

Themen der Ausgabe:

| | |
|---|--|
| Das Multiple Myelom im Fokus des Podcasts O-Ton Onkologie. S. 2 | Triplet könnte Fortschritt beim Kleinzeller bringen. S. 16 |
| Welche RCC eine adjuvante Immuntherapie brauchen. S. 8 | Interview: DiGA in der Onkologie. S. 31 |
| Diskussion um Impfung gegen Melanome. S. 12 | Wie Krebsdiagnostik Kinder trotz Rezidivs überleben lässt. S. 39 |

18. Jahrgang · Nr. 10 · 73497 · Oktober 2023

CYRAMZA®
(ramucirumab)

Den richtigen Anschluss mit der **2. LINIE**

Synergien nutzen – mit KonSequenz therapieren*

Eine antiangiogene Therapie nach Immuntherapie kann zu einer Normalisierung der Gefäßstrukturen führen² und somit den Zugang der Immunzellen und anderer systemischer Therapien zum Tumor erleichtern^{3,4}.



LUNGENKARZINOM (NSCLC)*



HEPATOZELLULÄRES KARZINOM*



MAGENKARZINOM*



KOLOREKTALKARZINOM*

* Details zum Anwendungsgebiet siehe unten stehenden Pflichttext sowie CYRAMZA® Fachinformation¹

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, Glycin (E640), 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, Folsäure und 5-Fluorouracil) zur Behandlung von erwachsenen Patienten m. metastas. Kolorektalkarzinom (mKRK) 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 Wachstumsfaktorrezeptor- (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, Diarrhoe, Alopezie, Proteinurie, Fatigue, Mukositis, Periphere Ödeme. *Häufig:* Sepsis, Febrile Neutropenie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypoalbuminämie, Lungenblutung, Gastrointestinale Blutungsereignisse, Gastrointestinale Perforation, Zahnfleischbluten, Hand-Fuß-Syndrom, Hepatische Enzephalopathie, Arterielle thromboembolische Ereignisse, Hämangiom, Intestinale Obstruktion, Ausschlag, Infusionsbedingte Reaktionen, Hypothyreose, Dysphonie. *Gelegentlich:* Herzinsuffizienz. *Selten:* thrombotische Mikroangiopathie, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom. *Häufigkeit nicht bekannt:* Aneurysmen und Arteriendissektionen. **Warnhinweise:** Nicht schütteln, Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, weitere Warnhinweise s. Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. 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**

Empfohlen
von der Onkopedia
Leitlinie³

CYRAMZA® – der Standard in der Zweitlinie beim metastasierten Magenkarzinom:^{1, #}

OPTIMAL KOMBINIEREN – FÜR EIN LÄNGERES GESAMTÜBERLEBEN MIT KONSEQUENZ THERAPIEREN

- Überzeugende Wirksamkeit und gute Verträglichkeit
- Einzige zugelassene zielgerichtete Behandlung in Mono- und Kombinationstherapie
- Blockiert als einzigartiger Angiogenesehemmer die Bindung an den VEGF-Rezeptor-2²

* Details zum Anwendungsgebiet siehe Pflichttext sowie CYRAMZA® Fachinformation.²

Bei Progress nach Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie oder als Monotherapie, wenn Patienten nicht geeignet für Kombinationstherapie sind.

¹ Wilke H et al. Lancet Oncol. 2014; 15(11): 1224–1235. ² CYRAMZA® Fachinformation (aktueller Stand). ³ Lordick F et al. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html> (Stand Mai 2023).

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, Glycin (E640), 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 Wachstumsfaktorrezeptor- (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, Diarrhoe, Alopezie, Proteinurie, Fatigue, Mukositis, Periphere Ödeme. *Häufig:* Sepsis, Febrile Neutropenie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypoalbuminämie, Lungenblutung, Gastrointestinale Blutungsereignisse, Gastrointestinale Perforation, Zahnfleischbluten, Hand-Fuß-Syndrom, Hepatische Enzephalopathie, Arterielle thromboembolische Ereignisse, Hämangiom, Intestinale Obstruktion, Ausschlag, Infusionsbedingte Reaktionen, Hypothyreose, Dysphonie. *Gelegentlich:* Herzinsuffizienz. *Selten:* thrombotische Mikroangiopathie, Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom. *Häufigkeit nicht bekannt:* Aneurysmen und Arteriendissektionen. **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**

Lilly

www.CYRAMZA.de



CYRAMZA®
(ramucirumab)



18. Jahrgang · Nr. 10 · 73497 · Oktober 2023

KOMMENTAR



Michael Reischmann
 Ressortleiter
 Gesundheitspolitik,
 Medical Tribune

Frustriert und vor dem Kollaps

Die Stimmung unter den Vertragsärzten und -psychotherapeuten „ist auf einem historischen Tiefpunkt angelangt“, meldet das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung. Anfang 2023 schätzten 55 % der Niedergelassenen ihre berufliche Situation als schlecht bzw. sehr schlecht ein (2019: 30 %). Praxisteams untermauern das mit Protestnoten wie „Praxis in Not“, „Wir sehen schwarz“ oder #Praxenkollaps. Als Gründe für die Unzufriedenheit gelten gestiegene Kosten, Bürokratie, Fachkräftemangel, fehlende Praxisnachfolger, eine dysfunktionale Telemedizininfrastruktur, „mangelnde Wertschätzung durch die Politik“ sowie „chronische Unterfinanzierung“. Auch Kliniken, Apotheken und Pharmaindustrie quälen Standortorgen. Ob es der Ampel gelingen wird, das Ruder herumzureißen? Der Bundesgesundheitsminister ist reformwillig, erntet in der Regel aber laute Kritik.

MedTriX Group

Melanome wegimpfen

Experten diskutierten beim ADO

Seit einiger Zeit ist die Tumorstimmungsimpfung immer wieder Thema: In Studien scheint es möglich zu sein, Patient:innen mit dieser neuen Therapieart erfolgreich zu behandeln. Was den Einsatz der Methode beim Melanom angeht, kamen Prof. Dr. Stephan Grabbe, Universitätsmedizin Mainz, und Prof. Dr. Bastian Schilling, Uniklinikum Würzburg, während des 33. Deutschen Hautkrebskongresses der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie auf keinen gemeinsamen Nenner. Für den einen ist mit der aktuellen Therapielandschaft das „Ende der Fahnenstange“ noch nicht erreicht, die Vakzine erscheine als idealer Kombinationspartner für CPI. Auf der anderen Seite sieht der Kontra-Diskutant Probleme im Bereich der Resistenzentwicklungen und Art der Neoantigenauswahl, mit der die Impfung bestückt ist. Einig sind sich beide, dass es noch Zeit braucht, bis die Methode reif für die Klinik ist. Das und mehr vom Kongress finden Sie auf sowie rund um Seite **12**

Praxis mit Weitblick

Heute modernisieren – morgen verkaufen!

Rund 70 % der Medizinstudierenden sagen, dass sie sich eine Praxisgründung vorstellen können. Allerdings ist diese Bereitschaft zur Niederlassung an Bedingungen



Foto: photowahn - stock.adobe.com

geknüpft. Für die jetzigen Niedergelassenen, die später mal verkaufen wollen, ist es wichtig, die Wünsche der Nachfolgenden nach modernen Räumlichkeiten, einem qualifizierten Team und guter technischer Ausstattung zu kennen. Denn wer in der Entwicklung seiner Praxis heute am Ball bleibt, wird in Zukunft bei den jungen Ärztinnen und Ärzten punkten. Was die folgende Generation sonst noch will und wie Sie Ihre Praxis vor dem Altern bewahren: **42&43**



Foto: Macrovector - stock.adobe.com

Trotz Rezidiv

Wie Krebsdiagnostik Kinder überleben lässt

In Deutschland treten jährlich etwa 2.000 neue Krebsfälle bei Kindern unter 18 Jahren auf. Das drängendste Problem in der Kinderonkologie sind laut DKFZ Rezidive nach einer intensiven Chemo- und Strahlentherapie – jedes vierte der Kinder verstirbt, weil die Rückfälle so schwer zu behandeln sind. Das Programm INFORM

will die Versorgung bösartiger Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter mittels individualisierter Diagnostik und Therapie verbessern. Mittlerweile sind über 3.000 Patient:innen mit Sarkom, Hirntumor, Neuroblastom oder seltenen embryonalen Tumoren in Deutschland und Europa aus 100 kinderonkologischen Zentren in das Programm eingeschlossen. Die Kosten werden heute schon von vielen Krankenkassen übernommen. **39**

Analyse des Genoms liefert Hinweise für individuelle Therapie

TOP-THEMEN

RCC: Was spricht für, was gegen eine Adjuvanz?

In vier verschiedenen Studien testete man adjuvante Immuntherapien bei Nierenkrebs. Das ist zu beachten. **8**

Immunsystem schlägt auf CoVac-1 an

Ein experimenteller Impfstoff scheint Personen mit B-Zell-Defekt besser gegen SARS-CoV-2 zu schützen. **24**

Politische Leitplanken zu eng gefasst

Pharmabranche fordert Entlastungen für den Standort Deutschland. **46**

Im Trio gegen den fortgeschrittenen Kleinzeller

Werden Chemotherapie und Checkpoint-Inhibition durch einen Angiogenese-Hemmer unterstützt, scheinen die Patient:innen zu profitieren. **16**

Patient:innen digital an die Hand nehmen

Prof. Dr. Pia Wülfing erläutert im Interview, was eine DiGA ausmacht, wie diese bei Usern ankommen und was man zur Verordnung wissen sollte. **31**



Anzeige

Der Schlüssel zu mehr Behandlungsperspektiven in 26 Indikationen.

MSD
 MSD Sharp & Dohme GmbH
 Levelingstr. 4a
 81673 München
 www.msd.de

Aktuelles zu KEYTRUDA® auf
m.msd.de/keytrudanews



KEYTRUDA
 Pembrolizumab, MSD

„Man kann heute 80–90 % in eine gute Remission bringen“

Prof. Dr. Heinz Ludwig im Podcast O-Ton Onkologie zur Behandlung des Multiplen Myeloms

► Medical-Tribune-Bericht

WIEN. Myelompatientinnen und -patienten haben heute deutlich mehr Therapieoptionen als noch vor zehn Jahren. Prof. Dr. Heinz Ludwig sprach mit Dr. Astrid Heintl vom JOURNAL ONKOLOGIE über die aktuellen Überlebenseinsichten Erkrankter, das Potenzial von Immuntherapien und weitere Konzepte in der Pipeline.

Für das Jahr 2016 meldete das FRKI eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 49 % beim Multiplen Myelom. Prof. Dr. HEINZ LUDWIG vom Wilhelminenkrebserforschungsinstitut in Wien betont, dass diese Zahlen nicht die jüngsten therapeutischen Fortschritte abbilden: Er geht aktuell von etwa 65 % aus.

Die Prognose hängt einerseits vom Alter ab: „Junge Patient:innen, und darunter verstehe ich Personen, die für eine Transplantation geeignet sind, erreichen ein Zehn-Jahres-Überleben von 50 %.“ Andererseits lässt sich der Knochenmarktumor anhand genetischer Veränderungen in Risikogruppen stratifizieren. Diese erlauben es auch, innerhalb einer Altersgruppe zu differenzieren.

Angesichts von Literatur, die das Myelom noch immer als nicht kurabel beschreibt, meint der Experte: „Ich denke, dass wir bei 10–15 % eine Heilung erzielen können.“ Darunter versteht er, dass die betreffende Person keine Krankheitszeichen mehr aufweist, keine Therapie benötigt und eine ähnliche Lebenserwartung wie Menschen ohne die Erkrankung hat. „Allerdings sind dies in der Regel jüngere Patient:innen und solche mit dem sogenannten Standardrisiko“, schränkt Prof. Ludwig ein. Wenn Hochrisikofaktoren vorliegen, hätten die Behandelnden hingegen oft noch immer Mühe, Symptome schnell zu lindern und vor allem lang andauernd zu beherrschen.

Stand der Versorgung

Ärzte und Ärztinnen setzen mittlerweile routinemäßig gegen Strukturen auf der Myelomzelle gerichtete Antikörper, moderne Chemotherapien sowie Proteasominhibitoren wie Bortezomib oder Carfilzomib ein. Hinzu kommen sogenannte „-mide“ und Dexamethason. „Man kann heute 80–90 %, je nach Alter und Risikoprofil bis zu 100 %, in eine gute Remission bringen“, schildert der Experte seine Erfahrungen. Junge, fitte Patient:innen mit Standardrisiko erhalten eine Kombination aus Chemo- und Immuntherapie. Danach folgen Stammzelltransplantation, Konsolidierung und eine mehrjährige Erhaltungstherapie.

Die Intensität der Nachsorge hängt von der Risikosituation ab. Tritt ein Rezidiv auf, setzt man in der Regel auf Wirkstoffe, die die Erkrankten während ihrer Vorbehandlung noch nicht erhalten haben. Eine Ausnahme besteht allenfalls, wenn viel Zeit seit der Erstlinie vergangen ist. Grundsätzlich haben Mediziner:innen auch im Falle eines Rezidivs mehr Optionen als je zuvor, um Betroffene wieder in eine Remission zu bringen. „Es kann aber schon sein, dass nach

Experte hält schon jetzt mindestens ein Zehntel der Fälle für heilbar

vielen Vortherapien diese Werkzeuge stumpf werden“, gesteht der Hämatologe ein. Dann stünde die Lebensqualität im Vordergrund.

Das Immunsystem als Waffe

Im Bereich der Immuntherapie besteht ein Fortschritt in bispezifischen Antikörpern, welche die Lymphozyten in unmittelbare Nachbarschaft ihres Ziels bringen. 60–70 % multipel vorbehandelter Personen sprächen auf diese Präparate an. In Studien erreichte eine gemeinsame Gabe zweier solcher Antikörper sogar Ansprechraten von 80 %. Der Mediziner kommentiert: „Das Prinzip funktioniert. Man kann das, wenn Patient:innen die ersten Therapien absolviert haben, in der Tagesklinik fortsetzen.“

Die genetischen Veränderungen von CAR-T-Zellen beschreibt Prof. Ludwig als „Sehhilfe“ für das Immunsystem. „Da gibt es je nach Produkt Ansprechraten bis nahezu 100 %, und unglaubliche progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeiten“, verdeutlicht er das Potenzial. Bisher habe man die CAR-T-Zell-Therapie nur bei stark vorbehandelten Erkrankten eingesetzt. Es laufen Studien, um eine klinische Anwendung in früheren Linien zu prüfen. Der Experte rechnet allerdings erst in mehreren Jahren mit Ergebnissen.

Neue Herausforderungen

Sowohl bispezifische Antikörper als auch CAR-T-Zellen führen zu einer Beeinträchtigung der normalen Immunantwort. Insbesondere verfügen Behandelte über weniger Antikörper, was zu einer erhöhten Infektanfälligkeit beiträgt. Prof. Ludwig verweist auf die Möglichkeit, Immunglobuline zu supplementieren. Dies führten Ärzt:innen bei Patient:innen mit niedrigen Spiegeln heutzutage standardmäßig durch.

Unabhängig davon zieht eine Infusion mit CAR-T-Zellen womöglich ein CRS oder neurologische Komplikationen nach sich. „Wir können mit bestimmten Modifikationen das Risiko reduzieren und viele Zentren in der Welt arbeiten daran“, erläutert der Institutsleiter. Außerdem ließen sich bestimmte Zytokine medikamentös verringern. Eine weitere Strategie besteht darin, die Behandlung auf mehrere Sitzungen aufzuteilen: „Zum Beispiel in drei Schritten, zuerst eine kleine, dann eine mittlere und eine höhere Dosis, zu applizieren.“

Verschiedene Strategien gegen den Zytokinsturm

Was kommt noch?

Wissenschaftler:innen arbeiten daran, neue Immuneffektoren, insbesondere NK-Zellen, für die Krebstherapie zu modifizieren. Andere erforschen, wie man gesunde blutbildende Zellen so verändern kann, dass sie besser zur Krankheitskontrolle beitragen. Auch Impfungen gegen Malignome sowie toxingekoppelte Antikörper bleiben weiterhin ein Thema.

Skeptischer ist Prof. Ludwig jedoch gegenüber Konzepten, die bereits bei asymptomatischen Vorstufen des Myeloms ansetzen: „Unser Ziel ist erst einmal, Patient:innen, die wirklich ein behandlungsbedürftiges Krankheitsbild haben, so gut wie möglich zu versorgen und deren Lebenszeit sowie -qualität zu optimieren.“

Lara Sommer

Die Myelomzellen verdrängen gesunde hämatologische Vorläufer und stören so die Blutbildung. Betroffene haben neben einer Anämie oft auch eine geschwächte Immunabwehr.

Foto: wildpixel/gettyimages



O-TON
Onkologie

Der Podcast für Mediziner:innen

Hören Sie die aktuellen Folgen jeden zweiten Mittwoch!

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

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 (Vi.S.d.P.),

Elisa Sophia Breuer

Redaktion Medizin: Lara Sommer

Redaktion Politik & Management:

Michael Reischmann (verantwortlich), Isabel Aulehla,

Dr. rer. nat. Ingolf Dürr, Anouschka Wasner

Corporate Publishing: Lena Feil, Katja Popp

Ständige Korrespondenz:

Dr. Katharina Arnheim, Josef Gulden, Friederike Klein,

Cornelia Kolbeck, Dr. Miriam Sonntag

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. Madlen Jentsch, Leipzig

Prof. Dr. Kurt Müller, Berlin

Dr. Christoph Oing, Newcastle

Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll, Halle

Prof. Dr. Pia Wülfing, Hamburg

Produktionsleitung Deutschland:

Ninette Grabinger

Teamleitung Layout: Andrea Schmuck

Layout: Laura Carlotti, Christina Mähler,

Jasmin Reutter, Mira Vetter

Verkauf: Josef Hakam, Lukas Koch,

Christiane Schlenger, 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

Anzeigen-Preisliste Nr. 17 vom 1.1.2023

Vertrieb und Abonnent:innenservice

E-Mail: mtd-aboservice@medtrix.group

Druck:

Vogel Druck und Medienservice GmbH & Co. KG

Leibnizstraße 5, D-97204 Höchberg

Bezugsbedingungen:

Einzelpreis € 6, Jahresabonnement € 45,

Student:innen € 35

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

Konto: HVB/UniCredit Bank AG

IBAN: DE12 7002 0270 0015 7644 62

BIC: HYVEDEN33XXX

ISSN 1863-6977



Mit der Einreichung eines Manuskriptes erklären sich die Urheber:innen damit einverstanden, dass ihre Beiträge 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

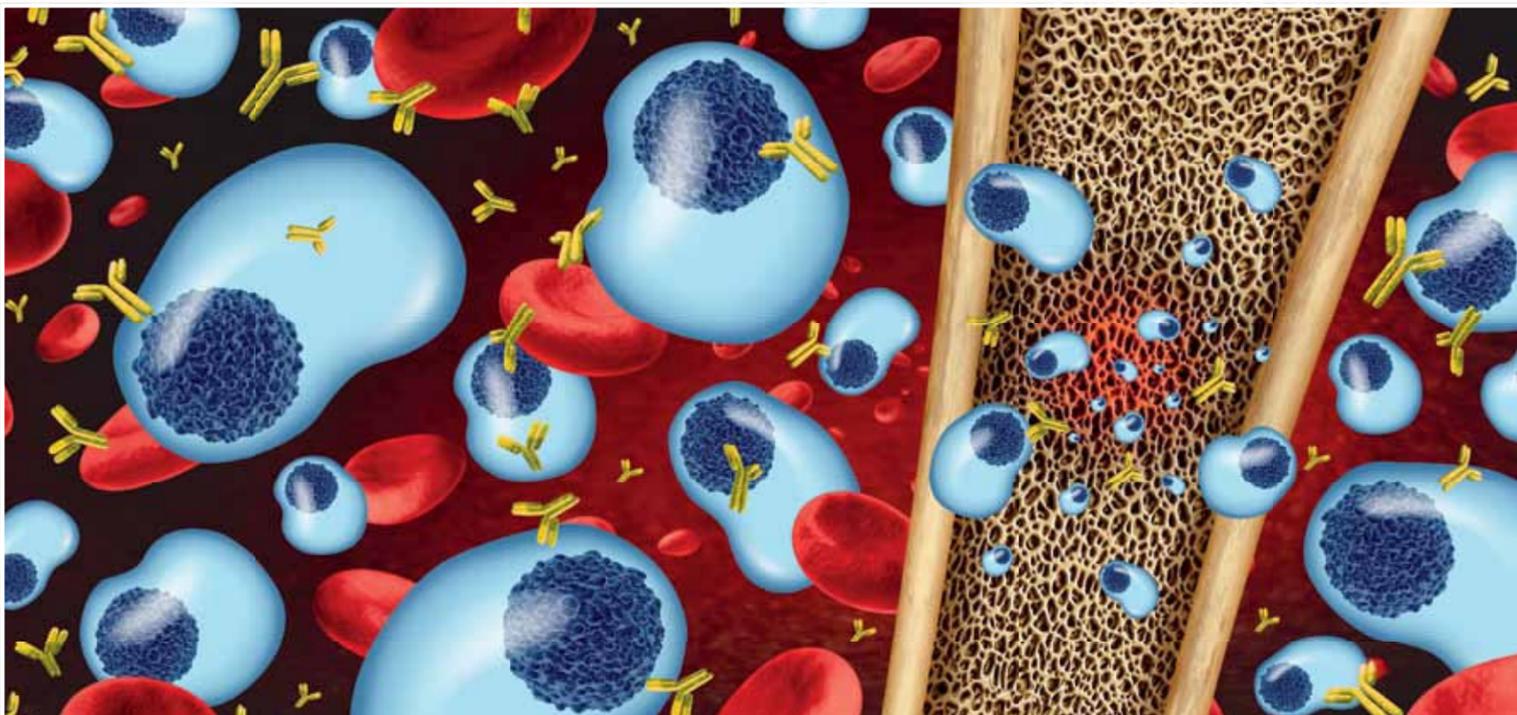
Fremdbeilage: Roche Pharma

www.blauer-engel.de/uz195

Dieses Druckerzeugnis wurde mit dem Blauen Engel ausgezeichnet



Q85



Ultraschall 4.0

Wie KI und Kontrastmittelverstärkte Sonografie die Diagnostik revolutionieren

► Pressekonferenz

MAINZ. Dem Ultraschall wird zurzeit eine Frischzellenkur verpasst. So bereichert Künstliche Intelligenz die 3D-Sonografie und multiparametrische Bildgebung erlaubt eine schnellere, schonendere sowie präzisere Diagnostik als herkömmliche Verfahren.

Zum Auftakt des Dreiländertreffens 2023 der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Ultraschall in der Medizin diskutierten Experten im Rahmen eines Meet-The-Experts unter anderem den Einsatz Künstlicher Intelligenz in der Bildgebung. Als besonders vielversprechend gilt der Ultraschall, der durch KI leistungsstärker wird und dadurch schädlichere bildgebende Verfahren ergänzen oder sogar ablösen kann.

Wie PD Dr. ANDRÉ FARROKH vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und Kongresspräsident des Dreiländertreffens 2023, berichtete, ergeben sich durch KI in der Mammasonografie neue Möglichkeiten, z.B. bei durch einen Scanner automatisch akquirierten 3D-Brustdatensätzen. Eine KI kann diese mit derselben Genauigkeit analysieren wie Untersucher:innen mit mehrjähriger Erfahrung, betonte der Experte.

KI kann Auffälligkeiten zuverlässig herausfiltern

Konkret kann der KI-gestützte 3D-Ultraschall die Brustkrebsdiagnostik bereichern. Die Mammografie ist zwar die beste Methode, um Brustkrebs frühzeitig zu identifizieren; allerdings könne sie Tumoren in einer dichten Brust weniger gut erkennen. „Der Ultraschall hat in dem Bereich nicht diese Lücke“, hob Dr. Farrokh hervor. Ihn in die Mammografie zu integrieren, sei sinnvoll, aber: „Ultraschall ist Ausbildungssache und untersucher:innenabhängig.“ Es brauche eine hohe Expertise. Mit KI ließe sich dieses Problem umgehen, denn die Bildakquise könne durch Assistenzpersonal erfolgen. Während die Mammografiebilder im Screening befundet werden, könne man die Ultraschallbilder zusätzlich nutzen. Eine KI erkenne hier relativ gut, welche 3D-Bilddatensätze bei der automatisierten Mammasonografie auffällig sind, so Dr. Farrokh.

Darüber hinaus kann KI in der Ausbildung eingesetzt werden. Studien deuten darauf hin, dass sie in der Auswertung von 3D-Ultraschalldatensätzen eine höhere Genauigkeit besitzt als Ärzt:innen zu Beginn ihrer Ausbildung. Die KI könnte hier als Sicherheitsnetz fungieren und junge Kolleg:innen im Training unterstützen. Künstliche Intelligenz stecke zwar noch in den Kinderschuhen. Prof. Farrokh rechnet aber in den kommenden fünf Jahren mit einem deutlichen Schritt nach vorne.

Prof. Dr. DIRK-ANDRÉ CLEVERT, Universitätsklinikum München und ebenfalls Kongresspräsident des Dreiländertreffens 2023, ging auf die Kontrastmittelsonografie

im multiparametrischen Imaging ein. Sie kann Tumoren genauer charakterisieren, präzisere Diagnosen ermöglichen und Ärzt:innen eine umfassendere Sicht auf Gewebeeigenschaften und Krankheitsprozesse bieten. Die Kontrastmittelsonografie sei dabei sehr schonend, so Prof. Clevert, Organe würden nicht belastet. Sie ermögliche eine schnellere Diagnostik und typische Einschränkungen, die andere bild-

gebende Verfahren mit sich bringen, gebe es nicht.

„Wir können unmittelbar starten, wenn der Patient oder die Patientin einverstanden ist“, betonte Prof. Clevert. Studien deuten darauf

hin, dass die Kontrastmittelsonografie in über 90 % der Fälle eine diagnostische Sicherheit bringt. Zudem sei mit der multiparametrischen Bildgebung eine Therapiebegleitung möglich: „Wir können monitoren, ob die Therapie erfolgreich war oder nicht oder ob es nach Jahren zu einem Rezidiv gekommen ist.“

„Wir können unmittelbar starten, wenn der Patient oder die Patientin einverstanden ist“, betonte Prof. Clevert. Studien deuten darauf

hin, dass die Kontrastmittelsonografie in über 90 % der Fälle eine diagnostische Sicherheit bringt. Zudem sei mit der multiparametrischen Bildgebung eine Therapiebegleitung möglich: „Wir können monitoren, ob die Therapie erfolgreich war oder nicht oder ob es nach Jahren zu einem Rezidiv gekommen ist.“



Der Schlüssel zu mehr Behandlungsperspektiven in 26 Indikationen.*

MSD

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab **Zusatzstoffe:** Arzneilich wirks. Bestandt.: 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab, 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestandt.:** L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbit 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke.

Anw.: Als Monotherapie zur Behandlung d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Kdm. u. Jugendl. ab 12 Jahren u. Erw. Als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. d. Melanoms in d. Tumorstadien IIB, IIC od. III nach vollständ. Resektion b. Kdm. u. Jugendl. ab 12 Jahren u. Erw. Als Monotherapie zur Erstlinietherapie d. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumorproportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- od. ALK-Pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pembrexid u. Platin-Chemotherapie zur Erstlinietherapie d. metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- od. ALK-Pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlinietherapie d. metastasierenden plattenepithelialen NSCLC b. Erw. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden NSCLC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemother. b. Erw. Pat. m. EGFR- od. ALK-Pos. Tumormutationen sollten vor Ther. ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgericht. Ther. erhalten haben. Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Kdm. u. Jugendl. ab 3 Jahren u. Erw. nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) od. nach mind. 2 vorangegang. Ther., wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal rezidivierenden od. metastasierenden Urothelkarzinoms b. Erw., die nicht für e. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. Als Monotherapie od. in Komb. m. Platin- u. 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinietherapie d. metastasierenden od. nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. In Komb. m. Axitinib zur Erstlinietherapie d. fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) b. Erw. In Komb. m. Lenvatinib zur Erstlinietherapie d. fortgeschrittenen RCC b. Erw. Als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. des RCC m. erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie od. nach Nephrektomie u. Resektion metastasierter Läsionen b. Erw. Tumoren m. hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) od. m. e. Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR). Kolorektalkarzinom (CRC); Als Monotherapie d. CRC m. MSI-H od. m. e. dMMR wie folgt b. Erw.: - zur Erstlinietherapie d. metastasierenden CRC, - zur Behandl. d. nicht resezierbaren od. metastasierenden CRC nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie; Nicht-kolorektale Karzinome: Als Monotherapie zur Behandl. d. folgenden Tumoren m. MSI-H od. m. e. dMMR b. Erw.: - fortgeschrittenes od. rezidivierendes Endometriumkarzinom (e. Fortschreiten d. Erkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. in jedem Krankheitsstadium, wenn e. kurative chirurg. Behandl. od. Bestrahlung nicht in Frage kommt, - nicht resezierbares od. metastasierendes Magen-, Dünndarm- od. biliares Karzinom m. e. Fortschreiten d. Erkrank. während od. nach mind. e. vorheriger Ther. In Komb. m. e. Platin- u. Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinietherapie d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden Ösophaguskarzinoms od. d. HER2-negativen Adenokarzinoms d. gastroösophagealen Übergangs b. Erw. mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10). In Komb. m. Chemotherapie zur neoadjuvanten u. anschl. nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. frühen triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) m. hohem Rezidivrisiko b. Erw. In Komb. m. Chemotherapie zur Behandl. d. lokal rezidivierenden nicht resezierbaren od. metastasierenden TNBC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) b. Erw. d. keine vorherige Chemother. zur Behandl. d. metastasierenden Erkrank. erhalten haben. In Komb. m. Lenvatinib zur Behandl. d. fortgeschrittenen od. rezidivierenden Endometriumkarzinoms (EC) b. Erw. m. e. Fortschreiten der Erkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. in jedem Krankheitsstadium, wenn e. kurative chirurg. Behandl. od. Bestrahlung nicht in Frage kommt. In Komb. m. Chemotherapie od. ohne Bevacizumab zur Behandl. d. persistierenden, rezidivierenden od. metastasierenden Zervixkarzinoms m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) b. Erw. **Gegenanz:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Vorsicht bei:** Schwere Eitr. b. Nierenfunkt. od. d. Leberfunkt.; aktiven, system. Autoimmunerkrank.; schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufende Ther. m. Immunsuppressiva (einschl. Pat. m. solidem Organtransplantat od. allo-HSCT). **Zusätzl. b. klass. HL:** b. allo-HSCT bei klass. HL nach Ther. m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD u. schwere Leber-venenschleuskrankheit als Komplik. beobachtet), Pat. m. schwerer od. lebensbedrohli. imm. Nerven. Nebenw. in der Anamnese. Unter den imm. vermittelten Nebenw. waren schwere Fälle u. Todesfälle. **Hinw. zu Schwangersch./Stillzeit beachten:** **Nebenw. Monother.:** *Sehr häufig:* Anämie; Hypothyreose; Vermind. Appetit; Kopfschm.; Husten; Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Hautausschl.; Pruritus; Arthralgie; Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Ödeme; Fieber. *Häufig:* Pneumonie; Thrombozytopenie; Neutropenie; Lymphopenie; Infusionsbed. Reakt. Hypertensive Hyponatriämie; Hypokalziämie; Hypokaliämie; Schlaflosigkeit; Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Geschmacksstör. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie; Pneumonitis; Kolitis; Mundtrockenheit; Hepatitis. Schwere Hautreakt.; Erythem; Dermatitis; trock. Haut; Ekzem. *Schm. in d. Extremitäten; Arthritis; Akutes Nierenvers. Grippelähnl. Erkrank. Schüttelfrost. Kreatinin im Blut erhöht; alkalische Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalziämie; Bilirubin im Blut erhöht; Hyperkalziämie; Eosinophilie; Hypophosphat. Myasthenie-Syndrom; Epilepsie; Uveitis; Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis; Pankreatitis; Gastritis; gastrointestinale Ulzeration; Psoriasis; lichenoides Karotose; Papeln; Änd. d. Haarfarbe; Tendosynovitis; Nephritis; Asthenie erhöht. *Selten:* Hämophagozytische Lymphohistiozytose; hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie; Hypoparathyreoidismus; Guillain-Barré-Syndrom; Enzephalitis; Myelitis; Optikusneuritis; Meningitis (aseptisch); Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom; Vaskulitis; Dünndarmperforation; Sklerosierende Cholangitis; SJS; Erythema nodosum; TEN; Sjögren-Syndrom; Nicht-infektiöse Zystitis; Nicht-bakteriell. Abstoßung e. soliden Organtransplantats. *Zusätzl.:* **Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten:** In Komb. m. Chemother. *Sehr häufig:* Neutropenie; Anämie; Thrombozytopenie; Leukopenie; Hypothyreose; Hypokalziämie; Hypokaliämie; Schwindelgef.; Geschmacksstör. Dyspnoe; Husten; Übelk.; Diarrhö; Erbr.; Abdominalschm.; Obstipat. Alopecie; akneiforme Dermatitis; Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis; Grippelähnl. Erkrank. Schüttelfrost. Kreatinin im Blut erhöht; alkalische Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalziämie; Bilirubin im Blut erhöht; Hyperkalziämie; Eosinophilie; Hypophosphat. Myasthenie-Syndrom; Epilepsie; Uveitis; Myokarditis; Perikarderguss; Vaskulitis; Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration; Psoriasis; lichenoides Karotose; Vitiligo; Papeln; Tendosynovitis; Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis; Amylase erhöht. *Selten:* Hämolytische Anämie; Immnthrombozytopenie; Sarkoidose; Hypoparathyreoidismus; Guillain-Barré-Syndrom; Myasthenie-Syndrom; Uveitis; Dünndarmperforation. Sklerosierende Cholangitis; SJS; Erythema nodosum; Änd. d. Haarfarbe; Sjögren-Syndrom. *Zusätzl.:* **Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten:** In Komb. m. Axitinib od. Lenvatinib: *Sehr häufig:* Harnwegsinfektionen; Anämie; Hypothyreose; Vermind. Appetit; Kopfschm.; Geschmacksstör. Hypertonie; Dyspnoe; Husten; Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Hautausschl.; Pruritus; Arthralgie; muskuloskelett. Schm.; Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Ödeme; Fieber. *Lipase erhöht; ALT erhöht; AST erhöht; Kreatinin im Blut erhöht; Häufig:* Pneumonie; Neutropenie; Thrombozytopenie; Lymphopenie; Infusionsbed. Reakt. Nebeniereninsuff.; Hypertrophose; Thyreoiditis; Hypomatriämie; Hypokalziämie; Hypokaliämie; Schlaflosigkeit; Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Pneumonitis; Kolitis; Pankreatitis; Gastritis; Mundtrockenheit; Hepatitis. Schwere Hautreakt.; Dermatitis; trock. Haut; Erythem; akneiforme Dermatitis; Alopecie; Arthritis; Nephritis; Grippelähnl. Erkrank. Schüttelfrost. Amylase erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalziämie. *Gelegentl.:* Eosinophilie; Hypophosphat. Myasthenie-Syndrom; Enzephalitis; Uveitis; Myokarditis; Perikarderguss; Vaskulitis; Gastrointestinale Ulzeration; Ekzem; lichenoides Karotose; Psoriasis; Vitiligo; Papeln; Änd. d. Haarfarbe; Tendosynovitis. *Selten:* Hypoparathyreoidismus; Optikusneuritis; Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom; Dünndarmperforation; TEN; SJS; Sjögren-Syndrom. Nicht-infektiöse Zystitis. *Zusätzl.:* **Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten:** **Warnhinw.:** Nicht schütten. **Hinw.:** Falls im Anwendungsgebiet angegeben, Pat. für e. Behandl. aufgrund der PD-L1-Tumor-Expression bzw. des MSI-H-/dMMR-Tumorstatus, jeweils mittels eines validierten Tests bestätigt, selektieren. Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter wahr. **Hinw. zu Abw. b. min. 4 Mon. nach letzter Dosis.** **Verschreibungspflichtig.** **Bitte lesen Sie vor Verordnung von KEYTRUDA® die Fachinformation!** Pharmazeutischer Unternehmer: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande; Lokaler Ansprechpartner: MSD Sharp & Dohme GmbH, Levelingstr. 4a, 81673 München **MSD Infocenter:** Tel. 0800 673 673 673, Fax 0800 673 673 329, E-Mail: infocenter@msd.de*

Aktuelles zu KEYTRUDA® auf m.msd.de/keytrudanews

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

www.msd.de

Stand: 03/2023 (RCN: 000024895-DE; 000024622-DE)

Operation plus Chemotherapie plus X

Was den derzeitigen Backbone beim muskelinvasiven Blasenkarzinom optimieren könnte

► Kongressbericht

75. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie

LEIPZIG. Es gibt Möglichkeiten, das Langzeitüberleben von Betroffenen mit muskelinvasivem Blasenkarzinom zu verbessern. Der die radikale Zystektomie ergänzenden perioperativen systemischen Behandlung kommt hierbei eine große Bedeutung zu. Besonders interessant scheinen immuntherapeutische Ansätze sowie Biomarker wie die ctDNA zu sein, die das Ansprechen vorhersagen können.

S o richtig zufrieden können wir derzeit beim MIBC nicht sein. Wenn man ehrlich ist, sollte es besser gehen“, konstatierte Prof. Dr. MARGITTA RETZ, Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar in München, und skizzierte den Unmet Need, der für Patient:innen mit muskelinvasivem Blasenkarzinom besteht.¹ Zu den Problemen gehörten unter anderem, dass neoadjuvante Chemotherapien noch zu selten durchgeführt würden und dass ein großer Teil der Betroffenen nicht cisplatinfähig sei.

Die Leitlinien der EAU und der ESMO empfehlen für Erkrankte mit MIBC eine neoadjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie. Bei gutem postoperativem Ansprechen (\leq ypT1 / pN0) folgt dann die Nachsorge. „Eine neoadjuvante Therapie zeigt uns auch, wie gut der Tumor anspricht. Patient:innen mit komplettem pathologischem Ansprechen haben ein exzellentes Überleben“, ergänzte Prof. Retz. Weniger klar sei das Vorgehen im Fall von Personen, die nach NACT und Zystektomie noch immer ein muskelinvasives Karzinom oder positive Lymphknoten (ypT2-T4 / pN⁺) und damit ein hohes Rezidivrisiko aufweisen.

Unklar, was beste Strategie für Cisplatinungeeignete ist

Ein weiteres Problem seien Betroffene, die nach alleiniger Zystektomie ein lokal fortgeschrittenes Karzinom haben oder Lymphknoten-positiv sind (pT3-4 / pN⁺). Sie sollten eine adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie erhalten. „Aber hier haben wir eine Lücke: Was machen wir mit diesen Patient:innen, wenn sie eben nicht cisplatinfähig sind? Können wir bei ihnen durch die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren einen besseren Effekt erreichen?“, fragte Prof. Retz.

Für die Adjuvanz liegen bereits Phase-3-Daten zur Checkpoint-Inhibition vor. Sowohl in die CheckMate-274-Studie mit Nivolumab als auch in die IMvigor010-Studie mit Atezolizumab wurden eingeschlossen:

- cisplatinunfähige Erkrankte, die keine NACT erhalten hatten, sowie
- Betroffene, die zwar mit einer vorherigen NACT behandelt worden waren, aber danach noch immer einen muskelinvasiven Tu-

mor oder befallene Lymphknoten aufwiesen. Daten aus der AMBASSADOR-Studie mit Pembrolizumab würden in Kürze erwartet, so Prof. Retz. In CheckMate 274 wurde ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) beobachtet.² Die Ergebnisse führten zur Zulassung von Nivolumab für Betroffene mit hohem Rezidivrisiko (pT3, pT4 oder pN⁺; ypT2 – ypT4 oder ypN⁺) bei nachgewiesener

„Neoadjuvante Therapie zeigt uns, wie gut der Tumor anspricht“

PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (\geq 1 %) nach radikaler Zystektomie. Am stärksten von adjuvanten Nivolumab profitieren Teilnehmende mit Harnblasenkarzinom, mit befallenen Lymphknoten und jene, die neoadjuvant Cisplatin erhalten hatten. „Damit können wir eine Lücke schließen: Bei High-Risk-Blasenkarzinomen, die PD-L1-positiv sind, können wir Nivolumab einsetzen. Das gilt auch für cisplatinunfähige Patient:innen, die keine NACT erhielten“, fasste Prof. Retz zusammen.

Die IMvigor010-Studie mit adjuvanten Atezolizumab verfehlte ihren primären Endpunkt und ergab keine signifikante DFS-Verlängerung durch diesen Antikörper gegenüber der Beobachtungsgruppe.³

Die Suche nach prädiktiven Biomarkern für die neoadjuvante Therapie wie Reparaturgene, Proliferationsmarker oder molekulare Subtypen lieferte bisher nur hypothesengenerierende Daten, die nicht prospektiv untersucht wurden, so Prof. Retz. Sie verwies auf die Bestimmung und Überwachung der ctDNA im Rahmen der IMvigor-Studie.⁴ Diese diene zunächst zur Detektion

einer minimalen Resterkrankung und von Mikrometastasen nach der OP und anschließend zum Monitoring des Therapieansprechens auf adjuvantes Atezolizumab. In der auf diesen Ergebnissen aufbauenden Studie IMvigor011 prüfen Wissenschaftler:innen Atezolizumab bei ctDNA-positiven Patient:innen mit Hochrisiko-MIBC nach Zystektomie. Derzeit wird auch in Deutschland rekrutiert.

Für IMvigor011 wird auch in Deutschland rekrutiert

Außerdem evaluieren Forschende sogenannte Sandwich-Modelle mit neoadjuvanter Chemoimmuntherapie gefolgt von Zystektomie und einer adjuvanten Immunerhaltungstherapie:

- In der Phase-3-Studie ENERGIZE wird dieses Konzept mit Nivolumab und Gemcitabin/Cisplatin bei cisplatingeeigneten Patient:innen untersucht.
- Die Phase-3-Studie VOLGA umfasst cisplatinungeeignete Personen. In der Neoadjuvanz erhal-

CPI vor der Operation?

Auch in der Neoadjuvanz wurden immunonkologische Strategien bereits evaluiert, allerdings nur in kleinen Machbarkeitsstudien (NABUCCO mit Ipilimumab plus Nivolumab) und in Phase-2-Untersuchungen (PURE-01 mit Pembrolizumab und ABACUS mit Atezolizumab). Die Ansprechraten waren vielversprechend. „Hier haben wir möglicherweise Hinweise auf ein neues Konzept“, kommentierte Prof. Retz. Aufgrund fehlender Phase-3-Daten hätten die Ergebnisse aber noch keinen Einfluss auf die klinische Praxis.

ten die Teilnehmenden entweder Durvalumab plus Tremelimumab und das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Enfortumab-Vedotin (EV) oder Durvalumab plus EV oder keine neoadjuvante systemische Behandlung. Die Immunerhaltungstherapie besteht entweder aus beiden CPI oder alleinigem Durvalumab oder im dritten Arm bei hohem Risiko aus Nivolumab.

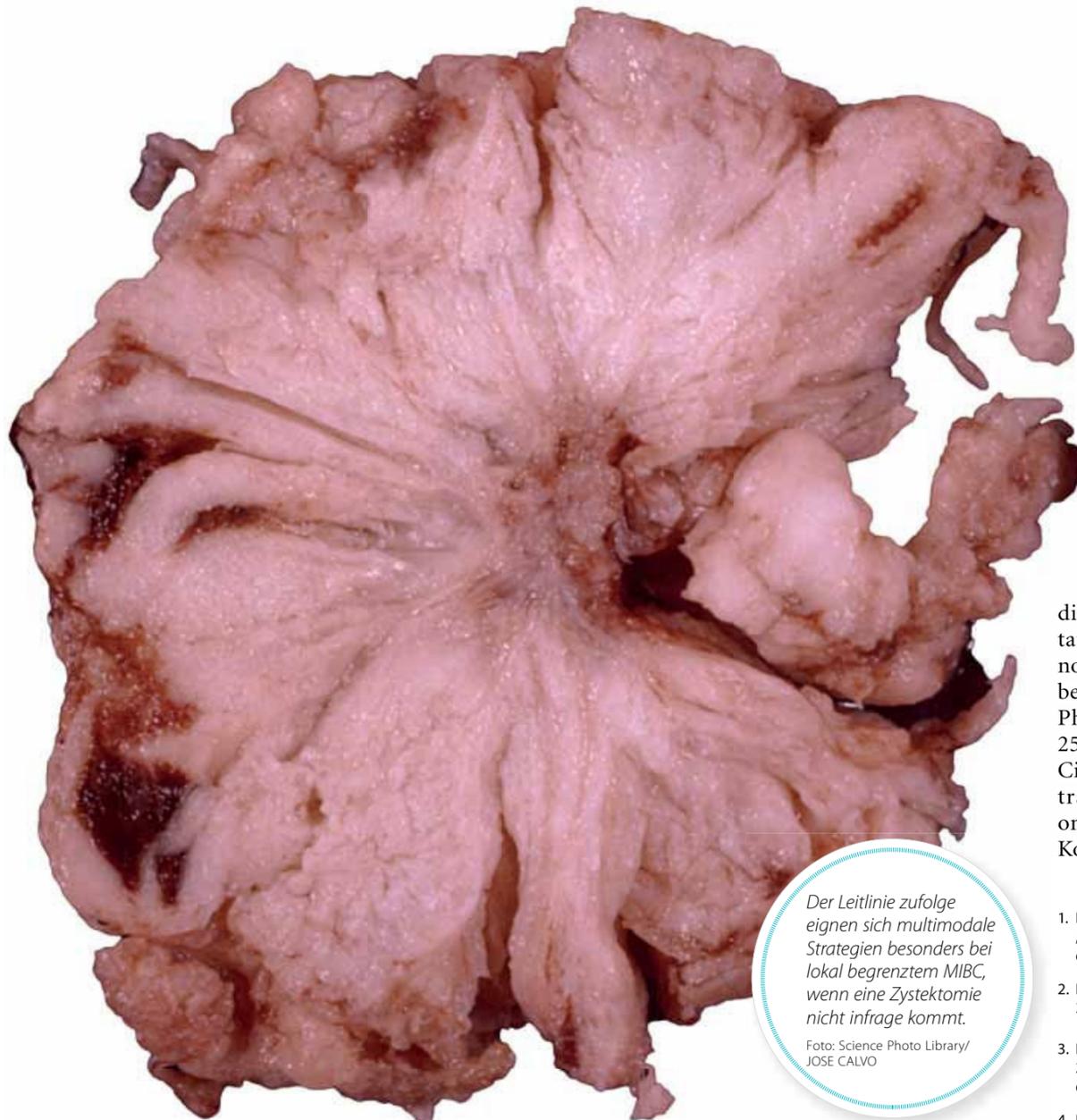
- Die KEYNOTE-905/EV-303-Studie schließt ebenfalls cisplatinungeeignete Erkrankte ein. Kolleg:innen verfolgen darin ein ähnliches Konzept wie in VOLGA, nur dass die Immuntherapie aus Pembrolizumab besteht und EV teilweise auch in der Adjuvanz gegeben wird.

Notwendigkeit der Zystektomie hinterfragt

Eine weitere Option für cisplatinungeeignete Patient:innen ist die in SunRISe-4 geprüfte neoadjuvante Chemoimmuntherapie mit TAR-200 und Cetreliumab. Das System TAR-200 wird mit einem transurethralen Katheter platziert und setzt während der Verweildauer in der Blase kontinuierlich Gemcitabin frei.

Abschließend stellte Prof. Retz die Frage, ob eine Zystektomie tatsächlich für alle Betroffenen notwendig sei und verwies auf die beim ASCO-GU 2023 präsentierte Phase-2-Studie HCRN GU 16-257. Darin führten Gemcitabin, Cisplatin und Nivolumab nach transurethraler Tumorresektion zu einer Rate an klinischem Komplettansprechen von 43 %.

Mascha Pömmel



Der Leitlinie zufolge eignen sich multimodale Strategien besonders bei lokal begrenztem MIBC, wenn eine Zystektomie nicht infrage kommt.

Foto: Science Photo Library/JOSE CALVO

1. Retz M. 75. Kongress der DGU; Vortrag „MIBC – Wenn Chemotherapie und Operation nicht genug sind“
2. Bajorin DF et al. N Engl J Med 2021; 384: 2102-14; doi: 10.1056/NEJMoa2034442
3. Bellmunt J et al. Lancet Oncol 2021; 22: 525-537; doi: 10.1016/S1473-0245(21)00004-8
4. Powles T et al. Nature 2021; 595: 432-37; doi: 10.1038/s41586-021-03642-9

Datenbasis aus Versorgungsalltag wächst

Neue Register sollen uro-onkologische Versorgungsforschung in Deutschland verbessern

► Kongressbericht

LEIPZIG. Nach der VERSUS-Studie hat der Verein Deutsche Uro-Onkologen zusätzlich die nationalen Register UroNAT und ProNAT ins Leben gerufen. Sie sollen umfassende Daten zur Versorgungssituation von Menschen mit den zwei häufigsten urologischen Tumoren – Prostata- und Urothelkarzinom – generieren.

