen erzielen. Mit Mirvetuximab-Soravtansin sei dies erstmals gelungen. Voraussetzung sei eine hohe Folatezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-Expression. Das ADC wurde bereits im November 2022 in den USA im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens zugelassen. Grundlage bildete die einarmige Phase-2-Studie SORAYA. Darin hatten Teilnehmerinnen mit PROC und hoher FR $\alpha$ -Expression eine hohe Responderate mit vergleichsweise langer Ansprechdauer erzielt. Die Phase-3-Studie MIRASOL

wurde als konfirmatorische Studie initiiert, um die beschleunigte Zulassung zu rechtfertigen.

### Deutlicher Unterschied nach gut einem Jahr Follow-up

Insgesamt 453 Frauen mit fortgeschrittenem High-Grade-PROC und hoher FR $\alpha$ -Expression – definiert als PS2+ positive staining intensity  $\geq 2$  auf  $\geq 75$  % der Tumorzellen – erhielten 1:1 randomisiert Mirvetuximab-Soravtansin oder eine Standard-Chemotherapie nach Wahl der/des Behandelnden (Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan). Primärer Endpunkt war das durch die Prüfer:innen validierte progressionsfreie Überleben.

Die Ergebnisse basierten auf einem medianen Follow-up von 13,1 Monaten. Die Gabe von Mirvetuximab-Soravtansin reduzierte das relative Progressionsrisiko um

35 % mit einem medianen PFS von 5,62 Monaten vs. 3,98 Monate unter Chemotherapie (HR 0,65;  $p < 0,0001$ ). Die objektive Ansprechrate lag im Prüfarm mit 42 % mehr als doppelt so hoch wie in der Kontrolle (16 %; OR 3,81;  $p < 0,0001$ ). Zwölf Frauen (5 %) erzielten eine komplette Response vs. keine unter der Chemotherapie.

Das relative Sterberisiko reduzierte sich unter Mirvetuximab-Soravtansin um 33 % mit einem medianen OS von 16,46 Monaten vs. 12,75 Monate (HR 0,67;  $p = 0,0046$ ). Der PFS- und OS-Vorteil wurde jeweils durch ein unabhängiges Review bestätigt und ergab sich unabhängig davon, ob die Patientinnen mit Bevacizumab vorbehandelt waren (PFS: HR 0,64; OS: HR 0,74) oder nicht (PFS: HR 0,66; OS: HR 0,51).

Neue Sicherheitssignale traten laut der Referent:innen nicht auf. Im Vordergrund stünden verschwommenes Sehen, Keratopathie und Übelkeit, die sich handhaben ließen. Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen

gab es mit 16 % vs. 9 % im Chemotherapiearm häufiger.

wiesen und im Verlauf überprüft werden. *Birgit-Kristin Pohlmann*

Prof. Moore erinnerte daran, dass fast die Hälfte der Betroffenen (46 %) bereits drei vorangegangene Therapien erhalten hatte, rund 62 % waren mit Bevacizumab und ca. 55 % mit einem PARP-Inhibitor vorbehandelt. Mirvetuximab-Soravtansin öffnete eine neue Perspektive für diese intensiv vorbehandelten Frauen mit FR $\alpha$ -positivem fortgeschrittenem PROC. Die Ergebnisse bestätigten das ADC in den USA als neuen Standard für besagte Patientinnen. Die hohe FR $\alpha$ -Expression muss vor Therapiebeginn nachge-

wiesen und im Verlauf überprüft werden. *Birgit-Kristin Pohlmann*

Moore KN et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract LBA5507

### Expression von Folatezeptor-alpha

Mirvetuximab-Soravtansin ist das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das gezielt an das Folatezeptor-alpha-Molekül bindet, das von etwa 90 % der Ovarialkarzinome exprimiert wird. Bis zu 40 % der platinresistenten epithelialen Tumoren weisen eine hohe FR $\alpha$ -Expression auf.



## Hoffnungsschimmer für die Immuntherapie

### Endlich positive Ergebnisse beim epithelialen Ovarialkarzinom

► Kongressbericht

CHICAGO. DUO-O ist nach zwei negativen Studien die erste positive Phase-3-Untersuchung mit einer Immuntherapie beim epithelialen Ovarialkarzinom. Eingeschlossen waren Frauen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem epithelialen Ovarialkarzinom (AOC), die Durvalumab zusätzlich zum Standard mit Carboplatin/Paclitaxel plus Bevacizumab erhielten. Im Rahmen der Bevacizumab-Erhaltung wurde Durvalumab in Kombination mit Olaparib ergänzt.

### Eins, zwei oder drei – welche Kombi hilft im Ei(erstock)?

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Kombination aus Checkpoint- und PARP-Inhibitor das Potenzial haben könnte, die Prognose von Patientinnen mit neu diagnostiziertem AOC ohne tBRCA-Mutation zu verbessern, erläuterte Prof. Dr. PHILIPP HARTER, Evangelische Kliniken Essen-Mitte.<sup>1</sup>

In die Studie waren 1.130 Frauen mit high grade epithelialem AOC ohne tBRCA-Mutation in drei Arme randomisiert worden, darunter etwa 40 % mit homologer Rekombinationsdefizienz. Die Mehr-

zahl war primär operiert worden (~ 60 %) oder es war eine tumorverkleinernde Intervall-OP geplant.

Als Erstlinie erhielten die Patientinnen in der Kontrolle (Arm 1) Paclitaxel/Carboplatin plus Bevacizumab und in den beiden experimentellen Gruppen zusätzlich Durvalumab. Sprachen sie an, bekamen sie eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab (Kontrolle), Bevacizumab/Durvalumab (Arm 2) oder Bevacizumab/Durvalumab/Olaparib (Arm 3). Primärer Endpunkt war das PFS in Arm 3 vs. Arm 1 der HRD<sup>+</sup> Frauen und der ITT-Population.

Das PFS verlängerte sich klinisch relevant und signifikant gegenüber der Kontrolle zugunsten der Erstlinie mit zusätzlichem Durvalumab und der Erhaltungstherapie mit Be-

### Vergleich mit Arm 2

Für die Patientinnen in Arm 2, die als Erhaltungstherapie Bevacizumab/Durvalumab (ohne Olaparib) bekommen hatten, ergab sich jeweils ein numerischer PFS-Vorteil gegenüber der Kontrolle (medianes PFS: 24,4 Monate vs. 23,0 Monate; HR 0,82 [HRD<sup>+</sup>]; 20,6 Monate vs. 19,3 Monate; HR 0,87 [ITT]).

vacizumab plus Durvalumab/Olaparib: Nach einem medianen Follow-up von 25,6 Monaten (Arm 3) bzw. 28,8 Monaten (Arm 1) betrug das mediane PFS der HRD<sup>+</sup> Patientinnen 37,3 Monate vs. 23,0 Monate in der Kontrolle, was eine relative Verringerung des Progressionsrisikos um 51 % bedeutete ( $p < 0,0001$ ). Die ITT-Population profitierte mit einer relativen Risikoreduktion um 37 % ( $p < 0,0001$ ) und einem medianen PFS-Vorteil von fast fünf Monaten (24,2 Monate vs. 19,3 Monate). Neue Sicherheitssignale wurden laut Prof. Harter nicht beobachtet.

Diskutant:in Prof. Dr. CHRISTINA FOTOPOULOU, Imperial College London, sprach von ermutigenden Ergebnissen.<sup>2</sup> Unklar sei, welchen Anteil Olaparib und Durvalumab jeweils am Erfolg haben. Es fehle ein Vergleichsarm mit Olaparib/Bevacizumab (Erhaltung). Dies sei dem Umstand geschuldet, dass Olaparib bei Studienbeginn noch nicht für Frauen ohne tBRCA-Mutation zugelassen war, so Prof. Harter. *bp*

1. Harter P et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract LBA5506

2. Fotopoulou C et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Vortrag „New Kids on the Block for Ovarian Cancer“

## dMMR/MSI-H als Benefit zu betrachten

### Dostarlimab im Einsatz gegen Endometriumkrebs

► Kongressbericht

CHICAGO. In RUBY waren insgesamt 494 Patient:innen mit fortgeschrittenem primärem oder rezidiertem Endometriumkarzinom (Stadium III/IV) first line mit Carboplatin/Paclitaxel +/- Dostarlimab behandelt worden.<sup>1</sup> Im experimentellen Arm schloss sich eine Erhaltung mit Dostarlimab über bis zu drei Jahre an (vs. Placebo). Primärer Endpunkt war das durch die Prüfer:innen validierte progressionsfreie Überleben (PFS/INV). Die aktuelle Auswertung durch das unabhängige Reviewkomitee bildete einen sekundären Studienendpunkt.

Laut PFS/INV-Auswertung hatte Dostarlimab das relative Progressionsrisiko für die Gesamtpopulation um 36 % reduziert ( $p < 0,0001$ ) und für die Subgruppe der dMMR/MSI-H-Tumoren sogar um 72 % ( $p < 0,0001$ ). Die BICR-Auswertung bestätigte eine relative Re-

duktion um 34 % ( $p < 0,0006$ ) und für die dMMR/MSI-H-Subgruppe um 71 % ( $p < 0,0001$ ), berichtete Prof. Dr. MATTHEW A. POWELL, Washington University, St. Louis. Sie untermauert damit auch, dass die dMMR/MSI-H-Subgruppe (n = 118/494) besonders deutlich von Dostarlimab profitiert. Eine hohe Konkordanz zugunsten zusätzlicher Dostarlimabs bestätigte sich auch bei der objektiven Ansprechrate und der Ansprechdauer.

Weitere sekundäre Endpunkte waren gesundheitsbezogene Lebensqualität und PRO.<sup>2</sup> Die HRQoL blieb in der Gesamtpopulation und der dMMR/MSI-H-Subgruppe unter Dostarlimab erhalten, so Prof. Dr. MANSOO RAZA MIRZA, Rigshospitalet, Kopenhagen. In Zyklus 7 bestanden für die dMMR/MSI-H-Gruppe numerische Vorteile bei der globalen Lebensqualität, Rollenfunktion und dem physischen Befinden. Zudem gaben die Erkrankten weniger Schmerzen an. *bp*

1. Powell MA et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract 5503

2. Mirza MR et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract 5504

Progressionsrisiko sinkt um bis zu 72 %

# Schützt Thrombozyten bei chronischer ITP

## Eine gute Wahl für Ihre Patienten ab der Zweitlinie\*

\* Die aktuelle Leitlinie der DGHO empfiehlt den Einsatz ab der Zweitlinientherapie<sup>1</sup>



**Tavlesse®** – der **zielgerichtete first-in-class SYK-Inhibitor**, der den **unphysiologischen Thrombozyten-Abbau unterbindet**<sup>2-4</sup>



### LANGANHALTENDE WIRKUNG

Zuverlässiger Anstieg der Thrombozyten-Zahl und dauerhafte Wirkung bestätigt über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren<sup>4,5</sup>



### ORALE ANWENDUNG

Orale Therapie, die unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann<sup>4</sup>



### ÜBERWIEGEND LEICHTE BIS MITTELSCHWERE NEBENWIRKUNGEN

mit kontinuierlich abnehmender Inzidenz<sup>5,6</sup>



### SEHR GERINGES THROMBOSERISIKO

Inzidenz thromboembolischer Ereignisse deutlich niedriger im Vergleich zu TPO-RAs<sup>5</sup>

ITP = Immnthrombozytopenie; SYK = Spleen Tyrosine Kinase; TPO-RA = Thrombopoetin-Rezeptoragonist.

1. Leitlinie Immnthrombozytopenie (ITP). <https://onkopedia.com>. 2. Newland A et al. Fostamatinib: a review of its clinical efficacy and safety in the management of chronic adult immune thrombocytopenia. Immunotherapy 2018;10(1):9–25. 3. Bussel JB et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93:921–930. 4. Tavlesse® Fachinformation, Stand August 2021. 5. Cooper N et al. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. Ther Adv Hematol. 2021;12:1–12. 6. Tong S et al. Long-term safety profile of the oral spleen tyrosine kinase inhibitor Fostamatinib in Immune Thrombocytopenia (ITP) and other diseases. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition December 5–8, 2020.

#### TAVLESSE® 100 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. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen bitte an Grifols Deutschland GmbH ([drug.safetyIDE@grifols.com](mailto:drug.safetyIDE@grifols.com) oder +49 69 660593 100).

**Wirkstoff:** Fostamatinib. **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 126,2 mg Fostamatinib-Dinatrium 6 H<sub>2</sub>O, entsprechend 100 mg Fostamatinib. Sonst. Bestandteile: Jede 100 mg-Tablette enthält 23 mg Natrium (aus Hilfsstoffen und dem Fostamatinib-Dinatrium 6 H<sub>2</sub>O). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der chronischen Immnthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* häufiger Stuhlgang, Durchfall, Schwindel, Übelkeit, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhter Blutdruck, abnormaler diastolischer Blutdruck, erhöhter diastolischer Blutdruck, erhöhter systolischer Blutdruck, erhöhtes Leberenzym, Leberfunktionstest abnormal. *Häufig:* Infektion der Atemwege, Bronchitis, Neutropenie, febrile Neutropenie, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Unterleibsschmerzen, Bauchschmerzen, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit, grippeartige Erkrankung, Neutrophilenzahl verringert. *Gelegentlich:* Pneumonie (Lungenentzündung), hypertensive Krise. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:** Instituto Grifols, S.A., Can Guasch, 2 - Pareds del Vallès, E-08150 Barcelona. **Stand der Information:** August 2021

#### TAVLESSE® 150 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. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen bitte an Grifols Deutschland GmbH ([drug.safetyIDE@grifols.com](mailto:drug.safetyIDE@grifols.com) oder +49 69 660593 100).

**Wirkstoff:** Fostamatinib. **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 189,3 mg Fostamatinib-Dinatrium 6 H<sub>2</sub>O, entsprechend 150 mg Fostamatinib. Sonst. Bestandteile: Jede 150 mg-Tablette enthält 34 mg Natrium (aus Hilfsstoffen und dem Fostamatinib-Dinatrium 6 H<sub>2</sub>O). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der chronischen Immnthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* häufiger Stuhlgang, Durchfall, Schwindel, Übelkeit, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhter Blutdruck, abnormaler diastolischer Blutdruck, erhöhter diastolischer Blutdruck, erhöhter systolischer Blutdruck, erhöhtes Leberenzym, Leberfunktionstest abnormal. *Häufig:* Infektion der Atemwege, Bronchitis, Neutropenie, febrile Neutropenie, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Unterleibsschmerzen, Bauchschmerzen, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit, grippeartige Erkrankung, Neutrophilenzahl verringert. *Gelegentlich:* Pneumonie (Lungenentzündung), hypertensive Krise. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:** Instituto Grifols, S.A., Can Guasch, 2 - Pareds del Vallès, E-08150 Barcelona. **Stand der Information:** August 2021

DE:TVLS-2100008

GRIFOLS

Tavlesse®

Fostamatinib  
Filmtabletten

Schützt Thrombozyten  
bei chronischer ITP

# CDK4/6 doch erst in der Zweitlinie hemmen?

Stellenwert bei HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> MBC in der Erstlinie wankt

► Kongressbericht

2023 ASCO Annual Meeting

**CHICAGO. Die meisten Leitlinien empfehlen eine endokrinbasierte Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor als Mittel der Wahl in der Erstlinie des fortgeschrittenen HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> Mammakarzinoms. Die ersten Ergebnisse der Phase-3-Studie SONIA stellen dieses Vorgehen jedoch infrage.**

Die Phase-3-Studie SONIA wurde nicht durch Drittmittel finanziert. „Unser Ziel war es, den optimalen Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren beim HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> fortgeschrittenen Mammakarzinom zu untersuchen“, erläuterte Prof. Dr. GABE S. SONKE, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam. Bislang gebe es keine Daten zu direkten Vergleichen beim First- bzw. Second-Line-Einsatz.

Während das mediane PFS unter Erstlinie mit dem CDK4/6-Inhibitor signifikant länger war (24,7 Monate vs. 16,1 Monate; HR 0,59;  $p < 0,0001$ ), zeigte sich beim me-

dianen PFS2 nach der Zweitlinie nur noch ein numerischer Vorteil von 31,0 Monaten vs. 26,8 Monate (HR 0,87;  $p = 0,10$ ). Offensichtlich, so Prof. Sonke, habe der second-line eingesetzte CDK4/6-Inhibitor den PFS-Unterschied nach der Erstlinie kompensiert. Konsistente Daten existierten in den Subgruppen.

Die OS-Daten seien noch nicht reif, deuteten aber in die gleiche Richtung: Das mediane OS der

Patient:innen, die den CDK4/6-Inhibitor first-line erhalten hatten, betrug zum Auswertungszeitpunkt 45,9 Monate vs. 53,7 Monate in der Zweitlinie (HR 0,98;  $p = 0,83$ ).

## Keine Unterschiede in puncto Lebensqualität

Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen bestanden bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL: FACT-B-Gesamtscore:  $p = 0,4$ ). Die Erstlinie ging laut dem Referenten mit mehr Grad-3/4-Nebenwirkungen einher und war aufgrund der längeren Therapiedauer im First-Line-Setting teurer.

Laut Prof. Sonke sei somit der First-Line-Einsatz der CDK4/6-Inhibitoren als grundsätzliche Empfehlung zu hinterfragen. Auch die



Gefärbte Aufnahme einer Brustkrebszelle aus dem Raster-elektronenmikroskop.

Foto: Science Photo Library/ NCI

rein endokrine Therapie sei eine gute Erstlinienoption.

Diskutant Prof. Dr. DANIEL G. STOVER, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, war zurückhaltender. Immer mehr Daten belegen, dass die

CDK4/6-Inhibitoren untereinander nicht austauschbar seien. Gut 90 % der Patient:innen hatten in der SONIA-Studie Palbociclib erhalten.

Zu diskutieren sei zudem, wie die optimale Zweitlinie beim fortgeschrittenen HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> Mammakarzinom aussehe. Die therapeutische Situation werde hier unter Beachtung von Mutations- und Resistenzentwicklungen immer komplexer. Wahrscheinlich gebe es Personen, die mit einer rein endokrinen Erstlinie gut behandelt seien, aber es fehlten Biomarker, um diese Patient:innen besser definieren zu können. *Birgit-Kristin Pohlmann*

Sonke GS et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract LBA1000

## Studiendesign

1.050 prä- und postmenopausale Patient:innen mit therapienativem HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> fortgeschrittenem Brustkrebs wurden randomisiert. Die eine Gruppe erhielt in der Erstlinie den CDK4/6-Inhibitor plus einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) und in der Zweitlinie ausschließlich Fulvestrant. Die andere Gruppe hingegen bekam in der Erstlinie nur einen NSAI und erst nach Progress den CDK4/6-Hemmer ergänzt durch Fulvestrant. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben nach der Second-Line (PFS2).

Beide Studienarme waren gut balanciert: Mehrheitlich handelte es sich um postmenopausale Patient:innen (86–87 %). Knapp die Hälfte war (neo-)adjuvant endokrin vorbehandelt, 40 % hatten bereits eine (neo-)adjuvante Chemotherapie erhalten. Fast alle Erkrankten (91 %) erhielten den CDK4/6-Inhibitor Palbociclib. Nach einem medianen Follow-up von 37,3 Monaten betrug die mediane Dauer der CDK4/6-Inhibitor-Therapie im First-Line-Setting 24,6 Monate und 8,1 Monate im Rahmen der Zweitlinientherapie.

*Immer mehr Daten belegen, dass Inhibitoren nicht austauschbar sind*

## CDK4/6-Inhibitor bekommt Konkurrenz

NATALEE weist Ribociclib den Weg in die Adjuvanz des frühen Mammakarzinoms

► Kongressbericht

CHICAGO. Bislang hat nur der CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib eine Zulassung für die adjuvante Behandlung des frühen HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> Mammakarzinoms erhalten. Dies könnte sich ändern, denn die zweite Zwischenauswertung der adjuvanten Phase-3-Studie NATALEE ergab für die endokrinbasierte Kombinationstherapie mit Ribociclib eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verlängerung des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS; primärer Endpunkt) gegenüber einer endokrinen Standardbehandlung.

5.101 Personen mit frühem HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> Brustkrebs und erhöhtem Rezidivrisiko ab dem Stadium IIA (Stadium II–III) wurden randomisiert und adjuvant mit Letrozol oder Anastrozol ± Ribociclib behandelt. Prämenopausale Frauen sowie männliche Teilnehmer erhielten zusätzlich Goserelin. 40 % der Betroffenen befanden sich im Stadium II, darunter auch Patient:innen ohne Lymphknotenbefall (N0), die zusätzliche Risikofaktoren aufwiesen. Das Studienkollektiv war damit breiter als in der monarchE-Studie, der adjuvanten Zulassungsstudie von Abemaciclib, erläuterte Prof.

Dr. DENNIS SLAMON, University of California, Los Angeles.<sup>1</sup>

Eine Besonderheit sei, Ribociclib über drei Jahre einzusetzen. Zudem hatten die Autor:innen die Dosierung angepasst: Die Erkrankten erhielten 400 mg/d des CDK4/6-Hemmers für drei Wochen mit einer Woche Pause und damit 200 mg/d weniger als die zugelassene Dosis im metastasierten Setting. Ziel war es u.a., die Verträglichkeit zu verbessern.

Nach einem medianen Follow-up von 27,7 Monaten hatten sich signifikante Vorteile hinsichtlich des iDFS (HR 0,748;  $p = 0,0014$ ) ergeben. Nach drei Jahren waren noch 90,4 % der mit Ribociclib behandelten Patient:innen krankheitsfrei im Vergleich zu 87,1 % in der Kontrolle. Der absolute Unterschied von 3,3 % entspreche einer relativen Reduktion des invasiven Rezidivrisikos um 25,2 %, betonte der Referent. Der Benefit wurde auch in den Subgruppen beobachtet und er war u.a. unabhängig vom Tumorstadium, dem

Einsatz einer vorherigen (neo-)adjuvanten Chemotherapie oder dem Nodalstatus.

## Risiko für Fernmetastasen sinkt um ein Viertel

Signifikante Vorteile ergaben sich zudem für das fernmetastasenfreie Überleben. Nach drei Jahren wiesen 90,8 % vs. 88,6 % der Teilnehmenden keine Fernmetastasen auf, was eine relative Risikoreduktion um 26,1 % (HR 0,739;  $p = 0,0017$ ) bedeute. Für das Gesamtüberleben zeichne sich ein positiver Trend zugunsten der adjuvanten Ribociclibgabe ab (HR 0,759;  $p = 0,0563$ ).

Die 400-mg/d-Dosierung von Ribociclib sei effektiv sowie gut tolerabel und sicher, betonte Prof. Slamon. Im indirekten Vergleich mit den MONALEESA-Daten im metastasierten Setting sei es zu weniger Neutropenien und weniger QT-Strecken-Verlängerungen gekommen. Häufigste Nebenwirkung, die zum Therapieabbruch führte, waren im Ribociclibarm Leberenzym-Erhöhungen, die 8,9 % der Patient:innen entwickelten (vs. 0,1 % in der Kontrolle). *bp*

Slamon DJ et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract LBA500

*Nach drei Jahren gut 90 % krankheitsfrei*

## Möglichkeiten wachsen

TNBC: weiterer PD1-Hemmer erfolgreich

► Kongressbericht

CHICAGO. In die placebokontrollierte, doppelblinde Phase-3-Studie TORCHLIGHT waren 531 Patient:innen mit neu diagnostiziertem metastasiertem oder rezidiviertem inoperablem/metastasiertem TNBC 2:1 randomisiert worden, berichtete Prof. Dr. QIANG LIU, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Peking. Die Patient:innen waren für die fortgeschrittene Erkrankung systemisch nicht vorbehandelt und erhielten als Erstlinie nab-Paclitaxel, das im experimentellen Arm mit Toripalimab kombiniert wurde. Primärer Endpunkt war das PFS der ITT-Population sowie der PD-L1<sup>+</sup> Subgruppe, das jeweils durch ein unabhängiges zentrales Review ermittelt wurde (RECISTv1.1-Kriterien).

## Etwa drei Monate länger ohne Progress

Für die PD-L1<sup>+</sup> Subgruppe (n = 300) hatte zusätzliches Toripalimab das mediane PFS nach median 14 Monaten auf 8,4 Monate (vs. 5,6 Monate) verlängert – eine relative Risikoreduktion um 35 % ( $p = 0,0102$ ). Nach einem

Jahr waren noch 41,9 % der PD-L1<sup>+</sup> Patient:innen progressionsfrei vs. 24,4 % in der Kontrolle, nach zwei Jahren 23,5 % vs. 14,5 %.

Für die ITT-Population ergab sich ein Trend zugunsten der zusätzlichen Toripalimabgabe mit einem medianen PFS von 8,4 Monaten vs. 6,9 Monate (HR 0,77;  $p = 0,0445$ ). Nach zwei Jahren lebten noch fast doppelt so viele Patient:innen wie unter alleiniger Chemotherapie (Zwei-Jahres-PFS: 20,5 % vs. 11,3 %).

Die deskriptive OS-Auswertung ergab für beide Gruppen einen deutlichen Trend zugunsten von Toripalimab: Die PD-L1<sup>+</sup> Gruppe überlebte bis dato median 32,8 Monate (vs. 19,5 Monate; HR 0,62;  $p = 0,0148$ ) und die ITT-Population 33,1 Monate (vs. 23,5 Monate; HR 0,69;  $p = 0,0145$ ). Wie der Referent betonte, bestand der Vorteil in der PD-L1<sup>+</sup> Gruppe unabhängig von der Höhe des CPS. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf. Die Rate der Nebenwirkungen vom Grad  $\geq 3$  war mit Toripalimab nicht klinisch relevant erhöht. *bp*

Jiang Z et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract LBA 1013



**LIBTAYO® beim NSCLC**  
Alle Infos und die Fachinformation auf [onkolleg.de/produkte/Libtayo-NSCLC](http://onkolleg.de/produkte/Libtayo-NSCLC)



Einsetzbar  
ab Stadium  
IIIB/C#

# LIBTAYO® – jetzt auch flexibel in Kombination mit Chemotherapie beim NSCLC<sup>§,1</sup>



**Gute klinische Wirksamkeit<sup>1</sup>**  
**Längeres mOS unter LIBTAYO® + Chemotherapie vs. unter Chemotherapie allein (HR 0,51)<sup>†</sup>**  
bei Patient\*innen mit PD-L1  $\geq 1\%$ <sup>1</sup>



**Niedrige Therapieabbruchrate<sup>1</sup>**  
**aufgrund von UE:**  
5,1 % unter LIBTAYO® + Chemotherapie bei Patient\*innen mit PD-L1  $\geq 1\%$ <sup>1</sup>

# Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidat\*innen für eine definitive Radiochemotherapie sind. § LIBTAYO® ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patient\*innen mit NSCLC, das PD-L1 (in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidat\*innen für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder Patient\*innen mit metastasiertem NSCLC.<sup>1</sup> † 95% KI: 0,39–0,69. Zeitpunkt des Datenschnitts: 14.06.2022.

1. Fachinformation LIBTAYO® (Cemiplimab), Stand März 2023.  
ALK = anaplastische Lymphkinase; EGFR = epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; mOS = medianes Gesamtüberleben; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1 = Programmed Cell Death Ligand 1; ROS1 = c-ros Onkogen 1; UE = unerwünschtes Ereignis.

**Libtayo 350mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

**Wirkstoff:** Cemiplimab. **Zusammens.** Arznei. **wirks. Bestandt.:** 350 mg Cemiplimab/ Durchstechflasche (entspr. 50 mg/ml). Cemiplimab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Zellsuspensionskultur aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt. Sonst. Bestandt.: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Prolin, Polysorbit 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anw.-geb.:** Indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. Indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben. Indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, das PD-L1 (in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: Pat. mit lokal fortgeschr. NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder Pat. mit metast. NSCLC. Indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: Pat. mit lokal fortgeschr. NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder Pat. mit metastasiertem NSCLC. Indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. **Gegenanz.:** Überempfindlich, geg. d. Wirkst. od. sonst. Bestandt. **Nebenw. Cemiplimab als Monotherapie:** Infektionen und para. Erk.: Sehr häufig; Infektio. obere Atemwege; Häufig: Harnwegsinf. **Erk. des Blutes/Lymphsystem:** Sehr häufig; Reaktion im Zusammenh. m. einer Infusion; Anämie. **Immunsys.:** Häufig; Reaktion im Zusammenh. m. einer Infusion; Myasthenia gravis, paraneopl. Enzephalomyelitis, chron. entzündl. demyelinisierende Polyradikuloneuropathie. **Augen:** Gelegentl.; Keratitis. Herz: Gelegentl.; Myokarditis, Perikarditis; **Gefäßkr.:** Häufig; Hypertonie. **Stoffwechsel-/Ernährungsstör.:** Sehr häufig; Appetit vermindert. **Atemw./Brust-/Mediast.:** Sehr häufig; Husten; Häufig: Pneumonitis, Dyspnoe. **Gif.:** Sehr häufig; Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Abdominalschmerz; Häufig: Erbrechen, Stomatitis, Kolitis; Gelegentl.: Gastritis; **Leber/Galle:** Häufig; Hepatitis. **Haut/Unterhautgewebe:** Sehr häufig; Ausschlag, Pruritus; Häufig: Keratosis actinica. **Skelett/Bindegew./Knochenkr.:** Sehr häufig; Schmerzen des Muskel- und Skelettsys.; Gelegentl.: Arthritis, muskuläre Schwäche, Myositis, Polymyalgia rheumatica. **Nieren/Harnwege:** Häufig; Nephritis. Nicht bek.: nicht-infektiöse Zystitis. **Allgem./Beschw. a. Verabreichungsort:** Sehr häufig; Fatigue; Häufig: Fieber, Ödem. **Untersuchungen:** Häufig; Alanin- u./ od. Aspartataminotransferase erhöht, alk. Phosphatase u./od. Kreatinin im Blut erhöht; Gelegentl.: Thyreotropin (TSH) u./od. Transaminasen u./od. Bilirubin erhöht; Selten: Thyreotropin (TSH) erniedrigt. **Nebenw. Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie:** Erk. des Blutes/Lymphsystem: Sehr häufig; Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie. **Immunsys.:** Gelegentl.; Reaktion im Zusammenh. m. einer Infusion. **Endokrine Erk.:** Häufig; Hypothyreose, Hyperthyroidismus; Gelegentl.: Thyroiditis, Diabetes mellitus Typ 1. **Nerven:** Sehr häufig; periph. Neuropathie. **Stoffwechsel-/Ernährungsstör.:** Sehr häufig; Appetit vermindert, Hyperglykämie, Hypoalbuminämie. **Atemw./Brust-/Mediast.:** Sehr häufig; Dyspnoe; Häufig: Pneumonitis. **Gif.:** Sehr häufig; Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen; Häufig: Kolitis. **Psych. Erk.:** Sehr häufig; Schlaflosigkeit. **Haut/Unterhautgewebe:** Sehr häufig; Ausschlag, Alopezie; Häufig: Pruritus. **Skelett/Bindegew./Knochenkr.:** Sehr häufig; Schmerzen des Muskel- und Skelettsys.; Häufig: Arthritis. **Nieren/Harnwege:** Häufig; Nephritis. **Allgem./Beschw. a. Verabreichungsort:** Sehr häufig; Fatigue. **Untersuchungen:** Sehr häufig; Alanin- u./od. Aspartataminotransferase erhöht, Gewicht erniedrigt; Häufig: alk. Phosphatase u./od. Kreatinin im Blut erhöht, Thyreotropin (TSH) u./od. Bilirubin erhöht, Thyreotropin (TSH) erniedrigt; Gelegentl.: Gamma-Glutamyltransferase erhöht. **Verschreibungspflichtig. Inhaber der Zulassung: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irland. Örtlicher Vertreter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main. Stand: März 2023**

▼ 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.

# Immuntherapie sammelt Pluspunkte

## CPI + Chemotherapie als effektive Erstlinienoption für das maligne Pleuramesotheliom

► Kongressbericht

2023 ASCO Annual Meeting

**CHICAGO. Maligne Pleuramesotheliome sind bereits zum Zeitpunkt der Diagnose meist inoperabel. Checkpoint-Inhibitoren haben sich in der Erstlinie als wirksam erwiesen. Eine Phase-3-Studie belegt, dass die Addition von Pembrolizumab das Überleben der Betroffenen gegenüber alleinigem Platin plus Pemetrexed verlängern kann.**

Pemetrexed plus eine platinhaltige Chemotherapie war rund 20 Jahre Standard in der Erstlinie des nicht-resezierbaren Pleuramesothelioms. Am besten wirkt das Duo noch bei der epitheloiden Variante, aber auch hier beträgt die mediane Überlebensdauer nur etwas mehr als ein Jahr. Die Einführung von CPI scheint eine Wende zu markieren: So verlängerte die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab in der CheckMate-743-Studie das OS gegenüber Platin-Pemetrexed von median 14,1 Monaten auf 18,1 Monate; vor allem galt das für Tumoren mit nicht-epitheloider Histologie. Wegen zahlreicher höhergradiger Nebenwirkungen

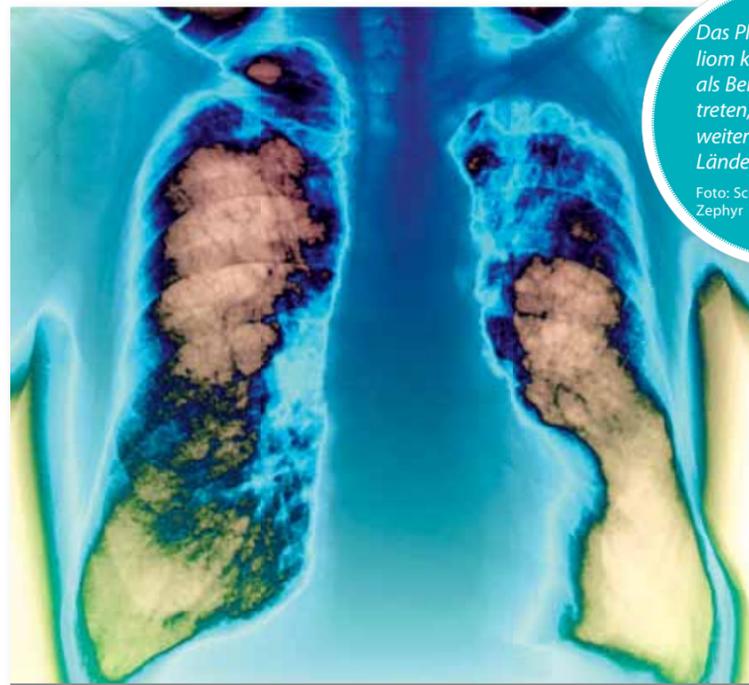
suchen Forschende aber weiter nach wirksamen und besser verträglichen Konzepten.

### PD1-Hemmer bringt weniger Nebenwirkungen mit sich

Pembrolizumab führte zu medianen Überlebenszeiten von rund 12–18 Monaten und ist beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zusammen mit Platin-Pemetrexed gut verträglich. Wissenschaftler:innen prüften die Kombination daher in der Phase-3-Studie IND 227, in die sie 440 Personen mit neu diagnostiziertem, nicht-resezierbarem Pleuramesotheliom einschlossen.

Wie Dr. QUINCY CHU, Cross Cancer Institute, Edmonton, berichtete, erhielten die Erkrankten randomisiert sechs Zyklen Platin-Pemetrexed alleine oder in Kombination mit Pembrolizumab, das alle drei Wochen über maximal zwei Jahre gegeben wurde. Als primären Endpunkt definierten die Kolleg:innen

*Objektives Ansprechen steigt unter CPI von 38 % auf 62 %*



Kombinierte AXL- und PD1-Inhibition

Resistenzen gegen Immuntherapien können viele Ursachen haben; als eine davon gilt die Expression der Rezeptor-Tyrosinkinase AXL. In der multizentrischen Phase-2a-Studie MiST3 prüften Forschende deshalb die Kombination aus dem AXL-Inhibitor Bemcentinib und Pembrolizumab. 26 Patient:innen mit rezidiviertem Mesotheliom nahmen teil; 88,5 % der Tumoren wiesen eine epitheloide Histologie auf. Primärer Endpunkt, so Dr. MATTHEW G. KREBS, The University of Manchester, war die Krankheitskontrollrate (DCR) nach zwölf Wochen, die mit 46,2 % dreimal so hoch ausfiel wie die Ansprechrates mit 15,4 %. Die DCR nach 24 Wochen betrug 38,5 %. Biomarker-Analysen sollen nun herausarbeiten, welche Subgruppen von Patient:innen besonders von der Kombination profitieren könnten, so Dr. Krebs.

Krebs MG et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract 8511

*Das Pleuramesotheliom könnte noch lange als Berufskrankheit auftreten, denn Asbest wird weiterhin in zahlreichen Ländern verwendet.*

Foto: Science Photo Library/ Zephyr

das OS, als sekundäre Endpunkte u.a. PFS, Ansprechrates und Lebensqualität.

Das mediane OS in Prüfarm vs. Kontrolle erreichte 17,3 Monate vs. 16,1 Monate, was eine Verringerung des Mortalitätsrisikos um 21 % bedeutete (95%-KI 0,64–0,98;  $p = 0,0324$ ). Vor allem Patient:innen mit nicht-epitheloider Histologie profitierten. Mit 59 vs. 17 Personen hatten im Kontrollarm mehr als dreimal so viele Erkrankte anschließend Immuntherapien erhalten. Die PFS-Medianwerte beliefen sich auf 7,13 Monate vs. 7,16 Monate, mit einer Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um ein Fünftel (HR 0,80; 95%-KI 0,65–0,99;  $p = 0,0372$ ). Auch hinsichtlich der objektiven Ansprechrates erwies sich Pembrolizumab mit 62 % vs. 38 % der Chemotherapie als überlegen, so Dr. Chu ( $p < 0,0001$ ).

28 % der Patient:innen entwickelten unter dem CPI Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher. Am häufigsten wurden dabei Fatigue mit 7 %, Nausea mit 5 % sowie febrile Neutropenien mit 4 % registriert.

Josef Gulden

Chu S et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract LBA8505

## Benefit trotz Kontroverse

### TTF plus CPI könnte OS beim NSCLC verlängern

► Kongressbericht

CHICAGO. Tumor Treating Fields sind elektrische Wechselfelder, die über auf die Haut aufgeklebte Elektroden abgegeben werden. Das Ziel: Krebszellen in ihrer Teilung stören. In den USA ist die Methode zur Behandlung des Glioblastoms und des malignen Pleuramesothelioms zugelassen. Präklinische Untersuchungen beim NSCLC deuten darauf hin, dass TTF antitumorale Immunreaktionen verstärken können, indem sie die Mitose unterbrechen und folglich den immunogenen Zelltod induzieren. Auch gab es Hinweise auf synergistische Wirkungen mit Taxanen und CPI.

In der von Prof. Dr. TICIANA LEAL, Winship Cancer Institute, Atlanta, vorgestellten Phase-3-Studie LUNAR erhielten 276 Patient:innen, deren metastasiertes NSCLC nach mind. einer platinhaltigen Therapie rezidiert war, entweder einen CPI oder Docetaxel. Die Hälfte von ihnen wurde zudem kontinuierlich bis zur Progression oder zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen mit TTF (150 kHz) behandelt. Primärer Endpunkt war das OS. 89 % der Teilnehmenden hatten

zuvor eine Systemtherapie erhalten, 31 % einen CPI.

Das OS verlängerte sich mit TTF signifikant von median 9,9 Monaten auf 13,2 Monate. Die Ein-Jahres-Überlebensraten mit vs. ohne TTF betragen 53 % vs. 42 % (HR 0,74;  $p = 0,035$ ). Das PFS unterschied sich mit 4,8 Monaten vs. 4,1 Monate nicht signifikant (HR 0,85;  $p = 0,23$ ). Bei Patient:innen, die einen CPI erhalten hatten, fiel die Verlängerung des Überlebens mit 18,5 Monaten vs. 10,8 Monate deutlicher aus (HR 0,63;  $p = 0,03$ ), während der Unterschied unter Docetaxel nicht signifikant war (HR 0,81; 95%-KI 0,55–1,19;  $p = 0,28$ ).

97 % vs. 91 % entwickelten Nebenwirkungen. Auf TTF zurückgeführte Ereignisse kamen bei 71 % der Teilnehmenden vor und umfassten v.a. lokale Hautirritationen von Grad 1/2. fg

Leal T et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract LBA9005

*10 %-Punkte mehr im Ein-Jahres-Überleben*

## BiTE ins SCLC

### Gegen DLL3 und CD3 gerichtete bispezifische T-Zell-Engager in Studien erprobt

► Kongressbericht

CHICAGO. Der bispezifische T-Zell-Engager (BiTE) BI 764532 besteht aus zwei Antikörperfragmenten: Eines erkennt DLL3, das andere CD3 auf zytotoxischen T-Lymphozyten. In präklinischen Untersuchungen war die Substanz effektiv gegen DLL3<sup>+</sup> Zellkulturen und in Tiermodellen. Prof. Dr. MARTIN WERMKE von der TU Dresden stellte erste Daten aus einer Phase-1-Studie vor. In dieser hatten 107 Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DLL3<sup>+</sup> SCLC (etwa die Hälfte) bzw. neuroendokrinen Karzinomen BI 764532 erhalten.<sup>1</sup>

### DLL3 als Therapieziel

Der Notch-Ligand Delta-like Ligand 3 (DLL3) wird auf der Oberfläche der meisten SCLC sowie von verschiedenen neuroendokrinen Karzinomen in hohen Konzentrationen exprimiert und stellt ein vielversprechendes Ziel für therapeutische Maßnahmen dar – beispielsweise für bispezifische T-Zell-Engager: Diese können DLL3-haltige Tumorzellen mit zytotoxischen T-Lymphozyten in Kontakt bringen, die wiederum die Krebszellen eliminieren sollen.

Die Gabe erfolgte entweder als fixe Dosis alle drei Wochen oder wöchentlich, alternativ zunächst mit einer Auftitrierung, die in eine Fixdosis mündete. 59 % der Teilnehmenden erlitten Zytokinfreisetzungssyndrome, die aber nur in 2 % der Fälle Grad  $\geq 3$  erreichten. Die CRS wurden mit Supportivmaßnahmen, Kortikosteroiden und/oder IL-6-Rezeptor-Antikörpern behandelt. Im Auftitrierungs-Arm traten sie meist früh auf und waren reversibel.

Insgesamt 99 Personen waren bezüglich der Wirksamkeit auswertbar. Von den 39 Erkrankten mit SCLC, die mindestens 90  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  des Wirkstoffs erhalten hatten, sprachen 10 (26 %) auf die Behandlung an. In der Gruppe der 27 Patient:innen mit neuroendokrinen Karzinomen erzielten 5 (19 %) eine Response, ebenso 3 von 5 Betroffenen (60 %) mit einem großzelligen neuroendokrinen Karzinom. Die Dauer der Remissionen beträgt zum Teil bereits mehr als ein Jahr, so der Referent. Die Studie läuft weiter und die Kolleg:innen wollen die Dosis weiter erhöhen, da die maximal tolerierte Dosierung noch nicht erreicht ist. Die Ergebnisse seien vielversprechend, zumal nicht nur SCLC-Erkrankungen, sondern auch einige

der schwierig zu therapierenden neuroendokrinen Karzinome ansprechen.

### Knapp ein Viertel sprach länger als ein Jahr lang an

Zu Tarlatamab, einem weiteren BiTE, der DLL3 und CD3 miteinander verbinden soll, ist bereits eine Phase-3-Studie DeLLphi-304 angelaufen. Eingeschlossen werden rund 700 Patient:innen mit einem nach platinhaltiger Chemotherapie rezidierten SCLC. Sie sollen randomisiert Tarlatamab oder einen im jeweiligen Land gültigen Standard erhalten. Als primärer Endpunkt dient das Gesamtüberleben, als sekundäre Endpunkte PFS und Lebensqualitäts-Parameter.

Diese Studie baut auf den Ergebnissen der Phase-1-Studie DeLLphi-300 auf, so Prof. Dr. LUIS PAZ-ARES, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.<sup>2</sup> Darin hatten 23 % der Erkrankten median mehr als ein Jahr lang auf Tarlatamab angesprochen; das mediane OS betrug 13,2 Monate, das Sicherheitsprofil war vielversprechend. fg

1. Wermke M et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract 8502

2. Paz-Ares LG et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract TPS8611

# Rote Karte für CPI-Rechallenge

Wird das metastasierte RCC nach einer Immuntherapie progredient, sollte man wohl besser einen VEGFR-TKI einsetzen

► Kongressbericht

**CHICAGO. Die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms wurde unter anderem durch Checkpoint-Inhibitoren immer effektiver. Doch was kommt danach? Die Ergebnisse der CONTACT-03-Studie erteilen der erneuten Immuntherapie eine Absage.**

PD(-L)1-Inhibitoren sind inzwischen ein wichtiger Eckpfeiler in der Krebsbehandlung bis in die erste Linie hinein. Damit stellt sich die Frage nach den Folgetherapien. VEGFR-Hemmer haben sich beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) in randomisiert-kontrollierten Studien nach einer initialen Behandlung mit CPI als wirksam erwiesen. Es wird laut Prof. Dr. TONI K. CHOUERI vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston aber immer häufiger auch eine „Rechallenge“ versucht, das heißt eine erneute Gabe von PD(-L)1-Inhibitoren. Er präsentierte die primäre Analyse der CONTACT-03-Studie, deren Ergebnisse dieses Vorgehen infrage stellen.<sup>1</sup>

Die Autor:innen verglichen Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab zusätzlich zum VEGFR-Blocker Cabozantinib (n = 263) mit Letzterem alleine (n = 259). Eingeschlossen waren Personen mit mRCC, die gemäß der Bildgebung einen Progress nach oder unter einer CPI-Therapie in der ersten oder zweiten Linie erlitten hatten. Rund zwei Drittel der Patient:innen hatte zuvor auch schon einen VEGFR-TKI erhalten. Koprimary Endpunkte umfassten das unabhängig beurteilte PFS und das OS.

## Kein Unterschied in der Progressionsfreiheit

Die Ergebnisse enttäuschten: Das mediane PFS betrug in Prüfarm vs. Kontrolle 10,6 Monate vs. 10,8 Monate. Subgruppenanalysen ergaben keinen Hinweis darauf, dass bestimmte Personen möglicherweise doch von der Hinzunahme von Atezolizumab profitieren. Die Interimsanalyse des OS ließ ebenfalls wenig Hoffnung auf eine Überlegenheit der Kombination zu. Das mediane OS erreichte unter Atezolizumab-Cabozantinib 25,7 Monate und war unter der Monotherapie noch nicht erreicht. Die Ansprechraten in beiden Gruppen ähnelten sich.

Es gibt durchaus eine Rationale, nach einem CPI noch einmal einen solchen einzusetzen, erläuterte Diskutant Prof. Dr. Dr. DAVIS A. BRAUN von der Yale School of Medicine in New Haven.<sup>2</sup> In der KEYNOTE-146-Studie hatte Pembrolizumab plus Lenvatinib bei 62,5 % der mit CPI vorbehandelten mRCC-Patient:innen zu einem partiellen Ansprechen geführt. Der Experte selbst habe im Kreise der Kolleg:innen herumgefragt und ein Drittel versuche auch im klinischen Alltag eine solche Rechallenge.

Kritisch in der CONTACT-03-Studie sei, dass die erneute Immuntherapie teilweise direkt nach der vorangegangenen erfolgte. Die Besetzung der PD1-Rezeptoren dauere lange an und wirke entsprechend nach. Das könne aber nicht erklären, warum auch im Falle einer länger zurückliegenden CPI-Behandlung die Rechallenge nicht wirksam

war. Das wesentliche Ergebnis von CONTACT03 ist: Cabozantinib ist eine wirksame Therapie, wenn Erkrankte mit mRCC CPI-refraktär sind. *fk*

1. Choueiri TK et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract LBA4500
2. Braun DA. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract Discussion 1 „Combination Therapies Come of Age in Kidney Cancer“



Foto: Calado - stock.adobe.com

## Kombination führt zu mehr Toxizitäten

Erste unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei Hinzunahme des CPI mit 24,0 % vs. 11,7 % häufiger auf als unter alleinigem Cabozantinib und mit 11,1 % (Atezolizumab) bzw. 9,5 % (Cabozantinib) brachen mehr Patient:innen die Behandlung ab als in der Kontrolle (3,9 %). Zudem kam es im Zusammenhang mit UE unter der Kombination zu drei Todesfällen, im Monotherapiearm zu keinem einzigen.



**ERLEADA® IM mHSPC – DIE LOGISCHE**

# KONSEQUENZ

**FÜR EINE OPTION MEHR\***



Für **ALLE**  
mHSPC  
Patienten\*\*

## BEKÄMPFE DAS BIEST!

ERLEADA® ist u.a. indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).  
 \* Da ERLEADA® im mCRPC keine Zulassung besitzt, sind bei Einsatz von ERLEADA® im mHSPC und Fortschreiten der Erkrankung zum mCRPC und daraus resultierender Therapieumstellung weiterhin alle für das mCRPC zugelassenen Therapieoptionen theoretisch einsetzbar.  
 \*\* Gemäß Zulassungsstudie TITAN waren Patienten unabhängig vom Ausmaß oder Risiko der Erkrankung (high-/low-volume, Gleason Score), Diagnosezeitpunkt (neu-/zuvor-diagnostiziert) oder der Vortherapie (ADT, Docetaxel, lokale Therapien) eingeschlossen.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

**ERLEADA® 60 mg Filmtabletten. Wirkstoff:** Apalutamid. **Zusammensetzung:** Jede Filmtabl. enth. 60 mg Apalutamid. Sonst. Bestandt.: Tabl.kern: Hochdisp. Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Hypromelloseacetatsuccinat, Magnesiumstearat, mikrokrist. Cellulose; mikrokrist. Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet. **Filmüberzug:** Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Macrogol, Poly(vinylalkohol) (teilw. hydrolysiert), Talkum u. Titandioxid (E171). **Anw.ggeb.:** Bhdlg. erwachs. Männer m. nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC), d. e. hohes Risiko f. d. Entwicklg. v. Metastasen aufweisen, Bhdlg. erwachs. Männer m. metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) i. Komb. m. ADT (Androgendeprivationstherapie). **Gegenanz.:** Überempf. gg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestandt.; Schwangersch. od. Frauen, d. schwang. werden könnten, Stillzeit. **Nebenwirk.:** Vermind. Appetit, Hitzewallung, Hypertonie, Diarrhö, Hautausschl., Fraktur, Arthralg., Ermüdung, Gewichtsverlust, Sturz, Hypothyreose, Hypercholesterin., Hypertriglyzerid., Dysgeusie, ischäm. Herzerkr., ischäm. zerebrovask. Erkr., Pruritus, Alopezie, Muskelspasm., Krampfanf., QT-Zeitverläng., Stevens-Johnson-Syndr./tox. epiderm. Nekrolyse, Arzneim.wirk. m. Eosinophilie u. system. Sympt.. **Warnhinw.:** Arzneim. f. Kdr. unzugängl. aufbew. **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.:** 12/22. CP-368082

**Janssen-Cilag GmbH**  
www.janssen.com/germany

www.ERLEADA.de

**janssen Oncology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

## Wohin geht es beim Melanom?

Praxisrelevante Studienergebnisse zum kutanen Melanom aus den letzten 1,5 Jahren wurden übersichtlich zusammengefasst. Insbesondere im Bereich der Neoadjuvant könnte sich einiges ändern. Aber auch zur adjuvanten Behandlung im Stadium II–IV und den Optionen bei Fernmetastasen warten neue Erkenntnisse. Prüfen Sie Ihr Wissen anschließend in einem CME-Test.