Beim Urologiekongress 2023 wurden erste Daten aus den zwei neuen Registern vorgestellt. Für beide werden die Basisdaten bereits durch die seit 2018 laufende, nicht-interventionelle, prospektive, multizentrische VERSUS-Studie erfasst. Deren Dokumentationsplattform ermöglicht d-uo-Mitgliedern die Meldung an das jeweilige Landeskrebsregister und bildet die vereinseigene Datenbank. Die beiden neuen Register sollen zusätzlich zur Basisstudie weitere Fragestellungen zur Versorgung der Patient:innen untersuchen, erklärte Prof. Dr. CHRISTIAN DOEHN, Urologikum Lübeck und Vorsitzender von d-uo.¹

Zu diesen weitergehenden Fragen gehört beim Urothelkarzinom beispielsweise die Erfassung von ECOG-Status, Nikotinabusus und beruflicher Exposition sowie die Erfassung des nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms. UroNAT, das erste Nationale Register von d-uo, ist seit Oktober 2021 aktiv. 59 Zentren nehmen derzeit teil. Dr. ROLF EICHENAUER, Urologikum Hamburg und Vorstandsmitglied von d-uo, stellte die zweite Zwischenauswertung mit Datenschnitt August 2023 vor.² 446 Patient:innen mit einem medianen Alter von 72,8 Jahren waren ausgewertet, 77 % der Erkrankten waren männlich, 80 % hatten einen guten Allgemeinzustand mit ECOG 0–1. Daten zu Therapieergebnissen liegen noch nicht vor.

mpMRT kommt nur sehr selten zum Einsatz

In die erste Zwischenauswertung des zweiten Nationalen Registers ProNAT flossen die Daten von 388 Personen mit Prostatakarzinom ein, seit März 2023 wurden aber bereits 545 Patienten ins Register eingebracht, berichtete Prof. Dr. FRANK KÖNIG, ATURO Berlin und Vorstandsmitglied von d-uo.³ Er zeigte auf, dass bei 77 % der Personen ein bildgebendes Verfahren durchgeführt wurde, am häufigsten eine Sonografie des Abdomens. PSMA-PET-CT und mpMRT waren mit je 5 % sehr selten. „mpMRT ist gemessen am wissenschaftlichen Interesse beinahe als Standard anzunehmen, aber das ist die Realität“, kommentierte Prof. König.

Eine ähnliche Diskrepanz zeigte sich bei den Biopsien: 77,8 % der Patienten wurden biopsiert, 82,4 % von ihnen jedoch transrektal und nicht perineal, wie es dem neuen Standard entspräche. Von 337 Patienten lagen bereits Angaben zur Histologie vor. Einen Gleason-Score von 6 und 7a wiesen 53 % auf, 47 %

einen Gleason-Score von 7b bis 10. Derzeit befinden sich erwartbarerweise v.a. Menschen mit lokal begrenztem Prostatakrebs im Register, gefolgt von lokal fortgeschrittenen und wenigen metastasierten hormonsensitiven Tumoren.

UroNAT wie auch ProNAT stehen allen interessierten Urolog:innen und Onkolog:innen in Praxis und Klinik offen. Eine Vereinsmitgliedschaft bei d-uo e.V. ist zur Teilnahme



Foto: Sashkin – stock.adobe.com

nicht erforderlich, betonten Dr. Eichenauer und Prof. König. Pro Patient/Jahr werden von d-uo bis zu 275 Euro Honorar ausgeschüttet. Mit der dortigen Meldung habe man auch

die Meldepflicht beim deutschen Krebsregister des RKI erfüllt. *MP*

1. Doehn C. 75. Kongress der DGU; Forum der Deutschen Uro-Onkologen (d-uo); Vortrag „Aktuelle Daten aus der VERSUS-Studie“
2. Eichenauer R. H. 75. Kongress der DGU; Forum der Deutschen Uro-Onkologen (d-uo); Vortrag „Erste Ergebnisse aus dem Urothelkarzinomregister UroNAT“
3. König F. 75. Kongress der DGU; Forum der Deutschen Uro-Onkologen (d-uo); Vortrag „Erste Ergebnisse aus dem Prostatakarzinomregister ProNAT“

UroNAT und ProNAT stehen allen Interessierten in Praxis und Klinik offen



ÜBERNEHMEN SIE DIE KONTROLLE MIT CABOMETYX®



... ÜBER DIE ERKRANKUNG

Mit nachgewiesener Wirksamkeit in Zulassungsstudien für RCC, HCC und DTC.¹⁻¹⁰

... ÜBER DIE BEHANDLUNG

Mit flexibler Dosierung und einem vertrauten Verträglichkeitsprofil.¹

... ÜBER DIE PATIENTENERFAHRUNG

Mit handhabbaren Nebenwirkungen und moderaten Abbruchraten.¹⁻¹⁰

CBZ-DE-001436 04/2023

[#] Als Monotherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko sowie bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).¹⁻⁴ Als Kombinationstherapie mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen.^{1,5-7}

^{*} Als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.^{1,8,9}

[°] Als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) indiziert, die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.^{1,10}

1. Aktuelle Fachinformation CABOMETYX®. 2. Choueiri TK et al. Lancet Oncol. 2016;17(7):917-927. 3. Choueiri TK et al. Eur J Cancer. 2018;94:115-125. 4. Motzer RJ et al. Br J Cancer. 2018;118(9):1176-1178. 5. Choueiri TK et al. N Engl J Med. 2021;384(9):829-841. 6. Motzer RJ et al. Lancet Oncol. 2022;23(7):888-898. 7. Burotto M et al. Presented at CITIM Conference, April 24-27, 2023, Vilnius, Lithuania. 8. Abou-Alfa GK et al. N Engl J Med. 2018;379(1):54-63. 9. Kelley RK et al. ESMO Open. 2020;5(4):e000714. 10. Brose MS et al. Lancet Oncol. 2021;22(8):1126-1138.

Fachinformation



www.ipsen.com/
germany/produkte/



Therapie oder Scheintherapie?

Neue Daten zur fokalen Therapie mit HIFU bei lokalisiertem Prostatakarzinom befeuern die Diskussion zur onkologischen Sicherheit

► Kongressbericht

75. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie

LEIPZIG. Die fokale Therapie mittels hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) wird aufgrund der mangelhaften Datenlage derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen. Zwei beim DGU-Kongress präsentierte Studien zu dem in der aktuellen EAU-Leitlinie noch als experimentelles, nicht als Standard bezeichnetes Verfahren zeigten kontroverse Ergebnisse und wurden ebenso diskutiert.

Im Gegensatz zur Bewertung in den Leitlinien würde HIFU im klinischen Alltag von vielen Urologinnen und Urologen als ein Teil der Standardmethoden neben Prostatektomie oder Radiatio empfohlen und auch von vielen Betroffenen nachgefragt, erklärte Dr. GREGOR DUWE, Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Mainz.¹ Eine an der Uniklinik Mainz zwischen Dezember 2016 und Oktober 2021 durchgeführte prospektive Phase-2-Studie sollte daher die onkologische Sicherheit des HIFU-Verfahrens bei Personen mit unilateralem, lokalisiertem Prostatakarzinom (\leq cT2, ISUP 1–3, PSA \leq 15 ng/ml) untersuchen.

Die Erkrankung musste durch eine mpMRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie nachgewiesen worden sein, das Prostatavolumen der Betroffenen durfte nicht mehr als 90 ml betragen. Mit der HIFU wurde

entweder fokal behandelt oder eine Hemi-Ablation der Prostata durchgeführt. Im ersten Jahr erfolgten alle drei Monate PSA-Kontrollen, im zweiten Jahr alle sechs Monate, gefolgt von jährlichen Kontrollen. Außerdem wurden im Follow-up erneut mpMRT-Ultraschall-Fusionsbiopsien nach 12 und nach 24 Monaten durchgeführt. Im Falle eines Rezidivs durfte keine zweite HIFU erfolgen, erklärte Dr. Duwe.

Onkologische Ergebnisse schlechter als erwartet

Beim DGU-Kongress wurden die Daten von 29 Patient:innen vorgestellt, von denen 20 (69 %) als ISUP Grad 1 klassifiziert wurden (Gleason-Score 3 + 3 = 6). 8 Teilnehmende waren ISUP Grad 2 (Gleason 3 + 4 = 7a), nur eine Person war ISUP Grad 3 (Gleason 7 + 3 = 7b). Der primäre Endpunkt umfasste das progressionsfreie Überleben. Der mediane PSA-Wert vor der HIFU betrug 6,8 ng/ml, das mediane Alter der Behandelten betrug 67 Jahren. Bei 62 % wurde eine HIFU-Hemi-Ablation durchgeführt.

Onkologisch waren die Ergebnisse schlechter als erwartet. Dr. Duwe bezeichnete die Gesamtrezidivrate von 37,93 % als „erstaunlich hoch“. Bei einer Person wurde zwei Jahre nach der HIFU eine lymphogene Metastasierung entdeckt. „Das war für uns Anlass für den Abbruch der Studie“, so Dr. Duwe. Die funktionellen Ergebnisse des Verfahrens waren wie-



Die beiden Experten fanden in puncto HIFU keinen Konsens.
Foto: dane_mark/gettyimages

derum gut. 70 % berichteten von einer ausreichenden Erektionsfähigkeit, 97 % von keiner Verschlechterung der Kontinenz.

Dr. Duwe sah die Notwendigkeit einer internationalen, multizentrischen und randomisierten Studie zum Vergleich der HIFU mit Prostatektomie und Radiatio. Als weiterer Problempunkt wurde das Vorgehen bei Rezidiven bzw. Progress diskutiert. Sowohl bei Salvage-Prostatektomien als auch bei Radiatio nach HIFU sei von einem sehr schlechten funktionellen Outcome auszugehen.

An Mainzer Klinik wird HIFU nicht mehr durchgeführt

Die Patient:innenselektion bezeichnete Dr. Duwe als einen entscheidenden Faktor, was in der Diskussion die Frage aufwarf, ob es sich bei HIFU um eine Scheintherapie handle, die nur bei denjenigen sicher sei, die ohnehin keine Therapie benötigten. An der urologischen Klinik Mainz werde seit der Studie keine HIFU mehr durchgeführt, so der Referent.

Auch Prof. PASCAL RISCHMANN, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, betonte in seinem Vortrag die Bedeutung der Selektion für die Sicherheit des Verfahrens genauso wie die Einbettung der HIFU in ein Gesamtkonzept, in der die nachfolgende Active Surveillance ebenso wichtig sei.² Prof. Rischmann stellte die finalen Ergebnisse der HIFI-Studie vor, in der HIFU mit radikaler Prostatektomie (RP) als Erstlinie beim lokalisierten Prostatakarzinom verglichen wurde. Die Selektionskriterien der prospektiven, an 42 Zentren durchgeführten, nicht-randomisierten Studie waren:

- Teilnehmende > 69 Jahre
- cT1–2
- ISUP 1 oder 2 (Gleason 3 + 4 = 7a)
- PSA < 15 ng/ml

Bei der HIFU musste mindestens 70 % der Prostata behandelt werden. Primärer Endpunkt der Nicht-Unterlegenheitsstudie war das Überleben ohne Salvagetherapie (STFS) nach 30 Monaten. Im Zeitraum von 2015–2019 wurden insgesamt

3.328 Personen eingeschlossen. Das mediane Alter der mit HIFU Behandelten betrug 74,6 Jahre vs. 65 Jahre bei den Prostatektomierten ($p < 0,0001$). Nach 30 Monaten lebten 89,8 % der mit HIFU behandelten Teilnehmenden ohne eine Salvagetherapie (ST) zu benötigen und 86,2 % nach RP.

Prof. Rischmann: „Bei sorgfältig ausgewählten Patienten diskutieren.“

Das Risiko, eine ST zu benötigen, war nach einer RP 1,2-fach höher (HR 0,78; 95%-KI 0,64–0,96; $p = 0,02$). Der mediane PSA-Nadir lag in der HIFU-Gruppe bei 0,25 ng/ml gegenüber 0,01 ng/ml in der RP-Gruppe. 12,5 % der Teilnehmenden hatten 30 Monate nach der HIFU eine positive Biopsie. Der International Prostate Symptom Score (IPSS) und die Lebensqualität (gemäß QL-QC-30-Score) waren vergleichbar.

„Gegenüber den Ausgangswerten zeigte sich in beiden Therapiegruppen keine Veränderung und nach zwölf Monaten ergab sich zwischen beiden Gruppen kein statistischer Unterschied“, konkretisierte Prof. Rischmann und kam zu folgendem Fazit: „HIFU war der Prostatektomie 30 Monate nach der Behandlung nicht unterlegen, führte aber zu besseren Werten hinsichtlich Kontinenz und erektiler Funktion und sollte deshalb bei sorgfältig ausgewählten Patienten als Erstlinientherapie diskutiert werden.“

Mascha Pömmel

1. Duwe G. 75. Kongress der DGU; V11-04 „Unizentrische, prospektive Phase-2-Studie mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom: gute funktionelle Ergebnisse, aber onkologisch nicht so sicher wie erwartet“

2. Rischmann P. 75. Kongress der DGU; V11-05 „HIFU vs radical prostatectomy for ISUP 1-2 localized prostate cancer: final results of the HIFI trial“

Kritikpunkte zur HIFI-Studie

Kritisiert wurde das kurze Follow-up der Studie von zweieinhalb Jahren, das nicht-randomisierte Studiendesign und der Altersunterschied von fast zehn Jahren zwischen den beiden Therapiegruppen. Aufgrund der letzten beiden Punkte sei es nicht möglich, belastbare Schlussfolgerungen aus der Studie zu ziehen, kommentierte der Vorsitzende Prof. Dr. CHRISTIAN STIEF, Ludwig-Maximilians-Universität, München.

Infektionsrisiko Zystektomie

Nach drei Monaten schnitten Neoblase und Ileumconduit gleich ab

► Kongressbericht

LEIPZIG. Wie häufig treten nach einer radikalen Zystektomie Infektionen auf? Dieser Frage widmen sich in einer prospektiven Beobachtungsstudie Dr. BENEDIKT EBNER und Kolleg:innen vom LMU Klinikum in München. Außerdem erhoben sie, welche Risikofaktoren existieren und ob die Art des Blasensatzes dazu zählt.

Unter den 114 Teilnehmenden, für die bisher Daten zur Verfügung stehen, erfolgte die Zystektomie in 88 % der Fälle aufgrund eines Blasen Tumors. Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme lag bei 56 %

ein Harnwegsinfekt vor und 31 % beklagten eine Algurie.

Im Anschluss an die Resektion verabreichten die Ärztinnen und Ärzte prophylaktisch Cefuroxim i.v. für fünf Tage und Metronidazol i.v. für drei Tage. Um mögliche Frühmarker infektiologischer Komplikationen zu identifizieren, ließen die Verantwortlichen Wundflüssigkeit und Urin mikrobiologisch un-

tersuchen sowie verschiedene Entzündungsparameter engmaschig überwachen.

Fast jeder Zweite mit Fieber während des Klinikaufenthalts

Am ersten Tag nach der OP wuchsen bei 11 % der Patient:innen Bakterien im drainierten Wundsekret. Eine Woche später erwies sich die Urinkultur von 72 % der Behandelten als positiv. Insgesamt entwickelten 43 % während des stationären Aufenthaltes Fieber. 89 % benötigten zusätzliche Antibiotika, davon gut die Hälfte intravenös, erläuterten die Autor:innen.

In den drei Monaten nach der Entlassung erhielten 44 % der Betroffenen eine Antibiose. 31 % suchten aufgrund von mit der Zystektomie assoziiertem Fieber eine Notfallversorgung auf. Die Fachleute stellten hier keinen signifikanten Unterschied zwischen Ileumconduit und Neoblase fest. Dr. Ebner und Kolleg:innen planen, insgesamt 200 Personen einzuschließen und zusätzlich Befunde nach jeweils sechs und zwölf Monaten auszuwerten. Von den Ergebnissen erhoffen sie sich Evidenz für eine risikoadaptierte antibiotische Prophylaxe. *ls*

Ebner B et al. 75. Kongress der DGU; Poster 9

Die Patient:innen

114 Erwachsene, die sich einer radikalen Zystektomie unterzogen, darunter:

- 86 % Männer
- 88 % Blasen Tumor als Indikation
- 34 % mindestens pT3
- 66 % abdominelle Voroperationen
- 21 % Diabetes mellitus
- 69 % ehemalige Raucher
- 15 % aktive Raucher

Die Mediziner:innen versorgten die Teilnehmenden wie folgt:

- 38 % Ileumconduit
- 60 % Neoblase
- 2 % Ureterokutaneostomie

Als Prophylaxe Cefuroxim und Metronidazol

Weniger könnte mehr sein

Empfehlungen für Seminome mit kleiner Tumorlast womöglich zu umfassend



▲ Aktuell wird in drei Studien getestet, ob eine alleinige Operation zur Behandlung des Seminoms IIA/B ausreichen könnte.
Foto: Science Photo Library/Marazzi, Dr. P.

► Kongressbericht

LEIPZIG. Hodentumoren haben exzellente Heilungsraten. Welche Möglichkeiten gibt es, Seminome im klinischen Stadium IIA/B mit effektiven Kombinationen und weniger Toxizität zu behandeln?

„Auch beim Seminom gibt es noch Situationen, wo wir Verbesserungen erzielen wollen, und dazu gehört das klinische Stadium IIA/B“, bemerkte Prof. Dr. SUSANNE KREGE, Evang. Kliniken Essen-Mitte.¹ In dieser Situation empfehlen Leitlinien für eine relativ kleine Tumorlast „doch sehr gravierende Therapien“ (paraaortale und ipsilaterale, iliacaie Radiotherapie mit 30 Gy oder 3–4 Zyklen einer cisplatinbasierten Chemotherapie).

Diese Behandlungen hätten Nebenwirkungen und Langzeitfolgen, so Prof. Kregge. Zwar erziele die Strahlentherapie exzellente Ergebnisse, doch steige das relative Zweitmalignomrisiko über die Zeit an. Aber auch die Chemo könne Zweitumoren hervorrufen, wobei die Gesamtinzidenz etwas geringer sei. Bei der Radiotherapie treten die Sekundärmalignome i.d.R. im Bestrahlungsfeld auf, während auf die Chemotherapie eher hämatologische Tumoren folgen. Zudem stehe im Falle der Chemo die Kardiotoxizität im Vordergrund.

Primärer Endpunkt wurde knapp verfehlt

Wie also ließe sich die Behandlung verbessern? Eine Carboplatin-Monotherapie erwies sich als nicht ausreichend. In der einarmigen Phase-2-Studie SAKK 01/10 kombinierten Forschende eine deeskalierte Chemotherapie mit einem Zyklus Carboplatin und eine deeskalierte, auf die betroffenen Lymphknoten fokussierte Bestrahlung mit 30 Gy (Stadium IIA) bzw. 36 Gy (Stadium IIB). Auch wenn der primäre Endpunkt – ein Drei-Jahres-PFS von 95 % – mit 93,7 % verfehlt wurde, wertete Prof. Kregge die Ergebnisse positiv. „Es gab nur sieben Rezidive. Eines im Stadium IIA und sechs im Stadium IIB und alle außerhalb des Planned Target Volumes.“

Auch das mediane Follow-up von 4,5 Jahren sei vorteilhaft, da die meisten Rezidive beim Seminom innerhalb der ersten drei Jahre auftreten. Therapiebedingte Spättoxizitäten gab es nicht und über die Hälfte der Teilnehmenden hatte auch während der Studie keine Nebenwirkungen. „Ob wir damit im Langzeitverlauf die Zweitmalignomrate reduzieren können, kann man noch nicht beantworten – aber es ist bislang ein erfolgreicher Ansatz“, resümierte Prof. Kregge.

Diesen verfolgen Kolleg:innen in der SAKK-01/18-Studie in einer stärker individualisierten Variante weiter: Erkrankte im Stadium IIA erhalten weiterhin einen Zyklus Carboplatin und eine deeskalierte, fokussierte Bestrahlung mit 12 x 2 Gy. Die zweite Kohorte umfasst

- Patient:innen im Stadium IIB,
- Personen, bei denen unter aktiver Überwachung eines Seminoms

im Stadium I ein Tumor im Stadium IIB festgestellt wurde, sowie jene, die für ihre Stadium-I-Erkrankung adjuvant Carboplatin erhalten und ein IIA/B-Rezidiv erlitten haben.

Sie werden zunächst mit einer eskalierten Chemotherapie behandelt und darauf deeskaliert mit 15 x 2 Gy bestrahlt. Die Studie läuft auch in Deutschland. Prof. Kregge betrachtete den Ansatz als vielversprechend.

„Optimal wäre, wenn man sich Strahlen- und Chemotherapie ganz sparen könnte“, so Prof. Kregge und verwies auf drei Studien, die eine alleinige OP untersuchten. Trotz ähnlicher Einschlusskriterien waren die

Rezidivraten mit 30 % in PRIMETEST und 10 % in COTRIMS recht unterschiedlich. In SEMS betrug sie 22 %. Die Komplikationsraten waren in allen Studien gering. Sowohl SEMS wie PRIMETEST erreichten ihren jeweiligen primären Endpunkt nicht. MP

Kregge S. 75. Kongress der DGU; Vortrag „Seminom IIA/B – Effektive Kombinationstherapien mit weniger Toxizität“

Risiko für Zweitmalignom steigt mit der Zeit

TRODELVY
trastuzumab deruxtecan

**Mehr Perspektive:
Mehr Lebenszeit**

Als erstes Trop-2 ADC in zwei Indikationen verfügbar – beim mTNBC und HR+/HER2- mBC (inkl. HER2-low)^{1,2}

| | | |
|---|---|--|
| mTNBC 11,8 MONATE mOS ^{1,2} | HR+/HER2- mBC 14,4 MONATE mOS ^{1,2} | ≥ 94 % der Patient:innen blieben auf Trodelvy [®] -Therapie ^{1,2,3} |
|---|---|--|

QILEAD | Oncology

Herbstzeit ist Kongresszeit

Wir waren für Sie beim DGHO und ESMO

» Aus der Fachliteratur

WIESBADEN. Auf nach Hamburg hieß es für die Kolleg:innen Lara Sommer und Jochen Schlabing Mitte des Monats. Sie nahmen an der **Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie** teil, um sich ein Bild davon zu verschaffen, welche onkologischen Neuigkeiten sich im deutschsprachigen Raum in den letzten Monaten ergeben haben.

Dazu sprachen Sie in Video-interviews mit Expertinnen und Experten. Darüber hinaus gibt es wie gewohnt die Textberichterstattung aus unterschiedlichen Themenbereichen. Wenn Sie nicht bis zur nächsten Printausgabe warten



möchten, finden Sie die Beiträge bereits jetzt online unter:

[medical-tribune.de/
dgho-2023](https://www.medical-tribune.de/dgho-2023)

Dr. Judith Besseling und Elisa Breuer verbrachten einige Tage in Madrid, um sich bei der **Jahrestagung der European Society for Medical Oncology** mit Meinungsbildner:innen auszutauschen. Sie haben ihre Eindrücke in einigen Videobeiträgen zusammengefasst. Zusätzlich nahmen sie eine Podcast-Folge auf – Kongressfeeling inklusive. Diese digitalen Formate sowie die Berichterstattung in Textform



finden Sie im Heft ab der November-Ausgabe und vorab online unter:

[medical-tribune.de/
esmo-2023](https://www.medical-tribune.de/esmo-2023)

Ein weiteres Herbsthighlight ist das diesjährige **Post-ESMO-Live-Webinar zum Thema Brustkrebs** am Dienstag, 14. November, von 16:45–17:30 Uhr. Wie bereits im letzten Jahr, wird Prof. Dr. DIANA LÜFTNER, Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow, innerhalb von 45 Minuten beschreiben, welche Studiendaten sie auf dem europäischen Krebskongress besonders beeindruckt haben, ob bzw. welche Auswirkungen diese für die klinische Praxis haben, und sie wird Fragen der Zuschauenden beantworten. Für die Teilnahme gibt es 1 CME-Punkt.

Im Nachgang wird das Webinar als On-Demand-Version mit Multiple-Choice-Test verfügbar sein. Wird dieser bestanden, erlangen Sie 2 CME-Punkte. Zur Anmeldung geht's hier:



Standen, erlangen Sie 2 CME-Punkte. Zur Anmeldung geht's hier:

[medical-tribune.de/
esmo-webinar-2023](https://www.medical-tribune.de/esmo-webinar-2023)



PD-L1-Positivität und histopathologische Diagnose scheinen zwei relevante Auswahl-faktoren zu sein.

Foto: ink drop – stock.adobe.com

Die Qual der Wahl

Welche Nierenzellkarzinome eine adjuvante Immuntherapie benötigen

» Kongressbericht

75. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie

LEIPZIG. Übertherapie und unnötige Toxizität vermeiden, aber Risikopatient:innen mit Nierenkrebs vor Rezidiven schützen. Vor diesem Dilemma stehen Onkolog:innen bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Behandlung. Was ist zu beachten und welche Subgruppen profitieren besonders von einer adjuvanten Checkpoint-Inhibition?

Die adjuvante Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor stellt in Deutschland für Erkrankte mit Nierenzellkarzinom keinen Standard dar, da sich mit Ausnahme von S-TRAC in keiner Studie eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) ergeben hatte. Die immuntherapeutischen Untersuchungen der vergangenen Jahre und insbesondere die Zulassung von Pembrolizumab aufgrund der Daten der KEYNOTE(KN)-564-Studie führten jedoch zu einem Paradigmenwechsel, berichtete Prof. Dr. VIKTOR GRÜNEWALD, Universitätsklinikum Essen.¹ Forschende evaluierten in vier Studien die adjuvante Immuntherapie:

- KN-564 mit Pembrolizumab
- CheckMate 914 mit Nivolumab und Ipilimumab
- IMmotion010 mit Atezolizumab
- PROSPER mit neoadjuvanten und adjuvanten Nivolumab

In der KN-564-Studie verlängerte die adjuvante Gabe von Pembrolizumab das DFS signifikant (HR 0,68). Die Risikoreduktion fiel mit 40 % (HR 0,60) in der Gruppe von Erkrankten mit hohem Risiko besonders deutlich aus.² Eine hohe Effektstärke (HR 0,28) ergab sich für M1-Patient:innen mit vorangegangener Metastasektomie und Primärtumorresektion sowie NED-Status (no evidence of disease). Dieses Ergebnis könnte auch auf die höhere Ereignisrate in der kleinen Perso-

Risikoberechnung

Zur Bestimmung des individuellen Risikos stehen diverse Kalkulatoren und prognostische Modelle zur Verfügung, wobei verschiedene Parameter und Ergebnisse zu unterschiedlichen Endpunkten erzeugt würden, erläuterte Prof. Grünwald. So erhalte man mit dem UCLA Integrated Staging System for Renal Cell Carcinoma eine Prognose zum Fünf-Jahres-DFS.

nengruppe (n = 58) zurückzuführen sein, so Prof. Grünwald. Wichtig sei, sich zu vergegenwärtigen, dass das Studienkollektiv durch T3-Tumoren dominiert wurde. Zwar sei die Verbesserung des DFS nicht in allen Subgruppen gleich stark ausgeprägt, aber der Effekt stets vorhanden, betonte der Referent.

„Aber die Frage ist: Generieren wir damit ein besseres Überleben? Die Antwort ist: wahrscheinlich schon.“ In der frühen, noch unreifen Analyse des Gesamtüberlebens ließ sich ein Trend für ein besseres OS unter Pembrolizumab in der ITT-Populations-Analyse nach 30,1 Monaten erkennen (HR 0,52, p = 0,0048), wobei die statistische Signifikanz verfehlt wurde. „Auf die reifen OS-Daten müssen wir noch etwas warten. Aber dass die OS-Kurven überhaupt so aussehen, ist bemerkenswert“, bilanzierte Prof. Grünwald.

Die anderen Studien zur adjuvanten oder perioperativen Behandlung mit CPI waren zwar ähnlich aufgebaut wie KN-564, aber nicht gleich. Die Heterogenität insbesondere hinsichtlich der Designs – so untersuchten die Autor:innen von CheckMate 914 eine deutlich kürzere, duale Immuntherapie, die der

PROSPER-Studie eine perioperative Gabe von Nivolumab – und der Einschlusskriterien schränkt Vergleichbarkeit und Interpretation ein. „Aber die anderen adjuvanten IO-Studien zeigten durchgehend keine Verlängerung des DFS“, betonte Prof. Grünwald.

„Eine Lücke, die wir noch füllen müssen“

Eine wichtige Frage im Zuge der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie sei die der Toxizität, vor allem der Langzeittoxizitäten bei Patient:innen, „die man heilen oder zumindest in die jahrelange Tumorfreiheit entlassen will“, so der Experte. Onkolog:innen sollten in der Beratung nicht nur die Effektstärke vermitteln, sondern auch die Risiken einer adjuvanten Behandlung. Die KN-564-Studie lieferte keine neuen Sicherheits-signalen für adjuvantes Pembrolizumab. Prof. Grünwald gab hier zwei Punkte zu bedenken: Zum einen den Cut-off beim Inzidenzwert von mindestens 5 %, mit dem die unerwünschten Ereignisse berichtet wurden, zum anderen die zeitliche Limitierung der Toxizitäten. „Die Langzeittoxizität spielt eine ganz große Rolle in der Adjuvanz. Das sind Dinge, die wir noch nicht genau wissen, weil wir die Nachbeobachtungszeit der Studie noch nicht haben. Das ist eine Lücke, die wir noch füllen müssen.“

Verschiedene Perspektiven betrachten

Grundsätzlich sei die Bewertung eines Rezidivs aus der Patient:innenperspektive eine andere als die der Behandelnden, so Prof. Grünwald. Die Angst vor dem Rezidiv bleibe lange nach Therapie bestehen. Untersuchungen hätten außerdem demonstriert, dass das onkologische Ergebnis, also die Verlängerung des Überlebens, für die Betroffenen wichtiger sei als die Toxizität. „Wir müssen uns bewusst sein, dass wir verschiedene Perspektiven haben. Ist eine 30%ige Reduktion des Rezidivrisikos viel oder wenig?“ Besonders wichtig sei das shared decision making. Ähnliches

raten auch die Leitlinien der EAU hinsichtlich der adjuvanten Therapie: Die Betroffenen sollten über das potenzielle Risiko einer Übertherapie und der immunvermittelten Nebenwirkungen sowie die teils widersprüchlichen Studienergebnisse informiert werden, um die gemeinsame Entscheidungsfindung zu erleichtern.

Wie lassen sich nun diejenigen Erkrankten herausfiltern, die eine adjuvante Behandlung benötigen und die darüber hinaus voraussichtlich auf eine adjuvante Immuntherapie ansprechen werden? Als „klinischer Classifier“ spiele die TNM-Einteilung eine große Rolle, so Prof. Grünwald. Zur Frage, wer besonders von der adjuvanten CPI-Gabe profitiert, kristallisierten sich zwei Faktoren heraus.

Über Risikoreduktion, Rezidivrisiko und Übertherapie aufklären

Zum einen die PD-L1-Positivität und zum anderen die histopathologische Diagnose: Betroffene mit sarkomatoidem klarzelligem Nierenzellkarzinom wiesen in den Studien eine besonders starke Risikoreduktion auf – in KN-564 um fast 50 % (HR 0,54). Auch in der insgesamt negativen CheckMate-914-Studie wurde bei sarkomatoidem Nierenkrebs ein DFS-Vorteil beobachtet. Außerdem beobachteten die Autor:innen ein Signal für die prinzipielle Wirksamkeit von Nivolumab plus Ipilimumab in der Gruppe der Grad-4-Tumoren und bei Nachweis einer PD-L1-Expression ≥ 1 %.

Sein Fazit: „Unsere Aufgabe ist es, über das Rezidivrisiko, die Risikoreduktion und eine potenzielle Übertherapie aufzuklären. Bei relevantem Risiko sollte die Empfehlung zur adjuvanten Therapie erfolgen.“ Biomarker zur Risikoabschätzung seien dabei dringend erforderlich.

Mascha Pömmel

Grünwald V. 75. Kongress der DGU; Vortrag „Adjuvante Therapie beim fortgeschrittenen NZK: Wer profitiert wirklich?“

DFS-Verlängerung nicht in allen Subgruppen gleich stark ausgeprägt, aber stets vorhanden



**JETZT ZUGELASSEN
bei fortgeschrittenen
biliären Karzinomen¹**

**S3-
Leitlinie
Empfehlungsgrad
A
mit starkem
Konsens²**



Mehr erreichen

**IMFINZI® + Gem-Cis: neuer Goldstandard in der Erstlinien-
behandlung bei metastasiertem oder nicht resezierbarem BTC²**

IMFINZI® + Gem-Cis: Neue Maßstäbe beim fortgeschrittenen BTC

**IMFINZI® + Gem-Cis
kann das 2-Jahres-Gesamt-
überleben verdoppeln
24 % vs. 12 %
unter Gem-Cis³**

**IMFINZI® + Gem-Cis
kann breit eingesetzt werden
– und ist unabhängig von der
Tumorlokalisierung (iCCA, eCCA,
GBC) und PD-L1-Expression^{1,3}**

**IMFINZI® + Gem-Cis
verbesserte tendenziell
die Lebensqualität
und führte nicht zu einer
zusätzlichen Toxizität^{3,4}**



Hier geht's zu den Studiendaten:
www.az-produkte.de/imfinzi/gi/btc

IMFINZI®
durvalumab
Konzentrat 50 mg/ml zur Herstellung
einer Infusionslösung

IMFINZI® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumoren (BTC).¹

BTC = biliäre Tumoren (biliary tract cancer); **eCCA** = extrahepatisches Cholangiokarzinom; **GBC** = Gallenblasenkarzinom; **Gem-Cis** = Gemcitabin-Cisplatin; **iCCA** = intrahepatisches Cholangiokarzinom; **PD-L1** = programmed cell death ligand-1; **SUE** = schwere unerwünschte Ereignisse.

1. Fachinformation IMFINZI®, Stand: 04/2023. **2.** Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Langversion 4.0 – August 2023, AWMF-Registernummer 032-053L. Erhältlich unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bil%CC%84res_Karzinom_Langversion_4.0.pdf. Letzter Zugriff: August 2023. **3.** Oh DY et al. Poster presented at: 2022 ESMO Congress; September 9–13, 2022; Paris, France. **4.** Burris H et al. Poster presented at: 2022 ASCO Annual Meeting; June 3–7, 2022; Chicago, IL.

IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Durvalumab. Verschreibungspflichtig. **Zus:** Jeder ml Konzentrat enth. 50 mg Durvalumab. 1 Durchstechfl. mit 2,4 ml enth. 120 mg Durvalumab. 1 Durchstechfl. mit 10 ml enth. 500 mg Durvalumab. **Sonst. Bestandt.:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anw.:** **NSCLC:** IMFINZI ist angezeigt als Monoth. zur Behandl. d. lokal fortgeschritt., inoper. NSCLC bei Erw., deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ d. Tumorzellen exprimieren u. deren Krankheit nach einer pt-basierten Radiochemo. nicht fortgeschritten ist. IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab u. einer pt-basierten Chemo. ist angezeigt bei Erw. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierter NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen od. ALK-positive Mutationen. **SCLC:** IMFINZI in Komb. mit Etoposid u. entweder Carboplatin od. Cisplatin ist angezeigt bei Erw. zur Erstlinienbehandl. d. ES-SCLC. **BTC:** IMFINZI in Komb. mit Gemcitabin u. Cisplatin ist angezeigt bei Erw. zur Erstlinienbehandl. nicht resezier. od. metastasierter biliärer Tumore. **HCC:** IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erw. zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschritt. od. nicht resezier. HCC. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** **Imfinzi als Monoth.:** *Sehr häufig:* Infekt. d. oberen Atemwege, Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Hautausschl., Pruritus, Arthralgie, Pyrexie. *Häufig:* Pneumonie, Infuenza, orale Candidose, Infekt. v. Zähnen u. oralen Weichteilen, Hyperthyreose, Pneumonitis, Dysphonie, Aspartataminotransferase erhöht od. Alaninaminotransferase erhöht, Nachtschweiß, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, periph. Ödem, infusionsbez. Reakt., *Gelegentl.:* Thyreoiditis, Nebenniereninsuff., interstit. Lungenerkrank., Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Dermatitis, Psoriasis, Myositis, Nephritis. *Selten:* Immuntrombozytopenie, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Alopezie, Hautausschl., Pruritus, Arthralgie, Fatigue, Pyrexie. *Häufig:* Infuenza, orale Candidose, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Nebeniereninsuff., Hyperthyreose, Hypothyreose, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Stomatitis, Hepatitis, Dermatitis, Myalgie, Arthralgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, periph. Ödem, infusionsbez. Reakt., *Gelegentl.:* orale Candidose, Infuenza, Infekt. v. Zähnen u. oralen Weichteilen, Thyreoiditis, Typ-1-Diabetes-mell., interstit. Lungenerkrank., Dysphonie, Kolitis, Pankreatitis, Pemphigoid, Nachtschweiß, Psoriasis. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** *Sehr häufig:* Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Alopezie, Hautausschl., Pruritus, Arthralgie, Fatigue, Pyrexie. *Häufig:* Infuenza, orale Candidose, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Nebeniereninsuff., Hyperthyreose, Hypothyreose, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Stomatitis, Hepatitis, Dermatitis, Myalgie, Arthralgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, periph. Ödem, infusionsbez. Reakt., *Gelegentl.:* orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Myokarditis, Dysphonie, interstit. Lungenerkrank., Pemphigoid, Myositis, Polymyositis, Nephritis. *Nicht bekannt:* Immuntrombozytopenie, Diabetes insipidus, Typ-1-Diabetes-mell., Guillain-Barré-Syndr., Enzephalitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** *Sehr häufig:* Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, periph. Ödem. *Häufig:* Infuenza, Infekt. v. Zähnen u. oralen Weichteilen, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Pneumonitis, erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Dermatitis, Nachtschweiß, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt., *Gelegentl.:* orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Myokarditis, Dysphonie, interstit. Lungenerkrank., Pemphigoid, Myositis, Polymyositis, Nephritis. *Nicht bekannt:* Immuntrombozytopenie, Diabetes insipidus, Typ-1-Diabetes-mell., Guillain-Barré-Syndr., Enzephalitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms, nichtinfektiöse Zystitis. **Weitere Hinw.:** s. Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, Friesenweg 26, 22763 Hamburg, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de. Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand:** 04/2023. DE-57645/2023



DE-63220/23

Das gibt es Neues bei der GBG

Prof. Dr. Sibylle Loibl, Studienleiterin der German Breast Group, verrät im Interview, womit sich die Forschungsorganisation aktuell befasst, welche wichtigen Ergebnisse sie auf dem ASCO vorgestellt hat und wie es um Checkpoint-Inhibition in der Brustkrebstherapie steht. Außerdem äußert sich die Expertin dazu, was Studien in Deutschland erschwert.



www.med4u.org/27560

Wenn Abstrich und HPV-Test ängstigen

Die empfohlenen Früherkennungsuntersuchungen gegen Zervixkarzinome können psychisch belasten. Dies geschieht durch falsch-positive Resultate, aber auch durch die Prozedur selbst. Lernen Sie, wie Sie Ängsten vorbeugen: Welche Punkte sollte die Aufklärung der Patient:innen umfassen und was zählt in der Nachbetreuung auffälliger Befunde?



www.med4u.org/27561

Chemo an den Wirkort bringen

Nur 11–20 % der fortgeschrittenen Zervixkarzinome sprechen vollständig auf die Induktionschemotherapie an. Eine isolierte hypoxische Beckenperfusion erreicht hingegen deutlich höhere Konzentrationen im Tumor. Dabei werden Zytostatika direkt in die pelvinen Gefäße eingeleitet. Drei Fallbeispiele aus der Praxis untermauern die Wirksamkeit dieses Ansatzes.



www.med4u.org/27562

Frauen sind keine kleineren Männer

Neben Karyotyp und Hormonstatus kennt man mittlerweile charakteristische Geschlechtsunterschiede im Immunsystem. Verteilung und Metabolismus von Wirkstoffen stimmen bei gleichem Gewicht ebenfalls nicht überein. Dies führt beispielsweise dazu, dass Frauen während Chemotherapien vermehrt an Komplikationen leiden. Informieren Sie sich hier näher und sammeln Sie CME-Punkte:



www.med4u.org/27563

Thrombosen der Moleküle

So hängen Tumorprogress, Blutgerinnung und die Checkpoint-Blockade zusammen

► Kongressbericht

33. Deutscher Hautkrebskongress

HAMBURG. „Tumoren machen Thrombosen.“ So simpel das der Experte zusammenfasste, so komplex sind die Mechanismen, die dahinterstecken. Allerdings steht man thrombotischen Ereignissen nicht hilflos gegenüber. Die richtige Intervention könnte unnötig frühe Todesfälle oder schwere thrombotische Komplikationen bei Krebspatient:innen verhindern. Potenziell geeignete Zielstrukturen gibt es einige.

Krebskranke haben ein vier- bis siebenfach erhöhtes Thromboserisiko. Oder aus dem anderen Blickwinkel betrachtet: Jedes fünfte venöse thromboembolische Ereignis (VTE) hängt mit einer malignen Erkrankung zusammen, berichtet Prof. Dr. THOMAS RENNÉ, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.¹ „Tumoren machen Thrombosen“ und thrombotische Komplikationen stehen bei den Todesursachen der Krebskranken auf dem zweiten Platz.

Die Mechanismen, die hinter der erhöhten tumorassoziierten Koagulation stecken, sind vielseitig. Wichtige Komponenten sind

- der Tissue-Faktor (TF),
- eine gehemmte Fibrinolyse,
- die Aktivierung von Koagulationsfaktoren sowie
- Exosomen, die vom Tumor freigesetzt werden (siehe Kasten).
- Auch durch den Tumor aktivierte NET (neutrophil extracellular traps) spielen in der Koagulation eine Rolle, da die ausgestülpten DNA-Fäden ebenfalls prothrombotische Reaktionen auslösen.

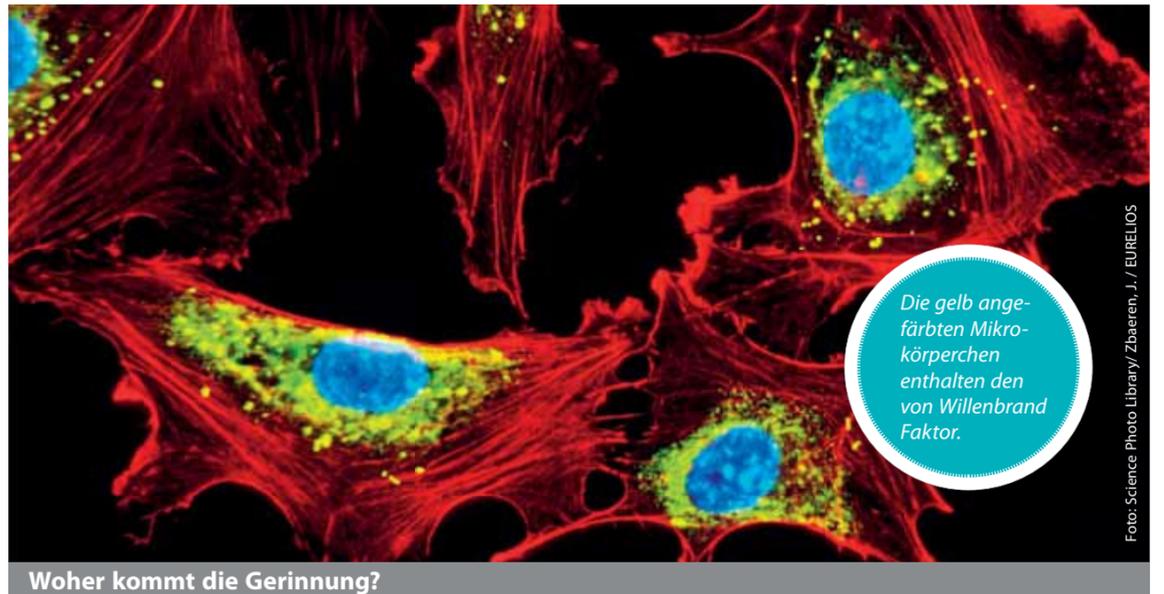
Derzeit wird untersucht, wie gut sich rekombinante DNAsen bezüglich der NET in der Therapie eignen.

Kumulative VTE-Inzidenz nach zwölf Monaten unter CPI von bis zu 16 %

Möglicher neuer Tumormarker

Da der plasmatische vWF bei Tumorpatient:innen erhöht ist und mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist, könnte er als Biomarker für Progress und Therapie dienen. Dipl.-Inf. CHRISTIAN MESS, ebenfalls vom UKE verdeutlichte anhand von Studiendaten von 83 Melanomapatient:innen (Stadium IV) unter CPI, dass vWF und D-Dimere deutlich mit dem progressionsfreien Überleben und dem OS korrelieren. Das Therapieansprechen bzw. die Resistenzentwicklung zeigte eine signifikante Assoziation nur mit dem vWF. „Das Koagulationssystem zu messen im Rahmen von einer Checkpoint-Inhibition, ist ein unfassbar wertvoller Parameter“, findet auch Dr. Haist.

Mess C. 33. Deutscher Hautkrebskongress; Vortrag „Prognostische Bedeutung der Von-Willebrand-Faktor-Konzentration bei Patienten mit metastasierendem Melanom unter Immuncheckpoint-Inhibitortherapie“



Woher kommt die Gerinnung?

„Der Tissue-Faktor ist einer der Starter der Gerinnung und den gibt es auf den Tumorzellen vermehrt“, erläuterte Dr. Renné. „Mehr Starter heißt mehr Aktivität, heißt mehr Gerinnung.“ Für das Mehr an TF sorgen allerdings nicht nur Krebszellen. Die tumorassoziierten, 150 nm großen Mikropartikel vergrößern die prokoagulante Oberfläche. Ein weiterer Mechanismus betrifft die langkettigen Polyphosphate. Diese sind als dichte Granula Bestandteil der Blutplättchen und führen über die Faktor-XII-Aktivierung

zur selektiven Thrombusbildung. Allerdings tragen auch die Tumormikropartikel bzw. Exosomen solche Polyphosphate auf der Oberfläche, die für den aktivierten Faktor-XII und damit für Gerinnung sorgen.

Im Gegensatz zur TF-Blockade führt eine Faktor-XII-Hemmung (alternativ Faktor-XI-Hemmung) allerdings nicht zum Verbluten der Behandelten, sondern verhindert selektiv die Thrombusbildung. Dieser Ansatz wird daher auch in laufenden klinischen Studien verfolgt.

Die thrombotischen Ereignisse bringen nicht nur selbst das Leben der Patient:innen in Gefahr, sondern wirken sich zusätzlich negativ auf die Prognose aus. Wie Dr. ALEXANDER BAUER von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie am UKE berichtete, fördern VTE die Tumorprogression.² Traten bei Melanomapatient:innen unter Immuncheckpoint-Blockade VTE auf – eine häufige Komplikation in dieser Konstellation –, sank das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben in einer Untersuchung von 71,3 % auf 50,8 %. Und die Patient:innen starben in der Regel nicht an den Thrombosen, ergänzte Dr. Bauer.

Einer der Gründe dafür ist, dass Tumoren das Endothel aktivieren und damit den von-Willebrand-Faktor (vWF) induzieren – indirekt über den TF und direkt über den VEGF-A.

Die vWF-Fäden sorgen wohl nicht nur für die Thrombozytenadhäsion und Thrombosen. Im Mausmodell ließen sich Hinweise darauf finden, dass vWF an der Tumormetastasierung beteiligt ist bzw. eine Antikoagulation mit Tinzaparin sowohl den aktivierten vWF im Gefäßlumen reduzierte als auch

die Metastasenbildung verhinderte, wie Dr. Bauer weiter ausführte. Blutuntersuchungen bei Menschen zeigten zusätzlich, dass bei besonders aggressiven Tumoren, wie Melanom oder Pankreaskarzinom, deutlich mehr vWF im Plasma vorhanden war im Vergleich zu den weniger aggressiven Basalzellkarzinomen. Gleichzeitig waren hohe vWF-Plasmawerte zu Therapiebeginn mit einem schlechteren Gesamtüberleben (OS) assoziiert.

Mehr vWF in Zellen aggressiver Tumoren

Wie verhält sich die Checkpoint-Blockade in diesem komplexen Gefüge? Bei Melanomapatient:innen unter Checkpoint-Inhibition beträgt die kumulative Inzidenz für VTE nach zwölf Monaten bis zu 16 %, berichtete Dr. MAXIMILIAN HAIST von der Mainz Research School of Translational Biomedicine, Universitätsmedizin Mainz.³ In einer Studie hat das bei bis zu 40 % der Patient:innen dazu geführt, dass die Therapie verzögert oder abgebrochen werden musste. Risikofaktoren sind eine kombinierte CPI und eine positive TE-Anamnese.

Der gemeinsame Nenner ist wohl Faktor-X, der über das Koagulationssystem und die Makrophagen ausgeschüttet wird. „Dadurch schaukelt sich das ganze System selbst hoch“, erklärte Dr. Haist. Der Faktor-Xa moduliert über Signalwege allerdings auch das Immunsystem, das heißt, „umso mehr Faktor-X im System ist, umso eher ist auch ein immunsuppressives Mikromilieu beim Melanom vorhanden“. Dadurch erkläre sich eventuell die schlechtere Prognose. Das Wissen

um die Vorgänge mache jedoch auch ein Eingreifen möglich, betonte der Experte.

Niedermolekulares Heparin, Rivaroxaban oder Apixaban

Zugelassen für die Antikoagulation bei VTE-Risikopatient:innen mit Krebserkrankung sind niedermolekulares Heparin und die Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban und Apixaban. Unter Chemotherapie ließ sich zeigen, dass eine prophylaktische Antikoagulation die VTE-Rate der Behandelten um 6 % reduziert, ohne dass das Blutungsrisiko deutlich steigt. Prospektive klinische Studien bei Patient:innen unter Checkpoint-Inhibition stehen derzeit noch aus.

Wie der synergistische Effekt der prophylaktischen Antikoagulation bei den Patient:innen auf die CPI ausfällt, muss ebenfalls noch detailliert untersucht werden. Da eine Therapie mit Faktor-Xa-Hemmern in die Vorgänge in der Tumorumgebung eingreift, könnte es auch die Entwicklung einer Checkpoint-Resistenz hemmen. Bisherige Studien im Mausmodell ergaben zumindest eine Verbesserung der Wirksamkeit der Immuntherapie unter Faktor-X-Blockade. Auch retrospektive Untersuchungen lassen einen positiven Effekt vermuten – natürlich immer unter Abwägung des individuellen Blutungsrisikos (u.a. bei Hirnmetastasen).

Dr. Susanne Gallus

1. Renné T. 33. Deutscher Hautkrebskongress; Vortrag „Coagulation and Cancer – eine unheilvolle Allianz“

2. Bauer AT. 33. Deutscher Hautkrebskongress; Vortrag „Von Willebrand Faktor und Tumorassoziierte Thrombosen als Treiber der Melanomprogression“

3. Haist M. 33. Deutscher Hautkrebskongress; Vortrag „Interventionelle Studienkonzepte für Antikoagulation zur Verbesserung der Immuncheckpoint-Inhibition beim Melanom“

TAGRISSE[®]

Starkes OS von früh bis spät

Erster und einziger EGFR-TKI, der einen **signifikanten OS-Vorteil** in frühen und späten Stadien zeigen konnte^{1,2}

NEU

51%

geringeres Sterberisiko
im Vergleich zu Placebo
in der ADAURA-Studie

HR = 0,49 (95,03% KI:
0,34–0,70; p < 0,001)

- EGFRm NSCLC (Ex19del, L858R)
- Stadium IB–IIIA
- R0-reseziert

+ / - Chemotherapie^{*,1}

**TAGRISSE[®]
ADJUVANT**

38,6

Monate medianes
OS im Vergleich
zu 31,8 Monaten
unter Gefitinib
oder Erlotinib
in der
FLAURA-
Studie²

HR = 0,80 (95,05% KI:
0,64–1,00; p = 0,046)

**FIRST-LINE
TAGRISSE[®]**

EGFR: Gen des Epidermal Growth Factor Receptor **EGFRm NSCLC**: EGFR-mutationspositives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom **HR**: Hazard Ratio **KI**: Konfidenzintervall **OS**: Gesamtüberleben **R0-Resektion**: kein Resttumor **TKI**: Tyrosinkinase-Inhibitor

* OS-Analyse; Data cut-off: 27. Januar 2023; die Datenreife lag bei 18 %: Osimertinib 12 %, Placebo 24 %; das mediane Follow-up betrug 60,4 Monate für Osimertinib und 59,4 Monate für Placebo; das mediane OS wurde in beiden Armen nicht erreicht.¹

¹ Tsuboi M et al. N Engl J Med. 2023; 389(2): 137–147. ² Ramalingam SS et al. N Engl J Med. 2020; 382(1): 41–50 (inklusive Supplement).

TAGRISSE[®] 40 mg und TAGRISSE[®] 80 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Osimertinib, Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung**: TAGRISSE[®] 40 mg: Jede Tablette enthält 40 mg Osimertinib (als Mesilat), TAGRISSE[®] 80 mg: Jede Tablette enthält 80 mg Osimertinib (als Mesilat). **Sonstige Bestandteile**: Tablettenkern: Mannitol (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose (5,0–16,0 %) (E463), Natriumstearat (Ph.Eur.), Filmüberzug: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol (3350), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet**: TAGRISSE[®] ist als Monotherapie angezeigt zur: • adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB–IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptors (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. • Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen. • Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC. **Gegenanzeigen**: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSE[®] angewendet werden. **Nebenwirkungen**: Sehr häufig: Verminderter Appetit, Diarrhö, Stomatitis, Hautausschlag, Paronychie, trockene Haut, Pruritus, verminderte Leukozytenzahl, verminderte Lymphozytenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl. Häufig: Epistaxis, Interstitielle Lungenerkrankung, Alopezie, Urtikaria, Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, erhöhte Blutkreatininwerte, Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Gelegentlich: Keratitis, Herzinsuffizienz, Erythema multiforme, kutane Vaskulitis, QTc-Intervall-Verlängerung, Selten: Aplastische Anämie, Stevens-Johnson-Syndrom, Myositis. **Nicht bekannt**: Toxische epidermale Nekrolyse. **Weitere Hinweise**: siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer**: AstraZeneca GmbH, Friesenweg 26, 22763 Hamburg, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand**: Juli 2023.

Eine Spritze gegen den Tumor

Argumente für und gegen die Krebs-Vakzinierung

► Kongressbericht

33. Deutscher Hautkrebskongress

HAMBURG. Die Tumorstimmung wird zukünftig in das Repertoire der Krebstherapien eingehen, findet der eine. Die Evidenzlage dazu ist nicht gut genug, sagt der andere. Zwei Experten präsentieren das Für und Wider eines klinischen Einsatzes der Impfung beim Melanom.

Während sich ein Tumor entwickelt, reagiert das Immunsystem natürlicherweise auf die Krebszellen. Es kommt bei der Mehrzahl der Melanome zu einer spontanen spezifischen Antigenerkennung inkl. Immunreaktion. „Und nichts anderes induziert man mit einer Vakzine“, sagte Prof. Dr. STEPHAN GRABBE, Hautklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz.¹ Für ihn scheint damit die Rationale hinter einer therapeutischen Impfung klar. Und auch, dass die Vakzinierung zukünftig eine wesentliche Rolle u.a. in der Melanombehandlung spielt.

„Und natürlich ist es so, dass unsere jetzigen Therapieoptionen noch nicht das Ende der Fahnenstange sein können, denn 50 % unserer Patient:innen sterben immer noch mit der besten Therapie, die wir haben“, gab er im Pro-Vakzinierungs-Part zu bedenken. Die Rede ist von der kombinierten Immuncheckpoint-Inhibition mit Nivolumab und Ipilimumab. Das Immunsystem folglich unspezifisch über die CPI und gleichzeitig spezifisch über eine Vakzine zu pushen, ist für ihn „eindeutig sinnvoll“. Ein relevantes Argument sei auch das gute Nebenwirkungsprofil der Impfung. Sie wäre der ideale Kombinationspartner für CPI. „Wir wissen, die kombinierte Checkpoint-Inhibitor-Therapie hat eine hohe Toxizität“, so Prof. Grabbe. Die auf die Vakzine zurückgeführten Nebenwirkungen seien dagegen vernachlässigbar. „Abgesehen von kurzfristigen Impfreaktionen gibt es (bisher) praktisch keine langfristige Toxizität.“

„In allen Impfstudien war es kein Problem, Antigene zu identifizieren und es gibt auch bei den jüngsten Studien keine Person, die rausgefallen ist [...], weil der Tumor nicht immunogen war“, fasste Prof. Grabbe die Lage zusammen. Die Immunogenität lasse sich außerdem über molekulare Methoden weiter steigern.

Bisher waren alle Karzinome immunogen genug

Zielstrukturen existieren für die Impfung zumindest beim Melanom genug, erläuterte Prof. Grabbe (siehe Kasten). Entsprechende Analysen haben nicht nur Tausende Punktmutationen identifiziert, sondern auch Hunderte Abweichungen in kodierenden Bereichen sowie tumorindividuelle Peptidsequenzen, die von Immunzellen erkannt werden könnten. „In allen Impfstudien war es kein Problem, Antigene zu identifizieren und es gibt auch bei den jüngsten Studien keine Person, die rausgefallen ist [...], weil der Tumor nicht immunogen war“, fasste Prof. Grabbe die Lage zusammen. Die Immunogenität lasse sich außerdem über molekulare Methoden weiter steigern.

Ein wichtiger Punkt in diesem Zusammenhang: Die Produktionstechniken sowie die Adjuvantien und die Drug-Delivery-Systeme (z.B. Lipid-Nanopartikel) haben sich in den vergangenen Jahren enorm verbessert. „Da ist richtig Musik in der

Forschung drin“, so Prof. Grabbe. Die Rede ist von etwa drei bis sechs Wochen von Tumorprobe über Mutationsanalyse und Impfstoffdesign bis zur Produktion.

Für Prof. Dr. BASTIAN SCHILLING vom Uniklinikum Würzburg, der den Kontra-Part übernahm, ist die Technik nicht ausgereift.² Er sah trotz aller Pluspunkte, die sein Kollege zuvor erwähnte, keine Zukunft für die Vakzinierung, „weil es auch in der Vergangenheit nicht funktioniert hat“ und bezieht sich damit auf fehlende positive Ergebnisse prospektiver randomisierter Studien.

Ein Problem bleiben weiterhin die Escapemechanismen und auch die Tatsache, dass der Tumor heterogen subklonal ist. „Das bedeutet nicht alle Tumorantigene werden auch auf allen Zellen exprimiert“, erklärte Prof. Schilling. Einer der wesentlichen Escapemechanismen ist, dass die antigenpräsentierenden HLA-Moleküle, die Zielstrukturen der T-Zellen, mit der Zeit verloren gehen. Die spontane Antitumorimmunität und evtl. auch die Therapie sorgen dafür, dass ein wesentlicher Faktor, den man für die Vakzinierung braucht, nicht mehr von den Zellen exprimiert wird.

Escapemechanismen bleiben ein Problem

Ein weiterer Escapemechanismus besteht in der Interferon- γ -Resistenz durch eine JAK/STAT-Mutation. „Das Problem ist, dass die Impfstrategien, wie wir sie heute verfolgen, einfach nicht in der Lage sind, diese Resistenzen zu durchbrechen“, so Prof. Schilling. Zudem werden die Neoantigene für die Krebsvakzine nicht über das Immunpeptidom des Tumors bestimmt. Ihre Expression wird aufgrund der Genomsequenzierungs-



dahingestellt, denn die Messlatte, die es zu übertreffen gelte, liege aufgrund der heutigen (neo-)adjuvanten ICI-Therapie ziemlich hoch.

Es herrscht Einigkeit, dass es noch Zeit braucht

Für Prof. Grabbe stellen die Rückschläge der Vergangenheit, wie er es nennt, allerdings kein Argument gegen die Tumorstimmung insgesamt dar. Ihn stimmen die klinischen Daten zu z.B. BNT-111 und mRNA-4157-P202/KEYNOTE-942 sowie Studien zu Peptid-Vakzinen positiv.

In einem Punkt stimmt er aber mit seinem Kollegen überein: Noch sei man nicht so weit. „Ich glaube nicht, dass wir das in den nächsten fünf Jahren in der Klinik haben – knapp wird es zumindest werden“, lautet sein Fazit. Die Technologie befinde sich in der Entwicklung. Er hofft aber auf die Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren, z.B. bei Melanomen im Stadium IV.

Dr. Susanne Gallus

1. Grabbe S. 33. Deutscher Hautkrebskongress; Vortrag „Wird die Vakzinierung künftig eine wesentliche Rolle in der Therapie spielen? PRO“

2. Schilling B. 33. Deutscher Hautkrebskongress; Vortrag „Wird die Vakzinierung künftig eine wesentliche Rolle in der Therapie spielen? CONTRA“

daten vorhergesagt. Es müssen also nicht die gleichen Peptide sein, die letztendlich auf den Krebszellen wirklich vorkommen.

Die aktuelle Datenlage sei zudem vage: KEYNOTE-942, die Pembrolizumab im Zusammenspiel mit einer mRNA-Vakzine auswertet, habe zwar ermutigende Ergebnisse geliefert. Formal handele es sich aber um eine negative Studie, da der primäre Endpunkt, das Rezidivrisiko um 50 % zu senken, nicht erreicht wurde (man kam nur auf 46 %). Der tatsächliche Vorteil der Vakzine bleibe folglich noch zu klären. Wie gut man einen zusätzlichen Nutzen aber statistisch belegen kann – damit eine Vakzine überhaupt für die Patient:innen infrage kommt –, sei

Zielstrukturen nicht nur im Tumor

Es gibt einige völlig neue Vakzinierungskonzepte, beschrieb Prof. Grabbe. Diese richten sich nicht mehr gegen Tumorantigene, sondern gegen Zellen oder Strukturen im Tumormikromilieu, z.B. die Indoleamin-2,3-Dioxygenase und PD-L1. „Und da sieht man in ersten Studien erhebliche Responderates“, so der Experte.

„Unsere jetzigen Optionen sind noch nicht das Ende der Fahnenstange“

Qualitätssicherung in der Fläche

Gibt es in Deutschland Unterschiede in der Versorgung beim Melanom?

► Kongressbericht

HAMBURG. Per Gesetz besteht die Aufgabe der Landeskrebsregister unter anderem darin, klinische Daten zu erfassen, sie auszuwerten und die Ergebnisse an die einzelnen Leistungserbringer zurückzumelden. Wie sieht das konkret aus? „Die Krebsregister haben in den letzten fünf Jahren doch eine ganze Menge entwickelt“, erklärte Dr. ALEXANDER KATALINIC vom Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck. „Es wurden in den letzten Jahren Feedbackberichte etabliert zur Prozess- und Ergebnisqualität, Qualitätskonferenzen für verschiedene Entitäten in Deutschland werden abgehalten, wir werten die Qualitätsindikatoren aus den S3-Leitlinien aus.“

Im Gegensatz zu einer zentrenbezogenen Qualitätssicherung wie es bei Onkozert der Fall ist, werden durch die deutschen Krebsregister epidemiologische Daten erfasst, da sie den Anspruch haben, die Leistungserbringer in der Fläche zu evaluieren. Das wird z.B. über die Fallzahlen deutlich. Während 2021 in Onkozert 14.500 Fälle registriert

sind, liegt die Zahl der Krebsregister bei 24.000, erklärte Dr. Katalinic.

Arbeitsgruppe entwickelt Qualitätsindikatoren

Ein Indikator dafür, dass ein nicht zu vernachlässigender Teil nicht in den Zentren behandelt wird, die sich freiwillig zertifizieren lassen. Dagegen kann Onkozert mit spezifischen Datensätzen zu allen Leitlinien-Kriterien punkten. In den Registern werden nur ausgewählte Qualitätskriterien abgebildet.

Die Landeskrebsregister in Deutschland haben sich zur Plattform 65c zusammengeschlossen. In deren Rahmen gibt es eine AG zu den Qualitätsindikationen (AG-QI), die in Zusammenarbeit mit der DKG z.B.

für das Melanom eigens Qualitätsindikatoren für die Register entwickelt hat. Dazu gehören:

- Sicherheitsabstand 1 cm bzw. 2 cm bei radikaler Exzision
- Vorstellung Hauttumorboard
- Sentinel-Biopsie
- Therapeutische Lymphadenektomie
- Bestimmung LDH
- Beratung Sozialdienst
- Erstlinientherapie kutanes Melanom Stadium IV
- Erhebung Mutationsstatus bei mukosalem Melanom

Für die oberen fünf Punkte bestehen festgelegte Rechenregeln. Zusätzlich gibt es vier Versorgungsindikatoren, die etwas einfacher zu berechnen sind, sich dadurch aber auf Bevöl-

kerungs- bzw. Länderebene analysieren lassen. Die erste länderübergreifende Auswertung 2018–2021 erfasste bei den Erwachsenen insgesamt 63.853 gemeldete Melanome (mind. klinische Diagnose) sowie 2.636 registrierte Leistungserbringer, davon 71 größere Zentren mit mind. 100 OP im Untersuchungszeitraum. Insgesamt gemeldet wurden 37.933 OP, 5.166 systemische Therapien sowie 1.269 Bestrahlungen. In den verschiedenen Bundesländern gab es deutliche Unterschiede in der Dokumentationsqualität. Die Versorgungsqualität sei aber nicht komplett unterschiedlich. SG

Katalinic A. 33. Deutscher Hautkrebskongress; Vortrag „Qualitätssicherung aus Sicht der Klinischen Krebsregister“

Weiteres zu den Versorgungsindikatoren finden Sie im vollständigen Beitrag online unter:

[medical-tribune.de/ADO-Krebsregister](https://www.medical-tribune.de/ADO-Krebsregister)



Bringt Tumorthapeutika ins Zellinnere

Elektrochemotherapie als Baustein der Angiosarkombehandlung

► Kongressbericht

HAMBURG. Eine Elektrochemotherapie kann zur lokalen Kontrolle kutaner Angiosarkome beitragen. Sie ging mittlerweile in die nationale S1-Leitlinie für diese seltene Entität ein. Im Rahmen der ADO-Jahrestagung schilderten Fachleute ihre Erfahrungen mit der Methode.

Kutane Angiosarkome (cAS) wachsen aggressiv und neigen zu Rezidiven. Dr. HADRIAN SCHEPLER von der Universitätsmedizin Mainz und Kolleg:innen präsentierten auf dem Kongress, welche Rolle eine Elektrochemotherapie (ECT) für die lokoregionäre Kontrolle dieser Tumoren spielen kann.¹ Dazu berichteten sie über fünf Patient:innen, die seit 2017 diese Behandlung erhielten.

Bei drei Erkrankten war das ursprüngliche Therapieziel palliativ, bei den anderen beiden kurativ. Innerhalb eines Monats sprachen alle von ihnen an, mit einer Ausnahme erreichten sie sogar eine Komplettremission der Läsion. Der klinische Nutzen der ECT hielt mindestens vier Monate an. Allerdings entwickelten zwei Betroffene neue Herde außerhalb des Behandlungsfeldes sowie lokale Schwellungen.

Die drei Patient:innen in Palliation starben nach durchschnittlich 10,6 Monaten im Zusammenhang mit systemischen Metastasen. Hingegen leben die Verbliebenen nach drei bzw. zwei Jahren Beobachtungszeit noch und weisen bisher keine Anzeichen eines Rezidivs auf. Sie hatten primär eine Kombination aus Operation (R0-Resektion) und ECT erhalten. In einem Fall kam eine Radioimmuntherapie mit Bevacizumab hinzu.

Die Bedeutung der ECT steigt auch bei kurativen Ansätzen

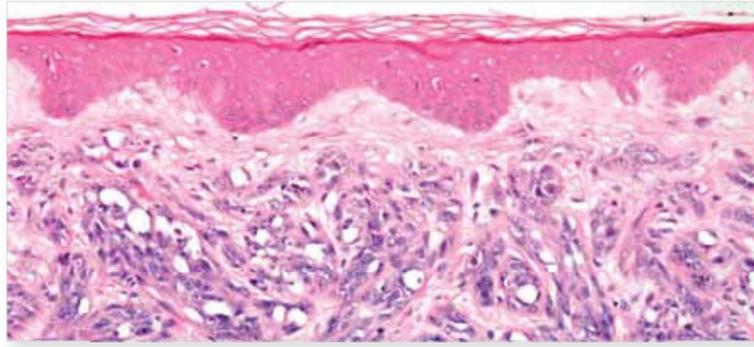
Gemäß den Wissenschaftler:innen profitierten alle Behandelten von einer Verbesserung der Lebensqualität, einer effektiven Tumorkontrolle und gleichzeitig geringen Nebenwirkungen. Sie verweisen auch darauf, dass Patient:innen eine ECT im Gegensatz zu Bestrahlungen wiederholt erhalten können. Die Fachleute sehen eine Elektrochemotherapie nicht nur als palliative Behandlungsmethode, sondern auch als zunehmend wichtige Komponente der kurativen Therapie. In größeren Studien müsste noch untersucht werden, ob sich das Verfahren gegenüber der Radiatio bewähren kann.

Wie Ärzt:innen die ECT als Teil einer multimodalen Therapiestrategie einsetzen können, stellten Mitarbeiter:innen der Universitätsmedizin Mainz um Dr. FRIEDERIKE ROGALL anhand eines Fallbeispiels dar.² Ein 65-jähriger Patient erhielt 2021 die Diagnose eines kutanen Angiosarkoms an der Nasenspitze. Dieses konnten die Behandelnden aufgrund der Lage und Ausdehnung nicht vollständig reseziieren.

Die Mediziner:innen entschieden sich im Anschluss an die Operation für eine intraläsionale ECT mit

einem Sicherheitsabstand von 2 cm. Es folgte eine kurative Radiotherapie der betroffenen Region, simultan erhielt der Patient drei Zyklen Bevacizumab (jeweils 5 mg/kg KG).

Zwei Monate nach Abschluss der Behandlung ließ sich in einer Biopsie kein Tumorgewebe mehr nachweisen. Dieses Jahr trat jedoch ein Rezidiv im Bereich des rechten Oberlids auf. Die Ärzt:innen planen erneut eine Kombination aus Re-



sektion und ECT; gefolgt von einer Radioimmuntherapie. *Is*

1. Schepler H et al. 33. Deutscher Hautkrebskongress; ePoster 121
2. Rogall F et al. 33. Deutscher Hautkrebskongress; ePoster 123

◀ Angiosarkome gehen von Endothelien der Blut- oder Lymphbahnen aus, hier in Form anastomosierender Gefäßkanäle.

Foto: Science Photo Library/WEBPATHOLOGY

**ROT
HEIßT
REDEN**

**SEITE AN SEITE
GEGEN
BLASENKREBS**

Eine Aufklärungsinitiative der Merck Healthcare Germany GmbH.



Schauen Sie mal rein!
www.rotheisstreden.de



Unterstützt von

MERCK

Merck Healthcare Germany GmbH

Waldstraße 3, 64331 Weiterstadt

Telefon: +49 (0)6151-62850

E-Mail: Healthcare.germany@merckgroup.com

Alle Rechte vorbehalten.

DE-AVE-00388 07-2023

Von CAR zu TRUCK

So werden CAR-T-Zellen angepasst, um auch gegen andere Entitäten wirksam zu sein



Foto: TPopova/gettyimages

► Pressekonferenz

56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie

BERLIN. Es tut sich was in der Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. Aktuelle Projekte fokussieren sich beispielsweise auf einen ausgeweiteten Einsatz von CAR-T-Zellen. Aber auch künstliche Blutprodukte stehen im Fokus.

Es geht darum, personalisierte Medizin zu machen mit Zellen, die im Blut enthalten sind, und nicht nur die Sauerstoffträger im Auge zu behalten“, erläuterte Prof. Dr. HOLGER HACKSTEIN vom Universitätsklinikum Erlangen die Arbeit seiner Fachgesellschaft im Rahmen einer Pressekonferenz anlässlich der 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. Dazu zählen auch die zellulären Immuntherapien.

Prof. Dr. BRITTA EIZ-VESPER, Medizinische Hochschule Hannover, erinnerte in diesem Zusammenhang daran, dass Krebspatient:innen sehr unterschiedlich auf eine bestimmte Therapie ansprechen können, obwohl sie dieselbe Erkrankung aufweisen – einer der Gründe, warum personalisierte Optionen so wichtig seien. Die etablierteste Möglichkeit sei die Stammzelltransplantation. Neuere Methoden werden in immer mehr Entitäten zugelassen, etwa die CAR-T-Zellen.

Im Fünf-Jahres-Überleben zeige sich, dass ca. 50 % der Behandelten in komplette Remission gehen. „Das heißt, sie sind geheilt nach dieser CAR-T-Zell-Therapie“, betonte die Expertin. „Das ist ein großer Erfolg, da diese Patient:innen vorher kaum Überlebenschancen hatten.“ Es sei wünschenswert, auch den anderen 50 % eine solche Chance zu bieten. Außerdem könnten weitere Entitäten wie solide Krebsarten profitieren.

Im Gegensatz zu Leukämien, ist das Microenvironment von diesen Tumoren für CAR-T-Zellen suboptimal. Aktuell wird versucht, diese dementsprechend anzupassen, dass sie auch in dem sauren Milieu agieren können, so Prof. Eiz-Vesper. „Die Zellen heißen dann TRUCK.“ TRUCK, das steht für T cells re-directed for antigen-unrestricted cytokine-initiated killing und stellt die vierte Generation von CAR-T-Zellen dar.

Aktuell verfügbare CAR-T-Zell-Produkte zielen auf CD19 bzw. BCMA ab. Oberflächenstrukturen also, die auch gesunde Zellen exprimieren. Und somit werden diese zusätzlich von den CAR-T-Zellen eliminiert. Damit einhergehend kommt es zu Nebenwirkungen. Sie sollen reduziert werden, indem neuere CAR alternative Targets angreifen, die möglichst spezifisch auf Krebszellen vorkommen, sagte die Expertin.

„Wir stehen vor einer entscheidenden Zeit“

Eine weitere Strategie zielt darauf ab, andere T-Zell-Quellen anzuzapfen. Dafür sollen beispielsweise Zellen von gesunden Spender:innen genutzt werden, gab die Referentin einen Ausblick. Zudem sei Blood Pharming eine interessante Option.

Etwa drei Millionen Blutspenden sind jährlich in Deutschland notwendig, erinnerte Prof. Dr. TORSTEN TONN vom DRK-Blutspendedienst Nord-Ost. Viele der Präparate werden dabei zur Behandlung von Krebserkrankten genutzt. „Ich denke, dass wir im Bereich des sogenannten Blood Pharming und Artificial

Blood vor einer entscheidenden Zeit stehen, weil Technologien verfügbar sind, die es vor wenigen Jahren noch nicht gab“, betonte der Referent.

Die Regelversorgung könne im Normalfall mit Blutspenden sichergestellt werden. Dennoch seien Innovationen wichtig, um auch Menschen mit sehr seltenen Blutgruppen zu jeder Zeit eine adäquate Versorgung garantieren zu können. „Wir haben heute Möglichkeiten – zwar noch nicht in der klinischen Anwendung, aber wir stehen kurz davor – mit der Stammzelltechnologie und induzierten pluripotenten Stammzellen, Erythrozyten in vitro zu züchten. In Kombination mit der Genschere ist es möglich, häufige Blutgruppenkonstellationen herauszuschneiden, sodass die Zellen, die daraus generiert werden, universell einsetzbar sind und dann auch für diejenigen Patient:innen mit Antikörpern gegen häufige Blutgruppen passen würden,“ so Prof. Tonn. Ähnliches sei für Thrombozyten denkbar.

Dr. Judith Besseling

Online-Pressekonferenz zur 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie



Foto: Trikiphotography/Wirestock Creators – stock.adobe.com

Spezifische Targets machen Therapie sicherer

Folge 1

PRAXISWORKSHOP MULTIPLES MYELOM. Information in Serie

Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms

Isatuximab zeigt gute Wirksamkeit bei Hochrisiko-Myelom-Patient

Der Fall: Patient mit früh rezidiertem Multiplen Myelom

- Status**
71-jähriger männlicher Patient mit Multiplem Myelom und einer Knochenmarkinfiltration von 70 % (Salmon and Durie Stadium III, R-ISS II). Zytogenetisch liegt eine Tetrasomie 1q mit p53-Deletion vor.
- Therapie**
Die Anamnese weist eine Induktionstherapie und HD-Therapie mit Melphalan vor, die zu einer sehr guten partiellen Remission (VGPR) führt. Aufgrund der prolongierten Toxizität und chronischer Niereninsuffizienz muss von einer Erhaltungstherapie abgesehen werden. Nach Auftreten eines Rezidivs wird eine Therapie mit Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) eingeleitet.
- Aktuelle Therapie und Verlauf**
Die Behandlung mit Isa-Kd zeigte eine VGPR. Aufgrund eines Progresses im März 2023 wurde die Therapie umgestellt.

Bei einem 71-jährigen Patienten mit früh rezidiertem Multiplen Myelom führt die Therapie mit Isatuximab zu einer sehr guten partiellen Remission (VGPR).

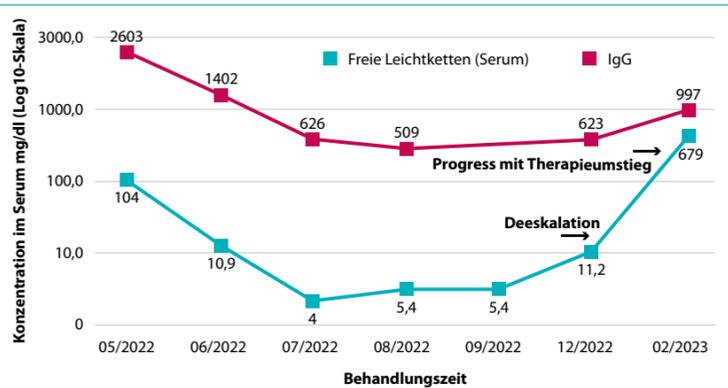
Die Erstdiagnose Multiples Myelom erfolgte im April 2019. Die Klassifikation nach Salmon und Durie ergab das Stadium III, R-ISS II. Zytogenetisch zeigte der Patient eine Tetrasomie 1q mit p53-Deletion.

Fünf Monate nach der Erstdiagnose erfolgte eine Induktionstherapie mit Bortezomib plus Cyclophosphamid und Dexamethason sowie eine Hochdosistherapie mit Melphalan mit anschließender autologer Stammzelltransplantation.

Im Ergebnis erzielte der Patient eine VGPR. Eine Erhaltungstherapie wurde aufgrund der prolongierten Toxizität sowie der chronischen Niereninsuffizienz nicht durchgeführt.

Im April 2022 entwickelte der Patient ein Rezidiv und erhielt daraufhin als Zweitlinientherapie Isa-Kd. Da sich unter dieser Therapie eine zunehmende Polyneuropathie (CTC Grad II) sowie Hämatotoxizität (Anämie, Thrombozytopenie) entwickelte, wurde ab dem 3. Zyklus die Dosis des Proteasom-Inhibitors

Entwicklung der Freien Leichtketten und IgG*



* IgG: Immunglobulin G
Quelle: Patientenfall Dr. med. Christian Gerecke
MT-Grafik

Abb.: Entwicklung der Freien Leichtketten und IgG im Serum während des Behandlungszeitraums.



Dr. med. Christian Gerecke
Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie
Foto: privat

Carfilzomib auf 45 mg/qm reduziert. Der Patient zeigte auf die Zweitlinientherapie mit Isa-Kd eine VGPR (ausgewählte Laborparameter siehe Abb.).

- Fachinformation Sarclisa®; Stand: März 2023
- Moreau P. IMS 2023; OA-48

Isatuximab im Profil

- Isatuximab (Sarclisa®) ist ein Anti-CD38-Antikörper, der über multiple Wirkmechanismen zur Reduktion der Tumorlast führt.¹
- Isatuximab ist zugelassen in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.¹
- Zudem besteht die Zulassung in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.¹
- Nach einer medianen Nachbeobachtung von 56,6 Monaten zeigt Isa-Kd beim Gesamtüberleben (OS) einen klinisch bedeutsamen Trend gegenüber Kd (medianes OS nicht erreicht vs. 50,6 Monate; HR 0,86; 95%-KI 0,61–1,20).²
- Isatuximab wies dabei ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf, es wurden keine weiteren Sicherheitsprofile beobachtet.¹

Auf lange Sicht

Bis zu sechsjährige Nachbeobachtung von Lungenkrebskranken deutet auf anhaltenden Vorteil von CPI hin

► Kongressbericht

IASLC World Conference on Lung Cancer 2023

SINGAPUR. Die Einführung der Checkpoint-Inhibitoren hat die therapeutische Situation für Patient:innen mit fortgeschrittenen Lungentumoren ohne behandelbare Treibermutationen dramatisch verändert. Interessant ist dabei vor allem die Langzeitwirksamkeit.

Prof. Dr. SOLANGE PETERS, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, präsentierte Sechs-Jahres-Ergebnisse zu OS und Lebensqualität aus der Phase-3-Studie CheckMate 227.¹ Darin hatten Patient:innen mit neu diagnostiziertem NSCLC randomisiert Nivolumab plus Ipilimumab, Nivolumab alleine (bei PD-L1-Expression < 1 % mit Chemotherapie) oder ausschließlich eine Chemotherapie erhalten.

Auch nach mindestens 73,5 Monaten Nachbeobachtung war weiterhin ein Überlebensvorteil für Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber der Chemotherapie zu verzeichnen, erläuterte Prof. Peters. In der Gruppe von Personen mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 % betrug das mediane OS 17,1 Monate (Nivo + Ipi; n = 396) vs. 14,9 Monate (Chemotherapie; n = 397) mit einer Hazard Ratio von 0,78. Die Sechs-Jahres-Raten von OS und PFS erreichten 22 % vs. 13 % und 11 % vs. 2 %.

Betroffene mit PD-L1 < 1 % lebten median 17,4 Monate unter Nivolumab + Ipilimumab (n = 187) vs. 12,2 Monate unter Chemotherapie (n = 186; HR 0,65), mit Sechs-Jahres-OS- und PFS-Raten von 16 % vs. 5 % und 8 % vs. 0 %. Auch bei anderen Parametern wie der Ansprechrate und der Dauer des Ansprechens erwies sich die duale Checkpointblockade der Chemotherapie als deutlich überlegen.

Im Prüfarm fiel darüber hinaus der Anteil der Patient:innen mit

einer Reduktion der Tumorlast um mindestens 80 % erheblich höher aus (PD-L1 ≥ 1 %: 15 % vs. 3 %; PD-L1 < 1 %: 8 % vs. 1 %), mit Sechs-Jahres-Überlebensraten in diesen Subgruppen von 59 % vs. 42 % (PD-L1 ≥ 1 %) und 77 % vs. 0 % (PD-L1 < 1 %). Eine hohe Lebensqualität zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses war ebenfalls mit einem längeren Überleben assoziiert.

Auf das PD-L1-Level kommt es an

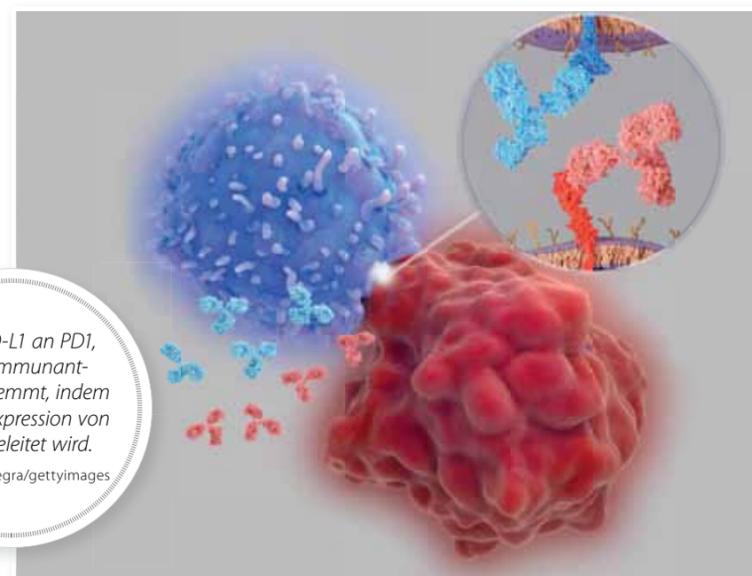
Dies sei die bislang längste Nachbeobachtung einer Phase-3-Erstlinien-Immuntherapiestudie beim metastasierten NSCLC, so Prof. Peters. Die Daten belegen den anhaltenden Nutzen einer Behandlung mit Nivolumab und Ipilimumab, insbesondere wenn es damit gelingt, das Tumolvolumen stark zu reduzieren.

Die PD-L1-Expression scheint teilweise eine bedeutende Rolle für die Prognose unter CPI zu spielen. Im Detail analysierten das Forschende in einer Kohortenstudie, in die sie 516 Personen mit neu

diagnostiziertem NSCLC und einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % einschlossen, die Pembrolizumab erhalten hatten. Bereits zuvor fiel auf, dass ein PD-L1-Wert von über 90 % mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert war. Dr. Dr. BIAGIO RICCIUTI, Dana-Farber Cancer Institute in Boston, stellte Drei-Jahres-Daten vor.² Insbesondere wurden die Patient:innen mit einer PD-L1-Expression von ≥ 90 % (38,2 %) und die mit 50–89 % (61,8 %) miteinander verglichen.

Nach einem medianen Follow-up von 43,7 Monaten schnitt die Subgruppe mit PD-L1 ≥ 90 % durchweg besser ab, mit einem medianen OS von 30 Monaten vs. 18,6 Monate (HR 0,70; p < 0,01) und einem medianen PFS von 9,0 Monaten vs. 5,4 Monate (HR 0,69; p < 0,001). Nach drei Jahren lebten noch 46,6 % vs. 31,8 % der Erkrankten, 29,2 % vs. 13,8 % waren progressionsfrei.

Analysen des Tumorgenoms und des Immunphänotyps im Krebsgewebe wiesen auf markante Unterschiede hin: Beispielsweise fanden sich in Tumoren mit PD-L1 ≥ 90 % signifikant mehr CD8⁺ und PD1⁺ T-Lymphozyten sowie PD-L1⁺ Immunzellen als in denjenigen Geschwulsten, die PD-L1 weniger stark exprimierten. Diese Befunde,



Bindet PD-L1 an PD1, wird die Immunantwort gehemmt, indem u.a. die Expression von IL-10 eingeleitet wird.

Foto: selvanegra/gettyimages

so Dr. Ricciuti, könnten künftig Therapiewahl sowie Interpretation und Design klinischer Studien beeinflussen.

Prof. Dr. SHIRISH M GADGEEL, Henry Ford Cancer Institute, Detroit, präsentierte eine Metaanalyse mehrerer Phase-3-Studien.³ Er konzentrierte sich dabei auf 442 Patient:innen mit neu diagnostiziertem metastasiertem NSCLC

Längeres Überleben bei hoher Lebensqualität zu Studieneinschluss

und PD-L1-Expression < 1 %. Die Teilnehmenden hatten randomisiert eine Chemotherapie mit oder ohne Pembrolizumab erhalten.

Die Fünf-Jahres-Daten ergaben einen Vorteil der Immuntherapie hinsichtlich des OS mit median 18,3 Monaten vs. 11,4 Monate (HR 0,64; 95%-KI 0,51–0,79) und des PFS mit median 6,5 Monaten vs. 5,5 Monate (HR 0,66; 95%-KI 0,54–0,81). Darüber hinaus punktete die zusätzliche Checkpoint-Inhibition bei

- PFS2 (median 14,4 Monate vs. 9,2 Monate; HR 0,55; 95%-KI 0,44–0,68)
- Ansprechraten (50,6 % vs. 33,2 %) und
- Dauer des Ansprechens (median 7,6 Monate vs. 5,5 Monate).

Auch im Falle einer niedrigen bis fehlenden PD-L1-Expression ist die Behandlung mit einem PD1-Inhibitor zusätzlich zu einer Chemotherapie in der Erstlinie also mit einem klinisch relevanten Vorteil verknüpft, resümierte Prof. Gadgeel. Das gilt für Plattenepithel- ebenso wie für Adenokarzinome – beide Histologien waren in den hier analysierten Studien vertreten. *Josef Gulden*

1. Peters S für Ramalingam SS et al. IASLC WCLC 2023; OA14.03
2. Ricciuti B et al. IASLC WCLC 2023; OA14.04
3. Gadgeel SM et al. IASLC WCLC 2023; OA14.05

Kardiovaskuläre Risiken

Immunvermittelte Nebenwirkungen sind unter CPI-Therapie nicht selten, darunter auch solche, die das kardiovaskuläre System betreffen. Prof. Dr. Dr. SAI-CHING YEUNG, MD Anderson Cancer Center in Houston, und Kolleg:innen analysierten ihre Häufigkeit in einer Kohorte von 1.803 Patient:innen, die zwischen 2016 und 2020 wegen eines metastasierten Lungentumors CPI erhalten hatten.

Etwa ein Viertel von ihnen (26 %) hatte bereits vor Beginn der Therapie an einer kardiovaskulären Erkrankung gelitten; von den verbleibenden 1.334 Personen wurde bei 522 (39,1 %) im Verlauf oder nach der Behandlung mit mindestens einem CPI eine Herz-Kreislauf-Erkrankung dokumentiert. Die häufigsten Diagnosen waren Tachyarrhythmien (20,4 %), Erkrankungen des Perikards (9,4 %) und Herzinsuffizienz (5,2 %). Am raschesten nach Beginn

der Therapie traten Myokarditiden (nach median 2,8 Monaten), Tachyarrhythmien (4,3 Monate), Endokarditiden (5,0 Monate), Perikard-Erkrankungen (5,4 Monate) und Kardiomyopathien (5,8 Monate) auf. Die Behandlung mit mehreren CPI war gegenüber einer einzelnen Substanz mit einem höheren kumulativen Risiko für das Auftreten von Perikard-Erkrankungen (p = 0,022), Reizleitungsstörungen (p < 0,001), Myokardinfarkten (p = 0,014) und Tachyarrhythmien (p = 0,002) assoziiert.

Die Therapie von Lungenkrebspatient:innen mit CPI wird in Zukunft ebenso zunehmen wie die Überlebenszeiten – das erfordert dringend ein besseres Verständnis der damit einhergehenden kardiovaskulären Risiken, so Prof. Yeung, um die adäquate langfristige Betreuung zu sichern.

Yeung S-C et al. IASLC WCLC 2023; OA14.06

Markante Unterschiede im Immunphänotyp

Das Pleuramesotheliom mit dendritischen Zellen bekämpfen

Negative Ergebnisse einer Phase-3-Studie dürften noch nicht das Ende bedeuten

► Kongressbericht

SINGAPUR. Die Funktion dendritischer Zellen ist im malignen Pleuramesotheliom unterdrückt. Dies veranlasste Onkolog:innen, autologe dendritische Zellen von Patient:innen mit einem allogenen Tumorlysat zu beladen. Positive Ergebnisse in Vorarbeiten führten zur Phase-3-Studie DENIM, in der eine Vakzinierung mit allogenen stimulierten, autologen dendritischen Zellen als Erhaltung getes-

tet wurde. Die 176 Teilnehmenden mussten nach einer Standardchemotherapie mind. eine Krankheitsstabilisierung aufweisen. Sie erhielten dann die dendritischen Zellen oder Best Supportive Care.

Die Ergebnisse waren auf den ersten Blick enttäuschend, so Prof. Dr. JOACHIM AERTS, Erasmus MC Cancer Centre, Rotterdam: Die Patient:innen vertrugen die Therapie zwar gut; nach median 15 Mona-

ten Follow-up ergab sich hinsichtlich des OS aber ein kleiner numerischer Vorteil für die Kontrolle (median 18,3 Monate vs. 16,9 Monate; p = 0,62). Das mediane PFS betrug 3,2 Monate vs. 5,4 Monate zugunsten der Immuntherapie (p = 0,60). Prof. Aerts merkte an:

- Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen hatte sich die Frist zwischen Chemo-Ende und erster Zellinjektion auf 11,6 Wochen

verlängert. Dadurch waren einige Personen zu Beginn der Immuntherapie bereits progredient.

- Jene mit geringer Tumorlast und ECOG 0 hatten ein beinahe doppelt so langes medianes PFS (4,8 Monate in der Kontrolle vs. 8,8 Monate im Prüfarm). Zudem wiesen Personen ein längeres PFS auf, die eine Proliferation von CD4⁺ T-Zellen mit Hochregulierung des Ki67-Antigens aufwiesen.

Das Überleben in der Kontrolle fiel länger als historisch zu erwarten aus – bedingt mutmaßlich durch einen hohen Anteil an Erkrankten, die als Zweitlinie PD1-Inhibitoren erhalten hatten.

Schließlich öffnet die gute Verträglichkeit der Vakzine Möglichkeiten zur Kombination mit anderen Therapien, gab der Experte zu bedenken.

fg

Aerts J et al. IASLC WCLC 2023; OA02.05

„Längste beobachtete Überlebenszeiten“

Triplet schenkt Hoffnung beim fortgeschrittenen Kleinzeller

► Kongressbericht

IASLC World Conference on Lung Cancer 2023

SINGAPUR. Die Checkpoint-Blockade verbessert die Situation beim kleinzelligen Lungenkarzinom bisher nicht deutlich, wenn sie zusätzlich zur Chemo gegeben wird. Kommt aber ein Angiogenese-Hemmer hinzu, ändert sich das. Das deuten zumindest Phase-3-Daten aus China an.

Immunsuppression, Neoangiogenese und Vaskularisierung sind wesentliche Eigenschaften des Tumormicroenvironment beim fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinom (ES-SCLC), die für den nur begrenzten Nutzen von Immuntherapien bei diesem Krankheitsbild verantwortlich zeichnen: Die Kombination aus Immun- und Chemotherapie hat bislang lediglich zu einer Überlebensverlängerung von im Median rund zwei Monaten geführt. Die Reprogrammierung des Microenvironment sowie die Normalisierung der Tumorgefäße in Kombination könnten synergistische Effekte erzielen und in der Folge die Infiltration von Immunzellen erleichtern. Chinesische Onkolog:innen versuchten das in einer Phase-3-Studie, in der sie den neuartigen PD-L1-Inhibitor Benmelstobart mit dem Angiogenese-Inhibitor Anlotinib und einer Etoposid-Carboplatin-Chemotherapie kombinierten.

Diese Chemotherapie stellte zu Studienbeginn den gültigen Standard in der ES-SCLC Erstlinie dar. Deshalb erhielten die Patient:innen: **■ vier Zyklen Etoposid/Carboplatin plus Placebo (Kontrolle)**
■ Etoposid/Carboplatin plus Benmelstobart und Anlotinib
■ Etoposid/Carboplatin plus Anlotinib allein

Kombination bei Endpunkten hoch signifikant überlegen

Nach Ende der Chemotherapie wurde eine Erhaltung aus Placebo, Benmelstobart plus Anlotinib bzw. Anlotinib allein bis zu einer Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten gegeben. Primäre Endpunkte waren das von einem unabhängigen Komitee ermittelte Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben, wie Prof. Dr. YING CHENG vom Jilin Cancer Hospital, Changchun, berichtete.¹

Sie präsentierte einen Vergleich der ersten Daten der 246 Personen im Benmelstobart/Anlotinib-Arm und der 247 Patient:innen im Kon-

► Pressemitteilung – WHO

GENUA. Die Endung **-mab** für „monoklonaler Antikörper“ sollte abgelöst werden, um Verwechslungsgefahr zwischen Präparaten alter und neuer Nomenklatur zu vermeiden. Das entschied ein Expert:innen bereits Ende 2021 während der 73. INN-Konultation. Seitdem fallen neu benannte therapeutische Immunglobuline stattdessen in eine der folgenden vier Kategorien:

■ -tug beschreibt Antikörper (monospezifisch, full-length), deren konstante Regionen unmodifiziert sind und aus jeweils einem einzelnen, natürlich vorkommenden Allel hervorgehen. Außerdem tragen sie identische CDR*, die dieselben Epitope binden. Zu dieser Gruppe gehören neben natürlich vorkommenden auch chimäre und humanisierte Immunglobuline.

-mab hat ausgedient

Herkunftsspezies und Ig-Klasse spielen keine Rolle.

■ -bart findet dann Anwendung, wenn die konstante Region künstliche Veränderungen der Aminosäuresequenz enthält, zum Beispiel für eine veränderte Komplementbindung. Ansonsten gelten dieselben Kriterien.

■ -ment umfasst monospezifische Fragmente, die nicht zu den ersten beiden Kategorien zählen. Sie enthalten mindestens eine variable Ig-Domäne, die zur Bindung beiträgt. Die konstante Region kann teilweise oder vollständig fehlen.

■ -mig steht für „multispezifisches Immunglobulin“. In diese Klasse fallen alle bi- und multispezifischen Antikörper, unabhängig von ihren sonstigen Eigenschaften. Das Suffix trifft allerdings nur zu, wenn getrennte Bindestellen involviert sind, aber

nicht, wenn es sich um die Kreuzreaktivität einer einzelnen CDR handelt.

Diese Nomenklaturregeln gelten auch für ADC. Immunglobulin-Fusionen fallen hingegen ausschließlich darunter, wenn beide Komponenten eine variable Ig-Domäne enthalten. Beispielsweise enden die Namen von Antikörper-Zytokin-Verbindungen weiterhin auf **-fusp**.

Unabhängig davon erweiterte das Komitee die Liste der verfügbaren Zwischensilben. Diese kennzeichnen wie gehabt die Zielstrukturen therapeutischer Immunglobuline. Zukünftig steht **-ler-** für Allergene, **-sto-** für Immunstimulation und **-pru-** für Immunsuppression. Das Infix **-ki-** fasst Präparate zusammen, die sich gegen Zytokine oder deren Rezeptoren richten. *ls*

* complementarity-determining region

trollarm. Die Kombination war sowohl beim PFS (median 6,9 Monate vs. 4,2 Monate; HR 0,32; p < 0,0001) als auch beim OS mit median 19,3 Monaten vs. 11,9 Monate (HR 0,61; p = 0,0002) hoch signifikant überlegen. Ähnliches galt für die objektive Ansprechraten (81,3 % vs. 66,8 %) und die Dauer des Ansprechens (median 5,8 Monate vs. 3,1 Monate).

Therapiebedingte Nebenwirkungen traten unter der Kombination bzw. Chemotherapie allein bei 93,1 % vs. 87,0 % der Teilnehmenden auf. 4,5 % bzw. 1,6 % der Patient:innen starben an den Toxi-

zitäten. Am häufigsten waren in beiden Armen Neutropenien, Thrombozytopenien und Leukopenien; immunvermittelte Nebenwirkungen aller Schweregrade traten im Kombinationsarm mit 42,7 % vs. 19,1 % deutlich öfter auf.

CPI und Chemotherapie alleine weniger wirksam

Das, so Prof. Cheng, sind die bisher längsten Überlebenszeiten, die beim neu diagnostizierten ES-SCLC beobachtet wurden – und das bei einem akzeptablen und handhabbaren Sicherheitsprofil. In einer weiteren Phase-3-Studie, die ebenfalls von

Prof. Cheng vorgestellt wurde, kam der PD1-Antikörper Tislelizumab in Kombination mit Etoposid-Platin bei 457 Patient:innen mit neu diagnostiziertem ES-SCLC randomisiert gegen die alleinige Chemotherapie zum Einsatz.² Hier fiel die Wirkung deutlich geringer aus: Das OS betrug unter Tislelizumab vs. alleinige Chemotherapie median 15,5 Monate vs. 13,5 Monate (HR 0,75; p = 0,0035) und das PFS median 4,8 Monate vs. 4,3 Monate (HR 0,63; p < 0,0001). Beim Sicherheitsprofil waren die Resultate ganz ähnlich wie in der erstgenannten Studie.

Ähnlich die bereits vor einigen Jahren publizierten Ergebnisse der Phase-3-Studie IMpower133, in der 403 Patient:innen mit ES-SCLC den PD-L1-Inhibitor Atezolizumab mit Etoposid-Carboplatin oder nur die Chemotherapie erhielten: Hier hatte die Immuntherapie das mediane Gesamtüberleben von 10,3 Monaten auf 12,3 Monate verlängert (HR 0,76; p = 0,0154). Der Effekt war unabhängig von PD-L1-Expression und Tumormutationslast.