[www.med4u.org/26811](http://www.med4u.org/26811)

## Zwei Dekaden Darmspiegelung

2002 nahmen die gesetzlichen Krankenkassen die Vorsorge-Koloskopie in ihren Leistungskatalog auf. Im ersten Jahrzehnt konnten geschätzte 180.000 Fälle von Darmkrebs verhindert werden. Zwei Fachleute reflektieren die bisherigen Erfolge des Programms. Sie äußern sich auch dazu, welche Alternativen existieren und wie sich die Prävention weiterentwickeln könnte.



[www.med4u.org/26817](http://www.med4u.org/26817)

## Pankreastumoren endlich besiegen

Die Prognose des Pankreaskarzinoms bleibt schlecht, da es aggressiv wächst und früh metastasiert. Minimalinvasive Operationstechniken bieten jedoch Hoffnung für Erkrankte. Ebenso setzen Ärzt:innen immer häufiger neoadjuvante Behandlungsstrategien ein. Verschaffen Sie sich einen Überblick über die Fortschritte der letzten zehn Jahre und neue Ansätze:



[www.med4u.org/26818](http://www.med4u.org/26818)

## Denken Sie auch an Li-Fraumeni

Patient:innen mit Li-Fraumeni-Syndrom weisen eine gestörte p53-Funktion auf und ein Fünftel von ihnen erkrankt bereits bis zum Alter von 16 Jahren an Tumoren. Dazu zählen neben Sarkomen etwa Tumoren des ZNS und der Nebenniere. Erfahren Sie, wann Sie auf dieses Krankheitsbild testen sollten und welche Früherkennungsmaßnahmen



Expert:innen für Betroffene empfehlen.

[www.med4u.org/26819](http://www.med4u.org/26819)

# FGFR-Testung wird wichtig

mUC: TKI Erdafitinib nach CPI noch wirksam

► Kongressbericht

2023 ASCO Annual Meeting

**CHICAGO. Checkpoint-Inhibitoren sind inzwischen etablierter Bestandteil der Erst- oder Zweitlinie von Patient:innen mit nicht-resektablem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Als Folgebehandlung kommt zukünftig offenbar auch eine zielgerichtete Strategie infrage.**

Etwa 20 % der Erkrankten mit metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) weisen Alterationen der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren auf, berichtete Dr. Dr. YOHANN LORIOT vom Institut Gustave Roussy in Villejuif. Der Pan-FGFR-Inhibitor Erdafitinib hat aufgrund der Wirksamkeit in einer Phase-2-Studie in den USA bereits eine beschleunigte Zulassung zur Therapie des fortgeschrittenen UC mit FGFR-Alterationen erhalten.

Dr. Loriot präsentierte die Ergebnisse der bestätigenden Phase-3-Studie THOR. Eingeschlossen wurden 266 Erwachsene mit metastasiertem oder nicht-resektierbarem UC, die einen Progress nach einer oder zwei vorangegangenen Therapien erlitten hatten, die auch einen PD(-L)1-Inhibitor umfasste. 136 Patient:innen erhielten randomisiert Erdafitinib – einmal täglich 8 mg mit pharmakodynamischer Titration bis 9 mg – und 130 eine Chemotherapie nach Wahl

der Prüfer:in/des Prüfer:in. Primärer Endpunkt war das OS

Wie der Referent berichtete, ergab sich in der Interimsanalyse nach einer medianen Beobachtung von 15,9 Monaten ein signifikanter Vorteil für die zielgerichtete Therapie. Das mediane OS betrug 12,1 Monate vs. 7,8 Monate mit einer

Transmissionselektronenmikroskopie eines Schnitts durch eine Blasenkrebszelle.

Foto: Science Photo Library/Gschmeissner, Steve

### Alle Subgruppen profitieren von Erdafitinib

Der OS-Vorteil für den TKI zeigte sich in allen untersuchten Subgruppen und war unabhängig von der Art der FGFR-Alteration (Translokation oder Mutation), der Anzahl der Vorbehandlungen, dem Vorhandensein viszeraler Metastasen oder der Art der Chemotherapie im Kontrollarm. Patient:innen mit Tumoren des oberen Harntrakts schienen besonders von Erdafitinib zu profitieren (HR 0,34).

Reduktion des relativen Sterberisikos um 36 % (95%-KI 0,47–0,88;  $p = 0,005$ ). Die Studie wurde entblindet und alle Patient:innen der Kontrolle konnten zu Erdafitinib wechseln.

### Knapp die Hälfte sprach auf den Hemmer an

Auch das mediane PFS war mit 5,6 Monaten vs. 2,7 Monate im Prüfarm länger als in der Kontrolle (HR 0,58; 95%-KI 0,44–0,78;  $p = 0,0002$ ). 45,6 % der Teilnehmenden sprachen auf Erdafitinib an, davon 6,6 % komplett. Unter der Chemotherapie betrug die ORR

ment berücksichtigt werden müssen. Neben Nagel- (66,7 %) und Hautveränderungen (54,8%) kam es bei mehr als der Hälfte der Teilnehmenden zu Augenproblemen, von denen insbesondere die zentrale seröse Retinopathie (17,0 %) eine engmaschige ophthalmologische Kontrolle erfordert.

Ansonsten umfassten die häufigsten unerwünschten Ereignisse (AE) unter dem TKI Hyperphosphatämie (78,5 %), Diarrhö (54,8 %) und Stomatitis (45,9 %), die aber in weniger als 10 % der Fälle einen Grad 3/4 erreichten. Unter der Chemo kam es am häufigsten zu Anämie (27,7 %), Alopezie (21,4 %), Nausea (19,6 %) und Neutropenien (18,8 %). Die Medikation aufgrund von AE abbrechen mussten 8,1 % der Erkrankten in der Erdafitinibgruppe und 13,4 % im Chemotherapiearm.

### Therapieentscheidung gemeinsam treffen

Die wesentliche Konsequenz aus den positiven Studiendaten heiße: frühzeitig auf FGFR-Alterationen testen. Sobald bei oder nach Diagnose des mUC genügend Material vorliege, solle man testen, denn im weiteren Verlauf sei dies oft nur noch schwer machbar. Eine Zulassung des TKI in Europa vorausgesetzt, sollte die Entscheidung für Erdafitinib oder für andere Folgetherapien gemeinsam mit den Patient:innen getroffen werden. Laut Prof. Loriot sprechen z.B. ein hoher BMI und ein bestehender Diabetes eher für Erdafitinib, eine Retinopathie dagegen. *Friederike Klein*

Loriot Y et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract LBA4619

## Mehr Deeskalation fürs Rektumkarzinom

Statt einer neoadjuvanten Radiochemotherapie genügt oft FOLFOX

► Kongressbericht

CHICAGO. Vor etwa 30 Jahren wurde die Radiochemotherapie vor der OP beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (LARC) etabliert. Die Radiatio kann aber zu beeinträchtigender Langzeittoxizität führen. Deshalb initiierte man vor gut zehn Jahren die Studie PROSPECT, in der im experimentellen Arm primär eine kombinierte Chemotherapie mit modifiziertem FOLFOX6 neoadjuvant angewandt wurde. Nur wenn das Ansprechen darauf zu gering ausfiel oder die Teilnehmenden diese Behandlung nicht vertrugen,

kam eine Radiochemotherapie zum Einsatz – eine Bestrahlung des Beckens plus sensitivierendem Fluoropyrimidin.

### Kein Unterschied im krankheitsfreien Überleben

Wie Prof. Dr. DEBORAH SCHRAG, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, berichtete, wurden 1.194 Personen mit LARC eingeschlossen (klinisches Stadium T2N+, T3N-, T3N+). Vor der totalen mesorektalen Exzision (TME) erhielten 543 Betroffene die Standard-RCT und 585 die experimentelle Be-

handlung. Nach der TME konnten Ärzt:innen und Patient:innen gemeinsam über eine weitere Chemotherapie entscheiden. Über 80 % der Teilnehmenden beider Gruppen erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Ziel: Die Nicht-Unterlegenheit des strahlensparenden Vorgehens belegen.

Das bestätigte sich in der Auswertung nach median 58 Monaten. Krankheitsfrei überlebten nach fünf Jahren in der Standardgruppe 78,6 % und im Prüfarm 80,8 % der Betroffenen. Ähnlich fielen auch die Fünf-Jahres-Überlebensraten ohne Lokalrezidiv (98,4 % vs. 98,2 %), die OS-Raten nach fünf Jahren (90,2 % vs. 89,5 %), die Raten der R0-Resektionen (97,1 % vs. 98,8 %) und die des pCR (24 % vs. 22 %) aus.

Damit etabliert die Studie die präoperative Behandlung mit modifiziertem FOLFOX6 mit nur in Einzelfällen einzusetzender RCT, erklärte Prof. Schrag. 9 % hatten ein so

geringes Ansprechen auf FOLFOX6 gezeigt oder tolerierten dieses Regime so schlecht, dass sie eine Radiochemotherapie erhalten hatten.

### Möglicher Benefit bei der Darmfunktion

Die Lebensqualität war in beiden Gruppen nach zwölf und 24 Monaten ähnlich. Es gab aber einen Trend hin zu einer besseren Darmfunktion und eine signifikant bessere Sexualfunktion nach 12 wie 24 Monaten im experimentellen Arm. Parallel zur Durchführung von PROSPECT gab es weitere Entwicklungen in der LARC-Therapie: FOLFOX-Zyklen und Bestrahlungsregime wurden verkürzt und es wurden Konzepte zur totalen neoadjuvanten Therapie und zur Immuntherapie bei Rektumkarzinomen mit hoher Mikrosatelliteninstabilität geprüft. *fk*

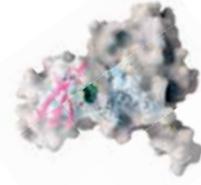
Schrag D et al. 2023 ASCO Annual Meeting; Abstract LBA2

### Nebenwirkungsprofil

Neoadjuvant ging die Chemotherapie mit mehr Toxizität einher, adjuvant zeigte sich aber ein entgegengesetztes Bild, erläuterte Prof. Schrag. Bei FOLFOX-Neoadjuvant kam es zu mehr Neuropathien, im Falle einer RCT zu mehr Diarrhöen. Nach der OP waren Diarrhöen wie auch Neuropathien im Standardarm häufiger. Nach zwölf Monaten berichteten noch 8 % der Patient:innen nach Radiochemotherapie und 3 % nach FOLFOX neoadjuvant von Neuropathien.

# Wettstreit der TKI

Ponatinib scheint Imatinib bei Ph<sup>+</sup> ALL überlegen zu sein



► Kongressbericht

**FRANKFURT/MAIN. Inhibitoren der Tyrosinkinase ABL, insbesondere Imatinib, haben die Prognose von Patient:innen mit Philadelphia-Chromosompositiver ALL verbessert. Ob der Drittgenerations-TKI Ponatinib einen weiteren Fortschritt bedeutet, war Fragestellung der PhALLCON-Studie.**

PhALLCON ist die erste Studie, in der man randomisiert zwei TKI zur Therapie Erwachsener mit Ph<sup>+</sup> ALL in Kombination mit einer Chemotherapie mit reduzierter Intensität vergleicht. Im Rahmen der offenen Phase-3-Studie erhielten 245 Patient:innen mit Ph<sup>+</sup> ALL in Kombination mit einer Chemotherapie mit reduzierter Intensität vergleicht. Im Rahmen der offenen Phase-3-Studie erhielten 245 Patient:innen mit Ph<sup>+</sup> ALL im Verhältnis 2:1 randomisiert Ponatinib (30 mg einmal täglich, n = 164) oder Imatinib (600 mg einmal täglich, n = 81), erläuterte Prof. Dr. ELIAS JABBOUR vom MD Anderson Cancer Center in Houston.

Für die Teilnahme waren ein guter Allgemeinzustand und keine signifikante oder schlecht kontrollierte kardiovaskuläre Erkrankung Voraussetzung. Die TKI-Einnahme erfolgte parallel zu einer Chemotherapie mit reduzierter Intensität und wurde darüber hinaus bis zum Krankheitsprogress oder inakzeptablen Toxizitäten fortgesetzt. Primärer Studienendpunkt war das Erreichen einer Komplettremission (CR) ohne minimale Resterkrankung (MRD-Negativität, BCR::ABL1-Transkripte  $\leq 0,01$  %) bis zum Ende der Induktionstherapie, erläuterte der Vortragende.

34 % vs. 17 % erreichen eine MRD-negative CR

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erhielten mit 41 % noch deutlich mehr Erkrankte der Ponatinibgruppe die Studienmedikation als im Imatinibarm (12 %). Der häufigste Grund für ein Therapieende war eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (Ponatinib: 30 %, Imatinib: 37 %). Wegen unerwünschter Ereignisse brachen jeweils 12 % der Patient:innen die Behandlung ab, aufgrund einer nicht ausreichenden Wirksamkeit beendeten 7 % vs. 26 % die Therapie. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 20 Monate (Ponatinib) beziehungsweise 18 Monate (Imatinib). In der Imatinibgruppe hatten bereits 37 % eine Folgetherapie mit einem Zweit- oder Drittgenerations-TKI erhalten, im Ponatinibarm waren es 19 %.

Wie Prof. Jabbour berichtete, erreichte die Studie ihren primären Endpunkt. Mit Ponatinib wiesen 34,4 % der Teilnehmenden zum Ende der Induktion nach zwölf Wochen eine MRD-negative CR auf, unter Imatinib 16,7 % (p = 0,0021). Eine MRD-Negativität unabhängig von der CR erreichten 41,6 % vs. 20,5 % (p = 0,0017). Die mediane Dauer der MRD-Nega-

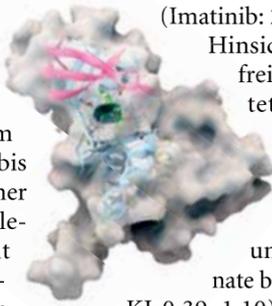
tivität war mit Ponatinib zum Auswertungszeitpunkt noch nicht erreicht und betrug unter Imatinib 20,9 Monate. Die Tiefe des Ansprechens nahm in der Ponatinibgruppe bis zum neunten Zyklus immer weiter zu. Ein tiefes molekulares Ansprechen mit  $\leq 0,0032$  % BCR::ABL1-Transkripten erreichten

63 % der Patient:innen in Zyklus 9 (Imatinib: 27 %).

Hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens deutete sich bereits ein Unterschied an: Mit Ponatinib war der Median noch nicht erreicht, während er unter Imatinib 29 Monate betrug (HR 0,65; 95%-KI 0,39–1,10). Das mediane PFS

bezeichnete der Referent mit 20,0 Monaten vs. 7,9 Monate (HR 0,58; 95%-KI 0,41–0,83). Das Gesamtüberleben unterschied sich in den beiden Armen bislang nicht.

Aufgrund von Wirksamkeit und Tolerabilität bezeichnete der Referent die Kombination aus Ponatinib und einer Chemotherapie mit reduzierter Intensität als potenziellen neuen Standard der Therapie der neu diagnostizierten Ph<sup>+</sup> ALL. *fk*



## Sicherheitsprofil

Die Häufigkeit therapiebedingter unerwünschter Ereignisse (TEAE) ähnelte sich in den beiden Gruppen, betonte Prof. Jabbour. Unter Ponatinib kam es jedoch häufiger zu höhergradigen ALT-Anstiegen (19 % vs. 9 %) und Hypertonien (12 % vs. 6 %) als unter Imatinib. Arterielle Verschlüsse (2 % vs. 1 %) und venöse Thromboembolien (jeweils 12 %) traten in beiden Armen ähnlich selten auf. Es kam unter Ponatinib nicht zu mehr Therapieabbrüchen aufgrund von TEAE, da diese mit Dosisreduktionen zu beherrschen waren.

Jabbour E et al. EHA 2023; Abstract S110

Fotos: Science Photo Library/Andrade, Ramon/3dciencia

Eine leitlinienkonforme CAR-T-Zelltherapie ab der 2L<sup>1-3</sup>

NEU

Bei einem frühen Therapieversagen in der 1L\*



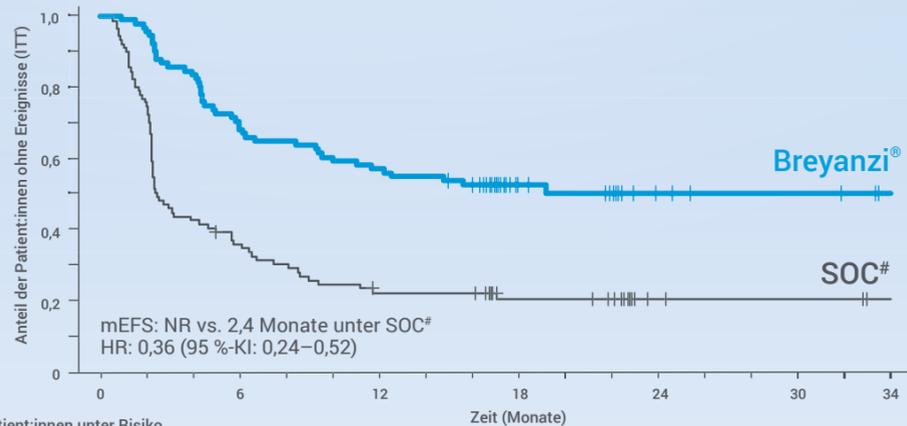
**DIREKT ZU BREYANZI®**

Für Patient:innen mit r/r LBCL bietet Breyanzi® eine zweite Chance auf anhaltenden Therapieerfolg.

Breites Patient:innenkollektiv in der 2L<sup>\*\*</sup>,<sup>1</sup>

DLBCL | HGBCL | PMBCL | FL3B

Signifikant verbesserte Wirksamkeit<sup>\*\*\*,4,5</sup>



Überzeugendes Sicherheitsprofil<sup>##,4</sup>

Grad 3 CRS 1 % | 0 % | Grad 3 NE 4 % | 0 %

Zur aktuellen Fachinformation von Breyanzi®



\* primär refraktär oder frühes Rezidiv  $\leq 12$  Monate nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie. \*\* Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.<sup>1</sup> \*\*\* p < 0,0001 gegenüber SOC für EFS, CR und PFS.<sup>4,5</sup> # Salvage-Chemotherapie gefolgt von HDCT und ASZT. ## Safety Set ohne Crossover.

ASZT Autologe Stammzelltransplantation; CRS Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EFS Ereignisfreies Überleben; FL3B Follikuläres Lymphom Grad 3B; HDCT Hochdosischemotherapie; HGBCL Hochmalignes B-Zell-Lymphom; HR Hazard Ratio; ITT Intention-To-Treat; LBCL Großzelliges B-Zell-Lymphom; NE Neurologische Ereignisse; NR Nicht erreicht; PFS Progressionsfreies Überleben; PMBCL Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; r/r rezidiert oder refraktär; SOC Standard of Care

Referenzen: 1. Aktuelle Fachinformation Breyanzi®. 2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient:innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, 2022. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/018-0380L>. 3. Onkopedia-Leitlinie „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@guideline/html/index.html>. Zuletzt aufgerufen: März 2023. 4. Abramson JS, et al. Blood 2023;141(14):1675–1684. 5. Kamdar M, et al. Lancet. 2022; 399(10343): 2294–2308.

Bristol Myers Squibb™

**Breyanzi®**  
(Lisocabtagen maraleucel) INFUSIONS-DISPERSION

© 2023 Bristol Myers Squibb. 2009-DE-2300034.

# Alterswelle rollt auf die Hämatologie zu

Wie Sie Erkrankten jenseits der 80 gerecht werden

► Kongressbericht

EHA 2023

**FRANKFURT/MAIN. Mit dem demografischen Wandel nimmt die Zahl betagter Patient:innen in der Hämatonkologie zu. Was weiß man über die Therapieintensität im hohen Alter und wie kann ein geriatrisches Assessment die partizipative Entscheidungsfindung unterstützen?**

Menschen, die mind. 80 Jahre alt sind, machen heute 5–6 % der EU-Bevölkerung aus, bis 2050 sollen es 10 % werden. Zudem liegt der Altersgipfel der meisten hämatologischen Malignome bei deutlich über 70 Jahren, stellte PD Dr. VALENTIN GOEDE, St. Marien-Hospital, Köln, fest.<sup>1</sup> Je älter die Patient:innen, desto größer die Wahrscheinlichkeit, dass sie geriatrische Symptome wie Sarkopenie oder Demenz aufweisen sowie bereits mehrere Medikamente einnehmen. Die Therapie von Senior:innen sollte sich nach dem Gesundheitszustand richten, aber einige Scores bewerteten Personen ab 80 Jahren grundsätzlich als unfit.

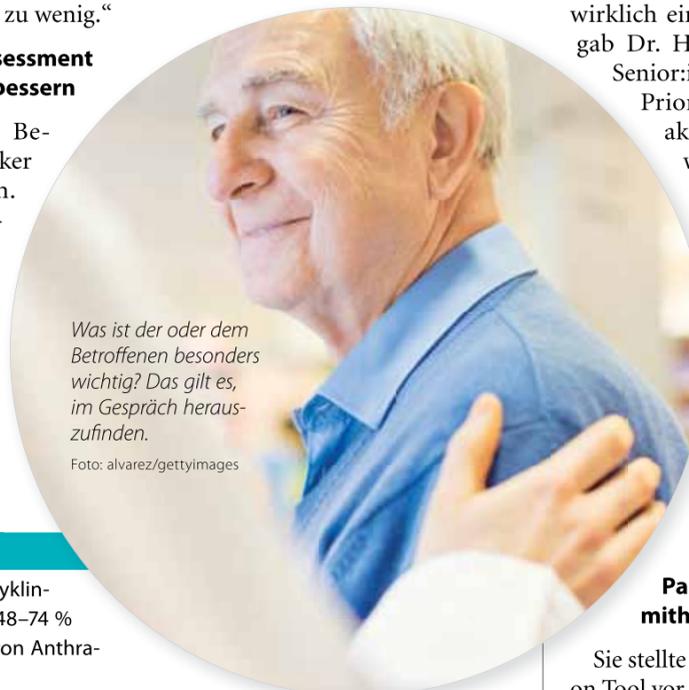
„Ein weiterer Punkt ist, dass wir natürlich eine Unterrepräsentation von Menschen, die älter als 80 sind, in klinischen Studien haben“, kritisierte der Referent. Patient:innen in der neunten Lebensdekade stellen auch unter älteren Betroffenen mit hämatologischen Malignomen eine gesonderte Gruppe dar. Bahn-

brechende RCT mit betagten Erkrankten schlossen nicht genug Personen jenseits der 80 ein, um die Ergebnisse für diese Population zu extrapolieren. Nur wenige Studien beschäftigten sich explizit mit dieser Altersgruppe. Bezüglich der Behandlung von Patient:innen ab 80 Jahren mit DLBCL, CLL, AML und MM (s. Kasten) resümierte Dr. Goede: „Weniger ist mehr, aber noch weniger ist nicht mehr, sondern zu wenig.“

## Geriatrisches Assessment soll Zustand verbessern

Allgemein wollen Betroffene immer stärker einbezogen werden. Neben der Diagnose beeinflusst auch die gesundheitliche Verfassung die partizipative Entscheidungsfindung, erinnerte Dr. MARIJE M. HAMAKER vom Diakonessenhuis in Utrecht.<sup>2</sup> In dem

Kontext komme ggf. ein geriatrisches Assessment ins Spiel, welches die Vulnerabilität alter Patient:innen beurteilt. „In der Onkologie und Hämatologie können wir das geriatrische Assessment nutzen, um den Gesundheitszustand der betroffenen Person zu optimieren; es sollte auch verwendet werden, um die Behandlung anzupassen“, führte sie aus. Die meisten Studien stimmen überein, dass sich dies positiv auf die Rate von Komplikationen und Toxizitäten auswirkt. Die Erkrankten führen die vorgesehene Therapie häufiger zu Ende und auch Parameter wie die Mobilität verbesserten sich. Die Expertin betonte jedoch, dass solch ein Assessment die Mortalität nicht beeinflusse.



Was ist der oder dem Betroffenen besonders wichtig? Das gilt es, im Gespräch herauszufinden.

Foto: alvarez/Gettyimages

Es biete auch einen Aufhängungspunkt, um über Fitness und Vulnerabilität ins Gespräch zu kommen. In einer Studie fanden im Anschluss an ein geriatrisches Assessment viermal mehr altersbezogene Konversationen statt; Patient:innen und medizinisches Personal zeigten sich zufriedener mit der Kommunikation. Zudem lag doppelt so häufig eine Patient:innenverfügung vor und es erfolgte eher ein Austausch über Behandlungsziele am Lebensende.

Man müsse stets berücksichtigen, ob die getroffene Therapieentscheidung für diese spezielle Person intellektuell, praktisch und emotional Sinn ergebe. „Zum Leben gehört mehr als Überleben. Wenn du ein Jahr gewinnst, aber dieses Jahr im Pflegeheim verbringst, war das wirklich ein Behandlungserfolg?“, gab Dr. Hamaker zu bedenken.

Senior:innen hätten oft andere Prioritäten als Jüngere. Sie akzeptierten Toxizitäten weniger, und was das Leben lebenswert mache, sei sehr persönlich. „Es kann bedeutsam sein, nicht nur zum Zeitpunkt der Entscheidungsfindung zu fragen, sondern sich auch im Krankheitsverlauf zu erkundigen: Ist das immer noch, was dir wichtig ist?“, fügte die Ärztin hinzu.

## Partizipativ entscheiden mithilfe eines Tools

Sie stellte ein Outcome Priorisation Tool vor, bei dem die Betroffenen auf Skalen gewichten, wie viel ihnen Lebenserwartung, Unabhängigkeit, Symptomlinderung und Minimierung von Nebenwirkungen relativ bedeuten. Man solle klarstellen, dass die Patient:innen nicht alle Faktoren auf eine Ebene setzen sollen. Das verdeutliche auch, dass eine Abwägung zwischen den Therapiezielen getroffen werden muss.

„Partizipative Entscheidungsfindung bedeutet nicht einfach, den oder die Betroffene zu fragen, was er oder sie will. Es ist wichtig, sich

die Zeit zu nehmen, um das Warum zu verstehen, und es dann in eine Behandlungsentscheidung zu übersetzen“, fasste die Referentin die Aufgabe der Ärzt:innen zusammen. Man solle niemals Optionen anbieten, die aus klinischer Sicht keinen Sinn ergeben.

„Das Warum verstehen und in Behandlungsentscheidung übersetzen“

Der Patient:innenwille sei individuell und könne sich mit der Zeit verändern. Er beruhe möglicherweise auf vergangenen Erfahrungen, Ängsten oder Fehlannahmen. So habe einmal eine fitte 81-jährige Patientin mit frühem Brustkrebs eine OP verweigern wollen. Die Seniorin leitete aus der durchschnittlichen Lebenserwartung ab, sie habe nur noch ein Jahr zu leben, und müsse für die Tumor-OP zwei Wochen im Krankenhaus verbringen. Nachdem die Expertin ihr versicherte, in ihrem Gesundheitszustand könne sie noch 15 Jahre älter werden und man entlasse sie bald nach dem Eingriff, willigte sie ein.

Kognitive Einschränkungen seien im hohen Alter häufiger als meist angenommen und in der Klinik leicht zu übersehen. Aus Sicht Dr. Hamakers stellt es einen Hinweis dar, wenn sich der oder die Angesprochene zur Begleitperson umdreht, statt direkt auf eine Frage zu antworten. Im Zuge der partizipativen Entscheidungsfindung müssten Ärzt:innen beurteilen, ob das Gegenüber fähig ist, die Informationen zu verstehen und einzuordnen, logisch zu schlussfolgern sowie eine Entscheidung zu treffen und zu kommunizieren.

Lara Sommer

1. Goede V. EHA2023 Hybrid Congress; Vortrag „The hematologist perspective: When less becomes more: The balance between effectiveness and tolerability in octogenarians with hematological malignancies“

2. Hamaker MM. EHA2023 Hybrid Congress; Vortrag „The geriatrician perspective: Share decision-making in older patients with cancer – The role of the comprehensive geriatric assessment“

## Zahlen zur Therapie ab 80

<b>DCBL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwei-Jahres-OS mit einer anthrazyklinhaltigen Chemoimmuntherapie: 48–74 %</li> <li>Zwei-Jahres-OS bei Aussparung von Anthrazyklinen: 28–53 %</li> <li>medianes OS ohne Therapie: zwei Monate</li> <li>reduzierte Dosisintensität von R-CHOP nicht eindeutig mit Überlebens-Nachteil verbunden</li> </ul>
<b>Follikuläres Lymphom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menschen ≥ 80 Jahre profitieren hinsichtlich des OS von einer Therapie</li> </ul>
<b>CLL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwei-Jahres-OS mit Chemoimmuntherapie von etwa 80 %</li> <li>keine Daten zu zielgerichteten Wirkstoffen verfügbar</li> </ul>
<b>MM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Therapie allgemein mit längerem Überleben assoziiert</li> <li>Bortezomib mit Dexamethason verbessert Zwei-Jahres-OS. Prognose hängt stark vom ECOG-Status ab</li> </ul>
<b>AML</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Real-World-Studie mit 12.000 US-Patient:innen: nur 41 % erhielten Chemotherapie, darunter 7 von 10 eine Einzelsubstanz; medianes OS 1–2 Monate, mit Therapie tendenziell besser als ohne</li> <li>OS unter Azacytidin-Monotherapie besser, beträgt aber weiterhin weniger als ein Jahr</li> <li>Venetoclax könnte zusätzlichen Nutzen bringen, aber sehr geringe Fallzahlen in Studien</li> </ul>

## CAR-T-Zell-Umbau für AML

Neues Ziel, neue Kostimulation

► Kongressbericht

FRANKFURT/MAIN. Bislang scheiterten Versuche mit CAR-T-Zellen als Therapie der akuten myeloischen Leukämie. Aufgrund der weiten Verbreitung der bislang verwendeten Zielantigene war die Toxizität, unter anderem in Form einer umfassenden Knochenmarkaplasie, zu hoch. Dr. SASCHA HAUBNER vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York berichtete von

einem neuen CAR-Konstrukt, das eine höhere Selektivität und eine gute Wirksamkeit verspricht.<sup>1</sup>

## ADGRE2 und CLEC12A werden anvisiert

Zunächst hatten die Forschenden die unterschiedliche Expression von Antigenen bei AML-Patient:innen und gesunden Personen verglichen. Dabei identifizierten sie die Antigene ADGRE2 und CLEC12A als

vielversprechende Targets für CAR zur Therapie der AML. Sie kombinierten die beiden Zielstrukturen und konstruierten ein neuartiges CAR mit zwei wirksamen Anteilen: Das ADGRE2-1XX-CAR adressiert ADGRE2-exprimierende AML-Zellen. Dabei wird es von dem chimeren kostimulatorischen Rezeptor CLEC12A-CCR unterstützt, der zum Abtöten auch von ADGRE2-niedrig-exprimierenden, aber CLEC12A-po-

sitiven AML-Zellen führt. Normale Zellen mit geringer ADGRE2- und ohne CLEC12A-Expression werden ausgespart.

## Dosisfindungsstudie soll noch 2023 starten

In präklinischen Modellen ließ sich die Sensitivität von CAR-T-Zellen durch den neuen kostimulatorischen Rezeptor im AML-Antigen-Escape-Modell erhöhen. In Modellen mit

Zellen von Patient:innen mit rezidivierter oder refraktärer AML wurden Remissionen erzielt und in humanisierten Modellen blieben die normalen myeloiden Zellen wie gewünscht erhalten. Eine Phase-1-Studie zur Dosisfindung mit 40 Personen mit rezidivierter oder refraktärer AML soll im Spätsommer 2023 anlaufen, berichtete Dr. Haubner.<sup>2</sup> *fk*

1. Haubner S et al. EHA 2023; Abstract S104

2. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05748197

# Wirkt nicht bei jeder AML

FLT3-Inhibitor-Erhaltung nach HSCT scheint erstmal nur im Falle einer MRD-Positivität nützlich

► Kongressbericht

**FRANKFURT/MAIN.** AML-Erkrankte mit FLT3-ITD profitieren von Gilteritinib, wenn dieser nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation als Erhaltung gegeben wird – aber nur, wenn sie vor oder nach der Transplantation MRD-positiv sind. Die Daten der MORPHO-Studie stützen demnach ein auf der MRD basierendes Vorgehen.

ITD profitieren“, erklärte Prof. Levis die Ergebnisse.

Daraufhin wurde eine geplante Subgruppenanalyse nach MRD-Status vor und nach HSCT durchgeführt. In Prüfarm vs. Kontrolle wiesen 89 vs. 91 Personen vor oder nach HSCT noch eine MRD auf. Sie profitierten klar vom FLT3-Inhibitor (HR 0,515; 95%-KI 0,316–0,838; p = 0,0065), die ohne MRD nicht. Das hebe das Potenzial eines FLT3-

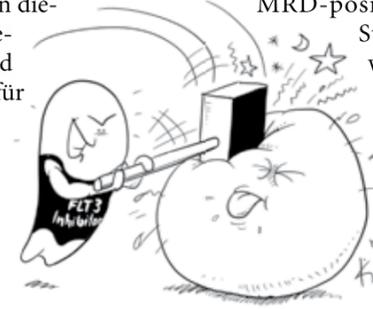
ITD-MRD-gestützten Vorgehens hervor, erläuterte Prof. Levis. Auch wenn weitere Studien diese Befunde noch bestätigen müssen, fand er, dass Gilteritinib für

AML-Patient:innen mit FLT3-ITD, die vor oder nach der HSCT MRD-positiv sind, eine Standardtherapie werden sollte.

Ob es im Falle einer MRD-Negativität wirklich zu keinem Vorteil komme, sei noch nicht

abschließend geklärt, ergänzte er. Möglicherweise hätten die unterschiedlichen Transplantationsbedingungen in den verschiedenen Regionen und Zentren auch einen Einfluss gehabt. Wichtig sei zudem das Therapiemanagement, damit die Betroffenen Gilteritinib nicht vorzeitig wegen unerwünschter Effekte wie Myelosuppression und chronischer GvHD absetzen. *fk*

Levis MJ et al. EHA 2023; Abstract LBA2711



Eine interne Tandemduplikation des FLT3-Gens (FLT3-ITD) bei Patient:innen mit akuter myeloischer Leukämie geht mit einer ungünstigen Prognose einher. Der FLT3-Inhibitor Gilteritinib ist bislang als Monotherapie im Rezidiv zugelassen. Ob die Substanz auch helfen kann, nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation Remissionen zu erhalten, prüften Forschende in der Phase-3-Studie MORPHO. Prof. Dr. Dr. MARK J. LEVIS vom Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center in Baltimore stellte die primären Ergebnisse vor.

Die randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie wurde in 110 Zentren in 16 Ländern weltweit durchgeführt. Sie schloss Erkrankte mit AML und nachgewiesener FLT3-ITD ein, die nach ein oder zwei Zyklen einer Induktionschemotherapie in erster Remission waren und für eine HSCT anstanden. Vor der Transplantation wurde eine MRD-Analyse im Knochenmark durchgeführt. Danach erfolgte die allogene HSCT. Konditionierungsregime, Spender:innenauswahl oder GvHD-Prophylaxe lagen im Ermessen der Prüfarztin/des Prüf arztes. Nach Engraftment bestimmten die Autor:innen erneut die MRD und anschließend erhielten je 178 Personen randomisiert 24 Monate lang oral Gilteritinib (120 mg täglich) oder Placebo.

### Erfolgreiche MRD-Eradikation

Die Analyse von Knochenmark-aspiraten einzelner Erkrankter demonstrierte, dass Gilteritinib eine noch bestehende MRD eradizieren kann. Die Eradikationsrate betrug in der Subgruppe der Betroffenen mit MRD-Positivität vor oder nach HSCT in Prüfarm vs. Kontrolle 68,8 % vs. 43,6 %.

Im Prüfarm wurde der primäre Endpunkt knapp verfehlt, einen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben (RFS) gegenüber der Kontrolle gab es nicht. Das RFS fiel zwar numerisch höher aus, mit einer Zwei-Jahres-Rate von 77,2 % vs. 69,9 % (HR 0,679). Das 95%-KI überschritt aber knapp die 1 (0,459–1,005) und der p-Wert die Signifikanzgrenze von 5 % (p = 0,0518). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich ebenfalls statistisch kein Vorteil von Gilteritinib. „Es ist wahrscheinlich, dass nicht alle Patient:innen mit AML und FLT3-


Onkologie



## Kyprolis® – voll im Leben beim multiplen Myelom im 1. Rezidiv<sup>1</sup>

Die Kraft des überlegenen\* Proteasominhibitors<sup>2-4</sup>

- **Schnelles<sup>#</sup>, tiefes und dauerhaftes Ansprechen<sup>2,3,5</sup>**
- **Ihr Kombinationspartner für die Bedürfnisse Ihrer Patient:innen<sup>1</sup>**
- **Erfahrung zählt – mehr als fünf Jahre Kyprolis® beim multiplen Myelom<sup>1</sup>**



\* Die ENDEAVOR-Zulassungsstudie bestätigte eine überlegene Wirksamkeit im direkten Vergleich von Kyprolis® in Kombination mit Dexamethason (Kd56) vs. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd).  
<sup>#</sup> 1 Monat Wirkeintritt im Median. 1. Fachinformation Kyprolis®. 2. Siegel DS et al. J Clin Oncol 2018;36(8):728–734. 3. Dimopoulos MA et al. Blood Cancer J 2017;7(4):e554.  
 4. Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol 2016;17(1):27–38. 5. Usmani SZ et al. Lancet Oncol 2022;23(1):65–76.

**Kurzinformation:** Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Carfilzomib. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 10 mg/30 mg/60 mg Carfilzomib. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 2 mg Carfilzomib. Sonstige Bestandteile: Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfofobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9), Citronensäure (E 330), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung). Jede 10 mg/30 mg/60 mg Durchstechflasche enthält 37 mg/109 mg/216 mg Natrium. Jede 10 mg/30 mg/60 mg Durchstechflasche enthält 500 mg/1.500 mg/3.000 mg Cyclodextrin (Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfofobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9)). **Anwendungsgebiet:** Kyprolis® ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Stillende Frauen. Da Kyprolis® in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind deren Fachinformationen bezüglich zusätzlicher Gegenanzeigen zu beachten. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Pneumonie, Infektion der Atemwege, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Lymphopenie, Leukopenie, Hypokaliämie, vermindertes Appetit, Schläfrigkeit, Schwindel, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Erbrechen, Diarrhö, Konstipation, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, erhöhtes Kreatinin im Blut, Pyrexie, periphere Ödeme, Asthenie, Fatigue, Schüttelfrost. *Häufig:* Sepsis, Infektion der Lunge, Grippe, Herpes zoster, Infektion der Harnwege, Bronchitis, Gastroenteritis, Virusinfektion, Nasopharyngitis, Rhinitis, foblie Neutropenie, Dehydratation, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypokalziämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Hypoalbuminämie, Hyperglykämie, Angstzustände, Verwirrtheit, Parästhesie, Hypoästhesie, Katarakt, verschwommenes Sehen, Tinnitus, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Tachykardie, verringerte Ejektionsfraktion, Herzklappen, tiefe Venenthrombose, Hypotonie, Hautrötung, Lungenembolie, Lungenödem, Epistaxis, oropharyngeale Schmerzen, Dysphonie, Keuchen, pulmonale Hypertonie, gastrointestinale Hämorrhagie, Dyspepsie, Zahnschmerzen, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gammaglutamyl-Transferase, Hyperbilirubinämie, Hautausschlag, Pruritus, Erythem, Hyperhidrose, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen in der Brust, Knochenschmerzen, Myalgie, Muskelschwäche, akute Nierenschädigung, Nierenversagen, Nierenfunktionsstörung, verminderte renale Kreatinin-Clearance, Brustschmerzen, Schmerzen, Reaktionen an der Infusionsstelle, grippeähnliche Erkrankung, Malaise, erhöhtes C-reaktives Protein, erhöhte Harnsäure im Blut, infusionsbedingte Reaktionen. *Gelegentlich:* Clostridium-difficile-Kolitis, Zytomegalie-Virusinfektion, Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus, Arzneimittelüberempfindlichkeit, hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Tumorlyse-Syndrom, intrakranielle Hämorrhagie, Schlaganfall, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Herzstillstand, Kardiomyopathie, myokardiale Ischämie, Perikarditis, Perikarderguss, ventrikuläre Tachykardie, hypertensive Krisen, Hämorrhagie, ARDS, akutes Lungenversagen, pulmonale Hämorrhagie, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, gastrointestinale Perforation, akute Pankreatitis, Lebersversagen, Cholestase, Multiorgan-Dysfunktionssyndrom. *Selten:* thrombotische Mikroangiopathie, hypertensive Nottfälle, Angioödem. **Allgemeine Vorsichtsmaßnahme:** Carfilzomib ist eine zytotoxische Substanz. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig.** **Stand der Information:** April 2022. Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (Örtlicher Vertreter Deutschland: Amgen GmbH, 80992 München)



# Zeitlich begrenzt

MRD-gesteuerte Therapie der rezidivierten/refraktären CLL ist für manche Patient:innen eine Option

► Kongressbericht  
EHA 2023

**FRANKFURT/MAIN.** Personen mit rezidivierter/refraktärer CLL, die nach 15 Zyklen einer Ibrutinib/Venetoclax-Therapie MRD-negativ werden, können die Behandlung zunächst absetzen und je nach Entwicklung des MRD-Status wieder aufnehmen oder nicht. Das legen die Langzeitergebnisse der VISION-Studie nahe.

Die Kombination aus dem BTK-Inhibitor Ibrutinib und dem BCL2-Hemmer Venetoclax ist mittlerweile ein Standard in der Therapie der CLL. Für die rezidivierte/refraktäre Situation wurde in der Phase-2-Studie VISION die am Monitoring der minimalen Rest-erkrankung (MRD) orientierte zeitliche Limitierung der Behandlung erprobt. Die erste Auswertung nach etwa zwei Jahren hatte bereits ein gutes Nutzen-Risiko-Profil ergeben. Prof. Dr. ARNON KATER, Amsterdam University Medical Centers, präsentierte nun Langzeitdaten mit einer fast doppelt so langen Nachbeobachtungsdauer von 50,8 Monaten.

*Bei MRD-Negativität bringt Ibrutinib-Erhaltung nur kleinen Unterschied*

In der Studie hatten 225 Personen mit rezidivierter/refraktärer CLL zunächst zwei Monate lang Ibrutinib erhalten, das dann um Venetoclax ergänzt wurde. Die Therapie erfolgte über insgesamt 15 vierwöchige Zyklen, anschließend bestimmten die Kolleg:innen die MRD ( $10^{-4}$ ). 72 Teilnehmende (32 %) hatten hier nicht nur eine mindestens partielle klinische Remission, sondern zusätzlich einen negativen MRD-Status sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark erreicht. Sie wurden im Verhältnis 1:2 randomisiert, entweder eine

## Risikofaktoren für eine Konversion

Im Absetz-Arm waren komplexe genetische Alterationen (mindestens drei Aberrationen) und TP53-Alterationen bei Patient:innen mit MRD-Konversion gehäuft zu finden. Der IGHV-Status spielte hier keine Rolle.

Erhaltungstherapie mit Ibrutinib (Arm A; n = 24) zu bekommen oder die Behandlung zu beenden – mit der Option, sie bei einer Konversion zu positiven MRD-Werten wieder aufzunehmen (Arm B; n = 48). Die Patient:innen mit positiver MRD nahmen ebenfalls Ibrutinib weiter.

Für das gesamte Kollektiv betrug

- die Gesamtüberlebensrate 88 %,
- das PFS 79 % und
- die Rate von Personen, die noch keine Folgetherapie erhalten hatten (TtNT), 83 %.

Für diejenigen, die wegen einer MRD-Positivität weiterhin mit Ibrutinib behandelt worden waren (nicht randomisierte Erkrankte), beliefen sich diese Werte auf 84 %, 75 % beziehungsweise 88 %.

Besonders interessant waren die Ergebnisse für die nach 15 Zyklen MRD-negativen Teilnehmenden: Diejenigen, die Ibrutinib zur Erhaltung weiter genommen hatten (Arm A), erzielten Überlebensraten von 96 %,



Die aktuelle Präsentation basiert auf Langzeitdaten der VISION-Studie mit einem medianen Follow-up von 50,8 Monaten.

PFS-Raten von 92 % und TtNT-Raten von 92 %; diejenigen, die alle Therapien abgesetzt hatten (Arm B), waren mit 92 %, 81 % bzw. 96 % nicht viel schlechter.

## Knapp die Hälfte wird wiederholt MRD

In Arm B hatten 19 Personen (40 %) mehr als drei Jahre nach Beginn der Beobachtung eine Konversion zu einem MRD-positiven Zustand ( $\geq 10^{-2}$ ) erlebt und deshalb protokollgemäß die Behandlung mit Ibrutinib/Venetoclax wieder aufge-

nommen. Nach zwölf weiteren Zyklen hatten neun von ihnen (47 %) eine zweite MRD-Negativität erzielt.

Von den Erkrankten, die nach 15 Zyklen MRD-positiv geblieben und nicht randomisiert worden waren, erreichte nach gut vier Jahren Follow-up etwa jeder Fünfte (22 %) unter der fortgesetzten Ibrutinib-Behandlung doch noch einen MRD-negativen Status. In Arm A mit weitergeführter Ibrutinib-Erhaltung konnte ein Drittel nach

median 51 Monaten den negativen MRD-Status halten. In Arm B waren es nach 39 Monaten noch 38 % und nach 51 Monaten 21 %. 23 % bzw. 40 % hatten die Ibrutinib/Venetoclax-Therapie nach dieser Zeit wieder aufgenommen.

Den Ergebnissen zufolge ist die MRD-gesteuerte Therapie bei Personen mit rezidivierter/refraktärer CLL eine machbare Option, so Prof. Kater. Die Toxizität sei im Absetz-Arm am niedrigsten gewesen.

Josef Gulden

Kater A et al. EHA 2023; Abstract S148

# Weniger Strahlen

Konsolidierung mit Pembrolizumab kann Kindern mit Hochrisiko-Hodgkin-Lymphom eine Radiatio ersparen

► Kongressbericht

**FRANKFURT/MAIN.** Das klassische Hodgkin-Lymphom von Kindern und Jugendlichen gehört zu den am besten behandelbaren malignen Tumoren mit Fünf-Jahres-Überlebensraten von mehr als 95 %. Dennoch gibt es Fälle, in denen Patient:innen auf die initiale Chemotherapie nur langsam ansprechen mit der Folge eines erhöhten Rezidivrisikos. Mit Intensivierung der Chemotherapie und Bestrahlungen lässt sich hier zwar gegensteuern, aber diese Maßnahmen erhöhen die langfristige Toxizität. Forschende prüften in der offenen internationalen Phase-2-Studie

KEYNOTE-667 bei jungen Hodgkin-Erkrankten mit schlechtem initialem Ansprechen eine Konsolidierungstherapie mit Zugabe eines PD1-Inhibitors.

## 62 Personen mit positiver PET nach Induktion

Wie Dr. LUCIANA VINTI, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rom, berichtete, waren in einer Subgruppe Patient:innen im Alter zwischen 3 und 25 Jahren eingeschlossen, die an einem neu diagnostizierten klassischen Hodgkin-Lymphom der Stadien IIIB–IVB litten. 62 Teilnehmende wiesen nach zwei Zyklen einer Induktionstherapie mit

Vincristin, Etoposid, Prednison/Prednisolon und Doxorubicin (OEPA) noch eine positive PET auf (Deauville-Score 4 oder 5). Sie erhielten zu einer konsolidierenden Chemotherapie aus vier Zyklen Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon und Dacarbazin (COPDAC-28) den PD1-Inhibitor Pembrolizumab.

Wer nach dieser Konsolidierung noch PET-positiv war, wurde neben der weiteren Gabe des CPI mit 28,8 Gy auf die betroffenen Lymphknoten bestrahlt. PET-negative Patient:innen bekamen ohne Radiatio bis zu 17 Zyklen Pembrolizumab. Primärer Endpunkt war

das in einem verblindeten zentralen Verfahren bestimmte Gesamtansprechen, ein sekundärer Endpunkt die PET-Negativität nach der Konsolidierung.

Von 53 Erkrankten konnten die Daten nach median 16,8 Monaten ausgewertet werden. 35 Personen (66 %) waren nach der Konsolidierung PET-negativ. 21 Patient:innen (34 %) erlitten Grad-3/4-Nebenwirkungen, 13 (21 %) schwerwie-

gende Toxizitäten; eine Person benedete die Therapie wegen einer Nebenwirkung, die nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stand (COVID-19). Immunvermittelte Nebenwirkungen traten bei vier Teilnehmenden auf (8 %), darunter Hypothyreosen vom Grad 1 oder 2.

Das Fazit der Referentin: Die Konsolidierung mit Pembrolizumab und dem COPDAC-28-Regime ist bei jungen Patient:innen mit schlechtem Ansprechen auf die Induktionstherapie wirksam. Fast zwei Drittel von ihnen blieb wegen des Erreichens einer PET-Negativität eine Strahlentherapie erspart. fg

Vinti L et al. EHA 2023; Abstract S215

*Zwei Drittel PET-negativ nach Konsolidierung*

Für die **adjuvante Therapie**  
von NSCLC-Patient:innen mit  
PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ <sup>1</sup>

Roche

**TECENTRIQ®!**  
**Rezidivrisiko runter!**<sup>2</sup>  
**Heilungschance rauf!**<sup>2</sup>



Ergänzen Sie Ihre Therapiestrategie.  
Verbessern Sie Ihre Therapieergebnisse.