Fünf-Jahres-Daten von IMpower133 etwas besser

In Singapur konnte Prof. Dr. STEPHEN LIU von der Georgetown University in Washington D.C. die Fünf-Jahres-Daten dieser Studie sowie die Ergebnisse einer Phase-4-Studie vorstellen, in die Patientinnen und Patienten aus dem Verumarm nach dem Ende von IMpower133 hatten wechseln können.³ Letzteres traf auf 18 Personen zu; insgesamt waren nach den fünf Jahren noch elf Teilnehmende aus dem experimentellen Arm am Leben (12 %).

Der Kontrollarm war nicht so lange nachverfolgt worden, aber darin waren bereits nach zwei Jahren nur mehr 16 Patient:innen am Leben gewesen. Es sei damit klar, dass die Blockade der PD1-/PD-L1-Immuncheckpoint-Achse beim ES-SCLC das Überleben verlängert, bei einigen Patient:innen sogar über längere Frist. Die Ergebnisse seien bei Weitem noch nicht befriedigend, aber doch besser als zuvor, resümierte Prof. Liu. *Josef Gulden*

1. Cheng Y. IASLC WCLC 2023; OA01.03

2. Cheng Y. IASLC WCLC 2023; OA01.06

3. Liu S. IASLC WCLC 2023; OA01.04

VEGFR-Inhibitoren wie Anlotinib sorgen dafür, dass die für die Tumorbildung notwendige Angiogenese gehemmt wird.
Foto: RFBSIP – stock.adobe.com



Neue vielversprechende Therapieoption

Zu einer neuen Behandlungsstrategie beim ES-SCLC stellte Prof. Dr. Martin Wermke, Technische Universität Dresden, Daten aus einer Phase-1-Studie vor: DLL3 ist ein inhibitorischer Notch-Ligand, der sich auf der Oberfläche von SCLC und neuroendokrinen Karzinomen findet. Der bispezifische Antikörper BI 764532 erkennt mit dem einen Ende DLL3 und mit dem anderen das CD3-Antigen auf zytotoxischen

T-Zellen. Die beiden Zelltypen werden dadurch in engen räumlichen Kontakt gebracht, sodass die T-Zelle an die Tumorzelle ankoppeln und sie lysieren kann. In der Phase-1-Studie wurde BI 764532 bei bislang 90 Patient:innen mit lokal fortgeschrittenen Tumoren erprobt, von denen 47 ein SCLC aufwiesen. Die Substanz wurde in drei verschiedenen Dosisexpansions-Schemata gegeben und war bislang relativ gut

verträglich. Die Wirksamkeit, die in Phase-1-Studien nur ein sekundärer Endpunkt ist, war mit einer Ansprechrate von 26 % (Dosis ≥ 90 µg/kgKG) für die stark vorbehandelten Patient:innen – drei Viertel hatten mindestens zwei Vortherapien erhalten – vielversprechend, ohne dass bislang die maximal tolerierte Dosierung erreicht worden wäre.

Wermke M. IASLC WCLC 2023; OA01.05

Öfter immunvermittelte Nebenwirkungen

Alles auf MET

TKI und bispezifische Antikörper erweitern die Optionen für NSCLG-Patient:innen

► Kongressbericht

IASLC World Conference on Lung Cancer 2023

SINGAPUR. Mehrere klinische Studien beschäftigen sich mit neuen MET-Inhibitoren, die für die Therapie des NSCLC eingesetzt werden. Neben TKI untersuchen Forschende dabei auch einen bispezifischen Antikörper.

Der hochselektive, orale MET-TKI Savolitinib ist in China auf Basis einer Phase-2-Studie zur Behandlung von NSCLC-Patient:innen mit MET-Exon-14-Skipping-Mutationen zugelassen, die entweder nach Vorbehandlung progredient werden oder eine platinbasierte Therapie nicht vertragen. In einer einarmigen Phase-3b-Studie sollten Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Savolitinib bestätigt werden. Prof. Dr. SHUN LU, Shanghai Chest Hospital, berichtete über die Ergebnisse der Kohorte 2, in der 87 nicht-vorbehandelte Erkrankte den TKI in gewichtsabhängiger Dosierung erhalten hatten (≥ 50 kg: 600 mg/d; < 50 kg: 400 mg/d).¹

Als primären Endpunkt legten die Autor:innen die Ansprechrate fest, die nach median acht Monaten 58,6 % betrug, bei einer Krankheitskontrollrate von 92 %. Die Remissionen traten nach median 1,4 Monaten auf, die mediane Dauer war noch nicht erreicht. Das Gleiche galt für das Gesamtüberleben, während das mediane PFS 13,8 Monate betrug, mit einer 12-Monats-Rate von 61 %. Die Wirksamkeit war unabhängig vom Typ der Exon-14-Mutation.

Die Wirksamkeit war unabhängig vom Typ der Exon-14-Mutation.

Leberfunktionsstörungen als häufige Nebenwirkung

Therapiebedingte Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher erlitten zwei Drittel der Patient:innen, am häufigsten Leberfunktionsstörungen (21,8 %), Erhöhungen der ALT (16,1 %) oder der AST (13,8 %), Hypokaliämie (5,7 %), periphere Ödeme (5,7 %) und GGT-Erhöhungen (5,7 %).

Auch der bispezifische Antikörper Amivantamab ist bei MET-Exon-14-Mutationen wirksam. Er bindet neben MET auch den EGF-Rezeptor. In der Phase-1-Studie CHRYSALIS, die Prof. Dr. NATASHA LEIGHL vom Princess Margaret Cancer Centre in Toronto vorstellte, erhielten NSCLC-Patient:innen mit verschiedenen Mutationen Amivantamab, darunter auch eine Kohorte von bisher 97 Personen mit MET-Exon-14-Mutationen.² Ein Drittel sprach auf die Behandlung an. Je nach vorangegangener Therapie ergaben sich unterschiedliche Ansprechraten:



- 50 % in der Gruppe der Betroffenen mit neu diagnostizierten Erkrankungen,
- 46 % bei den vorbehandelten Personen, die noch keinen MET-Inhibitor erhalten hatten, und
- 21 % in der Gruppe, die zuvor mit MET-Inhibitoren behandelt worden waren.

Die klinische Benefitrate belief sich in diesen Gruppen auf 88 %, 64 % und 68 %. Unter den 32 Respondern

Ansprechen auf Amivantamab hängt von Vortherapien ab

betrug die mediane Dauer des Ansprechens 11,2 Monate, das mediane PFS 5,4 Monate und das mediane OS 15,8 Monate.

Nebenwirkungen von mindestens Grad 3 entwickelten 42 %. Jeweils ein:e Patient:in musste die Therapie mit Amivantamab wegen einer Pneumonitis, einer Infusionsreaktion, peripherer Ödeme bzw. Dyspnoe beenden.

Ein weiterer pathogener Mutationstyp von MET sind Amplifikationen, die nicht selten als Resistenzmutationen unter Behandlung mit Osimertinib auftreten. Als wirksam hat sich hier der MET-TKI Tepotinib in Kombination mit Osimertinib erwiesen. Prof. Dr. TAE MIN KIM,

Seoul National University Hospital, präsentierte aus der Phase-2-Studie INSIGHT 2 erste Daten von 128 Erkrankten nach mindestens neunmonatiger Nachbeobachtung.³

Foto: Science Photo Library/Du Cane Medical Imaging

Art der Nachweismethode für Mutationen spielt keine Rolle

Die Daten von 98 Personen mit EGFR-Mutationen und MET-Amplifikation konnten ausgewertet werden. Die Gesamtansprechrate betrug 50 %, die mediane Dauer der Remissionen 8,5 Monate und das mediane PFS 5,6 Monate. In der Gruppe der 52 auswertbaren asiatischen Patient:innen beliefen sich die Werte auf 59,6 %, 7,3 Monate bzw. 6,9 Monate. Ob die MET-Amplifikationen per FISH in Gewebe oder per Next Generation Sequencing in einer Liquid Biopsy nachgewiesen wurden, spielte für die Ergebnisse keine wesentliche Rolle.

Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten Diarrhö und periphere Ödeme, die aber nur in 0,8 % bzw. 4,7 % der Fälle einen Grad 3 oder 4 erreichten, erläuterte der Referent. In dieser Population von Erkrankten, in der ein hoher Bedarf an neuen wirksamen Medikamenten besteht, stellt die Kombination aus Tepotinib und Osimertinib eine vielversprechende Option dar, die ohne eine Chemotherapie auskommt, resümierte Prof. Kim.

Josef Gulden

1. Lu S et al. IASLC WCLC 2023; OA21.03
2. Leighl N et al. IASLC WCLC 2023; OA21.04
3. Kim TM et al. IASLC WCLC 2023; OA21.05

MET-Alterationen

MET-Exon-14-Skipping-Mutationen finden sich in ca. 3 % aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome. Durch das aberrante Splicing des Exons 14 wird die Degradierung des MET-Rezeptors verhindert und dadurch der MET-Signalweg in den betroffenen Zellen konstitutiv aktiviert. Daneben gibt es Amplifikationen von MET.

Kampfansage an das EGFR-mutierte NSCLC

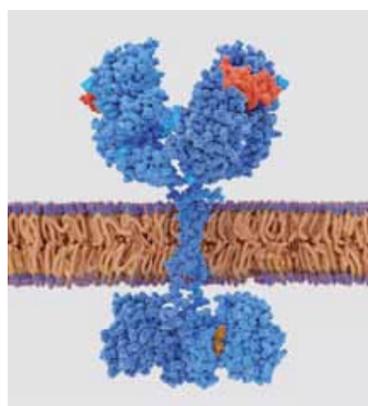
Vor allem Hirnmetastasen sprechen gut auf neue TKI an

► Kongressbericht

SINGAPUR. Patient:innen mit NSCLC und EGFR-Mutationen weisen häufiger als diejenigen mit wildtypischen Tumoren Hirnmetastasen auf, die auf die meisten Therapien weniger gut ansprechen und mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Chinesische Onkolog:innen um JING CHEN, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, prüften in einer Phase-2-Studie eine neue Kombination aus dem Drittgenerations-EGFR-TKI Aumolertinib und Anlotinib.¹

Bislang 40 nicht-vorbehandelte Personen mit Hirnmetastasen eines EGFR-mutierten NSCLC wurden eingeschlossen, unabhängig von der Zahl der intrakraniellen Herde. Nach einem medianen Follow-up von 8,8 Monaten betrug die intrakranielle Gesamtansprechrate 74,4 % und die intrakranielle Krankheitskontrollrate 100 %. Teilnehmende mit

multiplen Hirnmetastasen erreichten eine Ansprechrate von 77,4 %, diejenigen mit einer Oligometastasierung lediglich 62,5 %. Außerdem sprachen Tumoren mit Deletion 19 im EGFR-Gen mit 88,9 % vs. 61,9 %



Der EGF-Rezeptor (blau) mit seinem aktivierenden Gegenpart, dem epidermalen Wachstumsfaktor (rot).

Foto: Juan Gärtner – stock.adobe.com

besser an als solche, die eine L858R-Punktmutation aufwiesen.

Für die Studie wird weiterhin rekrutiert

Bei 27 Patient:innen fahndeten die Autor:innen nach Komutationen: Lagen TP53-Mutationen oder Amplifikationen von EGFR, MET, PIK-3CA, CCND1 etc. vor, belief sich die Ansprechrate auf 74,1 %. Speziell im Falle von TP53-Komutationen erreichte sie 77,8 %. Der Medianwert des PFS, primärer Studienendpunkt, wurde bisher nicht erreicht. Die Rekrutierung für die Studie läuft noch, so die Referentin.

In der Phase-1b-Studie FAVOUR wiederum prüften chinesische Wissenschaftler:innen den EGFR-TKI Furmonertinib in zwei verschiedenen Dosierungen. Behandelt und auswertbar waren bislang 80 Patient:innen mit neu diagnostiziertem (240 mg/d) bzw. vorbe-

handeltem NSCLC (240 mg/d oder 160 mg/d). Ein Spezifikum dieser Studie war, so Prof. Dr. BAOHUI HAN, Shanghai Chest Hospital, dass das EGFR-Gen in allen Tumoren Exon-20-Insertionen aufwies. Diese machen etwa 9 % aller EGFR-Mutationen aus.² Furmonertinib inhibiert neben vielen anderen auch diese Alterationen und passiert darüber hinaus die Blut-Hirnschranke; in der Studie wiesen rund 29 % der Teilnehmenden Hirnmetastasen auf.

Patient:innen, die in der Erstlinie behandelt wurden, sprachen zu 78,6 % an. In der Gruppe der vorbehandelten Erkrankten betru-

Genauere Lage der Exon-20-Insertion ist für Furmonertinib egal

Sicherheitsprofil

Die Teilnehmenden vertrugen die Behandlung mit Furmonertinib gut. In der Erstlinie gab es keine Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen, bei den vorbehandelten Patient:innen betrug der Anteil jeweils 4 %. Am häufigsten wurden u.a. Diarrhö, Anämie und Erhöhungen von Leberenzymen registriert.

gen die bestätigten ORR 46,2 % (240 mg/d) und 38,5 % (160 mg/d). Die Krankheitskontrollraten lagen in allen Fällen bei über 80 %. Das mediane PFS erreichte 10,7 Monate, 7,0 Monate und 5,8 Monate. Die Daten seien aber noch unreif, so der Referent. Die genaue Lage der Insertion im Exon 20 spielte für die Wirksamkeit keine Rolle, und auch intrakraniell war ein Ansprechen erkennbar. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse initiierten Forschende eine globale Phase-3-Studie, die zur Zulassung von Furmonertinib führen soll. fg

1. Chen J et al. IASLC WCLC 2023; OA03.03
2. Han B et al. IASLC WCLC 2023; OA03.04

NEU



Voll pflanzlich, vollbilanziert

Unsere erste rein pflanzliche Trinknahrung –
die vollbilanzierte, vegane Alternative zu
Fortimel® Energy mit 1,5 kcal/ml

NUTRICIA
Fortimel®
Medizinische Trinknahrung

Mehr erfahren unter:
[nutricia.de/med/produkte/fortimel/
fortimel-plantbased](https://nutricia.de/med/produkte/fortimel/fortimel-plantbased)

Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät). Zum Diätmanagement bei krankheitsbedingter Mangelernährung. Zur ausschließlichen Ernährung geeignet. Nur unter ärztlicher Aufsicht verwenden.

Wie ein gestörtes Darmmikrobiom Immuntherapien beeinträchtigt

Dabei spielt es keine Rolle, ob Antibiotika oder andere Faktoren die Ursache sind

► Aus der Fachliteratur

WIESBADEN. Verschiedene Faktoren wie der PD-L1-Status und die Mutationslast im Tumorgewebe beeinflussen das Ansprechen auf Immuntherapien. Zunehmend rücken weitere Parameter – etwa das Darmmikrobiom sowie der Ernährungsstatus der Patient:innen – in den Fokus.

Das Antibiotika durch Beeinträchtigung der Darmflora den Therapieerfolg negativ beeinflussen, vermuten Forschende schon länger. Kanadische Onkolog:innen um Dr. LAWSON ENG vom Princess Margaret Cancer Centre in Toronto präsentieren dazu nun eine große, retrospektive, populationsbasierte Untersuchung aus dem Territorium Ontario.¹ Von 2.737 mindestens 65 Jahre alten Krebskranken, die zwischen Juni 2012 und Oktober 2018 CPI erhalten hatten, erhoben sie durch Verlinkung mit weiteren Datenbanken relevante Kovariablen, v.a. zur Verschreibung von Antibiotika vor Beginn der Immuntherapie. 59 % der Patient:innen hatten während eines Jahres, 19 % binnen der 60 Tage unmittelbar vorher eine solche antiinfektiöse Behandlung erhalten. Zielgröße war der Zusammenhang zwischen Antibiotikatherapie und Gesamtüberleben.

Das mediane OS für alle Teilnehmenden betrug 306 Tage. In multivariaten Analysen erhöhte jedwede Antibiotikaexposition während des Jahres vor Beginn der CPI-Gabe das

Mortalitätsrisiko durch Antibiotika vor CPI-Gabe steigt um bis zu 26 %

Mortalitätsrisiko signifikant um 12 % (adjustierte HR 1,12; 95%-KI 1,12–1,23; $p = 0,03$). Besonders riskant schienen dabei Fluorochinolone zu sein.

Besonderes Augenmerk gehört den Fluorochinolonen

Wurden sie irgendwann im zurückliegenden Jahr verabreicht, stieg das Mortalitätsrisiko um 26 % (aHR 1,26; 95%-KI 1,13–1,40; $p < 0,001$), bei Einsatz innerhalb von 60 Tagen vorher immer noch um 20 % (HR 1,20; 95%-KI 0,99–1,45; $p = 0,06$). Dabei gab es einen Dosisseffekt: Jede Woche Antibiotikatherapie im zurückliegenden Jahr schlug mit einem Anstieg um 7 % zu Buche (aHR 1,07 pro Woche; 95%-KI 1,03–1,11; $p < 0,001$), innerhalb der 60-Tage-Frist waren es 12 % (aHR 1,12 pro Woche; 95%-KI 1,03–1,23; $p = 0,01$).

Die Daten deuten darauf hin, dass eine Behandlung mit Antibiotika und insbesondere mit Fluorochinolonen die Wirksamkeit von CPI bei Älteren deutlich beeinträchtigt. Verschiedene Strategien zum Gegensteuern sind denkbar, so die Autor:innen, z.B. die Limitation einer Antibiotikatherapie vor einer CPI-Gabe oder die Modifikation bzw. Wiederherstellung des geschädigten Darmmikrobioms. Zudem könnte man bei entsprechend exponierten Patient:innen eine onkologische Sequenztherapie

so gestalten, dass zunächst andere Behandlungen und erst danach CPI zum Einsatz kommen.

Auch der Erfolg einer Therapie mit CAR-T-Zellen kann durch Defizite im Darmmikrobiom konterkariert werden, unabhängig davon, ob diese von Antibiotika verursacht sind oder nicht. An einer Kohortenstudie nahmen insgesamt 172 Erkrankte mit B-Zell-Lymphomen teil, die gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zellen erhielten.² Wie Dr. CHRISTOPH K. STEIN-THOERINGER vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und Kolleg:innen berichteten, gab es in der Gesamtkohorte eine Korrelation zwischen einer Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotika und einem schlechteren onkologischen Ergebnis. Da dafür aber

Effekt auf CAR-T-Zell-Therapie beobachtet



Die Daten zum Zusammenhang von Mikrobiomstatus und Wirksamkeit der Immuntherapien könnte zukünftig zur Patient:innenselektion genutzt werden.

Foto: Ирина Батюк – stock.adobe.com

Fett und Muskeln verbessern die CAR-T-Zell-Therapie

Besonders gut fiel die Prognose aus, wenn Fett- und Skelettmuskelmass hoch waren: Dann betrug nach einem Jahr das progressionsfreie Überleben 50 % und das Gesamtüberleben 83 %.

auch eine größere Tumorlast und eine stärkere systemische Inflammation bei den antibiotisch behandelten Patient:innen verantwortlich sein könnte, führten die Forschenden eine weitere Analyse in der Gruppe derjenigen Personen durch, die keine Hochrisiko-Antibiotika erhalten hatten.

Teilnehmende, die vor Infusion der CAR-T-Zellen im Darm Bifidobacterium longum sowie eine durch das Mikrobiom kodierte Peptidoglykan-Biosynthese aufwiesen, hatten kürzere Gesamt- und progressionsfreie 6-Monats-Überlebenszeiten. Ein maschinell trainierter Algorithmus

identifizierte bei diesen Personen eine Korrelation zwischen einem Langzeitsprechen auf die Therapie und insbesondere dem Vorliegen der Stämme Bacteroides, Ruminococcus, Eubacterium und Akkermansia; letztere Organismen gingen zudem mit höheren Konzentrationen an peripheren T-Lymphozyten vor Infusion der CAR-T-Zellen einher.

Die Daten erweitern das Wissen über die Zusammenhänge zwischen Darmmikrobiom und Wirksamkeit onkologischer Immuntherapien. Das ließe sich künftig auch zur Selektion von Patient:innen nutzen.

Auch Ernährungszustand spielt eine Rolle

Im Zuge der CAR-T-Zell-Therapie scheinen weitere Parameter von Bedeutung zu sein: Das Adipositas-Paradoxon etwa tauchte in den vergangenen Jahren in Zusammenhang mit der CPI-Gabe auf, wo, anders als bei Chemotherapien, ein hoher Anteil an Fettgewebe im Körper mit einer besseren Prognose einhergeht.

Ein Team um Dr. KAI REJESKI, LMU Klinikum München, untersuchte eine Kohorte von 106 Lymphom-Patient:innen, die gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zellen erhielten.³ Darin korrelierten geringe viszerale Fettreserven, eine Sarkopenie und ungünstige Immun-Ernährungsparameter vor Verabreichung der Zellen negativ mit dem Ansprechen sowie dem PFS und OS.³

Josef Gulden

1. Eng L et al. J Clin Oncol 2023; 41: 3122-3134; doi: 10.1200/JCO.22.00074

2. Stein-Thoeringer CK et al. Nat Med 2023; 29: 906-916; doi: 10.1038/s41591-023-02234-6

3. Rejeski K et al. Cancer Immunol Res 2023; 11: 707-719; doi: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0487

Alles Gute für den Kinderdarm

Höhere Mikrobiomdiversität bedingt weniger Graft-versus-Host-Reaktionen nach alloHSCT

► Aus der Fachliteratur

BOLOGNA. Das Darmmikrobiom beeinflusst – zumindest bei Erwachsenen – das Ergebnis nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Inwiefern sich die Bakterienvielfalt auf die Prognose von Kindern auswirkt, wurde bisher nicht untersucht. Ein Team um Prof. Dr. RICCARDO MASETTI, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, holte dies nun nach. Sie bestimmten dazu die Zusammensetzung des Darmmikrobioms von 90 Patient:innen vor Transplantation und zum Zeitpunkt des Engraftments von Neutrophilen. Der Shannon-Index diente zur Abschätzung der Diversität der mikrobiellen Population und anhand dessen Medianwert wurde die Kohorte in Kinder mit hoher bzw.

geringer Diversität des Mikrobioms unterteilt. Mithilfe eines Netzwerkansatzes beurteilten die Forschenden zudem die ökologische Struktur der bakteriellen Gemeinschaften.

Benefit zeigt sich im Gesamtüberleben

Die Gruppe mit höherer Mikrobiomdiversität vor Transplantation hatte einen deutlichen OS-Vorteil (HR 0,29; 95%-KI 0,11–0,80; $p = 0,011$); 52 Monate nach dem Eingriff lebten noch 88,9 % der Patient:innen, in der Gruppe mit geringer Diversität lediglich 62,7 %. Eine numerische Überlegenheit beobachteten die Autor:innen bei den Rezidivraten (13,3 % vs. 24,4 %; $p = 0,1$) und dem RFS (80 % vs. 55,4 %; $p = 0,091$).

Bemerkenswert war auch der Einfluss der Mikrobiomzusammensetzung auf die akute GvHD: Deren kumulative Inzidenzen fielen im Falle einer hohen Mikrobiomdiversität vor Transplantation signifikant niedriger aus, sowohl was Grad-II–IV- (20,0 % vs. 44,4 %; $p = 0,017$) als auch Grad-III–IV-Komplikationen dieser Art betraf (2,2 % vs. 20,0 %; $p = 0,007$). Tendenziell traf das auch für Darm-GvHD-Reaktionen zu (11,1 % vs. 24,4 %; $p = 0,098$), nicht hingegen für Septikämien (23,8 % vs. 20,9 %; $p = 0,735$) oder transplantationsbedingte Mortalität (8,9 % vs. 15,6 %; $p = 0,473$).

Patient:innen mit höherer Mikrobiomdiversität wiesen größere Mengen an potenziell gesundheitsrelevanten Stämmen wie Rumi-

nococcaceae und Oscillospiraceae auf, die mit geringer Diversität vermehrt Enterococcaceae und Enterobacteriaceae. Die Netzwerkanalyse ergab, dass bei den Individuen mit höherer Diversität besonders prominent Produzenten von kurzkettigen Fettsäuren wie Blautia, Faecalibacterium, Roseburia oder Bacteroides vorhanden waren, bei niedriger Diversität hingegen Enterococcus, Escherichia-Shigella und Enterobacter.

Die Ergebnisse sprechen dafür, so die Autor:innen, dass sich auch in der Pädiatrie Diversität und Zusammensetzung des Darmmikrobioms vor alloHSCT auf das Überleben sowie das Risiko für eine aGvHD auswirken. Ob gezielte Beeinflussungen eines eher ungünstigen Mikrobioms vor der Transplantation hilfreich sind, müsse in prospektiven, interventionellen Studien geklärt werden. fg

Masetti R et al. Blood 2023; doi: 10.1182/blood.2023020026

Nur vor der alloHSCT bedeutsam

Der Einfluss der Diversität des Darmmikrobioms auf die Prognose beschränkte sich auf die Mikrobiom-Zusammensetzung vor der alloHSCT: Die Diversität zum Zeitpunkt des Neutrophilen-Engraftments wirkte sich weder auf das OS noch auf das RFS und auch nicht auf die übrigen Parameter wie akute GvHD, Sepsis oder transplantationsbedingte Mortalität aus.

Muskelschwund zeigt sich im Hals

Neuer Algorithmus erleichtert Sarkopeniediagnose bei HNSSC

► Aus der Fachliteratur

BOSTON. Sarkopenie lässt sich bei Kopf-Hals-Tumoren anhand von vorhandenen CT-Bildern automatisiert quantifizieren. Das so ermittelte Ergebnis korrelierte besser mit klinischen Outcomes als Untergewicht.

Patient:innen mit Kopf-Hals-Karzinomen (HNSSC) sind besonders sarkopeniegefährdet, da der Tumor sowie Therapien oft zu Schluckstörungen und Mangelernährung führen. CT-Querschnitte auf Höhe des dritten Halswirbels, die in der Versorgung routinemäßig anfallen, eignen sich, um den SMI* bei dieser Entität zu ermitteln. Fachleute mussten die Aufnahmen allerdings bisher manuell auswerten, um Muskelabbau festzustellen. Dr. ZEHONG YE, Harvard Medical School, Boston, und Kolleg:innen trainierten nun einen Algorithmus darauf, die passende Schnittebene auszuwählen und die einzelnen Muskeln automatisiert zu segmentieren.

Insgesamt nutzten die Wissenschaftler:innen Datensätze 899 Erkrankter, von denen 479 zur Entwicklung und ersten Kontrolle dienten. Zwei externe Expert:innen beurteilten die Annotation des Programms in durchschnittlich 96,2 % der Fälle als akzeptabel. Unter dieser Voraussetzung stimmten die KI-gestützt berechneten SMI-Werte stark mit den konventionell ermittelten überein (Pearson $r \geq 0,99$; $p < 0,001$). Der Sarkopenieindikator korrelierte ebenfalls mit dem BMI (Pearson $r = 0,67$; $p < 0,001$), besaß aber einen höheren prädiktiven Wert als Untergewicht.

Länger auf eine PEG-Sonde angewiesen

Sarkopenie wirkte sich in einer Gruppe von 342 HNSSC-Patient:innen negativ auf das Überleben aus (HR 2,05; 95%-KI 1,04–4,04; $p = 0,04$). Darüber hinaus blieben Betroffene median länger auf eine PEG-Sonde angewiesen (162 Tage vs. 134 Tage; HR 0,66; $p = 0,006$) und wurden zum letzten Beobachtungszeitpunkt häufiger über eine solche ernährt (OR 2,25; $p = 0,046$). Kein statistischer Zusammenhang bestand hingegen zu mehreren Komplikationen der (Chemo-)Radiotherapie:

- Hospitalisierung innerhalb der folgenden drei Monate
- Osteoradionekrosen
- strahlenbedingte Strikturen
- Ereignisse, die chirurgische Intervention erforderten

Die Forschenden um Dr. Ye betonen, es handle sich ihres Wissens nach um das erste Verfahren, welches Sarkopenie automatisiert anhand von CT-Bildern der Kopf-Hals-Region diagnostiziert und an zahlreichen Patient:innen validiert wurde. Der Algorithmus könne es zukünftig ermöglichen, ein Sarkopenieassessment in die klinische Entscheidungsfindung bei HNSSC einzubeziehen. Er benötige pro Per-

son nur 0,15 Sekunden, verglichen mit den 5–10 Minuten erfahrener Radioonkolog:innen.

Die Autor:innen merken an, dass die Auswertung retrospektiv erfolgte und keine Erkrankten einschloss, deren Tumor durch Resektion behandelt wurde. Außerdem waren beispielsweise Betroffene mit Oropharynxkarzinom überrepräsentiert und der HPV-Status vieler Teilnehmender unbekannt. Den Einfluss

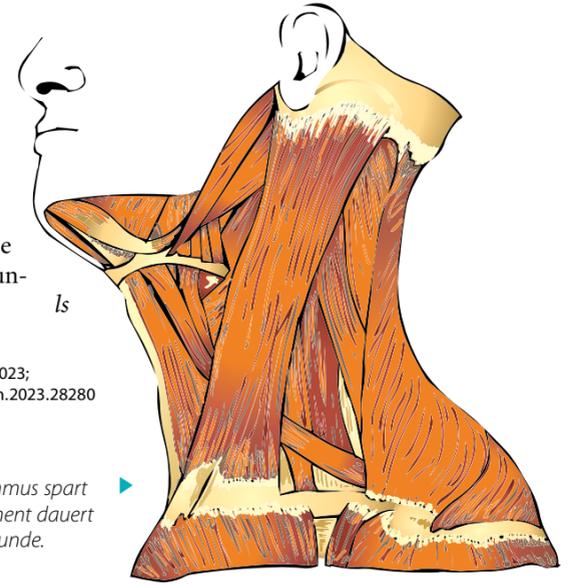
dieser Faktoren müsse man zukünftig weiter untersuchen.

* skeletal muscle index

Ye Z et al. JAMA Netw Open 2023; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.28280

Der automatisierte Algorithmus spart Zeit: Ein Sarkopenieassessment dauert damit weniger als eine Sekunde.

Foto: xtaska – stock.adobe.com



THROMBOSERISIKO BEI PNH REDUZIEREN*^{*,#},1

Ultomiris®: Gezielt gegen die lebensbedrohlichen Konsequenzen der intravaskulären Hämolyse



Terminale Komplementinhibition:
STANDARD OF CARE in der Behandlung der hämolytischen symptomatischen PNH²
LEBEN NEU ERLEBEN



ULTOMIRIS®
(Ravulizumab)

Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patient:innen ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):
- bei Patient:innen mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patient:innen, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

PNH = Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

* für therapienaive PNH-Patient:innen

¹ The total number of MAVE and TE events in each group was small – while this is positive for patients, this may limit interpretation of the data.

² Daten der open-label Verlängerungsstudie als Vortrag präsentiert¹

1 Peffault De Latour R, HemaSphere, 2021; 5(S2):109–110. 2 Kulasekararaj AG et al., HemaSphere, 2022; 6(S3):1348–1349.

Ultomiris 300 mg/3 ml, 1.100 mg/11 ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ravulizumab. **Wirkstoffgruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA43. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 3 ml enthält 300 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Eine Durchstechflasche mit 11 ml enthält 1.100 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Endkonzentration der zu infundierenden Lösung nach Verdünnung: 50 mg/ml. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Natrium (4,6 mg pro 3 ml-Durchstechflasche, 16,8 mg pro 11 ml-Durchstechflasche). **Sonstige Bestandteile:** Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat, Polysorbat 80, Arginin, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH: Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität; Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben. Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit gMG. Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ravulizumab oder einen der sonstigen Bestandteile; Patienten mit nicht ausgeheilte Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn; Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zu 2 Wochen nach der Impfung. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig ($\geq 1/10$): Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Diarrhoe. Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Harnwegsinfektion, Schwindelgefühl, Erbrechen, abdomineller Schmerz, Übelkeit, Dyspepsie, Urtikaria, Pruritus, Ausschlag, Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen, Pyrexie, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost Abgeschlagenheit, Fatigue, Infusionsbedingte Reaktion. Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Meningokokkeninfektion, Gonokokkeninfektion, anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen. **Schwangerschaft und Stillzeit:** siehe veröffentlichte Fachinformation. **Verschreibungspflichtig/ Rezept- und apothekenpflichtig.** **Pharmazeutischer Unternehmer/ Zulassungsinhaber:** Alexion Europe SAS, 103–105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Frankreich. **Stand der Information:** Mai 2023

www.alexion.de

DEULT-P/0295

Folgen Sie uns auch auf Facebook!

Medical Tribune Deutschland
[@medicaltribune.de](https://www.facebook.com/medicaltribune.de)

Für Ärzt:innen, MFA, Patient:innen und Gesundheitsinteressierte

ALEXION®
AstraZeneca Rare Disease



Die Nase streikt

Riechstörungen entlarven vulnerable HNC-Erkrankte

► Aus der Fachliteratur

BALTIMORE. Störungen des Geruchssinns (OD) werden immer häufiger mit Sterblichkeit und einem schlechten Allgemeinzustand in Verbindung gebracht. Amerikanische Forschende um Prof. Dr. Dr. LEILA J. MADY, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, demonstrieren nun in einer Gruppe von 51 behandlungsnaiven Patient:innen mit Kopf-Hals-Tumoren (HNC), dass dieses Merkmal auch im Falle einer Krebserkrankung potenziell auf Frailty hinweist.

Eine schwere Hyposmie oder Anosmie verdoppelte fast die Wahrscheinlichkeit, als gebrechlich oder sehr gebrechlich zu gelten (OR 1,75; 95%-KI 1,09–2,80). Frailty ging im Gegenzug mit geringeren Leistungen im durchgeführten Riechtest einher. Operierte Personen mit ausgeprägter olfaktorischer Dysfunktion verbrachten nach der Resektion median drei Tage länger im Krankenhaus (95%-KI 0,29–5,62). Abgesehen davon ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zu weiteren postoperativen Outcomes nachweisen.

Einbußen im Geruchssinn bei 59 % der Erkrankten

Erkrankte schienen sich ihrer sensorischen Defizite nur beschränkt bewusst zu sein: Die Selbsteinschätzung der Teilnehmenden betrug median 9 von 10 möglichen Punkten, wohingegen in einer Evaluation mit Duftstoffproben 59 % von ihnen Riechstörungen aufwiesen. Nur jeder zehnte Befragte berichtete über eine damit zusammenhängende Einschränkung der Lebensqualität.

Die Wissenschaftler:innen schlussfolgern, dass Beeinträchtigungen des Geruchssinns bei HNC-Patient:innen verbreitet vorkommen und sich als Warnzeichen für Frailty eignen. Nach weiterer Validierung könnten olfaktorische Assessments dazu dienen, besonders vulnerable Betroffene zu identifizieren. *ls*

Mady LJ et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2023; doi: 10.1001/jamaoto.2023.1935

Biomarker im Praxistest

HPV-assoziierten Oropharynxkrebs mittels Flüssigbiopsie erkennen und überwachen

► Aus der Fachliteratur

NEW YORK. Ein nicht-invasiver DNA-Test könnte künftig die Diagnose und Überwachung von HPV-assoziiertem Oropharynxkrebs erleichtern. Forschende haben nun überprüft, wie aussagekräftig die Ergebnisse im klinischen Praxisalltag sind.

Zwischen 80 % und 90 % aller neu diagnostizierten Oropharynxkarzinome liegt eine Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) zugrunde. Diese eigene

Entität unterscheidet sich von nicht-HPV-assoziiertem Mundrachenkrebs hinsichtlich der Prognose und dem Ansprechen auf Therapien. Die Standardmethoden zum Nachweis

und zur Überwachung von HPV-assoziiertem Oropharynxkrebs sind derzeit Biopsien, in Kombination mit klinischen Untersuchungen. Dieses Vorgehen ist nicht nur zeitintensiv und für die Patient:innen unkomfortabel, sondern auch hinsichtlich der Genauigkeit limitiert. Eine vielversprechende Alternative stellt die Analyse von zirkulierender HPV-Tumor-DNA und tumor-gewebeverändernder viraler (tumor tissue-modified viral; TTMV) DNA im Blut dar.

Forschende werteten Daten von fast 400 Erkrankten aus

Eine Arbeitsgruppe um Dr. ROCCO M. FERRANDINO von der Icahn School of Medicine at Mount Sinai in New York hat jetzt die Spezifität und Sensitivität dieses nicht-invasiven Verfahrens unter Praxisbedingungen untersucht. In ihre retrospektive Beobachtungsstudie schlossen die Forschenden 399 Oropharynxkarzinom-Patient:innen ein, bei denen zwischen April 2020 und September 2022 ein TTMV-HPV-DNA-Test durchgeführt wurde. Sie teilten die Erkrankten in eine Diagnosekohorte (Test vor Primärtherapie) und in eine Überwachungskohorte (mind. ein Test nach Abschluss der definitiven oder Salvagetherapie) ein.

Protokoll schloss Personen während und unmittelbar nach der Therapie aus

Von den 163 Teilnehmenden in der Diagnosekohorte wiesen 93,3 % ein HPV-assoziiertes Oropharynxkarzinom auf. Hier betrug die Sensitivität des TTMV-HPV-DNA-Tests 91,5 % und die Spezifität 100 %. Die Forschenden verzichteten auf den positiven (PPV) sowie den negativen Vorhersagewert (NPV).

In der Überwachungskohorte wurden insgesamt 591 Tests bei 290 Personen durchgeführt, von denen 23 ein Rezidiv erlitten. Bei 13 von ihnen war ein positives Ergebnis der erste Hinweis auf eine Rückkehr des Tumors. Der TTMV-HPV-DNA-Test wies die Rezidive mit einer Sensitivität von 88,4 % und einer Spezifität von 100 % nach. Der PPV belief sich auf 100 % (38 von 38 Tests), der NPV auf 99,1 % (548 von 553 Tests). Im Mittel verstrichen 47 Tage zwischen einem positiven TTMV-HPV-DNA-Test und der pathologischen Bestätigung.

Sensitivität der Tests muss noch verbessert werden

Trotz der Spezifität von 100 % ist aus Sicht der Autor:innen eine prospektive Studie zur Validierung des Tests nötig. Verbesserungsbedarf besteht vor allem hinsichtlich der Sensitivität. Ausgehend von der hier festgestellten Sensitivität von 91,5 % in der Diagnosekohorte und 88,4 % in der Überwachungskohorte wäre fast einer von zehn negativen TTMV-HPV-DNA-Tests bei Patient:innen mit HPV-assoziiertem Oropharynxkarzinom falsch-negativ. *mes*

Ferrandino RM et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2023; doi: 10.1001/jamaoto.2023.1937



Eine Blutabnahme belastet Patient:innen weniger als eine Biopsie und geht außerdem schneller.

Foto: Pixel-Shot – stock.adobe.com

Neue Achillesferse

BRAF-mutierte papilläre Kraniopharyngeome sprechen auf Vemurafenib-Cobimetinib an

► Aus der Fachliteratur

BOSTON. Kraniopharyngeome lassen sich oft nicht vollständig entfernen und Rezidive sowie bleibende Beeinträchtigungen sind häufig. Forschende um Prof. Dr. PRISCILLA K. BRASTIANOS vom Massachusetts General Hospital Cancer Center in Boston nutzten aus, dass sie zuvor in mehr als 90 % der Tumoren des papillären Subtyps eine BRAF^{V600E}-Mutation nachgewiesen hatten. Im Rahmen einer Phase-2-Studie behandelten sie 16 Patient:innen mit Kraniopharyngeomen durch eine kombinierte BRAF-MEK-Inhibition.¹ Die Teilnehmenden hatten noch keine Bestrahlung oder Systemtherapie erhalten.

Keine Progressionen unter plangemäßer Therapie

15 der 16 Personen sprachen innerhalb von vier Monaten mindestens partiell auf Vemurafenib-Cobimetinib an. Median ging das Tumolvolumen derjenigen, die die Medikamente wie geplant einnahmen, um 91 % zurück. Knapp zwei Jahre nach der Behandlung wiesen drei Viertel der Betroffenen eine stabile Erkrankung auf.

Das PFS betrug nach 12 Monaten 87 % und nach 24 Monaten 58 %. Todesfälle traten nicht auf. Bei niemandem schritt der Tumor fort, während er oder sie noch protokollgemäß behandelt wurde. 6 der 7 Erkrankten, die die duale Inhibition beendeten und anschließend auf weitere Therapien verzichteten, schienen nach median 23 Monaten progressionsfrei.

Zwölf Patient:innen entwickelten unter der Behandlung Ereignisse vom Grad 3. Mehrmals traten in der Kohorte Ausschläge, Dehydratation, ein verlängertes QT-Intervall sowie

eine erhöhte alkalische Phosphatase auf. Bei den zwei dokumentierten Komplikationen des Schweregrads 4 handelte es sich um einen asymptomatischen Anstieg der Kreatinkinase und eine schwere Hyperglykämie. Drei Erkrankte brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

„Dramatisches Ansprechen nach einem Therapiezyklus“

Die Kolleg:innen betonen, Vemurafenib-Cobimetinib habe bei allen Patient:innen, die mindestens einen vollständigen Therapiezyklus erhielten, zu einem dramatischen Ansprechen des Tumors geführt. Dieses dauerte an und betraf sowohl die zystische als auch die kontrastmittelanreichernde Region des Kraniopharyngeoms. Zu klären bleibe noch, ob auch eine alleinige BRAF-Inhibition ausreichen würde, wie die optimale Therapiedauer aussieht und ob Ähnliches für Rezidive gilt.

Auch Prof. Dr. JAISHRI O. BLAKELEY, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, und Prof. Dr. KEVIN SHANNON, University of California San Francisco, stimmen in ihrem Kommentar zu, dass die Ergebnisse die klinische Praxis verändern könnten.² Zukünftig stelle möglicherweise eine Pharmakotherapie den ersten Behandlungsschritt dar, und erlaube im Anschluss eine schonendere Bestrahlung oder vollständige Resektion.

Im Wesentlichen sehen die Kommentierenden die gleichen offenen Fragen wie die Studienverantwortlichen selbst. Sie weisen allerdings darauf hin, dass die beobachteten Toxizitäten problematisch für die Langzeitbehandlung eines indolenten, histologisch benignen Tumors seien. *ls*

1. Brastianos PK et al. N Engl J Med 2023; 389: 118-126; doi: 10.1056/NEJMoa2213329

2. Blakeley JO, Shannon K. N Engl J Med 2023; 389: 179-181; doi: 10.1056/NEJMe2305288



**STÜCK
FÜR
STÜCK**

WIDERSTÄNDE IN DER BTK-INHIBITION DURCHBRECHEN.



Jetzt mehr erfahren.



PP-PT-DE-0002 Juli 2022

Nanopartikel gegen Filiae

Bitte beleuchten!

► Pressemitteilung – Ruhr-Universität Bochum

BOCHUM. Da Tumorgewebe oft besonders durchlässig ist, können sich Nanopartikel dort bevorzugt anreichern. Dies machte sich ein internationales Team von Wissenschaftler:innen zunutze. Sie entwickelten eine Infusionslösung, deren Komponenten sowohl photosensibilisierend als auch immuntherapeutisch wirken. Wenn man die Zielstruktur mit einer spezifischen Wellenlänge beleuchtet, setzt das Polymer Sauerstoffradikale frei. Dies kann beispielsweise im Rahmen einer Operation erfolgen und führt zu einem immunogenen Zelltod.

Wirksamkeit auch bei unbekanntem Metastasen

Der vom Medikament verursachte oxidative Stress im ER dient als Alarmsignal für Immunzellen. Diese werden nicht nur gegen den Primärtumor, sondern auch gegen Gewebe mit ähnlichen Eigenschaften sensibilisiert. „Das Immunsystem geht also auf die Suche nach weiteren Metastasen und macht sie unschädlich“, fasst Dr. JOHANNES KARGES von der Ruhr-Universität Bochum zusammen.

Die Forschenden wiesen diese Effekte sowohl in Zellkultur als auch im Mausmodell nach. Verpflanzten sie Zellen gestreuter Tumoren, beobachteten sie unter der Therapie eine Regression des Primarius und weniger Filiae. Dr. Karges und Kolleg:innen gehen allerdings davon aus, dass es noch mehrere Jahre bis zu einer breiten klinischen Anwendung dauert. *ls*

Zhou H et al. Nat Commun 2023; 14: 5350; doi: 10.1038/s41467-023-40826-5

Coronaschutz ohne Antikörper

CoVac-1 induziert auch nach B-Zell-Depletion eine Immunreaktion

► Aus der Fachliteratur

TÜBINGEN. Menschen mit angeborenen oder erworbenen B-Zell-Defekten sprechen unzureichend auf die zugelassenen COVID-19-Vakzine an. Hoffnung bietet ein experimenteller Impfstoff, der eine T-Zell-Antwort gegen verschiedene Virusstrukturen stimuliert.

Patient:innen, die keine Antikörper bilden können, sind besonders durch COVID-19 gefährdet und sprechen meist unzureichend auf Impfstoffe an. In dieser Population erprobten Dr. JONAS S. HEITMANN vom Universitätsklinikum Tübingen und Kolleg:innen einen peptidbasierten T-Zell-Aktivatoren: CoVac-1. Er soll eine zelluläre Immunantwort gegen SARS-CoV-2 stimulieren, wohingegen die zugelassenen Vakzine primär auf eine humorale Immunität abzielen. 54 Patient:innen mit angeborener oder erworbener B-Zell-Defizienz erhielten in der Phase-1/2-Studie jeweils eine subkutane Dosis. In den meisten Fällen verursachte eine hämatologische Krebskrankung und/oder eine B-Zell-depletierende Therapie die Immunschwäche.

Bei 86 % der Teilnehmenden ließ sich nach vier Wochen eine spezifische T-Zell-Antwort gegen SARS-CoV-2 nachweisen. Diese richtet sich gegen mehrere Viruspeptide (medi-

an 4 der 6 im Impfstoff enthaltenen Epitope). Kursierende Omikron-Varianten sollten die Wirksamkeit laut den Forschenden nicht beeinflussen.

T-Lymphozyten reagierten stärker als nach mRNA-Vakzin

Die beobachtete zelluläre Immunantwort übersteigt die gegen das Spike-Protein gerichtete Abwehr B-Zell-defizienter Patient:innen nach einer mRNA-Impfung. Sie fiel ebenfalls stärker aus als die T-

Zell-Reaktion immunkompetenter Personen, die eine milde oder asymptomatische COVID-19-Erkrankung durchgemacht haben.

In dieser Kohorte sprachen Geimpfte mit erworbenen B-Zell-Defekten mit höherer Wahrscheinlichkeit an als diejenigen mit angeborener Immunschwäche (87 % vs. 75 %). Die Verantwortlichen sahen keinen Unterschied, ob Krebserkrankte während der Studie eine gegen CD20 gerichtete Behandlung erhielten.

Niemand brach die Teilnahme aufgrund unerwünschter Ereignisse ab und es traten weder vakzinbezogene SAE noch Komplikationen vom Grad 4 auf. Die lokalen Beschwerden fielen in 87 % der Fälle mild aus (Grad 2 oder weniger). Wie

von den Wissenschaftler:innen erwartet, entwickelte sich bei 94 % der Behandelten ein Granulom nahe der Einstichstelle. 11 % beklagten ein lokales Erythem vom Grad 3, 4 % eine inguinale Lymphadenopathie und 2 % eine Ulzeration der Haut.

Systemische Nebenwirkungen, die organisiert erfasst wurden, betrafen 26 % der Teilnehmenden (93 % davon Grad 1). Hier stellte eine vorübergehende Erschöpfung das häufigste Symptom dar (insgesamt 17 %). Hingegen traten keine systemisch-entzündlichen Reaktionen auf. Bis zum Tag 56 erkrankten zwei Geimpfte an COVID-19, in beiden Fällen verlief die Infektion mild.

Im induzierten Granulom sollen die Immunzellen länger stimuliert werden

Das Fazit der Autor:innen lautet, dass CoVac-1 auch in dieser stark immunkompromittierten Population nach einer einzelnen Injektion eine potente zelluläre Immunantwort hervorruft. Sie merken an, dass die Hälfte der Patient:innen neben dem B-Zell-Defekt auch eine niedrige Anzahl von T-Zellen im peripheren Blut aufwies. Das schlechtere Ansprechen von Menschen mit angeborener Immunschwäche könne damit zusammenhängen, dass eventuell zusätzlich T-Zell-Defekte vorliegen. Die Untersuchung umfasste jedoch zu wenige Patient:innen dieser Gruppe, um eindeutige Schlüsse zu ziehen. Nach Ansicht der Forschenden um Dr. Heitmann rechtfertigen die beobachtete Wirksamkeit und Verträglichkeit des Impfstoffs eine Phase-3-Studie.

Lara Sommer

Heitmann JS et al. Nat Commun 2023; 14: 5032; doi: 10.1038/s41467-023-40758-0



Wer nahm teil?

- 54 Personen mit B-Zell-Defekten
- Medianes Alter 61,8 Jahre (37–90)
- 28 % Frauen
- 83 % hatten ein zugelassenes COVID-19-Vakzin erhalten

Klinik

- 7 % angeborene Immundefekte
- 93 % erworbener B-Zell-Mangel:
- CLL 30 %
- Mantelzelllymphom 24 %
- Follikuläres Lymphom 20 %
- DLBCL 9 %

Intensiver hält länger

Dara-CVRd-Induktion und verlängerte Post-ASCT Dara-VRd-Konsolidierung für das Ultrahochrisiko-Myelom von Vorteil

► Aus der Fachliteratur

LONDON. Proteasominhibitoren und Immunmodulatoren sind heute Standardkomponenten in der Behandlung von transplantationsfähigen Patient:innen mit Multiple Myelom. Etwa ein Viertel von ihnen erleidet aber binnen zwei Jahren ein Rezidiv, dessen Therapie ebenfalls weniger wirksam ist und in einen relativ rasch progredienten Verlauf mündet.

Ein solches Ultrahochrisiko-Myelom wird auf molekularer Basis definiert durch das Vorliegen von mindestens zwei unabhängigen genetischen Markern – Translokationen oder Kopienzahl-Veränderungen, die mit genetischer Instabilität einhergehen – oder bestimmten Genexpressionsprofilen wie SKY92,

die eine erhöhte Tumorpheriferation nach sich ziehen. Zu den Ultrahochrisiko-Erkrankungen zählt außerdem die Plasmazell-Leukämie, für die neuerdings bereits 5 % oder mehr zirkulierende Blasten im Plasma ausreichen.

Bisher fehlen prospektive, randomisierte Studien

Retrospektive Daten sprechen dafür, dass eine intensivierte Induktions- und vor allem Post-Transplantationstherapie die Prognose verbessern könnte. Prospektive Vergleichsstudien gibt es bislang nicht, und die Seltenheit der Erkrankungen macht die Durchführung randomisierter Untersuchungen schwierig. Britische Kolleg:innen um Dr. MARTIN F. KAISER, The Institute of Cancer

Research, London, nahmen daher zunächst eine einarmige Phase-2-Studie in Angriff, deren Relevanz durch eine externe Vergleichsgruppe gesteigert wurde.

Von den 412 Personen mit neu diagnostiziertem Multiple Myelom, die für die OPTIMUM-Studie gescreent wurden, wies ein Viertel (n = 103) ein ultrahohes Risiko oder eine Plasmazell-Leukämie auf. Sie erhielten zur Induktion eine Kombination aus Daratumumab, niedrig dosiertem Cyclophosphamid,

Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (Dara-CVRd), danach eine durch Bortezomib unterstützte ASCT, im Anschluss daran eine Konsolidierung mit Dara-VR(d) und zur Erhaltung Daratumumab und Lenalidomid. Als externe Kontrollgruppe dienten 117 Patient:innen aus der britischen Phase-3-Studie MyeXI mit den gleichen molekularen Charakteristika, die dort eine Standard-Induktion mit Carfilzomib-RCd oder RCd, eine ASCT sowie eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid oder nur Beobachtung erhalten hatten.

Der Vergleich beider Gruppen mittels bayesianischer Statistik ergab mit 99,5%iger Wahrscheinlichkeit eine Überlegenheit der intensiven Therapie: Nach 30 Monaten betrug

Das neue Therapieregime verlängerte das PFS sowie das Gesamtüberleben

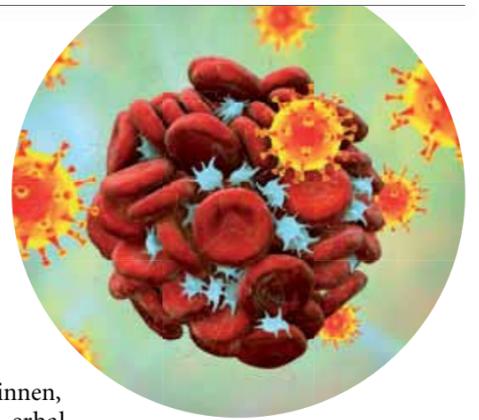
Weitere Studien nötig

Die Daten sprechen für eine Überlegenheit der Dara-CVRd-Induktion und der verlängerten Konsolidierung. Um das Protokoll als neuen Standard zu etablieren, sollte es weiter evaluiert werden, so die Autor:innen.

das PFS 77 % gegenüber 39,8 % in der Kontrolle. Das Gesamtüberleben erreichte 83,5 % vs. 73,5 %. Der PFS- und OS-Median war in OPTIMUM nach drei Jahren noch nicht erreicht. Die verlängerte Konsolidierungstherapie nach der Transplantation war gut verträglich mit nur sehr begrenzter Toxizität. *fg*

Kaiser MF et al. J Clin Oncol 2023; 41: 3945-3955; doi: 10.1200/JCO.22.02567

Systemtherapien erhöhen Thromboserisiko bei COVID-19



Gewisse Krebspatient:innen häufiger von Morbidität und Mortalität betroffen

► Aus der Fachliteratur

SACRAMENTO. Wer läuft besonders Gefahr, aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion eine Thromboembolie zu entwickeln? Offenbar Krebspatient:innen, die eine systemische Therapie erhalten. Eine Gruppe sticht besonders heraus.

Es existieren einige populationsbasierte Studien, die einen Zusammenhang zwischen COVID-19 und dem Auftreten einer venösen Thromboembolie nahelegen. Krebspatient:innen, die eine systemische Therapie erhalten, könnten besonders betroffen sein, da sie ein erhöhtes Risiko haben, Thromben zu entwickeln. Wissenschaftler:innen um Prof. Dr. SCHUCHI GULATI, University of California Davis Comprehensive Cancer Center, Sacramento, wollten nun herausfinden, welchen Einfluss eine systemische Krebstherapie innerhalb von 90 Tagen vor einer COVID-19-Diagnose auf thromboembolische Ereignisse (TEE) bei diesen Patient:innen hat.

Eingeschlossen in die retrospektive Kohortenstudie waren 4.988 Personen des COVID-19 and Cancer Consortium Registry, die hospitalisiert wurden und eine aktive Krebs- sowie eine bestätigte COVID-19-Erkrankung aufwiesen. 1.869 von ihnen erhielten eine systemische Behandlung.

VTE durch mehrere Faktoren beeinflusst

Das Ergebnis: Alle berücksichtigten Therapien waren mit einer erhöhten Inzidenz von venösen Thromboembolien (VTE) assoziiert (zwischen 7 % und 12 % vs. 6 % ohne Systemtherapie), wobei endokrine Regime am besten und Checkpoint-Inhibitoren am schlechtesten abschnitten (adjusted RR 1,45; 95%-KI 1,01–2,07). Betrachtete man die systemisch Behandelten als gepoolte Gruppe, war das relative Risiko für VTE im Vergleich zur Referenzgruppe signifikant erhöht (aRR 1,33; 95%-KI 1,04–1,69). Auf arterielle Thromboembolien traf dies nicht zu, informieren die Autor:innen.

Die Forschenden analysierten weitere Faktoren, die Einfluss auf VTE haben könnten. Es stellte sich heraus, dass diese häufiger bei aktiver und progressiver Krebserkrankung

auftraten (aRR 1,43; 95%-KI 1,01–2,03), wenn vorab bereits VTE aufgetreten waren (aRR 3,10; 95%-KI 2,38–4,04) und bei einer Hochrisiko-Lokalisation des Tumors (aRR 1,42; 95%-KI 1,14–1,75). Zudem weisen die Autor:innen darauf hin, dass Patient:innen mit

thromboembolischen Ereignissen häufig intensivmedizinisch behandelt werden mussten (46 %) und eine mechanische Beatmung benötigten (31 %). Auch das Mortalitätsrisiko lag in der Gruppe der systemisch Behandelten mit TEE deutlich höher als im Referenzarm.

Man müsse Krebspatient:innen, die systemische Therapien erhalten, gut monitoren, resümiert das Autor:innenteam. Gegebenenfalls sei eine individuelle Thromboseprophylaxe notwendig, um Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit COVID-19 zu vermeiden. jub

SARS-CoV-2 wirkt prokoagulatorisch und fördert die Thrombenbildung.

Foto: Dr_Microbe/gettyimages

Gulati S et al. JAMA Oncol 2023; e232934; doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2934

Seine Erkrankung.

Ihre Entscheidung.

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im mHSPC*

NEU im mHSPC

NUBEQA®
(Darolutamid)

STARKE WIRKSAMKEIT, DIE SICH MIT IHREM PATIENTEN VERTRÄGT.

NUBEQA® – JETZT FÜR HOCHRISIKO-nmCRPC UND mHSPC^{#,1-3}

UROLOGEN PHARMA TREND

Das innovativste Produkt^{Top 1 2022}

ORION PHARMA

BAYER

Die Therapien im Überblick

Folgende systemische Behandlungsmodalitäten wurden in der Studie berücksichtigt:

- endokrine Therapien
- VEGF- und Tyrosinkinase-Inhibitoren
- Immunmodulatoren
- Checkpoint-Inhibitoren
- Chemotherapien

Patient:innen, die keine dieser Therapien erhielten, wurden als Referenz ausgewertet.

* Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss vom 21.09.2023. NUBEQA® + Docetaxel + ADT vs. zweckmäßiger Vergleichstherapie Docetaxel + ADT. # NUBEQA® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen und zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie. **Gegenanz:** Überempf., g. **Wirkstoff** od. einen der sonst. Bestandteile. **Warnhinw.** **Vorsichtsmaßn.:** Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Nebenwirkungen:** 1.) bei Pat. mit nmCRPC: Sehr häufig: Fatigue/ Erschöpfungszustände, Neutrophilenzahl verringert, Bilirubin im Blut erhöht, AST erhöht; **Häufig:** Ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Ausschlag, Schmerzen in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Frakturen. 2.) bei Pat. mit mHSPC: Sehr häufig: Hypertonie, Ausschlag, Neutrophilenzahl verringert, Bilirubin im Blut erhöht, ALT erhöht, AST erhöht; **Häufig:** Frakturen, Gynökomastie. **Verschreibungspflichtig.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer AG. 51368 Leverkusen, Deutschland. **Stand:** FI/4.0, Februar 2023

1. Fachinformation NUBEQA®, Stand Februar 2023. 2. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2020;383(11):1040–1049. 3. Smith MR, et al. Eng J Med 2022;386(12):1132–1142.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel u. Medizinprodukte, Webseite: <http://www.bfarm.de>.

NUBEQA 300 mg Filmtabletten [Vor Verschreibung Fachinformation beachten.] **Zusammens.:** **Wirkstoff:** Jede Filmtablette enthält 300 mg Darolutamid. **Sonst. Bestandteile:** Tablette: Calciumhydrogenphosphat (E 341), Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470b), Povidon (E 1201), Filmüberzug: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol (E 1521), Titandioxid (E 171). **Anwendungsgeb.:** NUBEQA wird angew. zur Behandl. erwachsener Männer 1.) mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. 2.) mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie. **Gegenanz.:** Überempf., g. **Wirkstoff** od. einen der sonst. Bestandteile. **Warnhinw.** **Vorsichtsmaßn.:** Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Nebenwirkungen:** 1.) bei Pat. mit nmCRPC: Sehr häufig: Fatigue/ Erschöpfungszustände, Neutrophilenzahl verringert, Bilirubin im Blut erhöht, AST erhöht; **Häufig:** Ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Ausschlag, Schmerzen in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Frakturen. 2.) bei Pat. mit mHSPC: Sehr häufig: Hypertonie, Ausschlag, Neutrophilenzahl verringert, Bilirubin im Blut erhöht, ALT erhöht, AST erhöht; **Häufig:** Frakturen, Gynökomastie. **Verschreibungspflichtig.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer AG. 51368 Leverkusen, Deutschland. **Stand:** FI/4.0, Februar 2023



© 2023 Bayer. All rights reserved.
BAYER, the Bayer Cross and NUBEQA are registered trademarks of Bayer.
PP-NUB-DE-0527-1 09/23



Bei diversen Krebsarten können sich pathogene DNA-Alterationen im Blut als prognostische und prädiktive Marker eignen.

Foto: JuSun/gettyimages

Suche nach Mutationen lohnt sich

Mit gezielten Therapien haben Pankreaskarzinomerkrankte die Chance auf eine bessere Prognose

► Aus der Fachliteratur

KÖLN/LAKE SUCCESS. Pankreastumoren weisen teilweise Mutationen auf, für die es bei anderen Entitäten eine Auswahl von wirksamen Medikamenten gibt. Anhand von zwei Kasuistiken aus Deutschland und den USA demonstrierten Kolleg:innen, wie man dabei selbst in metastasierten Stadien lange Überlebenszeiten erreichen kann. Liegt eine Resistenz vor, können Sequenztherapien sehr attraktiv sein.

Ein Team um Dr. THERESA REUTTER, Uniklinik Köln, berichtete über eine Patientin, die 2017 im Alter von 55 Jahren die Diagnose Pankreaskarzinom mit Metastasen in Leber und Lymphknoten erhielt.¹ Sie wurde in mehreren Therapielinien – Fluorouracil/Irinotecan/Oxaliplatin, Gemcitabin/Erlotinib, liposomales Irinotecan/Fluorouracil sowie Gemcitabin/liposomales Paclitaxel – behandelt, bis sich der Zustand im August 2020 innerhalb von Wochen stark verschlechterte und die Kolleg:innen eine Progression feststellten.

Off-Label-Use von Crizotinib verbesserte die Symptome

Mittels Next Generation Sequencing hatten sie neben anderen Mutationen eine Fusion des ROS1- mit dem SLC4A4-Gen gefunden. Da für die Therapie des NSCLC mit ROS1-Rearrangements mehrere TKI zugelassen sind, wurde eine Off-Label-Behandlung mit Crizotinib begonnen, unter der sich binnen Tagen Symptome und Allgemeinzustand deutlich verbesserten.

Nach zwei Monaten war in Kernspin- und Computertomografie die gesamte Läsionslast um 43 % reduziert, was einer partiellen Remission entsprach.

Parallel war nach 67 Tagen das Genfusionsprodukt aus der Liquid Biopsy verschwunden und tauchte erst nach etwa zwölf Monaten im

Wirkung der HER2-Therapien ist wahrscheinlich

Das polypragmatische Vorgehen im zweiten Fall erschwerte eine Zuschreibung des Therapieerfolgs zu bestimmten Medikamenten. Die Wissenschaftler:innen erzeugten aber aus dem Tumorgewebe Organoide und entsprechende Experimente deuten auf eine Wirkung von HER2-gerichteten Therapien und der Vakzine hin. Bezüglich der Immuncheckpoint-Blockade steht ein abskopaler Effekt durch die zuvor gegebene Bestrahlung zur Diskussion, für den es beim kolorektalen und Pankreaskarzinom Hinweise gibt.

Kontext einer klinischen Progression wieder auf. Allerdings fand sich hier nun die Gatekeeper-Mutation p.L2026M, die eine Resistenz gegenüber Crizotinib vermittelt, sowie eine c-MYC-Amplifikation, deren klinische Bedeutung unklar ist. Auf Basis dieser Befunde stellten die Forschenden die Therapie auf Lorlatinib um, woraufhin sich wiederum Symptome und Tumorlast rasch reduzierten. Das pathogene Fusionsprodukt war im Blut wieder nicht mehr nachweisbar, und ein Jahr nach Beginn erhält die Patientin nach wie vor Lorlatinib.

Abseits vom NSCLC ist die Behandlung mit gegen ROS1-Mutationen gerichteten Substanzen noch experimentell, so die Autor:innen, aber der vorliegende Fall legt nahe, dass sich die Ergebnisse von der Lunge auf andere Tumorentitäten übertragen lassen. Der Nachweis pathogener Mutationen im Blut als prognostischer und möglicherweise sogar prädiktiver Faktor wird derzeit bei vielen Krebsarten untersucht; im Falle des Pankreaskarzinoms korreliert er mit dem krankheitsfreien Überleben, und das Wiederauftauchen nach zeitweiligem Verschwinden könnte einer radiologischen Progression vorausgehen.

Anti-ROS1-Behandlung ist noch experimentell

Der vorliegende Fall ist laut den Wissenschaftler:innen der erste, in dem sich eine Sequenztherapie mit gegen ROS1-Fusionen gerichteten Substanzen beim Adenokarzinom des Pankreas als wirksam erwiesen hat. Er unterstreicht die Bedeutung einer breiten molekularen Testung auch für Tumorentitäten, für die entsprechende Substanzen noch nicht formal etabliert sind.

58-Jährige mit Metastasen in Leber und Zwerchfell

In einer zweiten Kasuistik beschreiben Prof. Dr. Dr. DANIEL A. KING, Northwell Health Cancer Institute, Lake Success, und Kolleg:innen den Fall einer 58-jährigen Patientin.² Nach einem Anstieg der CA-125-Titer detektierten die Forschenden große Tumormassen in beiden Ovarien und im Pankreas sowie mindestens zwei Leberfiliae. Nach Hysterektomie, bilateraler Salpingo-Oophorektomie und infragastriker Omentektomie verblieben ein nicht-resezierbarer Tumor im distalen Pankreaskörper sowie Metastasen in Leber und Zwerchfell. Die Histologie der entfernten Geschwulste belegte die Herkunft aus einem Pankreaskarzinom. Im Rahmen einer Phase-1/2-Studie gingen unter Gemcitabin, proteingebundenem Paclitaxel und Indoximod, einem Inhibitor der Indolamin-2,3-Dioxygenase, die CA19-9-Titer zurück.

In einer neu aufgetretenen peritonealen Metastase war HER2 amplifiziert und überexprimiert, worauf im Rahmen des TAPUR*-Registers eine Behandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab begonnen wurde. Steigende CA19-9-Werte bei ansonsten stabiler Erkrankung führten zur Zugabe einer experimentellen, personalisierten Tumorstoffe.

Da sich der Pankreaskrebs intervallartig vergrößerte und zwei kleine Lungenmetastasen langsam wuchsen, empfahl ein Tumorboard die stereotaktische Radiotherapie der oligometastatischen Erkrankung sowie die nachfolgende Gabe von Ipilimumab (nach sechs Monaten abgesetzt) und Nivolumab.

CA19-9-Titer sanken in den Normbereich zurück, Tumor verschwand

Off label wurde schließlich noch Trastuzumab-Deruxtecan dazugegeben. Die CA19-9-Titer kehrten in den Normbereich zurück, und nach vier Monaten war in der Bildgebung kein Tumor mehr zu sehen. Die Patientin erhält nur noch die Vakzine und ist auch nach zwei Jahren kreisfrei und asymptomatisch.

Josef Gulden

* Targeted Agent and Profiling Utilization Registry

1. Reutter T et al. JCO Precision Oncol 2023; 7: e2200467; doi: 10.1200/PO.22.00467

2. King DA et al. JCO Precision Oncol 2023; 7: e2200489; doi: 10.1200/PO.21.00489

Inhibitorkombination bewirbt sich für weitere Erstlinie

Dabrafenib/Trametinib für die Behandlung BRAF-mutierter, pädiatrischer Gliome geeignet

► Aus der Fachliteratur

TORONTO. Eine BRAF^{V600E}-Mutation geht bei pädiatrischen Gliomen mit einem schlechteren Ansprechen auf die Standardchemotherapie einher. In vorausgegangenen Studien wirkte Dabrafenib gegen Rezidive dieser Tumoren. Deshalb erprobten Forschende um Prof. Dr. ERIC BOUFFET, Hospital for Sick Children, Toronto, die Kombination des BRAF-Inhibitors mit Trametinib nun in der Erstlinie.

Im Rahmen der Phase-2-Studie testeten die Wissenschaftler:innen Dabrafenib/Trametinib gegen Carboplatin/Vincristin. Sie randomisierten 110 Patient:innen mit pädiatrischen low-grade Gliomen, welche BRAF^{V600E}-Mutationen aufwiesen.

47 % in der Prüfgruppe und 11 % der Kontrolle sprachen auf ihre Erstlinientherapie an (Risk Ratio 4,31; p < 0,001). Einen klinischen Nutzen, wozu auch eine stabile Erkrankung für mindestens 24 Wochen zählte,

beobachteten die Verantwortlichen bei 86 % beziehungsweise 46 % der Behandelten. Das mediane PFS erwies sich mit Dabrafenib/Trametinib ebenfalls als signifikant länger (20,1 Monate vs. 7,4 Monate; HR 0,31; p < 0,001). 91 % blieben

Duale Enzymhemmung wirkt länger als Chemo

unter der Prüfmedikation für mindestens ein Jahr progressionsfrei, verglichen mit 74 % in der Kontrolle.

94 % derjenigen, die eine Chemotherapie erhielten, entwickelten Ereignisse vom Grad 3 oder höher. Unter der zielgerichteten Behandlung betraf dies nur 47 %. Dabrafenib/Trametinib verursachte als unerwünschte Effekte insbesondere Pyrexie (68 %, davon 8 % mindestens Grad 3), Kopfschmerzen (47 %) und Erbrechen (34 %).

Die Autor:innen resümieren, dass Dabrafenib/Trametinib bei BRAF-mutierten, pädiatrischen low-grade Gliomen eine höhere Ansprechrate sowie ein median längeres PFS erreicht. Dies galt für verschiedene histologische Subtypen. Auch hinsichtlich des Sicherheitsprofils sei der zielgerichtete Wirkstoff in der Erstlinie einer Chemotherapie überlegen.

Is

Boffet E et al. N Engl J Med 2023; 389: 1108-1120; doi: 10.1056/NEJMoa2303815

Frag doch den Chatbot

Was KI-gestützte Auskünfte bei häufigen Krebsdiagnosen taugen

► Aus der Fachliteratur

NEW YORK/SAN FRANCISCO. Auf oft gesuchte Fragen zu den fünf häufigsten Tumorentitäten antworten verfügbare KI-Sprachmodelle zutreffend. Jedoch könnten der knappe Umfang der Texte, fehlende Grafikelemente und das Sprachniveau das Verständnis für viele Laien erschweren.

Angesichts der steigenden Popularität KI-gestützter Sprachmodelle nutzen Laien diese immer öfter, um medizinische Informationen zu erfragen. Aber wie zuverlässig sind die Programme in Bezug auf häufige Krebserkrankungen? Wissenschaftler:innen um ALEXANDER PAN, SUNY Downstate Health Sciences University, New York, testeten die Antworten von vier Chatbots (ChatGPT Version 3.5, Perplexity, Chatsonic und Bing AI) zu folgenden Themen:¹

- Lungenkrebs
- Hautkrebs
- CRC
- Mammakarzinom
- Prostatakarzinom

Dabei gaben sie die fünf populärsten Google-Suchanfragen zu jeder Entität ein. Die Forschenden bewerteten Qualität, Verständlichkeit, Lesbarkeit und praktischen Nutzwert der erhaltenen Antworten.

Die totalen medianen DISCERN-Scores betragen 4–5, was einer hohen Qualität der gelieferten Auskünfte entspricht. Gemäß den NCCN-Leitlinien enthielten die KI-Resultate keine Fehlinformationen. Die PEMAT-Scores im Bereich Verständlichkeit lagen im mittleren Bereich (Gesamtmedian aller Modelle 66,7 %), während sie für die praktische Anwendbarkeit schlecht ausfielen (Median aller Modelle 20,0 %).

Quellenangaben als verlässlich beurteilt

Im Mittel waren die Antworten der verschiedenen Chatbots 91–146 Worte lang und auf Universitätsniveau formuliert. Mit Ausnahme von ChatGPT zitierten alle Programme Quellen, unter denen Nutzer:innen weitere Informationen finden könnten. Zu den häufigsten Referenzen zählten beispielsweise Internetauftritte der Mayo Clinic und der Amerikanischen Krebsgesellschaft, die die Autor:innen als verlässlich beurteilten.

Die Forschenden schlussfolgern, KI-basierte Sprachmodelle lieferten im Allgemeinen korrekte Auskünfte zu fünf häufigen Krebserkrankungen. Sie kritisieren allerdings, dass die Texte eine hohe Lesekompetenz voraussetzen und der praxisbezogene Nutzwert für Laien beschränkt bleibt. Außerdem fielen die Antworten kurz aus und die Autor:innen vermuten, dass sich viele Konzepte ohne Abbildungen nur schwer erklären lassen. Somit eignen sich Chatbots ihrer Ansicht nach als Hilfsmittel, aber eher nicht als primäre Quelle für medizinische Informationen.

Prof. Dr. Dr. ATUL J. BUTTE von der University of California in San Francisco erinnerte daran, dass ChatGPT in einer anderen Studie teilweise nicht-leitliniengerechte Therapien vorschlug und 12,5 % der Antworten als „Halluzinationen“ zu bewerten waren.² Der Kommentator verwies auf die Möglichkeit, spezialisierte KI für medizinische Informationen zu entwickeln. Das wahre Potenzial liege darin, die Modelle mit

Daten aus den besten Krebszentren zu trainieren und dieses Wissen mithilfe digitaler Anwendungen zu verbreiten. So könnten mehr Patient:innen von der Expertise profitieren, unabhängig von ihrem Wohnort oder sozioökonomischem Status.

1. Pan A et al. JAMA Oncol 2023; doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2947
2. Butte AJ. JAMA Oncol 2023; doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2867



Verwendete Messgrößen

Der DISCERN-Score wurde entwickelt, um die Qualität von schriftlichen Informationen über Behandlungsoptionen zu bewerten. Er liegt zwischen 1 (niedrig) und 5 (hoch).

Der PEMAT-Score dient ebenfalls dazu, Informationsmaterialien für Patient:innen zu beurteilen und untergliedert sich in zwei Teilbereiche (Verständlichkeit, praktische Umsetzbarkeit). Er nimmt jeweils Werte zwischen 0 % und 100 % an, wobei ein möglichst hohes Ergebnis erreicht werden sollte.



ZUGELASSEN BEI FORTGESCHRITTENEM CSCC# UND FORTGESCHRITTENEM BCC##,1

MÖGLICHKEITEN ERÖFFNEN

- LIBTAYO® – die **ERSTE und EINZIGE** zugelassene Immuntherapie für erwachsene Patient*innen mit:
 - fortgeschrittenem **CSCC#**,^{1,2}
 - fortgeschrittenem oder metastasiertem **BCC##** deren Erkrankung unter einer HHI-Therapie fortgeschritten ist oder die HHI nicht vertrugen.^{1,3}
- LIBTAYO® **überzeugt mit guter klinischer Wirksamkeit**.^{1,4}
 - 47,2 % Ansprechrate (ORR) beim fortgeschrittenen CSCC.⁴
 - 32 % Ansprechrate beim laBCC bzw. 24 % beim mBCC nach vorheriger HHI-Therapie.¹
- LIBTAYO® zeigte ein **ähnliches Nebenwirkungsprofil** wie andere PD-1-Inhibitoren – unabhängig vom Alter der Patient*innen.^{1,3,5}

LIBTAYO® ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (CSCC), die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.¹ ## LIBTAYO® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC oder mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.¹ § LIBTAYO® ist die erste und einzige von der EMA zugelassene Therapie des fortgeschrittenen CSCC.

1. Fachinformation LIBTAYO® (Cemiplimab), Stand Juni 2023. 2. Stratigos et al., Eur J Cancer, 128:83–102, 2020. 3. Stratigos et al., Lancet Oncol, 22(6):848–857, 2021. 4. Migden MR et al., präsentiert auf dem European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022, Paris, 9–13. September 2022 (Datenschnitt: 01.03.2022). 5. Migden et al., N Engl J Med, 379(4):341–351, 2018.

BCC = Basalzellkarzinom; CSCC = kutanes Plattenepithelkarzinom; HHI = Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC = metastasiertes Basalzellkarzinom; ORR = objektive Ansprechrate; PD-1 = Programmed cell death protein 1.

Libtayo 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: Cemiplimab. **Zusammens.**: Arzneil. wirts. Bestand.: 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. Bestand.**: Histidin, Histidindihydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Prolin, Polysorbitat 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 ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen 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 ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen 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 platinbasierter Chemotherapie. **Gegenanz.**: Überempfindlichk. geg. d. Wirkst. od. sonst. Bestand. **Nebenw. Cemiplimab als Monotherapie:** Infektionen und para. Erkr.: Sehr häufig; Infektio. obere Atemwege; Häufig: Harnwegsinf. Erkr. des Blutes/Lymphsystem: Sehr häufig; Anämie; Nicht bek.: Hämophagozyt. Lymphohistiolytose. **Immunsys.:** Häufig: Reaktion im Zusammenh. m. einer Infusion; Gelegentl.: Thrombozytopenie, Sjögren-Syndrom; Nicht bek.: Abstoßung e. soliden Organtransplantats. **Endokrine Erkr.:** Häufig: Hypothyreose, Hyperthyroidismus; Gelegentl.: Nebenniereninsuff., Thyroiditis, Hypophysitis; Selten: Diabetes mellitus Typ 1. **Nerven:** Häufig: Kopfschmerzen, periph. Neuropathie; Selten: Meningitis, Enzephalitis, Myasthenia gravis, paraneopl. Enzephalomyelitis, chron. entzündl. demyelinisierende Polyradikuloneuropathie. **Augen:** Gelegentl.: Keratitis. **Herz:** Gelegentl.: Myokarditis, Perikarditis; **Gefäßerkr.:** Häufig: Hypertonie. **Stoffwechsel-/Ernährungsstör.:** Sehr häufig: Appetit vermindert. **Atemw./Brust-/Mediast.:** Sehr häufig: Husten; Häufig: Pneumonitis, Dyspnoe. **GIT:** 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/Bindgew./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:** Erkr. des Blutes/Lymphsystem: Sehr häufig: Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie. **Immunsys.:** Gelegentl.: Reaktion im Zusammenh. m. einer Infusion. **Endokrine Erkr.:** 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. **GIT:** Sehr häufig: Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen; Häufig: Kolitis. **Psych. Erkr.:** Sehr häufig: Schlaflosigkeit. **Haut/Unterhautgewebe:** Sehr häufig: Ausschlag, Alopezie; Häufig: Pruritus. **Skelett/Bindgew./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.** MAT-DE-2103014 V6.0 09/2023
 Stand: Juni 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.

Sanofi und Regeneron arbeiten gemeinsam an einem globalen Produktentwicklungsprogramm und an der Vermarktung von LIBTAYO®.
 © 2023 Regeneron Pharmaceuticals, Inc., and Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Lützowstraße 107, 10785 Berlin, Telefon 0800 0436996, www.sanofi.de. All rights reserved.




Foto: Galeanu Mihal/gettyimages

Wann AML-Patient:innen in erster CR transplantieren?

Entscheidung für oder gegen eine alloHSCT hängt von vielen Faktoren ab

► Aus der Fachliteratur

NEW YORK. Die Abwägung zwischen zu erwartender Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und behandlungsbedingter Mortalität beeinflusst auch heute noch wesentlich die Entscheidungsfindung, wann AML-Erkrankte einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden. Aber auch weitere Überlegungen wie die MRD sowie Molekular- und Zytogenetik spielen eine Rolle. Ein Überblick.

Die allogene Stammzelltransplantation war bei der akuten myeloischen Leukämie ganz ursprünglich als letzte verzweifelte Maßnahme in ansonsten aussichtslosen Fällen eingeführt worden. Mit Entdeckung des Graft-versus-Leukemia-Effekts rückte die alloHSCT in der ersten Komplettremission (CR1) als die potenteste antileukämische Therapie vor – mit Ausnahme der akuten Promyelozyten-Leukämie. Wichtigste Kontraindikation ist weiterhin die Toxizität des Verfahrens, die zu erheblicher Morbidität und Mortalität führen kann. In ihrem aktuellen Review beschreiben Kolleg:innen um Dr. SUSAN DEWOLF, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, welche Faktoren die Entscheidung für oder gegen eine alloHSCT beeinflussen.

► Minimale Resterkrankung

Das AML-Rezidivrisiko hängt stark davon ab, ob vor der Transplantation noch eine MRD nachweisbar ist. Diese lässt sich dank Molekulargenetik und Immunphänotypisierung inzwischen hochempfindlich messen. In den vergangenen zehn Jahren fanden Forschende heraus, dass ein positiver MRD-Nachweis vor der Transplantation das anschließende Rezidivrisiko erhöht und die Überlebenswahrscheinlichkeit reduziert.

Allerdings werden diese Auswirkungen durch andere Faktoren, vor allem durch Zyto- bzw. Molekulargenetik der Erkrankung moduliert: Zum einen haben Personen mit NPM1-, IDH- oder KRAS-Muta-

tionen bessere Aussichten auf eine MRD-negative CR1 als etwa solche mit RUNX1-, SF3B1- oder TP53-Mutationen. Zum anderen ist etwa ein Viertel aller Patient:innen mit detektierbarer MRD vor Transplantation trotzdem nach drei Jahren noch am Leben. Darüber hinaus könnten Faktoren wie die Art des Konditionierungsprotokolls und des Spenders sowie Erhaltungsstrategien nach Transplantation das Rückfallrisiko beeinflussen.

► Zyto- und Molekulargenetik

Das Rezidivrisiko nach allo-SCT hängt darüber hinaus von der genetischen Risikokategorie ab, in die sich die jeweilige Erkrankung einordnen lässt. Betroffene mit intermediärem oder hohem genetischem Risiko profitieren von der Transplantation in CR1; aber auch hier gibt es Details, die von den allgemeinen Empfehlungen abweichen.

NPM1-Mutationen

NPM1-Mutationen gelten zwar als Niedrigisikomerkmal, bei dem man auf eine Transplantation verzichten kann. Treten sie aber zusammen mit anderen Veränderungen, etwa FLT3-ITD-Mutationen oder zytogenetischen Hochrisiko-Anomalien, auf, ist eine Transplantation zu emp-

Nutzen der HSCT bei ungünstiger genetischer Prognose fraglich

Die letzte Option ist die allogene Stammzelltransplantation zur Behandlung der AML schon seit Jahren nicht mehr.

Foto: Science Photo Library/Gschmeissner, Steve

fehlen. Das gilt nicht für das gleichzeitige Vorkommen von NPM1- und DNMT3A-Mutationen.

CBF- und CEBPA-Alterationen

Etwa 15 % aller AML-Erkrankungen sind durch Aberrationen im Core-Binding-Factor (CBF) charakterisiert, die generell eine gute Prognose haben und gegen eine alloSCT sprechen. Ausnahmen werden auch hier durch Ko-Mutationen definiert: So würden die Autor:innen Betroffene transplantieren, die neben CBF-Mutationen einen ungünstigen Karyotyp, eine FLT-ITD- oder eine ungünstige KIT-Mutation aufweisen. Ausgenommen ist die CBF-Alteration inv(16) in Kombination mit einer Trisomie 22. Auch Patient:innen mit biallelischen CEBPA-Mutationen sollten nachzeitigem Stand nicht transplantiert werden.

Weitere Alterationen

Bei ungünstiger genetischer Prognose ist ein Nutzen der alloHSCT zwar nach bisherigem Wissen fraglich, angesichts des Fehlens von Alterna-

tiven werden sie aber in aller Regel dennoch transplantiert.

Es gibt Ausnahmen: TP53-Mutationen etwa gelten als besonders ungünstig. Eine retrospektive Übersicht kommt aber zu dem Schluss, dass eine Subgruppe ohne komplexen Karyotyp oder Deletion 17p nach Transplantation so gut abschneidet wie Patient:innen ohne TP53-Mutation. Möglicherweise ist die TP53-Mutation selbst prognostisch gar nicht so ungünstig, sondern nur ein Surrogatmarker etwa für einen komplexen Karyotyp, einen biallelischen Verlust der TP53-Aktivität oder einen monosomalen Karyotyp.

Nach dem derzeitigen Stand des Wissens, so die Autor:innen, würden sie jede Person mit ungünstiger Zytogenetik, die eine CR1 erreicht hat, zur Transplantation vorschlagen, da das Rezidivrisiko hoch ist und einige ein beachtliches krankheitsfreies Überleben erreichen können.

► Neue Therapien

Die Einführung neuer, zielgerichteter Medikamente in den vergange-

Fazit

Generell gilt, so die Autor:innen, dass man transplantieren sollte, wenn dadurch eine Hoffnung auf Heilung besteht, und dass man darauf verzichten sollte, wenn eine Heilung ohne Transplantation möglich erscheint.

nen Jahren hat bislang die Indikation zur allogenen Transplantation nicht sehr stark beeinflusst. Das gilt für FLT3-Inhibitoren wie Midostaurin ebenso wie für das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Gemtuzumab-Ozogamicin. Die bislang vielversprechendste Option ist der Einsatz des BCL2-Inhibitors Venetoclax in Kombination mit hypomethylierenden Substanzen oder niedrig dosiertem Cytarabin. Die Fähigkeit dieser Therapie, auch bei Patient:innen mit hohem Risiko MRD-negative Komplettremissionen zu induzieren, dürfte die Aussichten einer alloHCT verbessern, auch wenn es dazu bislang keine Langzeitdaten gibt. Die Entscheidung zur Transplantation dürfte bis auf Weiteres auch hier von der Zyto- bzw. Molekulargenetik abhängig gemacht werden. *Josef Gulden*

DeWolf S et al. J Clin Oncol 2023; doi: 10.1200/JCO.22.02868

Aminosäurekonzentration drastisch erhöht

Arginin treibt onkogene Stoffwechselveränderungen beim hepatozellulären Karzinom voran

► Pressemitteilung – Universität Basel

BASEL. Arginin spielt eine zentrale Rolle im Stoffwechsel von Leberkrebszellen, so Wissenschaftler:innen um Prof. Dr. MICHAEL N. HALL vom Biozentrum der Universität Basel. Sie fanden in HCC-Proben von Mäusen und Patient:innen deutlich erhöhte Konzentrationen der Aminosäure. Dabei haben die Zellen sowohl mehr Arginin aufgenommen als auch den Umsatz gedrosselt.

„Die großen Mengen braucht es für das Tumorwachstum, unabhän-

gig von der Rolle, die Arginin bei der Proteinherstellung spielt“, zeigt Dr. DIRK MOSSMANN, Erstautor der Publikation, auf. Eine argininreduzierte Diät senkte im Mausmodell die Tumormast.

Über seine Bindung an den Transkriptionsregulator RBM39* beeinflusst das Molekül eine Vielzahl von metabolischen Prozessen, beispielsweise den Glukose-, Nukleotid- und Fettsäurestoffwechsel. Diese Reprogrammierung fördert das Wachstum der HCC-Zellen, welche in einen em-

bryonalen Zustand zurückversetzt werden. Eine positive Rückkopplungsschleife begünstigt wiederum die Akkumulation von noch mehr Arginin.

Arginin-Hunger stört die Funktion der T-Lymphozyten

Auch in anderer Hinsicht profitierten die Tumorzellen: Aktivierung, Proliferation und das Überleben von T-Lymphozyten hängen ebenfalls von Arginin ab. Entzieht HCC-Gewebe der Umgebung die-

sen Botenstoff, könnte das die Anti-Tumor-Immunantwort ausbremsen.

Die Forschenden raten, sich bei der Entwicklung von Therapien auf krebspezifische Arginin-Bindungsfaktoren zu konzentrieren, statt die Werte der Aminosäure selbst zu senken. In ihren Untersuchungen setzten sie beispielsweise Indisulam erfolgreich bei Versuchstieren und Organoiden ein. Der Wirkstoff induziert einen proteasomalen Abbau von RBM39, was die charakteristischen Stoffwechselveränderungen

verhindert. „Und wir können die Nebenwirkungen, die mit verringerten Arginin-Spiegeln einhergehen, vermeiden, wie etwa eine beeinträchtigte Funktion der Immunzellen“, ergänzt Dr. Mossmann. Unabhängig davon eignen sich erhöhte Konzentrationen der Aminosäure möglicherweise zukünftig zur HCC-Früherkennung. *Is*

*RNA-binding motif protein 39

Mossmann D et al. Cell 2023; doi: 10.1016/j.cell.2023.09.011

Ohren auf – **Onkologie** an im Podcast für Mediziner:innen

**NEUE
FOLGEN!**



**Neues zu Diagnostik & Therapie,
aktuelle Kongresse und das gewisse Etwas
mehr zum Thema „Krebs“ für die Praxis**

Jetzt Reinhören & abonnieren:



[qr.medical-tribune.de/
o-ton-onkologie4](https://qr.medical-tribune.de/o-ton-onkologie4)

MedTriX Group
we care for media solutions

Vom Wert und Preis der Synergien

Camrelizumab/Rivoceranib ist wirksamer und toxischer als Sorafenib in der HCC-Erstlinie

► Aus der Fachliteratur

NANJING/LONDON. Erstmals gelang es Forschenden, mit der Kombination CPI/TKI in der Erstlinie des hepatozellulären Karzinoms das Überleben gegenüber einer alleinigen Antiangiogenese zu verbessern. Es gab aber auch Kritikpunkte.

Checkpoint-Inhibitoren plus Tyrosinkinase-Hemmer verlängern gegenüber einer alleinigen antiangiogenen Therapie das Überleben von Erkrankten mit verschiedenen soliden Tumoren – das galt bisher aber nicht für das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Kolleg:innen um Prof. Dr. SHUKUI QIN, Cancer Centre of Jinling Hospital, Nanjing, prüften in der globalen Phase-3-Studie CARES-310 die Kombination aus dem PD1-Antikörper Camrelizumab und dem VEGFR2-Hemmer Rivoceranib.¹ In China sind beide Substanzen bereits als Monotherapie in der Zweitlinie für Patient:innen mit fortgeschrittenem HCC zugelassen.

543 Erkrankte mit zuvor unbehandeltem, nicht-resezierbarem oder metastasiertem HCC wurden 1:1 randomisiert zu 200 mg Camrelizumab intravenös alle zwei Wochen plus einmal täglich 250 mg Rivoceranib oral oder zweimal täglich 400 mg Sorafenib oral. Nach einem medianen Follow-up von 7,8 Monaten erreichte die Studie einen primären Endpunkt: Das mediane PFS verbesserte sich signifikant auf 5,6 Monate unter der Kombination vs. 3,7 Monate unter Sorafenib (HR 0,52; 95%-KI 0,41–0,65; $p < 0,0001$). Das PFS

nach einem Jahr betrug 29,8 % vs. 12,4 %. Alle zuvor definierten und Post-hoc-Subgruppen profitierten diesbezüglich von dem Duo.

Die Interimsanalyse für das OS wurde nach median 14,5 Monaten durchgeführt. Mit median 22,1 Monaten vs. 15,2 Monate lebten die Patient:innen im Prüfarm signifikant länger als in der Kontrolle (HR 0,62; 95%-KI 0,49–0,80; $p < 0,0001$). Die Verantwortlichen beobachteten den Überlebensvorteil in den meisten zuvor definierten Subgruppen. In Bezug auf therapiebedingte Neben-

wirkungen vom Grad 3/4 kam es unter Camrelizumab/Rivoceranib vs. Sorafenib am häufigsten zu Bluthochdruck (38 % vs. 15 %), Hand-Fuß-Syndrom (12 % vs. 15 %) sowie erhöhter Aspartat- (17 % vs. 5 %) und Alanin-Aminotransferase (13 % vs. 3 %). 24 % statt 6 % der Teilnehmenden erlitten schwere behandlungsbedingte Komplikationen.

Teilnehmende mehrheitlich asiatischer Herkunft

Wie Kolleg:innen um Dr. DAVID J. PINATO, Imperial College London, in ihrem Editorial schreiben, waren 83 % der Patient:innen asiatischer Herkunft.² Das bedinge eine mehr als 85%ige Prävalenz einer virusbezogenen chronischen Lebererkrankung (hauptsächlich nach einer Hepatitis-B-Infektion) unter den Teilnehmenden. In endemischen Gebieten wie Asien seien Hepatitis-B-Träger:innen zum Zeitpunkt der HCC-Diagnose oftmals jünger, weshalb sie weniger Komorbiditäten und seltener eine Zirrhose aufwiesen als Personen, die aufgrund anderer Ursachen eine chronische Lebererkrankung entwickeln. Und: Bei Hepatitis-B-Träger:innen, die mit hocheffektiven antiviralen Therapien behandelt werden, bleibe die Leberfunktion häufig erhalten. Das könne zumindest teilweise das verbesserte Ergebnis in dieser Subgruppe erklären, das in mehreren Immuntherapiestudien beobachtet wurde, so die Forschenden.

Man müsse auch bedenken, dass sich eine nicht-alkoholische Fettleber zurzeit zum Hauptrisikofak-

tor für HCC entwickle und dass in der Studie das Spektrum der Erkrankung ungleich abgedeckt worden sei. Zudem hatte Sorafenib, ein veralteter Standard, als Vergleichssubstanz gedient. Dementsprechend müsse man den Überlebensbenefit, auch angesichts der therapiebedingten Toxizität, vorsichtig bewerten. Immerhin hätten 47 % der Patient:innen eine Dosisreduktion benötigt und 24 % mussten die Behandlung mit mindestens einer Substanz komplett abbrechen.

Überlebensvorteil in den meisten vordefinierten Subgruppen beobachtet

Darüber hinaus kam es unter Camrelizumab/Rivoceranib median schneller zu einer Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus als unter Sorafenib (11,2 Monate vs. nicht erreicht). Die synergistischen Effekte einer CPI/TKI-Kombination werden möglicherweise durch eine therapiebedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität erkauft, meinen die Kommentator:innen. Es blieben noch viele Fragen zu klären: Unter anderem, welche Toxizität für einen Überlebensvorteil als akzeptabel gilt und ob man möglicherweise bei bestimmten Personen die Therapie eskalieren oder deeskalieren könne.

Dr. Miriam Sonnet

1. Qin S et al. Lancet 2023; doi: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3

2. Pinato DJ et al. Lancet 2023; doi: 10.1016/S0140-6736(23)01297-7



Gefärbte elektronenmikroskopische Aufnahme einer HCC-Zelle.

Foto: Science Photo Library/Gschmeissner, Steve

Fazit der Studienautor:innen

Dies sei die erste Phase-3-Studie, in der ein signifikanter PFS- und OS-Vorteil für die Kombination aus einem PD-(L)1-Antikörper und einem oralen Small-Molecule-TKI gegenüber einem Standard-TKI in der Erstlinie des nicht-resektablen HCC erzielt wurde. Das mediane OS von 22,1 Monaten sei bisher das längste unter einer systemischen Therapie in dieser Indikation. Camrelizumab/Rivoceranib stelle damit möglicherweise eine neue und effektive Erstlinienoption für Erkrankte mit nicht-resezierbarem HCC dar.

INFOBOX • Brustkrebs

Einladung zur Expertenrunde Brustkrebs

Neue Perspektiven in Prävention, Diagnose, Therapie und Versorgung

Noch immer sterben rund 18.000 Frauen pro Jahr an einem Mammakarzinom. Bei der Expertenrunde Brustkrebs am 15. November 2023 wird mit namhaften Expert:innen diskutiert, wie sich diese Situation verbessern lässt. Nehmen auch Sie an der kostenlosen Hybrid-Veranstaltung teil.

Wie kann die Prävention von Brustkrebs verbessert werden? Wie lassen sich die Früherkennung und Präzisionsdiagnostik optimieren? Wie können Patientinnen besser eingebunden werden? Welche maßgeschneiderten Ansätze gibt es für eine verbesserte Therapie? Und nicht zuletzt: Wie kann intelligente Digitalisierung die Versorgung voranbringen?

All diese Fragen stehen im Mittelpunkt des Brustkrebs-Workshops, bei

Expertenrunde Brustkrebs: Neue Perspektiven in Prävention, Diagnose, Therapie und Versorgung
Wann: Mittwoch, 15.11.2023
Wo: Berlin

Die Anmeldung und alle Informationen zur Veranstaltung finden Sie unter:
[medical-tribune.de/Expertenrunde-Brustkrebs](https://www.medical-tribune.de/Expertenrunde-Brustkrebs)

dem führende Expert:innen zusammenkommen, um Impulse und Anregungen zur weiteren Optimierung der aktuellen Situation zu liefern. Die wissenschaftliche Lei-

tung des Workshops haben Professor Dr. Nadia Harbeck von der LMU München und Professor Dr. Rita Schmutzler von der Uniklinik Köln.

Der kostenlose Workshop wird durchgeführt in Zusammenarbeit mit Vision Zero e.V., dem Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. und dem BNHO, Berufsverband der Niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Deutschland e.V., und freundlich unterstützt von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH und der AstraZeneca GmbH. Veranstalter ist die MedTriX GmbH. Die Veranstaltung am 15. November 2023 von 16:30 bis 19:30 Uhr ist kostenlos. Veranstaltungsort ist das AXICA

Kongress- und Tagungszentrum in Berlin, auch eine Online-Teilnahme ist möglich.



MRT bewährt sich

Weniger vergebliche Prostatabiopsien und mehr hochgradige Tumoren

► Aus der Fachliteratur

EKSJÖ. Wenn sie die Entscheidung zur Prostatabiopsie von einer MRT abhängig machen, detektierten Ärzt:innen in Studien mehr Tumoren ab Gleason-Score 7 aufwärts, aber weniger geringgradige Karzinome. Wissenschaftler:innen um Dr. DAVID ROBINSON vom Högländsjukhuset in Eksjö, Schweden, untersuchten nun, ob dies auch für die klinische Praxis gilt.

Sie beurteilten retrospektiv für 23.802 Personen, wie sich die Biopsierate und die histologischen Endbefunde entwickelten, nachdem die nicht-invasive Bildgebung 2018 in die schwedischen Leitlinien einging.

Seit sich dort die Praxis etablierte, bei erhöhten PSA-Werten erst eine MRT durchzuführen, sank die Rate der Biopsien (OR 0,84; 95%-KI 0,72–0,97). Der Prozentsatz der entnommenen Gewebeproben, der negativ aus-

fiel, verringerte sich von 28 % auf 7 % (OR 0,70; 95%-KI 0,54–0,90). Die Ärzt:innen entdeckten seltener Prostatakarzinome mit Gleason-Score 6 (OR 0,47; 95%-KI 0,33–0,64), aber häufiger mit einem Score von 7 oder höher (OR 1,24; 95%-KI 1,02–1,50). Der Anteil von Gleason-6-Tumoren an den Biopsien sank von 24 % auf 6 %, während höhergradige Neoplasien am Ende 86 % statt 49 % ausmachten.

Die Verantwortlichen fühlen sich bestärkt, bei PSA-Werten zwischen 3 und 20 ng/ml zunächst eine MRT anzubieten, um unnötige Biopsien zu vermeiden. Die Beobachtungen aus dem klinischen Alltag bestätigen ihrer Ansicht nach die Ergebnisse einiger randomisierter, kontrollierter Studien. Sie müssten allerdings in größerem Umfang repliziert werden.