Hier erfahren Sie mehr dazu: <https://go.roche.de/NSCLC-Adjuvanz>

 **TECENTRIQ®**  
atezolizumab

1. Aktuelle Fachinformation TECENTRIQ®. 2. Felip E et al. ELCC 2022 Presentation.

**TECENTRIQ® 840 mg/1200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

**Wirkst.:** Atezolizumab. **Zus.:** 840 mg: 1 Durchstechfl. mit 14 ml Konzentrat enth. 840 mg Atezolizumab, entspr. einer Konz. von 60 mg/ml vor Verdünnung. 1200 mg: 1 Durchstechfl. mit 20 ml Konzentrat enth. 1200 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 Chemother. od. die für eine Behandl. mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, u. deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tecentriq als Monother. wird angew. zur adjuvanten Behandl. des NSCLC nach vollständ. Resektion u. platinbasierter Chemother. bei erw. Pat. mit hohem Risiko für ein Rezidiv u. deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf  $\geq 50\%$  der Tumorzellen aufweisen u. kein EGFR-mutiert. od. ALK-pos. NSCLC haben. Tecentriq wird angew. in Komb. m. Bevacizumab, Paclitaxel u. Carboplatin bei erw. Pat. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierten NSCLC m. nicht-plattenepithelialer Histologie. B. Pat. m. EGFR-mutiert. 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-plattenepithelialer Histologie b. erw. Pat., d. kein EGFR-mutiert. od. ALK-pos. 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 kein EGFR-mutiert. od. ALK-pos. NSCLC haben. Tecentriq als Monother. wird angew. b. erw. Pat. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemother. Pat. m. EGFR-mutiert. od. ALK-pos. 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-negative Mammakarzinom (TNBC): Tecentriq wird angew. in Komb. mit nab-Paclitaxel b. erw. Pat. zur Behandl. d. nicht rezidierbaren 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 rezidierbaren 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., Dyspnoe, Husten, Übelk., Erbr., Diarrhoe, Hautausschl., Pruritus, Arthralgie, Rückenschm., Fieber, Ermüdung (Fatigue), Asthenie, Thrombozytopenie, infus.-bedingte Reakt., Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Erkrank. d. Perikards, Hypotonie, Pneumonitis, Hypoxie, Nasopharyngitis, Kolitis, Abdominalschm., Dysphagie, Schm. im Oropharynx, Mundtrockenheit, erhöh. AST/ALT, Hepatitis, trock. Haut, Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems, erhöh. Kreatinin im Blut, grippeähn. Erkrank., Schüttelfrost, Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré-Syndr., Meningoenzephalitis, Pankreatitis, schwere kutane Nebenwirkungen, Psoriasis, Myositis, Nephritis, hämophagozytische Lymphohistiozytose, Hypophysitis, Myastheniesyndr., Gesichtsparese, Myelitis, Uveitis, Myokarditis, Pemphigoid, nicht-infektiöse Zystitis. **Komb.-therapie:** Lungeninfekt., Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, periphere Neuropathie, Kopfschm., Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Übelk., Erbr., Diarrhoe, Obstipat., 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, Erkrank. d. Perikards, schwere kutane Nebenwirkungen, Psoriasis, hämophagozytische Lymphohistiozytose, Gesichtsparese, Pemphigoid. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Mai 2023

M-DE-00017000

## Häufiger transfusionsfrei

Luspatercept überzeugt bei low-risk MDS

► Kongressbericht

FRANKFURT/MAIN. Nicht alle Personen mit MDS und behandlungsbedürftiger Anämie sprechen gut auf Erythropoetin-Präparate an. Luspatercept hat bereits eine Zulassung für Betroffene mit Ringsideroblasten nach ESA-Versagen. Prof. Dr. MATTEO GIOVANNI DELLA PORTA, Humanitas-Universität, Mailand, präsentierte Interimsergebnisse aus COMMANDS dazu, ob sich diese Indikation ausweiten lässt. Die Forschenden untersuchten die Sicherheit und Effizienz des Pharmakons in der Behandlung ESA-naiver, transfusionspflichtiger Erkrankter mit low-risk MDS. Primärer Endpunkt war die Transfusionsunabhängigkeit für mindestens zwölf der ersten 24 Wochen, verbunden mit einem Hämoglobinanstieg um 1,5 g/dl oder mehr.

Diejenigen, die Luspatercept erhielten, konnten doppelt so häufig wie unter Epoetin alfa auf Transfusionen verzichten und die genannten Kriterien erfüllen (58,5 % vs. 31,2 %;  $p < 0,0001$ ). „Der klinische Nutzen wurde in allen Subgruppen beobachtet; unter Berücksichtigung der endogenen EPO-Konzentration, Transfusionslast zum Ausgangszeitpunkt, des SF3B1-Mutationsstatus oder des Vorliegens von Ringsideroblasten“, so der Referent. Der neue Wirkstoff erzielte eine länger anhaltende Transfusionsfreiheit als ESA-Gaben (mDOR 126,6 Wochen vs. 77,0 Wochen; HR 0,456) und erwies sich in weiteren Endpunkten als überlegen. *Is Della Porta MG. EHA 2023; Abstract 5102*

# Runter mit dem Eisen, bitte!

Neuer Wirkansatz zur Behandlung der PV in Studie erfolgreich

► Kongressbericht

EHA 2023

**FRANKFURT/MAIN. In der REVIVE-Studie prüften Forschende das synthetische Molekül Rusfertid, das Hepcidin ähnlich ist. So soll die für Polycythaemia vera typische Erythrozytose kontrolliert werden.**

Leitlinien zur Polycythemia vera (PV) empfehlen, den Hämatokrit (HCT) unter 45 % zu halten, um das Risiko für thromboembolische Ereignisse (TE) als häufige Ursache für Morbidität und Mortalität zu verringern. Den Hauptteil des HCT machen die Erythrozyten aus. Das Hepcidin-Mimetikum Rusfertid dämpft deren Bildung durch eine geringere Eisenverfügbarkeit. Nach den Ergebnissen der REVIVE-Studie kann die Substanz die unkontrollierte Erythrozytose bei PV regulieren und stellt eine potenzielle neue Option dar, berichtete Prof. Dr. MARINA KREMYANSKAYA, Mount Sinai Krankenhaus in New York.

Die Teilnehmenden mussten vor Einschluss unabhängig von der Art der bisherigen PV-Therapie (54,7 % nur Phlebotomien, 45,3 % Phlebotomien plus zytoreduktive Behandlung) mind. drei Phlebotomien innerhalb der letzten sechs Monate benötigt haben. Für die Vergleich-

### Symptome verringert

Auch PV-typische Symptome nach dem Instrument MPN-SAF waren unter Rusfertid gegenüber der Placebo-Gruppe vermindert, beispielsweise Fatigue, Konzentrationsprobleme, Juckreiz und Inaktivität. Prof. Kremyanskaya vermutete, das liege an dem gestiegenen Eisenspiegel in nicht-hämatopoetischen Geweben.

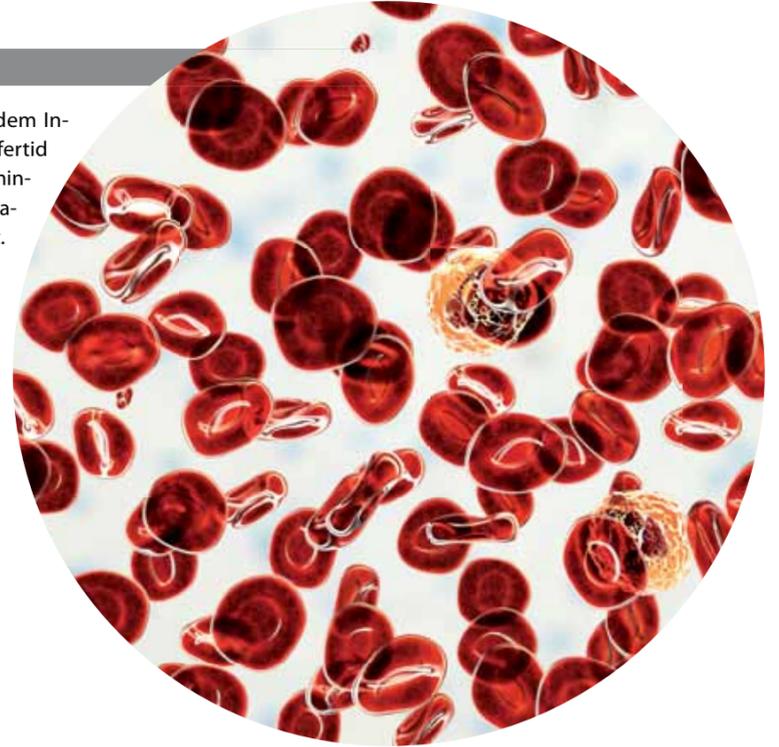
barkeit von Verum- und Placebo-gruppe, erhielten alle Patient:innen vor Beginn der Studienmedikation eine Phlebotomie, um einen HCT < 45 % zu erreichen. Studienziel war der Erhalt dieses HCT.

### Knapp 70 % sprechen auf Rusfertid an

Zunächst wurden alle Erkrankten einmal wöchentlich subkutan mit Rusfertid in verschiedenen Dosierungen behandelt. Zu Beginn der zwölfwöchigen verblindeten Absetzphase bekamen sie randomisiert weiter Rusfertid (n = 26) oder Placebo (n = 27). Ein Ansprechen in diesen zwölf Wochen war definiert durch die Kriterien:

- keinen Aderlass erhalten
  - zwölf Wochen Therapie vollständig abgeschlossen
  - weiter bestehende HCT-Kontrolle ohne Phlebotomien
- Der Bedarf für eine Phlebotomie wurde definiert durch:
- einen HCT  $\geq 45$  % und  $\geq 3$  % höher als in der Woche vor der Randomisierung oder
  - einen HCT  $> 48$  % oder
  - einen HCT  $\geq 5$  % höher als in der Woche vor der Randomisierung

Die randomisierte Studienphase erreichte ihren primären Endpunkt: Auf Rusfertid sprachen mehr Patient:innen an als auf Placebo



(69,2 % vs. 18,5 %;  $p = 0,0003$ ). Diese Effektivität ließ sich sowohl unter den Personen beobachten, die als Basistherapie nur phlebotomiert wurden ( $p = 0,02$ ), als auch bei denjenigen, die zusätzlich zytoreduktiv behandelt wurden ( $p = 0,02$ ).

### Häufigste Nebenwirkungen traten an Einstichstelle auf

Von den acht Erkrankten, die die Ansprechkriterien nicht erfüllten, hatten fünf die Therapie aufgrund einer Sicherheitswarnung unterbrochen und nach Wegfall dieser später fortgeführt. Wurden diese Teilnehmenden mit ausgewertet, hatten im Rahmen der zwölfwöchigen randomisierten Phase 92,3 % unter Rusfertid keinen Aderlass benötigt.

Unerwünschte Ereignisse (UE) unter Rusfertid erreichten meist ei-

Das Hauptmerkmal der PV: eine pathologisch gesteigerte Produktion der Erythrozyten. Foto: Dr\_Microbe - stock.adobe.com

nen Grad 1 oder 2 und in 17 % der Fälle einen Grad 3. Zu Grad-4/5-Toxizitäten kam es nicht. Am häufigsten traten Reaktionen an der Einstichstelle auf, die im Laufe der Studie abnahmen.

Inzwischen wurden 52 der 70 in die Studie aufgenommenen Patient:innen bereits über ein Jahr mit Rusfertid behandelt, zehn Personen bereits über zwei Jahre. Das spreche für die gute Tolerabilität, betonte Prof. Kremyanskaya. Aufgrund der positiven Daten wurde die placebokontrollierte Phase-3-Studie VERIFY initiiert. *Friederike Klein*

Kremyanskaya M et al. EHA 2023; Abstract LBA2710

Phase-3-Studie ist bereits gestartet

## Alternativer Therapieansatz für die cITP

Thrombozyten erholen sich unter SYK-Hemmung

► Kongressbericht

FRANKFURT/MAIN. Der SYK-Inhibitor Cevidoplenib hemmt das Downstream-Signaling von B-Zell- und Fc-Rezeptoren und lässt dabei T-Zell- und andere zytokinvermittelte inflammatorische Signale aus. Forschende prüften die Substanz in einer doppelblinden, randomisierten Phase-2-Studie bei Erwachsenen mit chronischer Immuntrombozytopenie (cITP; Thrombozytenzahl < 30.000/ $\mu$ l), die auf mindestens

eine vorherige Therapie nicht angesprochen oder unter der Behandlung einen Rückfall erlitten hatten.

### Zwei verschiedene Dosierungen untersucht

Eine Hintergrundtherapie mit Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva war erlaubt. Die Teilnehmenden erhielten 2:2:1 randomisiert 400 mg oder 200 mg Cevidoplenib zweimal täglich (n = 22 bzw. 26) oder Placebo (n = 12). Wie Prof. Dr. JUN-HO

JANG vom Samsung Medical Center in Seoul berichtete, hatten mehr als zwei Drittel der Erkrankten bereits mind. drei Vortherapien erhalten, 58,3 % auch einen Thrombopoietin-Rezeptoragonisten (TPO-RA). Die mediane Thrombozytenzahl der Teilnehmenden betrug vor Randomisierung 8.500/ $\mu$ l.

Das Thrombozytenansprechen als primärer Endpunkt war definiert als Anstieg der Thrombozytenzahl auf  $\geq 30.000/\mu$ l und eine Verdopplung des Werts gegenüber dem Ausgangsbefund ohne Notwendigkeit einer Salvagetherapie. Das erreichten

- 64 % der Patient:innen unter 400 mg Cevidoplenib,
- 46 % in der 200-mg-Gruppe und
- 33 % unter Placebo.

Der Unterschied zwischen den Verumarmen und der Kontrolle war wegen der geringen Gruppengröße und einem unerwartet guten

Ansprechen auf Placebo nicht statistisch signifikant.

Jede:r Zweite blieb mit 400 mg Cevidoplenib für mindestens zwei Messungen über einem Wert von 30.000 Thrombozyten/ $\mu$ l (Placebo: 8 %;  $p = 0,015$ ); mit der 200-mg-Dosierung ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zu Placebo (38 % vs. 8 %;  $p = 0,049$ ). Der Anteil der Erkrankten mit Thrombozytenzahlen von  $\geq 50.000/\mu$ l über zwei aufeinanderfolgende Messungen hinweg betrug 41 % vs. 19 % vs. 8 %. 27 % blieben unter 400 mg Cevidoplenib bei mind. vier von sechs Messungen über 50.000 Thrombozyten/ $\mu$ l. Mit 200 mg erreichten dies 19 %, unter Placebo 0 %.

Behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (UE) traten mit 45,5 % bzw. 26,9 % vs. 8,3 % in den Verumgruppen öfter auf als in der Kontrolle. Am häufigsten kam

es unter Cevidoplenib zu Leberwert-erhöhungen (ALT-Anstieg: 8,3 %; AST-Anstieg: 6,3 %) und Übelkeit (6,3 %). Die meisten UE erreichten nur einen Grad 1/2. Ernste UE erlitten 4,2 % aller mit Cevidoplenib Behandelten und 25 % unter Placebo. UE im Zusammenhang mit Cevidoplenib erreichten in 6,3 % der Fälle einen Grad 3/4, ließen sich aber medikamentös behandeln oder verschwanden von selbst wieder.

### Fehlende Optionen als Grund für weitere Tests

Die Ergebnisse rechtfertigen die weitere klinische Entwicklung in Studien mit mehr cITP-Erkrankten und über einen längeren Zeitraum, schloss Prof. Jang. Schließlich spreche ein Drittel der Betroffenen mit cITP auf die Standard-Zweitlinientherapie mit TPO-RA nicht an. *fk Jang JH et al. EHA 2023; Abstract LB2712*

### Das Level steigt

Im Mittel hatte sich die Thrombozytenzahl in den letzten beiden Messungen gegenüber dem Ausgangswert unter 400 mg Cevidoplenib um 41.600/ $\mu$ l, unter der 200-mg-Dosierung um 36.020/ $\mu$ l und in der Kontrolle um 17.500/ $\mu$ l verbessert. Ein Ansprechen der Thrombozytenzahl auf Cevidoplenib fand sich unabhängig davon, ob die Patient:innen bereits mit TPO-RA behandelt worden waren oder zu Beginn Thrombozytenzahlen von unter 15.000/ $\mu$ l aufgewiesen hatten. Wie Prof. Jang betonte, ging die Erholung der Thrombozyten auch mit einer Reduktion von Blutungssymptomen (Hämatome, Epistaxis) einher.

Operation

VS

Radiatio

## Welcher Ansatz ist besser beim HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom?

► Kongressbericht

### 29. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie

**KASSEL. „Kopf-Hals-Tumoren – OP vs. R(CH)T“ und „Die Kombination einer antihormonellen Therapie mit der Strahlentherapie ist die Therapie der Wahl bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom!“. Das waren die Themen zweier Oxford-Debatten beim Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie. Anhand von Fallbeispielen wurde die Thematik aus Sicht der Radioonkologie und Chirurgie diskutiert – ohne wirkliche Sieger.**

#### HPV-assoziiertes Karzinom des Oropharynx – wie vorgehen?

Mit der Kasuistik eines 53-jährigen, männlichen nicht-rauchenden Patienten mit p16-positivem Tonsillenzonkarzinom rechts (cT2 cN1 cM0, UIC/AJCC I [8. Klassifikation]) führte Dr. ALEXANDER RÜHLE vom Universitätsklinikum Leipzig in die Session zu Kopf-Hals-Tumoren ein. „Würden Sie die Radiochemotherapie (RCT) oder die primäre Resektion als Strategie wählen“, lautete seine Frage an die beiden Diskutantinnen, die Strahlentherapeutin PD Dr. SILKE TRIBIUS vom Asklepios Tumorzentrum Hamburg und die HNO-Ärztin und „begeisterte Operateurin“ PD Dr. SARINA MÜLLER, Universitätsklinikum Erlangen.

*Im klinischen Alltag gibt's kein Schwarz oder Weiß*

Dr. Tribius positionierte sich im Team „primäre RCT“ und argumentierte, dieses Verfahren sei bei resektablen HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen (OPC) hinsichtlich des onkologischen Outcomes der primären Resektion, der ja meist eine risikoadaptierte adjuvante Therapie folge, vergleichbar und hinsichtlich der funktionellen Outcomes zumindest nicht unterlegen. Die Daten mehrerer Studien hätten ein „exzellentes Outcome“ der RCT bei HPV-assoziierten OPC selbst bei extranodaler Ausdehnung ergeben.

Im aktuellen Fall sei erwartbar, dass die OP mit all ihren möglichen Konsequenzen (rekonstruktive Maßnahmen, Lappentransfer, Trismus) aufgrund der multiplen Lymphknoten Level II/III durch eine adjuvante RCT sowie eine beidseitige Neck Dissection mit assoziierter Toxizität ergänzt werden müsse. Auch dies spräche für die RCT, erläuterte Dr. Tribius. Derzeit würden Deeskalationsstrategien der RCT geprüft mit dem Ziel, ihre Toxizität weiter zu vermindern; solche Strategien sollten aber momentan

nicht außerhalb von Studien durchgeführt werden.

Dr. Müller vom Team „pro OP“ sprach sich im speziellen Fall für eine primäre Resektion in Form einer Tumortonsillektomie mit Neck Dissection beidseits aus, die entweder einseitig mit mikrovaskulärem Transplant oder zweizeitig sowie auch roboterassistiert erfolgen könne. Ein solches Vorgehen sei mit einer guten Prognose assoziiert (HPV<sup>+</sup>, Nichtraucher:in) und lasse auch onkologisch und funktionell gute Outcomes erwarten.

Die HNO-Ärztin betonte, dass die primäre RCT bisher keine überzeugende Deeskalationsstrategie aufweisen könne. In der Salvage-Situation sei eine Operation zudem erschwert, wenn im Vorfeld eine primäre RCT durchgeführt worden sei. Die RCT könne auch mit Sprachproblemen, Xerostomie, Trismus, Osteoradionekrose und gestörter Schluckfunktion assoziiert sein. Hier sieht Dr. Müller Vorteile der qualitativ hochwertig durchgeführten, primären OP, zumal derzeit Strategien zur Deintensivierung der adjuvanten Radiotherapie (RT) nach OP erarbeitet würden.

Übereinstimmend betonten beide Diskutantinnen, bei der Therapieentscheidung im klinischen Alltag gebe es kein Schwarz oder Weiß. Die Entscheidung müsse unter Einbeziehung patient:innenindividueller Faktoren und Komorbiditäten gemeinsam von Ärztin/Arzt und Patient:in abgewogen werden. Im konkreten Fall sei die Entscheidung letztlich zugunsten der RCT gefallen, ergänzte Dr. Rühle.

Prof. WILFRIED BUDACH, Universitätsklinikum Düsseldorf, betonte abschließend, bei lokoregionär begrenzten Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, Larynx oder Hypopharynx seien primäre RCT und primäre Resektion/R(CH)T gleichwertig. Für das OPC gelte dies für die Stadien I und II unabhängig vom HPV-Status. Bei HPV-positiven Tumoren der Stadien III–IVb sieht Prof. Budach dagegen Vorteile für die primär chirurgische Therapie gefolgt von einer adjuvanten RT oder RCT, falls ein gutes funktionelles Ergebnis und eine R0-Resektion zu erwarten seien.

#### Das spricht für bzw. gegen OP und Radiotherapie

Insgesamt, so der Experte, sprächen beim primär resektablen Oropharynxkarzinom ein hohes Tumolvolumen, die voraussichtliche Nicht-Notwendigkeit einer Radiotherapie (T1–T2/N0), die Nicht-Notwendigkeit einer simultanen Chemotherapie sowie ein ausgeprägter Raucherstatus (> 20 packs/year) eher für eine primäre Resektion, ein zu erwartendes großes funktionelles Defizit bei Resektion und HPV- bzw. p16-Positivität eher für eine primäre Radiochemotherapie.

#### Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom: Radiotherapie + ADT oder radikale Prostatektomie?

In der Session zum lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (T3/T4 N0M0 oder N1M0 unabhängig vom PSA- und ISUP-Score) sollten die Diskutanten – PD Dr. STEFAN A. KÖRBER, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg, und Prof. Dr. AXEL HEIDENREICH, Universitätsklinikum Köln, – die ihrer Ansicht nach angemessene Therapie bei Prostatakarzinomen cT3b cN1 M0 und cT3a CN0 M0 diskutieren.

Dr. Körber, der das Team „RT plus Antideprivationstherapie“ vertrat, betonte, die Überlegenheit der Kombination RT + ADT beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom sei gegenüber alleiniger Systemtherapie, aber auch gegenüber alleiniger RT in klinischen Studien bei T3/T4- und N1-Tumoren gut belegt. Hinzu käme eine adäquate Verträglichkeit; auch im Falle einer fokalen dosiseskalierten RT sei „kein wesentlicher Einfluss auf schwerwiegende GI- und GU-Toxizitäten“ zu erwarten. Dagegen lägen keine randomisierten Studien zum direkten Vergleich zwischen RT + ADT vs. OP vor. Die rekrutierende prospektive Phase-3-Studie SPCG-15 werde künftig Aufschluss in dieser Frage liefern. Dr. Körber kam auf Basis der vorliegenden Studiendaten zum Schluss, die Effektivität von RT + ADT sei in klinischen Studien gut belegt und – unter Verwendung moderner strahlentherapeutischer Verfahren (IMRT/IGRT) – auch mit geringer Toxizität assoziiert.

Prof. Heidenreich als „operativ tätiger Uroonkologe“ kam zu anderen Schlüssen. Er zeigte sich trotz deutlich schlechterer Datenlage vom Konzept der radikalen Prostatektomie (RP) überzeugt, wenn folgende Bedingungen erfüllt seien: eine valide, qualitativ hochwertige Primärdiagnostik, eine individuelle prätherapeutische Risikoabschätzung (Tumorbilogie, Komorbiditäten, Lebenserwartung) und eine adäquate prätherapeutische interdisziplinäre Diskussion der verschiedenen Therapieoptionen im Tumorboard. Zudem müsse sichergestellt sein, dass der operative Eingriff hochwertig durchgeführt werde und eine evidenzbasierte Beratung über die möglichen adjuvanten Therapieoptionen gewährleistet sei.

Aus Prof. Heidenreichs Sicht ist lediglich mit einer modernen, qualitativ hochwertigen radikalen Prostatektomie eine individualisierte und risikoadaptierte Therapie möglich, die, ergänzt durch individualisierte adjuvante Maßnahmen, eine langfristige onkologische Kontrolle (lokal, lokoregionär, systemisch) und ein geringes Nebenwirkungsprofil vereine – funktionell (Potenz, Kontinenz) ebenso wie systemisch (kardiovaskulär, metabolisch, kognitiv).

#### „Auch Chirurgie entwickelt sich ständig weiter“

Er verwies darauf, dass nach RT Lokalrezidive auftreten können, und betonte die Toxizität einer Langzeit-ADT. In der N1M0-Situation stellten  $\geq 2$  positive Lymphknoten einen Schwellenwert dar, ab dem die Langzeitergebnisse von RT + ADT deutlich schlechter würden. Der Urologe wies zudem darauf hin, dass sich auch die Chirurgie ständig weiterentwickle. So sei etwa eine schnellschnittgesteuerte Nervenschonung unilateral oder bilateral auch bei cT3/4-Tumoren möglich.

Prof. Dr. UTE GANSWINDT, Medizinische Universität Innsbruck, Sekundantin des „Pro RT + ADT“-Teams, verwies auf die aktuelle Leitlinie der European Association of Urology (EAU), wonach die RP bei cP0-Erkrankung als Teil einer multimodalen Therapie nur mit schwachem Empfehlungsgrad versehen sei, die RT + ADT dagegen mit starkem. Auch in der N1-Situation werde mit starkem Empfehlungsgrad eine lokoregionäre Therapie sowie eine Langzeit-ADT mit Abirateron angeführt. Dagegen erscheine nach RP in dieser Situation ein „ggf. gesicherter mindestens trimodaler Therapieansatz“ vorteilhaft, also eine sofortige adjuvante RT plus RT des gesamten Beckens (WPRT) in Abhängigkeit von der Zahl befallener Lymphknoten. Daraufhin konterte Prof. Dr. MAXIMILIAN BURGER, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg, Sekundant der Gegenseite, mit dem Satz: „Die Operation ist die beste Therapie, weil sie keine ADT braucht, effektiv ist und weil die Radiatio so gut ist.“

*Dr. Claudia Schöllmann*

Rühle A., Tribius S., Müller S., Budach W. 29. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie; Symposium 32 „Kopf-Hals-Tumoren“

Körber SA., Heidenreich A., Ganswindt U., Burger M. 29. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie; Symposium 33 „Prostatakarzinom“

EAU-Leitlinie Prostatakarzinom, <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>



Beim DEGRO-Kongress trafen sich v.a. Radiolog:innen. Aber war die Mehrheit für eine Radiotherapie?

Fotos: Tomacco – stock.adobe.com, Dr. P., Petro Bezv/gettyimages

*Randomisierte Studien zum direkten Vergleich RT/ADT vs. OP fehlen*

# Mehr Menschlichkeit in ein technisches Fach bringen

Arbeitsgruppe will Patient:innenperspektiven stärker in die Radioonkologie einfließen lassen

► Kongressbericht

## 29. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie

**KASSEL. Auch in der Radioonkologie sollen Wünsche und Meinungen von Patient:innen stärker berücksichtigt werden. Wie dies im Alltag aussehen kann, erklärten Expert:innen auf dem DEGRO.**

Nachdem Mitglieder der jungen DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) und der Arbeitsgemeinschaft Akademische Radioonkologie (AKRO) mit dem Motto „Innovative Radioonkologie im Team – präzise, personalisiert, menschlich“ die Zukunftsvision für die Radioonkologie 2030 entwickelt und publiziert haben, sollen die vorgeschlagenen Maßnahmen nun implementiert werden.

Beim 29. Jahreskongress der DEGRO stellte sich die 16-köpfige Arbeitsgruppe „menschlich“

mit einer vielfältigen Session vor. Eines ihrer Ziele: Die Perspektive der Patient:innen stärker in radioonkologische Therapieentscheidungen einfließen lassen. Patient empowerment – das sei die Voraussetzung dafür, um in der Radioonkologie zu gemeinsamen Therapieentscheidungen von

*Patient empowerment als Voraussetzung*

Therapeut:innen und Patient:innen (shared decision making, SDM) zu kommen, sagte MOHAMED SHOUMAN, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU München.

### Basis für patient:innen-zentriertes Forschen

In einem delphigestützten Konsensusverfahren unter Beteiligung von Expert:innen und Patient:innen entwickelte die ESTRO (European Society for Therapeutic Radiation and Oncology) gemeinsame Terminologien von patient empowerment. Dabei stimmten bei 65 der 67 Konsensus-Statements, die 27 Expert:innen aus elf europäischen Nationen entwickelt hatten, auch Patient:innen zu. Mit diesem von beiden Seiten akzeptierten „Concept Mapping“ sei nun die Basis dafür gelegt, patient:innenzentrierte Forschung

in der Radioonkologie standardisiert zu betreiben, so Shouman.

Im klinischen Alltag könne den Bedürfnissen der Erkrankten in der Radioonkologie auch dadurch mehr Rechnung getragen werden, dass Medizinphysik-Expert:innen (MPE) in die Kommunikation mit Betroffenen eingebunden würden, so NILS WEGNER, Medizinische Physik und Strahlenschutz, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Stuttgart. Die Klinik biete bereits seit 2001 regelhaft eine

Medizinphysik-Sprechstunde ergänzend zum ärztlichen Aufklärungsgespräch an. In dem 15–20 Minuten dauernden Gespräch würden Erkrankte über Bestrahlungsplanung, Gerätetechnik, den Ablauf der Bestrahlung sowie Strahlenbiologie und Strahlenschutz informiert. Die Sprechstunde, die durchweg positiv angenommen werde, entlaste auch die Ärzt:innen und MRTA.

*Dr. Claudia Schöllmann*

Shouman M. 29. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie; Symposium 12

### Komplementärmedizin berücksichtigen

Etwa jede:r zweite Krebspatient:in nutzt Komplementärmedizin, konstatierte Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. DIANA STEINMANN, Klaus-Bahlsen-Zentrum für Integrative Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover. Dies sei gerade im Kontext der Radioonkologie auch sinnvoll, weil solche Maßnahmen bei Beschwerden wie Fatigue, Schlafstörungen oder auch Übelkeit helfen könnten, wenngleich die Datenlage insbesondere im Hinblick auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens dürrig sei. Für Details verwies Prof. Steinmann auf die S3-Leitlinie Komplementärmedizin.<sup>1</sup>

Demnach könne etwa Akupressur gegen durch Bestrahlung induzierte Übelkeit helfen, während Akupunktur in diesem Kontext nicht angewendet werden sollte. Bei Fatigue sollen laut Leitlinie körperliche Aktivität und Sport zum Einsatz kommen; auch TaiChi/Qigong und Yoga während und nach einer Chemo- oder Radiotherapie gelten als sinnvolle Optionen. Bei Ein- und Durchschlafstörungen nennt die Leitlinie TaiChi/Qigong als besonders empfehlenswerten Ansatz. Gerade im Kontext einer Radiatio sei es aber auch wichtig, Erkrankte auf schädigende Wirkungen einer Selbstmedikation hinzuweisen. So könne etwa Johanniskraut in Kombinationen mit Radiotherapie zu schwerer Hauttoxizität und Recall-Dermatitiden führen.<sup>2</sup>

1. S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen, AWMF-Register-NR: 032/0550L, www.awmf.org

2. Putnik K et al. Radiat Oncol 2006; 1: 32

Steinmann D. 29. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie; Symposium 12



In Stuttgart findet seit gut 20 Jahren eine Medizinphysik-Sprechstunde statt. Das Ziel: Aufklärung der Patient:innen.

Foto: Yingyaipumi – stock.adobe.com

## Von Schnelligkeit und Halluzinationen

Vorteile und Einschränkungen einer KI in der Radioonkologie

► Kongressbericht

KASSEL. Künstliche Intelligenz (KI) findet zunehmend Eingang in alle vier Säulen des Fachs Radioonkologie, berichtete PD Dr. FLORIAN PUTZ, Universitätsklinikum Erlangen – von der Medizinphysik und Therapieplanung über die klinische Radioonkologie und Radiobiologie bis hin zur patient:innenzentrierten Versorgung. Im Bereich der Radiotherapie-Planung habe KI bereits Relevanz in allen Bereichen der Planungskette, sagte Dr. Putz, etwa in der Bildgebung bis hin zur Erstellung einer synthetischen CT, in der computerbasierten Behandlungsplanung, der Tumor-Autokonturierung, der automatischen Zielvolumenerstellung und Dosisvorhersage

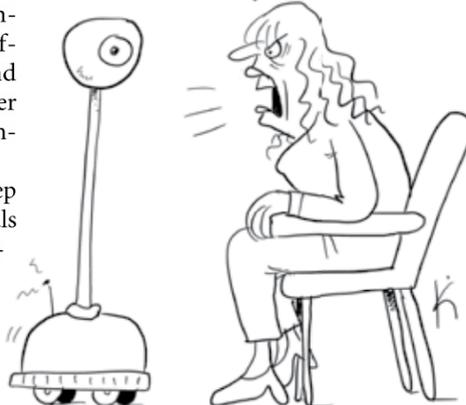
bis zur computerkontrollierten Behandlung und Adaptation.

Bei der Konturierung von Risikoorganen (OAR) habe KI „menschliches Niveau“ erreicht, sei aber viel schneller. Im Bereich Metastasen-Autodetektion und -konturierung in hochaufgelösten MRT-Datensätzen sei es sogar möglich, durch einen KI-unterstützten Workflow 15 % zusätzliche Metastasen zu detektieren. Bei der automatischen Zielvolumenerstellung – Dr. Putz nannte beispielhaft die Lymphknotenzielvolumina im Kopfhals-Bereich – hätten sich KI und Expert:innenzielvolumina in einer verblindeten Bewertung als gleichwertig erwiesen.

„Bei der Dosisvorhersage ist Deep Learning rechnerisch effizienter als die physikbasierte Dosisberechnung“, konstatierte der Erlanger Strahlentherapeut. Im Hinblick auf die computerkontrollierte Therapie sieht er die MR-LINAC-Strahlentherapie und die

adaptive Radiotherapie als „wichtige Katalysatoren“, um die KI-basierte Automatisierung in der Strahlentherapie voranzutreiben. Auch in

Ich habe Zweifel an Ihrer fachlichen Kompetenz.



der Radiobiologie spiele Deep Learning inzwischen eine Schlüsselrolle, etwa wenn es um die Integration hochdimensionaler multimodaler Daten oder die Modellierung nicht-linearer Beziehungen (z.B. Deep-Surv) gehe, so der Referent.

### Drei Viertel der Antworten von GPT-4 waren richtig

Nicht minder wichtig: In der klinischen Radioonkologie wird die Rolle von KI in der Entscheidungsunterstützung immer wichtiger. Neue Textmodelle wie GPT-4 zeigten in diesem Kontext bereits eine erstaunliche Leistungsfähigkeit. Die Evaluation von GPT-4 in der Radioonkologie habe zu 74,6 % richtigen Antworten geführt und die KI sei bereits in der Lage, gute Therapieempfehlungen zu geben.

In einem verblindeten Expert:innenranking schnitt KI im Hinblick auf radioonko-

logische Therapieempfehlungen nur unwesentlich schlechter ab als Expert:innen. Allerdings träten in rund 13 % der Fälle noch „Halluzinationen“ auf, sodass eine menschliche Überprüfung derzeit noch unabdingbar sei. Dr. Putz berichtete, dass er GPT-4 angewiesen hatte, eine Literaturquelle für eine bestimmte medizinische Aussage zu liefern. Was die KI auch tat. Allein: Die gelieferte Quelle existierte gar nicht.

KI könne auch dazu beitragen, die Zufriedenheit von Krebspatient:innen und Personal mit der Therapiedurchführung zu verbessern, etwa durch „personalisierte, artistische Multimediainhalte“. Dr. Putz: „Kreativ-artistische Fähigkeiten neuester KI-Modelle könnten genutzt werden, um ein wirklich personalisiertes Ambiente und Supportivprogramm zu schaffen.“ *Dr. Claudia Schöllmann*

Putz F. 29. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie; Symposium „Digitalisierung und Artificial Intelligence“

*Konturierung von Risikoorganen erreicht „menschliches Niveau“*

# Infusionen gegen Kachexie?

DGIM mahnt: parenterale Ernährung irgendwann unnötige Belastung

► DGIM-Fortbildungsveranstaltung

**WIESBADEN. Ärzt:innen sollen bei Betroffenen mit weniger als drei Monaten Lebenserwartung auf eine parenterale Ernährung verzichten, besagt eine aktuelle Handlungsempfehlung. In diesem Stadium verbessern aggressive Interventionen weder das Überleben noch die Lebensqualität.**

Eine neue Klug-entscheiden-Empfehlung der DGIM lautet, im Endstadium einer unheilbaren Krebserkrankung (Lebenserwartung < 3 Monate) mit Appetitverlust auf parenterale Ernährung zu verzichten. Wie Ärzt:innen die Intensität der Maßnahmen abwägen sollten, verdeutlichte Prof. Dr. ANDREAS NEUBAUER vom Universitätsklinikum Marburg anhand dreier fiktiver Fallbeispiele.

Als Erstes stellte der Referent einen 54-Jährigen in gutem Allgemeinzustand vor, der ein ausgedehntes Lokalrezidiv eines Hypopharynxkarzinoms aufweist, welches das Schlucken erschwert. Eine Therapie mit einem Checkpoint-Hemmer soll bald beginnen. „Dieser Patient hat bei fortgeschrittener, nicht mehr kurabler Tumorerkrankung noch eine recht gute Prognose“, schätzte der Experte ein. Hier ergebe es Sinn, parenteral und/oder über PEG zu ernähren, die Entscheidung müssten Ärzt:innen gemeinsam mit dem Erkrankten treffen. Patient:innen mit einer verbliebenen Lebenserwartung von mehr als 3–6 Monaten und Aussicht auf klinische Besserung können von einer Ernährungstherapie profitieren. Wenn aus anatomischen Ursachen heraus keine enterale Nahrungszufuhr erfolgen kann, sei eine parenterale Ernährung gerechtfertigt.

*„Bleiben wenige Monate, erzielt orale Versorgung ähnliche Ergebnisse“*

Patient Nummer 2 hat ein NSCLC mit ossären und zerebralen Metastasen, das unter der Drittlinie fortschreitet. Er klagt über Schwäche mit Kachexie und Gewichtsverlust. Um die Lebenserwartung des Betroffenen stehe es hier schon deutlich schlechter, erinnerte Prof. Neubauer, da es keine effektiven neuen Therapielinien mehr gebe. In diesem Fall würde er Ernährungsberatung und hochkalorische Trinknahrung anbieten. Eine parenterale Ernährung könne das Vollbild einer Tumorkachexie nicht behandeln und verbessere weder Lebensqualität noch -erwartung. In einer Studie verschlechterte sich der Funktionszustand von Patient:innen mit einer verbliebenen Prognose von 8–12 Wochen unter dieser sogar schneller als bei oraler Nahrungsaufnahme.

Der letzte Beispielpatient leidet an einem systemisch progredienten, multipel metastasierten NSCLC und kommt in sehr schlechtem All-

gemeinzustand (Delir, beidseitiger Pleuraerguss, Atemnot, ausgedehnte Ödeme) in der Notaufnahme an. Angesichts einer Prognose von wenigen Tagen würde Prof. Neubauer die laufende parenterale Ernährung in Absprache mit den Angehörigen einstellen und sich auf Supportivmaßnahmen beschränken. Alle Interventionen sollten der Lebensqualität dienen. „In der letzten Lebensphase ist es völlig klar, dass



◀ *Invasive Therapien belasten schwerstkranke Patient:innen zusätzlich und sind bei Sterbenden oft nicht mehr indiziert.*

Foto: Cristian Storto Fotografa/Gettyimages

Patient:innen nicht mehr von irgendwelchen aggressiven, insbesondere Chemotherapiemaßnahmen profitieren“, mahnte der Arzt. *ls*

DGIMTalk Klug entscheiden in der Hämatologie „Parenterale Ernährung bei fortgeschrittener inkurabler Tumorerkrankung“

**ERBITUX®**  
CETUXIMAB

**DIE ANTI-EGFR-THERAPIE MIT TIEFEREM ANSPRECHEN.**

**VOM STANDARD ERWARTE ICH DAS\***

**Mit ERBITUX® geben Sie Ihren mCRC-Patienten die Möglichkeit eines besonders tiefen Ansprechens:**

- ✓ medianes tiefes Ansprechen von **49%**<sup>1,\*\*</sup>
- ✓ **51%** tieferes Ansprechen vs. Bevacizumab + FOLFIRI<sup>1,\*\*</sup>
- ✓ für eine bessere Chance einer sekundären Resektion<sup>2</sup>

**MEINE THERAPIEWAHL: ERBITUX®**

\* Eine Anti-EGFR-Therapie wie z.B. ERBITUX® wird beim linksseitigen RASwt mCRC von aktuellen Leitlinien empfohlen.<sup>3</sup> ERBITUX® ist außerdem die in Deutschland am häufigsten eingesetzte Anti-EGFR-Therapie (**1L linksseitiges RASwt mCRC**: Cetuximab 50%, Panitumumab 33%. **1L RASwt mCRC insgesamt**: 33% Cetuximab, 22% Panitumumab, 19% Bevacizumab Biosimilar (kumuliert), 17% Avastin, 7% CTX only).<sup>4</sup>

\*\* Subgruppenauswertung der FIRE-3-Studie (2016) von CT-beurteilbaren Patienten (n = 330) aus der RAS-Wildtyp-Population, ERBITUX® + FOLFIRI (n = 157) vs. Bevacizumab + FOLFIRI (n = 173).<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Stintzing S et al., Lancet Oncol 2016; 17(10):1426–1434. <sup>2</sup> Modest DP et al., Ann Surg Oncol 2020; 27: 2389–2401. <sup>3</sup> AWMF, S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. AWMF-Registernummer: 021/007OL. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OL\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom-KRK\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf). <sup>4</sup> OncologyInformationService, Q3 2021 Marktdata.

**Bezeichnung:** Erbitux® 5mg/ml Infusionslösung. **Wirkstoff:** Cetuximab. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Niederlande. **Vertrieb in Deutschland:** Merck Healthcare Germany GmbH, Waldstraße 3, 64331 Weiterstadt. ERBITUX® ist eine Marke der ImClone LLC, verwendet unter Lizenz durch Merck KGaA und ihre verbundenen Unternehmen. **Zusammensetzung:** 1 ml Infusionslsg. enthält 5 mg Cetuximab. **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, Glycerin, Polysorbat 80, Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektales Karzinoms mit RAS-Wildtyp; in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie; als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFIRI; als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen. **Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich:** in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung; in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung. **Gegenanzeigen:** Bek. schw. Überempfindl.-keitsreakt. (Grad 3 oder 4) gegen Cetuximab. Komb. v. Erbitux m. Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie b. Pat. m. metast. Kolorektales Karzinom m. Ras-Mutation od. unbekanntem Ras-Mutationsstatus. **Gegenanzeigen für gleichzeitig angewandt. Chemother. od. Strahlenther. beachten.** **Nebenwirkungen nach Häufigkeit** (sehr häufig: ≥1/10; häufig: ≥1/100 bis <1/100; gelegentlich: ≥1/1.000 bis <1/100; selten: ≥1/10.000 bis <1/1.000; sehr selten: <1/10.000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Sehr häufig: Hypomagnesiämie, Anstieg der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT, AP), Hautreaktionen, leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen, Mukositis, darunter einige schwere Fälle. Mukositis kann zu Epistaxis führen. Häufig: Dehydratation, insbesondere infolge Diarrhö oder Mukositis; Hypokaliämie, Anorexie, die zu Gewichtsverlust führen kann; Kopfschmerzen; Konjunktivitis, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, schwere infusionsbedingte Reaktionen, in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf, Müdigkeit. Gelegentlich: Blepharitis, Keratitis, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, interstitielle Lungenerkrankung, die tödlich verlaufen kann. Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse. Häufigkeit nicht bekannt: Aseptische Meningitis, Superinfekt. v. Hautläsionen. Bei Anwendung von Cetuximab in Kombination mit Chemotherapeutika sind auch deren Produktinformationen zu beachten. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig. Version 02**

# Neue Wege in der Supportivtherapie

AGSMO zeichnet Studien zur Linderung von Neuropathien und der psychischen Belastung bei Brustkrebs aus

► Kongressbericht

AGSMO-Jahreskongress 2023

**BERLIN.** Beim Jahreskongress der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. wurde eine Reihe von Best Abstracts prämiert. Zwei der ausgezeichneten Arbeiten befassen sich mit nicht-medikamentösen Behandlungen für häufige Probleme von Krebserkrankten: die therapieinduzierte Neuropathie sowie Angst und Depressionen.

Durch die Tumorthherapie induzierte periphere Polyneuropathien (PNP) lassen sich medikamentös schwer behandeln. Im Falle einer manifesten chemotherapieinduzierten PNP empfiehlt die S3-Leitlinie eine Bewegungstherapie, die ein sensomotorisches und ein Vibrationstraining enthalten kann.<sup>1</sup> Auch eine aktuelle systematische Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass sensomotorisches Training bei bestehender PNP essenziell ist.

## Bewegungstherapie gegen Neuropathien

Ob dies speziell auch für eine PNP an den oberen Extremitäten gilt, untersuchen Forschende seit Oktober 2020 in der zweiarmligen randomisiert-kontrollierten Pilot-Studie VISCIPH\*. Derzeit sind 34 Patient:innen eingeschlossen, die eine Chemo- oder Immuntherapie erhalten und PNP-Symptome entwickelt haben. Je 17 absolvieren randomisiert entweder ein Vibrations- und sensomotorisches Training (Interventi-

Das Vibrations- und sensomotorische Training sorgte u.a. für einen Rückgang von Taubheit und Missempfindungen.

Foto: weyo – stock.adobe.com



## PINK!-Studie

Die Studie läuft komplett digital, die Patient:innen können sich über eine Studienwebseite registrieren.

<https://pink-studie.de/pink-leben/>

onsgruppe) oder ein Krafttraining (Kontrolle). In ersterer Gruppe erfolgt zweimal pro Woche ein angeleitetes 1:1-Training über 12 Wochen. In der Kontrollgruppe trainieren je drei Personen pro Betreuer:in (3:1). Nach je acht 60-minütigen Einheiten sowie final nach 24 Trainings werden die Symptome mittels Fragebogen bewertet.

Die von STEFANIE SIEBERT von der Uniklinik Köln vorgestellten ersten 34 vollständigen Datensätze ergaben einen signifikanten

Rückgang von Taubheit, Missempfindungen und weiteren PNP-Symptomen in der Interventionsgruppe. Außerdem wurde in beiden Studienarmen ein Rückgang der Schmerzen beobachtet, der aber nicht signifikant ausfiel. „Wir sehen keine adverse events und wir haben eine hohe Rate an vollständig absolvierten Trainingsinterventionen. Das heißt, wir können davon ausgehen, dass Patient:innen unter akuter neurotoxischer Chemo- und Immuntherapie trainierbar sind“, erklärte Siebert. Außerdem bestätigte sich der Vorteil durch Vibrations- und sensomotorisches Training im Vergleich zu reinem Krafttraining auch speziell für die obere Extremität.

## Onlinekurs bei Angst und Depressionen

Ebenfalls als ein Best Abstract ausgezeichnet wurde die digitale, randomisierte klinische Studie mit dem psychoonkologischen Onlinekurs „PINK! Leben mit Brustkrebspatient:innen in Therapie, stationärer Rehabilitation und Nachsorge“. JOSEFINE WOLFF von der Ludwig-Maximilians-Universität München stellte das Design der Studie vor, die den medizinischen Nutzen des Onlinekurses evaluieren soll.

197 Erkrankte mit Mammakarzinom sollen den Kurs als Begleittherapie entweder während der Behandlung oder in der ambu-



◀ In einer Studie soll geklärt werden, ob ein psychoonkologischer Onlinekurs zu weniger Angst und Depressionssymptomen bei Frauen mit Brustkrebs führen kann.

Foto: insta\_photos/gettyimages

Der Kurs bietet therapeutische Techniken und Übungen, die auf evidenzbasierten psychotherapeutischen Verfahren beruhen. Sie sollen die Betroffenen beim Management ihrer diagnosebedingten psychischen Belastung unterstützen. „Man lernt, die Krankheit besser zu bewältigen, ein neues Selbstbild herzustellen, bestimmte Werte neu zu erarbeiten sowie Entspannungstechniken“, konkretisierte Wolff. Nach Interventionsbeginn werden die Teilnehmenden alle zwei Wochen befragt. Die Studie läuft ab Mitte Juni und wird voraussichtlich bis Ende August rekrutieren. Daten zum primären Endpunkt werden im Herbst 2023 erwartet. Nach einer Publikation soll der Kurs in die klinische Versorgung integriert werden, um die Kostenerstattung durch Krankenkassen zu gewährleisten.

Mascha Pömmel

\* Einfluss von Vibrationstraining und sensomotorischem Training auf die medikamentös induzierte periphere Polyneuropathie der oberen Extremitäten (Hände)

1. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, AWMF-Register-Nr. 032/0540L, [www.awmf.org](http://www.awmf.org)
2. Siebert S. AGSMO Jahreskongress 2023; Vortrag: „Influence of vibration training and sensorimotor training on medication-induced peripheral polyneuropathy of the upper extremity. VISCIPH B“
3. Wolff J. AGSMO Jahreskongress 2023; Vortrag: „Studiendesign zur multizentrischen, digitalen RCT mit dem psychoonkologischen Onlinekurs PINK! Leben mit Brustkrebspatient\*innen in Therapie, stationärer Rehabilitation und Nachsorge“

Ökonomische Endpunkte messen für ein Kosten-Nutzen-Modell

## Mancher Tumor kommt nicht allein

10-fach erhöhte Brustkrebsprävalenz von Meningeompatientinnen

► Aus der Fachliteratur

**BRÜSSEL.** Bereits vor 70 Jahren wurde erstmals vermutet, dass ein Zusammenhang zwischen Mammakarzinomen und Meningeomen besteht. Ein Team um Dr. AURÉLIE DEGENEFTE, Universitätsklinikum Brüssel, trug für einen systematischen Review 51 Studien zusammen, welche insgesamt 2.238 Teilnehmerinnen mit beiden Erkrankungen einschlossen.

Eine Metaanalyse von 13 Datensätzen ergab, dass die Prävalenz

von Brustkrebs bei Meningeompatientinnen die der weiblichen Allgemeinbevölkerung etwa 10-fach übersteigt (OR 9,87; 95%-KI 7,31–13,32). Andersherum ließ sich dies nicht nachweisen: Frauen mit Mammakarzinomen hatten zwar über 11 Studien hinweg ein geringfügig erhöhtes Lebenszeitrisiko für Tumoren der Hirnhäute, der Unterschied der Prävalenzen erwies sich aber nicht als statistisch signifikant (OR 1,41; 95%-KI 0,99–2,02).

Es handelt sich gemäß den Verantwortlichen um die größte systematische Erhebung und die erste Metaanalyse zu dieser Fragestellung. Die Forschenden konnten keine Inzidenzen auswerten, da ihnen teilweise Informationen zum zeitlichen Zusammenhang der Diagnosen

fehlten. Auch Subgruppenanalysen scheiterten an fehlenden Daten.

Dr. Degeneffe und Kolleg:innen plädieren dafür, die Brustkrebsfrüherkennung für Meningeompatientinnen zu intensivieren. Zukünftige Screeningrichtlinien sollten die Ergebnisse der Metaanalyse berücksichtigen. Es erfordere weitere Forschung, die Faktoren aufzuklären, welche zum gemeinsamen Auftreten dieser Tumoren führen. Zur Diskussion steht beispielsweise die HR-Expression, die bei beiden Entitäten vorkommt. Andere Wissenschaftler:innen verdächtigen die Folgen einer Strahlen- oder Hormonbehandlung sowie eine MYC-Überaktivierung. *Is*

Degeneffe A et al. JAMA Netw Open 2023; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.18620

## Frühzeitig stagen

Urteil über Pankreastumor mittels Laparoskopie

► Pressemitteilung – Mayo Clinic

**ROCHESTER.** Eine Staging-Laparoskopie der Bauchhöhle hilft, die Ausbreitung von neu diagnostizierten Pankreaskarzinomen frühzeitig zu entdecken und das Krankheitsstadium zu bestimmen. Dies wiesen US-amerikanische Forschende nach und raten, diese Untersuchung möglichst vor Beginn der Chemotherapie durchzuführen.