Robinson D et al. JAMA Netw Open 2023; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.30233

„Tägliches Leiten und An-die-Hand-Nehmen entlastet Praxen und Ambulanzen“

So können digitale Gesundheitsanwendungen Medizinerinnen und Mediziner unterstützen

► Interview

HAMBURG. Seit fast drei Jahren können digitale Gesundheitsanwendungen verordnet werden. Aber lohnt sich das wirklich – sowohl für Arzt bzw. Ärztin als auch für Patient:innen? Und wie häufig wird es schon gemacht? Prof. Dr. Pia Wülfing, die selbst solch eine DiGA entwickelt hat, gibt Einblicke.

Was genau ist eine DiGA?

Prof. Dr. Pia Wülfing: DiGA steht für digitale Gesundheitsanwendung und wird landläufig als „App auf Rezept“ bezeichnet. Es handelt sich um Medizinprodukte bzw. technische Anwendungen, die eben digital sind. Sie sollen die Versorgung von Patient:innen verbessern, sind aber immer als Zusatz zu sehen.

Das Besondere an den DiGA ist, dass die Kosten – im Gegensatz zu gewöhnlichen Lifestyle- oder Gesundheits-Apps – von allen gesetzlichen und den meisten privaten Krankenkassen vollständig übernommen werden.

Welche Voraussetzungen müssen erfüllt sein, damit eine „einfache App“ als DiGA zertifiziert wird?

Prof. Wülfing: Grundvoraussetzung ist ein CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt. Zudem müssen Datenschutz- und -sicherheitsbedingungen erfüllt sein. Auch Barrierefreiheit und Robustheit gelten als wichtige Faktoren. Und natürlich muss auch die hohe Qualität der medizinischen Inhalte nachgewiesen werden. Den größten Aufwand stellen die randomisiert-kontrollierten klinischen Studien dar. Geprüft und zugelassen werden die DiGA übrigens vom BfArM. Dementsprechend ist sichergestellt, dass sie allesamt einen medizinischen Zusatznutzen aufweisen.

Was sollte man als Ärztin bzw. Arzt über diese Anwendungen wissen?

Prof. Wülfing: Erstens einmal, dass sie budgetneutral zu verordnen sind. Für die Kolleg:innen in der Niederlassung ist das wichtig zu wissen. Außerdem können alle Mediziner:innen eine DiGA verschreiben, egal ob niedergelassen oder in der Klinik. Wenn die Kliniken nicht an der ASV teilnehmen, kein MVZ sind und keine Spezialambulanz haben, können sie über das Entlassmanagement agieren. Selbst Rehakliniken und Psychotherapeut:innen haben die Möglichkeit, zu verordnen. Falls keine Kassenrezepte vorhanden sind, kann man sich auch direkt an die DiGA-Hersteller wenden oder die Patient:innen an die Krankenkasse verweisen. Sobald diesen eine ge-

IM INTERVIEW



Prof. Dr. Pia Wülfing

*PINK gegen Brustkrebs GmbH,
Hamburg*

Foto: Martin Zitzlaff

sicherte Diagnose vorliegt, können sie auch ohne Rezept eine Kostenübernahme für die DiGA genehmigen. Zudem möchte ich betonen, dass durch die Nutzung einer DiGA keine zusätzliche Arbeit für die Ärzt:innen anfällt. Ich glaube, das ist noch ein verbreiteter Mythos.

Im DiGA-Verzeichnis des BfArM sind bisher nur zwei Anwendungen in der Onkologie gelistet – beide für das Mammakarzinom. Ist in nächster Zeit mit weiteren onkologischen DiGA zu rechnen?

Prof. Wülfing: Das ist schwer zu sagen. Es gibt natürlich nicht nur entwicklerische, sondern auch viele regulatorische und bürokratische Hürden, die es zu überwinden gilt. Dazu zählen die bereits genannten Punkte, z.B. zur Datensicherheit. Für die Zulassungsstudien gibt es übrigens eine limitierte Zeitschiene von einem Jahr. Anders als wir es in der Onkologie gewöhnt sind, zählt deshalb nicht der primäre Endpunkt „Überleben“. Es kommt eher auf Surrogatparameter wie psychische Belastung an.

Ein weiterer möglicher Grund, warum man in der Onkologie nur wenige DiGA-Beispiele findet, sind die relativ kleinen Inzidenzen in den verschiedenen Indikationen. Eine App ist fortlaufend kostenintensiv in Entwicklung und Aktualisierung. Wenn man bedenkt, dass niemals alle Betroffenen die Anwendung nutzen werden, ist es in vielen Fällen vermutlich wirtschaftlich unsinnig, in die Anwendung zu investieren.

Es ist ja so: Man kann nicht alle Patient:innen über einen Kamm scheren und z.B. „PINK! Coach“ auch Personen mit Prostatakrebs eins zu eins anbieten. Das bedeutet, man



Fragen, die im Alltag von (onkologischen) Patient:innen auftreten, können häufig mithilfe einer DiGA beantwortet werden.

Foto: deagreed – stock.adobe.com

Nutzer:innen zufriedener als bei gewöhnlichen Gesundheits-Apps

DiGA werden offenbar positiver empfunden als nicht-zertifizierte Gesundheits-Apps. Das ist das Ergebnis einer kürzlich publizierten Erhebung. Verglichen wurden 15 DiGA und 50 nicht zu verschreibende Gesundheits-Apps. Bei der üblichen Sternchenvergabe im App Store schnitten die digitalen Gesundheitsanwendungen mit 3,82 vs. 3,77 (Android) bzw. 3,78 vs. 3,53 (iOS) besser ab als andere Gesundheits-Apps ($p < 0,01$). Weniger zufrieden waren die DiGA-Nutzer:innen z.B. im Zusammenhang mit Softwarefehlern und der schwerfälligeren Registrierung.

Vor allem drei Punkte wurden auf der positiven Seite vermerkt:

- Kundendienst vorhanden

- Personalisierte Inhalte
- Einfache Nutzbarkeit

„Ich finde es spannend, dass die Nutzer:innen DiGA so positiv bewerten. Durch die regulatorischen Vorgaben können wir leider nicht immer alle Ideen umsetzen, da sie eventuell nicht DSGVO-konform sind oder Ähnliches. Deshalb freut es mich besonders, dass die Apps dennoch erfolgreich sind“, kommentiert Prof. Wülfing die Ergebnisse.

Uncovska M et al. NPJ Digit Med 2023; 6: 115; doi: 10.1038/s41746-023-00862-3

Den zitierten Artikel finden Sie unter:

bit.ly/DiGA-Zufriedenheit

bräuchte weitere klinische Studien, was die Kostenseite erhöht. Darüber hinaus werden die Betroffenen aus meiner Erfahrung eher unzufrieden, wenn die Angebote zu unspezifisch bleiben. Wenn man also in die Tiefe gehen will, macht jede neue Indikation einen neuen Aufwand. Dennoch denke ich, dass auch Patient:innen mit anderen onkologischen Diagnosen von demselben Konzept profitieren könnten, wie wir es bei „PINK!“ entwickelt haben.

Sind Ärzt:innen ausreichend informiert, um DiGA zu verschreiben?

Prof. Wülfing: Leider nein. Das Digitale-Versorgung-Gesetz, mit dem der Einsatz von DiGA eingeführt wurde, ist 2020 auf den Weg gebracht worden – also mitten in der COVID-19-Pandemie. Damals hatten alle Krankenhäuser, Praxen und Kliniken andere Sorgen, als sich um DiGA zu kümmern.

Ich nehme immer wieder eine Digitalisierungsmüdigkeit unter meinen Kolleg:innen wahr. Das finde ich auch in gewisser Weise verständlich, wenn man bedenkt, dass die bisher eingeführten Maßnahmen allesamt nicht reibungslos abgelaufen sind. Dazu zählen etwa die Telematik-Infrastruktur, die elektronische Patientenakte, das eRezept. In diesen Bereichen wurde es den Ärzt:innen nicht leicht gemacht.

Bei den DiGA sieht es meiner Meinung nach aber anders aus, weil die Mediziner:innen damit, wie bereits erwähnt, keine zusätzliche Arbeit erwartet. Viele dachten oder denken immer noch, dass mit Verschreibung einer DiGA zahlreiche Rückfragen und somit Mehraufwand auf sie zukommt. Das ist aber erfahrungsgemäß nicht so. Mir wird immer wieder gespiegelt, dass die Patient:innen durch die Nutzung der Apps mehr Sicherheit erlangen

und deutlich weniger Fragen in die Sprechstunde mitbringen, die nicht direkt die Therapie betreffen.

Welches Feedback bekommen Sie von den Anwender:innen?

Prof. Wülfing: Die von mir mitentwickelte App „PINK! Coach“ arbeitet mit personalisierten Tageszielen. Diese Tagesziele zu erreichen, gibt den Nutzer:innen Sicherheit und das Gefühl, dass sie alles getan haben, was sie selbst beitragen können. Meiner Erfahrung nach sind Brustkrebspatient:innen generell sehr informiert und interessiert, landen während ihrer eigenen Recherche aber häufig auch bei dubiosen Quellen. Durch die App liegen ihnen leitlinienkonforme Tipps vor, was die Betroffenen entlastet. Und dieses tägliche Leiten und An-die-Hand-Nehmen entlastet dann natürlich auch die Praxen und Ambulanzen.

Interview: Dr. Judith Besseling

Patient:innen erlangen mehr Sicherheit durch Nutzung der App

IDH1-Inhibitor zugelassen

AGILE-Studie bestätigt Ivosidenib gegen AML und CCA

► Pressekonferenz – Servier

MÜNCHEN. Ivosidenib ist eine neue Option für Personen mit IDH1-mutierter AML und IDH1-mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom. Das Gesamtüberleben verlängerte sich durch die Gabe des Hemmers in beiden Indikationen signifikant.

Ivosidenib (TIBSOVO®) stellt sowohl für Patient:innen mit IDH1-mutierter AML als auch für IDH1-mutiertes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom (CCA) eine hilfreiche Behandlungsoption dar, berichtete Prof. Dr. VOLKER HEINEMANN, Comprehensive Cancer Center in München. Mit der Zulassung von zielgerichteten Therapieoptionen gewinnt die molekulare Diagnostik in diesen beiden Indikationen ebenfalls an Bedeutung, gab der Experte zu bedenken.

Verlängertes ereignisfreies und Gesamtüberleben

Ivosidenib ist in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit

neu diagnostizierter AML und IDH1^{R132}-Mutation zugelassen, die sich für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht eignen. In der AGILE-Studie verlängerte sich das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo plus Azacitidin signifikant (HR 0,33; 95%-KI 0,16–0,69; p = 0,002 bzw. HR 0,42; 95%-KI 0,27–0,65; p < 0,0001). Ist der IDH1-Status positiv, sollte die Kombination aus Ivosidenib plus Azacitidin angesetzt werden, bekräftigte Prof. Heinemann.

Die häufigsten Nebenwirkungen vom mindestens Grad 3 umfassten u.a. Neutropenie sowie febrile Neutropenien. Blutungsereignisse und Infektionen waren die häufigsten nicht-hämatologischen Toxizitäten

über alle Schweregrade hinweg. Als Nebenwirkungen von besonderem Interesse erwähnte der Experte ein Differenzierungssyndrom (4 % Grad 3–4 in beiden Studienarmen) und verlängerte QTc-Intervalle (Grad 3–4: 10 % vs. 4 %).

Ebenfalls eine Möglichkeit für die Zweitlinie bei CCA

Die Substanz ist darüber hinaus zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA und IDH1^{R132}-Mutation, die zuvor bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben. Die Gabe des IDH-Inhibitors verdoppelte nach Cross-over Adjustierung das Gesamtüberleben von 5,1 Monate unter Placebo auf 10,3 Monate (HR 0,49; 95%-KI 0,34–0,70; p-Wert einseitig < 0,001). Nach 12 Monaten waren 22 % der Behandelten mit Ivosidenib ohne Krankheitsprogress, erklärte Prof. Heinemann. CW

Pressekonferenz anlässlich des Tibsovo®-Launches; Veranstalter: Servier



Ran ans Hochrisiko-DLBCL

Modifiziertes und neues Therapieregime in der ersten und zweiten Linie

► Symposium – Roche

FRANKFURT. Es besteht ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen für Hochrisiko-DLBCL-Patient:innen. Denn etwa 30–40 % der mit dem Standardregime R-CHOP Behandelten erleiden ein Rezidiv oder die Erkrankung wird refraktär (R/R DLBCL). Faktoren, die mit einem Hochrisiko-DLBCL assoziiert sind, umfassen zum Beispiel das Alter und höhere klinische Stadien, extranodale Beteiligung, IPI-Score von 3–5 sowie erhöhte LDH. Ein etablierter Therapieansatz ist R-CHOP plus Radiotherapie, er-

klärte die Hämatologin Dr. WENDY OSBORNE von den The Newcastle upon Tyne Hospitals.

„Es hat sich noch kein Standard etabliert“

In der doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-3-Studie POLARIX wurde als neuer Ansatz ein modifiziertes R-CHOP-Schema mit Polatuzumab-Vedotin (Pola-R-CHP) bei unbehandelten DLBCL-Patient:innen mit mittlerem oder hohem Risiko untersucht. Die Risiken für das Fortschreiten der Erkrankung, eines Rückfalls oder Tod konnte zwar reduziert werden, jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben nach drei Jahren (p = 0,73), schilderte Dr. Osborne. Pola-R-CHP ist eine mögliche Behandlungsoption in der Erstlinie für

fortgeschrittene Stadien, so das Fazit der Expertin.

Dr. Dr. MARTIN HUTCHINGS, Kopenhagen University Hospitals, betonte, dass die ideale Wahl in der Second-Line eine Strategie wäre, die ein tiefes und lang anhaltendes Ansprechen ermöglichen kann. Es habe sich aber noch kein Standardvorgehen etabliert. Als ein wichtiges Entscheidungskriterium nannte der Experte die Eignung für eine CART-Zell-Therapie. Erfreulich sei außerdem, dass mögliche Zweitlinienoptionen derzeit erforscht werden. Als vielversprechenden Ansatz nannte er beispielhaft bispezifische Antikörper wie Glofitamab (Columvi®). CW

Symposium „Diffuse large B-cell lymphoma treatment in the modern era: decision-making and practical management“ anlässlich des EHA-Kongresses 2023; Veranstalter: Roche

Runter mit der Toxizität

Acalabrutinib sogar für sehr alte Menschen mit CLL geeignet

► Pressegespräch – AstraZeneca

FRANKFURT. Für Acalabrutinib (Calquence®) liegen inzwischen Follow-up-Daten von bis zu fünf Jahren vor, die die Wirksamkeit bestätigen. Die Mehrheit der Betroffenen mit chronischer lymphatischer Leukämie, die in der Erstlinie den BTK-Inhibitor erhalten haben, wiesen auch fünf Jahre nach Therapiebeginn noch keinen Progress auf. Die Fünf-Jahres-Raten betragen 84 % mit Acalabrutinib + Obinutuzumab und 72 % mit alleinigem Acalabrutinib, berichtete Prof. Dr. BARBARA EICHHORST, Uniklinik Köln. Angesichts der langen Therapiedauer ist die langfristig gute Verträglichkeit des Medikaments von großer Bedeutung.

Direkter Vergleich fehlt zwischen Inhibitoren

Wie Dr. MANFRED WELSLAU vom MVZ am Klinikum Aschaffenburg-Alzenau ausführte, weisen BTK-Inhibitoren der zweiten Generation wie Acalabrutinib oder Zanabrutinib gegenüber Ibrutinib, einem Hemmer der ersten Generation, nachweislich ein reduziertes Toxizitätsprofil auf. Es fehlt jedoch ein direkter Vergleich zwischen den beiden Präparaten der zweiten Generation. Nach Auskunft von Prof. Eichhorst

wurden zu dieser Fragestellung kürzlich zwei Poster auf der Jahrestagung der European Hematology Association präsentiert: Demnach ergab ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich, dass „die Effektivität von Acalabrutinib und Zanabrutinib doch sehr vergleichbar erscheint“, so die Referentin.

Filmtablette kann parallel zu PPI genommen werden

Blutungen und Hypertonie traten seltener unter Acalabrutinib auf; dagegen wurde unter Zanabrutinib tendenziell seltener von Vorhofflimmern berichtet. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine ebenfalls auf dem EHA präsentierte Metaanalyse.

Seit März 2023 steht Acalabrutinib auch als Filmtablette zur Verfügung. Sie ist kleiner und einfacher zu schlucken als die Hartkapsel und kann zusammen mit Magensäure-reduzierenden Wirkstoffen, einschließlich Protonenpumpen-Inhibitoren, Antazida und H2-Rezeptor-Antagonisten eingenommen werden, berichtete Dr. Welslau.

Zudem deuten erste Zwischenergebnisse der FRAIL-Studie darauf hin, dass unter Acalabrutinib auch bei sehr alten und/oder gebrechlichen Erkrankten, die in klinischen Studien unterrepräsentiert sind, keine unerwarteten Sicherheitssignale auftraten, betonte Prof. Eichhorst. BE

Es kam seltener zu Blutungen und Hypertonie

Post-EHA-Pressegespräch „CLL-Therapie mit CALQUENCE® – die lebensverträgliche Entscheidung“; Veranstalter: AstraZeneca

Vier sind besser als drei

Warum das Multiple Myelom von Quadruplets mit CD38-Antikörpern profitiert

► Symposium – Sanofi

FRANKFURT. Viererkombinationen mit einem CD38-Antikörper haben inzwischen in der Induktionsbehandlung von transplantationsfähigen Patient:innen mit neu diagnostiziertem Multiple Myelom (NDMM) die Dreierkombinationen verdrängt. Eingesetzt werden Daratumumab und Isatuximab (SARCLISA®).

Die Ergebnisse der Phase-3-Studie ENDURANCE legen nahe, dass sich die Effektivität von Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason (KRd) und Bortezomib + Rd bei NDM nicht unterscheidet. In der Phase-2-Studie FORTE ergaben sich in der Gesamtpopulation unter KRd plus autologer Stammzelltransplantation vielversprechende PFS-Raten.

Isatuximab-KRd bei hohem Risiko geprüft

Forschende prüften darüber hinaus in der Phase-2-Studie GMMG-CONCEPT Isatuxi-

mab-KRd bei NDMM-Erkrankten mit hohem Risiko. „Diese Patient:innen haben eine deutlich schlechtere Prognose“, erinnerte Prof. Dr. KATJA WEISEL vom UKE Hamburg. Der primäre Endpunkt wurde erreicht: eine signifikante MRD-Negativitätsrate am Ende der Konsolidierung in der ersten Kohorte.

Optimale Dosierung von Carfilzomib unklar

Die optimale Dosierung von Carfilzomib ist dabei noch nicht eindeutig geklärt. Es steht auch die Frage im Raum, welcher Proteasom-Inhibitor (Carfilzomib oder Bortezomib) bei welchen Populationen präferiert werden sollte. anju

Symposium „Quad pro quo: Deciphering the Role of Anti-CD38-KRd Combinations in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)“ anlässlich der EHA-Jahrestagung 2023; Veranstalter: Sanofi

Risiko für Progress, Rezidiv oder Tod zwar reduziert, OS jedoch nicht erhöht

Bispezifischer Antikörper überzeugt in Drittlinie

Mosunetuzumab fürs stark vorbehandelte folliculäre Lymphom

► Symposium – Roche

LUGANO. Mosunetuzumab ist bisher als einziger bispezifischer Antikörper für die Drittlinie des folliculären Lymphoms zugelassen. In der zulassungsrelevanten Phase-2-Studie erreichten 60 % der Teilnehmenden ein komplettes Ansprechen.

Mehrere bispezifische Antikörper stehen zurzeit für die Therapie des rezidierten/refraktären folliculären Lymphoms auf dem Prüfstand – so auch Mosunetuzumab (Lunsumio®), berichtete Prof. Dr. Kai Hübner von der Uniklinik Köln. Die Zulassung basiert auf einer Phase 2-Studie, in die 90 Patient:innen mit folliculärem Lymphom Grad 1–3a eingeschlossen waren. Die Teilnehmenden hatten zuvor mindestens zwei Therapien (median 3) erhalten, darunter mindestens einen CD20-Antikörper und mindestens eine alkylierende Substanz. 21,1 % hatten sich bereits einer autologen Stammzelltrans-

plantation unterzogen. 68,9 % waren gegenüber der letzten Therapie refraktär, 53,3 % sogar doppelt refraktär.

Mediane Zeit bis zur nächsten Therapie nicht erreicht

Mosunetuzumab wurde alle drei Wochen i.v. verabreicht. Personen mit kompletter Remission (CR) erhielten acht Zyklen, diejenigen mit partieller Remission (PR) 17 Zyklen. Als primärer Endpunkt diente die CR-Rate, erläuterte der Referent.

Die Gesamtansprechrate betrug 80 %, darunter 60 % CR. 67 % bzw. 53 % der Erkrankten hatten auch nach 12 bzw. 24 Monaten ihr Ansprechen halten können. Median vergingen 1,4 Monate, bis die Betroffenen auf die Behandlung ansprachen. Die mediane Zeit bis zur ersten CR belief sich auf 3 Monate. Das mediane PFS bezifferte der Referent mit 24 Monaten. Die mediane Zeit bis zur nächsten Therapie wurde zum Zeitpunkt der Datenanalyse nicht erreicht, Gleiches galt für das mediane OS.

Von den 60 % der Teilnehmenden mit einer CR waren 54 % zum Ende der Therapie noch immer in CR. Ähnliches galt für PFS und OS: 67 % der Patient:innen, die zum EOT eine CR aufwiesen, waren 24 Monate später noch ohne Progress. Das Zwei-Jahres-OS in der Gruppe der Personen mit einer CR zum EOT betrug 100 %.

Das Sicherheitsprofil bezeichnete Prof. Hübner als „handhabbar“. Zwei Personen brachen die Studie ab. 44,4 % entwickelten ein Zytokinfreisetzungssyndrom, das aber oft nur Grad 1 oder 2 erreichte und meist früh auftrat. Dr. Miriam Sonnet Symposium „T-cell engaging bispecific antibodies in the management of relapsed/refractory follicular lymphoma“ im Rahmen der ICML-Konferenz 2023; Veranstalter: Roche



Hämoglobin bei PNH erhöhen

Danicopan als Add-on in Phase-3-Studie

► Symposium – Alexion

FRANKFURT. In der Phase-3-Studie ALPHA prüfen Forschende Wirksamkeit und Verträglichkeit von Danicopan als Add-On bei PNH mit extravaskulärer Hämolyse unter Eculizumab oder Ravulizumab. Wie Prof. Dr. Jong Wook Lee, Seoul St. Mary's Hospital, berichtete, wurden in einer Zwischenanalyse die Daten von 42 Personen unter Danicopan und 21 unter Placebo ausgewertet.

Unter zusätzlichem Faktor-D-Hemmer stieg bis zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo der Hämoglobinwert signifikant, mit ersten Verbesserungen in Woche 2. Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte, z.B. Transfusionshäufigkeit, Fatigue und Verbesserung der absoluten Retikulozytenzahl, war er signifikant überlegen. Danicopan erwies sich als gut verträglich. Am häufigsten kam es zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Arthralgie und Durchfall. sh

Symposium „Towards better characterization of haemolysis in PNH“ anlässlich der EHA-Jahrestagung 2023; Veranstalter: Alexion AstraZeneca Rare Disease



Dieses Foto zeigt Models

Gemeinsam mit unseren Patientinnen und Patienten streben wir danach, das Überleben bei einigen der aggressivsten Formen von Krebs zu verlängern – mit der Entwicklung und dem Vertrieb unserer innovativen Therapie, Tumor Treating Fields (TTFields).

Erfahren Sie mehr auf [novocure.de](https://www.novocure.de)

novocure®
patientforward

© 2023 Novocure GmbH. Alle Rechte vorbehalten. In der Europäischen Union ist Novocure eine eingetragene Marke der Novocure GmbH. DE-COMM-00011. September 2023.

KURZ & KNAPP

Beträchtlicher Zusatznutzen

► Pressemitteilung – Bayer

Erneut bestätigt der Gemeinsame Bundesausschuss einen beträchtlichen Zusatznutzen für Darolutamid (NUBEQA®) kombiniert mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie beim metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom. Der Pressemitteilung zufolge ist Darolutamid damit der einzige Androgen-Rezeptor-Inhibitor, der in dieser Indikation diese Bewertung erzielen konnte. Für nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakrebs mit hohem Metastasierungsrisiko wurde ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen ausgesprochen.

Künftig täglich nur noch eine Tablette

► Pressemitteilung – Janssen

Ab dem 15. November wird Apalutamid (Erleada®) in einer Dosierung von 240 mg pro Filmtablette verfügbar sein. Statt der früheren vier Tabletten (à 60 mg) reicht somit demnächst eine täglich aus. Die Zulassung besteht für metastasierte hormonsensitive Prostatatumoren plus Androgendeprivationstherapie und für nicht-metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinome mit hohem Risiko für Metastasen.

„Kosmos neuer Optionen“

NSCLC: Langzeitdaten untermauern Wirksamkeit der Immuntherapie

► Symposium – Bristol Myers Squibb

MÜNCHEN. Die Immuntherapie ist beim NSCLC langanhaltend wirksam. Das belegen Updates verschiedener Studien, unter anderem die Vier-Jahres-Daten von CheckMate 9LA mit Nivolumab + Ipilimumab.

Die Therapiemöglichkeiten in der thorakalen Onkologie entwickeln sich stetig weiter. „Beim NSCLC hat sich innerhalb von zehn Jahren ein ganzer Kosmos an neuen Behandlungsoptionen eröffnet“, sagte Prof. Dr. MARTIN RECK, LungenClinic Grosshansdorf. In der Erstlinie des metastasierten NSCLC ist das PD-L1-Expressionslevel wesentlich für die Therapie-selektion, sofern keine Treiber-
alteration vorliegt.

„Für die Kombination aus dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab und Chemotherapie hat die KEYNOTE-407-Studie Fünf-Jahres-Überlebensraten von ca. 20 % gezeigt für Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie und hoher und intermediärer PD-L1-Expression“, so Prof. Reck. „Nicht zufrieden sein könnten wir aber mit den

Langzeitergebnissen für die PD-L1-negativen Patient:innen“, kritisierte der Experte.

Vielversprechend scheint in dieser Situation die zusätzliche CTLA-4-Inhibition mit Ipilimumab, wie die Studie CheckMate 9LA nahelegt. Das auf dem ASCO-Kongress präsentierte Vier-Jahres-Update ergab für Nivolumab (OPDIVO®) +

Ipilimumab (YERVOY®) plus zwei Zyklen Chemotherapie im Vergleich zu vier Zyklen Standardchemotherapie einen langanhaltenden Überlebensvorteil für NSCLC-Erkrankte mit PD-L1 < 1 %. „Die Daten zeigen erstmals ein Plateau im Langzeitüberleben mit Raten von 23 % für das Vier-Jahres-Gesamtüberleben. Das ist ein tolles Ergebnis bei dieser prognostisch ungünstigen Patient:innengruppe“, betonte Prof. Reck.

Für Personen mit resezierbarem NSCLC in der neoadjuvanten Situation bestätigte das Drei-Jahres-Update der CheckMate-816-Studie für

Nivolumab plus Chemotherapie vs. alleinige Chemotherapie einen Benefit hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens (EFS), der Zeit bis zur Fernmetastasierung oder zum Tod und des EFS2 (EFS in der folgenden Therapielinie). „Für Patient:innen mit resezierbarem Tumor und PD-L1 ≥ 1 wird die Kombination Nivolumab plus Chemotherapie der neue Standard im Stadium IIIA und zunehmend auch im Stadium II werden“, erklärte Prof. Dr. FRANK GRIESINGER vom Pius-Hospital, Universitätsmedizin Oldenburg.

„Sehr überzeugende klinische Aktivität von Repotrectinib“

In der Phase-1/2-Studie TRIDENT-1 führte Repotrectinib, ein TRK*-Inhibitor der nächsten Generation, zu einem dauerhaften Ansprechen bei TKI-naiven und mit TKI-vorbehandelten Erkrankten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC. „Die Daten belegen eine sehr überzeugende klinische Aktivität von Repotrectinib und werden möglicherweise Einfluss auf die Therapielandschaft haben“, sagte Prof. Dr. SONJA LOGES, Universitätsklinikum Mannheim. *res*

*Tropomyosin-Rezeptorkinase

Symposium „Bewährtes und Neues aus der Thorakalen Onkologie“ im Rahmen des ASCO Direct™; Veranstalter: Bristol Myers Squibb



„Nicht zufrieden mit den Langzeitergebnissen von PD-L1-negativem Krebs“

Ein bisschen HER2 reicht aus

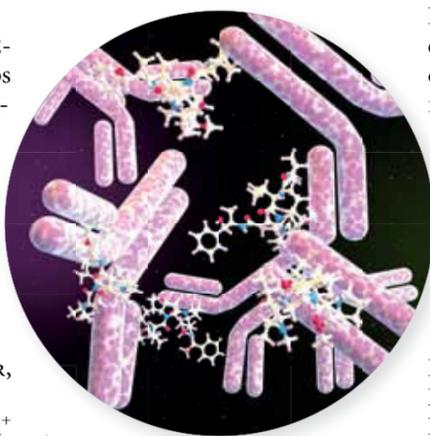
HER2^{low} Mammakarzinome mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelbar

► Symposium – Daiichi Sankyo/AstraZeneca

MÜNCHEN. Bisher wurden HER2-gerichtete Therapien bei Brustkrebs eingesetzt, wenn eine hohe HER2-Expression vorlag. In rund 60 % der Fälle ist diese jedoch niedriger. Von den bislang als HER2^{low} eingestuft, nicht-resezierbaren oder metastasierten Tumoren erfüllen damit viele die Kriterien für eine Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd, Enhertu®), erklärte PD Dr. RAMONA ERBER, Universitätsklinikum Erlangen.

Besonders häufig weisen HR⁺ Mammakarzinome einen HER2^{low}-Status auf. Definiert ist dieser durch einen Immunhistochemie-Status IHC 1+ oder IHC 2+, wobei im Falle von IHC 2+ eine Amplifikation von HER2 in der In-situ-Hybridisierung ausgeschlossen worden sein muss.

Therapeutisch relevant wurde der HER2^{low}-Status durch die Ergebnisse der Phase-3-Studie DESTINY-Breast04 und die da-



T-DXd besteht aus HER2-IgG1-Antikörpern mit der gleichen Aminosäuresequenz wie Trastuzumab, die über abspaltbare Linker kovalent an DXd gebunden sind.

Foto: Science Photo Library/Ella Maru Studio

nach erfolgte Zulassung von T-DXd für Patient:innen mit endokrineresistentem, inoperablem oder metastasiertem HER2^{low} Mammakarzinom, die zuvor bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten hatten. Wie Prof. Dr. ANDREAS HARTKOPF vom Universitätsklinikum Ulm berichtete, verlängerte T-DXd das PFS von Erkrankten mit metastasiertem

HR⁺/HER2^{low} Brustkrebs gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Behandelnden um 4,7 Monate (10,1 Monate vs. 5,4 Monate; HR 0,51; p < 0,0001).

Doppelpus für metastasierte HR⁺/HER2^{low} Tumoren

Auch das Gesamtüberleben war gegenüber der Kontrolle signifikant verlängert (23,9 Monate vs. 17,5 Monate; HR 0,64; p = 0,0028). Dieser klare Vorteil resultierte im Empfehlungsgrad ++ der AGO Kommission Mamma für T-DXd beim metastasierten HR⁺/HER2^{low} Brustkrebs, so der Experte weiter.

Von den tripelnegativen Mammakarzinomen weist laut Prof. Hartkopf jedes dritte einen HER2^{low}-Status auf. Auch in dieser Subgruppe führte T-DXd in der DESTINY-Breast04-Studie zu einem deutlich gegenüber einer Chemotherapie erhöhtem PFS (8,5 Monate vs. 2,9 Monate; HR 0,4) und OS (18,2 Monate vs. 8,3 Monate; HR 0,48). *fk*

Symposium „Antikörper-Wirkstoff-Konjugate beim metastasierten Mammakarzinom: Innovationen und Perspektiven“ anlässlich des Senologiekongresses 2023; Veranstalter: Daiichi Sankyo/AstraZeneca

CAR-Ts stoppen Standard

Axi-Cel verbessert Prognose bei r/r LBCL

► Satellitensymposium – Kite

FRANKFURT. Patient:innen mit großzelligem B-Zell-Lymphom (LBCL), die innerhalb eines Jahres nach Erstlinien-Chemoimmuntherapie einen Rückfall erleiden oder refraktär gegen die Behandlung sind, haben eine ungünstige Prognose sagte Dr. KEITH WILSON, Cardiff University. Nun legen Ergebnisse der Phase-3-Studie ZUMA-7 nahe, dass die CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) als Zweitlinie das Mortalitätsrisiko gegenüber dem bisherigen Standard signifikant verringern kann. Expert:innen plädierten dafür, CAR-T-Zellen einen festen Platz im Therapiealgorithmus des LBCL bei frühem Progress zuzuweisen.

Wie Prof. Dr. OLALEKAN OLUWOLE, Vanderbilt University, Nashville, berichtete, evaluierten Forschende in der Phase-3-Studie ZUMA-7 Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel (Yescarta®) gegenüber dem bisherigen Standard (SOC; 2–3 Zyklen Chemoimmuntherapie gefolgt von Hochdosistherapie und allogener Stammzelltransplantation). Eingeschlossen

waren Personen mit LBCL, die binnen 12 Monaten nach der Erstlinie ein Rezidiv entwickelt hatten oder refraktär waren.

Die Analyse des Gesamtüberlebens nach einem medianen Follow-up von 47,2 Monaten ergab einen signifikanten Vorteil zugunsten der CAR-T-Zelltherapie vs. SOC (HR 0,726; p = 0,0168) – entsprechend einer Reduktion des Sterberisikos um 27,4 %. Das mediane OS war unter Axi-Cel noch nicht erreicht vs. 31,1 Monate unter SOC.

„In fast 30 Jahren erste Therapie, die OS verlängert“

Damit ist Axi-Cel die erste Behandlung in fast 30 Jahren, die ein signifikant verlängertes OS gegenüber dem Standard in der Zweitlinie beim r/r LBCL demonstrieren konnte. Die Lebensqualität verbesserte sich nach Axi-Cel schneller. Zudem wurde die CAR-T-Zelltherapie auch von Älteren (≥ 65 Jahre) gut vertragen. *cs*

Satellitensymposium „Navigating new treatment options in r/r DLBCL“ anlässlich der EHA-Jahrestagung 2023; Veranstalter: Kite (ein Unternehmen von Gilead)

Rund sechs Monate im Median mehr Zeit

LESEN SIE ONKOLOGIE.

PROFUND. PRÄZISE. PRAXISNAH.

ERSCHEINUNGS-
TERMIN
26.10.2023
ONLINE SCHON
3 TAGE VORHER LESEN

CME

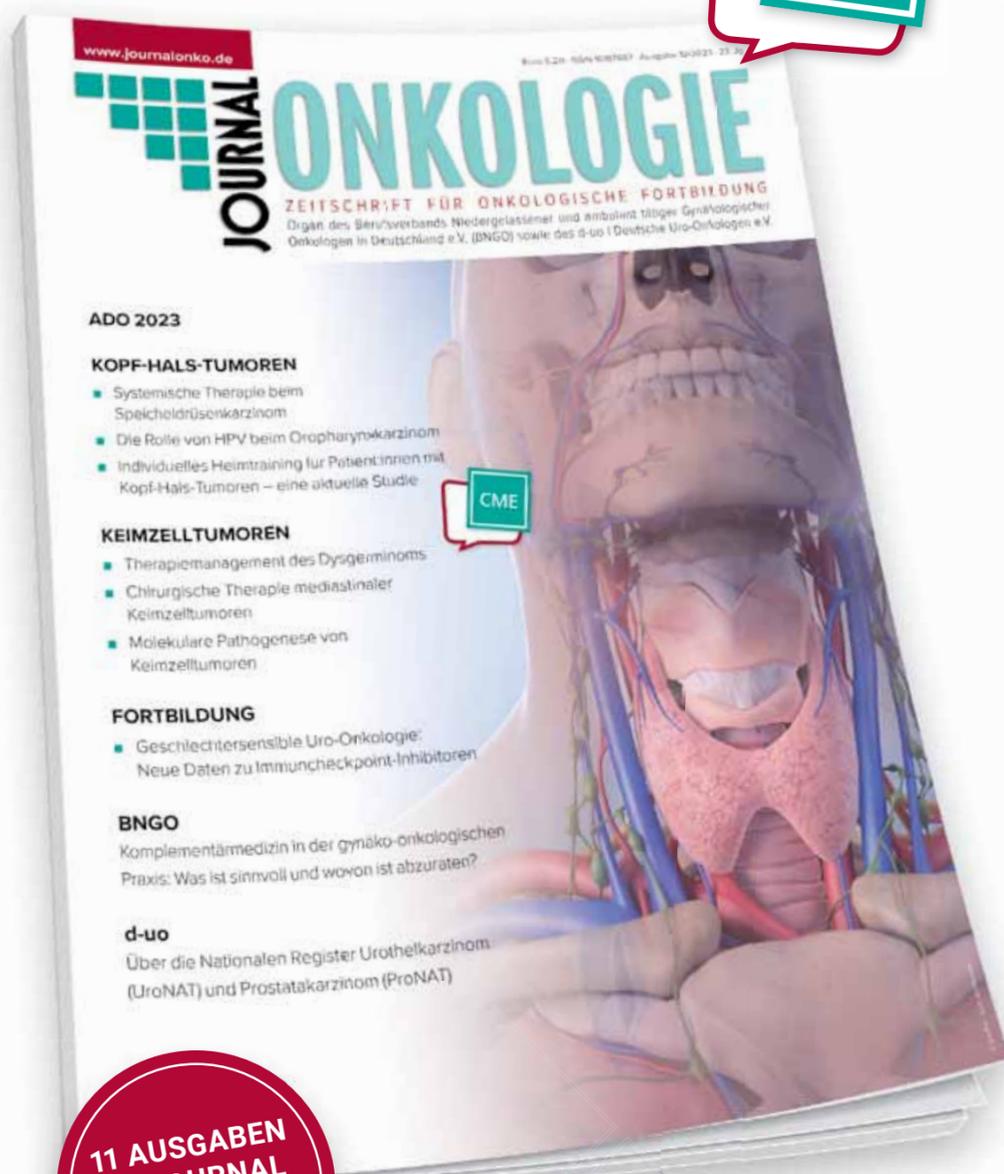
Die Oktober-Ausgabe von **JOURNAL ONKOLOGIE** befasst sich mit **Kopf-Hals-Tumoren** und **Keimzelltumoren**.

Den Anfang macht ein Artikel, in dem aktuelle Ansätze und mögliche Therapieoptionen beim **Speicheldrüsenkarzinom** vorgestellt werden. Es folgt ein Artikel über die Rolle der humanen Papillomaviren (HPV) beim **Oropharynxkarzinom**. Darüber hinaus stellen wir Ihnen die multizentrische HeiKo-Studie vor, in der die Machbarkeit und die Effekte eines individuellen Heimtrainings bei Patient:innen mit **Kopf-Hals-Tumoren** untersucht werden.

Im zweiten Themenschwerpunkt geht es zunächst um den häufigsten Keimzelltumor des Ovars – das **Dysgerminom**. Mit dieser Übersicht zur aktuellen Datenlage und Therapielandschaft des Dysgerminoms können Sie 2 CME-Punkte erwerben. Über die chirurgische Therapie **mediastinaler Keimzelltumoren**, die vorwiegend junge Männer betreffen, wird in einem weiteren Beitrag berichtet. Und schließlich geben wir Ihnen einen Einblick in die **molekulare Pathogenese von Keimzelltumoren**.

Ein Fortbildungsartikel befasst sich mit **geschlechtersensibler Uro-Onkologie**. So konnte eine aktuelle Metaanalyse Zusammenhänge zwischen der Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Urothel- und Nierenzellkarzinomen und dem Geschlecht zeigen.

Außerdem finden Sie in dieser Ausgabe Berichte zu dem Deutschen Hautkrebskongress der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (**ADO**), der Anfang September stattgefunden hat, sowie weitere interessante Beiträge.



11 AUSGABEN
+ 2 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

Die Mutationslast im Blick

PV: Komplettremission spricht für längeres EFS

► Vortrag – Sächsisches Hämatologikum 2023

LEIPZIG. Fast alle Erkrankten mit Polycythaemia vera haben eine Punktmutation im Gen für die Januskinase JAK2. Neue Daten zeigen nun, dass sich der Krankheitsverlauf durch eine Reduktion der Allel-Last positiv beeinflussen lässt.

Erkrankte mit Polycythaemia vera weisen zu 95 % eine JAK2^{V617F}-Mutation auf. Diese führt zu einer konstitutiven Kinase-Aktivierung und resultiert in einer gesteigerten Zellproliferation. Der JAK-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®) ist für die Therapie der Polycythaemia vera angezeigt bei Resistenz gegen und/oder Unverträglichkeit von Hydroxyurea.

Die MAJIC-PV-Studie brachte kürzlich eine Reihe von neuen Erkenntnissen. Darin eingeschlossen waren 180 Patient:innen, die über eine mediane Beobachtungszeit von 4,8 Jahren randomisiert entweder Ruxolitinib oder die beste verfügbare Therapie (BAT) erhielten.

Wie Prof. Dr. ANDREAS REITER von der Universitätsmedizin Mannheim ausführte, erreichten signifikant mehr Teilnehmende unter Ruxolitinib innerhalb von 12 Monaten eine klinische Remission als

unter BAT (43 % vs. 26 %). Auch hinsichtlich der Dauer der CR und des ereignisfreien Überlebens erwies sich Ruxolitinib als signifikant überlegen. Schon länger vermutet

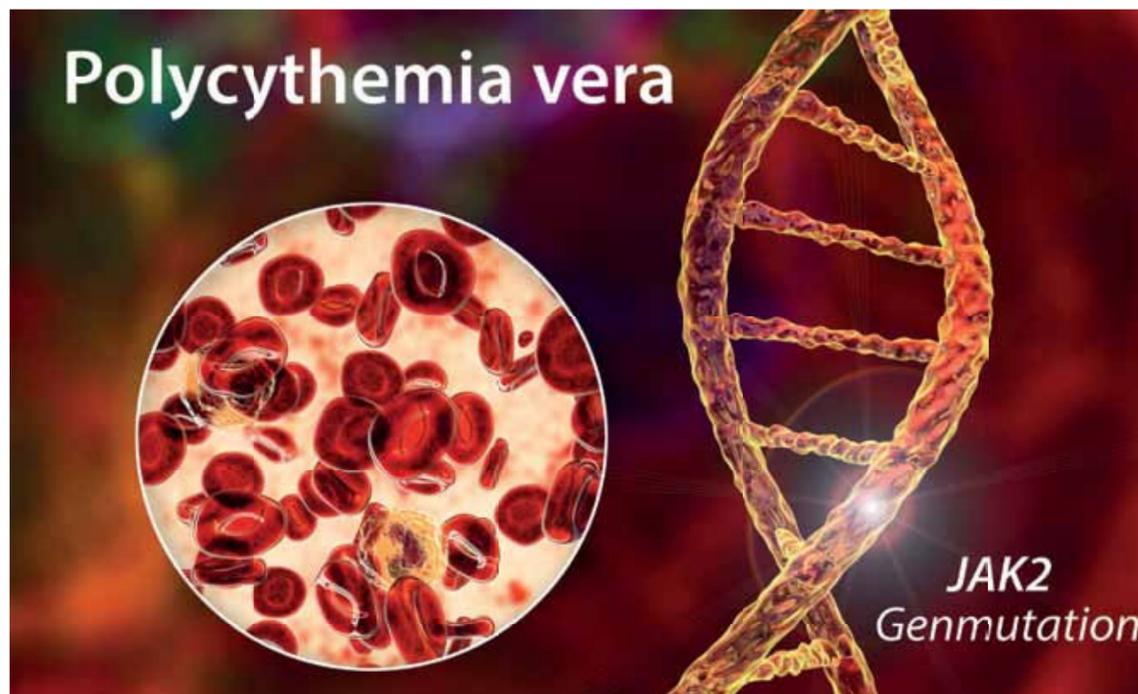
und laut Prof. Reiter in der MAJIC-Studie erstmals belegt: Betroffene mit Komplettremission wiesen ein längeres EFS auf.

Mindestens 50%ige Reduktion mit Prognose assoziiert

Neben diesen klassischen Endpunkten wurde auch das molekulare Ansprechen, definiert als mind. 50%ige Reduktion der JAK2^{V617F}-Mutationslast, untersucht. Dies erreichten mehr

Personen unter Ruxolitinib (56 % nach median 48 Monaten) als unter BAT (25 % nach median 36 Monaten). Personen mit molekularem Ansprechen schnitten mit Blick auf PFS, EFS und OS besser ab als diejenigen ohne molekulares Ansprechen. „Die molekulare Remission hat Bedeutung“, resümierte Prof. Reiter. *BE*

Vortrag „Mein Paper of the year“ im Rahmen des Sächsischen Hämatologikums 2023; Veranstaltung in Kooperation mit Novartis



Die Tyrosinkinase JAK2 ist an Prozessen der Zellproliferation und Differenzierung beteiligt. Eine Mutation kann myeloproliferative Neoplasien zur Folge haben. Foto: Science Photo Library/Kon, Kateryna

Nach median vier Jahren erreichten 56 % ein molekulares Ansprechen

Wirkt unabhängig von der Trop-2-Expression

ADC verdoppelt PFS von Menschen mit TNBC

► Symposium – Gilead

MÜNCHEN. Das Oberflächenprotein Trop-2 wird auf Tumorzellen exprimiert, erläuterte Prof. Dr. CHRISTIAN SCHEM, Mammazentrum Hamburg. Damit sei es ein zuverlässiger Angriffspunkt für ein gegen Trop-2 gerichtetes ADC wie Sacituzumab-Govitecan (SG; Trodelvy®). Wichtig für den klinischen Alltag sei, dass SG unabhängig von der Höhe der Trop-2-Expression wirkt. Deren Bestimmung vor Therapiebeginn sei daher nicht notwendig. Aufgrund des Bystander-Effekts wirke die Substanz nicht nur direkt in der Trop-2-tragenden Tumorzelle, sondern auch in deren Mikroumgebung. Deshalb ist SG in HER2^{low}-Karzinomen effektiv.

In der Phase-3-Zulassungsstudie ASCENT wurde das ADC beim metastasierten TNBC mit einer zytostatischen Monotherapie, bestehend aus Eribulin, Capecitabin, Gemcitabin oder Vinorelbin, verglichen. Die Teilnehmenden hatten zuvor mind. zwei Systemtherapien erhalten, davon mind.

eine für die fortgeschrittene/metastasierte Erkrankung.

Das mediane PFS war mit 4,8 Monaten vs. 1,7 Monate im Prüfarm mehr als doppelt so lang wie in der Kontrolle (HR 0,43; $p < 0,001$). Dies übertrug sich in eine relative Reduktion des Sterberisiko um 49 % (HR 0,51; $p < 0,0001$). Die Betroffenen profitierten unabhängig vom Alter, der Vorbehandlung oder der Metastasenlokalisation.

Lebensqualität in einigen Bereichen verbessert

Nebenwirkungen seien unter anderem mit einer Dosisreduktion oder einer vorübergehenden Therapieunterbrechung gut zu beherrschen. Die Effektivität werde dadurch nicht beeinträchtigt, betonte Prof. Schem. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war gegenüber der Chemotherapie nicht verschlechtert und in einigen Domänen sogar verbessert. *bp*

Symposium „Trop-2 als Target im Mammakarzinom“ anlässlich der Senologie-Jahrestagung 2023; Veranstalter: Gilead

Hoffnungsträger bei Kopf-Hals-Tumoren

Xevinapant ergänzend zur RCT eingesetzt

► Symposium – Merck

KASSEL. Die cisplatinbasierte simultane Radiochemotherapie (RCT) gilt als Standard für cisplatin-geeignete Erkrankte mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (LA SCCHN). Versuche, die Wirksamkeit der RCT zu intensivieren, seien bisher wenig erfolgreich verlaufen, erklärte Prof. Dr. RAMI EL SHAFIE vom Universitätsklinikum Göttingen.

Während sich die Addition von Docetaxel zur Radiotherapie als sinnvolle Option für cisplatinunfite Personen erwiesen hatte, konnte die ergänzende Gabe von Checkpoint-Inhibitoren zu cisplatinbasierten RCT bei Patient:innen, die für diese Behandlung geeignet waren, nicht überzeugen, so der Experte.

Hohe Erwartungen ruhen nun auf innovativen medikamentösen Ansätzen, die radiosensibilisierend wirken, indem sie Apoptose in den Tumorzellen induzieren. Von besonderem Interesse ist laut Prof. El Shafie der first in class IAP* Xevinapant, der sowohl den intrinsischen als auch extrinsischen Apo-

ptoseweg in den Tumorzellen „entfessele“. Als radiosensibilisierendes Add-on hatte Xevinapant in einer Phase-2-Studie mit 96 LA-SCCHN-Patient:innen die Effektivität der RCT deutlich verbessert.

In- und extrinsischer Apoptoseweg ausgelöst

Ergänzend zur cisplatinbasierten RCT verabreicht, hatte sich unter dem IAP die OS nach fünf Jahren gegenüber alleiniger RCT etwa verdoppelt – bei guter Verträglichkeit (53 % vs. 28 %; HR 0,47; $p = 0,01$). Mit Spannung erwartet werden nun die Daten der laufenden konfirmatorischen Phase-3-Studie TrilynX, die den IAP-Inhibitor als Add-on zur Cisplatin-basierten RCT im definitiven Setting evaluiert, schloss Prof. El Shafie. *cs*

* Inhibitor of Apoptosis

Symposium „Neue Entwicklungen & Strategien bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren“ anlässlich des DEGRO-Kongresses 2023; Veranstalter: Merck

KURZ & KNAPP

CPI nun auch in der Erstlinie

► Pressemitteilung – MSD

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist kombiniert mit Trastuzumab sowie einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie als Erstlinie für HER2⁺ fortgeschrittene Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 1) zugelassen. In der Phase-3-Studie KEYNOTE-811 verlängerte das Regime das PFS. Damit ist Pembrolizumab die erste in der EU zugelassene Immuntherapie für die Erstlinie in dieser Indikation, so das Unternehmen.

Radiolog:innen mittels KI entlasten

► Pressemitteilung – Lunit

Einen kostengünstigen und qualitätssicheren Ansatz zum herkömmlichen Brustkrebs-Screening soll die KI Lunit INSIGHT MMG bieten. So kann der Einsatz von zwei auf eine:n Radiolog:in reduziert werden, heißt es in der Pressemitteilung. Der Nutzen wurde in einer Studie mit 50.000 Frauen belegt. Lunit INSIGHT MMG ist CE-zertifiziert und von der FDA zur Analyse von Mammografien zugelassen.

Möglichkeit, wenn Chemo nicht geht

► Pressemitteilung – Otsuka/Astex

Für Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die sich für eine Standard-Induktionstherapie nicht eignen, wurde orales Decitabin plus Cedazuridin (INAQOVI®) zugelassen. Die pharmakokinetische Expositionsäquivalenz wurde in der Phase-3-Studie ASCERTAIN nachgewiesen. Wie der Hersteller schreibt, ist es der erste und einzige orale hypomethylierende Wirkstoff, der im europäischen Wirtschaftsraum für diese Population zugelassen ist.

Studie frühzeitig gestoppt

► Pressemitteilung – Oncopeptides

Die Phase-1/2-Studie ANCHOR und die Phase-3-Studie LIGHTHOUSE bestätigten die Sicherheit und Wirksamkeit von Melflufen (Pepaxti®) plus Dexamethason und Daratumumab oder Bortezomib beim rezidierten refraktären Multiple Myelom. LIGHTHOUSE wurde frühzeitig beendet. Das PFS erhöhte sich unter der Kombination im Vergleich zu alleinigem Daratumumab (nicht erreicht vs. 4,9 Monate; HR 0,18, $p = 0,0032$). Die OS-Daten sind noch nicht reif, das Sicherheitsprofil wie erwartet.



GENAU HINSEHEN BEIM NSCLC



FÜR EXPERTEN IM
LUNGENKARZINOM



go.roche.de/thorakale_onkologie

M-DE-00017330



Zu den Pflichtangaben
go.roche.de/Tecentriq_PA

 **TECENTRIQ**[®]
atezolizumab

INTER MEDICAL REPORT

Die Remissionsdauer macht den Unterschied

Cemiplimab: einzige zugelassene Systemtherapie beim fortgeschrittenen CSCC

Seit über vier Jahren ist der PD(programmed cell death)-1-Inhibitor Cemiplimab (Libtayo®) für die Behandlung des fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinoms (CSCC) zugelassen bei Patient:innen, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.¹ Der Checkpoint-Inhibitor ist in der EU die einzige zugelassene Immuntherapie für diese Indikation. Die Prognose der Patient:innen hat sich mit Cemiplimab deutlich verbessert.

Die Zulassung von Cemiplimab beim fortgeschrittenen CSCC habe die Therapielandschaft und das therapeutische Vorgehen verändert, betonte Prof. Axel Hauschild, Hautklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, auf einem Symposium im Rahmen

der diesjährigen ADO-Jahrestagung. Die inzwischen aktualisierte S3-Leitlinie zur Behandlung des CSCC empfiehlt als systemische Erstlinientherapie die Immuntherapie mit einem zugelassenen PD1-Inhibitor, wenn die Erkrankung nicht oder nur mit größeren Einschränkungen der Funktionalität durch operative oder strahlentherapeutische Intervention kontrolliert werden kann.² Die Entscheidung, ob eine Systemtherapie indiziert ist, müsse im interdisziplinären Tumorboard getroffen werden.² Hauschild: „Es ist ein Kunstfehler, ein fortgeschrittenes CSCC nicht im interdisziplinären Tumorboard zu besprechen.“ Es gehe darum, die therapeutischen Optionen optimal auszuloten, um die jeweils beste Lösung zu finden.

EMPOWER-CSCC-1-Studie

In der Phase-2-Zulassungsstudie EMPOWER-CSCC 1 war Cemiplimab bei Patient:innen mit metastasiertem (mCSCC) oder inoperablem lokal fortgeschrittenem CSCC (laCSCC) eingesetzt worden.³ Ein Drittel der Patient:innen (33,7 %) war mit einer Chemotherapie oder einem EGFR-Inhibitor vorbehandelt,⁴ die für das CSCC nicht zugelassen sind, aber vor Cemiplimab die einzigen systemischen Optionen waren, so Hauschild.

Abhängig von Stadium und Dosierung waren die Studienteilnehmer:innen in Gruppen aufgeteilt. Relevant für die Zulassung bei mCSCC waren Gruppe 1+3 sowie

Gruppe 2 bei laCSCC. Die Dosierung erfolgte entweder angepasst an das Körpergewicht mit 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen (Gruppe 1+2) bzw. mit einer Fixdosis von 350 mg Cemiplimab i.v. alle drei Wochen (Gruppe 3). Effektivität und Verträglichkeit waren dosisübergreifend vergleichbar.⁴ Eine Untersuchung bei 167 Patient:innen in Gruppe 6 bestätigte diese Ergebnisse für 350 mg Cemiplimab.⁵

Ansprechdauer von median 3,5 Jahren

Die finale Analyse der Gruppen 1–3 (Datenschnitt: 01.03.2022) ergab nach einem medianen Follow-up von 15,7 Monaten, dass etwa jeder zweite Patient:in auf Cemiplimab anspricht. Über alle drei Gruppen betrug die objektive Ansprechrate (ORR) 47,2 %, darunter 17,1 % komplette Remissionen (CR).⁴ Noch wichtiger sei jedoch die Ansprechdauer (DOR), so Hauschild. Diese lag im Median bei 41,3 Monaten im Vergleich zu median 3–4,5 Monaten unter Chemotherapie bzw. EGFR-Inhibition.⁴

Die Remissionsdauer mache den entscheidenden Unterschied, so Hauschild, denn: „Die lang anhaltenden Remissionen unter Cemiplimab beeinflussen das Gesamtüberleben.“ In der finalen Analyse der EMPOWER-CSCC-1-Studie war das mediane Gesamtüberleben (mOS) noch nicht erreicht (Abb. 1); das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) betrug knapp zwei Jahre (22,1

Monate).⁴ Die mediane DOR lag bei 41,3 Monaten (38,8–46,3); das mediane Gesamtüberleben wurde hier noch nicht erreicht.⁴

Bessere Lebensqualität, weniger Schmerzen

Auch ältere Patient:innen mit fortgeschrittenem CSCC vertragen die Behandlung mit Cemiplimab in der Regel gut, betonte Hauschild. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade seien Fatigue und Diarrhö (34,7 % bzw. 27,5 %). Nebenwirkungen Grad ≥ 3 seien selten. Die Therapieabbruchrate war mit 10,4 % (alle Grade) gering, und das trotz des medianen Alters der Studienpatient:innen von 72 Jahren. Therapiebedingte Todesfälle gab es nicht.⁴ Laut explorativer Analyse verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) – gemessen mit dem validierten Fragebogen der europäischen Krebsgesellschaft (EORTC QLQ-C30) – bereits innerhalb der ersten drei Monate und blieb dann konstant auf dem höheren Niveau. Die verbesserte HRQL verlief analog zur Abnahme der tumorbedingten Schmerzen.⁶

Frühzeitig an Systemtherapie denken

Prof. Jessica Hassel, Universitätsklinik Heidelberg, plädierte dafür, beim fortgeschrittenen CSCC frühzeitig an die Systemtherapie zu denken. Im interdisziplinären Tumorboard müsse die Therapiereihenfolge zielführend besprochen werden.

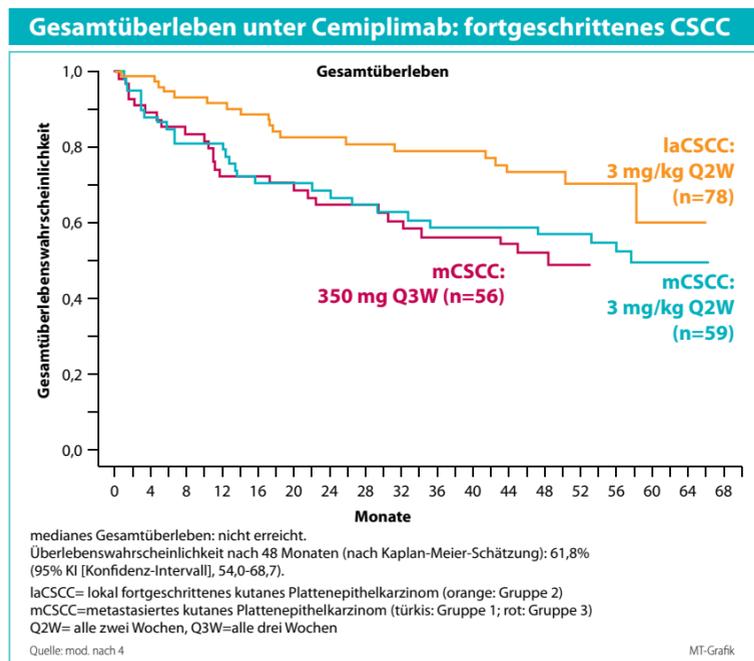


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben von Patient:innen mit fortgeschrittenem CSCC unter Erstlinientherapie mit Cemiplimab.

Real-World-Evidenz zu Cemiplimab – auch bei Komorbiditäten

Daten aus dem klinischen Alltag zu Wirksamkeit und Verträglichkeit

Im klinischen Alltag bestätigt sich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cemiplimab auch bei Patient:innen mit fortgeschrittenem CSCC, die aufgrund von Komorbiditäten und/oder deutlich reduziertem Allgemeinzustand nicht den strengen Studienkriterien entsprechen.

Die Erfahrungen mit Cemiplimab im klinischen Alltag seien immer wieder „beeindruckend“, erläuterte Prof. Axel Hauschild, Kiel. „So konnte eine 78-jährige Frau mit zwei schnell wachsenden exophytischen Läsionen im linken präaurikulären und zervikalen Bereich eine Komplettremission nach 13 Zyklen unter Cemiplimab erreichen“, berichtete Hauschild aus seinem klinischen Alltag. Gute bis sehr gute ästhetische

Ergebnisse seien bei einer Patientin mit ausgedehnten CSCC-Tumorerläsionen im Augenbereich bereits nach drei Zyklen zu erkennen, ergänzte Hauschild.

Real-World-Evidenz aus Australien

Aktuelle Daten einer retrospektiven Analyse aus Australien zeigen, dass auch Patient:innen mit fortgeschrittenem CSCC und ausgeprägten Komorbiditäten von einer Immuntherapie profitieren.⁷ Die Patient:innen hatten einen ECOG-Performance-Status ≥ 2 (34 %) und Risikofaktoren wie u.a. Autoimmunerkrankungen oder chronische Nierenerkrankungen (25 %). Die Patient:innen waren mindestens 70 Jahre alt (median 81 Jahre) und erfüllten weder die Kriterien für eine

Fazit für den klinischen Alltag

Cemiplimab (Libtayo®) ist die erste und einzige zugelassene Systemtherapie für das fortgeschrittene CSCC.¹ Unter der Monotherapie mit Cemiplimab können Patient:innen ein medianes progressionsfreies Überleben von 22,1 Monaten und eine verbesserte Lebensqualität haben.^{4,6} Die S3-Leitlinie empfiehlt, die Therapieentscheidung beim fortgeschrittenen CSCC im interdisziplinären Tumorboard zu besprechen. Auch beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Basalzellkarzinom (BCC) hat Cemiplimab eine Zulassung für Patient:innen, die unter Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (HHI) eine Krankheitsprogression hatten oder bei denen eine Unverträglichkeit gegen einen HHI besteht.¹

Studienteilnahme noch für eine kurative Bestrahlung oder Operation. Trotz der ungünstigen Rahmenbedingungen erreichten 40 % eine ORR und 80 % eine Krankheitskontrolle nach den RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien (1.1). Das sensitivere FDG-PET (PERCIST[Positron Emission Tomography Response Criteria in

Solid Tumors] 1.0) bestätigte eine ORR von 59 %. Mehrheitlich hatten die Patient:innen Cemiplimab erhalten. Das mediane progressionsfreie Gesamtüberleben (11 Monate) und das mediane Gesamtüberleben (20,4 Monate) waren bei dieser Patient:innengruppe kürzer als unter den Studienteilnehmer:innen. Es gab auch hier keine therapiebeding-

ten Todesfälle.⁷ Durch die Immuntherapie habe sich die Behandlung des CSCC verändert und die therapeutischen Möglichkeiten erweitert, was auch „diese starken Daten“ zeigen, betonte Hauschild.

1. Fachinformation Libtayo®; Stand: Juni 2023
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 2.0, Dezember 2022, AWMF Registernummer: 032/0220L. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>. Zugriff: September 2023
3. Midgen MR et al. N Engl J Med 2018; 379: 341-351
4. Midgen MR et al. ESMO 2022; #814P
5. Hughes BGM et al. ESMO 2022; #818P
6. Midgen MR et al. J Clin Oncol 2020; 38 (suppl): #10033
7. McLean LS et al. SITC 2022; Poster 1259

Überlebt dank INFORM

Zahlreiche Krankenkassen zahlen Kindern mit Krebs eine umfangreiche molekulare Diagnostik

► BKK Innovativ

BERLIN. Bjarne hat Krebs. 2015 wurde bei ihm die Diagnose Astrozytom gestellt und die Prognose schien schlecht. Heute ist der Junge zehn Jahre alt und es geht ihm relativ gut. Dass sein Sohn lebt, sei nur einem Zufall zu verdanken – und dem INFORM-Programm, sagt sein Vater Henrick Clausing.

Prof. Dr. OLAF WITT ist Direktor am Hopp-Kindertumorzentrum (KITZ) und Leiter des INFORM-Programms. In Deutschland treten jährlich etwa 2.000 neue Krebsfälle bei Kindern und Jugendlichen auf, berichtet er. Krebs sei die zweithäufigste Todesursache unter 18 Jahren. 20 % der an Krebs erkrankten Kinder würden sterben, denn Rückfälle seien schwer zu behandeln, so der Onkologe. „Wir sind nun in Heidelberg in der glücklichen Situation, dass wir eine der größten Sequenzierungseinheiten in Europa haben, also eine sehr starke technische Expertise vorhanden ist, wie das Erbgut von Tumoren aufgeschlüsselt werden kann.“ Es gebe außerdem eine starke Bioinformatikexpertise durch Expertengruppen, die besonders gut die Informationen aus den anfallenden Datenmengen herauslesen könnten.

Das drängendste Problem in der Kinderonkologie sind laut Deutschem Krebsforschungszentrum (DKFZ) Rückfälle nach einer intensiven Chemo- und Strahlentherapie. Etwa 500 Kinder betrifft das jährlich. Zum Zeitpunkt des Rückfalls sei meist schon „alles Pulver verschossen“, wirksame Therapien seien weitgehend ausgereizt. Heilungschancen gibt es bei den meisten Krebsarten gerade einmal für eines von zehn von einem Rezidiv betroffenen Kindern.

Es darf nicht der Zufall über den Zugang zu Netzwerken entscheiden

Zweck des Programms INFORM ist die Versorgung bösartige Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter mittels individualisierter Diagnostik und Therapie. Der Name des Programms leitet sich ab von Individualized Therapy FOR Relapsed Malignancies in Childhood. Dahinter steht ein Zusammenschluss von führenden Ärzt:innen und Wissenschaftler:innen auf dem Gebiet der Genomforschung sowie kinder-onkologische Studiengruppen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Verdoppelung des Gesamtüberlebens möglich

Koordiniert wird INFORM vom Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ), einer gemeinsamen Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), des Universitätsklinikums Heidelberg der Universität Heidelberg und der GPOH. Die Vorteile von INFORM:

- Detektion aller potentiellen Angriffspunkte für zielgerichtete Therapieansätze,
- erbliche Formen der Tumorerkrankung werden in 10 % der Fälle gefunden,
- klinische relevante „Korrektur“ der Diagnose in 10 % der Fälle,
- Verdoppelung des krankheitsfreien- und Gesamtüberlebens bei Identifizierung einer Zielstruktur mit hohem Evidenzgrad und passender Therapie.

Das INFORM-Programm ist das weltweit größte dieser Art für Kinder und Jugendliche, erklärt Prof. Witt. Mittlerweile seien über 3.000

Patient:innen mit Sarkom, Hirntumor, Neuroblastom oder einem seltenen embryonalen Tumor in Deutschland und Europa aus insgesamt 100 kideronkologischen Zentren in das Programm eingeschlossen. „Wir haben eine sehr kurze Rücklaufzeit etablieren können, vom Eingang des Tumorgewebes bis hin zur Berichterstattung der Befunde im Tumorboard“, erklärt der Arzt. Das sei wichtig, weil die Kinder mit Rezidiv ihrer Tumorerkrankung in der Regel nur noch wenige Monate lebten.

Die Behandlung im KITZ läuft wie von Dr. Witt geschildert folgendermaßen ab: Das nach einer Krebsdiagnose von den kooperierenden Ärzt:innen zugeschickte Material wird für die Tumorsequenzierung vorbereitet. Die Sequenzierung finde etwa in der Woche eins bis zwei statt, voll automatisiert. Um Woche drei herum werden die gefilterten Daten aus der Bioinformatikanalyse bewertet und für das jeden Freitag stattfindende molekulare Tumorboard aufbereitet. Durch die Analyse der Erbgutveränderungen zeigt sich, welche Veränderung in der Proteinausstattung der Krebszellen einen Überlebensvorteil bringen.

INFORM ist ein dynamisches, lernendes System mit kontinuierlichem zyklischem Wissenszuwachs. Die Daten sind u.a. über das REFORM-Register abrufbar. Inzwischen übernehmen 55 gesetzliche Krankenkassen in Deutschland die Kosten für die umfangreiche molekulare Krebsdiagnostik für krebskranke Kinder mit einem Rückfall oder einer Hochrisikorerkrankung. Das Deutsche Krebsforschungszentrum und das Universitätsklinikum Heidelberg haben dazu entsprechende Verträge mit mehreren AOKs und Betriebskrankenkassen abgeschlossen. Junge Patient:innen können so gezielt auf das Projekt aufmerksam gemacht werden.

Schon mehr als 3.000 Patient:innen eingeschlossen

Bislang wurde die molekulare Krebsdiagnostik für Kinder und Jugendliche allein durch Projektförderung und private Spenden ermöglicht. Das ist wohl auch der Grund, warum Henrick Clausing sagt, dass er den Zugang zur spezialisierten Diagnostik und Therapie für seinen Sohn Bjarne

nur einem Zufall zu verdanken hat. Mit zweieinhalb Jahren war Bjarne wegen eines Notfalls in der Uniklinik Frankfurt behandelt worden und, so der Vater, „das große Glück war eigentlich, dass wir, während wir auf unsere Medikamente gewartet haben, einen Zettel fanden, wo draufstand, dass es eine Studie gibt und wir könnten ja daran teilnehmen.“

Keine Erwartungshaltungen bei Patient:innen erzeugen

Es habe auch geheißen, es gebe noch Material von der Biopsie und letztendlich würde das ausreichen, da mitzumachen. Es sei wie ein Sechser im Lotto gewesen, sein Sohn lebe deswegen. Nach Analyse des genetischen Materials habe er das richtige Medikament bekommen, zwei Tabletten morgens, zwei abends und es habe fast keine Nebenwirkungen gegeben.

Franz Knieps, Vorsitzender des BKK-Dachverbandes, hält Projekte wie INFORM oder auch das ähnliche MASTER-Programm, welches sich an erwachsene Tumorentpatient:innen richtet, für wichtig. Innovationen seien nicht immer mit einem uneingeschränkten Nutzen verbunden. Aber die Arbeitsformen in den Projekten, öffentliche Forschung, Transparenz, das Zusammenwirken der Akteur:innen ermöglichten, Risiken relativ früh zu minimieren. Werde alles vorzeitig in die Regelversorgung gegeben und hoch bepreist, würden Versprechungen gemacht, die nicht eingehalten werden könnten. Es dürfe auch nicht sein, dass Betroffene nur durch „Zufallsgenerator“ auf eine Studie aufmerksam werden und es ihnen überlassen ist, sich durch die Struktur des Gesundheitswesens zu arbeiten.“

Cornelia Kolbeck

◀ Etwa 500 Kinder mit Krebs sind jährlich in Deutschland von einem Rezidiv betroffen. Die Heilungschancen sind gering.

Foto: Volodymyr – stock.adobe.com



Kosteneffektivität belegt

Fachgesellschaften befürworten Lungenkrebscreening

► Information von DGP, DRG und DGT

BERLIN. 45.000 Deutsche sterben jährlich an Lungenkrebs, weil der Tumor zu spät erkannt wird. Ein nationales Screening-Programm zu Lungenkrebs könne das ändern, meinen Expert:innen. Vor allem lasse sich das Sterberisiko für langjährige Raucher deutlich senken. Konkrete Vorschläge zum Screening haben Vertreter:innen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) in einem Positionspapier zusammengefasst. Die für die Anwendung des Computertomografie-Screenings notwendige Rechtsverordnung des

Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz könne schon zum Jahreswechsel in Kraft treten. Anschließend habe der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 18 Monate Zeit für die Erarbeitung einer notwendigen Richtlinie.

„Nach unserer Vorstellung sollen die Krankenkassen die Kosten für das Lungenkrebscreening tragen. Mehrere gesundheitsökonomische Modelle konnten mittlerweile die Kosteneffektivität von jährlichen niedrig dosierten CT-Lungenkrebs-Screening-Programmen nachweisen“, so Ko-Autor Prof. Dr. TORSTEN BLUM, Oberarzt an der Klinik für Pneumologie des Helios Klinikums Emil von Behring in Berlin. kol

1,5 Milliarden Innovationsförderung

Beim Übergang in die Regelversorgung hakt es noch

► Brennpunkt Onkologie

BERLIN. Der Generalsekretär der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Dr. JOHANNES BRUNS, drängt darauf, die Wirksamkeit des Innovationsfonds zu optimieren. Durch den Fonds würden viele sinnvolle Projekte gefördert. Es fehle jedoch bisher ein klarer Mechanismus, wie für den Transfer empfohlene Projekte in die Regelversorgung überführt werden. „Wichtig ist eine höhere Verbindlichkeit für die jeweils adressierten

Regelversorgung soll verbessert werden

Institutionen, den Empfehlungen des Innovationsausschusses auch zu folgen. Zudem sollten längere Förderzeiträume ermöglicht werden“, so Dr. Bruns.

Durch den Innovationsfonds beim Gemeinsamen Bundesausschuss wurden bisher fast 600 Projekte in den Bereichen der neuen Versorgungsformen und der Versorgungsforschung gefördert. Insgesamt flossen so über 1,5 Milliarden Euro. Insbesondere sollten aus Sicht der DKG bestehende Versorgungsgrenzen überwunden werden. Von einem deutlichen Nachbesserungsbedarf spricht der Generalsekretär. Ein Blick ins Ausland, wo die Implementierung in die Regelversorgung von Anfang

an mitgedacht werde, könne helfen, die Schwachstellen des Innovationsfonds zu beseitigen und somit die Versorgung der Patientinnen und Patienten nachhaltig zu verbessern.

Auch Dr. URSULA MARSHALL, Forschungsbereichsleiterin Medizin und Versorgungsforschung des Barmer Instituts für Gesundheitssystemforschung, sieht die teils bestehenden Selektivverträge zwischen Krankenhäusern und Krankenkassen nur als temporäre Lösung: „Ziel muss es aber sein, die Regelversorgung zu verbessern“. Wie Projekte in die Regelversorgung überführt werden könnten, solle man schon beim Projektstart diskutieren und mitdenken. ko

Die Rechnung ohne den Zahlungsanspruch gemacht

Anrecht auf Erstattung der Kopierkosten für Patientenakten weiterhin strittig

► Medical-Tribune-Bericht

HOFHEIM. Patient:innen haben ein Anrecht, die Krankenunterlagen, die in der Praxis gespeichert sind, zur Verfügung gestellt zu bekommen. Die Frage, ob sie dafür bezahlen müssen, lässt sich (bisher) jedoch nicht eindeutig beantworten.

Jede Patientin, jeder Patient hat die Möglichkeit, mündlich oder schriftlich Einsicht in die eigene Patientenakte anzufordern. Das regelt § 630 Abs. 1 BGB. Eingeschränkt wird dieses Recht für Fälle, in denen der Einsichtnahme erhebliche therapeutische Gründe oder sonstige erhebliche Rechte Dritter entgegenstehen, also z.B. wenn es sich um psychiatrische Erkrankungen handelt. Der gleiche Anspruch leitet sich auch aus dem ärztlichen Berufsrecht ab: § 10 Absatz 2 der Musterberufsordnung (MBO) verpflichtet Ärzt:innen, Einsicht in die objektiven Teile der eigenen Krankenunterlagen zu gewähren.

Konkret bedeutet das also, dass Ärzt:innen Anfragenden Einblick in die komplette Original-Akte gewähren, alternativ Kopien aushändigen oder eine Auskunft über einzelne Abschnitte der Akte erteilen müssen – je nachdem, was verlangt wird. Dabei besteht allerdings kein Recht auf die Aushändigung der Originale, ausgenommen Röntgenbilder, wenn sie zur Weiterbehandlung erforderlich sind (§ 28 Absatz 8 Röntgenverordnung).

Nur Röntgenbilder müssen im Original übergeben werden

Die Kosten für die Anfertigung von Kopien gehen allerdings nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Die Praxis kann deshalb eine Kostenerstattung verlangen. Ein Recht auf das Zusenden von Kopien besteht übrigens nicht. Die Portokosten sind folglich ggf. ebenfalls privat zu begleichen. Das Zusenden von Kopien kann allerdings nicht die Einsicht in die Original-Akte vollständig ersetzen. Sofern der Patient dies wünscht, muss eine Einsicht möglich gemacht werden.

Möchte jemand Ärztin oder Arzt wechseln, so ist es der Person freigestellt, was sie dem neuen Behandelnden über die bisherigen Krankheitsverläufe und Therapien mitteilen möchte. Es besteht die Möglichkeit, dem vorherigen Arzt bzw. der Ärztin die Erlaubnis zu erteilen, der zukünftig behandelnden Person die aktuelle Patientenakte zu leihen, damit sie sich einen Überblick ver-



Dr. Gerd W. Zimmermann
Facharzt für
Allgemeinmedizin
Hofheim/Ts.
Foto: privat

schaffen kann. Außerdem kann der Patient bzw. die Patientin Kopien der Akte verlangen und diese an die neue Praxis weiterreichen.

Neue ärztliche Behandler:innen haben hingegen kein Recht, die Patientenakte ohne eine schriftliche Einverständniserklärung und somit Entbindung von der Schweigepflicht, einzusehen. Auch das Praxispersonal ist ohne diese Erklärung nicht befugt, anderen Praxen Auskunft zu geben. Erlaubt der Patient bzw. die Patientin, dass die komplette Originalakte an eine neue Praxis übermittelt wird, darf dies nur geschehen, wenn die Behandlung bereits seit mindestens 10 Jahren abgeschlossen ist, da der ursprünglich Behandelnde diese Aufbewahrungsfrist einhalten muss

und in dieser Zeit keine Originalakten abgeben darf.

Erstattung von Kopierkosten ist nicht eindeutig geregelt

Inwieweit die Kosten für die erbetenen Kopien der anfragenden Person in Rechnung gestellt werden können, ist Gegenstand unterschiedlicher Stellungnahmen. Leider können sich Ärzt:innen hier nicht an den sonst bei Ämtern oder Behörden üblichen Sätzen orientieren. In Analogie zum Justizvergütungs- und Entschädigungsgesetz (JVEG) können aber für bis zu 50 Seiten 0,50 Euro je Seite von der anfragenden Person verlangt werden, für weitere Seiten jeweils 0,15 Euro. Wird eine CD angefertigt, um diese einer Ärztin bzw. einem Arzt vorübergehend zu überlassen, kann keine Rechnung gestellt werden. Der mitbehandelnde Arzt/Ärztin muss dann allerdings die CD zurückschicken.

Anders ist es, wenn der Patient/die Patientin die CD für die eigene Dokumentation erbittet. Auch hier kann in Analogie zum JVEG ein Betrag von 1,50 Euro je Datei (auf der CD) in Rechnung gestellt werden. Wenn mehrere Dateien, z.B. mehrere sonografische oder Röntgenuntersuchungen auf eine CD übertragen wurden, beträgt der zulässige Höchstsatz 5,00 Euro.

So würde es sich über die ePA rechnen

| EBM | Legende | Euro | GOÄ |
|--|---|-------|-----------|
| 86900 | Elektronischer Versand von Briefen | 0,28 | 75 Faktor |
| 86901 | Elektronischer Empfang von Arztbriefen | 0,27 | |
| 01660 | Zuschlag zur eArztbrief-Versandpauschale nach Nr. 86900 zur Förderung der Versendung elektronischer Briefe | 0,11 | |
| Für die Pauschalen 86900 und 86901 gilt ein gemeinsamer Höchstwert von 23,40 Euro je Quartal und Arzt. | | | |
| 01648 | Sektorenübergreifende Erstbefüllung elektronischer Patientenakte, einmalig je Versicherten | 10,23 | 75 A |
| 01647 | Zusatzpauschale zu den Versicherten- und den Grundpauschalen für das Führen einer elektronischen Patientenakte, einmal im Behandlungsfall | 1,72 | 70 A |
| Quellen: KBV, EBM, GOÄ, Empfehlungen der BÄK | | | |

Der Einsatz der elektronischen Befundübermittlung und die Speicherung der Daten auf der ePA des Versicherten könnten die Fragestellung der Erstattung von Kopierkosten zumindest teilweise lösen. Foto: BillionPhotos.com – stock.adobe.com

Bei Privatpatienten:innen kann für das Überlassen einer CD eine Abrechnungsempfehlung der Bundesärztekammer herangezogen werden (Deutsches Ärzteblatt, 109, Heft 19 vom 11.05.2012, Seite A-987). Demnach werden auch hier 5,00 Euro als angemessen angesehen.

Bricht deutsches Recht europäisches Recht?

Verkompliziert wird die Sache durch die neue europäische Datenschutzgrundverordnung (DSGVO). Dort wird Patienten:innen ein klagbarer Rechtsanspruch auf Einsicht in sämtliche sie betreffende Krankenakten eingeräumt, ohne dass dies vor der Behandlung gesondert vereinbart werden muss (Art. 15 DSGVO). Dieser Anspruch gilt nicht nur während, sondern auch nach Abschluss der Behandlung.

Umstritten ist die Frage, ob dieser Auskunftsanspruch auch die Bereitstellung einer vollständigen Kopie der Behandlungsdokumentation umfasst und wer die damit verbundenen Kosten tragen muss. Ein Urteil des Landgerichts Dresden (Az. 6 O 76/20) hat in einem Einzelfall bestätigt, dass Ärzt:innen ihren Patient:innen zumindest die erste Kopie der Behandlungsdokumentation unentgeltlich zur Verfügung stellen müssen.

Um national Klarheit zu schaffen, soll jetzt der Europäische Gerichtshof in Luxemburg klären, unter welchen Voraussetzungen und in welchem Umfang Ärzt:innen ihren Patient:innen eine kostenfreie Kopie der Patientenakte herausgeben müssen. Ein Beschluss des Bundesgerichtshofs in Karlsruhe (BGH) hat diesbezüglich den obersten EU-Richtern mehrere Fragen zur Beantwortung vorgelegt (Az. VI ZR 1352/20).

Das Problem: Auf die Antworten der EU-Richter:innen müssen wir noch warten. Was also tun, bis es zu dieser höchstrichterlichen Entscheidung kommt? Solange die „Hängepartie“ anhält, ist man rein juristisch nicht auf der falschen Seite, wenn man sich am deutschen Recht orientiert und die Kosten auf der Grundlage des JVEG in Rechnung stellt. Sollte sich der Patient bzw. die Patientin allerdings weigern, diesen Betrag zu zahlen, kann man nicht einfach die Herausgabe verweigern – denn das verbrieft Anrecht auf die Herausgabe der Akten bleibt bestehen.

Ob es sich „lohnt“, die entstandenen Kosten gerichtlich geltend zu machen, sollte dabei rational unter Abwägung der Verhältnismäßigkeit der Mittel entschieden werden. Auch wenn dies bei bestimmten Patient:innen durchaus ärgerlich sein kann.

Mit der ePA würde sich zumindest die Frage nach Kopierkosten erübrigen

Eine, wenn auch finanziell unbefriedigende Lösung, könnte die politisch stark „gepushte“ elektronische Gesundheitskarte (ePA) mit sich bringen. Patientenunterlagen könnten künftig von Anfang an elektronisch verschickt und unmittelbar auf die ePA übertragen werden. Damit wäre zumindest die leidige Frage der Erstattung für die Kopierkosten gelöst.

Inwieweit dieser Arbeitsaufwand durch die im EBM zur Verfügung stehenden Gebührenordnungspositionen ausgeglichen wird, ist dann aber die nächste (ungeklärte) Frage. Zumal Versand und Empfang von elektronischen Arztbriefen zwar mit einer Zuschlagsziffer gefördert werden – aber leider auch einer Höchstgrenze unterworfen sind.

Dr. Gerd W. Zimmermann



**Nur
69 €**
~~99 €~~
inkl. Versand



Das Gebühren-Handbuch 2023

Gedruckt und digital: Die praktische Kombi für alle Fälle

mit EBM und GOÄ einschl. IGeL und analoger Bewertungen / von Broglië, 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 69 €

Jetzt bestellen!



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

MedTriX GmbH
Vertriebsabteilung
Unter den Eichen 5
D-65195 Wiesbaden

Onko 10/2023

Empfohlen von:



Ja, ich bestelle _____ Ex. Gebühren-Handbuch 2023 / **Gedruckt und digital** zum Preis von nur 69 € 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 datschutz@medical-tribune.de. Verantwortliche Stelle im Sinne der DSGVO ist: MedTriX GmbH, Unter den Eichen 5, 65195 Wiesbaden. Datenschutzerklärung unter www.medical-tribune.de/datschutzbestimmungen/

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.

Was Medizinstudierenden eine Praxis schmackhaft macht

Arbeiten im Team, moderne Praxisausstattung und gute Infrastruktur können den Nachwuchs locken

► Medical-Tribune-Bericht

DÜSSELDORF. Oft heißt es, junge Ärzt:innen hätten keine Lust, sich in eigener Praxis niederzulassen. Unter bestimmten Voraussetzungen wären Medizinstudierende aber doch interessiert, so eine Umfrage.

Um die 70 % der Studierenden der Humanmedizin können sich eine künftige Niederlassung vorstellen. Das ist einer aktuellen Erhebung der Deutschen Apotheker- und Ärztekammer (Apobank) zu entnehmen.

Demnach planen vor allem männliche Studierende (79 %) eine Praxisgründung, bei Frauen sind es zwei Drittel (66 %). 22 % der weiblichen Befragten sind noch unentschieden und lediglich 12 % sagen nein zur Niederlassung. Bei Männern lehnen 13 % eine eigene Arztpraxis ab und die restlichen 8 % lassen sich diese berufliche Option offen. In Anbetracht des wachsenden Ärztemangels fallen diese Ergebnisse überraschend positiv aus. Denn die

angehenden Mediziner:innen werden für die wohnortnahe ambulante Versorgung dringend benötigt.

Allerdings ist die Niederlassungsbereitschaft der Studierenden an Bedingungen geknüpft. So gaben die Befragten an, dass für eine potenzielle Praxisgründung oder -übernahme zumindest zwei Voraussetzungen stimmen müssen: Zum einen muss es eine begründete Aussicht auf eine ausgeglichene Work-Life-Balance geben, zum anderen sollten die wirtschaftlichen und personellen Ausgangsbedingungen der zu übernehmenden Praxis zufriedenstellend sein.

Welche Faktoren sind es letztlich, die eine Niederlassung für die Medizinstudierenden attraktiv machen? Auch das wurde im Detail erfragt. Ganz oben steht die erwähnte Work-Life-Balance. Konkret bedeutet das für die Befragten vor allem Zeit mit Familie und Freunden (90 %), freie Wochenenden (75 %) und flexible Gestaltung der Arbeitszeiten (69 %). Um sich Freizeit zu

ermöglichen, wären die befragten Studierenden auch nicht abgeneigt, einfache medizinische Tätigkeiten sowie Verwaltungsaufgaben zu delegieren: Über 90 % können sich das vorstellen. Eine ebenso wichtige Rolle bei der Entscheidung zur Niederlassung spielen wirtschaftliche und praxisorganisatorische Aspekte – im Grunde also der Zustand der zu übernehmenden Praxis.

So geben 98 % der Befragten an, dass für sie das Vorhandensein von qualifiziertem Personal ganz oben auf der Wunschliste steht. Für 92 % ist es wichtig, dass die Praxisabläufe reibungsfrei funktionieren.

Auch eine Landarztpraxis ist kein No-Go

Nicht verwunderlich ist, dass die technische Ausstattung der zu übernehmenden Praxis für viele ausschlaggebend sein kann.

Auch neue bzw. gut erhaltene Geräte sollten in der Praxis vorhanden sein, das wünschen sich 84 % der Medizinstudierenden. Fast ebenso viele (83 %) legen Wert auf einen hohen Digitalisierungsgrad.

Nicht ganz unwichtig, aber doch etwas in den Hintergrund gerückt ist die geografische Lage der Praxis. Sie ist lediglich für 65 % der Befragten ein relevantes Entscheidungskriterium. Speziell nach der Niederlassung in einer ländlichen Region gefragt, lehnen nur 7 % der Befragten diese kategorisch ab – für alle anderen stellen die Nähe zu einer größeren Stadt und eine gute Anbindung mit öffentlichen Ver-



Mit Blick auf eine Übergabe lohnt es sich, die Praxis modern zu halten.

Foto: photowahn – stock.adobe.com

Die Bereitschaft zur Niederlassung ist an Bedingungen geknüpft



Mehr als zwei Drittel der Medizinstudierenden sind einer Niederlassung gegenüber nicht abgeneigt. Foto: Drazen – stock.adobe.com

Warum wird nicht schon im Studium auf die Niederlassung vorbereitet?

kehrsmitteln die zwei wichtigsten Bedingungen dar, um aufs Land zu gehen. Die Ergebnisse bestätigen erneut, dass gute Versorgung auf dem Land eng mit guter Infrastruktur zusammenhängt.

Die Praxis sollte nicht allzu angestaubt sein

Niedergelassene, die ihre Praxis in absehbarer Zeit abgeben wollen, können aus der Befragung zumindest einen nützlichen Rückschluss ziehen, so die Apobank. So liefere sie gute Gründe, die Praxis, und somit ein Lebenswerk, bis zur geplanten Übergabe auf dem neuesten Stand zu halten. Das hat man ja als Praxisinhaber:in noch einigermaßen selbst in der Hand. Weniger Einfluss hat man hingegen auf die

gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen wie Budgetierung und Bürokratielast, die viele Medizinstudierende von einer Niederlassung abhalten können.

Als hilfreich empfänden übrigens 90 % der Befragten, wenn sie bereits während ihres Studiums auf eine mögliche Niederlassung vorbereitet würden. Inhaltlich sollte es vor allem um rechtliche, unternehmerische oder steuerliche Aspekte der Selbstständigkeit gehen sowie um Informationen zu Niederlassungs- und Kooperationsmöglichkeiten. Auch eine finanzielle Unterstützung sehen 94 % der Befragten als möglichen Anreiz, sich eher für die Niederlassung mit einer eigenen Praxis zu entscheiden.

Dr. Ingolf Dürr

IHRE Meinung ist gefragt!

Derzeit versenden die LA-MED und das ifak-Institut nach einem repräsentativen Stichprobenprinzip Fragebögen zur Mediennutzung an Ärzte in Deutschland.

Durch die Bearbeitung des Fragebogens unterstützen Sie Verleger dabei, Ihre Fachzeitschriften noch besser an IHRE Bedürfnisse anzupassen.

Machen **SIE** den Unterschied und nehmen Sie teil!

SIE HÖREN VON UNS

Freiheits- vs. Kinderrechte

Rauchverbot mit Kindern im Auto überfällig

► Pressemitteilung Deutsches Kinderbulletin
BERLIN. Das Deutsche Kinderbulletin warnt vor den Folgen, sollte die Ampelkoalition den Plan von Gesundheitsminister Lauterbach für ein Rauchverbot im Auto, wenn Schwangere und Kinder an Bord sind, kippen. „Es ist unglaublich, dass Politiker im Rauchverbot eine übermäßige Beschneidung der Freiheitsrechte Erwachsener sehen. Wer in Ge-

genwart von Kindern in geschlossenen Räumen raucht, nimmt Gesundheitsschäden von Kindern in Kauf“, sagte Dr. Wolfram Hartmann vom Deutschen Kinderbulletin. Wenn Erwachsene nicht einsichtig seien, müsse der Staat eingreifen. In vielen europäischen Ländern ist das Rauchen im Auto in Gegenwart von Minderjährigen oder Schwangeren schon länger verboten. awa

Werden Sie zum Praxis-Prepper: Mit 50 auf den Ruhestand vorbereiten

Wer früh handelt, findet leichter Kaufinteressierte für die eigene Praxis

► Medical-Tribune-Bericht

WIESBADEN. Die Vorstellung, das „Lebenswerk Praxis“ nicht an eine nachfolgende Person weitergeben zu können, belastet älter werdende Ärztinnen und Ärzte. Gibt es etwas, was man heute tun kann, damit die Praxis später attraktiv für Kaufinteressenten ist? Ja, sagt Praxisberater Wolfgang Apel.



Wolfgang Apel
MediKom
Foto: privat

Wie viel ist Ihnen Ihre Praxis wert? Gibt es überhaupt einen Wert, der erfassen kann, wie viel Zeit, Mühe und Herzblut Sie investiert haben? Bis die Räumlichkeiten, die organisatorische Struktur, das Team und Ihre Arbeitsbedingungen genau so geworden ist, wie es Ihr Anspruch verlangt?

Aber klar – für jemanden, der kaufen möchte, stellt sich die Frage nach dem Wert natürlich anders. Da geht es um die Zukunft, ob Investition und zukünftiges Potenzial in Relation stehen. Potenzielle Käuferinnen und Käufer schauen auf Zahlen, Fakten und Daten. Für sie geht es um wirtschaftliche Eckdaten, Zustand, Ausstattung, Lage, Wettbewerbssituation und Patientenstruktur.

Auch Sachverständige folgen unterschiedlichen Kriterien

Und trotzdem: Einen objektiv richtigen Praxiswert, der sich aus solchen Eckdaten ergeben könnte, gibt es nicht. In einer aktuellen Studie ließ Professor Dr. Thomas Sander, Inhaber des Lehrstuhls für Praxisökonomie an der medizinischen Hochschule Hannover, zehn Sachverständige für die Wertermittlung von Arztpraxen 23 verschiedene Praxen bewerten. Der Unterschied in der Wertermittlung der Sachverständigen betrug mehrere 100 %.

Praxisberater WOLFGANG APEL formuliert es deswegen so: Eine Praxis ist immer genau so viel wert, wie ein Interessent bereit ist, dafür zu zahlen. Und deswegen sollte eine Praxis, sagt er, zwei Prämissen erfüllen: Sie sollte der Praxisinhaberin, dem Praxisinhaber Freude machen – aber auch „irgendwann mal“ für Nachfolgende interessant sein.

Letzteres ist aber leider immer öfter nicht der Fall. Und manchmal ist das Problem hausgemacht. „Die meisten Medizinerinnen und Mediziner erreichen mit Anfang oder Mitte 50 den Höhepunkt ihrer Praxis“, beschreibt Apel die Situation, in der die Weichen oft falsch gestellt werden. Das Team funktioniert, die Praxisausstattung ist auf einem Topniveau: Was man sich bei der Niederlassung noch nicht leisten konnte, wurde angeschafft, die Innenausstattung passt, es gibt eine moderne

Webseite und die Social-Media-Kanäle sind gepflegt. „In dieser Situation setzt bei manchen ein Maß an Zufriedenheit mit sich und der eigenen Praxis ein, das dazu führt, dass die Praxis nicht mehr weiterentwickelt wird.“ Das kann zu einem späteren Zeitpunkt auf die Füße fallen.

Etwa die Hälfte aller Praxisinhaber wird in rund 15 Jahren im rentenfähigen Alter sein. Die Zahl der Medizinstudierenden wird diese Lücke genauso wenig füllen können wie die Zuwanderung von Medizinerinnen und Mediziner aus dem Ausland – es wird also zu wenige potenzielle Nachfolger:innen geben. Einen Käufer, eine Käuferin finden dann nur Praxen, die zu diesem Zeitpunkt auf der Höhe der Zeit sind und den Vorstellungen der Nachfolgenden entsprechen.

Was also tun? „Praxisinhaber sollten ihren 50. Geburtstag als Startdatum ansehen, um darüber nachzudenken, wie ihr Ausstieg gelingt“, rät Apel. Dabei ist es erst mal unwichtig, wann dieser Ausstieg stattfinden soll. „Es geht darum, eine Strategie zu entwickeln, wie sie in den nächsten 10, 15 oder 20 Jahren dafür sorgen, ihre Praxis up to date zu halten, sodass sie zu jedem Zeitpunkt ein attraktives Angebot für einen potenziellen Übernehmer darstellt.“ Aber: Wonach gucken die potenziellen Käuferinnen und Käufer? Und was schreckt sie ab? Es gibt drei Punkte, an denen eine Praxis altert und an Attraktivität verliert, erklärt Apel.

1. Die Praxis ist zu klein

Der Großteil der heute existierenden Praxen sind Ein-Behandler-Praxen. Die meisten jungen Ärztinnen und Ärzte wollen sich aber nicht alleine mit den Herausforderungen herumschlagen, die das Unternehmen Arztpraxis mit sich bringt. Sie lassen sich nicht alleine, sondern in einer Berufsausübungsgemeinschaft nieder. Damit wird es für die klassische Ein-Behandler-Praxis in der Zukunft nur noch einen kleinen Markt geben.

Aber auch wenn sich durch Digitalisierung und Homeoffice die Mietpreise für Arztpraxen wieder auf einem nicht mehr ganz so irrationalen Niveau befinden – nur mit Blick auf den Verkauf in ferner Zukunft in eine größere Praxis umziehen? Das erscheint doch etwas viel Aufwand.

Ein Umzug kann sich auch spät noch lohnen

„Betrachten Sie die Gesamtsituation“, rät Apel. Denn: Viele ältere Kolleginnen und Kollegen erwägen ganz unabhängig vom Thema Praxisverkauf, dass sie gerne in einem bestimmten Alter ihre Arbeitszeit reduzieren würden. Damit das nicht mehr als nötig zu Lasten des Umsatzes – und damit zu Lasten des Praxiswerts – geht, macht es

Sinn, sich den Sitz irgendwann mit einem angestellten Arzt zu teilen, in welchen Proportionen auch immer. Solchen Überlegungen steht aber oftmals die Größe der eigenen Räumlichkeiten entgegen. In diesem Fall kann ein Umzug möglicherweise auch schon lange vor einem Verkauf eine ganz neue Perspektive mit sich bringen.

Und die dritte Fliege, die sich neben der Attraktivitätssteigerung und möglichen Altersteilzeit mit dieser Klappe „erschlagen“ lässt: Der angestellte Arzt, die angestellte Ärztin ist natürlich auch immer eine möglicherweise kaufinteressierte Person.

2. Das Team ist „zu alt“

Ein anderes Problem ist in manchen Praxen die Zusammensetzung des Teams. „Oft altert der Praxisinhaber einfach gemeinsam mit seinen MFA“, sagt Apel. Das kann für das Team natürlich eine schöne Erfahrung sein. In der Konsequenz heißt das aber auch, dass die Praxis mit einem Team ins Verkaufsrennen einsteigt, dessen Perspektive früher oder später der verdiente Ruhestand ist – und nicht der Neustart unter neuer Führung.

Gleichzeitig werden innerhalb der nächsten acht Jahre mit den geburtenstarken Jahrgängen etwa 30 % der MFA vom Markt verschwinden. Nachrücken werden deutlich weniger. „Die Praxen müssten einfach viel mehr dafür tun, ihr Team jung zu halten“, unterstreicht Apel.

Die MFA müssen eine moderne Versorgung stemmen können

Und warum bilden die Praxen dann nicht viel mehr aus? Unter anderem, weil sie schlechte Erfahrungen mit

der Ausbildung gemacht haben. Die Frustration entsteht oft dadurch, dass Leute eingestellt wurden, die wenig Chancen hatten, eine interessante Ergänzung des vorhandenen Praxisteams zu werden, erklärt der Praxisberater.

Jüngere Patientinnen und Patienten können sich die Praxis aussuchen

Schon heute haben etwa 14 % der auszubildenden MFA und ZFA Abitur. Und der Prozentsatz steigt von Jahr zu Jahr. Solche Auszubildenden sind eine Bereicherung für eine Praxis, weil sie das Team dabei unterstützen, den Anforderungen, die eine moderne Versorgung stellt, nachzukommen. Das macht Arbeitgeber und Team zufrieden und sorgt für eine dauerhafte Verjüngung – und die macht die Praxis attraktiv für junge Praxisübernehmende.

3. Die Technik ist überholt

Und die dritte Schwachstelle: die aus der Zeit gefallene Technik. Bei manchen älteren Praxen zieht sich dieser Mangel durch die gesamte technische Ausstattung. „Wer eine solche Praxis kaufen möchte, muss Spaß daran haben, wirklich komplett alles neu aufzubauen“, so Apel. Dass sich diese Notwendigkeit aber, sofern sich überhaupt eine Abnehmerin oder ein Abnehmer findet, auf den Preis auswirkt, ist selbstredend.