Die Wissenschaftler:innen evaluierten die Daten von mehr als 1.000 Betroffenen und stellten fest, dass ein Fünftel bereits Metastasen in Leber oder Peritoneum aufwies. Darüber hinaus identifizierten sie weitere Risikofaktoren für Filiae, etwa Alter, Tumorlokalisierung und CA 19-9 im Blut.

„Die Studie stützt, dass eine Staging-Laparoskopie helfen könnte, die Prognose zu bestimmen und informierte Behandlungsentscheidungen zu treffen, sodass Patient:innen nicht hilfreiche oder potenziell schädliche chirurgische Therapien vermeiden“, betonte Prof. Dr. MARK TRUTY vom Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center in Rochester, Minnesota. Die Erstautorin Dr. HALLBERA GUDMUNDSDOTTIR empfiehlt die Prozedur für die Mehrheit der Erkrankten mit Pankreaskarzinom, bei denen die Behandelnden eine Operation erwägen. *Is*

Gudmundsdottir H et al. J Am Coll Surg 2023; 237: 49-57; doi: 10.1097/XCS.0000000000000704

Bisherige Ergebnisse zur Korrelation der Entitäten widersprachen einander



STÜCK  
FÜR  
STÜCK

# WIDERSTÄNDE IN DER BTK-INHIBITION DURCHBRECHEN.



Jetzt mehr erfahren.

*Lilly*

ONCOLOGY

PP-PT-DE-0002 Juli 2022

# Definitionssache

Resistenzen nach Kombinationen von CPI plus zielgerichteter Substanz richtig einordnen

## Resistenzen bei Immuntherapie – Folge 3

► Kongressbericht

**WASHINGTON.** Einheitliche Definitionen für Resistenzen nach verschiedenen, auf Immuntherapien basierenden Kombinationen für die Behandlung solider Tumoren zu finden, war Ziel eines Workshops der Society for Immunotherapy of Cancer. Die Expert:innen veröffentlichten dazu kürzlich drei Konsensuspapiere. Der abschließende dritte Teil der Serie behandelt Regime aus CPI und zielgerichteter Substanz.

Um das Ansprechen von soliden Tumoren auf Immuntherapien zu erhöhen, können diese unter anderem mit zielgerichteten Substanzen kombiniert werden. Dennoch erleiden viele Patient:innen einen Progress, weshalb die Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) kürzlich drei Konsensuspapiere publizierte, in denen sie Resistenzen nach verschiedenen, auf Checkpoint-Inhibitoren basierenden Regimen definierten. Die Klarlegungen sollen eine Orientierung für das Design klinischer Studien geben und Analysen molekularer Daten zu Resistenzmechanismen unterstützen.

Teil 3 dieser Serie handelt von Resistenzen gegenüber Kombinationen aus PD(-L)1-Antikörpern und zielgerichteten Substanzen – BRAF/MEK-Inhibitoren, VEGF-TKI oder Bevacizumab. Zu weiteren zielgerichteten Therapien lagen zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung nicht genügend Daten vor.

Generell gestaltet es sich als schwierig, zu bestimmen, ob ein Progress eine Resistenz gegenüber einer Komponente oder der Kombination bedeutet, schreiben die Expert:innen um Prof. Dr. MICHAEL B. ATKINS, Georgetown University, Washington. Denn zielgerichtete Medikamente und Checkpoint-Inhibition weisen sich überschneidende, aber nicht identische Mechanismen auf, durch die Tumoren einem Ansprechen entgehen können. Da die Mehrheit der dualen Regime aus PD(-L)1-Antikörper und zielgerichteter Substanz als kontinuierliche Applikation zugelassen ist, gelten die Definitionen für primäre und sekundäre Resistenz jeweils für die volle Kombination.

### Primäre Resistenz

Die Autor:innen definieren eine primäre Resistenz wie folgt:

- Medikamentenexposition von mindestens 8–12 Wochen (ca. 2 Zyklen Immuntherapie)
- partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung (letztere hält weniger als sechs Monate an)

Liegen Neoadjuvanz und OP mehr als 6 Wochen auseinander, lässt sich die Resistenz nicht evaluieren

### Generelle Annahmen

- eine Pseudoprogression im Zuge der Behandlung mit CPI plus zielgerichteter Substanz ist unüblich
- Evaluierung des Ansprechens erfolgt nach RECIST v1.1
- beide Substanzen werden als kontinuierliche Applikation gegeben
- Operation wurde innerhalb von 4–6 Wochen nach der letzten Dosis der Neoadjuvanz beendet
- bei einer adjuvanten Behandlung wird die Standardbehandlung verschrieben

Man solle dabei den natürlichen Krankheitsverlauf miteinbeziehen; so seien möglicherweise die erforderlichen Medikamentenexpositionen für schnell wachsende Tumoren kürzer, meinen die Forschenden.

### Sekundäre Resistenz

Die Voraussetzung für eine sekundäre Resistenz: Zunächst bestand ein klinischer Benefit durch die Therapie, es folgte jedoch ein Progress. Eine sekundäre Resistenz liegt vor, wenn

- die Medikamentenexposition länger als sechs Monate andauert und
- die Betroffenen ein komplettes/partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung ( $\geq$  sechs Monate) erreichen.

Auch hier sollte der natürliche Krankheitsverlauf berücksichtigt werden. Bei indolenten Tumoren korreliert die Zeit ohne Progress möglicherweise nicht direkt mit dem Ausmaß des klinischen Benefits.

### Resistenz im präoperativen Setting

Für die neoadjuvante Behandlung mit CPI + zielgerichteter Substanz liegen nur wenige OS-Langzeitdaten vor. Die Applikation erfolgt typischerweise für nur wenige Zyklen; ein fehlendes Ansprechen im Resektat definiert eine primäre Resistenz, so die Forschenden. Im Detail muss

- eine Medikamentenexposition von mind. sechs Wochen und
- ein bestes Ansprechen von  $< 50\%$  toter Tumorzellen im Resektat gegeben sein. Die Resistenz lasse sich nicht evaluieren, wenn das zeitliche Intervall zwischen Ende der Neoadjuvanz und Operation mehr als sechs Wochen beträgt.



Die Autor:innen empfehlen, Daten zu teilen und regen Kooperationen von Industrie, Akademie und Behörden an.

Foto: imagecatalog – stock.adobe.com

Patient:innen mit einem Tumor, der primär resistent gegenüber einem CPI ist, aber auf eine zielgerichtete/antiangiogenetische Behandlung anspricht, können einen klinischen Benefit aus der Kombination ziehen. Eine Resistenz gegenüber einer zielgerichteten/antiangiogenetischen Substanz gelte dann für das Duo, erläutern die Wissenschaftler:innen.

Man sollte sensitivere und dynamischere Marker für Tumorlast validieren

Andererseits lasse sich eine Resistenz möglicherweise auf einen CPI zurückführen, sofern die Immuntherapie nicht durch eine Unterbrechung der Behandlung oder durch Steroide kompromittiert wurde und die Kombination keine subadditiven Effekte hatte.

Keht die Erkrankung mehr als zwölf Wochen nach Therapiestopp zurück, kann die Resistenz auf Grundlage der Prognose nach einer Rechallenge definiert werden. Spricht der/die Betroffene auf eine Rechallenge mit einer Komponente an, deutet das darauf hin, dass der Tumor zumindest gegen diese nicht resistent ist. Jedoch sei es in manchen Fällen möglich, eine erneute Sensitivität durch einen Switch einer zielgerichteten Substanz zu einem anderen Wirkstoff derselben Klasse hervorzurufen.

**Fazit** Um die Resistenzdefinitionen zu bestätigen, seien Langzeitergebnisse zum Gesamtüberleben nach Progress erforderlich, schreiben die Autor:innen, ebenso Daten zur Prognose nach einer Rechallenge. Als wichtig erachten sie darüber hinaus die Validierung von sensitiveren und dynamischeren Markern für die Tumorlast, weshalb im Verlauf Proben zur ctDNA-Bestimmung gesammelt werden sollten. Sie empfehlen zudem das Teilen von Daten und die Kooperation zwischen Stakeholdern der Industrie, akademischer Forschung und Behörden. *Dr. Miriam Sonnet*

Atkins MB et al. J Immunother Cancer 2023; 11: e005923; doi: 10.1136/jitc-2022-005923

### Teil 1: Resistenzen gegen duale Immuntherapie

[medical-tribune.de/cpi-resistenzen-1](https://www.medical-tribune.de/cpi-resistenzen-1)

### Teil 2: Resistenzen gegen Chemoimmuntherapie

[medical-tribune.de/cpi-resistenzen-2](https://www.medical-tribune.de/cpi-resistenzen-2)

Die komplette Serie zu Definitionen bei Resistenzen gegen Immuntherapie-Kombinationen finden Sie unter [medical-tribune.de/immuntherapie-resistenzen](https://www.medical-tribune.de/immuntherapie-resistenzen)

Für die Definition einer Resistenz in der Adjuvanz gilt:

- Medikamentenexposition: mind. sechs Wochen bis zur Beendigung der adjuvanten Therapie
- Rezidiv  $< 12$  Wochen nach der letzten Dosis

Ein Rezidiv  $\geq$  sechs Monate nach der finalen Dosis der adjuvanten CPI-zielgerichteten Kombination sollte kein Grund sein, Personen aus Studien auszuschließen, in denen eine oder beide Substanzen geprüft werden, betonen die Forschenden. Allerdings bräuchte es Stratifikationskriterien für diese Personen. Und: Für einen Rückfall, der zwischen drei bis sechs Monate nach Ende der Adjuvanz auftritt, müsse man eine neue Nomenklatur finden.

### Resistenz nach Therapiestopp

Nach einem Behandlungsstopp – sei es aufgrund von Toxizitäten,

Studiendesign oder der Wahl von Ärzt:innen/Patient:innen – bleiben Immuntherapeutika noch für eine gewisse Zeit, ungefähr 12 Wochen, im Körper aktiv. Dies gelte nicht für TKI, so die Autor:innen. Eine Resistenz gegen einen CPI nach Beendigung der Therapie definieren sie daher als

- progrediente Erkrankung  $\leq 12$  Wochen nach Behandlungsstopp einer Kombination aus CPI und TKI.

Für Regime mit CPI und antiangiogenetischen Antikörpern wie Bevacizumab, die eine lange Serumhalbwertszeit aufweisen, besteht eine Resistenz ebenfalls, wenn ein Progress nach höchstens zwölf Wochen auftritt – dann gilt die Definition aber für die Kombination. Ob es sich dabei um eine primäre oder sekundäre Resistenz handelt, lässt sich nicht bestimmen.

# Empfehlungen zur Behandlung des Thymuskarzinoms erschienen

Fachleute raten von minimalinvasiver OP und Chemotherapie im Frühstadium ab

► Aus der Fachliteratur

**HOUSTON.** Das Thymuskarzinom ist eine seltene Erkrankung und es gibt entsprechend wenig prospektive Daten, was Unsicherheiten bei der Behandlung mit sich bringt. Ein Expert:innengremium der American Radium Society (ARS) hat sich jetzt mit den wichtigsten Kontroversen zu diesem Thema auseinandergesetzt und multidisziplinäre Empfehlungen erarbeitet.

Unter Federführung von Dr. STEPHEN G. CHUN, University of Texas, veröffentlichten Expert:innen verschiedener Fachrichtungen des ARS Thoracic Appropriate Use Criteria Committee eine Thymuskarzinom-Leitlinie. Um zu einem Konsens hinsichtlich der Behandlung in verschiedenen Stadien zu gelangen, bewerteten sie

insgesamt 89 Publikationen, die zwischen 1980 und 2021 veröffentlicht worden waren. Die Empfehlungen werden im Folgenden zusammengefasst.

**Vollständig resezierbare Tumoren**  
Im Frühstadium und beim lokal fortgeschrittenen resezierbaren Thymuskarzinom ist die Resektion

der wichtigste Aspekt der multidisziplinären Behandlung. Aufgrund der infiltrativen Natur von Thymuskarzinomen stuft das Gremium die minimalinvasive Thymektomie als ungeeignet ein – unabhängig vom Stadium. Nach Ansicht der Expert:innen ist eine offene Thymektomie mit Mediastinaldissektion zu bevorzugen.

Als angemessen erachten sie zudem eine adjuvante Strahlentherapie ohne elektive Bestrahlung der Lymphknoten mit einer Dosis zwischen 45 und 60 Gy. Um die Strahlenbelastung für Herz und Lunge möglichst gering zu halten, sollte diese entweder in Form einer intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) oder Protonentherapie durchgeführt werden. Eine adju-

vante oder gleichzeitige systemische Therapie ist aus Sicht des Gremiums weder im Frühstadium noch beim lokal fortgeschrittenen resezierbaren Thymuskarzinom sinnvoll.

## Erfolgreiche Resektion nach Neoadjuvanz

Eine neoadjuvante Chemotherapie kann beim lokal fortgeschrittenen Thymuskarzinom die vollständige Entfernung des Tumors erleichtern. Derzeit lässt sich mit einer neoadjuvanten Chemotherapie auf Platinbasis bei 14–71 % der Patient:innen ein vollständiges Ansprechen erzielen. Auch in diesem Fall empfiehlt das Gremium eine offene Thymektomie mit Mediastinaldissektion.

Der Nutzen einer adjuvanten Strahlentherapie in dieser Konstellation ist umstritten. Gegebenenfalls sollte sie mittels IMRT oder Protonentherapie zwischen 45 und 60 Gy durchgeführt werden. Von einer gleichzeitigen oder adjuvanten systemischen Therapie raten die Expert:innen ab.

## Lokal fortgeschrittene, inoperable Tumoren

In Fällen von lokal fortgeschrittenem Thymuskarzinom, in denen ein chirurgischer Eingriff nicht möglich ist, empfiehlt das Gremium eine Radiochemotherapie mit kurativer Intention. Die stärkste Evidenz gibt es hierbei für die gleichzeitige Behandlung mit Cisplatin/Etoposid und IMRT bei 60 Gy. Nach Meinung der Expert:innen ist stattdessen auch

eine Protonentherapie geeignet. Sie empfehlen, eine Strahlendosis von 66 Gy nicht zu überschreiten und eine gleichzeitige platinbasierte Chemotherapie durchzuführen, um die lokale Tumorkontrolle zu verbessern.

## Pleurametastasen

Bei einem Thymuskarzinom mit Pleurametastasen (Masaoka-Klassifikation IVA) befand das Gremium weder die Pneumektomie noch die erweiterte Pleurektomie als angemessen.

*Metastasektomie könnte sinnvoll sein*

Eine Metastasektomie könnte nach Ansicht der Expert:innen hingegen sinnvoll sein. Bei Patient:innen, die sich einer Thymektomie unterzogen haben, empfehlen sie darüber hinaus eine adjuvante Strahlentherapie mit einer Dosis von 50 bis 60 Gy. Für Erkrankte ohne Resektion ist ihrer Meinung nach möglicherweise eine definitive Strahlentherapie des primären Tumors angemessen, eine gleichzeitige Chemotherapie in der Regel nicht.

In Erwägung ziehen die Expert:innen außerdem eine stereotaktische Strahlentherapie mit 40–60 Gy in drei bis fünf Fraktionen. Nach ihrer Einschätzung kann bei stabiler Erkrankung im Anschluss an die lokale Therapie eine zytotoxische Erhaltungstherapie sinnvoll sein. Eine Immuntherapie mit PD-L1-Antikörpern empfehlen sie i.d.R. erst bei Fortschreiten der Erkrankung. Dr. Melanie Söchtig

Chun SG et al. JAMA Oncol 2023; 24: 658–668; doi: 10.1001/jamaoncol.2023.1175



PD-L1-Antikörper im fortgeschrittenen Stadium einsetzen

# So könnten Risikoscores die Vorsorge verbessern

Modellrechnungen demonstrieren Nutzen in unterschiedlichen Screening-Programmen

► Aus der Fachliteratur

**LONDON.** Im Vereinigten Königreich wird aktuell rund die Hälfte aller Krebserkrankungen im Frühstadium diagnostiziert. Bis 2028 soll die Rate auf mehr als 75 % angehoben werden – so der langfristige Plan des Nationalen Gesundheitsdienstes. Wie in vielen anderen Ländern werden im Vereinigten Königreich Früherkennungsuntersuchungen für Brust-, Gebärmutterhals- und Darmkrebs angeboten. Unterschiede gibt es bei den Altersgruppen, für welche die Untersuchungen angeboten werden, bei der Art der Untersuchungen und ihrer Häufigkeit.

Polygene Risikoscores (PRS), welche vor allem auf Einzelnu-

klid-Polymorphismen (SNP) basieren, könnten dabei helfen, das individuelle Krebsrisiko besser vorherzusagen und so die Gestaltung von Vorsorgeprogrammen zu optimieren. Eine Forschungsgruppe um CATHERINE HUNTLEY und BETHANY TORR vom Institute of Cancer Research in London ist dieser These nachgegangen. Zu diesem Zweck modellierten die Wissenschaftler:innen die Auswirkungen hypothetischer neuer Pro-

*Die Basis: Einzelnukleotid-Polymorphismen*

gramme zur PRS-basierten Früherkennung auf das krebspezifische Überleben. Grundlage bildeten die altersgeschichteten Krebsinzidenzen aus dem National Cancer Registration Dataset (2016–2018).

## Acht Krebsarten beispielhaft geprüft

Im ersten Schritt berechneten die Forschenden, welchen Anteil der Fälle von acht häufigen Krebsarten das PRS-definierte Hochrisikokontinuum (20 %) erfasst. Ihren Schätzungen zufolge wären es 37 % bei Brustkrebs, 46 % bei Prostatakrebs, 34 % bei Darmkrebs, 29 % bei Bauchspeicheldrüsenkrebs, 26 % bei Eierstockkrebs, 22 % bei Nie-

renkrebs, 26 % bei Lungenkrebs und 47 % bei Hodenkrebs.

Das PRS-definierte Hochrisikokontinuum umfasste Personen im Alter von 40 bis 49 Jahren für Brustkrebs, 50 bis 59 Jahren für Darmkrebs und 60 bis 69 Jahren für Prostatakrebs. Würde es künftig in Screening-Programmen berücksichtigt werden, ließen sich jährlich maximal 102, 188 bzw. 158 Todesfälle verhindern. Ein nicht stratifiziertes Screening der Gesamtbevölkerung im Alter von 48 bis 49 Jahren für Brustkrebs, von 58 bis 59 Jahren für Darmkrebs und von 68 bis 69 Jahren für Prostatakrebs würde die gleichen Ressourcen verbrauchen und schätzungsweise maximal 80, 155 bzw. 95 Todesfälle

pro Jahr verhindern, schreiben die Autor:innen.

## Tatsächlichen Einfluss randomisiert untersuchen

In Realität wären die Zahlen aufgrund einer unvollständigen Inanspruchnahme der Krebsvorsorge, von Intervallkarzinomen und anderen Faktoren jedoch vermutlich etwas geringer. Darüber hinaus geben die Forschenden zu bedenken, dass randomisierte Studien notwendig sind, um den tatsächlichen Einfluss sowie Kosten und mögliche Schäden besser einschätzen zu können.

mes

Huntley C et al. Lancet Oncol 2023; 24: 658–668; doi: 10.1016/S1470-2045(23)00156-0

# INTER MEDICAL REPORT

Pressedinner „Präzisionsonkologie: Fortschritt – für alle, wenige, oder doch für niemanden?“ anlässlich des Hauptstadtkongresses, 15. Juni 2023, Berlin, veranstaltet von der Roche Pharma AG

## Herausforderung Präzisionsonkologie

Versorgung neu denken – das Potenzial voll ausschöpfen

**Der Trend zu einer stark auf individuelle molekulare und immunologische Eigenschaften ausgerichteten Krebstherapie ist ungebrochen. Diese zielgerichtete Krebsversorgung ist aber kein Selbstläufer. Herausforderungen aufseiten der Behandelnden wie auch des Gesundheitssystems müssen adressiert werden, um den Patient:innen auch künftig jenen möglichst frühen Zugang zu innovativen Therapien bieten zu können, auf den das deutsche Gesundheitswesen zu Recht stolz ist.**

Ob nun personalisierte Krebstherapien, die sich zielgerichtet gegen individuelle Tumortreiber wie HER2,<sup>i</sup> ALK,<sup>ii</sup> oder NTRK<sup>iii</sup> richten, oder Checkpoint-Inhibitoren, die die Immunabwehr gegen den Tumor stimulieren – die Präzisionsonkologie ist für eine zunehmende Zahl an Patient:innen heute schon Realität. Und weiterer Fortschritt kündigt sich bereits an: Es wird eine Welle von hochpräzisen und biomarkerbasierten Therapien innerhalb weniger Jahre über die onkologische Versorgung hinwegrollen.

### Versorgung stößt an Grenzen

Der Preis für die Präzisionsonkologie ist eine Zunahme der Versorgungskomplexität: Die Diagnostik wird vielfältiger, die Therapielandschaft vielfältiger und kleinteiliger, und es kommen zunehmend digitale Lösungen zum Einsatz, die dabei helfen, umfangreiche individuelle Daten überhaupt erst so auszuwerten, dass sie zur Grundlage von klinischem Handeln herangezogen werden können. Dass der Höhepunkt der Komplexität noch längst nicht erreicht ist, zeigen Zahlen von FDA und EMA:<sup>1</sup> Im Jahr 2020 gab es 17 von der FDA als relevant eingestufte, genetische Tumormarker; zehn davon stufte die EMA als relevant ein. Die Anzahl zugelassener, zielgerichteter Therapien

gegen diese Marker im Jahr 2020 lag seitens der FDA bei 38. Die EMA hat 28 davon bereits zugelassen. Schätzungen zufolge verdoppelt sich die Anzahl der Marker und zielgerichteten Therapien bis 2024.

Eine der zentralen Herausforderungen bestehe darin, die nötigen Versorgungsangebote wirklich flächendeckend zur Verfügung zu stellen, so Dr. Benedikt Westphalen, ärztlicher Leiter des Präzisionsonkologie-Programms am Comprehensive Cancer Center der LMU München: „Wenn

wir das Potenzial der Präzisionsonkologie erschließen wollen, müssen Patient:innen überall den gleichen Zugang zu ihr haben. Die Therapie darf nicht davon abhängen, ob die Patient:innen in der Nähe eines großen Krebszentrums leben oder nicht.“

Dass die reale Krebsversorgung von diesem Ziel noch einiges entfernt ist, hat die umfangreiche Auswertung von Patientendaten aus mehreren klinischen Studien gezeigt. So findet sich bei ca. 40 % der Patient:innen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung, die eine erweiterte molekulare Diagnostik erhalten, eine therapeutische Zielstruktur. Allerdings erhalten nur 10 bis 20 % dieser potenziell geeigneten Patient:innen am Ende auch eine passende Therapie.<sup>2,3</sup> Enttäuschend dabei: In der ProfILER-Studie sprach nur eine Minderheit auf die personalisierte Therapie auch wirklich an. Dies liege zum einen daran, dass oft zu viel Zeit ins Land gehe, so Dr.

Westphalen. Es gebe aber auch noch weiteren Entwicklungsbedarf mit Blick auf die Verfügbarkeit passender Wirkstoffe im Falle eines mangelnden Ansprechens selbst bei scheinbar „passenden“ gezielten Therapien sowie hinsichtlich der Verträglichkeit von (oft wünschenswerten) Kombinationen zielgerichteter Therapien.

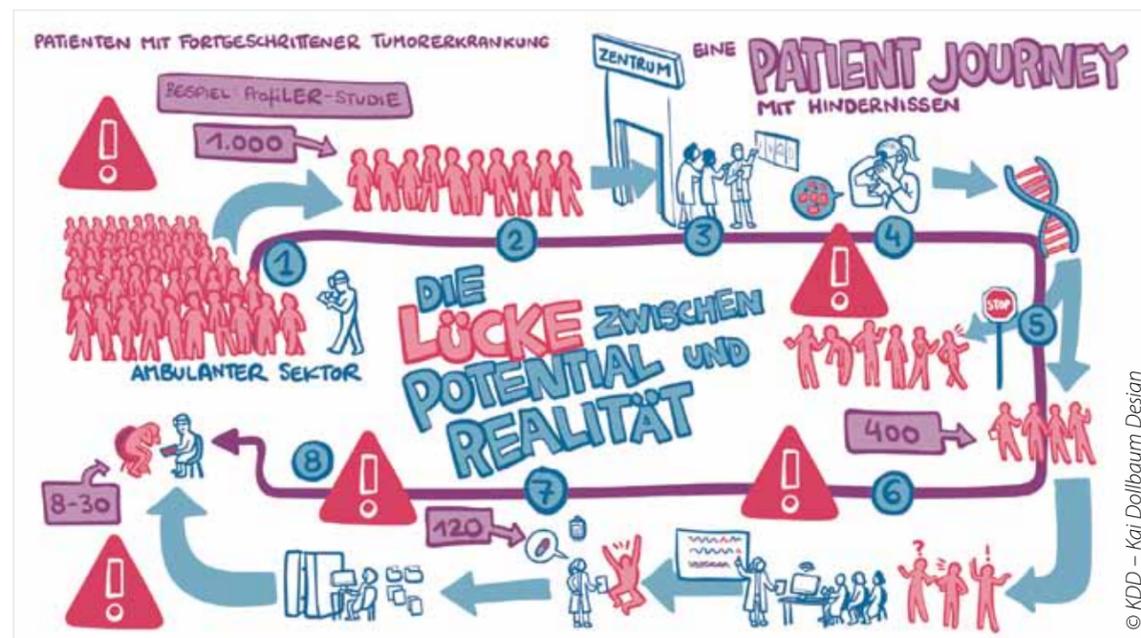
### Molekulare Diagnostik als Standard

Grob hochgerechnet könne davon ausgegangen werden, dass sich in Deutschland derzeit rund 100.000 Krebspatient:innen pro Jahr für eine erweiterte molekulare Diagnostik qualifizieren. Doch weit weniger erhalten einen Zugang hierzu. Nur durch das Zusammenspiel aus moderner Diagnostik und innovativen Therapeutika könne man das volle Potenzial der Präzisionsonkologie ausschöpfen, so Dr. Westphalen. Der Krebspezialist warnt aber auch vor

zu hohen Erwartungen: „Eine Präzisionsonkologie für alle wird es in naher Zukunft sicher nicht geben, es ist ein Ziel, dem wir uns annähern sollten.“ Eine zentrale Stellschraube ist für ihn eine umfassende molekulargenetische Diagnostik: „State-of-the-art-Diagnostik wie Next Generation Sequencing sollte, beginnend mit der Früherkennung über die Erstdiagnose bis hin zum Therapiemonitoring, ein integraler Bestandteil unserer Strategie gegen den Krebs sein. Patient:innen sollten quasi in Echtzeit diagnostisch begleitet werden, um die Therapie anzupassen, wann immer das medizinisch sinnvoll ist.“

### Vielschichtige Lösungen und echte Zusammenarbeit

Die Präzisionsonkologie hat das Potenzial, die Heilungschancen und Lebensqualität von Krebspatient:innen essenziell zu verbessern. Dank einer stetig steigenden Anzahl zielgerichteter Therapieansätze profitieren mehr und mehr Patient:innen schon heute von einer deutlich verbesserten Prognose mit der Chance auf ein Langzeitüberleben. Um eine umfassende Versorgung zu ermöglichen und eine individuelle Therapie auch wirklich bei jeder Patientin und jedem Patienten ankommen lassen zu können, benötigt es Investitionen und Optimierungen in vielerlei Sektoren: von der Medizin und Diagnostik bis zum Ausbau und zur Erweiterung technologischer und digitaler Strukturen. Aber auch die Regulatorik – von Zulassungsverfahren, Nutzenbewertung über Kostenübernahmen bis zur Erstattung – für zielgerichtete Therapien und Diagnoseverfahren muss angepasst werden, um Fortschritt zu den Patient:innen zu bringen. „Denn die Komplexität der Herausforderung Krebs braucht vielschichtige Lösungen und echte Zusammenarbeit.“



## Ein Plädoyer für eine echte Innovationskultur

Kommentar von Prof. Hagen Pfundner, Vorstand Roche Pharma AG

Vor wenigen Wochen fand der amerikanische Krebskongress in Chicago statt. Wie kaum ein anderer Kongress steht dieser für die Fortschritte in der onkologischen Forschung und Versorgung. Die riesigen Säle sind voll, es ist hektisch und ein Eindruck jagt den nächsten. Aber vor allem ist er voller Energie, lebendiger Innovationskraft, und der Wille, die Lebensperspektiven von Patient:innen mit Krebs zu verbessern, ist greifbar.

Genau diese Offenheit gegenüber Innovationen vermisst ich im deutschen Gesundheitswesen. Mehr denn je mache ich mir heute Sorgen, ob Innovationen, die in den nächsten Jahren auf dem amerikanischen Krebskongress vorgestellt

werden, bei Patient:innen hierzulande in der Versorgung überhaupt ankommen werden und welche davon noch aus Deutschland kommen. Denn als Innovations- und Produktionsstandort verlieren wir zunehmend den Anschluss, was schon heute spürbar ist. Wir sind aus der Spitzengruppe der Standorte für klinische Prüfungen gefallen, von Platz 2 in 2015 auf Platz 6 in 2022, und die Versorgung mit wichtigen Basistherapien für Krebspatient:innen ist nicht mehr sicher. Noch alarmierender sieht es bei medizinischen Schlüsseltechnologien aus: Nur 4 % der Studien im Bereich der Zell- und Gentherapien finden in Deutschland statt, rund 90 % dagegen in den USA und

China. Hier sind Innovationskraft und Wertschöpfung in Länder abgewandert, die strategisch innovationsfreundliche Rahmenbedingungen geschaffen haben.

Woran liegt es? Wir sind zu langsam und zu bürokratisch geworden. Die Durchführung klinischer Studien in Deutschland scheitert oft an langen und umständlichen Genehmigungsverfahren. Bei der Digitalisierung unseres Gesundheitswesens zählen wir zu den Schlusslichtern in Europa – auch weil die Politik das Wort Innovation mit dem Rotstift schreibt. Mehr noch: Mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) wurde im vergangenen Jahr ein Gesetz verabschiedet, das medizinische Innovationen de facto

entwertet – ohne die strukturellen Herausforderungen im Gesundheitswesen auch nur zu berühren.

Um die Zukunft des Forschungs- und Wirtschaftsstandorts Deutschland nicht aufs Spiel zu setzen und die Versorgung von Patient:innen sicherzustellen, müssen wir schneller werden und ein innovatives und offenes Rahmenwerk schaffen, statt Partikularinteressen zu bedienen. Wir brauchen einen Perspektivenwechsel, wir brauchen eine Willkommenskultur für Innovationen. Innovationen dürfen nicht auf der Ausgabenseite verbucht, sondern als Investition in die Zukunft unserer Gesellschaft und Wirtschaft verstanden werden: „Forschung ist Deutschlands beste Medizin“.

i Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)

ii Anaplastische Lymphomkinase (ALK)

iii Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)

1. Precision Medicine Online; Perspective: Accessing Innovation at the Point of Care with Comprehensive Genomic Profiling, abgerufen am 7.6.2023

2. Trédan O et al. Ann Oncol 2019; 30(5): 757-765

3. Tannock IF, Hickmann JA. Ann Oncol 2019; 30(5): 661-663

4. www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nscl/@guideline/html/index.html; letzter Zugriff 23.5.2023

5. Lozano-Ortega G et al. ISPOR 2019. doi: 10.1016/j.jval.2019.09.2328

6. Woodcock J et al. N Engl J Med 2017; 377(1): 62-70

7. Drilon AE et al. J Clin Oncol 2021; 39(15 Suppl.): TP53154

8. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04589845; letzter Zugriff 23.5.2023

9. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03498521; letzter Zugriff 23.5.2023

10. Plana D et al. Cancer Discov 2022; 12(3): 606-624

11. GKV-FinStG Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-FinStG) vom 7. November 2022

12. Cho BC et al. ESMO-IO 2021, Abstract #LBA2

13. Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte. Arzneimittelverordnung in der Praxis. Ausgabe 1/2016.

# INTER MEDICAL REPORT

## Klinische Forschung im Wandel

Neue Regulatorik für neue Studien?

**Die Präzisionsonkologie nutzt neue Studiendesigns, um molekulargenetisch definierte Tumoren effizient zu evaluieren. Das erfordert auch ein Umdenken bei der Nutzenbewertung.**

Der Trend zur Präzisionsonkologie hat Folgen für die klinische Forschung. Beispiel nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Für Deutschland wird von rund 40.000 Neuerkrankungen pro Jahr ausgegangen.<sup>4</sup> Ein für das NSCLC ursächlicher Biomarker ist die NTRK-Genfusion, die aber nur bei weniger als 1 % aller NSCLC-Patient:innen vorkommt.<sup>5</sup> Ökonom:innen haben kürzlich ausgerechnet, was dies unter den üblichen Rekrutierungsbedingungen klinischer Studien für die Studiendauer bedeuten würde. Das Ergebnis ist eindrucksvoll: Eine konventionelle, auf NTRK-positive Tumoren fokussierte, randomisierte Studie würde beim Nicht-Plattenepithel-NSCLC erst nach 27 Jahren und beim Plattenepithel-NSCLC erst nach 104 Jahren Ergebnisse liefern.<sup>5</sup>

Das ist unrealistisch und es illustriert ein Problem, vor dem Studien bei seltenen Erkrankungen generell stehen – und damit auch immer mehr

Krebsstudien in Indikationen, die durch Biomarker in immer kleineren Teilindikationen und Patientenpopulationen aufgespalten werden. Ein Lösungsweg sind Studienkonzepte, die die indikationsspezifische, randomisierte Studie zugunsten komplexerer Studiendesigns hinter sich lassen und auch mit relativ wenig Probanden gesicherte Aussagen erlauben.<sup>6</sup>

### Die Plattform-Studien TAPISTRY und CUPISCO

Zwei Beispiele für solche neuen Studiendesigns liefern die von Roche initiierten Phase-II-Studien TAPISTRY

und CUPISCO. TAPISTRY ist eine seit Januar 2021 laufende, globale, multi-zentrische Studie, die unterschiedliche Tumoren und Therapien unter einem Studiendach zusammenführt. Konkret geht es um fortgeschrittene solide Tumoren, die bestimmte onkogene Veränderungen oder eine hohe Tumormutationslast aufweisen. Ziel ist es, 770 Patient:innen zu rekrutieren, wofür voraussichtlich mehr als 40.000 gescreent werden müssen. Die molekulargenetische Charakterisierung der Tumoren erfolgt mittels Gensequenzierung (NGS), und behandelt wird dann in unterschiedli-

chen Studienkohorten entweder mit zielgerichteten Therapien und/oder mit Immuntherapien.<sup>7,8</sup>

Als eine Umbrella-Studie konzipiert ist die geplante CUPISCO-Studie, an der rund 800 Patient:innen mit unklarer Tumorerkrankung (Cancer of Unknown Primary, CUP) teilnehmen sollen.<sup>9</sup> Ebenfalls mittels NGS wird nach genetischen Veränderungen in mehr als 300 krebs-spezifischen Genen gesucht. Die Therapie richtet sich dann nach der individuellen Tumorgenetik sowie nach weiteren Faktoren wie Mikrosatelliteninstabilität und Mutationslast.

CUP-Patient:innen werden bisher wegen der unklaren Genese der Tumoren undifferenziert mit platinbasierten Chemotherapien behandelt. Das durchschnittliche Überleben liegt bei nur neun Monaten. Ziel ist, diese Überlebenszeit durch ein hochpersonalisiertes therapeutisches Vorgehen stark zu verlängern.

### Innovationen frühzeitig ermöglichen

Bei vielen soliden Tumoren in der pädiatrischen und der erwachsenen Bevölkerung finden sich verwertbare genomische Veränderungen. Für einen Teil davon gibt es bereits zielgerichtete Therapien. Für zahlreiche weitere genombedingte Krebsarten besteht allerdings nach wie vor ein unmet medical need an vergleichbaren Zulassungen, was den Zugang der Patient:innen zu potenziell aktiven zielgerichteten Therapien einschränkt. Denn bewertet werden diese nach wie vor noch mit Kriterien aus den 2000er-Jahren, die heute längst überholt sind. Ein System, das Innovationen und Neuentwicklungen bewertet, muss sich jedoch auch selbst stetig weiterentwickeln, wenn sichergestellt sein soll, dass Patient:innen davon auch profitieren können.

### AMNOG-Hürden für Studiendesigns in der personalisierten Onkologie

Die deutsche Nutzenbewertung („AMNOG-Verfahren“) wurde für die Welt der klassischen medizinischen Forschung konzipiert. Sie stößt in Zeiten der personalisierten Onkologie an Grenzen:

- Tumorspezifische, randomisiert-kontrollierte Studien können bei zielgerichteten Therapien und insbesondere molekulargenetischen Alterationen mit geringer Prävalenz nicht mit vertretbarem Zeit- und Ressourcenaufwand durchgeführt werden.<sup>1</sup> Diese werden aber für die Nutzenbewertung im Regelfall gefordert.
- Zulassungen durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) erfolgen zunehmend auf Basis einar-miger Studien. Daten zu Vergleichstherapien oder

historischen Verläufen fehlen häufig. Eine arzneimittelrechtliche Zulassung durch die EMA erfolgt nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung, die auch den möglichen Schaden durch Nicht-Zulassung berücksichtigt. Die Nutzenbewertung kennt diese Abwägung nicht und kann mit entsprechend zugelassenen Medikamenten daher nur schlecht umgehen.

Eine Anpassung des Bewertungsverfahrens bei Arzneimitteln für durch seltene Biomarker definierte Krebserkrankungen, wenn die EMA-Zulassung mit begrenzter Evidenz erfolgte, ist notwendig. Insbesondere dann, wenn eine randomisierte Studie nicht innerhalb eines angemessenen Zeitraums möglich ist, sollten andere methodische und verfahrensbezogene Anforderungen gestellt werden.

## Wenn Mehrwert nicht mehr wert ist

Kombinationsrabatte bremsen innovative Krebstherapien aus

**Mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) hat der Gesetzgeber Kombinationstherapien aus innovativen Medikamenten mit einem Zwangsrabatt von 20 % belegt. Für die Krebstherapie ist das keine gute Nachricht. Denn es wird in einem Bereich eine Bremse angelegt, der ein wichtiger Motor für Therapieinnovationen ist.**

Krebs ist ein hochdynamisches zelluläres Geschehen. Die Komplexität und Dynamik von Tumorerkrankungen ist der Grund, warum Kombinationstherapien einen Krebs häufig effektiver in Schach halten als Monotherapien. Viele Krebsexpert:innen plädieren dafür, Kombinationstherapien gerade im Kontext präzisionsonkologischer Therapien gezielt zu nutzen.<sup>10</sup> Ausgerechnet hier bremsen die Politik die Krebsforschung jetzt aber aus. Mit Inkrafttreten des GKV-FinStG wurde ein verpflichtender Abschlag auf den Herstellerabgabepreis in Höhe von 20 % eingeführt, der dann greift, wenn mindestens zwei innovative patentgeschützte Medikamente kombiniert werden.<sup>11</sup> Das ist problematisch: Kombinationstherapien sind für viele Krebspatient:innen ein großer Hoffnungsträger. Für Ralf Zerbes, Medical Manager und Pipeline Product Strategy Lead bei Roche, sind Kombinationstherapien so etwas wie das Umsetzungskonzept für die personalisierte Krebstherapie: „Am Horizont deuten sich Thera-

pien an, die individuell für einzelne Patient:innen her- oder zusammengestellt werden.“

Beispiele für den Trend hin zu Kombinationstherapien und für deren Nutzen gibt es viele. Zunehmend mehr Bedeutung gewinnt die Kombination von Krebsimmuntherapien mit neuen Wirkstoffen. So wurde jüngst in einer Phase-II-Studie bei Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC eine bewährte Krebsimmuntherapie mit einem Anti-TIGIT-Antikörper kombiniert. Der Vergleich mit der Immunmonotherapie zeigte: Fast doppelt so viele Patient:innen sprachen an, die Zeit bis zur Progression verdoppelte sich und nach mehr als zwei Jahren waren 80 % der Patient:innen noch am Leben.<sup>12</sup>

Der Kombinationsrabatt des GKV-FinStG setzt nun genau in dem Bereich eine Bremse an, in dem derzeit die relevante klinische Forschung stattfindet. Zwar kennt das GKV-FinStG eine Ausnahme für Kombinationen, denen im Rahmen der Nutzenbewertung des



Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen zugesprochen wird. Dieser Status ist in Zeiten der immer stärker auf kleine Patient:innengruppen zugeschnittenen, personalisierten Therapien jedoch kaum zu erreichen. Die Anforderungen, die die Nutzenbewertung an Studien stellt, sind so gestaltet, dass sie für personalisierte Krebstherapien oft gar nicht erfüllt werden können.<sup>13</sup> Bei Kombinationen aus etablierten Medikamenten

und innovativen Medikamenten, bei denen kein Kombinationsrabatt anfällt, ist die Situation nicht besser. Denn wie bei neuen zielgerichteten oder Immuntherapien greift hier bei geringem oder nicht quantifizierbarem Zusatznutzen ein Preisdeckel, der dafür sorgt, dass die Gesamtkosten der Kombination nicht höher sein dürfen als die der vom G-BA herangezogenen, zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zerbes betonte im Rahmen des Hauptstadtkongresses in Berlin, dass die

neuen Regelungen Aufwände für die Erforschung und Bereitstellung von Kombinationstherapien in der Onkologie nicht nur nicht angemessen honoriert, sondern de facto bestrafen. Der ohnehin überalterte Nutzenbewertungsprozess, dessen Preisfindungsmechanismen Kombinationstherapien ausdrücklich einschließen, werde ausgehebelt, und es bestehe die Gefahr, dass bestimmte Therapien in Deutschland nicht mehr auf den Markt gebracht würden.

## So kann man palliativ sedieren

Medikamentenwahl bei krebskranken Kindern

► Aus der Fachliteratur

MAILAND. Um Krankheitssymptome bei Kindern erträglicher zu machen, werden am Lebensende Sedativa eingesetzt. Eine angemessene Unterstützung des Kindes in der finalen Lebensphase erleichtert aber auch der Familie den Trauerprozess, schreiben Kolleg:innen um Dr. MARTA PODDA, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori in Mailand.

### Leitlinien existieren bislang nicht

Während für Erwachsene entsprechende Leitlinien existieren, gibt es diese für Kinder nicht. Die Forschenden berichten über ihre Erfahrungen mit jungen Patient:innen, die an unheilbaren soliden Tumoren erkrankt waren. Anhand der medizinischen Dokumentation prüften sie, ob und in welcher Form in den einzelnen Fällen eine palliative Sedierung zum Einsatz gekommen war.

Auf der pädiatrischen Onkologie des Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori starben zwischen 2016 und 2020 insgesamt 29 Kinder und Jugendliche im medianen Alter von 8,5 Jahren aufgrund eines soliden Tumors nach einer medianen Krankheitsdauer von 12,5 Monaten. Mit Ausnahme von vier Hirntumorpatient:innen erhielten alle eine intravenöse palliative Sedierung. Die Hauptindikationen waren Dyspnoe, zentrales Atemversagen, Krampfanfälle sowie Schmerzen und Agitiertheit.

### Midazolam als Mittel der Wahl

In allen Fällen setzte man Midazolam ein. Bei 16 Kindern kamen weitere Pharmaka zum Einsatz: klassische Neuroleptika, Alpha-2-Agonisten (Clonidin) sowie Antihistaminika (Promethazin, Chlorphenamin). Im Vergleich zu Erkrankten mit Hirntumor erhielten jene mit Sarkom während der Sedierungsphase und am Sterbetag höhere Midazolam- und Morphindosen sowie häufiger Kombinationen.

Die palliative Sedierung beim Sarkom gestaltet sich i.d.R. komplexer als beim Hirntumor, da Letzterer häufig per se mit einer Bewusstseins-trübung einhergeht. Der Tod eines Kindes sei ein höchst individuelles Ereignis, so die Forschenden. Eine optimale Sedierung müsse sich an den Bedürfnissen der Familien orientieren und Angehörige solle man in Therapieentscheidungen einbeziehen. JL

Podda MG et al. BMJ Support Palliat Care 2022; doi: 10.1136/bmjspcare-2022-003534

# Die Konsequenz des Langzeitüberlebens

Kinder und Jugendliche werden nach überstandener Krebserkrankung häufiger operiert als gesunde Geschwister

► Aus der Fachliteratur

BOSTON. Dank der modernen onkologischen Behandlungsmethoden sind die Überlebenschancen von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen hoch. Allerdings haben die Betroffenen lebenslang ein erhöhtes Risiko für gesundheitliche Beeinträchtigungen. Unter anderem müssen sie sich deutlich häufiger chirurgischen Eingriffen unterziehen.

Viele der im Kindes- und Jugendalter an einem malignen Tumor erkrankten Patient:innen überleben mittlerweile Jahrzehnte. Die lebensrettenden multimodalen Krebstherapien bleiben jedoch nicht ohne Folgen, schreiben Kolleg:innen um Dr. BRYAN V. DIEFFENBACH vom Boston Children's Hospital und dem Brigham and Women's Hospital: Chronische Erkrankungen und Zweitmalignome sowie eine verkürzte Lebenserwartung sind der Preis.

### Childhood Cancer Survivor Study diente als Grundlage

Die Forschenden gingen nun der Frage nach, wie häufig sich junge Krebspatient:innen in ihrem weiteren Leben größeren Operationen unterziehen müssen. Hierzu werteten sie die Daten der Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) aus: Das Analysekollektiv umfasste 25.656 Personen, die zwischen 1970 und 1999 im Alter unter 21 Jahren – im Median mit 6,1 Jahren – aufgrund eines Malignoms an einem

Autor:innen empfehlen, Überlebende und ihre Familien zu beraten

Die operativen Eingriffe bei den ehemals Krebserkrankten verteilten sich auf alle großen Organsysteme, u. a. ZNS, Herz-Kreislauf- oder endokrines System.

Foto: Damian – stock.adobe.com,

von 31 US-Zentren behandelt worden waren und anschließend mindestens fünf Jahre überlebt hatten.

Das Tumorspektrum umfasste dabei unter anderem Leukämien, Lymphome, Knochen- und ZNS-Tumoren, Wilms-Tumoren sowie Neuroblastome. Anhand der während der im Median rund 22 Jahre dauernden Beobachtungszeit erhobenen Daten berechneten die Forschenden die mittlere kumulative Häufigkeit (MCC) größerer, in Narkose durchgeführter chirurgischer Eingriffe, welchen sich die ehemaligen Erkrankten später als fünf Jahre nach der Krebsdiagnose unterziehen mussten. Das Vergleichskollektiv bildeten 5.045 gesunde Geschwister der Patient:innen.

Die MCC operativer Eingriffe nach 35 Jahren betrug im Kollektiv der Langzeitüberlebenden rund 207, im Kontrollkollektiv dagegen nur 129 pro 100 Personen. Dies entspricht einer um den Faktor 1,8 höheren Eingriffsrate (adjustierte Rate Ratio 1,8; 95%-KI 1,7–1,9). Die Operationen betrafen dabei im Wesentlichen alle großen Organ-



Weiterer Forschungsbedarf

Kolleg:innen um Prof. Dr. DANNY YOULDEN vom Viertel Cancer Research Centre in Brisbane sehen weiteren Forschungsbedarf bezüglich der chirurgischen Langzeitkonsequenzen von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter: Große Bevölkerungsstudien müssten beispielsweise klären, warum ein weibliches Geschlecht häufige Operationen begünstigt und inwiefern verschiedene onkologische Therapiestrategien, die soziale Schichtzugehörigkeit oder geografische Faktoren die Behandlungsergebnisse beeinflussen.

Youlden DR et al. Lancet Oncol 2023; doi: 10.1016/S1470-2045(23)00166-3

systeme wie das ZNS, das Herz-Kreislauf-System, das endokrine System, die Atemwege, die Wirbelsäule, die Brust, die Niere und die Harnwege, den Bewegungsapparat, den Gastrointestinaltrakt sowie die Kopf-Hals-Region.

### Fast doppelt so viele Operationen notwendig

Die höchste kumulative Operationsbelastung betraf dabei Menschen mit einem überlebten Hodgkin-Lymphom, Ewing- bzw. Osteosarkom. Weibliche Krebsüberlebende mussten sich im Vergleich zu den männlichen Betroffenen häufiger einer Operation unterziehen (aRR 1,4;

95%-KI 1,4–1,5). Weiterhin stellten die Forschenden fest, dass nach einer Tumordiagnose in den 1990er-Jahren deutlich häufiger chirurgische Eingriffe erforderlich wurden als nach einer Diagnose in den 1970er-Jahren (aRR 1,4; 95%-KI 1,3–1,5).

Langzeitüberlebende von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter und deren Familien müssen über das erhöhte Operationsrisiko beraten und bezüglich chirurgisch behandlungsbedürftiger Komplikationen überwacht werden, schließen die Autor:innen.

Dr. Judith Lorenz

Dieffenbach BV et al. Lancet Oncol 2023; 24: 691-700; doi: 10.1016/S1470-2045(23)00154-7

## Übertragung extrem unwahrscheinlich

Primärer Hirntumor bei Spender:innen ist keine Kontraindikation für Organtransplantation

► Aus der Fachliteratur

BRISTOL. Aktive maligne Tumoren bei potenziellen Spender:innen gelten üblicherweise als Kontraindikation für Organtransplantationen, da ein geringes, aber nicht vermeidbares Risiko einer Übertragung besteht. Weil Hirntumoren extrem selten außerhalb des Zentralnervensystems streuen, sehen Expert:innen die Gefahr hier als vertretbar an.

### Qualitativ hochwertige Organe dringend benötigt

Das sei umso mehr ein Thema, als Patient:innen mit Hirntumoren tendenziell jünger sind und in diesem chronisch unterversorgten Bereich qualitativ hochwertige Organe spenden könnten. Dennoch werden

### Aggressivere Tumoren: Transplantation seltener

Im Hinblick auf die Verwendung von Organen zeigte sich eine gewisse Zurückhaltung: Bei den potenziellen Spender:innen mit aggressiven Hirntumoren waren Nieren, Lebern und Lungen seltener übertragen worden als im Falle der gematchten Kontrollen.

auch hier immer wieder Bedenken geäußert; als Risikofaktoren gelten etwa eine besonders aggressive Histologie des Hirntumors sowie eine vor Tod und Transplantation stattgehabte Operation, die möglicherweise die Chancen einer Übertragung erhöhen können.

Dr. GEORGE H. B. GREENHALL vom NHS Blood and Transplant, Bristol, und sein Team schlossen in ihre Studie 282 Spender:innen mit Hirntumoren ein; von den insgesamt 887 transplantierten Organen stammten 262 von Personen mit hochaggressiven Tumoren und 494 von Erkrankten, die vor ihrem Tod eine neurochirurgische OP und/oder eine Radiotherapie erhalten hatten.

Bei 778 der 887 transplantierten Organe (88 %) konnte der primäre Endpunkt, eine mögliche Übertragung des Hirntumors auf den Empfänger, über median sechs (maximal neun) Jahre verfolgt werden. Insgesamt registrierten die Forschenden in diesem Zeitraum 83 nach der

Transplantation aufgetretene Malignome (außer nicht-melanotischem Hautkrebs); kein einziger davon war ein Hirntumor, der histologisch dem des Spenders entsprochen hätte.

### Kein Unterschied in den Überlebenschancen

Die Überlebenschancen mit Transplantaten – Nieren, Lebern, Herzen, Lungen – entsprachen zudem denen von gematchten Kontrollen, bei denen die Spender:innen keinen Hirntumor aufgewiesen hatten. Das Übertragungsrisiko sei niedriger als bislang befürchtet, so die Autor:innen – auch wenn vermeintlich Risikofaktoren vorlagen. fg

Greenhall GHB et al. JAMA Surg 2023; 158: 504-513; doi: 10.1001/jamasurg.2022.8419

**Nur  
99 €  
inkl. Versand**



Die praktische Kombi für alle Fälle:

# Gedruckt und digital Das Gebühren-Handbuch 2023

mit EBM und GOÄ einschl. IGeL und analoger Bewertungen / von Broglie, Schade et al.

Wertvolle juristische Kommentierungen – leserfreundlich aufbereitet

- ✓ Schnell: leichte Orientierung durch Stichwortsuche und grafische Elemente
- ✓ Kompakt: Auf den Punkt mit übersichtlichen Darstellungen
- ✓ Aktuell: Immer auf der sicheren Seite durch ständige Aktualisierung

Diese Kombination kostet jetzt nur 99 €

**Jetzt bestellen!**



<https://shop.medical-tribune.de/eGBH-Kombi>  
E-Mail: [mtd-aboservice@medtrix.group](mailto:mtd-aboservice@medtrix.group)  
Fax: 0611 9746 480-228 oder per Post

MedTriX GmbH  
Vertriebsabteilung  
Unter den Eichen 5  
D-65195 Wiesbaden

Onko 7/2023

Empfohlen von:



**Ja, ich bestelle** \_\_\_\_\_ Ex. Gebühren-Handbuch 2023 / **Gedruckt und digital** zum Preis von nur € 99 inkl. Porto/Verpackung gegen Rechnung, zahlbar nach Erhalt. (ISBN-Nr.: 978-3-938748-22-0). Den Code zur Online-Aktivierung finden Sie in der Print-Ausgabe.

_____	_____
Name, Vorname	Fachrichtung
_____	_____
Straße/Hausnummer	PLZ/Ort
_____	_____
E-Mail	Datum, Unterschrift

**Datenschutzhinweis:** Die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung der personenbezogenen Daten erfolgt auf Grundlage der DSGVO und dient der Erfüllung des Auftrages und zu Direktmarketingaktionen für unsere Produkte und Dienstleistungen. Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen und/oder der Speicherung und/oder Nutzung Ihrer Daten mit Wirkung für die Zukunft widersprechen und die Löschung bzw. Sperrung Ihrer personenbezogenen Daten verlangen. Senden Sie dazu eine E-Mail an [datenschutz@medical-tribune.de](mailto:datenschutz@medical-tribune.de). Verantwortliche Stelle im Sinne der DSGVO ist: MedTriX GmbH, Unter den Eichen 5, 65195 Wiesbaden. Datenschutzerklärung unter [www.medical-tribune.de/datenschutzbestimmungen/](http://www.medical-tribune.de/datenschutzbestimmungen/)

**Widerrufsrecht:** Sie können Ihre Bestellung innerhalb von 2 Wochen ohne Angabe von Gründen in Textform (z.B. Brief/Fax/E-Mail) widerrufen oder nach Erhalt der Ware diese ausreichend frankiert zurücksenden. Die Frist für die Rücksendung der Ware beträgt 2 Wochen ab dem Tag, an dem Sie oder ein von Ihnen benannter Dritter, der nicht der Beförderer ist, die Ware in Besitz genommen haben bzw. hat. Zur Wahrung der Widerrufsfrist genügt die rechtzeitige Absendung des Widerrufs oder der Ware an: MedTriX GmbH, Vertriebservice, Unter den Eichen 5, 65195 Wiesbaden.

# Nutzen-Risiko-Profil beachten

Kognitive Nebenwirkungen treten bei Menschen mit Prostatakrebs unter Zweitgenerations-Antiandrogenen signifikant häufiger auf

► Aus der Fachliteratur

**HOUSTON/PORTLAND.** Eine wichtige Behandlungssäule für Personen mit lokalisiertem oder fortgeschrittenem Prostatakarzinom bildet die Androgenentzugstherapie. Die Wirkstoffe der zweiten Generation haben allerdings einen gravierenden Nachteil: Sie verursachen kognitive Beeinträchtigungen sowie Fatigue und begünstigen Sturzereignisse.

Retrospektive Untersuchungen deuten auf einen Zusammenhang zwischen Antiandrogenen der zweiten Generation und kognitiven Beeinträchtigungen hin. Die Substanzen blockieren deutlich effektiver den Androgensignalweg als die traditionell zur Hormontherapie des Prostatakarzinoms eingesetzten Wirkstoffe: Abirateron hemmt die Androgensynthese, wogegen Enzalutamid, Darolutamid und Apalutamid direkt die Androgenrezeptoren blockieren, schreiben Forschende um MALGORZATA K. NOWAKOWSKA vom Baylor College of Medicine am MD Anderson Cancer Center in Houston.<sup>1</sup> Sie gingen der Frage nach, inwiefern diese modernen Medikamente für kognitive Defizite, für eine Muskelschwäche bzw. Fatigue oder für Stürze prädisponieren.

Mittels systematischer Literaturrecherche identifizierte das Autor:innenteam zwölf thematisch relevante, internationale randomisierte, placebokontrollierte Studien mit geringem Verzerrungsrisiko, an welchen 13.524 Personen mit einem metastasierten oder nicht-metasta-

sierten Prostatakarzinom teilgenommen hatten.

Die Metaanalyse der Daten ergab, dass die mit Antiandrogenen der zweiten Generation behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrollen doppelt so häufig kognitive Nebenwirkungen erlitten (Risk Ratio 2,10; 95%-KI 1,30–3,38). Auch in Bezug auf das Risiko für eine Fatigue (RR 1,34; 95%-KI 1,16–1,54) waren sie signifikant im Nachteil. Gleiches galt für das Sturzrisiko, inklusive hospitalisationspflichtiger und invasiv behandlungsbedürftiger Stürze (RR 1,87; 95%-KI 1,27–2,75).

## Fatiguerisiko nahm mit dem Alter zu

Das erhöhte Nebenwirkungsrisiko bestand auch dann, wenn die Antiandrogene der zweiten Generation begleitend zu einer traditionellen Hormontherapie verabreicht wurden. Eine Metaregressionsanalyse deutete ferner darauf hin, dass das Fatiguerisiko mit dem Alter zunahm.

Die vorgestellten Studienergebnisse unterstreichen, wie wichtig es ist, den Nutzen und die potenziellen Gefahren onkologischer Therapien gegeneinander abzuwägen, schreiben Prof. Dr. ALEXANDRA SOKOLOVA und Prof. Dr. JULIE GRAFF von der Oregon Health & Science University, Portland, in ihrem Editorial.<sup>2</sup> Da Antiandrogene der zweiten Genera-



Foto: Obak – stock.adobe.com

## Nebenwirkungen frühzeitig erkennen

Ein Nachlassen der kognitiven Funktion verschlechtert die Prognose von Krebskranken, warnen die Autor:innen. Sie halten es daher für wichtig, mit Antiandrogenen der zweiten Generation behandelte Prostatakarzinompatienten regelmäßig auf entsprechende Einschränkungen zu untersuchen, um gegebenenfalls frühzeitig Gegenmaßnahmen einleiten zu können. Die Forschung konzentriert sich diesbezüglich auf verschiedene Interventionen, beispielsweise Donepezil, Methylphenidat, eine fettarme Diät, Akupunktur sowie Sportprogramme, berichten die Wissenschaftler:innen. Weiterhin empfehlen sie, die Betroffenen über das Sturzrisiko aufzuklären und entsprechende Präventionsmaßnahmen zu ergreifen.

ob die Antiandrogene der zweiten Generation in der Gruppe der älteren, weniger gesunden und sozioökonomisch benachteiligten Männer möglicherweise sogar noch stärkere Nebenwirkungen hervorrufen.

Dr. Judith Lorenz

1. Nowakowska MK et al. JAMA Oncol 2023; doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0998

2. Sokolova AO, Graff JN. JAMA Oncol 2023; doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0982

Auswirkungen auf die Lebensqualität sorgfältig bedenken

## Kombi-strategie bestätigt

Radiatio plus Hormontherapie verbessern Prognose von oligometastasiertem Prostatakrebs

► Aus der Fachliteratur

**HOUSTON.** Derzeitige Leitlinien empfehlen für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom eine Hormontherapie. Auch wenn der Tumor noch nicht gestreut hat, verbesserte sich damit in randomisierten Untersuchungen das Überleben.

In zwei Phase-2-Studien hatten Männer mit oligometastasierten Prostatatumoren von einer gezielten und definitiven Behandlung der Metastasen profitiert: Die weitere Metastasierung ebenso wie die Notwendigkeit einer Hormontherapie wurden dadurch hinausgezögert. In der Praxis kombinierten Onkolog:innen die Radiatio von Metastasen und die Hormongabe bereits häufig miteinander, auch wenn es bislang keine Belege aus

## Immunsystem wird stimuliert

Bekanntlich werden beim Absterben bestrahlter Tumorzellen Antigene freigesetzt, die zur Stimulierung des Immunsystems führen. Messungen zum Immunstatus der Patienten mithilfe von Durchflusszytometrie und Sequenzierung von T-Zell-Rezeptoren ergaben im experimentellen Arm erhöhte Marker für Aktivierung, Proliferation und klonale Expansion von T-Lymphozyten.

randomisierten Studien für einen Zusatznutzen gibt. Diesem Mangel haben nun Kolleg:innen um Dr. CHAD TANG, MD Anderson Cancer Center in Houston, in der multizentrischen, randomisierten Phase-2-Studie EXTEND abgeholfen.

## Progressionsfreiheit als primärer Endpunkt

Darin erhielten 87 Patienten mit Prostatakarzinom und bis zu fünf Metastasen eine intermittierende Hormontherapie, die nach sechs

Monaten unterbrochen werden sollte. Die Hälfte der Teilnehmenden wurde zusätzlich zu einer Bestrahlung sämtlicher Tumorkolonisationen randomisiert. Als primärer Endpunkt diente das PFS, wobei die Progression radiologisch, klinisch oder biochemisch nachgewiesen werden konnte. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war das eugonadale PFS, definiert als die Zeit vom Erreichen normaler Testosterontiter ( $\geq 150$  ng/dl) bis zur Progression.

Beide Parameter verbesserten sich durch die Metastasenentherapie signifikant. Nach median 22 Monaten war der Medianwert des PFS im experimentellen Arm noch nicht erreicht, während er in der Kontrolle 15,8 Monate betrug (HR 0,25; 95%-KI 0,12–0,55;  $p < 0,001$ ). Ähnliches galt für das eugonadale PFS (median nicht erreicht vs. 6,1 Monate; HR 0,32; 95%-KI 0,11–0,91;  $p = 0,03$ ). Die Lebensqualität unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen.

Im Zuge der hier getesteten Strategie, so die Autor:innen, wird die Wirksamkeit der Radiatio mit dem

Strahlenempfindlichkeit von Tumorgewebe erhöht

Vermögen der Hormontherapie kombiniert, die Strahlenempfindlichkeit des Tumorgewebes zu erhöhen. Gleichzeitig gelingt es durch die intermittierende Hormongabe, die Dauer der pharmakologischen Kastration zu verringern.

Zweifellos gibt es noch viel Potenzial für eine Optimierung dieses Ansatzes: In homogeneren Populationen müsste es gelingen, prädiktive Biomarker zu identifizieren. Außerdem lassen sich die systemische Behandlung ebenso wie die Bildgebungsmodalitäten noch verbessern. Nicht zuletzt könnte die immunologische Stimulation, die mit der Bestrahlung einhergeht, durch passende Immuntherapien noch besser ausgenutzt werden. fg

Tang C et al. JAMA Oncol 2023; 9: 825-834; doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0161

imbruvica® + venetoclax  
(ibrutinib)

JETZT  
NEU!

ZEIT  
FÜR NEUE  
ZIELE

Die erste rein orale,  
zeitlich begrenzte  
Therapie in der  
CLL-Erstlinie<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Aktuelle IMBRUVICA® Fachinformation.

**IMBRUVICA® 140/280/420/560 mg Filmtabletten. Wirkstoff:** Ibrutinib. **Zusammensetz.:** Jede 140/280/420/560 mg Filmtabl. enth. 140/280/420 bzw. 560 mg Ibrutinib. Sonst. Bestandt.: Hochdisp. Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydr., Magnesiumstearat, mikrokrist. Cellulose, Povidon, Natriumdodecylsulfat (E487), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)oxid (E172, 140 mg, 280 mg u. 420 mg Filmtabl.), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172, 140 mg, 420 mg u. 560 mg Filmtabl.), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172, 280 mg u. 560 mg Filmtabl.). **Anw.geb.:** Als Einzelsubstanz z. Bhdlg. erw. Pat. m. rezidiv. od. refrakt. Mantelzell-Lymphom (MCL). Als Einzelsubstanz od. in Komb. m. Rituximab od. m. Obinutuzumab od. m. Venetoclax z. Bhdlg. erw. Pat. m. nicht vorbd. chron. lymphatischer Leukämie (CLL). Als Einzelsubstanz od. i. Komb. m. Bendamustin u. Rituximab (BR) z. Bhdlg. erw. Pat. m. CLL, d. mind. eine vorangeh. Therapie erhalten haben. Als Einzelsubstanz z. Bhdlg. erw. Pat. m. Morbus Waldenström (MW), d. mind. eine vorangeh. Therapie erhalten haben, od. zur Erstlinien-Therapie b. Pat., d. für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. In Komb. m. Rituximab z. Bhdlg. erw. Pat. m. MW. **Gegenanz.:** Überempf. gg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestandt.; gleichz. Anw. v. Präp., d. Johanniskraut enth.; gleichz. Einn. zus. m. Grapefruit od. Bitterorangensaft; Schwangerschaft (währ. d. Einn. u. bis zu 3 Mon. danach unter Anw. e. äußerst zuverläss. Verhüt.methode); Stillzeit. **Nebenwirk.:** Pneumonie, Infekt. d. ob. Atemwege, Infekt. d. Haut, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphozytose, Hyperurikämie, Schwindel, Kopfschm., Blutung, Bluterguss, Hypertonie, Diarrhö, Erbr., Stomatitis, Übelk., Obstip., Dyspepsie, Hautausschlag, Arthralgie, Muskelspasmen, muskuloskeletale Schm., Fieber, periph. Ödeme, erhöh. Blutkreatininspiegel, Sepsis, Harnwegsinfekt., Sinusitis, nicht-melanozytärer Hautkrebs, Basalzellkarzinom, Plattenepithelzellkarzinom, febrile Neutropenie, Leukozytose, interstit. Lungenerkr., periph. Neuropathie, Verschwommensehen, Herzinsuff., Vorhofflimmern, Herzstillstand, ventrik. Tachyarrhythm., Nasenbluten, Petechien, Urtikaria, Erythem, Onychoklasie, Kryptokokken-Infekt., Pneumocystis-Infekt., Aspergillus-Infekt., Hep.B-Reaktivg., Tumolyse-syndr., zerebrovask. Vorfälle, transitorische ischämische Attacke, Augenblutung (in manch. Fällen m. Sehverlust verb.), subdurales Hämatom, Leberversagen, Angioödem, Pannikulitis, neutroph. Dermatosen, Leukostasesyndr., ischämischer Schlaganfall, Stevens-Johnson-Syndr. **Verschreibungspflichtig. Warnhinw.:** Arzneimittel. f. Kdr. unzugängl. aufbew. **Weit. Ang.:** siehe Fachinformation u.a. zu Wechselwirkungen. **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.:** 08/22.

CP-32778-4; Stand 08/2022

Janssen-Cilag GmbH  
[www.janssen.com/germany](http://www.janssen.com/germany)

janssen  Oncology  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

# INTER MEDICAL REPORT

## Zielgerichtete Therapie bei akuter lymphatischer Leukämie

Inotuzumab Ozogamicin als Brücke zur Stammzelltransplantation

**Patient:innen mit therapierefraktärer bzw. rezidivierter akuter lymphatischer Leukämie (ALL) mit CD22-positiven B-Vorläuferzellen eröffnet Inotuzumab Ozogamicin\*<sup>1</sup> signifikant höhere Chancen auf eine komplette Remission als etablierte Chemotherapie-Schemata.<sup>2</sup> Zudem können nach der Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin mehr Patient:innen ohne Verzögerung eine potenziell kurative Blutstammzell-Transplantation erhalten.<sup>2</sup>**

Inotuzumab Ozogamicin (InO) (Besponsa®<sup>1</sup>) ist eine im leitliniengerechten Behandlungsschema etablierte Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. InO besteht aus dem hochspezifischen und gegen CD22 gerichteten Antikörper Inotuzumab und dem Wirkstoff N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin.<sup>1</sup> Seine gute Wirksamkeit aus der Zulassungsstudie INO-VATE<sup>2</sup> konnte bereits in mehreren Real-World-Studien bestätigt werden.<sup>3,4</sup> In einer retrospektiven monozentrischen Analyse mit 16 erwachsenen Patient:innen konnte eine komplette Remission (CR)/CR mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRi) von 94 % (n = 15) erzielt werden. Insgesamt 80 % (n = 13) der Patient:innen konnten einer Stammzelltransplantation zugeführt werden. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie konnten somit übertroffen werden (Tabelle).<sup>3</sup> In einer weiteren multizentrischen, retrospektiven, nicht-interventionellen Kohortenstudie zur r/r B-ALL erreichten 18 von 26 mit InO behan-

### Therapeutische Bandbreite

Pfizer engagiert sich umfangreich in der Hämatologie und bietet Ärzt:innen ein breites Portfolio innovativer Therapieoptionen in den Indikationsbereichen akute lymphatische Leukämie (ALL), akute myeloische Leukämie (AML), chronische myeloische Leukämie (CML), Multiples Myelom (MM) und Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) inklusive der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL).

delte Patient:innen (69 %) eine CR/CRi.<sup>4</sup> Neben einer hohen Wirksamkeit profitieren die Patient:innen zudem von der einfachen, in der Regel ambulanten Anwendung (3-mal pro Therapiezyklus eine ca. 1h-stündige Infusion am 1., 8. und 15. Tag).<sup>1</sup>

### Ergebnisse randomisierter Therapiestudien

Grundlage der Zulassung waren die Ergebnisse der Phase-3-Studie INO-VATE mit insgesamt 326 Erwachsenen mit einer r/r CD22-positiven B-Vorläufer-ALL, die mit InO oder einer etablierten

Standard-Chemotherapie (FLAG, MXN/Ara-C, HDAC)<sup>†</sup> therapiert wurden. Eine Alternativtherapie wurde dringend benötigt, da bei der CD22-positiven B-Vorläufer-ALL in der ersten Behandlungslinie mit Chemotherapien zwar hohe Remissionsraten erzielt wurden, es jedoch bei bis zu zwei Dritteln der Patienten zum Rezidiv der Leukämie kommt.<sup>5,6</sup> Standard-Chemotherapien als 1. Salvage-Therapie führen dann nur noch zu CR/CRi-Raten von unter 50 %.<sup>6</sup> InO zeigte sich hier in der Zulassungsstudie INO-VATE den Standard-Chemotherapien als signifikant überlegen.<sup>2</sup>

Unter InO wurde eine CR/CRi-Rate von 73,8 % vs. 30,9 % unter Standard-Chemotherapie erzielt (p < 0,0001).<sup>2</sup> Die behandelten Patient:innen profitierten besonders stark, wenn Inotuzumab Ozogamicin als erste Salvage-Therapie eingesetzt wurde. Hier wurde eine CR/CRi-Rate von 77,8 % vs. 29,9 % (p < 0,0001) erzielt – gegenüber 66,1 % vs. 32,7 % (p = 0,0002) beim Einsatz als 2. Salvage-Therapie.<sup>2</sup>

In der Folge konnte bei 42,7 % der mit InO behandelten Patient:innen eine Stammzelltransplantation ohne weitere Induktionstherapie durchge-

### Vergleich Zulassungsstudie (INO-VATE) - Real-World Kohorte

	INO-VATE <sup>2</sup> N = 164	Stelmach et al. <sup>3</sup> N = 16
CR/CRi	74%	94%
HSZT	43%	80%
MRD-negativ	78%	67%

CR/CRi = komplette Remission/CR mit inkompletter hämatologischer Regeneration; HSZT = hämatopoetische Stammzelltransplantation; MRD = minimale Resterkrankung

Tab.: In der Real-World-Studie konnten eine verbesserte CR/CRi- und HSZT-Rate erzielt werden.<sup>3</sup>

führt werden, gegenüber 11,1 % in der Vergleichsgruppe, die eine Standard-Chemotherapie erhalten hatte (p < 0,0001). Die Überlegenheit von Inotuzumab-Ozogamicin zeigte sich auch in einer erheblichen Steigerung der Langzeitüberlebensraten gegenüber dem Vergleichsarm: diese lagen nach zwei Jahren bei 22,8 % versus 10,0 % (p = 0,0004) und nach drei Jahren bei 20,3 % versus 6,5 % (p = 0,0093).<sup>2</sup>

### Gute Sicherheit und Verträglichkeit

Die Therapie mit InO ist insgesamt gut verträglich.<sup>1,2</sup> Okklusionen von Lebervenen (VOD) treten bei Patient:innen mit Blutstammzelltransplantation nach Inotuzumab Ozogamicin zwar häufiger auf als

nach Chemotherapien. Deren Inzidenz und die assoziierten Komplikationen können jedoch mit präventiven bzw. therapeutischen Maßnahmen effektiv reduziert werden.<sup>3</sup>

\* Inotuzumab Ozogamicin ist indiziert als Monotherapie für Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. Erwachsene Patient:innen mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.<sup>1</sup>

† FLAG = Fludarabin + Hochdosis-Cytarabin + G-CSF; MXN/Ara-C = Mitoxatron + Cytarabin; HDAC = Hochdosis-Cytarabin; G-CSF = Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

1. Fachinformation Besponsa® (Inotuzumab Ozogamicin); nach aktuellem Stand
2. Kantarjian H et al. Cancer 2019; 25: 2474-2487
3. Stelmach P et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020; 20: e724-33
4. Marks D et al. European Hematology Society (EHA) Congress 2021; e-Präsentation 371
5. Oriol A et al. Haematologica 2010; 95: 589-596
6. Gökbuğet N et al. Blood 2012; 120: 2032-2041
7. Stelljes M et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022; S2152-2650(22)00137-9

### Fazit

Inotuzumab Ozogamicin eröffnet Patient:innen mit CD22-positiver rezidivierter/refraktärer B-ALL die Chance einer rasch eintretenden Remission und damit einer früheren und möglicherweise kurativen Stammzelltransplantation.<sup>2</sup> Der therapeutische Nutzen von Inotuzumab Ozogamicin ist am höchsten, wenn das Konjugat bereits als erste Salvage-Therapie eingesetzt wird.<sup>2</sup>

## Die Salvage-Therapien im Fokus

InO kann Folgetherapien hinauszögern

Bei r/r ALL können aufeinanderfolgende Salvage-Therapien die Ergebnisse und die Lebensqualität beeinträchtigen.<sup>7</sup>

InO zeigt sich am effektivsten, wenn es als 1. Salvage-Therapie eingesetzt wird.<sup>2</sup> Eine Post-hoc-Analyse der Phase-III-Studie INO-VATE zeigt zudem, dass weitere Salvage-Therapien effektiv hinausgezögert werden können.<sup>7</sup> Es wurde ein signifikant ver-

längertes Intervall von der Randomisierung bis zur ersten nachfolgenden Induktions-/Salvage-Therapie („time to next therapy“, TTNT) bei erwachsenen CD22-positiven Patient:innen mit r/r ALL (mediane TTNT: 18,8 vs. 3,9 Monate; p < 0,0001; HR = 0,339; siehe Abbildung) erzielt.<sup>7</sup> Eine solche Behandlung war nach der Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin auch signifikant seltener erforderlich (34,1 % vs. 56,8 %).<sup>7</sup>

### INO-VATE: Zeit von der Randomisierung bis zur ersten nachfolgenden Salvage-Therapie

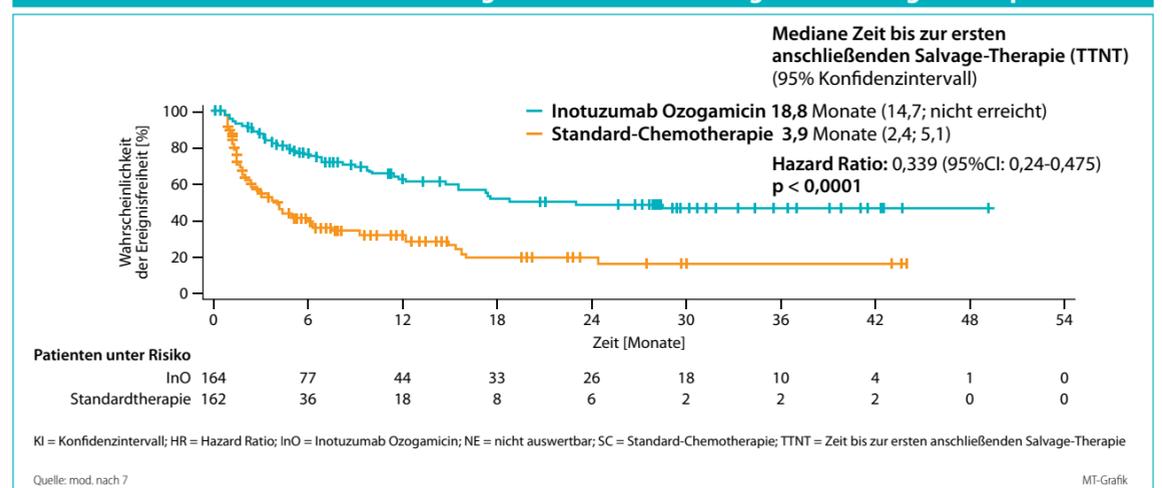


Abb.: Die Therapie mit InO führte zu einer signifikant verlängerten TTNT gegenüber der Standard-Chemotherapie.<sup>7</sup>

### Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Inotuzumab Ozogamicin

**Zusammensetzung:** Wirkstoff: Eine Durchstechflasche enthält 1 mg Inotuzumab Ozogamicin. Nach d. Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 0,25 mg Inotuzumab Ozogamicin. **Sonst. Bestandteile:** Sucrose, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Tromethamin. **Anwendungsgebiete:** Monother. f. d. Behandl. v. Erw. m. rezidivierter od. refraktärer CD22-pos. B-Vorläufer-ALL. Erw. Pat. m. Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) rezidivierter od. refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergeh. erfolglose Behandl. m. mind. 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandteile. Pat. m. vorhergeh. bestätigter schw. od. besteh. venookklusiver Lebererkrank./sinusoidalem Obstruktionsyndr. (VOD/ SOS). Pat. m. schw. besteh. Lebererkrank. (z. B. Leberzirrhose, nodulär regenerative Hyperplasie d. Leber, akt. Hepatitis). **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Infekt. (einschl. Sepsis u. Bakteriämie, Pilzinfekt., Infekt. d. unt. Atemwege, bakt. Infekt., Virusinfekt., gastrointest. Infekt., kutane Infekt., Pneumonie, sept. Schock); febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie, Anämie; Appetitverlust; Kopfschm.; Blutung (einschl. Blut. im ZNS, obere gastrointest. Blut., untere gastrointest. Blut., Epistaxis); Bauchschm., Erbrechen, Diarrhö, Übelk., Stomatitis, Obstipat.; Hyperbilirubinämie, erhöhte Transaminasen, erhöhte GGt; Pyrexie, Müdigk./ Fatigue, Schüttelfrost; erhöhte alkalische Phosphatase; infusionsbedingte Reakt. **Häufig:** Panzytopenie (einschl. Knochenmarksversagen, febrile Knochenmarksupplase); Überempfindlichk.; Tumolyse-Syndr., Hyperurikämie; Aszites, Bauchdeckenspann.; VOD/ SOS; EKG-QT-Intervall verlängert, erhöhte Amylase, erhöhte Lipase; Antikörperbildung. 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:** Februar 2022.

# Alternative für Erkrankte mit Uveamelanom und Lebermetastasen

PFS durch isolierte hepatische Perfusion mit Melphalan mehr als verdoppelt

► Aus der Fachliteratur

**GÖTEBORG.** Rund die Hälfte der Patient:innen mit metastasiertem Uveamelanom weist isolierte Lebermetastasen auf. In solchen Fällen ist laut einer schwedischen Studie die isolierte hepatische Perfusion mit Melphalan eine vielversprechende Option.

Das Aderhautmelanom ist mit etwa 3 % aller Erkrankungen eine seltene Unterart des schwarzen Hautkrebses. Auch nach radikaler chirurgischer oder strahlentherapeutischer Eradikation des Primärtumors entwickelt etwa jeder:zweite Patient:in Metastasen, die sich in mehr als der Hälfte der Fälle ausschließlich auf die Leber beschränken. Das Ansprechen auf systemische Chemotherapien ist begrenzt und auch Checkpoint-Inhibitoren waren bislang nicht besonders wirksam. Das mediane Überleben von Personen mit Uveamelanom und Lebermetastasen beträgt zehn bis zwölf Monate.

Für Erkrankte mit isolierten Leberfiliae wurden bereits verschiedene lokoregionäre Strategien getestet. In einer Phase-3-Stu-

die verglich das Team um Prof. Dr. ROGER OLOFSSON BAGGE, Sahlgrenska Universitätsklinikum in Göteborg, nun die isolierte hepatische Perfusion (IHP) mit Melphalan mit herkömmlichen Therapien nach

Wahl der behandelnden Ärzt:innen. Randomisiert erhielten 43 Personen eine IHP und 44 weitere eine Vergleichsbehandlung – etwa zur Hälfte Chemotherapien, zu 39 % CPI und im Übrigen andere lokoregionäre Verfahren.

**BMI von 35 oder höher als Ausschlusskriterium**

Die Intention-to-treat-Analyse ergab Ansprechraten in Prüfarm vs. Kontrolle von 40 % vs. 4,5 % ( $p < 0,0001$ ). Das mediane PFS wurde mit 7,4 Monaten vs. 3,3 Monate

## Vorgehen bei der IHP

Im Zuge der isolierten hepatischen Perfusion wird die Leber vollständig von der systemischen Zirkulation abgekoppelt, um sie einmalig mit hohen Konzentrationen des Zytostatikums fluten zu können. In einer retrospektiven Untersuchung hatte die Anwendung von Melphalan bei Patient:innen mit hepatischen Metastasen eines Uveamelanoms die Überlebenszeit von zwölf Monaten auf 26 Monate mehr als verdoppelt.

mehr als verdoppelt und das Risiko für Progression oder Tod um fast 80 % reduziert (HR 0,21; 95%-KI 0,12–0,36). Ähnliches galt für das auf die Leber beschränkte PFS mit median 9,1 Monaten vs. 3,3 Monate ( $p < 0,0001$ ).

Schwere Nebenwirkungen traten mit elf vs. sieben Ereignissen unter der IHP häufiger auf als in der Kontrolle. Im Prüfarm gab es einen Todesfall: Dieser betraf einen stark adipösen Patienten und in der Folge wurde ein Body-Mass-Index von 35 oder höher als Ausschlusskriterium eingeführt. Vermutlich, so die Autor:innen, ist Übergewicht hier als Risikofaktor

für chirurgische Eingriffe generell und nicht speziell für das Verfahren der Leberperfusion zu verstehen.

Verglichen mit den bisherigen Behandlungsmöglichkeiten ist die IHP mit Melphalan bei auf die Leber beschränkter Metastasierung eines Uveamelanoms wirksamer, resümieren die Forschenden. Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben, aber dafür ist die erste Analyse erst im Laufe dieses Jahres vorgesehen.

## Kombi mit Checkpoint-Hemmern wird getestet

Für die IHP gibt es Hinweise darauf, dass die Überlebenschancen mit der Infiltration von zytotoxischen T-Lymphozyten in den Metastasen und einem aktivierten Immunzellprofil im peripheren Blut zu korrelieren scheinen. Studien, in denen CTLA4- und PD1-Inhibitoren mit lokoregionären Ansätzen kombiniert werden, laufen daher bereits.

Josef Gulden

Olofsson Bagge R et al. J Clin Oncol 2023; 41: 3042-3050; doi: 10.1200/JCO.22.01705



Computertomografie-Scan einer weiblichen Person mit zahlreichen Metastasen in der Leber.

Foto: Science Photo Library/Du Cane Medical Imaging

Die Ansprechrate im Prüfarm erreichte 40 %

## Von Biomarkern und Früherkennung

Lungenkrebs-Screeningprogramm startet in UK

► Aus der Fachliteratur

LONDON/HEIDELBERG. Personen von 55 bis 74 Jahren mit Rauchhistorie können in England zukünftig an einer Lungenkrebs-Früherkennung teilnehmen.<sup>1</sup> Ab 2030 sollen alle Berechtigten eine Einladung erhalten. Das Ziel besteht darin, durch frühzeitige Diagnosen die Überlebensrate von Patient:innen zu verbessern. Diese liegt im Vereinigten Königreich unter der anderer Länder.

Im Rahmen des Programms wird das individuelle Lungenkrebsrisiko der Teilnehmer:innen evaluiert. Erweist sich dieses als hoch, erhalten die Betroffenen eine Low-dose-CT des Brustkorbs. Bei negativem Befund finden weitere Kontrollen alle zwei Jahre statt, häufiger, wenn potenzielle Krebsvorstufen auffallen. Kombiniert damit soll aktiven Raucher:innen Unterstützung bei der Entwöhnung angeboten werden.

Heidelberger Forschende untersuchen wiederum, wie man Kandidat:innen zielgerichteter auswählt.<sup>2</sup> In einer Kohorte mit knapp 900 Teilnehmenden sagte die Methylierung der Gene AHRR und F2RL3 genauer als bisherige Modelle voraus, wer Lungenkrebs entwickelt. Dies galt für alle Formen der Erkrankung, alle Altersgruppen und sowohl für aktive als auch ehemalige Raucher:innen.

Der Methylierungsstatus in Verbindung mit klassischen Risikofaktoren schloss bis zu 68 % weniger Personen fälschlicherweise von der Früherkennung aus, ohne mehr falsch-positive Befunde zu generieren. „Wahrscheinlich wäre die beste Aussagekraft mit einer Kombination verschiedener Ansätze möglich“, so Dr. MEGHA BHARDWAJ vom DKFZ.

1. Mahase E. BMJ 2023; 381: 1469; doi: 10.1136/bmj.p1469.

2. Pressemitteilung des DKFZ

## Patient:innenzentriert geht's besser

Nutzen der SLNB beim primären Melanom genauer vorhersagen

► Aus der Fachliteratur

SAN FRANCISCO. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) für Melanompatient:innen, die bestimmte Kriterien erfüllen. Hierzu zählen unter anderem Primärtumoren mit einer Dicke von mehr als einem Millimeter oder dünnere Melanome mit Hochrisikomerkmale wie Ulzeration oder erhöhter Mitoserate. Personen mit einem knotenpositiven Melanom ziehen den größten Nutzen aus einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie.

Könnte eine genauere Vorhersage der SLNB-Positivität die Zahl der durchgeführten Eingriffe verringern und damit die Kosteneffizienz verbessern? Diese Frage haben sich jetzt Forschende um Dr. JAMES R. MILLER vom California Pacific Medical Center and Re-

search Institute in San Francisco gestellt. Hierfür entwickelten sie ein patient:innenzentriertes Vorhersagemodell und verglichen dessen prognostisches Potenzial mit einer konventionellen multiplen logistischen Regressionsanalyse.

## Zwölf prognostische Faktoren berücksichtigt

Grundlage für die Modellierung bildeten zwölf prognostische Faktoren: Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Tumordicke, Ulzerationen, Mitoserate, Vorhandensein von Mikrosatelliten, Vorhandensein einer Regression, Grad der Tumorfiltration mit Lymphozyten, Vorhandensein einer lymphatischen Invasion, Tumortyp und Clark-Grad. Wie die Autor:innen beschreiben, wurde als Maß für die Vorhersagekraft der Modelle die Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (area under the receiver operating characteristic curve; AUROC) berechnet.

Die Forschenden schlossen 3.640 Melanompatient:innen mit SLNB aus Australien und 1.342 Er-

krankte aus den USA ein. Darüber hinaus flossen die Daten von 2.349 Personen mit Melanom, die für eine SLNB infrage kamen, sich aber dem Eingriff nicht unterzogen hatten, in die Berechnungen mit ein.

Mit einer AUROC von 0,803 in der australischen und 0,826 in der US-amerikanischen Kohorte übertraf das patient:innenzentrierte Vorhersagemodell die konventionelle Regressionsanalyse hinsichtlich der prognostischen Genauigkeit. Bei der Simulation stellte sich außerdem heraus, dass die Anwendung dieses Vorhersagemodells zu einer kosteneffizienteren Auswahl der Patient:innen für eine SLNB führen würde, da weniger Eingriffe durchgeführt würden und sich mehr Personen mit knotenpositivem Melanom identifizieren ließen. Die Studienautor:innen sehen das als Hinweis darauf, dass die Melanomleitlinien für die SLNB entsprechend angepasst werden sollten.

mes  
Miller JR et al. JAMA Netw Open 2023; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.6356

Neues Modell wäre kosteneffizienter

# INTER MEDICAL REPORT

Symposium „The Sherlock Holmes Approach to Differential Diagnosis. Rare and not-so rare diseases involving splenomegaly“ auf dem Kongress der European Hematology Association (EHA) am 8. Juni 2023 in Frankfurt; Veranstalter: Sanofi

## Knifflige Fälle mit dem Leitsymptom Splenomegalie

Auf Spurensuche: ASDM oder Morbus Gaucher?

**FRANKFURT – Eine Splenomegalie ist in der hämatologischen Praxis kein ungewöhnlicher Befund. Hinter diesem unspezifischen Befund können sich manchmal seltene Erkrankungen verbergen, denen es auf die Schliche zu kommen gilt. Dass Ärzte dabei detektivisches Gespür beweisen müssen, wurde auf dem Symposium „The Sherlock Holmes Approach to Differential Diagnosis“ im Rahmen des 28. Kongresses der European Hematology Association (EHA) deutlich. Professor Dr. Andrea Pession, Universität Bologna, lud dazu ein, auf medizinische Spurensuche zu gehen. Eines hatten die präsentierten Patient:innenfälle gemeinsam: Bei allen lag eine Vergrößerung der Milz vor.**

Neben verschiedenen anderen Befunden ist Splenomegalie das Leitsymptom der lysosomalen Speicherkrankheiten (LSD) Morbus Gaucher und saure Sphingomyelinase-Mangel (ASMD), ebenfalls bekannt als Morbus Niemann-Pick Typ A und B.<sup>1,2,3</sup> Es ist wichtig, auch nach diesen seltenen „Tätern“ zu fahnden, da z.B. für M. Gaucher u.a. mit Imiglucose (Cerezyme®) und Eliglustat (Cerdelga®) sowie für ASMD mit Olipudase alfa (Xenpozime®) Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.<sup>11,12,13</sup> Bei beiden autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen ist die Aktivität von bestimmten Enzymen, die für das Spalten von Molekülen in den Lysosomen zuständig sind, vermindert.<sup>4</sup> ASMD wird durch Mutationen im Sphingomyelin-Phosphodiesterase-1-Gen (*SMPD1*) verursacht, das für das Enzym saure Sphingomyelinase (ASM) kodiert.<sup>3</sup> Der Mangel an funktionsfähiger ASM führt zu einer fortschreitenden Anhäufung von Sphingomyelin in den Lysosomen, insbesondere in Monozyten/Makrophagen, welche dann primär Lunge, Milz, Leber und – in unterschiedlicher Intensität – das zentrale Nervensystem infiltrieren.<sup>2,5</sup> ASMD manifestiert sich in einem breiten Spektrum von klinischen Symptomen.<sup>2,3,4</sup> Das komplexe Krankheitsbild verzögert oft die Diagnose.<sup>3,4</sup> Mit einer Prävalenz von 0,4–0,6:100.000 ist ASMD eine sehr seltene Erkrankung.<sup>4</sup>

### ASMD und M. Gaucher: je drei Hauptformen, viele Symptome

Unterschieden werden bei ASMD drei Hauptformen: Typ A (schwere Form), Typ A/B (intermediäre Form) und Typ B (attenuierte Form).<sup>2,3</sup> Typ A, die infantile neuroviszerale ASMD, zeigt sich bereits im Säuglingsalter. Meist führt die schwere neurodegenerative Progression bis zum dritten Lebensjahr zum Tod.<sup>2,3</sup> Typ A/B, die chronische neuroviszerale ASMD, zeigt keine so rasche Progression. Sie geht mit

### Patient:innenfall: Diagnose ASDM

Prof. Pession stellte den Fall eines weiblichen Säuglings mit anhaltendem Erbrechen und Diarrhoe vor. Bei der körperlichen Untersuchung fallen eine Wachstumsverzögerung, Splenomegalie, Hepatomegalie, Geleithstörung und milde axiale Hypotonie auf. Niedriges HDL-C und erhöhte Triglyzeride neben auf dem Röntgenbild sichtbaren Hinweisen auf eine interstitielle Lungenerkrankung lenken den Verdacht auf eine LSD. Der Trockenbluttest zeigt eine 99%-ige Reduktion der sauren Sphingomyelinase. Wichtig zu wissen: Bei entsprechendem Verdacht bietet sich mit dem Trockenbluttest eine weniger invasive Diagnosemöglichkeit, die eine Knochenmarkbiopsie ersparen kann.<sup>1</sup>

einer unterschiedlich schweren und fortschreitenden Organ- und ZNS-Beteiligung einher und beginnt häufig im Kindesalter.<sup>2,3</sup> Typ B, die attenuierte Form, kann in jedem Alter auftreten und hat einen verlangsamten Verlauf. Anders als bei Typ A und Typ A/B zeigt sich keine Neurodegeneration.<sup>2,3</sup> Über 90 % der ASMD-Patienten weisen eine Splenomegalie auf, bei über 70 % ist die Leber vergrößert.<sup>2,4,5</sup> Über 80 % haben eine interstitielle Lungenerkrankung und leiden an häufigen Atemwegsinfektionen.<sup>2,3</sup> Typischerweise besteht eine Thrombozytopenie, die sich in einer erhöhten Blutungsneigung äußert.<sup>2,3</sup> Auch Rücken- und Gelenkschmerzen zählen zu den Symptomen.<sup>2,3</sup>

M. Gaucher ist mit einer Prävalenz von 1:40.000–100.000 die häufigste LSD.<sup>1,4</sup> Ursächlich ist eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im GBA1-Gen, die zu einem Mangel an einer  $\beta$ -Glukozerebrosidase-Aktivität führt. Als Folge werden nicht abgebaute Glukozerebroside von Makrophagen aufgenommen, die zu sogenannten „Gaucher-Zellen“ anschwellen und Milz, Leber und Knochenmark infiltrieren.<sup>1,4,6</sup> Man unterscheidet die Verlaufsformen: nicht-neuronopathisch (Typ 1; mit

94 % am häufigsten), akut neuronopathisch (Typ 2; mit 1 % die seltenste und die schwerste Art, die Kinder versterben meist mit 2–3 Jahren) und chronisch neuronopathisch (5–7 %; langsam progressierend).<sup>1</sup> Das klinische Bild präsentiert Symptomüberschneidungen mit der ASMD: Insbesondere Splenomegalie und/oder Hepatomegalie sowie Thrombozytopenie sind die häufigsten Symptome sowohl von M. Gaucher als auch ASMD.<sup>4</sup> Ebenfalls treten bei M. Gaucher wie bei ASMD Anämie, Fatigue, Gammopathie und Wachstumsretardierung auf.<sup>2,4,7</sup> Auch das Labor zeigt eine Reihe von Gemeinsamkeiten (z.B. erhöhte Leberfunktionstests, geringes HDL-Cholesterin, erhöhte Chitotriosidase, erhöhtes CCL 18).<sup>1,3,6,7,8</sup> Charakteristisch für den M. Gaucher sind Erlenmeyerkolben-Deformationen des Femurs aufgrund von Knochen- und Knochenmarkinfiltration.<sup>1</sup> Eher selten führt M. Gaucher zu fortgeschrittenen Lebererkrankungen – eine der häufigsten Todesursachen bei ASMD.<sup>4</sup> Zudem sind bei der ASMD im Vergleich oft Lunge und Herz betroffen.<sup>4</sup>

### Differenzialdiagnostischen Algorithmus anpassen

Bei Patient:innen mit Splenomegalie oder Hepatosplenomegalie und diffusen weiteren Beschwerden ist es wichtig, auch an seltene LSD wie ASMD und M. Gaucher zu denken. Prof. Pession schlägt vor, die beiden Diagnosen in den differenzialdiagnostischen Algorithmus zu integrieren.<sup>9</sup>

■ Hinweise auf M. Gaucher: Wird die Splenomegalie von Thrombozytopenie und/oder einer Anämie begleitet und liegen zusätzlich ein oder mehrere der folgenden Symptome vor – Erlenmeyerkolben-Deformationen, Wachstumsverzögerung und/oder erhöhte Ferritinwerte –, sollte ein Trockenbluttest (Dried Blood Spot; DBS) veranlasst werden.

■ Hinweise auf ASMD: Sind zusätzlich zur Splenomegalie die Transaminasewerte erhöht – mit oder ohne Dyslipidämie – und fällt ggf. eine Wachstumsretardierung auf, sollte auf eine interstitielle Lun-

### Patient:innenfall: hereditäre Sphärozytose

Professor Dr. Martin Bommer, ALB Fils Klinikum, Göppingen, berichtete von einem 24-jährigen Patienten mit skleralem Ikterus, Fatigue, Fieber, generalisiertem Ausschlag und Splenomegalie. Leukozyten, Hämoglobin und Thrombozyten sind sehr niedrig, LDH und Bilirubin deutlich erhöht. Retikulozyten sind kaum noch vorhanden. Der Coombs-Test ist negativ. Im Blutaussstrich sind Sphärozyten erkennbar. Die Knochenmarkbiopsie zeigt schließlich eine Erythroblastopenie mit Gigantoblasten. Die aplastische Krise durch Parvovirus B19 war in diesem Fall die Manifestation einer Sphärozytose.

generkrankung untersucht und das HDL-Cholesterin geprüft werden. Bei Auffälligkeiten ist ein Trockenbluttest empfehlenswert.

### Mittels Trockenbluttest zur Diagnose

Der Trockenbluttest bietet einen wichtigen Vorteil: Mit dem Verfahren kann gleichzeitig auf verschiedene lysosomale Speichererkrankungen getestet werden.<sup>1,3</sup> Eine bestätigende Gendiagnostik ist aus derselben Trockenblutkarte möglich.<sup>10</sup> Es ist entscheidend, LSD möglichst früh zu diagnostizieren, um durch eine zeitige Behandlung irreversible Organschädigungen abzuwenden und die Patient:innen vor potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen zu bewahren.<sup>4,7</sup> Sowohl für M. Gaucher als auch für ASMD stehen kausale Therapien zur Verfügung. Für Gaucher-Patient:innen sind derzeit zwei Behandlungsstrategien zugelassen: die Enzyersatztherapie (ERT) z.B. mit Imiglucose (Cerezyme®), für Kinder und Erwachsene und für Morbus Gaucher Typ 3, und seit 2015 die Substratreduktionstherapie (SRT) z.B. mit Eliglustat (Cerdelga®; nur für erwachsene Patient:innen mit Typ 1).<sup>4</sup> Die ERT mit Imiglucose führt dem Körper rekombinante  $\beta$ -Glukozerebrosidase zu, wodurch Glukozerebrosid hydrolysiert und die ursächliche Pathophysiologie korrigiert werden kann.<sup>11</sup> Die SRT mit Eliglustat zielt darauf ab, die Syntheserate von Glukozerebrosid zu verringern und dadurch dessen Anreicherung zu verhindern.<sup>12</sup> Zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ASMD Typ A/B oder Typ B wurde 2022 die erste ERT mit Olipudase alfa (Xenpozime®), einer rekombinan-

ten humanen sauren Sphingomyelinase, zugelassen.<sup>8,13</sup> Olipudase alfa reduziert die Anreicherung von Sphingomyelin in den Organen von Patient:innen mit ASMD.<sup>4,13</sup>

Beim Erkennen von LSD hat der Hämatologe bzw. die Hämatologin eine wichtige Rolle – wie Sherlock Holmes bestimmt er oder sie Indizien und nimmt die Fährte auf. Erster Hinweis auf ASMD oder M. Gaucher kann dabei eine Splenomegalie sein. Aufschluss gibt der Trockenbluttest. Die komplexen Beschwerdebilder mit ihren uneindeutigen Symptomen stellen Herausforderungen bei der Diagnose dar. Wichtig ist jedoch, sich nicht davon abbringen zu lassen, auf der Fährte des wahren Übeltäters zu bleiben.

- 1 Niederau C. Multisystemische Stoffwechselerkrankung. Morbus Gaucher diagnostizieren und behandeln. Thieme-Refresher Innere Medizin 2021; 1-16
- 2 McGovern M et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 41
- 3 McGovern M et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med 2017; 19(9): 967-974
- 4 Cappellini M et al. Similarities and differences between Gaucher disease and acid sphingomyelinase deficiency: An algorithm to support the diagnosis. Eur J Int Med 2023; 108: 81-84
- 5 Wasserstein M et al. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). Mol Genet Metab 2019; 126: 98-105
- 6 Rosenbloom BE et al. Gaucher disease: a comprehensive review. Crit Rev Oncog 2013; 18: 163-175
- 7 Mistry PK et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. Am J Hematol 2007; 82: 697-701
- 8 Wasserstein M et al. Olipudase alfa for treatment of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): safety and efficacy in adults treated for 30 months. J Inher Metab Dis 2018; 41: 829-838
- 9 Pession A. Holmes and Watson follow the path to enlightenment. Oral presentation at: EHA 2023 Hybrid Congress, June 2023, Frankfurt, Germany.
- 10 Dinur T et al. Gaucher Disease Diagnosis Using Lyso-Gb1 on Dry Blood Spot Samples: Time to Change the Paradigm? Int J Mol Sci. 2022; 23(3): 1627
- 11 Fachinformation Cerezyme®
- 12 Fachinformation Cerdelga®
- 13 Fachinformation Xenpozime®

### Patient:innenfall: Diagnose M. Gaucher

Dr. João Silva Gomes, Hospital and University Center of Coimbra, Portugal, präsentierte den Fall eines 40-Jährigen mit Knochenschmerzen, wiederholtem starken Nasenbluten, ausgeprägter Müdigkeit und Krankheitsgefühl. Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten sind erniedrigt, das HDL ist niedrig bei gleichzeitiger Hypertriglyzeridämie; das Ferritin ist stark erhöht. Im Ultraschall sind eine milde Hepatomegalie und eine Splenomegalie erkennbar. Der Trockenbluttest ergibt eine reduzierte saure  $\beta$ -Glukosidase-Aktivität. Die Gensequenzierung bestätigt die Diagnose M. Gaucher. Ein früheres Röntgenbild des Knies hatte bereits Erlenmeyerkolben-Deformationen gezeigt, die jedoch übersehen wurden – neben Fatigue und Blutungen in dieser Kasuistik ein wichtiger Hinweis auf M. Gaucher.

# Ein HPV-Screening für Indonesien

Projekt IndoCerCa will Früherkennungsmaßnahmen gegen Gebärmutterhalskrebs etablieren

► Medical-Tribune-Bericht

**HANNOVER.** In Indonesien gibt es nur begrenzten Zugang zu medizinischen Versorgungsstrukturen. Umso wichtiger ist es, Patient:innen zu selektieren, die eine Therapie in spezialisierten Zentren benötigen. Ein internationales Projekt der GLOHRA setzt hier an: Es zielt darauf ab, Früherkennungsmaßnahmen gegen Gebärmutterhalskrebs zu etablieren. Ein wichtiger Teil ist eine Studie mit 2.000 Frauen, in der die Kolleg:innen verschiedene Systeme zur HPV-Testung miteinander vergleichen.

Gebärmutterhalskrebs ist weltweit die vierthäufigste Krebsart bei Frauen – und einer der wenigen Tumoren, der sich durch geeignete Präventionsstrategien verhindern lässt. In Indonesien betreffen etwa 17 % aller Krebsfälle bei Frauen diese Tumorentität. Die Weltgesundheitsorganisation hat sich zum Ziel gesetzt, 70 % der Frauen weltweit eine Früherkennungsuntersuchung anzubieten. Gerade in Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen wie Indonesien gestaltet sich die Umsetzung aber noch schwierig.

„Vor rund vier Jahren startete IndoCerCa, eines der ersten Projekte, das durch die Deutsche Allianz für Forschung zur Globalen Gesundheit (GLOHRA) gefördert wird“, berichtet Prof. Dr. JÖRG HAIER, Geschäftsführer des Comprehensive Cancer Center (CCC) der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), der das Projekt koordiniert. Die GLOHRA setzt sich für den Ausbau der standort- und disziplinübergreifenden Zusammenarbeit und die wissenschaftliche Nachwuchsförderung im Bereich der globalen Gesundheit ein. IndoCerCa zielt darauf ab, Strategien zur Früherkennung bzw. Verhinderung von Gebärmutterhalskrebs in der Provinz Yogyakarta als Pilotregion für Indonesien zu etablieren. Die Kolleg:innen untersuchen im Rahmen von IndoCerCa vor Ort die Einsetzbarkeit von HPV-Selbsttests, deren mögliche Implementierungsbarrieren und wichtige Aspekte wie die spezifische Akzeptanz und der Zugang zur Versorgung bei der geplanten nationalen Einführung dieser Methode. Das Projekt wird für zwei Jahre durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

## Studie zu vier HPV-Testsystemen

Den zentralen Teil bildet eine klinische Studie mit 2.000 Frauen, in der zwei verschiedene Techniken zu HPV-Selbsttests verglichen werden – zum einen ein urinbasierter Test, zum anderen ein Abstrich. Insgesamt prüfen die Forschenden vier verschiedene Systeme hinsichtlich

Akzeptanz und Durchführbarkeit gegeneinander. Die Systeme werden weltweit angeboten, stehen aber gerade in Indonesien nur eingeschränkt zur Verfügung. „Die Proben können die Frauen selbst zu Hause entnehmen“, erläutert Prof. Haier.

*Zweimal im Jahr für eine Woche vor Ort*

Neben dem eigentlichen Testsystem erhalten die Teilnehmerinnen Informationsmaterial und einen Akzeptanzfragebogen, zusätzlich werden Hebammen und Gynäkolog:innen geschult. Nach der Entnahme gehen die Proben an ein Labor, das die entsprechenden PCR-Tests durchführt. „Die Hersteller unterstützen uns hierbei sehr und wir erhalten die Tests zu sehr günstigen Konditionen“, sagt Prof. Haier. Die Ergebnisse werden den Frauen von ihren Primärversorger:innen mitgeteilt. Im Falle eines positiven Tests erfolgt eine Behandlung in einer zentralen Einrichtung entsprechend der nationalen Richtlinien.

## Kulturelle und strukturelle Herausforderungen

Prof. Haier selbst ist zweimal im Jahr für eine knappe Woche vor Ort. „Wir leiten die indonesischen Kolleg:innen von der wissenschaftlichen Seite an und kombinieren verschiedene Lehrtätigkeiten mit der Organisation des Projekts“, erläutert er. Im Hannoveraner Team arbeitet eine indonesische Kollegin, die unter anderem bei der Kommunikation und Kulturadaption unterstützt. „Die Indonesier:innen sind generell gegenüber Deutschland sehr positiv gestimmt“, sagt Prof. Haier. „Uns



Folgende Ziele sollen mit dem IndoCerCa-Projekt erreicht werden:

1. Design und Evaluation einer wünschenswerten und praktikablen Form eines populationsbezogenen HPV-Screenings in Zusammenarbeit mit Stakeholdern, politischen Entscheidungsträgern und Herstellern
2. Ursachenanalyse zur Akzeptanz des HPV-Screenings im kommunalen und klinischen Gesundheitswesen in der Detektion von Gebärmutterhalskrebs
3. Implementierung eines Lehrkonzeptes für die Anleitung des HPV-Screenings in der kommunalen Gesundheitsfürsorge
4. Ermittlung des Kenntnisstands, Verhaltensweisen und Präferenzen für alternative Screening-Strategien in der Bevölkerung

5. Identifizierung möglicher Ansätze für die Übertragung der Forschungsergebnisse in einen Ansatz für das gesamte Land

Ein Folgeprojekt, das zwei Regionen in Indonesien einbeziehen soll, ist bereits in Planung. „Wir hoffen, dass wir auch hierfür eine Förderung bekommen“, sagt Prof. Haier. Das Team hat darüber hinaus Zugriff auf die landesweiten Krankenkassendaten – demnach ist es möglich, Schlussfolgerungen über die Versorgung im gesamten Land zu ziehen.

Weitere Informationen Sie online unter:

[bit.ly/Indonesien\\_HPV-Screening](https://bit.ly/Indonesien_HPV-Screening)

kommt zugute, dass wir nicht mit fertigen Lösungen kommen, sondern einen ‚Werkzeugkasten‘ präsentieren, wie man Dinge vor Ort unter den dortigen Bedingungen regeln kann. Wir unterstützen den Aufbau von Strukturen und bieten keine Copy-und-Paste-Lösung – und das wird sehr positiv aufgenommen.“

Als größte Herausforderung sieht Prof. Haier die Finanzierbarkeit bei einem landesweiten Einsatz dieser modernen Technologien. So gebe es in Indonesien zwar eine staatliche Versicherung, allerdings seien deren finanzielle Ressourcen und damit das Leistungsspektrum begrenzt. „Wir dürfen daher nur das anbieten, was hinterher für die Gesamtbevölkerung finanzierbar bleibt.“ Darüber hinaus sei der Zugang zu den diagnostischen Möglichkeiten eingeschränkt, denn: „Indonesien weist ein sehr heterogenes Bevölkerungsprofil zwischen der Metropolregion Jakarta und den 17.000 Inseln mit mangelhafter Infrastruktur auf.“ Im ganzen Land gebe es zudem nur ca. 5.000 Gynäkolog:innen. Eine weitere Herausforderung: „Gebär-

mutterhalskrebs betrifft das Reproduktionssystem der Frau, was im muslimischen Kontext mit gewissen Vorbehalten verbunden ist.“, so Prof. Haier. Die Herangehensweise in Indonesien sei im Vergleich zu anderen muslimischen Ländern zwar sehr offen, allerdings gebe es Bevölkerungsgruppen, die mit diesem Thema ein Problem hätten.

## Aufklärung spielt eine zentrale Rolle

Umso wichtiger ist eine umfassende Aufklärung. Um diese zu gewährleisten, gibt es begleitend zur Studie ein Booster-Projekt mit Kommunikationsschwerpunkt, das die verschiedenen Zielgruppen mit der neuen Technologie vertraut machen soll und zusätzlich vom Bundesministerium für Internationale Zusammenarbeit (BMZ) gefördert wird. „Die Zielgruppen umfassen zum einen die Frauen selbst, zum anderen aber auch das soziale Umfeld, speziell die Männer, sowie die Hebammen“, berichtet MAIKE ISFORT, Koordinatorin Wissenschaftskommunikation im CCC der MHH. Das Kommunikationskonzept ist speziell auf indonesische Krebskompetenzbarrieren ausgelegt und soll die geplante nationale Einführung des Selbstproben-Screening-Ansatzes für Gebärmutterhalskrebs begleiten.

„Wir haben vor Ort, in Zusammenarbeit mit der Kooperations-

Gynäkolog:innenschulung für die Durchführung der Kolposkopie nach Screening. Vorne mittig, v.l. Prof. Jörg Haier (Geschäftsführer CCC), Prof. Peter Hillemanns (Direktor des CCC und der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MHH) und Projektkollegin Dr. Supriyatningsih Wenang (Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, Universität Muhammadiyah Yogyakarta).

Foto: Projektteam IndoCerCa

universität, fünf Informationsfilme gedreht. Darin wird erläutert, was Gebärmutterhalskrebs ist, welche Screeningmöglichkeiten in Indonesien bisher existieren und welche Vor- und Nachteile ein Screening bietet. Ein Video geht speziell auf den HPV-Selbsttest ein und mit einem weiteren möchten wir das soziale Umfeld abholen“ erläutert Isfort. In Letzterem wird unter anderem erklärt, dass es keine religiösen Gründe gibt, nicht am Screening teilzunehmen. Unterstützung bekam das Projektteam unter anderem von einem Imam und von Dorfvorsteher:innen, die den Menschen in ihrer Sprache die Wichtigkeit des Screenings vermittelten. Das Projekt kam gut bei der indonesischen Bevölkerung an. „Ich habe sehr viel Offenheit erlebt und alle waren sehr engagiert und motiviert“, sagt Isfort. „Kultursensibel zu kommunizieren ist wichtig, vor allem bei diesem Thema. Aus dem Projekt nehmen wir ganz viel für unsere tägliche Arbeit mit.“

## So entstand die deutsch-indonesische Zusammenarbeit

Bereits seit 2013 gibt es ein deutsch-indonesisches Regierungsabkommen mit der Gesundheit der Bevölkerung als zentralem Thema. Durch die Deutsch-Indonesische Gesellschaft für Medizin entstand damals der Kontakt zwischen indonesischen und deutschen Onkolog:innen. Die Zusammenarbeit wurde immer weiter intensiviert – unter anderem auf die Bitte des Bundesministeriums für Gesundheit, das die Anfangsphase der Zusammenarbeit und verschiedene frühere Projekte finanziell unterstützte. Zunächst erfolgte eine Bestandsaufnahme, um zu evaluieren, welche gesundheitlichen Themen in Indonesien besonders wichtig sind. „Wir kamen dann auch intensiv mit politischen Entscheidungsträger:innen in Kontakt und es gab regelmäßige Treffen mit den jeweiligen Gesundheitsminister:innen und Staatssekretär:innen“, erläutert Prof. Haier.

*Größte Herausforderung ist die Finanzierbarkeit bei landesweitem Einsatz*

Seit 2015 gibt es in Indonesien eine zentrale staatliche Krankenversicherung, für die die deutschen Kolleg:innen beratend zur Seite standen. Dr. Miriam Sonnet

*„Wir kommen nicht mit fertigen Lösungen, sondern präsentieren einen Werkzeugkasten“*

Bei den Dreharbeiten: Maïke Isfort (2. v.l., Koordinatorin Wissenschaftskommunikation, CCC) mit Kollegin Boedi Andriani Ontowiryo (3. v.l., Koordinatorin Forschungs-Netzwerk, CCC) und dem indonesischen Filmteam.

Foto: Projektteam IndoCerCa

# INTER MEDICAL REPORT

## Chance für Patient:innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL

Erster CD20xCD3-T-Zell-aktivierender bispezifischer Antikörper zugelassen

Patient:innen mit rezidiviertem und/oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) werden in der Regel mit einer Hochdosis-Chemotherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation oder mit einer CAR-T-Zell-Therapie behandelt. Doch dieses Therapieregime ist für viele Betroffene nicht durchführbar. Neue Hoffnung stellt die Zulassung von Glofitamab, dem ersten für die Behandlung des DLBCL zugelassenen T-Zell-aktivierenden bispezifischen Antikörpers, dar. Die selbst bei stark vorbehandelten Betroffenen hochwirksame Therapie zeigt ein schnelles und lang anhaltendes Ansprechen über die zeitlich begrenzte Therapiedauer hinweg.<sup>1</sup>

Bis zum vergangenen Jahr erlitten 35-40 % der Patient:innen mit DLBCL nach der Erstlinienbehandlung ein Rezidiv oder reagierten refraktär auf ihre Therapie. Durch die Verbesserung der Standard-Erstlinientherapie durch Polatuzumab Vedotin + R-CHP werden zukünftig deutlich weniger Patient:innen ein Rezidiv erleiden müssen.<sup>2</sup> Trotzdem bleibt der Medical Need für den Anteil der Patient:innen, die dennoch ein Rezidiv entwickeln oder sich refraktär auf die Erstlinientherapie zeigen, hoch.<sup>2</sup> Hinzu kommt, dass rund 60 % der DLBCL-Betroffenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) infrage kommen, nach der Chemotherapie doch nicht transplantiert werden können oder kurz nach dem Eingriff einen Rückfall erleiden.<sup>1,3,4</sup> Aktuell gilt die chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie in der Drittlinie als effektivste weitere Behandlungsoption. Allerdings ist die Therapie nicht überall verfügbar. Insbesondere bei Patient:innen mit raschem Progress, bei denen eine Verzögerung des Therapiebeginns um Wochen bis hin zu Monaten inakzeptabel ist, hat sich der Einsatz von CAR-T-Zell-Therapien als Standard in der Praxis als schwierig erwiesen.<sup>5</sup> Die Prognose ist demnach schlecht und der Bedarf nach einer schnell einsetzbaren, wirkungsvollen und gut verträglichen Behandlung hoch.

### Neues Behandlungsmanagement untersucht

Um diesen Bedarf zu decken, wurde der bispezifische, humanisierte, monoklonale IgG1-Antikörper (AK) im Vollängen-Format Glofitamab

(Columvi®) hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit bei einem stark vorbehandelten Klientel untersucht. Das Besondere: Der AK bindet bivalent an CD20 auf B-Zellen und monovalent an CD3 auf T-Zellen. Mithilfe dieser einzigartigen 2:1-Bindungsstruktur können potentere anti-Tumoreffekte erzielt werden.<sup>6</sup> Die Zytotoxizität der bispezifischen Wirkstoffe resultiert aus der gleichzeitigen Bindung eines tumorassozierten Antigens und körpereigener T-Zellen, die eine T-Zell-Aktivierung mit Freisetzung zytotoxischer Substanzen wie Granzym B und Perforin auslösen.<sup>6,7</sup>

In die zulassungsrelevante Studie NP30179 der klinischen Phase I/II wurden 155 Patient:innen mit r/r DLBCL und mindestens zwei vorangegangenen Behandlungslinien eingeschlossen.<sup>1</sup> Zur Reduktion des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) wurden alle Teilnehmer:innen einmalig mit 1.000 mg Obinutuzumab zur Reduzierung der lymphoiden B-Zellen vorbehandelt.<sup>1</sup> Im Anschluss erhielten die Betroffenen den neuen AK als Monotherapie über insgesamt maximal zwölf Zyklen oder bis zum Fortschreiten

### Fazit

In der Studie NP30179\* konnte gezeigt werden, dass die Glofitamab-Behandlung von Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom bei 40 % der Betroffenen zu einem vollständigen Ansprechen führte. Die Wirkung trat früh ein und war dauerhaft. 7 von 10 der Patient:innen hielten es auch nach 18 Monaten noch vollständig aufrecht. Die Therapie wurde dabei gut vertragen und zeigte überwiegend niedriggradige CRS. Die Inzidenz dieses Klasseffekts konnte zudem mit Dexamethason reduziert werden. Damit konnten erstmals klinisch aussagekräftige Ergebnisse für den ersten zugelassenen bispezifischen AK im 2:1-Format bei Patient:innen mit r/r DLBCL beobachtet werden.

### Dauer des Komplettansprechens

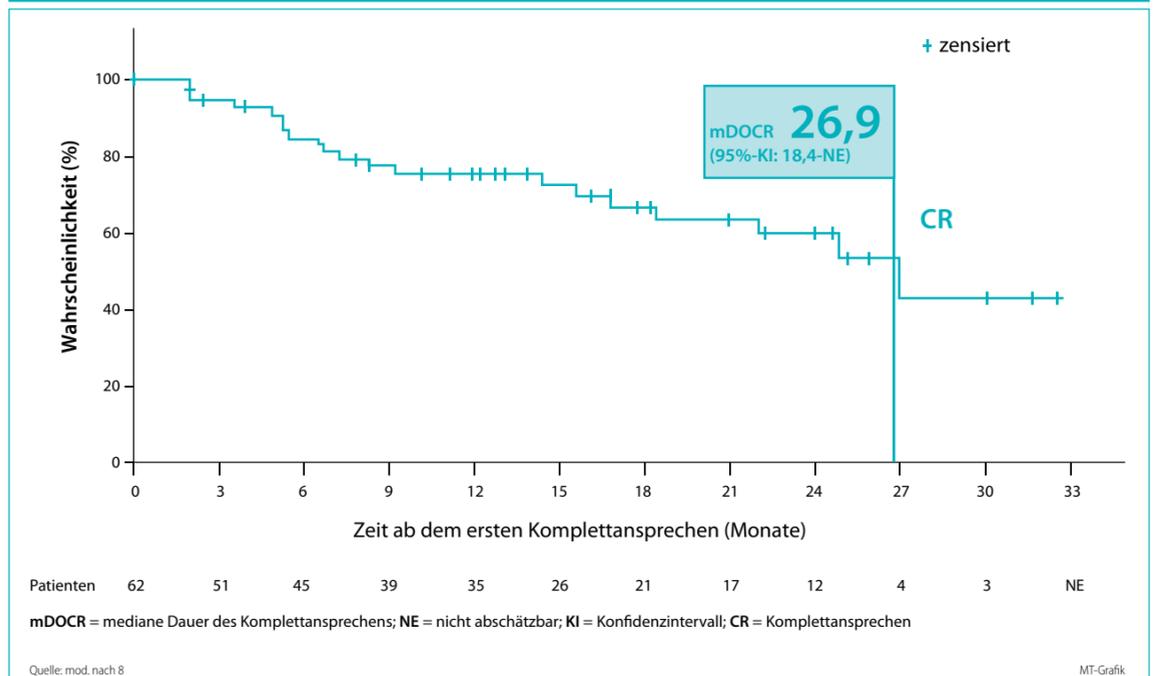


Abb.: Dauer des Komplettansprechens

der Erkrankung bzw. einer nicht beherrschbaren Toxizität. In Zyklus 1 wurden Step-up-Dosen von 2,5 mg und 10 mg, gefolgt von 30 mg an Tag eins der Zyklen zwei bis zwölf verabreicht. Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen gemäß der Beurteilung durch eine unabhängige Prüfungskommission. Weitere, wichtige sekundäre Endpunkte waren die Ansprechdauer, das progressionsfreie Überleben und die Sicherheit.<sup>1</sup>

### Hochwirksam, trotz starker Vorbehandlung

60 % der Betroffenen hatten bereits mindestens drei (bis zu sieben) Vortherapien erhalten – inklusive CAR-T-Zell-Therapie (33 % der Patient:innen) und ASCT (18 % der

Patient:innen). Entsprechend wiesen die meisten Patient:innen ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium (Ann-Arbor-Stadium III oder IV bei 75 %) auf. Die Studienpopulation war repräsentativ in Bezug auf Alter und Geschlecht für ein typisches DLBCL-Klientel und schloss auch sehr alte Patient:innen bis 90 Jahre ein.

Nach einem medianen Follow-up von 21,2 Monaten konnte bei 40 % der r/r DLBCL-Patient:innen ein komplettes Ansprechen beobachtet werden. Dieses konnte bei 7 von 10 Patient:innen über einen Zeitraum von 18 Monaten aufrechterhalten werden. Bei insgesamt 51,6 % der Betroffenen konnte zudem ein objektives Ansprechen erzielt werden. Die mediane Zeit bis zum vollständigen Ansprechen gemäß Beurteilung durch die unabhängige Prüfungskommission betrug 42 Tage. Im Median lag die Dauer eines Komplettansprechens bei über 2 Jahren (mDOCR 26,9 Monate; 95%-KI: 18,4-nicht erreicht).<sup>8</sup>

### Gutes und konsistentes Sicherheitsprofil

Das Therapiemanagement mit dem neuen T-Zell-aktivierenden bispezifischen AK wurde gut vertragen. Das gut handhabbare und konsistente Sicherheitsprofil führte nur zu geringen

Glofitamab-bedingten Therapieabbrüchen von 3,2%.<sup>9</sup> Am häufigsten trat ein CRS auf. Hierbei handelt es sich um einen Klasseffekt T-Zell-aktivierender Therapien, der unter BiTEs®, bispezifischen Antikörpern oder einer CAR-T-Zell-Therapie auftreten kann. Unter dem neuen AK Glofitamab war das CRS überwiegend niedriggradig, auf den ersten Zyklus beschränkt und zu 98 % reversibel. Unter einer Prämedikation mit Dexamethason wurde eine CRS-Rate über alle Grade von 48 % beobachtet. Der höchste CRS-Grad lag bei drei und ab der zweiten Gabe traten nur noch CRS-Ereignisse von Grad 1 auf. Unter einem beliebigen Glukokortikoid lag die CRS-Rate bei 68 %. Mithilfe des durchdachten Behandlungsplans, bestehend aus Vorbehandlung, Prämedikation und Step-up-Dosing laut FI, kann das CRS-Risiko minimiert werden.<sup>1</sup>

- Dickinson MJ et al. N Engl J Med 2022; 387: 2220-2231
- Tilly H et al. NEJM 2022; 386: 351-63
- Crump M et al. Blood 2017; 130(16): 1800-1808
- van Imhoff GW et al. J Clin Oncol 2017; 35: 544-551
- Barlett NL et al. N Engl J Med 2022; DOI: 10.1056/NEJMe2212732
- Bacac M et al. Clin Cancer Res 2018; 24: 4785-4797
- Dieckmann NM et al. J Cell Sci 2016; 129: 2: 2881-2886
- Falchi L et al. ASCO 2023, Abstract P7550
- Fachinformation Columvi®, aktueller Stand

\* Die offene Multizenterstudie NP30179 (n=155) der klinischen Phase I/II untersucht die Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik steigender Dosen von Glofitamab (RO7082859) als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab als Prämedikation bei Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem B-Zell-Lymphom.<sup>1</sup>

Columvi® 2,5 mg/10 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 grenzsch.drug\_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183 oder an das Paul-Ehrlich-Institut unter www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234.

**Wirkstoff:** Glofitamab. **Zusammensetzung:** 1 Durchstechflasche mit 2,5 ml bzw. 10 ml Konzentrat enthält 2,5 mg bzw. 10 mg Glofitamab in einer Konzentration von 1 mg/ml. Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Saccharose, Polysorbat 20 (E432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Obinutuzumab, oder einen der sonstigen Bestandteile. Bitte entnehmen Sie spezifische Gegenanzeigen für Obinutuzumab der Fachinformation. **Nebenwirkungen:** Virusinfektionen, Tumor Flare, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Kopfschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Ausschlag, Pyrexie, bakterielle Infektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sepsis, Infektionen der unteren Atemwege, Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Pilzinfektionen, Lymphopenie, febrile Neutropenie, Hyponatriämie, Tumorlysesyndrom, Verwirrheitszustand, Somnolenz, Tremor, gastrointestinale Blutung, Erbrechen, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Leberenzyme, Myelitis. **Warnhinweise:** Nicht schütteln. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juli 2023.

# Methylierte ctDNA als CRC-Rezidivmarker

Einfacher Test soll bei der Therapieentscheidung unterstützen

► Aus der Fachliteratur

**SHANGHAI. Patient:innen mit einem kolorektalen Karzinom, die vor, während oder nach der onkologischen Behandlung ctDNA mit bestimmten Methylierungsmarkern im Blut aufweisen, haben eine deutlich schlechtere Prognose als Erkrankte ohne diese Auffälligkeiten. Der Test könnte dabei helfen, Therapieentscheidungen hinsichtlich der Adjuvanz zu treffen.**

Trotz in kurativer Intention durchgeführter Therapien erleiden viele Menschen mit einem kolorektalen Karzinom (CRC) einen Rückfall. Da diese Rezidive häufig aus molekularen Tumorresiduen hervorgehen, untersuchten

Kolleg:innen um Dr. SHAOBO MO, Fudan University Shanghai Cancer Center, ob sich ein Progress anhand von Veränderungen der ctDNA im Plasma vorhersagen lässt.<sup>1</sup> Statt zeit- und kostenintensiver komplexer DNA-Sequenzierungsanalysen,

konzentrierte sich die Arbeitsgruppe dabei allerdings im Sinne eines pragmatischen Ansatzes auf sechs verschiedene epigenetische Marker als Rezidivindikatoren: Die Genloci sind bei CRC typischerweise hypermethyliert.

An der prospektiven Studie nahmen 299 Patient:innen im Durchschnittsalter von 60 Jahren mit einem R0-resezierten CRC im Stadium I–III teil. Vor und nach dem chirurgischen Eingriff sowie während und nach der adjuvanten Chemotherapie analysierten die Wissenschaftler:innen – in Dreimonats-Intervallen über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren – Blutproben auf die ctDNA-Methylierungsmarker. Sie werteten ein Ergebnis als positiv, wenn mindestens einer der sechs Genloci eine verstärkte Methylierung aufwies.

## Rückfallrisiko war um das 17-Fache erhöht

Präoperativ detektierten die Forschenden in rund 78 % der Fälle, einen Monat nach dem chirurgischen Eingriff dagegen nur noch bei 23 % der Patient:innen methylierte ctDNA. Ein solcher postoperativer Positivbefund korrelierte mit einem um mehr als 17-fach erhöhten Rückfallrisiko. Personen mit positivem ctDNA-Befund und/oder erhöhtem Carcinoembryonalen Antigen hatten ein um den Faktor 19 gesteigertes Rezidivrisiko.

## So könnte der ctDNA-Test in der Klinik umgesetzt werden

Die Forschenden schlagen die folgenden möglichen klinischen Anwendungen des ctDNA-Methylierungstests vor:

- Patient:innen mit positivem ctDNA-Befund einen Monat nach der Operation wird eine adjuvante Chemotherapie unabhängig vom Tumorstadium empfohlen.
- Für Personen mit negativem ctDNA-Ergebnis einen Monat nach dem Eingriff kommen möglicherweise Deeskalationsstrategien der adjuvanten Chemotherapie infrage.
- Eine Eskalation der adjuvanten Zytostatikabehandlung wiederum kann man in Betracht ziehen, wenn der ctDNA-Test nach der Adjuvanz dauerhaft positiv ausfällt.
- Im Falle von Erkrankten mit positivem ctDNA-Ergebnis während des Follow-ups sollten häufigere radiologische Untersuchungen in Betracht gezogen werden.

Ferner bestand ein starker Zusammenhang zwischen dem einen Monat nach der Operation erhobenen ctDNA-Status und der Prognose nach adjuvanter Chemotherapie. Teilnehmende, die nach der Zytostatikabehandlung methylierte ctDNA aufwies, hatten im Vergleich zu ctDNA-negativen Patient:innen ein signifikant kürzeres rezidivfreies Überleben (HR 13,8; 95%-KI 5,9–32,1). Die schlechteste Prognose (HR 68,8; 95%-KI 18,4–257,7) hatten diesbezüglich Personen, bei denen im gesamten Behandlungsverlauf un-

verändert methylierte ctDNA nachgewiesen worden war.

Dr. Dr. JUAN RUIZ-BAÑOBRE, Universität Santiago de Compostela, und Prof. Dr. AJAY GOEL, City of Hope Comprehensive Cancer Center, Duarte, halten die Bestimmung von molekularen Tumorresiduen mittels Flüssigbiopsie für eine vielversprechende Strategie zum Langzeitmonitoring von CRC-Patient:innen.<sup>2</sup> Sollten sich die Ergebnisse in randomisierten Studien bestätigen lassen, könnten beispielsweise je nach postoperativem ctDNA-Status Therapieeskalationen bzw. -deeskalationen vorgenommen werden, meinen sie.

Dr. Judith Lorenz

1. Mo S et al. JAMA Oncol 2023; 9: 770-778 doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0425

2. Ruiz-Bañobre J, Goel A. JAMA Oncol 2023; 9: 763-764; doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0329



Die Blutproben wurden jeweils im Abstand von drei Monaten über einen Zeitraum bis zu zwei Jahren genommen. Foto: ArtemisDiana – stock.adobe.com

Strategie für ein Langzeitmonitoring

# Weiterer CDK4/6-Inhibitor in Sicht?

Dalpiciclib in der Erstlinie des HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> Mammakarzinoms wirksam

► Aus der Fachliteratur

**PEKING.** Personen mit einem HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> fortgeschrittenen Brustkrebs, die trotz endokriner Therapie einen Tumorprogress erlitten haben, profitieren von einer Behandlung mit Dalpiciclib zusätzlich zu Fulvestrant. Die Daten einer aktuellen chinesischen Studie belegen nun die Effektivität des CDK4/6-Inhibitors auch in der Erstliniensituation.

Die Mehrzahl der HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> Mammakarzinome entwickelt trotz sequenzieller endokriner Therapie eine Resistenz. In diesem Fall stellen CDK4/6-Inhibitoren eine vielversprechende Möglichkeit dar. Dalpiciclib ist ein hochselektiver CDK4/6-Hemmer, der sich bei stark vorbehandelten Erkrankten bereits als wirksam und sicher erwiesen

hatte. Kolleginnen und Kollegen um Prof. Dr. PIN ZHANG vom National Cancer Center in Peking gingen nun der Frage nach, ob auch nicht vorbehandelte Brustkrebspatient:innen von der Substanz profitieren.

## Einsatz in Kombination mit Aromatasehemmer

An der randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie DAWNA-2 beteiligten sich 42 Kliniken in China. 456 prä- und postmenopausale Menschen im medianen Alter von 55 Jahren mit einem nicht vorbehandelten, HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom nahmen teil. Alle Patient:innen absolvierten eine endokrine Therapie mit einem Aromatasehemmer (Letrozol oder Anastrozol).

303 Teilnehmende nahmen zusätzlich Dalpiciclib oral ein, die



Zum Zeitpunkt der ersten geplanten Interimsanalyse, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21,6 Monaten, hatten 34 % der mit Dalpiciclib behandel-

ten Teilnehmer:innen und 54 % der Kontrollen eine Tumorprogression erlitten oder waren gestorben. Das mediane progressionsfreie Überleben – primärer Studienendpunkt – war mit 30,6 Monaten gegenüber 18,2 Monaten im Prüf-arm signifikant länger als unter Placebo (stratifizierte HR 0,51; 95%-KI 0,38–0,69). Prä-, peri- und postmenopausale Teilnehmende profitierten dabei gleichermaßen von dem CDK4/6-Inhibitor.

90 % vs. 12 % der Erkrankten aus Dalpiciclib- vs. Kontrollarm

erlitten dritt- oder viertgradige Nebenwirkungen, meist hämatologische Toxizitäten, schreiben die Wissenschaftler:innen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entwickelten 12 % vs. 7 %. In der Prüfgruppe verzeichneten die Forschenden ferner zwei möglicherweise therapieassoziierte Todesfälle unklarer Ursache.

## Studien auch in anderen Entitäten geplant

Angesichts dieser vielversprechenden Ergebnisse halten es die Studieninitiator:innen für möglich, dass sich Dalpiciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zukünftig als Standard-Erstlinientherapie des HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> fortgeschrittenen Mammakarzinoms – unabhängig vom Menopausenstatus – etablieren könnte. Auch in verschiedenen anderen Entitäten solle der CDK4/6-Inhibitor zukünftig getestet werden.

JL

Zhang P et al. Lancet Oncol 2023; 24: 646-657; doi: 10.1016/S1470-2045(23)00172-9

In Prä-, Peri- und Postmenopause gleich erfolgreich

# INTER MEDICAL REPORT

## Mutiger Einsatz für eine bessere Therapie hämatologischer Krebserkrankungen

Mit Innovationen von der Vision zur Realität

**Das angestrebte Ziel ist klar: Niemand sollte in Zukunft mehr an Krebs sterben müssen. Doch die Hürden sind hoch. Allein in der Hämatologie gibt es über 130 Arten von Blutkrebs und verwandten Erkrankungen.<sup>1</sup> Es besteht ein großer ungedeckter Bedarf in diesem anspruchsvollen Themengebiet – trotz großer Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie. AstraZeneca setzt sich dafür ein, diese Lücken zu schließen. Im Fokus stehen dabei die Patient:innen, deren Versorgung nicht allein die Krebserkrankung, sondern ebenso die Bedürfnisse der Betroffenen nachhaltig adressieren soll.**

So manche Innovation ist auf Basis einer Vision entstanden. AstraZeneca arbeitet mutig an der Vision, dass kein Mensch mehr an Krebs versterben soll. Um dieses ambitionierte Ziel zu erreichen, werden u.a. Perspektiven und Erkenntnisse der Patient:innen möglichst früh in Entwicklungsprozesse integriert. So können klinische Studien schnell und patient:innenrelevant aufgesetzt werden. Darüber hinaus wird das tiefe Verständnis von Blutkrebs mit der Stärke in der Onkologie solider Tumoren verknüpft, um die Entwicklung neuartiger bzw. verbesserter Therapien voranzutreiben.

### Eine hochwertige Versorgung im Blick

Bestehende Therapiestandards werden regelmäßig kritisch hinterfragt, um die Patient:innenversorgung kontinuierlich zu verbessern. Damit vielversprechende Programme den Betroffenen so früh wie mög-

lich zur Verfügung stehen, wird eine intelligente Risikobereitschaft in der Forschung gefördert. Zudem werden im Rahmen des offenen ESR-Programms (Externally Sponsored Scientific Research)

Forschungsvorhaben von externen Wissenschaftler:innen unterstützt. Die innovativen Partnerschaften verfolgen das Ziel, die Versorgung von über 35.000 Menschen, die deutschlandweit mit Blutkrebs leben, kontinuierlich zu verbessern.<sup>2</sup>

### Pipeline fokussiert auf zukunftsweisende Bereiche

In der onkologischen Forschung und Entwicklung fokussiert das Unternehmen auf sechs zukunftsweisende Bereiche: gegen Tumortreiber und -resistenzen gerichtete Wirkstoffe, Wirkstoffe, die an DNA-Reparaturmechanismen ansetzen, die Immunonkologie, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, die Zelltherapie und

epigenetische Wirkstoffe. In der Hämatologie umfasst das Entwicklungsprogramm aktuell mehr als 20 klinische Studien für verschiedene B-Zell-Neoplasien.<sup>3</sup> Darin gewinnen vor allem Kombinationstherapien zunehmend an Bedeutung. Acalabrutinib ist das beste Beispiel für die Möglichkeit, einen bisher ungedeckten medizinischen Bedarf durch Hinzunahme eines neuartigen Kombinationspartners zu füllen.<sup>4</sup>

### Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern

Aktuell wird in Zusammenarbeit mit der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) der Nutzen einer CLL-Therapie mit Acalabrutinib in der

Phase-II-Studie CLL-FRAIL bei einer sehr alten ( $\geq 80$  Jahre) und/oder gebrechlichen Studienpopulation untersucht, die nach aktueller Onkologia-Leitlinie mit Best Supportive Care behandelt werden würden.<sup>5,6</sup> In der ersten Interimsanalyse nach einer medianen Beobachtungszeit von acht Monaten traten keine unerwarteten Sicherheitssignale bei sehr alten und/oder gebrechlichen Patient:innen auf im Vergleich zu bereits vorliegenden Studiendaten.<sup>7</sup> Die Zwischenergebnisse der FRAIL-Studie unterstreichen das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil und deuten darauf hin, dass Acalabrutinib auch für die Patient:innen eine Therapieoption sein könnte, die aufgrund ihrer Gebrechlichkeit sonst schwierig zu behandeln sind.

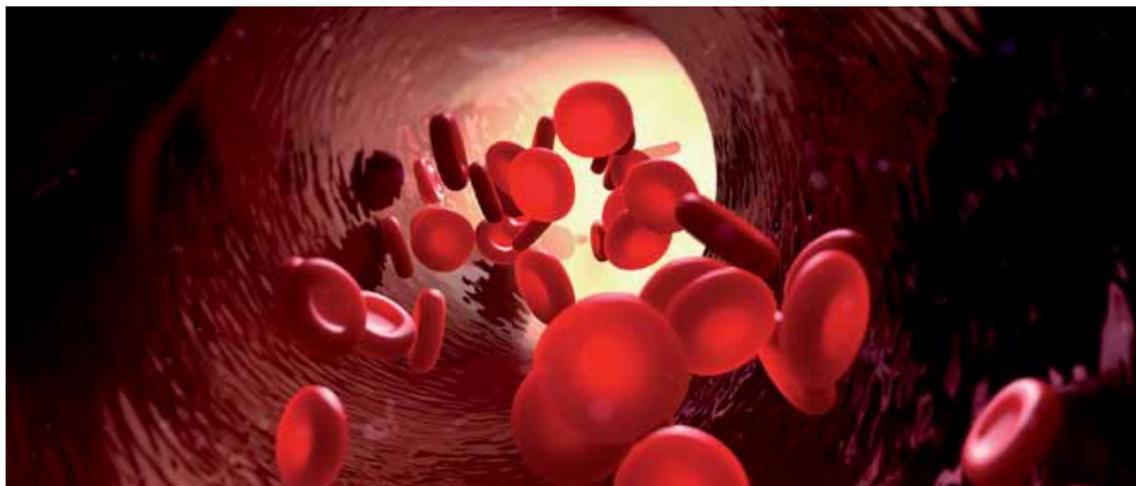


Abb.: Das Management hämatologischer Erkrankungen sollte neben der Remission auch die Lebensqualität der Betroffenen im Blick behalten. Foto: Design Cells/iStock

- 1 Research Briefing. Blood cancers and the Cancer Drugs Fund. Online verfügbar unter: <https://commonslibrary.parliament.uk/research-briefings/cdp-2016-0135/> (letzter Aufruf: Juni2023)
- 2 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/276-germany-fact-sheets.pdf> (letzter Zugriff: Juni2023)
- 3 <https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2022/q1-2022/Q1-2022-results-clinical-trials-appendix.pdf> (letzter Zugriff: Juni2023)
- 4 Fachinformation Acalabrutinib, aktueller Stand
- 5 <https://www.dcllsg.de/studie/ctl-frail> (letzter Zugriff: Juni2023)
- 6 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukemie-ctl/@guideline/html/index.html>
- 7 Simon F et al. EHA2023 Congress. P630

### Mehr Informationen

finden Sie auf „[onkologie-mit-mut.de](https://onkologie-mit-mut.de)“ über diesen QR-Code.



## Mit innovativen Konzepten Patient:innen in den Mittelpunkt rücken

Interview mit Dr. Florian Altenberend

**Herr Dr. Altenberend, die Hämatologie ist für AstraZeneca noch recht jung. Welche Ambitionen verfolgen Sie in diesem Therapiegebiet?** Dr. Altenberend: Wir stehen noch am Anfang unserer Hämatologie-Reise. Mit Acalabrutinib haben wir einen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) der zweiten Generation auf den Markt gebracht, der durch seine hohe Selektivität nicht nur eine Langzeitkontrolle der CLL ermöglicht, sondern auch durch eine verbesserte Verträglichkeit überzeugt. Denn betroffen sind in den allermeisten Fällen ältere Patient:innen, die einer verträglichen Behandlung bedürfen. Wir sind der festen Überzeugung, dass Acalabrutinib eine solche Therapie darstellt, die das Leben möglichst wenig einschränkt und dabei hochwirksam ist. Derartige Therapiekonzepte möchten wir auch in anderen Bereichen der Hämatologie



**Dr. Florian Altenberend**  
Head of Marketing & Sales Hematology  
Germany bei AstraZeneca  
Foto: AstraZeneca GmbH

entwickeln. Aufgrund der Breite und Tiefe unserer Pipeline können wir potenzielle Synergien zwischen unseren eigenen Molekülen erforschen und Kombinationen mit Standardtherapien prüfen.

**Wie engagiert sich AstraZeneca neben der Entwicklung von neuen Therapiekonzepten noch, um die Versorgung von hämatologischen Patient:innen zu verbessern?**

Dr. Altenberend: Wir haben einen starken Fokus auf das gesamte Behandlungsteam. Entsprechend neh-

men auch die Pflegekräfte einen großen Stellenwert ein. Denn: In der Onkologie und Hämatologie sind die Pflegenden sehr nah an den Patient:innen und für sie – neben den Ärzt:innen – sehr wichtige Anlaufstellen. Wir haben es uns zur Aufgabe gemacht, zusammen mit der bundesweit tätigen KOK, der Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkranknspflege, an der Weiterentwicklung der Qualität der pflegerischen Versorgung onkologischer und hämatologischer Patient:innen zu arbeiten. Die nationale Fortbildungsreihe TAKE CARE-Hämatologie ist hier eine von vielen Initiativen, die wir hierfür auf den Weg gebracht haben.

**Auf welchen Wegen erreichen Sie die Pflegekräfte?**

Dr. Altenberend: Wir sind mit dem gesamten Hämatologie-Team im

ständigen Austausch nicht nur mit Ärzt:innen, sondern ebenso mit den Pflegekräften in den einzelnen Praxen und Kliniken. Aktuell arbeiten wir AstraZeneca-weit über alle Therapiegebiete an einem großen On-

line-Portal für Pflegekräfte. Ziel ist die Gestaltung einer zentralen Anlaufstelle, einer Wissensdatenbank, einem Forum – in Zusammenarbeit mit der KOK und anderen Pflegekräften.

### Neue Website für onkologische Pflegekräfte

AstraZeneca hat eine neue Website speziell für MFA und Pflegekräfte im onkologischen Bereich entwickelt. Unter [www.therapie-begleiten.de](http://www.therapie-begleiten.de) gibt es u.a. Informationen zu folgenden Themen:

- Therapiebegleitung von Krebspatient:innen
- Indikationen und moderne Therapien in der Onkologie
- Weiterbildungen für MFA und onkologische Pflegekräfte
- Fachwissen, Neuigkeiten und Eventkalender

Die Plattform bietet so eine zentrale Anlaufstelle für Pflegekräfte in der Onkologie. Nach einer kostenlosen Registrierung können die Mitglieder in einem geschützten Raum von weiteren Inhalten profitieren und z. B. Artikel und Informationen zu Fortbildungsveranstaltungen einsehen und abspeichern sowie Materialien zu Indikationen oder zur Weitergabe an Patient:innen herunterladen.



**Lernen Sie über den QR-Code die neue Website für MFA und Pflegekräfte kennen!**

# Zweitlinie mit Ruxolitinib früh einleiten

JAK-Inhibitor für akute und schwere Graft-versus-Host-Erkrankung zugelassen

► Satellitensymposium – Novartis

**PARIS. Spricht eine GvHD nicht oder unzureichend auf Kortikosteroide und andere systemische Therapien an, bietet nun Ruxolitinib eine Option. Ein Experte und eine Expertin erläutern, wie Steroidrefraktarität bei akuter und chronischer Form früh erkannt und bekämpft werden kann.**

Jede zweite Person entwickelt nach allogener Stammzelltransplantation (alloSCT) eine GvHD. Sie ist für etwa 20 % der Todesfälle nach der Transplantation verantwortlich, sagte Prof. Dr. JOSÉ ANTONIO PÉREZ-SIMÓN von der Universität Sevilla. Systemische Kortikosteroide seien der Standard in der Erstlinie, doch werden 50 % refraktär oder bleiben steroidabhängig (SR/D). In diesem Fall sei eine zusätzliche Behandlung erforderlich, da Steroidrefraktarität die Mortalitätsrate verdoppelt und die Lebensqualität deutlich einschränkt.

Erkrankte mit SR/D akuter GvHD könnten schon drei Tage nach Start der Erstlinie erkannt und einer

Zweitlinie zugeführt werden, so der spanische Hämatonkologe weiter. „Eine frühe und geeignete Zweitlinientherapie mit Ruxolitinib kann zu besseren Ergebnissen einschließlich einer verbesserten Lebensqualität, einem längeren Überleben ohne Therapieversagen und der Einsparung von Steroiden führen.“

**Bei 50% der Patient:innen wird Steroiddosis reduziert**

In der REACH2-Studie hatte Ruxolitinib (Jakavi®) im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie (BAT) den primären Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR) in klinisch relevantem Ausmaß verbessert (62,3 % vs. 39,4 %; Odds Ratio 2,64;  $p < 0,001$ ).

Inadäquates Ansprechen auf Steroide sei auch im Falle der chronischen GvHD, die bis zu 70 % der Transplantierten betrifft und oft erst nach Monaten auftritt, ein großes Problem, betonte Prof. Dr. NADA



HAMAD von der University of New South Wales in Sydney. In diesen Fällen solle ihr zufolge zügig eine Zweitlinientherapie mit Ruxolitinib eingeleitet werden:

- Krankheitsprogress trotz Prednison-Gabe (1 mg/kgKG/Tag) über zwei Wochen,

- stabile Erkrankung nach vier bis sechs Wochen Prednison ( $\geq 0,5$  mg/kgKG/Tag) oder
- wenn zwei Versuche gescheitert sind, Prednison auf  $< 0,25$  mg/kgKG/Tag zu reduzieren.

Die REACH3-Studie habe demonstriert, dass Ruxolitinib die ORR ver-

glichen mit BAT deutlich verbessere, gut vertragen werde und eine Reduktion der Steroiddosis bei  $> 50$  % der Erkrankten erlaube. **cs**

Satellitensymposium „How I treat steroid-dependent/-refractory GvHD: Expert perspectives on optimizing clinical outcomes“ anlässlich des 49. EBMT-Meetings; Veranstalter: Novartis

*Drei Tage nach Start der Erstlinie lässt sich eine akute GvHD erkennen*

## Konditionierung für Ältere mit MDS oder AML

Treosulfan/Fludarabin als Standard vor allo-SCT

► Medscape-Symposium – Medac

PARIS. Die allogene Stammzelltransplantation (allo-SCT) bleibt eine der effektivsten Optionen für die meisten Menschen mit AML, die ein Standard- oder hohes Risiko aufweisen. Für die Konditionierung vor einer allo-SCT stehen verschiedene Regime zur Verfügung, die sich sowohl in ihrer Intensität als auch in ihrer Toxizität unterscheiden. Eine mögliche Kombination, die sich auch für Ältere und solche mit relevanten Komorbiditäten eignet, ist Treosulfan (Trecondi®) plus Fludarabin.

In einer Phase-3-Studie wurde das Regime gegen Busulfan/Fludarabin geprüft, berichtete Prof. Dr. MATTHIAS STELLJES, Knochenmarktransplantationszentrum, Universitätsklinikum Münster. Eingeschlossen waren Erkrankte mit AML in kompletter Remission oder Personen mit MDS. Es handelte sich dabei um ältere Patient:innen zwischen 50 und 70 Jahren oder Jüngere mit relevanten Komorbiditäten. Unter Treosulfan/Fludarabin verlängerte sich das ereignisfreie Überleben

gegenüber der Kontrolle. Die Rezidivraten waren ähnlich, die nicht-rezidivbedingte Mortalität fiel unter Busulfan/Fludarabin höher aus.

**„Aktive Erkrankung nicht länger Kontraindikation“**

Damit sei Treosulfan/Fludarabin eine neue Standardoption zur Konditionierung vor einer allo-SCT bei älteren Erkrankten mit AML/MDS oder jüngeren Personen mit relevanten Komorbiditäten. Die OS-Raten nach zwei Jahren von mehr als 70 % in dieser Gruppe würden die allo-SCT als hoch effektive Postremissionstherapie stützen, so Prof. Stelljes. Zudem sei eine aktive Erkrankung nicht länger eine Kontraindikation für eine allo-SCT. Die Konditionierung sei aber nur ein Teil im Behandlungskonzept der allo-SCT. Wichtig sei auch eine Immunsuppression nach der Transplantation, Erhaltung sowie präemptive Interventionen gegen ein drohendes Rezidiv. **ms**

Medscape-Symposium „Optimizing Conditioning Regimens and Advancing Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplantation Practice“; Veranstalter: Medac

## Bei Knochenmetastasen auch in den Mund schauen

Vor Osteoprotektion Zahnstatus prüfen

► Fachpresse-Mediadialog – Amgen

MÜNCHEN. Vor allem Mamma- und Prostatakrebs streut in die Knochen, erklärte Prof. Dr. INGO DIEL, Praxisklinik am Rosengarten, Mannheim. Die Folgen können sehr belastende Schmerzen, Frakturen und neurologische Defizite sein. Diese skelettalen Komplikationen (SRE) treten v.a. beim Mammakarzinom mit Knochenmetastasen bereits früh auf. Zudem kommt es meist mehr als nur zu einer SRE. Wie Prof. Diel betonte, verkürzen SRE das Gesamtüberleben, beeinträchtigen die Lebensqualität, verlängern stationäre Aufenthalte und erhöhen die Kosten im Gesundheitswesen.

**Prävention bei Prostata- oder Lungenkrebs verbessern**

In der osteoprotektiven Therapie zur Verhinderung von SRE bei Knochenmetastasen kommt laut Prof. Diel bevorzugt Denosumab (XGEVA®) zum Einsatz. Der RANK-Ligand-Inhibitor verlängerte in der zulassungsrelevanten Studie im Vergleich zu Zoledronsäure die mediane Zeit bis zur ersten SRE signifikant um 8,2 Monate ( $p < 0,0001$ ). In Leit-

linien wird empfohlen, die Osteoprotektion mit Auftreten von Knochenmetastasen zu starten und bis in die palliative Situation fortzuführen.

Die Versorgung mit osteoprotektiven Wirkstoffen ist bei Brustkrebs-Patient:innen mit 95,8 % in Deutschland bereits sehr gut angekommen. Von denen mit Prostatakarzinom und Knochenmetastasen erhalten hingegen 15,7 % und bei Lungentumoren sogar 25,1 % bislang keinen Knochenschutz. Hier sieht Prof. Diel Verbesserungsbedarf.

Da unter der hoch dosierten osteoprotektiven Therapie ein erhöhtes Risiko für Kieferosteonekrosen besteht, sollte vor deren Beginn der Zahnstatus erhoben und eine Sanierung bestehender sowie eine Vermeidung zukünftiger Keimeintrittspforten in der Mundhöhle erfolgen. Zudem sei es wichtig, die Behandelten zu einer überdurchschnittlichen Mundhygiene zu motivieren, lautete die Empfehlung von Prof. Dr. DOROTHEA WECKERMANN, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Augsburg. **pe**

Fachpresse-Mediadialog „Osteonkologie 2023: Highlights der Mai-Knochensummits“; Veranstalter: Amgen

### KURZ & KNAPP

#### Wenn Chemo versagt

► Pressemitteilung – Bristol Myers Squibb

Für Erwachsene mit DLBCL, hochmalignem B-Zell-Lymphom, primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom und follikulärem Lymphom Grad 3B wurde Lisocabtagen-Maraleucel (Breyanzi®) zugelassen. Voraussetzung: Innerhalb von einem Jahr nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie muss die Erkrankung rezidiert oder gegen diese Behandlung refraktär geworden sein.

#### Biosmililar für PNH

► Pressemitteilung – Samsung Bioepis

Die Europäische Kommission hat das Biosimilar Eculizumab (EPYSQLI™) für die Therapie von Erwachsenen und Kindern mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) zugelassen. Die Entscheidung basiert auf den Daten einer doppelblinden Phase-3-Studie, in der Eculizumab eine gleiche Wirksamkeit wie das Referenzprodukt Soliris erzielte.

# INTER MEDICAL REPORT

## CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie des r/r LBCL

ZUMA-7 demonstriert signifikante Vorteile beim Gesamtüberleben gegenüber Standard of Care

Bei der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden neue Daten zum Gesamtüberleben der Phase-3-Studie ZUMA-7 präsentiert. Sie zeigen: Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) kann bei erwachsenen Patient:innen mit einem rezidierten/refraktären großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r LBCL) in der Zweitlinie das Sterberisiko im Vergleich zur aktuellen Standardbehandlung signifikant senken.<sup>1</sup>

ZUMA-7 ist eine laufende, offene, multizentrische Phase-3-Studie mit 359 Patient:innen in 77 Zentren (USA, Australien, Kanada, Europa und Israel). Sie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit einer einmaligen Axi-Cel-Infusion im Vergleich zum derzeitigen Standard of Care (SOC)\* in der Zweitlinie bei erwachsenen

Patient:innen mit einem LBCL, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinientherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.<sup>2</sup> Primärer Endpunkt ist das ereignisfreie Überleben (EFS). Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehört u. a. das Gesamtüberleben (overall survival, OS).<sup>2</sup>

### Primärer Endpunkt erreicht

ZUMA-7 erreichte ihren primären Endpunkt und demonstrierte eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung durch Axi-Cel (Yescarta®) im Vergleich zum bishe-

rigen Zweitlinien-SOC: Nach einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten zeigte sich ein mehr als 4-fach verlängertes medianes EFS von 8,3 Monaten unter Axi-Cel vs. 2 Monaten unter SOC (Hazard Ratio [HR]: 0,4; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,31–0,51; p < 0,0001). Nach 24 Monaten lag die EFS-Rate unter Axi-Cel bei 40,5 % gegenüber 16,3 % unter SOC, was einer Verbesserung um etwa das 2,5-fache entspricht.<sup>3</sup>

### Signifikant längeres OS für Axi-Cel vs. SOC

Gemäß Protokoll wurde die primäre Analyse (Intention-to-treat) des OS, fünf Jahre nachdem der erste Studienteilnehmende randomisiert wurde, durchgeführt. Diese auf dem ASCO 2023 vorgestellte Auswertung nach einem medianen Follow-up von 47,2 Monaten ergab: Die Einmalbehandlung mit Axi-Cel resultierte in einem signifikant längeren OS als die Behandlung mit dem SOC (HR: 0,73; 95%-KI: 0,54–0,98; stratifizierter Log-Rank-p-Wert = 0,03). Das Sterberisiko reduzierte sich entsprechend um 27 %.<sup>1</sup>

Das geschätzte Gesamtüberleben nach vier Jahren betrug 54,6 % unter Axi-Cel und 46 % unter SOC. Das mediane OS wurde unter Axi-Cel noch nicht erreicht, unter der Standardtherapie betrug es 31,1 Monate. Von dem verbesserten OS unter

Axi-Cel vs. SOC profitierten alle präspezifizierten Subgruppen\*\*.<sup>1,4</sup>

Bei der Bewertung der Überlegenheit von Axi-Cel gegenüber dem SOC-Arm ist zu berücksichtigen, dass mehr als die Hälfte (57 %) der Patient:innen im SOC-Arm aufgrund einer Progression oder eines Nichtansprechens eine zelluläre Immunchemotherapie außerhalb des Protokolls erhielten. Die Mehrheit dieser Patient:innen (78 %) erhielt Axi-Cel.<sup>1</sup>

Das durch den Prüfarzt/die Prüfärztin erhobene progressionsfreie Überleben (PFS) bestätigte den Vorteil von Axi-Cel vs. SOC: Das mediane PFS unter Axi-Cel betrug 14,7 Monate (95%-KI: 5,4–43,5) im Vergleich zu 3,7 Monaten (95%-KI: 2,9–5,3) unter SOC (HR: 0,51; 95%-KI: 0,38–0,67). Die geschätzten PFS-Raten nach vier Jahren lagen bei 41,8 % vs. 24,4 %.<sup>1</sup> Seit der primären EFS-Analyse sind unter Axi-Cel keine weiteren CRS- oder neurologischen Ereignisse aufgetreten.<sup>1</sup>

\* Definiert als 2 bis 3 Zyklen einer Standard-Chemioimmuntherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und einer allogenen Stammzelltransplantation (HDT-ASZT) bei Patient:innen mit Ansprechen der Erkrankung.

\*\* Darunter Patient:innen im Alter von ≥ 65 Jahren, mit Hochrisikokonstellationen wie frühem Rezidiv und primär refraktärer Erkrankung, hohem altersadjustiertem International Prognostic Index Score in der Zweitlinie oder hochgradigen B-Zell-Lymphomen (darunter Lymphome mit Doppelpopulationsstatus).

### Gesamtüberleben unter Axi-Cel vs. SOC

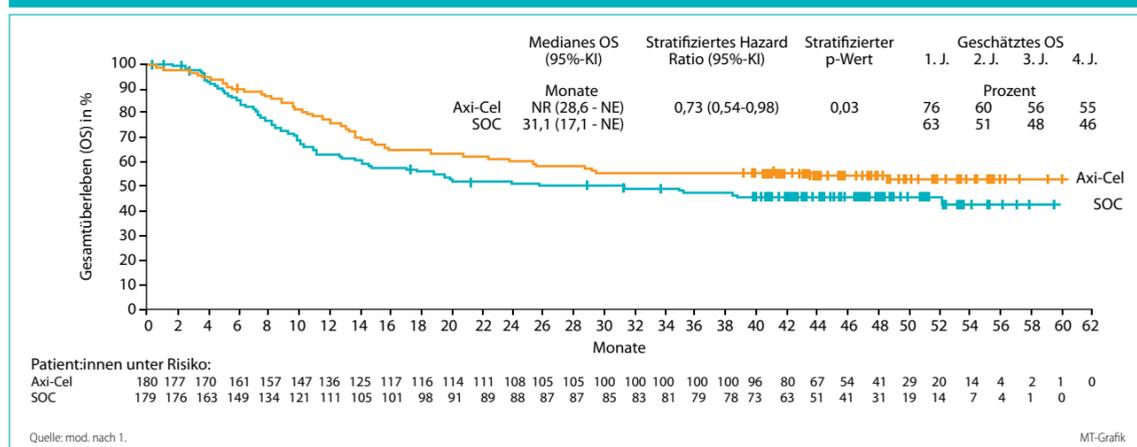


Abb.: ZUMA-7: Signifikant längeres Gesamtüberleben unter Axi-Cel vs. SOC.<sup>1</sup> Dargestellt sind Kaplan-Meier-Schätzungen des OS der Patient:innen, denen randomisiert Axi-Cel oder der SOC verabreicht wurde. Bei einem medianen Follow-up von 47,2 Monaten wurden bei 82 Patient:innen in der Axi-Cel-Gruppe bzw. 95 in der SOC-Gruppe Todesfälle berichtet.

## Paradigmenwechsel in der Zweitlinie des r/r LBCL

S3-Leitlinie: CAR-T-Zellen als neuer Standard bei HD-fähigen Patient:innen mit primär refraktärer Erkrankung oder Frührezidiv

Fast 30 Jahre lang war für die Zweitlinientherapie des LBCL mit kurativer Absicht eine mehrstufige platinbasierte Chemotherapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASZT) der Standard. Allerdings kommt nur etwa die Hälfte der Betroffenen für diesen Therapieansatz infrage, von denen letztendlich etwa 20 % geheilt werden. Patient:innen, bei denen eine HDT-ASZT nicht möglich ist, haben mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 4,4 Monaten eine schlechte Prognose.<sup>1</sup>

### Neuer Standard in der Zweitlinie

Mehrere randomisierte Studien haben den bisherigen SOC herausgefordert und die Situation bei primär progredienten/früh rezidierten HD-fähigen Patient:innen verändert: Die im Oktober 2022 publizierte S3-Leitlinie sieht für dieses Kollektiv nun eine gegen CD19 gerichtete

CAR-T-Zelltherapie wie Axi-Cel vor.<sup>5</sup> Basis der Empfehlung (Grad B) waren u. a. die positiven Ergebnisse der ZUMA-7-Studie, die eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des EFS und der Ansprechrate mit Axi-Cel im Vergleich zum bisherigen Zweitlinienstandard demonstrierte.<sup>1,2,3</sup>

Von den Vorteilen der CAR-T-Zelltherapie können dabei mehr Patient:innen profitieren als vom SOC: In ZUMA-7 konnten von den 180 auf die CAR-T-Zelltherapie randomisierten Teilnehmenden 170 (94 %) mit Axi-Cel behandelt werden. Unter den 179 für eine SOC-Behandlung randomisierten Patient:innen konnte nur bei 64 (36 %) eine HDT-ASZT durchgeführt werden.<sup>2</sup>

Auf der Basis der ZUMA-7-Daten wurde auch die EU-Zulassungserweiterung im Oktober 2022 erteilt: Axi-Cel kann jetzt eingesetzt werden zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit LBCL und

hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemioimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.<sup>3</sup> Bereits seit 2018 kann Axi-Cel angewendet werden bei erwachsenen Patient:innen mit r/r LBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.<sup>3</sup>

### Sicherheitsprofil von Axi-Cel

In ZUMA-7 war das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil der CAR-T-Zelltherapie in Übereinstimmung mit früheren Studien.<sup>1,2,6</sup> Die bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS; 92 %), Enzephalopathie (49 %) und Infektionen (45 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 54 % der Patient:innen auf. Die häufigsten (≥ 5 %) schwerwiegenden Nebenwirkungen waren u. a. CRS (17 %), Enzephalopathie (16 %), Infektionen mit nicht-spe-

zifizierten Erregern (8 %), Fieber (6 %) und Virusinfektion (5 %). Die häufigsten (≥ 5 %) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen ≥ Grad 3 waren u. a. Enzephalopathie (19 %), Infektionen mit nicht-spezifischen Erregern (8 %), CRS (6 %) und bakterielle Infektion (5 %). Zu den häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen ≥ Grad 3 gehörten Lymphopenie (99 %), Leukopenie (95 %), Neutropenie (94 %), Anämie (41 %) und Thrombozytopenie (26 %).<sup>3</sup>

- Westin JR et al. N Engl J Med 2023; published ahead of print 05.07.2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2301665
- Locke FL et al. N Engl J Med 2022; 386(7): 640–654
- Fachinformation Yescarta®, Stand: Oktober 2022
- Westin JR et al. Abstract #LBA107, ASCO 2023
- S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient:innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten“; Langversion 1.0 – Oktober 2022 AWMF-Registernummer: 018/0380L
- Neelapu SS et al. N Engl J Med 2017; 377(26): 2531–2544

Mehr Informationen finden Sie auf „wohw – Der Wissenskanal Onko- & Hämatologie“ von Gilead Sciences über diesen QR-Code.



### Fazitkasten

- Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) ist die erste und bisher einzige Behandlung in nahezu 30 Jahren, die eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Standardtherapie in der Zweitlinientherapie des r/r LBCL in einem kurativen Setting demonstrieren konnte.
- Die ZUMA-7-Daten sprechen dafür, Axi-Cel frühzeitig einzusetzen, sobald Patient:innen nicht mehr auf die Erstlinientherapie ansprechen oder ein Frührezidiv auftritt. Dieses Vorgehen ist mit der Empfehlung der Leitlinie konform.<sup>5</sup>

# HR<sup>+</sup> Mamma-Ca kurativ behandeln

## Abemaciclib/ET verlängert invasiv krankheitsfreies Überleben

» Pressegespräch – Lilly

**BAD HOMBURG.** Von den drei verfügbaren CDK4/6-Hemmern konnte bisher nur einer seine kurative Wirksamkeit beim HR<sup>+</sup> Mammakarzinom unter Beweis stellen. Auch die Vier-Jahres-Daten bestätigen die Effektivität.

Die Kombination aus CDK4/6-Hemmern und Hormontherapie hilft, endokrine Resistenzen zu vermeiden. Die Strategie war bei Brustkrebspatient:innen mit metastasierter Erkrankung erfolgreich, sagte Prof. Dr. MICHAEL LUX, St. Louise Frauen- und Kinderklinik Paderborn. Aus diesem Grund seien die drei verfügbaren CDK4/6-Hemmer auch im kurativen Setting untersucht worden. Positive Ergebnisse gibt es für die monarchE-Studie mit Abemaciclib (Verzenios®).

Prof. Lux hob drei Stärken und Besonderheiten der Substanz besonders hervor: Sie inhibiert CDK4 14 Mal selektiver als die beiden anderen Wirkstoffe; das könnte erklären, warum sie die Hämatopoese weniger stark hemmt. Hinzu kommt, dass Abemaciclib kontinuierlich gegeben wird und so ununterbrochen wirken kann.

### Selten Behandlung wegen Neutropenie unterbrochen

„Wir haben sicherlich auch einen Vorteil, was die Neutropenie angeht: Wir haben wenig Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion aufgrund des Abfalls von weißen Blutkörperchen.“ Im vergangenen Jahr wurde ein Update der monarchE-Studie präsentiert, auf deren Kohorte 1 die Zulassung fußt. Eingeschlossen

wurden 5.637 Patient:innen mit einem HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> Brustkrebs und hohem Risiko.

### Etwas längeres invasives krankheitsfreies Überleben

Die Kohorte 1 bestand aus den 91 % der Teilnehmenden, deren Risiko aufgrund klinisch pathologischer Tumoreigenschaften eingeschätzt worden war: Sie hatten ein bis drei betroffene axilläre Lymphknoten und zusätzlich eine Grad-3-Erkrankung oder einen mindestens 5 cm großen Tumor; alternativ wiesen sie mindestens vier betroffene Lymphknoten auf.

### Diarrhö zu Therapiestart kann problematisch sein

Personen im experimentellen Arm wurden zwei Jahre mit 150 mg Abemaciclib und endokriner Therapie (ET) behandelt, die der Kontrolle erhielten nur eine ET.

Nach drei Jahren betrug das invasiv krankheitsfreie Überleben (iDFS) unter der Kombination vs. alleiniger ET 88,6 % vs. 82,9 % (HR 0,68). Kritiker:innen wandten ein, möglicherweise seien nur Erkrankte mit okkulten Metastasen behandelt worden; die Daten nach vier Jahren ergaben jedoch iDFS-Raten von 85,5 % vs. 78,6 % (HR 0,653). Auch das Risiko für Fernrezidive ist unter Abemaciclib um 6,1 % niedriger, erklärte der Referent.

Das Nebenwirkungsprofil entspricht Prof. Lux zufolge den Erfahrungen. Die zu Therapiebeginn vorkommenden Durchfälle könnten problematisch sein, seien aber mit Loperamid gut behandelbar. romw

Online-Pressegespräch „Paradigmenwechsel beim frühen Brustkrebs 1 Jahr nach Zulassung des CDK 4 & 6 Abemaciclib“; Veranstalter: Lilly

## Gemeinsam entscheiden

Mit Erkrankten Strategien aus molekularen Tumorboards diskutieren

» Fortbildungsveranstaltung – MSD

MAINZ. Für Erkrankte, die von ihren Ärzt:innen in molekularen Tumorboards vorgestellt werden, ist entweder keine Standardtherapie bekannt, sie leiden an seltenen Tumoren oder es sind keine zugelassenen, anerkannten Therapieoptionen mehr verfügbar. Die Mitglieder des Tumorboards versuchen sodann, anhand von genetischen Analysen, Omics-Daten und Datenbanken Empfehlungen für (weitere) Behandlungen zu geben.

Mitglieder eines idealtypischen Tumorboards sind laut Prof. Dr. STEPHAN SAHM, Ketteler Krankenhaus Offenbach, daher sowohl forschende als auch klinisch tätige Ärzt:innen, darunter aus der translationalen Onkologie, Radiologie, Humangenetik, Molekulargenetik und Pathologie, ergänzt durch Bioinformatik.

### „Wissenschaftliches Interesse nachgeordnet“

Obwohl das Wissen lückenhaft ist und empirische Evidenz zur Wirksamkeit der empfohlenen Therapie fehlt, hat die Empfehlung des molekularen Tumorboards hohe klinische Relevanz. „Auch bei infauster Prognose hat der Patient, die Patientin nicht nichts zu verlieren“, betonte Prof. Sahn. Im Mittelpunkt steht daher das Wohl der Erkrankten; eventuelle wissenschaftlichen Interessen sind nachgeordnet.

Vorstellende Onkolog:innen sind nicht Mitglied des molekularen Tumorboards. Eine ihrer Funktionen besteht darin, die Empfehlungen mit den Patient:innen zu besprechen und gemeinsam zu entscheiden, ob sie infrage kommen. Zudem muss vorab klar und mit Betroffenen besprochen sein, wie mit eventuellen genetischen Zusatzbefunden, die nicht nur die Person selbst, sondern auch die Familie betreffen können, umgegangen werden soll. Prof. Sahn forderte, dass molekulare Tumorboards den Nutzen ihrer Verfahren und Empfehlungen z.B. durch Erfassung der Daten in Registern evaluieren müssen. BE

Fortbildungsveranstaltung „2<sup>nd</sup> Expert Summit on GI-Oncology“; Veranstalter: MSD

Rund 5.600 Menschen mit HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> Brustkrebs und hohem Risiko nahmen an der Studie monarchE teil.  
Foto: SciePro – stock.adobe.com

Abemaciclib kann durch die kontinuierliche Gabe ununterbrochen wirken und ist 14 Mal selektiver als andere Wirkstoffe



### Yescarta® 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion

**Wirkstoffe:** Axicabtagen-Ciloleucel. **Zusammensetzung:** Jeder patientenspezifische Yescarta-Infusionsbeutel enthält Axicabtagen-Ciloleucel in einer chargenabhängigen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem Infusionsbeutel abgepackt, der insgesamt eine Zell-Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 2 x 10<sup>8</sup> Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1 x 10<sup>8</sup> – 2 x 10<sup>8</sup> Zellen/kg), mit maximal 2 x 10<sup>8</sup> Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen, die in einer Lösung zur Kryokonservierung suspendiert sind, enthält. Sonstige Bestandteile: Cryosor CS10 (enthält DMSO), Natriumchlorid, Humanalbumin. **Anwendungsgebiet:** Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemioimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem (r/r) DLBCL und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Gentamicin (ein möglicherweise im Spurenbereich vorhandener Rückstand). Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden. **Nebenwirkungen: Sehr häufig (≥1/10):** Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, Virusinfektion, bakterielle Infektion, febrile Neutropenie, Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, erniedrigte Immunglobuline, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Hyperglykämie, vermindertes Appetit, Delirium, Insomnie, Enzephalopathie, Tremor, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Tachykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Hypertonie, Husten, Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Übelkeit, erhöhte Transaminasen, Ausschlag, motorische Funktionsstörung, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Fieber, Ödem, Müdigkeit, Schüttelfrost. **Häufig (≥1/100, <1/10):** Pilzinfektion, Koagulopathie, Überempfindlichkeit, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypoalbuminämie, Dehydratation, Gewichtsverlust, Angst, Affekterkrankung, Ataxie, Krampfanfälle, einschließlich Status epilepticus, Hemiparese, Gesichtslähmung, periphere Neuropathie, Myoklonus, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Thrombose, respiratorische Insuffizienz, Hypoxie, Pleuraerguss, Lungenödem, Dyspnoe, Nasenentzündung, Dysphagie, Mundtrockenheit, Hyperbilirubinämie, Nierenfunktionsstörung, Schmerzen, Sehstörung. **Gelegentlich (≥1/1 000, <1/100):** Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Tetraplegie, Rückenmarködem, Myelitis, Dyskalkulie, Rhabdomyolyse, Multiorganversagen. **Warnhinweise:** Nur zur autologen Anwendung. Nicht bestrahlen. Nur zur intravenösen Anwendung. Den Inhalt des Beutels während des Auftauens vorsichtig durchmischen. KEINEN Leukozytendepletierenden Filter verwenden. Patient:innen vor der Infusion bestätigen. Gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C aufbewahren. Enthält 300 mg Natrium pro Infusionsbeutel. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Infusionsdispersion, ein steriler Infusionsbeutel. Inhalt: Ca. 68 ml Zeldispersion. Verschreibungspflichtig. **Stand:** Oktober 2022. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Kite Pharma EU B.V., Tufsteen 1, 2132 NT Hoofddorp, Niederlande. **Repräsentant in Deutschland:** GILEAD Sciences GmbH, D-82152 Martinsried b. München.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Yescarta 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, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de.

## „Gleich in der Erstlinie einsetzen“

Lorlatinib fürs ALK<sup>+</sup> NSCLC bestätigt

▶ Satellitensymposium – Pfizer

KOPENHAGEN. Beim ALK<sup>+</sup> NSCLC ist die therapeutische Situation mittlerweile günstig, da mehrere aktive Substanzen zur Verfügung stehen, konstatierte Prof. Dr. PETROS CHRISTOPOULOS, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg. Nach Crizotinib im Jahr 2016 wurden weitere ALK-Inhibitoren der zweiten und dritten Generation zugelassen, die sich gegenüber dem TKI durch gesteigerte Wirkpotenz, bessere Penetration ins ZNS und breiteres Spektrum gegen ALK-Resistenzmutationen auszeichnen. Mit Zweitgenerations-TKI wird dem Kollegen zufolge ein PFS von rund zwei Jahren erreicht.

### Medianes PFS noch nicht erreicht

Unter dem Drittgenerations-TKI Lorlatinib (Lorviqua®), der in der Phase-3-Studie CROWN mit Crizotinib verglichen wurde, ist der PFS-Median dagegen nach dreijähriger Nachbeobachtung noch gar nicht erreicht. Die mit Crizotinib behandelte Kontrollgruppe hatte ein PFS von median 9,3 Monaten, das damit im erwarteten Bereich liegt.

Prof. Christopoulos wies darauf hin, dass alle neueren ALK-Inhibitoren eine gewisse intrakranielle Aktivität besitzen. Dies ist insbesondere bei den oft jungen Patient:innen mit ALK<sup>+</sup> NSCLC wichtig, da die bei diesem Tumor-Subtyp häufigen ZNS-Metastasen die Lebensqualität schwer beeinträchtigen.

### „Viele Patient:innen haben nur eine Chance“

Dem Update der CROWN-Studie zufolge hatten 99 % der mit Lorlatinib behandelten Patient:innen ohne ZNS-Befall bei Studienbeginn nach 36 Monaten noch keine Hirnmetastasen entwickelt. Dagegen wies im Kontrollarm bereits fast jeder Zweite einen ZNS-Befall auf. Prof. Dr. GEOFFREY LIU, Princess Margaret Cancer Center, Toronto, wertete den Schutz vor ZNS-Metastasen durch Lorlatinib daher als „exzellent“.

Er wies darauf hin, dass weiterhin rund 40 % aller Erkrankten mit metastasiertem NSCLC keine Zweitlinie mehr erhalten. „Viele haben also nur eine Chance für die Therapie mit der besten Substanz, sodass Lorlatinib gleich in der ersten Linie eingesetzt werden sollte“, resümierte Prof. Liu. KA

Satellitensymposium „Raising the bar for patients with ALK<sup>+</sup> NSCLC throughout their treatment journey“ anlässlich der European Lung Cancer Congress 2023 (ELCC); Veranstalter: Pfizer

# Duale Immuntherapie zugelassen

Durvalumab plus Tremelimumab verringert Sterberisiko von NSCLG-Erkrankten signifikant

▶ Launch-Presskonferenz – AstraZeneca

**BERLIN. Die Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab und Chemotherapie wurde für das metastasierte NSCLC zugelassen. Patient:innen mit KRAS- und STK11-Mutationen profitieren besonders von dem Regime.**

Die Europäische Kommission hat die duale Immuntherapie bestehend aus dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab und dem CTLA4-Inhibitor Tremelimumab für die Behandlung des metastasierten NSCLC zugelassen. Da Patient:innen mit Risikomutationen in den Genen KRAS oder STK11 besonders profitierten, sollte bereits früh auch auf diese Mutationen hin untersucht werden.

Die Zulassung erfolgte für Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie auf Basis der Phase-3-Studie POSEIDON für die Behandlung von Personen mit NSCLC im Stadium IV ohne sensibilisierende EGFR- oder ALK-Mutationen. Mit der Kombination werde das Ziel verfolgt, die Wirksamkeit der Immuntherapie zu optimieren und die Zeit bis zu deren Eintritt mithilfe der Chemo-

therapie zu überbrücken, betonte Prof. Dr. NIELS REINMUTH von den



Der Gott des Meeres hat viele Namen – so heißt er in der griechischen Mythologie beispielsweise Poseidon, in der römischen Neptun. Foto: zwiebackesser – stock.adobe.com

Chemotherapie soll Zeit bis zum Wirkeintritt der CPI überbrücken

## Auch frühen Lungenkrebs testen!

Mindestens EGFR und PD-L1 analysieren

▶ Symposium – Roche

DÜSSELDORF. Die S3-Leitlinie zum NSCLC sieht bei R0-Resektion eines frühen NSCLC ab einem Stadium pT2b ebenfalls eine molekulare Testung vor, erklärte Dr. NICOLAS DICKGREBER von der Medizinischen Klinik am Mathias-Spital in Rheine. Sie sollte mindestens Mutationen von EGFR und die Expression von PD-L1 umfassen, erläuterte er. Eine hohe PD-L1-Expression mit einem TC  $\geq$  50 % ist die Voraussetzung für adjuvantes Atezolizumab (Tecentriq®).

### Fernmetastasen traten drei Mal seltener auf

In der Phase-3-Studie IMPower010 hatte Atezolizumab adjuvant bei reseziertem NSCLC im Stadium IB–IIIA ohne EGFR- oder ALK-Mutation das Risiko für Rezidiv, neu auftretendes NSCLC oder Tod mehr als halbiert. Das Sterberisiko verringerte sich wiederum um 58 %, Fernmetastasen traten drei Mal seltener auf, konstatierte der Kollege.

Ob eine adjuvante oder eine neoadjuvante Therapie günstiger ist, muss beim frühen NSCLC noch geklärt werden. Prof. Dr. SERVET BÖLÜKBAS, Klinik für Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie der Ruhrlandklinik Essen, gab zu bedenken, dass eine neoadjuvante Immun-Chemotherapie in der nachfolgenden Operation doch zu deutlichen Veränderungen führen kann. Aktuell ist noch keine Immuntherapie neoadjuvant zugelassen. In Zukunft muss die Entscheidung über die Strategie unter Berücksichtigung von individuellen Patient:innenfaktoren und Tumoreigenschaften, aber auch im Hinblick auf Nebenwirkungen und Lebensqualitätseinschränkungen im interdisziplinären Board getroffen werden, so der Experte.

Interdisziplinäres Board sollte Strategie wählen

Asklepios Fachkliniken München-Gauting.

### Vier-Jahres-Daten belegen Vorteil

In der POSEIDON-Studie reduzierten fünf Zyklen Tremelimumab plus Durvalumab und vier Zyklen platinbasierte Chemotherapie das

Sterberisiko im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie signifikant um 23 % (HR 0,77; p = 0,00304). Das mediane Gesamtüberleben betrug 14,0 Monate gegenüber 11,7 Monaten. Auch das mediane PFS wurde mit 6,2 Monaten vs. 4,8 Monate signifikant verlängert (HR 0,72; p = 0,00031). Aktualisierte Ergebnisse nach einem Follow-up von rund vier Jahren bestätigten eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 25 %. Das Nebenwirkungsprofil des POSEIDON-Regimes war laut Prof. Reinmuth insgesamt beherrschbar.

### Molekularpathologie vor Behandlungsstart kennen

Gemäß den Ergebnissen von Subgruppenanalysen profitierten Erkrankte mit Nicht-Plattenepithelkarzinom oder mit prognostisch ungünstigen Risikomutationen in den Genen KRAS oder STK11 besonders. Um diese Patient:innen zu identifizieren, sei es notwendig, früh molekularpathologische Testungen durchzuführen und auch die Ergebnisse für KRAS und STK11 bereits vor Beginn der Erstlinientherapie zu kennen, hob Prof. Dr. WOLFGANG SCHÜTTE vom Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau in Halle/Saale hervor. pe

Virtuelle Launch-Presskonferenz „Neue Chancen beim NSCLC Stadium IV: Mehr erreichen mit dem POSEIDON-Regime“; Veranstalter: AstraZeneca

## KURZ & KNAPP

### NGS-Bibliothek in unter acht Stunden

▶ Pressemitteilung – Qiagen

Das QIAseq Targeted cfDNA Ultra Panel ermöglicht den Nachweis somatischer genetischer Varianten bis hin zu einer Varianten-Allel-Frequenz von 0,1 %. So können innerhalb von acht Stunden anhand von zellfreier DNA aus Flüssigbiopsien NGS-Bibliotheken erstellt werden.

### 88 % leben nach fünf Jahren noch

▶ Pressemitteilung – Astra Zeneca

Das Fünf-Jahres-Update der ADAURA-Studie bekräftigt den Stellenwert von adjuvantischem Osimertinib (TAGRISSO®) bei EGFR-mutiertem NSCLC in den Stadien IB–IIIA nach R0-Resektion. 88 % der Erkrankten im Prüfarm der Gesamtpopulation lebten noch, das Sterberisiko halbierte sich im Vergleich zu Placebo. Das mediane OS wurde in beiden Armen bisher nicht erreicht.

Prof. Dr. MARKUS TIEMANN, Institut für Hämatopathologie Hamburg, wies darauf hin, dass die Testung nur von EGFR und PD-L1 beim frühen NSCLC überdacht werden sollte. Es sei paradox, dass in einer Situation, in der durch die Resektion ausreichend Material zur Verfügung stehe, nicht umfassender getestet werde.

### NGS erst in späten Stadien kostendeckend durchführbar

Bei Einzelanforderungen gingen potenziell wichtige klinische Informationen verloren, kritisierte Prof. Tiemann. Next-Generation-Sequencing-Testungen sind allerdings in frühen Stadien bisher nicht kostendeckend durchführbar. „Wir müssen beim G-BA erreichen, dass genau dieselben Panels finanziert werden wie in der fortgeschrittenen Situation“, forderte er. fk

Symposium „Von der Diagnose bis zur Behandlung – der interdisziplinäre Weg eines Patienten beim NSCLC“ anlässlich des DGP-Kongresses 2023; Veranstalter: Roche

# LESEN SIE ONKOLOGIE.

PROFUND. PRÄZISE. PRAXISNAH.

ERSCHEINUNGS-  
TERMIN  
**28.07.2023**  
ONLINE SCHON  
3 TAGE VORHER LESEN

CME



In der Sommer-Ausgabe von **JOURNAL ONKOLOGIE** geht es im Schwerpunkt um **Hämatologie und Transplantationsmedizin**.

Die **allogene Stammzelltransplantation (alloSCT)** stellt häufig für Patient:innen mit akuten Leukämien die einzige Chance auf Heilung dar. Besonderen prognostischen Stellenwert hat hier die MRD-Diagnostik vor und nach alloSCT, wie Sie im ersten Artikel erfahren.

In der Firstline-Behandlung des **Mantelzell-Lymphoms** findet gerade ein Wandel der therapeutischen Landschaft statt. Beispielsweise ist die BTK-Inhibition neu in die erste Therapielinie aufgestiegen.

Außerdem fassen wir für Sie zusammen, welche Neuerungen sich in der aktuellen WHO-Klassifikation der Tumoren der Harnwege und der männlichen Geschlechtsorgane in Bezug auf das **Prostatakarzinom** ergeben haben.

Ein weiterer Fortbildungsartikel gibt einen Überblick über die heterogene und therapeutisch herausfordernde Gruppe der **Gliome**.

Mit dem Beitrag „Kinderwunsch nach Krebs immer wichtigeres Thema in Survivorship-Sprechstunden“ können Sie kostenlos **2 CME-Punkte** erwerben.

Darüber hinaus finden Sie in dieser Ausgabe den ersten Teil unserer **ASCO-** und **EHA-Berichterstattung** und noch weitere spannende Themen.

11 AUSGABEN  
+ 1 JOURNAL  
HÄMATOLOGIE  
PRO JAHR!

MedTriX GmbH • Watmarkt 1 • 93047 Regensburg  
Tel.: 0941/58403-0 • Fax: 0941/58403-79  
www.medtrix.group • www.journalonko.de • www.journalmed.de

MedTriX Group

## INTER MEDICAL REPORT

# Ibrutinib beim R/R MCL: erster und einziger BTK-Inhibitor mit fast 10-Jahres-Follow-up

Medianes Gesamtüberleben von mehr als 5 Jahren bei einer Vortherapie

Bei Patient:innen mit Mantelzell-Lymphom (MCL) deutete die Evidenz lange Zeit darauf hin, dass das progressionsfreie Überleben (PFS) mit jeder Therapielinie schlechter wird.<sup>1</sup> Dem entgegen stehen beim rezidierten oder refraktären (R/R) MCL Langzeitergebnisse zur Ibrutinib-Monotherapie von annähernd zehn Jahren. Sie geben Hinweise darauf, dass der Brutontyrosinkinase(BTK)-Inhibitor diesen Trend offenbar abschwächen kann.<sup>2</sup>

Die Therapiesituation beim MCL scheint sich kontinuierlich zu verbessern, da Patient:innen zunehmend längere Zeit über mehrere Therapielinien behandelt werden können. Eine retrospektive Studie hat jedoch aufgezeigt, dass das PFS zwischen Erst- und Zweitlinie um 70 % abnimmt, zwischen Erst- und Drittlinie sogar um 86 %.<sup>1</sup> Der BTK-Inhibitor Ibrutinib (IMBRUVICA®, 560 mg) bildet eine wichtige Zweitlinientherapieoption für Patient:innen mit R/R MCL.<sup>3</sup> Für dieses Regime liegen mittlerweile Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten über einen Nachbeobachtungszeitraum von annähernd zehn Jahren vor. Die zugrunde liegende gepoolte Analyse berücksichtigte Daten aus drei klinischen Studien, der Phase-2-Studie PCYC-1104, der Phase-2-Studie SPARK sowie der Phase-3-Studie RAY, und schloss insgesamt 370 Patient:innen ein. Von diesen Personen wurden 87 zudem anschließend in die offene Langzeit-Erweiterungsstudie CAN3001 eingeschlossen. Das Patient:innenkollektiv hatte im Median zwei Vortherapien (Spanne: 1–9) erhalten und war zu einem Anteil von 44,4 % mindestens 70 Jahre alt. Zum Datenschnitt erhielten noch 6,5 % der Patient:innen Ibrutinib (mediane Expositionszeit 7,8 Jahre [Spanne: 7,1–9,7 Jahre]).<sup>2</sup>

## Früherer Einsatz lohnt sich

In der Auswertung zeigte sich, dass Ibrutinib bei jenen Patient:innen, die zuvor nur eine Vortherapie erhalten hatten (n = 99), wirksamer war als bei denjenigen mit > 1 Vortherapie (n = 271). Das mediane PFS lag bei 25,4 Monaten (95%-Konfidenzintervall [KI] 17,5–51,8) bei einer Vortherapie gegenüber 10,3 Monaten (95%-KI 8,1–12,5) bei > 1 Vortherapie.<sup>2</sup> Auch im medianen

Gesamtüberleben (mOS) erzielten die Patient:innen mit nur einer Vortherapie einen fast dreimal höheren Wert als jene mit > 1 Vortherapie (61,6 Monate [95%-KI 36,0–nicht erreicht] vs. 22,5 Monate [95%-KI 16,2–26,7 Monate]) (Abb. 1).<sup>2</sup>

77,8 % der Patient:innen unter Ibrutinib, die eine Vortherapie erhalten hatten, erreichten ein Gesamtansprechen (ORR), während der entsprechende Anteil bei Patient:innen mit > 1 Vortherapie 66,8 % betrug. Auch der Anteil der Patient:innen mit Komplettansprechen (CR) fiel bei einer Vortherapie deutlich größer aus als bei > 1 Vortherapie (37,4 % vs. 24,0 %). Die mediane Ansprechdauer (mDOR) war bei den Patient:innen mit nur einer Vortherapie mehr als doppelt so lang (35,6 Monate [95%-KI 23,2–66,5] vs. 16,6 Monate [95%-KI 12,9–21,3]).<sup>2</sup>

## PFS länger als unter Vortherapie

Die gepoolte Analyse verglich zudem das PFS unter Ibrutinib-Monotherapie mit dem geschätzten PFS der Vortherapie. Letzteres wurde ermittelt als die Zeit zwischen der ersten Anwendung der Vortherapie bis zur ersten Anwendung von Ibrutinib. Sehr wahrscheinlich ergab diese Berechnung ein längeres als das tatsächliche PFS unter der Vortherapie. Dennoch erreichte etwa die Hälfte der 370 Patient:innen unter Ibrutinib ein längeres PFS als unter der Vortherapie. Im Median betrug das PFS unter Ibrutinib 12,5 Monate gegenüber geschätzten 10,9 Monaten unter der Vortherapie.<sup>2</sup> Bei 27,6 % (102/370) der Patient:innen unter Ibrutinib war das PFS mindestens ein Jahr länger als das geschätzte PFS unter der Vortherapie. In diesem Patient:innenkollektiv erreichten 66,7 % ein Komplettansprechen.<sup>2</sup>

## Gesamtüberleben unter Ibrutinib

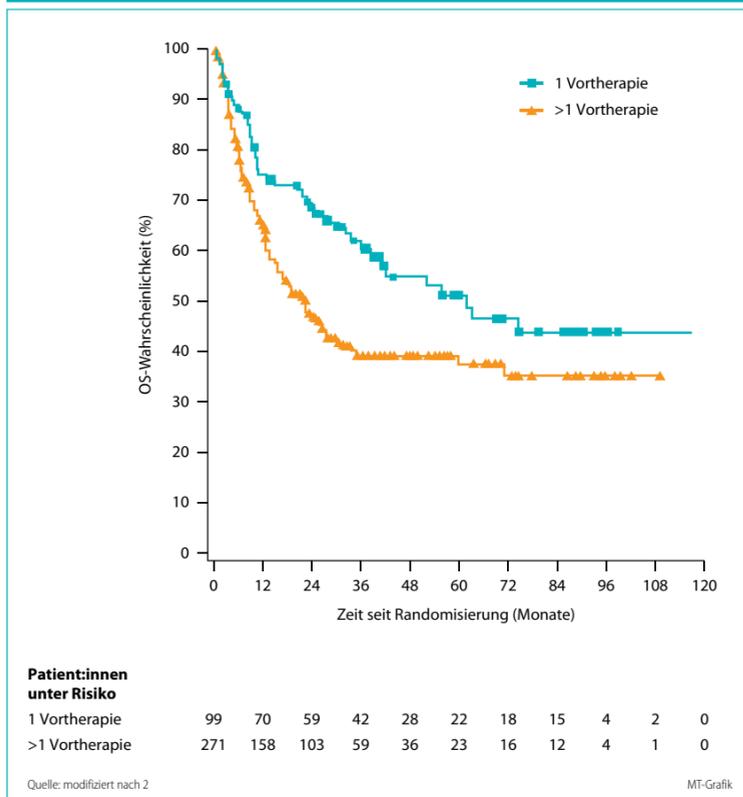


Abb. 1: Gesamtüberleben unter Ibrutinib-Monotherapie bei rezidiertem oder refraktärem Mantelzelllymphom in Abhängigkeit von der Anzahl an Vortherapien.

In der Gruppe der Patient:innen mit einer Vortherapie war das mPFS unter Ibrutinib unabhängig vom Alter vergleichbar mit dem geschätzten mPFS unter der Vortherapie (25,4 vs. 27,2 Monate).<sup>2</sup> Es erwies sich allerdings als deutlich länger in der Subgruppe der Patient:innen mit geschätztem Spätrezidiv unter der Vortherapie (n = 56). Hier war das mPFS unter Ibrutinib mit 57,5 Monaten ca. 15 Monate länger als das geschätzte mPFS unter der Vortherapie (42,2 Monate).<sup>2</sup>

## Keine neuen Sicherheitssignale

Die Ibrutinib-Zweitlinien-Therapie bei MCL verfügt über ein bewährtes Sicherheitsprofil, gestützt durch Daten der annähernd 10-jährigen Nachbeobachtungszeit. Die Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden UE Grad  $\geq 3$  war im ersten Behandlungsjahr am höchsten und nahm im Allgemeinen im weiteren Verlauf ab. Dieses Ergebnis deutet an, dass die Lang-

zeitanwendung von Ibrutinib nicht zu kumulativen Toxizitäten führt. Mit Blick auf hämatologische UE gab es seit dem letzten Datenschnitt keine neuen Fälle von Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie mit Grad  $\geq 3$ . Auch mit Blick auf Vorhofflimmern wurden keine neuen UE Grad  $\geq 3$  registriert.<sup>2</sup>

## Fazit

Die gepoolte Analyse zur Therapie des R/R MCL mit Ibrutinib zeigte bei Nachbeobachtung von annähernd zehn Jahren, dass eine relevante Zahl der Patient:innen eine dauerhafte Krankheitskontrolle über mehr als fünf Jahre erzielte. Patient:innen, die nur eine Vortherapie erhalten hatten, profitierten am meisten vom Einsatz des BTK-Inhibitors.<sup>2</sup> Damit in Einklang stehen die Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie zum MCL, die in Ibrutinib eine Zweitlinienoption sieht.<sup>4</sup> Mit einer einmal täglichen Einnahme lässt sich der BTK-Inhibitor einfach in den Alltag der Patient:innen integrieren.<sup>3</sup>

## Höhere Lebensqualität unter Ibrutinib beim R/R MCL

Auch Wohlbefinden verbessert

Ergebnisse der Phase-3-Studie RAY zeigten, dass Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (R/R MCL) unter Ibrutinib eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität aufwiesen als jene, die mit Temozolomid behandelt wurden.<sup>5</sup>

Die randomisierte, multi-zentrische, offene RAY-Studie untersuchte die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patient:innen mit R/R MCL, die entweder mit Ibrutinib (n = 130) oder mit Temozolomid (n = 123) behandelt wurden. Die Patient:innen hatten zuvor mindestens eine Rituximab-haltige Therapie erhalten. Ermittelt wurde die HRQoL mithilfe der FACT-Lym- und EQ-5D-5L-Scores.<sup>5</sup>

66 % der Patient:innen unter Ibrutinib gegenüber 48 % unter Temozolomid zeigten im FACT-Lym-Score mindestens eine klinisch relevante Verbesserung um fünf Punkte. Unter Ibrutinib wurde eine Verbesserung des EQ-5D-5L-Scores im Vergleich zum Ausgangswert zu allen Zeitpunkten bis zum Therapiezyklus 17 beobachtet und spiegelt somit eine allgemeine Verbesserung der HRQoL wider. Im Unterschied dazu war der EQ-5D-5L-Score im Temozolomid-Arm zu allen Analysezeitpunkten geringer im Vergleich zum Ausgangswert.

Auf Basis der EQ-5D-5L-visuellen Analogskala stellten die Patient:innen unter Ibrutinib zudem eine Verbesserung ihres allgemeinen Wohlbefindens fest, während die Patient:innen unter Temozolomid diesbezüglich eine Verschlechterung verzeichneten.<sup>5</sup>

1 Kumar A et al. Blood Cancer J 2019; 9: 50

2 Dreyling M et al. Hemasphere 2022; 6: e712

3 Aktuelle Imbruvica®-Fachinformation

4 Onkopedia-Leitlinie MCL, Stand: Mai 2021, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzelllymphom/@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 30.05.2023)

5 Hess G et al. Leuk Lymphoma 2017; 58: 2824-2832

# „Eine unhaltbare Situation“

Neues Gesetz soll Lieferengpässe auch bei Krebsmedikamenten eindämmen

► Medical-Tribune-Bericht

**BERLIN.** Die Arzneimittelreform ist vom Bundestag beschlossen. Damit sind die Weichen gestellt, um Engpässe bei Arzneimitteln zu vermeiden, sagt der Bundesgesundheitsminister. Fachärzt:innen begrüßen das – aber es wird auch Unzufriedenheit über spätes Handeln laut.

Seit vielen Jahren beklage man Lieferengpässe bei der Arzneimittelversorgung, „insbesondere in dem Bereich, wo die Patente keine Rolle spielen, bei nicht patentgeschützten Arzneimitteln“, sagte Bundesgesundheitsminister Prof. Dr. KARL LAUTERBACH im Juni vor der Verabschiedung des „Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln“ (ALBVVG) im Bundestag. Mit Aspirin habe es angefangen, dann hätten andere Schmerzmittel wie Ibuprofen gefehlt, dann Magensäurehemmer. Jetzt fehlten um die 450 Wirkstoffe. „Und das ist mittlerweile eine unhaltbare Situation“, so der Minister.

Kritisch resümierte er, dass die Politik zu lange auf die Selbstverpflichtung der Industrie gesetzt habe und vor einer auch mit Kostenfolgen verbundenen gesetzlichen Regelung immer zurückgeschreckt sei: „Das ist falsch gewesen; denn die Lage ist mittlerweile so, dass zum Teil Krebsmedikamente (...), aber auch Antibiotika oder Medikamente für Kinder nicht erhältlich sind, obwohl sie zum Teil im Ausland noch erhältlich sind.“

Mit den neuen gesetzlichen Regelungen wird das Problem angegangen. Inhalte des ALBVVG sind u.a.:

- Pharmazeutischen Unternehmen wird für rabattierte Arzneimittel künftig eine sechsmonatige Lagerhaltung vorgeschrieben, um kurzfristigen Lieferengpässen vorzubeugen und gesteigerte akute Mehrbedarfe auszugleichen.
- Wenn bei Krebsarzneimitteln ein Engpass absehbar wird, müssen

Krankenhausapotheken und krankenhausversorgende Apotheken ihre Vorräte aufstocken. Das gilt auch für Apotheken, die anwendungsfertige Zubereitungen herstellen.

- Wer als Hersteller einen Rabattvertrag abschließen will, muss sicherstellen, dass er liefern kann. Eine sechsmonatige Lieferbarkeit muss über Bevorratung garantiert sein. „Somit werden wir dort den größten Teil des Problems mit einer simplen Maßnahme – sechs Monate Vorrat – erschlagen können“, erklärte Prof. Lauterbach.
- Antibiotika mit Wirkstoffproduktion in der Europäischen Union und im Europäischen Wirtschaftsraum müssen bei Ausschreibungen von Kassenverträgen zusätzlich berücksichtigt werden.
- Zudem wird ein Frühwarnsystem zur Erkennung von drohenden Lieferengpässen eingerichtet.

## Produktion soll nach Europa zurückgeholt werden

Ein Frühwarnsystem war schon in der letzten Legislatur (2019) von CDU-Gesundheitsminister Jens Spahn vorgesehen. Pharmazeutische Unternehmen und Großhändler sollten verpflichtet werden, zu versorgungsrelevanten Arzneimitteln Informationen zu Lagerbeständen, Warenflüssen und drohenden Lieferengpässen an die Bundesoberbehörden zu melden. Realisiert wurde das allerdings genauso wenig wie die damals schon erwogene Lagerhaltung gegen Engpässe.

Immer größere Lieferprobleme zwangen die aktuelle Ampelregierung jetzt zum Handeln. Langfristig soll zudem die Produktion nach Europa zurückgeholt werden, zuerst Antibiotika, später auch Krebsmedikamente betreffend.

„Fachgesellschaften, die sich mit der Erforschung von Krebskrankheiten und der Krebsversorgung beschäftigen, und die Organisationen



Abstimmung über das Lieferengpassgesetz im Bundestag: Zustimmung von den Ampelfraktionen SPD, Grüne, FDP (s.o., stehende Personen), Ablehnung von CDU/CSU, AfD und Linken (s.u., stehende Personen). Foto: www.bundestag.de

der Krebs-Selbsthilfe begrüßen die Maßnahmen“, heißt es in einer Erklärung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) zum ALBVVG. Die Fachgesellschaft verweist darauf, dass die Zahl der Liefer- und Versorgungsengpässe bei Krebsmedikamenten im vergangenen Jahr deutlich zugenommen hat. „Vor allem die Engpässe bei dem Brustkrebsmedikament Tamoxifen und bei Calciumfolinat, einem Medikament zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsen- und Darmkrebs, hatten große Unsicherheit ausgelöst.“

Zusätzlich hätten Hamsterkäufe die Verfügbarkeit der Medikamente erschwert. Apotheken und Betroffene hätten damit die bereits knappen Reserven weiter reduziert. Bei einer früheren Bevorratung von unverzichtbaren Arzneimitteln über sechs Monate hätte der Versorgungsengpass bei Tamoxifen verhindert werden können, schreiben die Expert:innen.

Wie HEDY KEREK-BODDEN, Vorsitzende des Hauses der Krebs-Selbsthilfe in Bonn, vor dem Bundestag berichtete, haben Krebspatientinnen und -patienten durch die Lieferengpassprobleme große Angst, dass ihr vielleicht lebensrettendes Medikament auf einmal nicht mehr verfügbar ist. Sie hofft, dass das Wissen um einen verlässlichen Vorrat das Gefühl der Sicherheit wiederherstellen wird.

## Antibiotika-Regelungen ausdrücklich begrüßt

Prof. Dr. HERMANN EINSELE, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO, begrüßte speziell die neuen Regelungen zu Antibiotika. Infektionen gehörten zu den häufigsten Komplikationen einer intensiven Krebstherapie: „Die sichere Versorgung mit Antibiotika, auch mit Re-

serveantibiotika für resistente Erreger, ist für die supportive Therapie im ambulanten und im stationären Bereich unverzichtbar.“

Kritisch bemerkte die DGHO, dass nicht alle Vorschläge der Fachgesellschaften Eingang in die Regelungen gefunden hätten. Speziell vermisst wurden nachhaltige Maßnahmen für kurze Lieferketten und die Diversifizierung der Anbieter bei Rabattverträgen über die Antibiotika hinaus. Die nächsten Monate müssten zeigen, ob die jetzt beschlossenen Regelungen ausreichend und wirksam seien, hieß es in diesem Zusammenhang.

## Ausschreibungen von Onkologika noch unverändert

Auch die oppositionelle CDU/CSU-Fraktion begrüßte die Regelungen. Zugleich war aber auch Kritik zu hören. Der Bundestagsabgeordnete TINO SORGE (CDU) verwies darauf, dass in den letzten Jahren erhebliche Probleme gesehen wurden, auch bei Rabattverträgen, weil viele Anbieter, viele Unternehmen am Markt überhaupt nicht mehr tätig gewesen seien.

Auch dass die Ausschreibungsbedingungen bisher nur zu Antibiotika, nicht aber zu Krebsmedikamenten modifiziert wurden, monierte der Abgeordnete. „Könnten Sie mal kurz erklären, warum Sie das bei den Antibiotika machen, aber bei den Krebsmedikamenten, auf die viele Krebskranke ja wirklich angewiesen sind, eben nicht?“, fragte er den Minister im Parlament.

„Wir wollen das ja auf andere Wirkstoffe ausdehnen“, antwortet Prof. Lauterbach. Es mache aber keinen Sinn, jeden einzelnen Wirkstoff und jede einzelne Indikation ins Gesetz zu schreiben. „Wir schreiben eine Indikation und eine Wirkstoffgruppe ins Gesetz und ermächtigen uns, dass wir es für jede andere Gruppe, bei der es in Zukunft notwendig sein wird, per Rechtsverordnung umsetzen.“ Somit könne der Einflussbereich des Gesetzes zu jeder Zeit ausgedehnt werden – auf Antibiotika, Onkologika, Herz-Kreislauf-Medikamente oder wo auch immer nötig. Die Rechtsverordnung werde ohne Zeitverzug vorgelegt.

Cornelia Kolbeck

Engpässe bei Krebsmedikamenten haben deutlich zugenommen

## DKG-Brustzentren seit 20 Jahren Vorreiter

Zertifizierungssystem mittlerweile auf fast alle Tumorarten ausgeweitet

► DKG-Pressinformation

BERLIN. Seit 20 Jahren werden Brustkrebszentren von der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) zertifiziert. Initiiert wurde die Zertifizierung seinerzeit von DKG und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) gemeinsam. Mittlerweile wurde dieses Zertifizierungssystem auf fast alle Tumor-

arten ausgeweitet. „Als wir vor zwanzig Jahren das Zertifizierungssystem mit der Zertifizierung der ersten Brustkrebszentren gestartet haben, war noch nicht abzusehen, wie sehr das die onkologische Versorgung prägen würde“, sagt PD Dr. SIMONE WESSELMANN, Bereichsleiterin Zertifizierung in der DKG: „Die Erfolge sind enorm. Und natürlich setzen

wir uns dafür ein, dass die positive Entwicklung weitergeht.“

## Überlebensvorteile und weniger Komplikationen

Zertifizierte Zentren sind Netzwerke aus stationären und ambulanten Einrichtungen, die den gesamten tumorspezifischen Patient:innenpfad abbilden, beginnend bei der Früh-

erkennung und reichend bis zu Palliativversorgung.

Studien zeigen u.a., dass die Behandlung in zertifizierten Zentren im Vergleich zur Behandlung in nicht-zertifizierten Einrichtungen zu deutlichen Überlebensvorteilen bei Patient:innen führt, weniger Komplikationen auftreten und die Begleit- oder Spätfolgen der

Behandlung und der Erkrankung milder ausfallen. „Der Kern unseres Systems ist universell: Die Behandlung erfolgt leitlinien- und evidenzbasiert und die Patient:innen und ihr Weg mit der Erkrankung stehen im Fokus“, erklärt Prof. Dr. ULLRICH GRAEVEN, Sprecher der Zertifizierungskommission und Mitglied des Vorstands der DKG. kol

# eRezept und DigiG: die nächsten Schritte

Expert:innen diskutierten in Berlin, wann und wie es bei der Digitalisierung weitergeht

► Medical-Tribune-Bericht

## HAUPTSTADTKONGRESS

**BERLIN.** Ob ePA, eRezept oder Digitalgesetz: Es zieht sich. Nach jahrelangem hartem Ringen liegt der Entwurf zum Digitalgesetz nun aber vor und beim elektronischen Rezept ist Anfang Juli der Startschuss für den Roll-out in den ersten Regionen gefallen.

Legt los, macht euch mit dem Ding vertraut, lasst das eRezept zum Standard werden“, appellierte Dr. SUSANNE OZEGOWSKI, Abteilungsleiterin für Digitalisierung im Bundesgesundheitsministerium, bei einer Podiumsdiskussion im Rahmen des Hauptstadtkongresses an die Ärzteschaft. Denn das letzte Puzzelstück, um das eRezept für den Alltagsgebrauch flott zu machen, sei jetzt da: der Einlöseweg über die elektronische Gesundheitskarte (eGK). Zum 1. Januar 2024 wird das eRezept dann verpflichtend.

### eRezept auf Papier gilt weiterhin

Bislang konnten die Versicherten elektronische Rezepte in der Apotheke nur über eine Smartphone-App einlösen. Vor allem ältere Menschen fühlten sich bei diesem Vorgang überlastet, verfolgten diesen Bezugsweg demzufolge kaum. Ärzte/Ärztinnen wiederum, die das eRezept schon nutzen und die Verordnungsdaten elektronisch übermitteln, müssen ihren Patient:innen bisher weiter einen Papierausdruck

in die Hand geben. Die Apotheke vor Ort kann über den aufgedruckten Rezeptcode dann die Verordnung vom Server abrufen. Rund 200.000 eRezepte wurden nach Gematik-Angaben inzwischen eingelöst. Bis zum Stichtag ist die nationale Agentur für digitale Medizin nun damit beschäftigt, die Gesundheitskarte selbst zum Einlösen von Medikamenten datenschutzkonform einsetzbar und damit benutzerfreundlicher zu machen.

Anfang Juli haben nun die ersten Apotheken, etwa in Westfalen-Lippe, damit begonnen, Rezepte über die eGK einzulösen. Für die Patient:innen bedeutet dies: Sie brauchen nur noch ihre Versicherungskarte, um das ärztlich ausgestellte elektronische Rezept direkt in der Apotheke einzulösen. Dieses Prinzip funktioniert auch bei Arzneimitteln, die im Rahmen einer Videosprechstunde verordnet wurden, oder bei telefonisch bestellten Folgeerzepten. Bis Ende Juli soll ein Großteil der Apotheken in Deutschland bereit sein, Rezepte so entgegenzunehmen.

Damit das eRezept richtig ins Rollen kommen kann, sind ein Up-



Diskutierten über Digitalisierung in Berlin (v.l.): Moderatorin Kerstin Mitternacht (Ärzte Zeitung), Matthias Mieves (SPD, Bundestagsabgeordneter), Dr. Markus Leyck Dieken (Gematik), Gerhard Hacker (Cancom GmbH), Susanne Steidl (Prospitalia Group), Dr. Gottfried Ludewig (T-Systems) und Dr. Susanne Ozegowski (Abteilungsleiterin im Bundesgesundheitsministerium).

Fotos: HSK 2023, MQ-Illustrations – stock.adobe.com

die ePA hineinfließen, so Ozegowski, ab 2025 soll die Akte für mindestens 80 Prozent der Versicherten verfügbar sein.

Das neue Digitalgesetz werde auch die Rolle der Digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA) stärken, die obendrein den Weg in die Disease-Management-Programme (DMP) finden sollen, sagte der SPD-Bundestagsabgeordnete MATTHIAS MIEVES bei der Berliner Diskussionsrunde. „Wir sind im Moment noch in einer Nische im Gesundheitswesen“, deren Anzahl und Umsätze seien noch gering. Jetzt ginge es darum, „erste Blockbuster“ zu entwickeln, die Millionen von Menschen erreichen. Der Abgeordnete sprach von weiteren Risikoklassen, die mit dem Gesetz für DiGA geöffnet würden.

### DiGA-Kriterien wurden weiter gefasst

Der Entwurf sieht nun vor, digitale Gesundheitsanwendungen tiefer in die medizinische Versorgung zu integrieren, sofern sie „nutzenstiftend“ sind. DiGA sollen auf Medizinprodukte der Risikoklasse IIb ausgeweitet, deren Preisgestaltung stärker an Erfolgskriterien ausgerichtet werden. Sämtliche Regelungen rund um die DiGA müssten nun so getroffen werden, dass man sie „in viele verschiedene Bereiche bringen könne – ganz im Sinne von Blended Care, also der Verzahnung von Online-Modulen und klassischer Vor-Ort-Therapie, wie man sie aus der Psychotherapie kenne, betonte er. Angela Monecke

date der Apothekensoftware und ein Kartenterminal zum Einlesen der eGK notwendig. Gesetzlich Versicherte bleiben damit vorläufig drei Optionen, um ihr eRezept einzulösen: Gesundheitskarte, eRezept-App oder Papierausdruck mit Rezeptcode. Das geplante Digitalgesetz will die verpflichtende Einführung des eRezepts nun festlegen, das von den Verbrauchern aber schon jetzt genutzt werden kann.

Einen Entwurf des lange erwarteten Digitalgesetzes hatte Dr. Ozegowski Mitte Juni in Berlin noch

nicht in der Tasche, wenige Tage danach legte nun aber das Bundesgesundheitsministerium einen Referentenentwurf für das „Gesetz zur Beschleunigung der Digitalisierung des Gesundheitswesens“ (auch: Digitalgesetz, kurz DigiG) vor. Es soll etwa das viel diskutierte Opt-out-Verfahren gesetzlich regeln, das für die Weiterentwicklung der elektronischen Patientenakte (ePA) angeknüpft war. Dessen Bereitstellung erfolgt durch die Krankenkassen. Zudem soll die ePA mit strukturierten Daten „vollumfänglich, weitestgehend automatisiert“ befüllt werden. Erste Anwendungsfälle für solche besonderen Daten sind der digital gestützte Medikationsprozess, die Patientenakten und Labordatenbefunde. Diese Daten könnten aus dem eRezept direkt in

Die ePA soll ab 2025 für die meisten Versicherten verfügbar sein

## Das eRezept im DigiG

Der Referentenentwurf des „Digital-Gesetzes (DigiG)“, den das BMG im Juni vorgelegt hat, regelt auch das eRezept, das ab 1. Januar 2024 verbindlich eingeführt wird. So soll u.a. die eRezept-App in die ePA-Apps der Kassen integriert werden und Versicherte aus dieser integrierten App digitale Identitäten, NFC-fähige elektronische Gesundheitskarten (eGK) und dazugehörige PIN beantragen können. Neben dem DigiG-Entwurf hat das BMG auch den Entwurf eines Gesetzes zur verbesserten Nutzung von Gesundheitsdaten vorgelegt, das „Gesund-



heitsdatennutzungsgesetz“ (GDNG). Es soll vor allem bürokratische und organisatorische Hürden für die Datennutzung abbauen und hierfür eine „Datenzugangs- und Koordinierungsstelle für Gesundheitsdaten“ eingerichtet werden. Zudem erhalten die Krankenkassen mehr Rechte, die Daten ihrer Versicherten auszuwerten.

Weitere Infos gibt es unter: [bmg.bund.de](https://www.bmg.bund.de)

## Krebstherapie zwischen Klinikalltag und KI

Onkolog:innen im Gespräch über die neuen Optionen im Kampf gegen Krebszellen

► Medical-Tribune-Bericht

BERLIN. Über neue Möglichkeiten in der Krebstherapie auf dem Feld von Medtech, Pharma und IT, die als neue Treiber gelten, bei den Patient:innen aber auch ankommen und bezahlt werden müssen, diskutierten Expert:innen beim Hauptstadtkongress.

„Die künstliche Trennung von Diagnostik, medizinischer Expertise, Prävention und Behandlung behindert den medizinischen Fortschritt“, erklärte Dr. BENEDIKT WESTPHALEN, vom Comprehensive Cancer Center der Universität München. Die Medizin der Zukunft könne nur durch

eine Vernetzung über alle bestehenden Sektorengrenzen hinweg funktionieren.

### Mit Real-World-Daten und KI die Versorgung verbessern

Für eine „optimale Behandlung für Patienten mit soliden Tumoren in Europa durch versorgungsnahen Daten und Künstliche Intelligenz“ stehe das europäische Forschungsprojekt OPTIMA, so Dr. HAGEN KRÜGER von Pfizer Pharma. Das öffentlich-private Projekt unter dem Dach der Innovative Medicine Initiative (IMI) zielt darauf ab, die Behandlung von Patient:innen mit Prosta-

ta-, Brust- oder Lungenkrebs durch Real-World-Daten und KI zu verbessern. Derzeit werde eine klinische Entscheidungsunterstützung für Ärzt:innen entwickelt, um auf Basis von computerinterpretierbaren Leitlinien die Qualität der evidenzbasierten Versorgung flächendeckend zu verbessern. Parallel dazu werde eine europäische, interoperable Datenbank aufgebaut.

Das Projekt priorisiere die wichtigsten Forschungsfragen, etwa beim Brustkrebs: Wie sieht hier die Sequenztherapie im metastasierten Stadium aus? Alle wesentlichen Fragestellungen zum Prostatakrebs

seien inzwischen finalisiert. „Es beginnt jetzt eine Prototypentestung im klinischen Setting“, erklärte er.

An der molekularen Charakterisierung durch „Bulk Sequencing“ kritisierte Prof. Dr. ANGELIKA EGGERT von der Charité, dass diese Methodik die „Heterogenität von Krebserkrankungen“ ignoriere. „Wir messen den Durchschnitt aller Zellen, wollen aber wissen: Wodurch sind die Krebszellen charakterisiert und welche Zielmoleküle muss man auf deren Oberfläche angreifen?“ Sie plädierte daher für eine diagnostische Auflösung auf Einzelzellniveau, um darüber „eine präzisere

Identifikation von Drug Targets und gezielten Therapien zu ermöglichen“, so die Kinderonkologin. In den USA werde bereits massiv in diese Entwicklung investiert. Für vielversprechend hält sie auch die Nationale Dekade gegen Krebs. Ihr Ziel: dass in absehbarer Zeit 90 % der krebserkrankten Kinder geheilt werden können („Vision Zero“ bei Kindern und Jugendlichen).

Dr. HOLGER BARTZ von Janssen Deutschland setzt auf gute Ausbildung und eine bessere Koordination. Das gelte speziell beim Datenfluss zwischen Krebszentren und niedergelassener Versorgung. amo

# Große Handicaps am Studienstandort Deutschland

Forschende Hersteller fürchten zunehmend den Wettbewerbsdruck durch Asien und USA

► Medical-Tribune-Bericht

**BERLIN. 22 konkrete Maßnahmen zur Stärkung des Innovationsstandortes Deutschland schlägt der Verband der forschenden Pharmaunternehmen auf Grundlage einer Untersuchung vor. Und erklärt, wo die Probleme liegen.**

Keine gutes Bild zur klinischen Forschung zeichnet die Studie „Pharma-Innovationsstandort Deutschland“. „Wenn jetzt nicht entschieden gehandelt wird, droht bis 2030 der Verlust des frühen Zugangs zu innovativen Therapieoptionen für bis zu 40 % der Patient:innen in Deutschland, die heute an klinischen Arzneimittelstudien teilnehmen“, mahnen die Autor:innen.

Und man verlöre auch in anderer Hinsicht: Beteiligen sich Kliniken oder Praxen an Studien, Sorge das auch für mehr Ärztinnen und Ärzte, die im neuesten medizinischen Stand zuhause sind und dann ab Tag 1 der Markteinführung wissen, wie man mit den neuen Medikamenten behandelt. Gerade bei komplizierten Therapien wie z.B. den CAR-T-Zell-Therapien sei das von enormem Wert für die Versorgung.

Der Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) und die internationale Unternehmensberatung Kearney haben in der Studie die Lage der Unternehmen betrachtet. Beschrieben wurden „große Handicaps für klinische Studien und den Zugang zu Gesundheitsdaten“.

Kritisch gesehen werden u.a. inkonsistente und überbürokratisierte Genehmigungsverfahren sowie eine aufwändige Vertragsgestaltung zwischen Kliniken bzw. Arztpraxen (Studienzentren) und den Pharmaunternehmen, welche

*Vertragsgestaltungen mit Kliniken und Praxen seien zu aufwendig*

Arzneimittelstudien durchführen möchten. Dies führe häufig zu einer überlangen Zeitspanne bis erste Studienteilnehmer:innen tatsächlich einbezogen werden könnten.

Wie sehr Deutschland im Studienwesen unter seinen Möglichkeiten bleibt, wird deutlich, wenn man die Studienaktivität und die Zahl der Studienteilnehmenden ins Verhältnis zur Einwohnerzahl stellt. In beiden Fällen landet Deutschland im Vergleich zu anderen Industrienationen weit hinten.

**Zugang zu Versorgungsdaten ist eine der Grundforderungen**

In der Studie werden in drei Handlungsfeldern 22 konkrete Maßnahmen zur Stärkung des Innovationsstandortes Deutschland aufgelistet. Dr. MATTHIAS MEERGANS, Geschäftsführer Forschung & Entwicklung des vfa, bringt es auf den Punkt: „Die Stärkung des Innovationsstandorts kann gelingen, wenn Forschung wieder in konkurrenzfähigem Tempo ablaufen kann, Unternehmen und Universitäten besseren Zugang zu pseudonymi-

sierten medizinischen Versorgungsdaten erhalten und das Ökosystem für Translation von Grundlagenforschung in Behandlungsmöglichkeiten für Patienten gestärkt wird.“

Ähnlich kritisch werden auch die Rahmenbedingungen in der EU insgesamt gesehen. Die Politik verkenne die Lage – und zwar in Europa und in Deutschland gleichermaßen, mahnt vfa-Präsident HAN STEUTEL: „Während die USA und China im internationalen Wettbewerb weiter auf die Pharmaindustrie als Schlüsselbranche der Zukunft setzen und sie entsprechend fördern, sehen wir uns hier mit immer absurderen Regulierungsideen konfrontiert.“ Bezug genommen wird auf die Erstattungsregeln für Arzneimittel in Deutschland, die sich seit letztem Jahr durch Regelungen im Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG-Regeln) nicht nur verschlechtert, sondern sogar systemwidrig deformiert hätten.

„Und Europa legt auch noch die Axt an die Grundlagen unseres Geschäftsmodells, in dem es den Schutz des geistigen Eigentums für

Medikamente per Unterlagenschutz verkürzen möchte“, so Steutel. Als Beispiel für den Negativtrend verweist er auf die Zahl klinischer Arzneimittelstudien. Der Anteil Europas an den weltweiten Aktivitäten sei rückläufig und innerhalb Europas rutsche Deutschland auf die hinteren Ränge.

**„Mühlstein um den Hals der Branche“**

Das zurzeit geplante EU-Pharmapaket hätte aus Sicht des vfa den 20 Jahre alten Rechtsrahmen grundlegend ändern und zu einem Meilenstein werden können. Stattdessen, so Steutel, gebe es einen Mühlstein um den Hals der Branche. Er untermauert seine Forderungen mit Zahlen aus den USA. Nach diesen investierten forschende Arzneimittelunternehmen 2002 zwei Milliarden US-Dollar mehr in Forschung und Entwicklung als in Europa. Heute sind es 25 Milliarden US-Dollar mehr. „Wenn dieser Trend sich fortsetzt, ist Europa in Zukunft völlig abhängig von Arzneimitteln aus Asien und USA.“ *Cornelia Kolbeck*

Anzeige

## Zynlonta®: Eine neue Richtung in der 3L r/r DLBCL-Therapie



**Trotz einer Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten bleiben die Optionen für bestimmte Patientenpopulationen mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) unbefriedigend. 1 Das gegen CD19-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Zynlonta® (Lomcastuximab tesirin) kann stark vorbehandelten Patienten und sogar Patienten mit Risikofaktoren eine neue Perspektive bieten. 2 In der Zulassungsstudie LOTIS-2 mit 145 Patienten, sprachen 48,3% (70 von 145) der Patienten\* auf die Therapie an (ORR) und 24,8% (37/145) erreichten eine komplette Remission (CR). 3,5 Die im Rahmen des EHA 2023 vorgestellten Langzeit-Follow-up-Daten der Studie bestätigen das schnelle Ansprechen, die tiefe und anhaltende Remission ohne neue Sicherheitsrisiken. So wurde die mediane Ansprechdauer (mDOR) bei Patienten mit CR auch nach median 35 Monaten Follow-up noch nicht erreicht. 5**

Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen für r/r DLBCL Patienten\*, die keine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) oder chimäre Antigenrezeptor-T (CAR-T) Zell-Therapie erhalten können, diese ablehnen oder nicht darauf ansprechen. Oft besteht zudem ein hoher Handlungsdruck aufgrund eines rasch progredienten Verlaufs. 1 Das im Mai 2023 eingeführte Lomcastuximab tesirin ist eine einfache und ambulant durchführbare Monotherapie, die Patienten ab der Drittlinientherapie gute Chancen auf ein schnelles, tiefes und langanhaltendes Ansprechen bietet. 2

**Breites Patientenspektrum und effektive Wirksamkeitsdaten 3,4**

Dies zeigte die offene, einarmige Phase-2-Zulassungsstudie LOTIS-2. Eingeschlossen wurden 145 erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien einschließlich Patienten mit Hochrisikofaktoren und vorausgegangener HSZT oder CAR-T-Zell-Therapie. Die intravenöse Gabe von Lomcastuximab tesirin (1.-2. Zyklus 150 µg/kg, anschließend 75 µg/kg) erfolgte alle drei Wochen für bis zu einem Jahr. Das mediane Alter der Patientenpopulation lag bei 66 Jahren. 48,3% aller Patienten (n=70) erreichten ein tiefes Ansprechen, davon 24,8% (n=36) eine CR.

Das Ansprechen wurde bereits nach 1,3 (ORR) bzw. 1,4 Monaten (CR) erreicht.

**Follow-up zeigt langanhaltendes Ansprechen 5**  
Nach Therapieende erfolgte ein Follow-up von bis zu 3 Jahren. Diese Daten wurden im Rahmen des EHA vorgestellt. Bei den 70 Patienten, die auf die Therapie ansprachen, lag die mDOR bei 13,4 Monaten. Bei Patienten mit einer CR wurde diese auch nach median 35 Monaten Follow-up noch nicht erreicht (Abb. 1). Nach 2 Jahren blieben 31% der CR-Patienten (11 von 36) in einer tiefen Remission und benötigten keine weitere Therapie. In der gesamten Studienpopulation, trotz eines hohen Anteils an Patienten mit rezidivierter (30%) bzw. refraktärer Erkrankung (58%), lag das mediane progressionsfreie (PFS) bzw. das Gesamtüberleben (OS) bei 4,93 und 9,53 Monaten (in der CR-Subgruppe wurden die beiden Endpunkte noch nicht erreicht). Die mediane therapiefreie Zeit nach Abbruch der Gabe von Lomcastuximab tesirin betrug für Patienten mit einer CR 6,1 Monaten. Patienten mit einer CR, die ≥2 Jahre ereignisfrei waren, lag bei median 27,7 Monaten.

**Anhaltende Verträglichkeit 3,5**  
Unerwünschte Ereignisse (UE) im Zusammenhang mit Lomcastuximab tesirin waren gut handhabbar. Es bestand kein Unterschied zwischen der Sicherheit und Verträglichkeit bei jüngeren oder älteren Patienten. Die

häufigsten UE vom Schweregrad 3 oder höher (Gesamtrate 39%) waren hämatologischer Art - Neutropenie (26%), Thrombozytopenie (18%), Anämie (10%), Febrile Neuropathie

(3%), die meist zwischen den einzelnen Zyklen zurückgingen. Die häufigsten nicht hämatologischen UE vom Grad ≥ 3 umfassten erhöhte Gamma-Glutamyltransferase-Werte (16%), Hy-

pophosphatämie (6%), Hyperkalzämie (4%), Bauchschmerzen (3%) und Diarrhö (2%). Im Rahmen des 3-jährigen Follow-ups gab es keine neuen Sicherheitsrisiken.

**Fazit: Zynlonta® bietet Patienten ab der Drittlinientherapie, auch jenen mit Hochrisikofaktoren, eine effektive, gut verträgliche und einfach anwendbare Therapieoption. Eine vergleichbare Wirksamkeit konnte über alle Subgruppen hinweg nachgewiesen werden. 3,5**

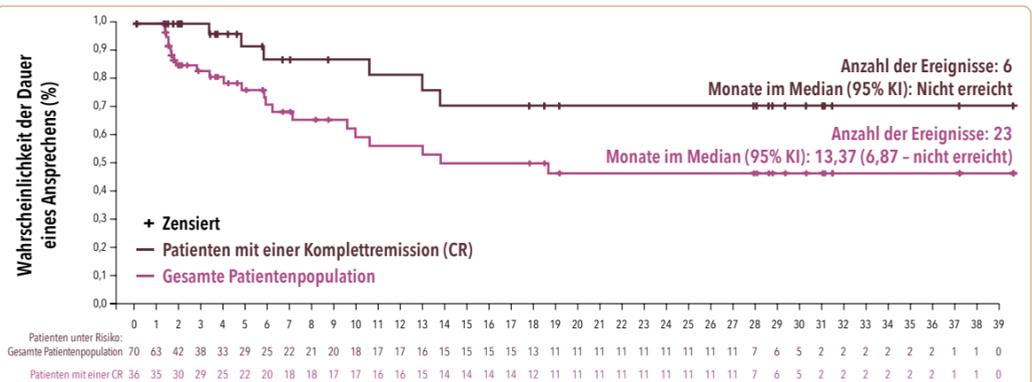


Abb. 1: mDOR auf Lomcastuximab tesirin beim r/r DLBCL (adaptiert nach Caimi et al.) 5

**Zynlonta® Kurzprofil 2,5**

- Breites Patientenspektrum: ab der Drittlinientherapie, auch bei Hochrisikofaktoren und/oder Anti-CD19-Vortherapie
- Einfache Anwendung: 30-minütige ambulant durchführbare intravenöse Infusion (Q3W)
- Schnelles, tiefes und langes Ansprechen: 48,4% Gesamtansprechen, 24,8% der Patienten der Gesamtpopulation erreichte eine Komplettremission
- Gut handhabbares Sicherheitsprofil bei stabiler Lebensqualität

**Typische Einsatzsituationen (Auswahl):**

- Patienten mit aggressivem, rasch progredientem DLBCL
- Patienten mit DLBCL, die keine CAR-T-Zell-Therapie erhalten möchten/können
- Patienten mit CAR-T-Vorbehandlung



Erfahren Sie mehr über Zynlonta. <https://pro.sobi.com/de-de/Zynlonta>

1. Onkopedia Leitlinie DLBCL <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffus-grosszelliges-b-zell-lymphom/@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff am 29.06.23).
2. Fachinformation Zynlonta®, Stand April 2023.
3. Caimi PF et al. Lancet Oncol 2021; 22:790-800.
4. Zinzani PL et al. Poster presented at: 16th International Congress on Malignant Lymphoma, Virtual Edition, June 18-22, 2021.
5. Caimi PF et al., Poster P1132 im Rahmen des EHA 2023.

\* Die Verwendung des Sternsymbols (\*) bezieht neben weiblichen und männlichen Personen weitere Geschlechtsidentitäten mit ein.



455-ZYN-DI01-0723-V01

# Neue TI-Pauschale benachteiligt die Praxen

Krankenkassen ziehen Gewinn aus der Entscheidung des Bundesgesundheitsministeriums

► Medical-Tribune-Bericht

**HOFHEIM.** Weil sich die KBV und der GKV-Spitzenverband wieder einmal nicht einigen konnten, hat das Bundesgesundheitsministerium über die neue TI-Pauschale entschieden. Das Ergebnis stellt das Prinzip der Kostenerstattung auf den Kopf.

Am 27. Juni 2023 hat das BMG gegen Postzustellungsurkunde die KBV über seine Entscheidung zur Finanzierung der TI-Pauschalen für die vertragsärztlichen Praxen informiert. Diese Ersatzvornahme ist bereits am 1. Juli 2023 in Kraft getreten. Die Verlierer in diesem Spiel werden die Vertragsärztinnen und -ärzte sein, die frühestens ab dem 20. Dezember 2023 ihr Geld für die geforderten Investitionen unverzinst und in einem monatlichen Abschlagsverfahren über einen Zeitraum von fünf Jahren erhalten.

Nach der BMG-Vorgabe müssen die Vertragsärztinnen und -ärzte die TI-Pauschalen zunächst gegenüber der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung mit einem geeigneten Nachweis geltend machen. Die KV prüft einmalig die Berechtigung der Praxis und der Einrichtungen, wobei mögliche Veränderungen der Praxisform und -größe berücksichtigt werden sollen.

## Heftige Kürzung der Pauschalen bei fehlenden Anwendungen

Die auf dieser Grundlage folgende Abrechnung der monatlichen TI-Pauschalen durch die KV gegenüber dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) erfolgt quartalsweise in Form von Sammelabrechnungen, jeweils bis zum 20. des auf das Abrechnungsquartal folgenden Monats, erstmalig also zum 20. Oktober 2023 für das dritte Quartal 2023. Die KV muss die Ansprüche der Vertragsarztpraxen dem GKV-Spitzenverband in einer der vier folgenden Quartalsabrechnungen in Rechnung stellen. Der GKV-Spitzenverband



**Dr. Gerd W. Zimmermann**  
Facharzt für Allgemeinmedizin  
Hofheim/Ts.  
Foto: privat

soll dann die Zahlung des genannten Gesamtbetrages unverzüglich nach vollständigem Eingang der von den Kassen erhobenen Umlagen, spätestens bis zum 20. des dritten auf das Abrechnungsquartal folgenden Monats leisten. Das ist der 20. Dezember 2023. Und generell gilt: Arztpraxen müssen ihren Anspruch innerhalb eines Jahres nach Anschluss an die TI bzw. erstmaliger Nutzung der geforderten Anwendungen, Komponenten und Dienste der TI gegenüber ihrer KV geltend machen.

Und es gibt noch ein paar Feinheiten zu beachten: Ansprüche gegenüber der KV auf vorzeitige Auszahlung vor Zahlungseingang seitens des GKV-Spitzenverbandes können nicht geltend gemacht werden. Auch Ansprüche, die mehr als ein Jahr zurückliegen, werden nicht mehr bezahlt. Diese Frist beginnt mit Erbringung des Nachweises über den Anschluss an die TI gegenüber der zuständigen KV. Und im Rahmen des Abrechnungsverfahrens darf der GKV-Spitzenverband eine Prüfung der von den Vertragsärztinnen und -ärzten abgerechneten Pauschalen auf Basis von Stichproben vornehmen und ggf. Rückforderungen geltend machen oder Zahlungen verweigern.

### Wer früh reagiert hat, ist (etwas) besser dran

Eine Vertragsarztpraxis, die zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 30. Juni 2023 erstmals an die TI angebunden worden ist und bereits



### Das braucht die Praxis für die volle Pauschale

Diese TI-Anwendungen bzw. -Komponenten muss eine Praxis vorhalten, um die volle Förderpauschale zu erhalten:

- Notfalldatenmanagement (NFDM)/elektronischer Medikationsplan (eMP)
- Elektronische Patientenakte (ePA)
- Kommunikation im Medizinwesen (KIM)
- Elektronische Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung (eAU)
- Elektronischer Arztbrief (eArztbrief)
- Ab dem 1. Januar 2024: elektronische Verordnungen

- Konnektor inkl. gSMC-K und VPN-Zugangsdienst, ggf. in Rechenzentrum gehostet, sofern dort zugelassene Komponenten und Dienste zum Einsatz kommen, oder TI-Gateway in Verbindung mit Nutzung eines Rechenzentrum-Konnektors
- eHealth-Kartenterminal(s) inkl. gSMC-KT
- HBA-Smartcard oder eID für Ärzte mit Gematik-Zulassung
- SMC-B-Smartcard oder SM-B oder eID für Vertragsarztpraxen mit gematik-Zulassung

eine Erstattung der Erstausrüstungskosten erhalten hat oder bis zum 31. Dezember 2023 erhalten wird, bekommt über dreißig Monate nach der Erstausrüstung eine um die Kosten der Erstausrüstung reduzierte TI-Pauschale. Ebenso wird eine Praxis behandelt, die zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 30. Juni 2023 aufgrund ablaufender Sicherheitszertifikate bei den Konnektoren (gSMC-K) einen Konnektortausch vorgenommen und eine Erstattung der Kosten dafür erhalten hat oder bis zum 31. Dezember 2023 erhalten wird. Eine bei einigen Anbietern mögliche Laufzeitverlängerung gilt dabei nicht als Konnektortausch.

Bei den Kosten für eine Erstausrüstung geht das BMG von einer Summe von 6.366,50 Euro zzgl. einer Pauschale für die Betriebskosten von 7.900 Euro und damit 14.266,50 Euro aus, die geteilt durch 60 (12 Monate für fünf Jahre) eine monatliche TI-Pauschale von 237,78 Euro ergibt, wenn die Praxis über drei oder weniger Ärztinnen bzw. Ärzte verfügt.

Bei größeren Arztzahlen in der Praxis erhöht sich der Betrag entsprechend (siehe Tabelle). Die TI-Pauschale umfasst auch die Kosten der mobilen Kartenterminals und des Telematikinfrastruktur-Messengers.

Fehlen Anwendungen der TI, reduziert sich die Summe um die Hälfte auf 118,89 Euro. Ist die Praxis im Hinblick auf den o.g. Stichtag bereits angebunden, werden über die Laufzeit 131,67 Euro gezahlt, fehlen geforderte Anwendungen (siehe Kasten), reduziert sich die Summe auf 65,84 Euro. Bei bereits erfolgtem Konnektortausch erhält die Praxis in der oben genannten personellen Größenordnung 199,45 Euro, bei fehlenden Anwendungen 99,73 Euro. Erst ab dem auf die Erbringung des erforderlichen Nachweises folgenden Monat erhält die betreffende Vertragsarztpraxis wieder die volle TI-Pauschale. Wird ein solcher Nachweis nicht fristgerecht erbracht, wird die Pauschale

nicht rückwirkend gezahlt. Und bei zwei fehlenden Anwendungen oder mehr wird gar keine TI-Pauschale gezahlt.

Kommen neue, gesetzlich erforderliche Anwendungen, Komponenten und Dienste hinzu, muss die Anschaffung gegenüber der zuständigen KV innerhalb von drei Monaten belegt werden. Die Anpassung der Höhe der monatlichen TI-Pauschalen erfolgt jährlich zum 1. Januar nach Maßgabe der Veränderung des Orientierungspunktwertes (OPW).

**Fazit:** Die Blockade einer Entscheidung auf dem Verhandlungsweg hat sich für die Kassen gelohnt. Sie sind der große Gewinner dieser Ersatzvornahme, während Vertragsärztinnen und -ärzte klar auf der Verliererseite stehen. Sie müssen über einen Zeitraum von fünf Jahren den Kassen einen unfreiwilligen zinslosen Kredit geben und werden auch noch mit einer willkürlich gewählten Pauschalenkürzung bestraft, wenn sie nicht alle vorgeschriebenen TI-Komponenten anschaffen.

### Bisherige Kostenerstattung habe sich „nicht bewährt“

Das BMG begründet die Maßnahme damit, dass die bislang praktizierte Finanzierung der Kosten der Arztpraxen für den Anschluss an die TI und den Betrieb der TI sich nicht bewährt hätte. Trotz hoher Kosten für die Krankenkassen wäre oftmals die notwendige Servicequalität und Innovationsfreude vermisst worden, sodass sich Marktmechanismen und in der Folge Marktpreise nicht hinreichend entfalten konnten. Diese Argumentation zeigt, dass der Bundesgesundheitsminister, obgleich selbst Arzt, kein Freund der Ärzt:innen ist.

Dr. Gerd W. Zimmermann

TI-Pauschalen, die ab dem 1. Juli 2023 in monatlichen Abständen gezahlt werden			
Praxisgröße nach Anzahl der Ärztinnen und Ärzte	≤ 3	> 3 bis ≤ 6	> 6
Erstausrüstung gesamt	6.366,50	8.369,00	10.371,50
Betriebskosten gesamt	7.900,00	8.597,50	9.062,50
<b>Monatliche TI-Pauschale</b>	<b>237,78</b>	<b>282,78</b>	<b>323,90</b>
TI-Pauschale bei fehlender Anwendung	118,89	141,39	161,95
TI-Pauschale bei bereits erfolgter Anbindung	131,67	143,29	151,04
TI-Pauschale bei bereits erfolgter Anbindung und fehlender Anwendung	65,84	71,65	75,52
<b>Konnektortausch-Pauschale gesamt</b>	<b>2.300,00</b>	<b>2.300,00</b>	<b>2.300,00</b>
gSMC-KT-Pauschale	0,00	100,00	200,00
TI-Pauschale bei bereits erfolgtem Konnektortausch	199,45	242,78	282,23
TI-Pauschale bei bereits erfolgtem Konnektortausch, aber fehlender Anwendung	99,73	121,39	141,12

Quelle: BMG

# Seismograf für Stimmung und Verstimmung

Erfolgreiche Arztsuche ist ein brandheißes Thema in der Patientenberatung

► UPD-Pressekonferenz

**BERLIN.** Jährlich legt die Unabhängige Patientenberatung Deutschland (UPD) mit ihrem Monitorbericht den Finger in die Wunden des Gesundheitssystems. 2024 soll sie zur Stiftung werden. Doch vieles ist noch ungeklärt.

Wie können wir Ihnen weiterhelfen? ist der Slogan der UPD und viele Menschen lassen sich auch helfen. Etwa 124.000 Beratungen wurden 2022 dokumentiert. 57 % davon betrafen rechtliche Fragen wie Leistungsansprüche gegenüber Kostenträgern, ärztliche Berufspflichten oder Patientenrechte. In 26,5 % der Beratungen ging es um medizinische Fragen. Siebeneinhalb Jahre wird die UPD-Beratung inzwischen bundesweit und kostenfrei angeboten. Dabei zeigt sich, dass nicht nur einige der Dauerbaustellen im Gesundheitswesen in persönliche Krisen münden, sondern auch, dass sich Defizite zunehmend negativ auf die gesamte Versorgung auswirken.



**Thorben Krumwiede**  
Geschäftsführer  
UPD Patientenberatung  
Deutschland gGmbH  
Foto: privat

Wie THORBEN KRUMWIEDE, UPD-Geschäftsführer, bei der Übergabe des Patientenmonitors 2022 an den Bundesbeauftragten für Patientensicherheit STEFAN SCHWARTZE bemerkte, wird in den Beratungen eine große Unkenntnis über Leistungen, Ansprüche und Rechte der Bürger deutlich, aber zugleich eine sehr hohe Dankbarkeit von Betroffenen über die Hilfe der UPD.

Krumwiede nennt die UPD einen „Seismograf für Stimmungen und vor allem für Verstimmung im Land“ bezüglich des Gesundheitswesens. Doch auch wegen Sorgen, die durch Inflation und Energiekrise ausgelöst werden, wenden sich Rat-

suchende an die Berater:innen. Miete, Stromrechnung, die Pflege von Angehörigen, die gesundheitliche und pflegerische Versorgung sowie die Angst, bald vor dem Nichts zu stehen, sind Dauerthemen.

Ein besonders belastendes Problem ist Krumwiede zufolge die Suche nach behandelnden Ärzt:innen. Zu diesem Thema sei 2022 rund 5.500 Mal beraten worden (Vorjahr: über 3.500). Gerade für die längerfristige Versorgung fehle es oft an aufnahmebereiten Haus- oder Kinderarztpraxen, so Krumwiede. Das gelte für den ländlichen Bereich genauso wie für die Großstadt. Ein ähnliches Bild zeige sich bei Psycho- und Physiotherapie sowie bei Pflegediensten und -beratung. Betroffene müssten oft lange warten.

Es gebe zwar die Terminservicestellen der KVen, aber da laufe nach UPD-Erfahrung nicht alles rund. Bei Haus- oder Kinderärzt:innen fühlten sich die Servicestellen nicht zuständig und ambulante Termine im Krankenhaus würden trotz fehlender Facharzttermine nicht vermittelt. Die 2019 eingeführten Terminservicestellen hätten somit „bisher keine durchschlagende Wirkung erzielt“, sagt Krumwiede. Im ambulanten Bereich fehlt es dem Ge-

schaftsführer zudem an Transparenz zu Qualität und Spezialisierung bei den Leistungserbringern. „Es läuft etwas schief, wenn Sie stundenlang telefonieren, auf Internetseiten surfen, vielleicht Freunde abklappern müssen und Sie dann immer noch nicht wissen, welcher Arzt in der Nähe welche Ausstattung hat oder ob er im Urlaub ist.“ Gerade körperlich oder psychisch chronisch erkrankten Menschen sei eine langwierige, komplizierte Suche nicht zuzumuten.

### Die UPD soll mit Beginn 2024 zu einer Stiftung werden

Erleichtert äußerte sich Krumwiede dazu, dass der Bundestag in diesem Jahr das Gesetz zur Neuaufstellung der UPD als dauerhafte Stiftung beschlossen hat. Ein inhaltliches Umsetzungskonzept fehle jedoch noch. Unklar ist, wann die Stiftung errichtet wird und ob die jetzigen UPD-Mitarbeitenden übernommen werden.

„Ich hätte mir gewünscht, wir wären mit dem Gesetzgebungsverfahren schneller gewesen und wären damit weiter in der Umsetzung, als wir das jetzt sind“, kommentiert der Patientenbeauftragte die Lage. Es werde aber alles getan, dass es

mit dem Starttermin Anfang 2024 klappe. Als künftiger Vorsitzender des Stiftungsrates sei er mit Patientenorganisationen im Austausch, um Eckpunkte für das Konzept zu erarbeiten.

Er gebe den Druck von Patient:innen und Ärzt:innen in den Gesprächen mit Abgeordneten und Vertreter:innen der Bundesregierung weiter, so Schwartz. Hinsichtlich der nicht immer erfolgreichen Arztvermittlung über die Terminservicestellen sieht er eine Lösung: Man könne mit der Krankenhausreform die ambulante Versorgung durch Kliniken ausbauen, um Versorgungssicherheit zu schaffen.

Als ein anderes problematisches Dauerthema hob Schwartz noch immer Schwierigkeiten bei der Einsichtnahme in die Patientenakte hervor. Patient:innen sei auf Verlangen unverzüglich Einsicht in die vollständige, sie betreffende Patientenakte zu gewähren, mahnte er eindringlich. Als ein Zeichen für noch unzureichend realisierte Patientenrechte hat der Bundesbeauftragte 2023 zum Jahr der Patientenrechte ausgerufen.

Cornelia Kolbeck

Beratung offenbart große Unkenntnis über eigene Rechte und Ansprüche

[www.patientenberatung.de](http://www.patientenberatung.de)

# JAHRESTAGUNG

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie

[www.jahrestagung-haematologie-onkologie.com](http://www.jahrestagung-haematologie-onkologie.com)

# 2023

13.-16. Okt.

# SEIEN SIE DABEI!

Hamburg · 13.-16. Oktober

**KONGRESSPRÄSIDENTIN**  
Prof. Dr. med. Claudia Baldus  
Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein, Campus Kiel

**KONGRESSORT**  
CCH – Congress Center Hamburg  
Congressplatz 1 · 20355 Hamburg

**KONGRESSPRÄSIDENT**  
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

**KONGRESSORGANISATION**  
DGHO Service GmbH · Berlin  
jahrestagung2023@dgho-service.de

# 520 Euro für das Familienhörbuch

Danke fürs Mitmachen!

▶▶ In eigener Sache

**WIESBADEN. Gemeinsam mit der Ärztin und Künstlerin Agnieszka Widera haben wir in den vergangenen Wochen einen Linoldruck versteigert.**

Ziel war es, Spenden für die gemeinnützige Familienhörbuch gGmbH zu generieren. Diese ermöglicht es Eltern, die ihre Kinder aufgrund einer finalen Diagnose nicht aufwachsen sehen werden, ihre Lebensgeschichte zu verorten.

Mit einem Spendengebot von 520 Euro hat Sina M. aus Wuppertal die Versteigerung gewonnen. Wir danken ihr und den anderen Mitbietenden herzlich für den Einsatz!

Agnieszka Widera versteigert ihre Werke zwar immer zu wohltätigen Zwecken, setzt sich aber nicht zufällig für das Familienhörbuch ein. Sie selbst hat ihren Vater früh verloren, später dann gegen viele Widerstände Karriere in der Medizin gemacht.

MT

Mehr über ihre Lebensgeschichte und ihre Kunst erfahren Sie unter [medical-tribune.de/bildversteigerung](https://medical-tribune.de/bildversteigerung).

Das Bild „burn“ drückt das Gefühl aus, trotz verzweifelten Kampfes still unterzugehen.

Foto: Agnieszka Widera

Spenden an das Familienhörbuch sind jederzeit auf verschiedensten Wegen möglich, etwa per Überweisung, Paypal (s. QR-Code), Kreditkarte oder Lastschrift.



### Spendenkonto

Familienhörbuch gGmbH  
Volksbank Köln Bonn eG  
IBAN: DE 52 3806 0186 4906 5620 10  
BIC: GENODED1BRS

[familienhoerbuch.de/spendenprojekte/](https://familienhoerbuch.de/spendenprojekte/)

## „Wir müssen teilweise im Graubereich arbeiten“

Studie sieht systembedingte Schwierigkeiten in der Versorgung von Migrant:innen

▶▶ Info des Landes Baden-Württemberg

STUTTGART. Eine Studie der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Auftrag des baden-württembergischen Ministeriums für Soziales, Gesundheit und Integration macht Defizite in der medizinischen Versorgung von Migrantinnen und Migranten deutlich. Diese seien nicht grundsätzlich gesünder oder kränker, sie hätten aber häufig Schwierigkeiten, im Gesundheitssystem zurechtzukommen, heißt es.

Die Studie basiert u.a. auf Gesprächen und Online-Umfragen. Sie beschreibt zuerst einmal allgemeine Versorgungsprobleme. Die Folgen seien lange Wartezeiten und Stress, Überforderung und Unzufriedenheit der Mitarbeitenden, worunter

die Qualität der Behandlung und der Umgang mit Patient:innen sowie innerhalb des Teams leide.

Wie die Studienverantwortliche Prof. Dr. ULRIKE KLUGE, Leiterin des Zentrums für Interkulturelle Psychiatrie und Psychotherapie (ZIPP) und des Forschungsbereichs Interkulturelle Migrations- und Versorgungsforschung der Charité, berichtet, wirkt sich Zeit- und Personalmangel in der Gesundheitsversorgung besonders deutlich auf die Versorgung von Menschen mit Flucht- und Migrationsgeschichte aus. So beschreiben Ärzt:innen „ein Gefühl, aufgrund von Sprachbarrieren im Graubereich arbeiten zu müssen, weil z.B. keine umfassende Aufklärung vor Untersuchungen

stattfinden kann“. Auch die Unsicherheit darüber, wie Patient:innen die Behandlung erleben, wird teilweise als belastend empfunden. Deutlich wird auch die Missachtung von Datenschutzvorgaben bzw. Schweigepflichten sowie längere Wartezeiten auf Arzttermine, weil Symptome v.a. im telefonischen Kontakt nur unzulänglich beschrieben werden können. Mit einem gewissen Grad an Frustration bemängeln laut Studie Interviewte aus allen Arbeitsbereichen, dass die interkulturelle Öffnung der Gesundheitsdienste nur langsam vorangeht. kol

Abschlussbericht der Charité [bit.ly/mig\\_bawü](https://bit.ly/mig_bawü)

## Traumatische Störung als Berufsrisiko

Bundessozialgericht erkennt Posttraumatische Belastungsstörung als berufsbedingt an

▶▶ Urteil des Bundessozialgerichts

KASSEL. Eine Posttraumatische Belastungsstörung kann grundsätzlich als Wie-Berufskrankheit anerkannt werden. Dies hat das Bundessozialgericht im Fall eines Rettungssanitäters entschieden, der sieben Jahre lang juristisch gekämpft hatte. Das Urteil ist ein Novum – bislang galten psychische Erkrankungen nicht als Berufskrankheit.

Rettungssanitäter:innen hätten ein erhöhtes Risiko, mit traumatisierenden Ereignissen konfrontiert zu werden, argumentierte das Gericht. Es nannte etwa erfolglose Rettungsmaßnahmen, die Bergung von Schwerverletzten oder Unfalltoten, das Auffinden von Suizidenten und insbesondere das Auffinden und Bergen von Kindern. Nach dem Stand der Wissenschaft könnten diese Faktoren abstrakt-generell Ursache einer Posttraumatischen Belastungs-

störung sein. Dieser Zusammenhang ergebe sich aus international anerkannten Diagnosesystemen wie ICD und DSM und aus den Leitlinien wissenschaftlicher Fachgesellschaften.

Für eine abschließende Entscheidung des Senats fehlte es aber an der Klärung weiterer Details. Das BSG verwies den Fall daher an die Vorinstanz, das Landessozialgericht Baden-Württembergs, zurück. Beispielsweise war gerichtlich noch nicht verbindlich festgestellt worden, dass tatsächlich eine Posttraumatische Belastungsstörung vorliegt. Ebenso wurde nicht geprüft, ob auch andere Ereignisse als die beruflichen zu der Erkrankung geführt haben könnten. IsA

Urteil des Bundessozialgerichts vom 22. Juni 2023, Az.: B 2 U 11/20 R

[bit.ly/bsg\\_ptbs](https://bit.ly/bsg_ptbs)

## Verlag gewinnt gegen Gesundheitsministerium

Gesundheitsportal gefährdet private Presse

▶▶ Urteil des Landgerichts Bonn

BONN. Das Gesundheitsportal des Bundesgesundheitsministeriums gesund.bund.de verstößt gegen das Gebot der Staatsferne der Presse. Zu diesem Schluss kam das Landgericht Bonn und untersagte die Weiterführung des Informationsangebots.

Geklagt hatte der Verlag „Wort & Bild“, der unter anderem die Apotheken Umschau herausgibt und mehrere Gesundheitsportale betreibt. Er sieht in dem staatlichen Angebot eine Konkurrenz, da dort allgemeine Gesundheitsthemen journalistisch aufbereitet werden. Der Verlag wollte mit der Klage auch Schadensersatz des Bundes erzielen, dies wies das Gericht jedoch ab.

Das Gericht argumentierte, es brauche kein Portal des Bundes mit Tipps und Ratschlägen für ein gesundes Leben. Der Substitutionseffekt gehe zulasten privater Anbieter – zumal das Bundesge-

sundheitsministerium die Verlässlichkeit des eigenen Angebots im Vergleich zu anderen Gesundheitsinformationen betont hatte.

### Private Presse vor Verlust ihrer Leser:innen schützen

Das Gebot der Staatsferne der Presse, so das Gericht, habe auch den Zweck, die private Presse vor einem Leserverlust durch staatliche Publikationen zu schützen. Andernfalls würde eine staatliche Meinungsbildung „von oben herab“ begünstigt. Das Urteil ist noch nicht rechtskräftig.

Das Gesundheitsportal des Bundes ging 2020 an den Start und sorgte bei Verlagen mehrfach für Ärger. 2021 wurde bereits eine Kooperation mit Google, durch die Inhalte des Portals von der Suchmaschine besonders prominent gelistet wurden, gerichtlich verboten. IsA

Urteil des Landgerichts Bonn vom 28. Juni 2023, Az.: 1 O 79/21



Das Infoportal gesund.bund.de enthält unter anderem ein Krankheitslexikon und Tipps für einen gesunden Lebensstil. Foto: gesund.bund.de