Und selbst eine Kleinigkeit wie ein veralteter Internetauftritt wirkt sich aus. Jede Praxis hat im Schnitt pro Jahr einen Abgang von 6 % ihrer Patient:innen. Das bemerkt im Alltag niemand und die Gründe sind naheliegend: Durchschnittlich ziehen 5 % der Bundesbürger:innen jedes Jahr aus ihrer jeweiligen Stadt weg und rund 1,3 % der Menschen in Deutschland sterben – wobei diese Quote mit Blick auf das Durchschnittsalter der Patient:innen einer Praxis auch höher sein kann.

Gleichzeitig müssen sich aber junge Patientinnen und Patienten Ihrer Stadt früher oder später Praxen suchen und es kommen jedes Jahr 5 % neue Einwohner:innen in eine Stadt. Das ermöglicht einen kontinuierlichen Zugewinn auch an Jüngeren – allerdings nur, wenn Praxisinhaber:innen darauf achten, ihre Außendarstellung und ihre technische Ausstattung kontinuierlich zeitgemäß zu halten.

„Deswegen ist so wichtig, sich relativ früh mit diesen Gedanken zu beschäftigen – kurz vor Schluss lässt sich das Steuer kaum noch rumreißen“, so der Praxisberater. Und am Schluss ist eine Praxis eben nur so viel wert, wie Interessierte dafür zahlen möchte. Anouschka Wasner



Zufriedenheit führt dazu, dass sich die Praxis nicht mehr weiterentwickelt

INTER MEDICAL REPORT

Hohes Rezidivrisiko beim frühen Mammakarzinom minimieren

Was bei der Aufklärung zur adjuvanten Therapie wichtig ist

Bei Frauen mit einem frühen HR+ Mammakarzinom können bis zu 32 Jahre nach der Erstdiagnose Lokalrezidive oder Fernmetastasen auftreten.^{1,2} Das Rezidivrisiko hängt zum einen von den Tumorcharakteristika ab und zum anderen kann es sich durch mangelnde Adhärenz für die adjuvante endokrine Therapie (ET) erhöhen.¹⁻³ Entscheidend ist daher die Aufklärung der Patientinnen zur risikominimierenden Rolle und zu möglichen Nebenwirkungen der ET, wie aktuelle Umfrageergebnisse^{#,##} zeigen.^{4,5}

In Deutschland werden 81 % der Mammakarzinom-Fälle in den Frühstadien I oder II diagnostiziert.⁶ Primäres Therapieziel beim frühen Mammakarzinom ist die Heilung beziehungsweise die Rezidivverhinderung.^{7,8} Dazu empfehlen die Leitlinien zunächst eine chirurgische und strahlenmedizinische Lokaltherapie.^{7,9,10} Beim frühen HR+ Mammakarzinom folgt – zur Minimierung des Rückfallrisikos – eine adjuvante ET mit Tamoxifen beziehungsweise Aromatase-Inhibitoren (AI) über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren.^{7,9,10}

Hohes Rezidivrisiko jenseits der 5 Jahre

Trotz des multimodalen Therapieansatzes entwickeln sich etwa bei einem Drittel der Patientinnen mit einem frühen HR+ Mammakarzinom im Stadium II innerhalb von 20 Jahren nach Beginn der adjuvanten ET Fernmetastasen.¹ Die Rezidivrate ist zwar in den ersten 3 Jahren nach der Erstdiagnose am höchsten.¹¹ Allerdings ereignen sich über 50 % der Rückfälle erst ab dem 5. Jahr nach der Diagnosestellung

(Spätrezidive).¹¹ Bei der Mehrheit handelt es sich um Fernmetastasen (Abb. 1).¹² Ungefähr 75 % der primären Brustkrebs-Tumoren haben bereits zum Diagnosezeitpunkt als Mikrometastasen gestreut, die zunächst in einer Ruhephase verharren.² Allerdings können Veränderungen in der Tumormikroumgebung sowie die Ausschüttung bestimmter Botenstoffe und Wachstumsfaktoren ein metastasierendes Wachstum auslösen.²

Risikofaktoren für Spätrezidive

Eine Metaanalyse mit 88 Studien und fast 63.000 Brustkrebs-Patientinnen, die nach einer 5-jährigen ET keine Erkrankungsanzeichen mehr aufwiesen („disease-free“), zeigt auf, welche Faktoren die Entwicklung von Spätrezidiven begünstigen. Dabei wurde das Rezidivrisiko im Zeitraum von 15 Jahren nach dem Ende der ET untersucht – mit den folgenden Ergebnissen:¹

- Im Beobachtungszeitraum traten Mammakarzinom-Rezidive mit einer gleichbleibenden Häufigkeit auf.¹

Befragungen zu Adhärenz und Kommunikation

Was sind mögliche Ursachen der Nicht-Adhärenz und wie ließe sich die Therapietreue verbessern? Wichtige Hinweise zum Thema Adhärenzsteigerung liefern 2 aktuelle aufeinander aufbauende Befragungen mit Teilnehmenden aus den USA und Deutschland:^{#,##}

1 40 Frauen mit einem früheren HR+/HER2- Mammakarzinom, 10 Onkolog:innen und 9 onkologisch ausgebildete Pflegefachkräfte.^{4#}

2 69 Frauen mit einem früheren HR+/HER2- Mammakarzinom und 110 Onkolog:innen.^{5##}

Zum Befragungszeitpunkt wurden die Patientinnen nach einer Strahlen- und Chemotherapie seit mindestens 6 Monaten mit einer adjuvanten ET behandelt.^{4,5} Sie berichteten über 4 problematische Erfahrungen aus ihrer adjuvanten Therapiephase:⁴

1 **Verharmlosung:** Das HR+ Mammakarzinom wird häufig als „gute“ Krebserkrankung eingestuft, was jedoch der Wahrnehmung der Patientinnen widerspricht.⁴

2 **Fehlendes Risikowissen:** Im Mittelpunkt der Risikokommunikation stehen die Vorteile chirurgischer Eingriffe und Chemotherapie als das individuelle Risiko der Patientin.⁴ Die ET wird zudem als weniger aktiv bewertet, wodurch der risikominimierende Nutzen der ET nicht verstanden wird.⁴

3 **Nebenwirkungsbewältigung:** Die Nebenwirkungen der ET werden häufig als „Menopause-ähnliche Beschwerden“ beschrieben.⁴ Gerade prämenopausale Frauen können diesen Begriff nicht einordnen.⁴

Die daraus entstehende emotionale Belastung wird durch die fehlende Unterstützung und mangelnde Bewältigungsstrategien für Nebenwirkungen verschlimmert.⁴

4 **Fehlende Unterstützung:** Im Vergleich zur akuten Krebsbehandlung erhalten die Patientinnen in der Adjuvanz weniger Unterstützung und Kontrolltermine werden immer seltener.⁴

In der Folge geraten die Patientinnen in einen „Angstkreislauf“:⁴ Nach einer Chemotherapie fürchten sie sich vor einem Rückfall.⁴ Die nachlassende Unterstützung während der adjuvanten Phase verstärkt ihre Angst, dass Rezidive zu spät erkannt werden.⁴ Gleichzeitig erleben sie belastende Nebenwirkungen der ET, deren risikominimierenden Nutzen sie mangels Wissen nicht verstehen.⁴ Sie können jedoch ihren hohen Informationsbedarf oftmals nicht in Worte fassen.⁴ So leben die Patientinnen häufig mit einem vagen Halbwissen über eine belastende Therapie, deren Sinn unverständlich bleibt, und mit der latenten Sorge, dass sie nicht „genug für sich tun“.⁴

- Das Risiko für Fernmetastasen korrelierte stark mit dem Tumordurchmesser und Nodalstatus (TN-Status) bei der Erstdiagnose. Beim Tumorstadium 1 (T1) ohne Lymphknotenbeteiligung (N0) stieg es zwischen Jahr 5 und 20 progressiv um 13 %, während es bei T2-Tumoren mit 4 bis 9 befallenen Lymphknoten (N4-9) um 41 % zunahm.¹

- Der Tumorgrad und der Ki-67-Status waren zwar stark mit dem Rezidivrisiko in den ersten 5 Jahren nach der Diagnose

assoziiert, hatten aber nur eine moderate prognostische Relevanz hinsichtlich später Fernmetastasen.¹

- Die Risikofaktoren für Lokalrezidive entsprachen in etwa jenen für Fernmetastasen – mit Ausnahme der kontralateralen Rezidive: Nach dem Ende der ET nahm ihr Risiko kontinuierlich um 0,3 % pro Jahr zu – unabhängig vom Lebensalter oder TN-Status.¹

- Auch Patientinnen mit der besten Prognose hatten ein beachtliches Rezidivrisiko.¹ So stieg die Fernmetastasen-Inzidenz bei Frauen mit einem T1N0-Tumor nach dem Ende der ET um jährlich 1 % auf 13 % nach 20 Jahren.¹

Rezidive nach 32 Jahren noch möglich

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse werden von einer aktuellen Auswertung des dänischen Brustkrebsregisters bestätigt und ergänzt.^{1,2} Darin untersuchte man den weiteren Verlauf von 20.315 Frauen mit Mammakarzinom, die 10 Jahre lang krankheitsfrei waren.² Bei 2.595 Patientinnen entwickelte sich im Zeitraum 10 bis 32 Jahre nach der Erstdiagnose ein Rezidiv (kumulative Inzidenz: 16,6 %; 95%-Konfidenzintervall (KI) 15,8–17,5).² Dabei waren die folgenden Faktoren mit einem höheren Risiko für Spätrezidive assoziiert:²

- > 20 mm Primärtumordurchmesser
- Lymphknotenbeteiligung
- positiver Östrogenrezeptor (ER)

In den ersten 10 bis 25 Jahren nach der Diagnose betrug die kumulierte

Rezidiv-Inzidenz 14,4 % (95%-KI 13,7–15,1) bei einem Primärtumordurchmesser von ≤ 20 mm gegenüber 15,5 % (95%-KI 15,5–17,6) bei Tumoren > 20 mm.² Rezidive traten außerdem bei jüngeren Patientinnen, bei einem ER-positiven Primärtumor sowie bei Frauen mit einer brusterhaltenden Operation statt einer Mastektomie häufiger auf.²

ET-Wahl kann Rezidivrisiko beeinflussen

Neben den genannten Tumorcharakteristika kann auch die Wahl der ET das Rezidivrisiko beeinflussen.¹ Hier zeigten sich AI wirksamer als Tamoxifen mit etwa einem Drittel weniger Rezidive während der Therapie.¹ Mitentscheidend für den Erfolg der adjuvanten ET ist jedoch die Adhärenz der Patientinnen.³ Nicht-Adhärenz kann das krankheitsfreie Überleben verkürzen sowie das Risiko für ein Rezidiv und Mortalität erhöhen.³ Dennoch sind rund 50 % der Patientinnen nicht adhärenz – 73 % brechen ihre Behandlung vor dem Ende des 5-Jahres-Zeitraums ab.¹³⁻¹⁶ Diese internationalen Ergebnisse werden durch eine aktuelle Analyse deutscher Krankenkassendaten von über 17.000 Frauen mit einem HR+ Mammakarzinom unter einer adjuvanten ET ergänzt.¹⁷ Während des Beobachtungszeitraums von 5 Jahren zeigten 72 % der Patientinnen eine „hohe“ und 49 % eine „anhaltend hohe“ Adhärenz hinsichtlich der ET.¹⁷ Dagegen waren 10 % der Frauen „anhaltend wenig adhärenz.“¹⁷ Eine „anhaltend hohe“ Adhärenz hatte einen

Risiko für Fernmetastasen beim frühen Mammakarzinom

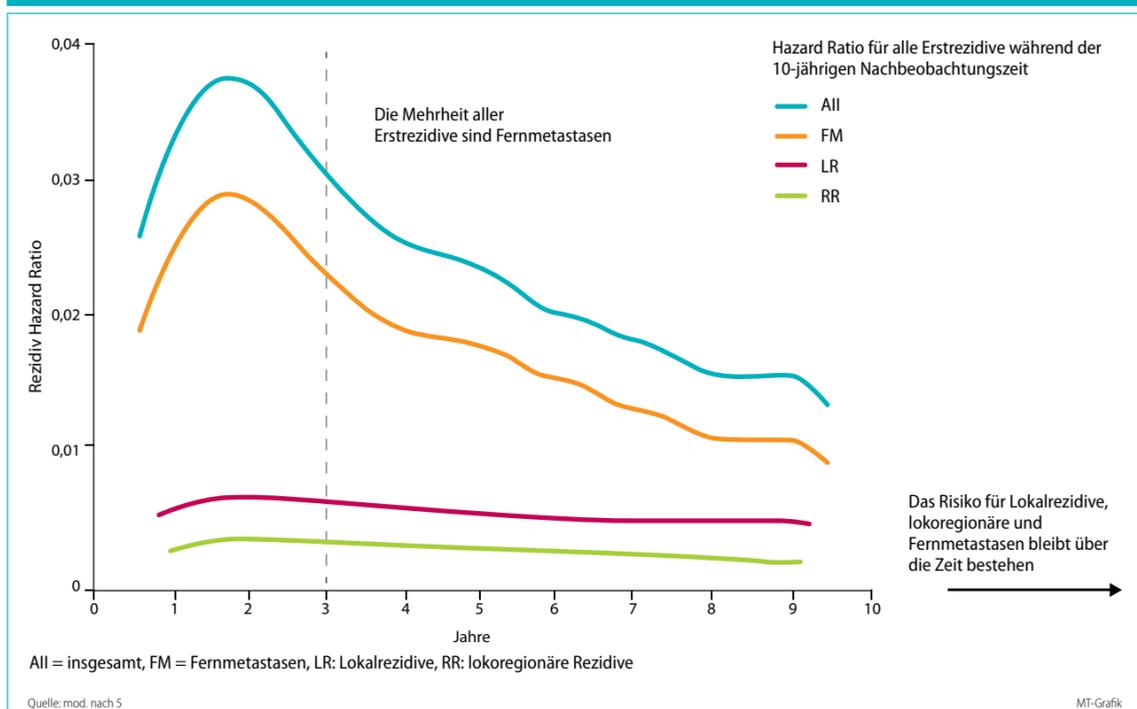


Abb. 1: Nebenwirkungen der adjuvanten endokrinen Therapie aus Sicht der Patientinnen, Befragung von 68 Frauen mit einem frühen HR+/HER2- Mammakarzinom.

INTER MEDICAL REPORT

Endokrine Therapie und Nebenwirkungen



Abb. 2: Nebenwirkungen der adjuvanten endokrinen Therapie aus Sicht der Patientinnen, Befragung von 68 Frauen mit einem frühen HR+/HER2- Mammakarzinom.

signifikanten Einfluss auf das Fernmetastasen-freie Überleben (Hazard Ratio (HR): 0,61; 95%-KI 0,52–0,71; $p < 0,0001$) und das Gesamtüberleben (HR: 0,52; 95%-KI 0,46–0,59; $p < 0,0001$).¹⁷ Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate der anhaltend adhärennten Frauen betrug 79 % gegenüber 64 % bei den niedrig adhärennten Patientinnen.¹⁷

Therapieaufklärung aus 2 Blickwinkeln

Wie sehen die befragten Ärzt:innen die Aufklärung zur ET? Im ausführlichen Erstgespräch geht es vor allem um die Rezidiv-Prävention als Zweck der ET und um deren Dauer.⁵ Die Nebenwirkungsthematik wird häufig im Folgegespräch diskutiert.⁵ Die meisten Patientinnen sind nach dem Erstgespräch motiviert, sich einer ET zu unterziehen, um das Rezidivrisiko zu senken.^{4,5} Allerdings möchten viele Frauen selbst mehr Informationen recherchieren.^{4,5} Wichtig sind ihnen Antworten auf offene Fragen insbesondere zur langfristigen Perspektive und zu Nebenwirkungen.^{4,5} Bezüglich der Nebenwirkungen können sich Patientinnen zwar an die Gesprächsinhalte erinnern, wünschen sich aber spezifischere Informationen zu bestimmten Nebenwirkungen und Empfehlungen, wie sie damit umgehen können.⁵ Viele von ihnen sind vom Schweregrad der Nebenwirkungen überrascht.⁴ 71 % der befragten Patientinnen bereitet der Begriff „Menopause-ähnlich“ Unbehagen und 43 % hatten dazu keine Vorstellungen.⁵ Auffälligkeiten zeigten sich bei der Frage, welche Nebenwirkungen als besonders belastend wahrgenommen werden.⁵ Die Patientinnen nannten vor allem Gewichtszunahme und Muskelschmerzen (Abb. 2).⁵ Dagegen hören die befragten Ärzt:innen mit Abstand die meisten Fragen zu den als weniger belastend bewerteten Hitzewallungen und seltener zu anderen Beschwerden wie Stimmungsschwankungen und Gelenk-

schmerzen.⁵ Diese Beobachtungen zeigen, dass die Patientinnen von zusätzlicher ärztlicher Unterstützung bezüglich Nebenwirkungen – insbesondere praktische Empfehlungen – profitieren können, wie es sich 41 % der befragten Frauen wünschen.⁵ Zum Beispiel können eine stärkere Visualisierung und Vergleiche, wie sich diese Nebenwirkungen konkret anfühlen, dazu beitragen, dass sie sich die Beschwerden besser vorstellen und darauf einstellen können.⁵ Die befragten Ärzt:innen empfehlen derzeit vor allem Lebensstilveränderungen oder Therapiemodifikationen wie andere Einnahmezeiten.⁵

Aufklärungsbedarf zur Risikominimierung

Wahrnehmungsunterschiede zeigten sich auch bei der Aufklärung zum risikominimierenden Nutzen der ET.⁴ Etwa die Hälfte der Frauen aus der ersten Befragung können sich erinnern, darüber gesprochen zu haben.⁴ Allerdings nehmen viele die ET nur als „erhaltende“ Maßnahme wahr und verstehen deren Ziel der Risikominimierung nicht.⁴ Dagegen gab die Hälfte der Ärzt:innen aus der zweiten Befragung an, alle Patientinnen über das Thema Risikominimierung aufzuklären.⁵ Manche der befragten Ärzt:innen besprechen es vor allem mit ausgewählten Patientinnen – zum Beispiel bei einem hohen Risiko sowie

bei gut informierten und jüngeren Frauen.⁵ Die Patientinnen bewerten die Aufklärung zur Risikoreduktion mehrheitlich als (sehr) hilfreich, wobei sich 62 % noch detailliertere Informationen wünschen.⁵

Mehr Information und bessere Adhärenz

Schließlich weisen die Befragungen auf wesentliche Adhärenz-Faktoren bei Mammakarzinom-Patientinnen unter einer ET hin.^{4,5} So haben etwa 44 % der Frauen aus der 2. Befragung einen Therapieabbruch in Erwägung gezogen – vor allem aufgrund der Nebenwirkungen.⁵ Eine entscheidende Rolle, die Therapie fortzusetzen, spielen die Ermutigungen und Informationen der behandelnden Ärzt:innen.⁵ Sie sind für die Mehrheit der Patientinnen die wichtigste Ressource während der ET.⁴ Das Bewusstsein darüber könnten Ärzt:innen gezielt nutzen, um Adhärenz zu fördern.^{4,5} Den hohen Adhärenz-verbessernden Stellenwert von Information und Motivation bestätigen verhaltenswissenschaftliche Erkenntnisse:^{18–20}

■ Demnach gehören beide zu den Schlüsselvoraussetzungen für eine hohe Therapietreue (Information-Motivation-Behavioral Skills Model).¹⁸ Allerdings müssen die Patientinnen zusätzlich zum Umgang mit ihrer Therapie befähigt werden, insbesondere hinsicht-

Wichtige Unterschiede: ET und Menopausenstatus

Die Wahrnehmung der adjuvanten ET und ihrer Nebenwirkungen unterscheidet sich abhängig vom Menopausenstatus der betroffenen Frauen, wie die beiden Befragungen von Mammakarzinom-Patientinnen zeigen.^{##,4,5}

Menopause: unklarer, belasteter Begriff

Bei prämenopausalen Frauen kann ein Vergleich der Nebenwirkungen der adjuvanten ET mit „typischen“ Menopause-Beschwerden aus zwei Gründen problematisch sein:

- Die Patientinnen können sich vor dem Beginn einer ET häufig nicht vorstellen, was sie mit Blick auf die Nebenwirkungen erwarten wird, wenn sie den Begriff „Menopause-ähnliche Symptome“ hören.⁴ Diese Erfahrungslücke betrifft insbesondere die Auswirkungen der ET auf die Stimmung, den langfristigen Gesundheitszustand (zum Beispiel hinsichtlich der Knochendichte), die Libido, die persönlichen Beziehungen, die Familienplanung und das körperliche Erscheinungsbild.⁴
- Außerdem ist bei jüngeren Frauen das Thema „Menopause“ häufig emotional aufgeladen.⁴ Beispielsweise waren einige der befragten Frauen besorgt, dass sie auch noch ihre Weiblichkeit verlieren, nachdem ihr Körperbild bereits durch eine belastende chirurgische Behandlung und Chemotherapie beeinträchtigt wurde.⁴

Von den Nebenwirkungen überrascht

Insgesamt zeigte sich die Mehrheit der befragten prämenopausalen Patientinnen von den Nebenwirkungen der adjuvanten ET überrascht.⁵ Überdies gaben 38 % von ihnen an, dass sie sich unzureichend auf die ET vorbereitet fühlten.⁵

Aber auch die befragten postmenopausalen Frauen trafen die Nebenwirkungen der ET oftmals unerwartet, obwohl sie die natürliche Menopause bereits abgeschlossen und entsprechende Erfahrungen gesammelt hatten.^{4,5} Über die Hälfte empfanden die „Menopause-ähnlichen“ Beschwerden durch die ET schlimmer als die vormals erlebte menopausale Symptomatik.^{4,5} Da die Belastungen durch die Nebenwirkungen zu den wesentlichen Gründen für mangelnde Adhärenz oder einen Abbruch der adjuvanten ET gehören, ist eine umfassende Therapieaufklärung gerade bei Mammakarzinom-Patientinnen in der Prämenopause wichtig.^{4,5}

lich des Nebenwirkungsmanagements.¹⁸

- Nach dem „Common-Sense Model of Illness Self-Regulation“ tragen zwei Faktoren zur Krankheitsbewältigung bei: Informationen zur Erkrankung und der Glaube, dass sie sich mit der Therapie kontrollieren lässt.¹⁹

Die Verhaltenswissenschaften geben zudem wertvolle Anregungen für das Aufklärungsgespräch zur ET. Wichtig ist demnach,^{21,22}

- abstrakte Risikoangaben möglichst eindeutig und verständlich zu erklären, da konkrete Informationen einprägsamer sind.^{4,21}
- den vorgelegten Begriff „Menopause“ als „induzierte Menopause“ neu zu definieren und ihn deutlich von der natürlichen Menopause abzugrenzen.^{4,22}

Web-gestützte, telefonische Befragung (WATDI) mit 40 prä- und postmenopausalen Patientinnen mit einem HR+/HER2-Mammakarzinom im Frühstadium (II oder III), 10 Onkolog:innen und 9 onkologischen Pflegekräften (Nurses) in den USA und Deutschland, Mai–Juli 2022

Online-Befragung von 69 prä- und postmenopausalen Patientinnen mit einem HR+/HER2-Mammakarzinom im Frühstadium (II

oder III) und 110 Onkolog:innen in den USA und Deutschland, Oktober–November 2022

- Pan H et al. N Engl J Med 2017; 377(19): 1836-1846
- Pedersen RN et al. J Natl Cancer Inst 2022; 114(3): 391-399
- Inotai A et al. Cancer Treat Rev 2021; 100: 102264
- Novartis, Marktforschung – Teil 1, data on file
- Novartis, Marktforschung – Teil 2, data on file
- Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) 2021
- Wörmann B et al. Onkopedia-Leitlinien der DGHO, Leitlinie Mammakarzinom der Frau; Stand: 01/2018
- Chew HK. West J Med 2001; 174(4): 284-287
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome 2023; Stand: 15.04.2023
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 06/2021; AWMF-Registernr.: 032-0450L
- Bria E et al. Expert Rev Anticancer Ther 2010; 10(8): 1239-1253
- Geurts YM et al. Breast Cancer Res Treat 2017; 165(3): 709-720
- Paranjpe R et al. Breast Cancer Res Treat 2019; 174(2): 297-305
- Murphy CC et al. Breast Cancer Res Treat 2012; 134(2): 459-478
- Moon Z et al. Patient Prefer Adherence 2017; 11: 305-322
- Hershman DL et al. J Clin Oncol 2010; 28(27): 4120-4128
- Dannehl D et al. ASCO 2023; Abstract 551
- Fisher JD et al. Health Psychol 2006; 25(4): 462-473
- Leventhal H et al. J Behav Med 2016; 39(6): 935-946
- Al Omeir O et al. Support Care Cancer 2020; 28(11): 5075-5084
- Mkrtychian N et al. Front Hum Neurosci 2019; 13: 267
- Furnham A et al. The Journal of Socio-Economics. 2011; 40(1): 35-42

Fazit: Eine gute ärztliche Aufklärung kann den Erfolg der ET beeinflussen

- Das Rezidivrisiko beim frühen HR+ Mammakarzinom kann noch Jahrzehnte nach der Erstdiagnose persistieren.^{1,2}
- Leitlinien empfehlen eine adjuvante ET, um das Rückfallrisiko zu minimieren.^{7,9,10} Allerdings sind über 50 % der Patientinnen nicht adhären.^{12–15}
- Zwei aktuelle Befragungen von Mammakarzinom-Patientinnen und Ärzt:innen geben Hinweise zu Adhärenz-Faktoren.^{4,5} Demnach empfinden viele Patientinnen die Nebenwirkungen der adjuvanten ET als belastend, verstehen deren risikominimierenden Nutzen nicht und möchten sie daher beenden.^{4,5}
- Die Patientinnen wünschen sich mehr Informationen

- zur Risikominimierung durch die ET und Unterstützung im Umgang mit deren Nebenwirkungen.^{4,5}
- Information und Motivation durch ihre behandelnden Ärzt:innen können zu einer besseren Adhärenz für die ET beitragen.^{4,5}
- Wichtig ist dabei, unklare Begriffe wie „Menopause-ähnlich“ und abstrakte Risikoangaben zu konkretisieren sowie praktische Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement zu geben.^{4,5}
- Insgesamt zeigen die Befragungen, dass eine gute Aufklärung der Patientinnen durch ihre behandelnden Ärzt:innen den Erfolg der ET günstig beeinflussen kann.^{4,5}

Schleifspuren an den Leitplanken

Pharmabranche fordert Entlastungen für den Standort Deutschland

► Medical-Tribune-Bericht

WIESBADEN. Pharmazeutischen Unternehmen wird wegen hoher Preise für Innovationen oft Profitgier unterstellt. Lieferengpässe bei Generika deuten allerdings darauf hin: Lässt sich nicht mehr viel verdienen, schwindet das Interesse an der Produktion.

Laut Statista belief sich der Umsatz auf dem deutschen Pharmaglobalmarkt bis 2022 auf rund 56,5 Milliarden Euro. Das bedeutet mit Blick auf 15 Jahre zuvor, dass der Umsatz um mehr als das Doppelte gestiegen ist. Das ist eine gute Entwicklung, denn Patient:innen profitieren davon. Laut Statista wurden im vergangenen Jahr 49 neue Medikamente in den deutschen Markt eingeführt. Der Trend setzt sich 2023 fort. Allein zum 1. Juni 2023 gab es hierzulande über 90 neue Arzneimittel. Neuheiten betreffen vielfach Onkologika.

Wenn der Patentschutz abgelaufen ist, sinkt der Preis eines Wirkstoffs wegen Nachahmerpräparaten. Zudem üben die gesetzlichen Krankenkassen mithilfe des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) und des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes Druck auf die Preise aus.

Die Letzten versuchen, die Versorgung zu sichern

Veränderungen im Generikamarkt zeigen sich längst. Bei vielen Arzneimitteln stemmt ein einziger Hersteller 50 % der Versorgung und

mehr, schreibt der Branchenverband Pro Generika. „Ob Tamoxifen, Fiebersaft oder Kinder-Antibiotika: Die jüngsten Engpässe konnten nur so dramatische Ausmaße annehmen, weil es zu wenige Hersteller für diese Arzneimittel gibt“, sagt Geschäftsführer BORK BRETTHAUER. Die Produktion vieler Arzneimittel rechne sich nicht mehr: „Die Letzten versuchen nach Kräften die Versorgung zu sichern – und schaffen es oftmals nicht.“

Es geht aber längst nicht mehr nur um Generikapreise in Deutschland, es geht um den Innovationsstandort, um schwierige Rahmenbedingungen für die Pharmabranche und um Arbeitsplätze, die verloren gehen oder schon verloren sind, weil Unternehmen aufgeben oder zwangsläufig die Produktion ins Ausland verlagern.

Darauf machten sieben große pharmazeutische Unternehmen gemeinsam mit Vertretern der IG Bergbau Chemie Energie beim „Fortschrittsdialog“, einer Rundreise mit Stopp an Pharmastandorten deutlich. Deutschland drohe,



den Anschluss an die Weltspitze zu verlieren, heißt es.

LARS LINDEMANN, Generalsekretär der FDP Berlin und Mitglied des Bundestages, sieht zwar im AMNOG eine „bahnbrechende Innovation“, aber die einstigen Grundprinzipien für die Nutzenbewertung seien durch die „Leitplanken ein Stück weit eingeschränkt“ worden. Die mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz eingeführten Leitplanken besagen, dass ein neues Arzneimittel in bestimmten Fällen trotz nachgewie-

Deutschland droht, den Anschluss an die Weltspitze zu verlieren

senen Zusatznutzens nicht mehr als die Vergleichstherapie kosten darf; bei nicht belegtem Zusatznutzen müssen die Kosten niedriger sein.

„Die aktuellen Eingriffe machen den Bereich der Bewertung strategiefähig und verstärken die ohnehin bestehende unsachgemäße Vermischung von Bewertung und Preisverhandlung weiter“, meint der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

FDP-Politiker CHRISTIAN DÜRR, bestätigte beim Fortschrittsdialog die negativen Auswirkungen: Ja, die Wettbewerbsfähigkeit am Standort sei unter Druck geraten, man sei im internationalen Vergleich zurückgefallen. Schuldzuweisungen bringen aber nichts, so der Abgeordnete.

Bei Bürokratie gibt es „zwei Streifen am Horizont“

Dürr zufolge geht es jetzt darum, die Wirtschaft zu entlasten. Die Regierung habe diesen Punkt dem Wettbewerbschancengesetz vorangestellt. Die Entlastung sei ein wichtiger Schritt hin zu Forschungsförderung und Investitionen in eine schnelle Transformation. „Wir werden auch bei den energiepolitischen Kosten und den Rahmenbedingungen besser werden müssen.“ Beim Bürokratieabbau gibt es laut Dürr „zumindest zwei Streifen am Horizont“. Das Bürokratieentlastungsgesetz IV, wie bei der Kabinettsklausur

in Meseberg in Eckpunkten beschlossen, könne die Lasten seitens des Bundes auf ein Minimum reduzieren. Und zur Planungsbeschleunigung werde der Bundestag in den kommenden Wochen auch Einiges tun, kündigte Dürr an. 16 unterschiedliche Baugesetze in Deutschland sowie Klimaschutzvorgaben erschwerten die Ansiedlung von Unternehmen.

Der Dialog muss jetzt im Kanzleramt fortgesetzt werden

DR. SABINE NIKOLAUS, Vorsitzende der Geschäftsführung von Boehringer Ingelheim Deutschland, bemängelte „ein starres AMNOG, welches Innovationen weniger wertschätzt“. Wie lasse sich erklären, dass man in Deutschland ein Produkt entwickle und produziere, in die klinische Forschung gehe, und dann – im Gegensatz zu anderen Ländern – das AMNOG-Bewertungssystem zu dem Schluss komme, dieses brauche die deutsche Bevölkerung nicht? Die Gesetzgebung müsse dringend weiterentwickelt und nachhaltig werden.

PAULA PIECHOTT, Bundestagsfraktion Bündnis 90/Die Grünen, sprach sich dafür aus, in Diskussionen um Nachbesserungen in der Erstattungssystematik unbedingt die Krankenkassen einzubeziehen. Unterstützung für Reformen kommt aus der Opposition, von MdB Sepp Müller (CDU). FDP-Politiker Lindemann zeigte sich überzeugt, dass der Fortschrittsdialog im Kanzleramt fortgesetzt werden sollte.

Cornelia Kolbeck

Hilfsmittel werden immer teurer

Kassenspitzen wenden sich mit konkretem Forderungskatalog an die Politik

► Pressekonferenz des GKV-Spitzenverbandes

BERLIN. Vieles wird teurer – auch Hilfsmittel wie Gehhilfen, Rollstühle und Blutzuckermessgeräte. Kassenspitzen überlegen inzwischen, wie die Versicherten zukünftig noch bedarfsgerecht, qualitativ hochwertig und wirtschaftlich versorgt werden können. Sechs politische Forderungen liegen jetzt auf dem Tisch.

Nach Informationen des Spitzenverbandes der Gesetzlichen Krankenversicherung stiegen die Gesamtausgaben für Hilfsmittel in den letzten 15 Jahren um 81 %. Pro versicherter Person erhöht sich die Ausgaben damit von rund 81 Euro auf 141 Euro. Insgesamt sind es inzwischen 10,36 Milliarden Euro zu Lasten der Beitragszahler:innen pro Jahr. „Dies zeigt, der Versorgungsbedarf ist hoch. Und er soll auch

zukünftig durch die GKV abgesichert werden“, erklärt dazu GERNOT KIEFER, stellvertretender Vorstandsvorsitzender GKV-Spitzenverband. Gerade deshalb würden wieder effiziente Steuerungselemente in der Hilfsmittelversorgung gebraucht, die den Wettbewerb neu beleben.

Anzahl der Verordnungen: Tendenz steigend

Laut § 33 SGB V haben gesetzlich Krankenversicherte einen Anspruch auf Hilfsmittelversorgung gegenüber ihrer Krankenkasse. Mehr als 42.000 Produkte betrifft das inzwischen, gelistet im Hilfsmittelverzeichnis (HMV). Dieses wird fortlaufend durch den GKV-Spitzenverband überprüft und weiterentwickelt. Festpreise gibt es für Einlagen, Hörhilfen, ableitende Inkontinenzhilfen, Hilfsmittel zur Kompressionstherapie und Sehhilfen. Rund 30 Millionen Mal stellen Ärzt:innen und Krankenhäuser entsprechende Verordnungen aus. Tendenz steigend.

Die AOK Bayern, die Techniker Krankenkasse und der GKV-Spitzen-

verband sorgen sich um eine zukunftsfähige Hilfsmittelversorgung, denn durch politische Entscheidungen der vergangenen Jahre ist diese schwierig umsetzbar geworden. „Wir konnten beobachten, dass es seit dem Verbot der Ausschreibungen für Hilfsmittel im Jahr 2019 zu deutlichen Preissteigerungen gekommen ist“, erklärt Dr. IRMGARD STIPPLER, Vorstandsvorsitzende AOK Bayern. Bei Elektrostimulationsgeräten zeige sich beispielsweise eine Preiserhöhung von 517 % im Vergleich der Jahre 2018 und 2022 im AOK-System, ohne dass eine Verbesserung der Versorgung festgestellt werden können.

Eine von sechs Forderungen der Kassen ist deshalb, ihnen wieder Ausschreibungen zu ermöglichen. Es fehle der Wettbewerb unter den Hilfsmittelanbietern, heißt es im Positionspapier. Ebenso könnten Festbeträge ihre positive Wirkung einer oberen Schwelle von Vertragspreisen nicht mehr entfalten. Die entsprechende Vorschrift muss daher durch den Gesetzgeber angepasst werden.



42.000 Hilfsmittel sind im Hilfsmittelverzeichnis (HMV) aufgelistet. Das Verzeichnis wird vom GKV-Spitzenverband kontinuierlich weiterentwickelt.

Foto: Desdemona – stock.adobe.com

THOMAS BALLAST, stellvertretender Vorstandsvorsitzender Techniker Krankenkasse, mahnt zudem, die Versicherten vor unnötigen Mehrkosten zu schützen. Dass es sich um Mehrkosten handele, müsse von Sanitätshaus oder Fachgeschäft deutlich erklärt werden. Besteht ein Wunsch nach „mehr“ – z.B. Wunschfarbe oder zusätzlicher Komfort –

sollte das standardmäßig dokumentiert werden müssen.

Leistungserbringende sollten Gründe für Mehrkosten auch elektronisch an Kassen übermitteln müssen. Die Krankenkassen fordern zudem, weniger Bürokratie bei Herstellern und Kassen sowie eine Senkung der Mehrwertsteuer bei Hilfsmitteln auf 7 %.

kol

Ohne Ausschreibungen steigen die Hilfsmittel-Preise deutlich

Nutzwertige Praxistipps und aktuelle News

zu den Themen Recht, Steuern,
Finanzen, Abrechnung und
Digitalisierung gefällt?

**JETZT
SICHERN!**

ARZT & WIRTSCHAFT

Digitalstrategie für das Gesundheitswesen
Geplantes Digital-Gesetz: Das sind Lauterbachs Pläne

Opt-out-Lösung für die ePA, sanktionsbewehrte Nachweispflicht für eRezepte, Aufhebung für die Begrenzung der Videosprechstunde — das sind die Kernpunkte von Lauterbachs geplantem Digital-Gesetz. Was der Referentenentwurf für Niedergelassene im Einzelnen vorsieht. Mehr...



Ambulante Versorgung stärken
Politische Initiative: MVZ sollen künftig stärker reguliert werden

Nach dem Willen der politischen Akteure soll es investorengetragenen Medizinischen Versorgungszentren an den Kragen gehen. Welche Maßnahmen ein geplantes MVZ-Regulierungsgesetz ergreifen will, um eine Monopolstellung von MVZ zu vermindern und die ambulante Versorgung zu stärken. Mehr...



Honorare mit Verspätung einfordern
Rechnung an Privatpatienten vergessen? Verjährung läuft nicht!

Manchmal bemerken Ärztinnen und Ärzte erst Monate oder gar Jahre, dass einzelne Rechnungen an Privatpatienten bzw. Selbstzahler nicht abgeschrieben sind.



Die ARZT & WIRTSCHAFT-Newsletter

sind Ihre praktischen Ratgeber für eine
erfolgreiche Praxisführung

Fotos: Cecillie_Arcurs/gettyimages, Studio-Pro/Stock

Gesamtes Angebot entdecken &
Wunschletter kostenfrei abonnieren



[arzt-wirtschaft.de/
newsletter](https://arzt-wirtschaft.de/newsletter)

ARZT &
WIRTSCHAFT

[MTX]

INTER MEDICAL REPORT

Durvalumab + Gem-Cis bei nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Karzinomen

Neuer Goldstandard in der Erstlinienbehandlung

Bis vor Kurzem wurde bei den fortgeschrittenen biliären Karzinomen in der Erstlinie eine kombinierte Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin (Gem-Cis) empfohlen.¹ Mit Durvalumab in Kombination mit Gem-Cis wurde die erste Therapie verfügbar, unter der sich das Gesamtüberleben gegenüber Gem-Cis alleine signifikant verlängert zeigte.² Damit verschiebt sich auch der evidenzbasierte Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung der fortgeschrittenen biliären Karzinome zugunsten der neuen Immun-Chemotherapiekomination.³

Biliäre Karzinome (biliary tract cancer, BTC) sind eine heterogene Gruppe aggressiver maligner Tumoren, die in der Regel intra- und extrahepatische Cholangiokarzinome und Karzinome der Gallenblase umfassen. Trotz ihrer relativen Seltenheit in den westeuropäischen Ländern und in den USA lässt sich weltweit bei der Inzidenz und Mortalität der BTC ein Anstieg beobachten.¹ Die Prognose der BTC ist vergleichsweise schlecht: Die Tumoren werden zumeist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn die Behandlung mehrheitlich nur noch in palliativer Intention erfolgen kann und die systemischen Therapieoptionen limitiert sind. Lediglich etwa 20 % dieser Tumoren sind zu diesem Zeitpunkt noch resektabel.⁴ Unter der bisherigen Standardchemotherapie (Gem-Cis) überlebten in einer klinischen Studie lediglich 5 % der Patient:innen mit einem fortgeschrittenen BTC drei Jahre oder länger.⁵

Neuer Therapiestandard in der Erstlinie

Nach mehr als 10 Jahren, in denen sich bei fortgeschrittenen BTC kein wesentlicher Therapiefortschritt abzeichnete^{6,7}, haben sich die Behandlungsoptionen im palliativen Setting erstmals durch eine Immun-Chemotherapiekomination in der

Erstlinie relevant erweitert: Durvalumab (IMFINZI®) plus Gem-Cis ist die erste Therapie, unter der sich das OS gegenüber dem bisherigen Therapiestandard Gem-Cis bei Patient:innen mit nicht resezierbaren oder metastasierten BTC im Rahmen der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie TOPAZ-1 signifikant verlängerte (Hazard Ratio [HR]: 0,80; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,66 – 0,97; p = 0,021).² Das 2-Jahres-OS zeigte sich unter der neuen Immun-Chemotherapiekomination mehr als verdoppelt (25 vs. 10 %), sodass nach zwei Jahren unter Durvalumab + Gem-Cis noch 4 von 10 vs. 1 von 10 Patient:innen unter Placebo + Gem-Cis am Leben waren (Abb. 1). Vor diesem Hintergrund haben sich die Autor:innen der ESMO Guideline zum BTC-Management bereits im vergangenen Jahr dafür ausgesprochen, Durvalumab + Gem-Cis als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenen BTC zu erwägen (höchstes Evidenzlevel [I, A]).¹ Dabei erreichte die Therapie mit Durvalumab + Gem-Cis bei der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefits Scale Version 1.1 vier von fünf möglichen Punkten im nicht-kurativen Setting (Skala 1 [niedrig] bis 5 [hoch]).⁸ Behandlungen mit vier oder fünf Punkten bieten im nicht-kurativen

2-Jahres-OS mehr als verdoppelt

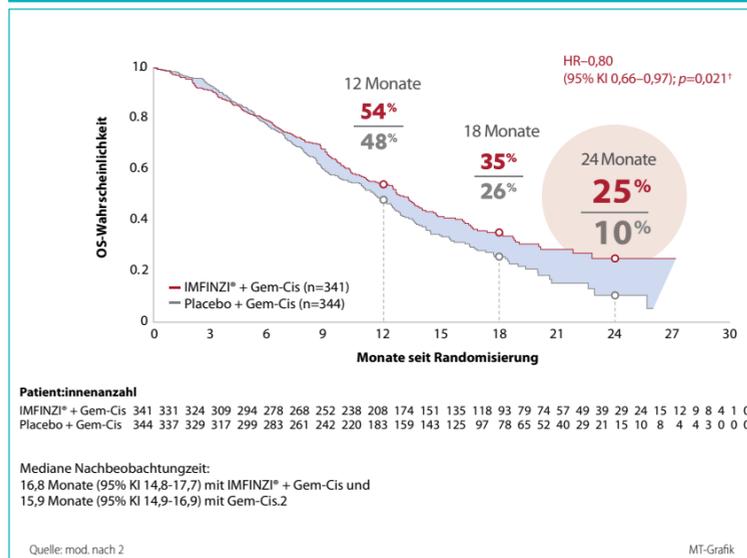


Abb. 1 TOPAZ-1-Studie: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebensrate unter Durvalumab + Gem-Cis vs. Placebo + Gem-Cis

Setting einen erheblichen klinischen Vorteil.⁹ Auch in der kürzlich aktualisierten S3-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ (Version 4.0) löst die Kombination mit Durvalumab den alten Therapiestandard in der Erstlinie ab: Demnach soll Patient:innen mit nicht resezierbaren oder metastasierten BTC, für die eine palliative Systemtherapie indiziert ist, die Kombination Durvalumab + Gem-Cis als Erstlinientherapie angeboten werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 2, starker Konsens).³

Wirksamkeit in TOPAZ-1

Die Evidenz für die aktualisierten Leitlinienempfehlungen lieferten die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen und globalen Zulassungsstudie TOPAZ-1 mit 685 BTC-Patient:innen im inoperablen oder metastasier-

ten Stadium der Erkrankung (einschließlich intrahepatischer und extrahepatischer Cholangiokarzinome und Gallenblasenkarzinome).² Die Behandlung erfolgte mit Gem-Cis für bis zu acht Zyklen und 1:1 randomisiert entweder mit 1.500 mg Durvalumab oder Placebo alle drei Wochen.² Der zugunsten von Durvalumab + Gem-Cis vs. Placebo + Gem-Cis nachgewiesene OS-Vorteil zeichnete sich generell auch über die vordefinierten, klinisch relevanten Subgruppen hinweg konsistent als Trend ab.² Neben der Überlegenheit im primären Endpunkt OS ergaben sich für den Durvalumab-Arm auch für sekundäre Endpunkte Unterschiede gegenüber dem Placebo-Arm: So zeigte sich das Risiko für Progression oder Tod mit Durvalumab + Gem-Cis gegenüber Placebo + Gem-Cis um 25 % verringert (medianes progressionsfreies Überleben: 7,2 vs. 5,7 Monate; HR = 0,75; 95 %-KI: 0,64–0,89; p = 0,001).² Nach ei-

nem Jahr wiesen mehr als doppelt so viele Patient:innen unter der Immun-Chemotherapiekomination keinen Tumorprogress auf wie unter Placebo + Chemotherapie (16 vs. 7 %).² Der Anteil der Patient:innen mit einem objektiven Ansprechen (objective response rate, ORR) betrug unter Durvalumab + Gem-Cis zudem 26,7 % gegenüber 18,7 % unter Placebo + Gem-Cis (Bewertung der objektiven Ansprechrate durch die Prüfer:innen nach RECIST Version 1.1). Auch wurde das Therapieansprechen (time to response [TTR]) im Durvalumab-Arm mit 1,6 Monaten in kürzerer Zeit erreicht (Interquartilsabstand [IQR]: 1,3 – 3,0 Monate) als im Placebo-Arm (2,7 Monate; IQR: 1,4 – 4,1 Monate).²

- Vogel A et al. Ann Oncol 2023; 34:127-140
- Oh DY et al. New Engl J Med Evid 2022; 1(8)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL
- Shroff RT et al. J Clin Oncol 2019; 37: 1015-27
- Bridgewater J et al. Br J Cancer 2016; 114: 965-971
- Valle J et al. N Engl J Med. 2010;362(14):1273-1281.
- Rizzo A et al. Cancer Treat Res Commun. 2021;27:100335.
- ESMO-MCBS Scorecard Durvalumab, Stand 05/2023. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-350-1>; letzter Zugriff September 2023.
- ESMO. ESMO-MCBS Factsheet. <https://www.esmo.org/content/download/288502/5736211/1/esmo-mcbs-booklet.pdf>; letzter Zugriff September 2023.
- Oh DY et al. Posterpräsentation anlässlich der ESMO-Jahrestagung 2022 (Paris): Poster 56P
- Burris H et al. Posterpräsentation anlässlich der ASCO-Jahrestagung 2022 (Chicago): Abstract 4070
- Fachinformation IMFINZI®, Stand 04/2023

Aktualisierte TOPAZ-1-Studiendaten untermauern Überlebensvorteil

Follow-up-Analyse der Zulassungsstudie

Follow-up-Daten stützen neuen Goldstandard in der Erstlinie bei fortgeschrittenen BTC.

Wie eine aktualisierte Analyse der Phase-III-Studie TOPAZ-1 ergab, war die Rate des 2-Jahres-OS unter der Durvalumab-haltigen Immun-Chemotherapiekomination gegenüber dem bisherigen Therapiestandard (Gem-Cis allein) auch nach einer 6,5 Monate längeren Nachbeobachtungsdauer* doppelt so hoch: mit 23,6 % (95 %-KI: 18,7 – 28,9)

im Durvalumab-Arm vs. 11,5 % im Placebo-Arm (95 %-KI: 7,6 – 16,2). Die Patient:innen erreichten im Durvalumab-Arm ein medianes OS von 12,9 (11,6 – 14,1 Monate) bzw. von 11,3 Monaten im Placebo-Arm (10,1 – 12,5 Monate).¹⁰ Zudem zeigte sich die HR für das OS unter Durvalumab + Gem-Cis vs. Placebo + Gem-Cis im Vergleich zur Primäranalyse numerisch verbessert: Die OS-Wahrscheinlichkeit erhöhte sich von 20 % (HR: 0,80) auf 24 % (HR: 0,76 [95 %-KI: 0,64 – 0,91]).^{2,10} Der

OS-Vorteil unter Durvalumab + Gem-Cis (HR<1) blieb weiterhin über alle vordefinierten Subgruppen bestehen und war dabei weitestgehend unabhängig von der PD-L1-Expression oder der Lokalisation des Tumors (intrahepatisches und extrahepatisches Cholangiokarzinom, Gallenblasenkarzinom)¹⁰, was für die breiten Einsatzmöglichkeiten von Durvalumab spricht. Generell wurden unter der Durvalumab-haltigen Immun-Chemotherapiekomination keine neuen

Sicherheitssignale berichtet, die über das bekannte Sicherheitsprofil der jeweiligen Einzelsubstanzen hinausgingen.² Die zusätzliche Follow-up-Analyse ergab in Bezug auf jegliche unerwünschte Ereignisse (99,4 vs. 98,8 %) oder therapiebezogene unerwünschte Ereignisse (92,9 vs. 90,1 %) ähnliche Inzidenzraten bei beiden Therapiearmen.¹⁰ Tendenziell wurde unter Hinzunahme von Durvalumab auch eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet.¹¹ Nach bis zu acht Zy-

klen Durvalumab + Gem-Cis wird die Behandlung als Chemotherapie-freie Durvalumab Monotherapie fortgeführt.¹² Eine Therapie mit Durvalumab + Gem-Cis ist für viele Patient:innen mit metastasierten oder nicht resezierbaren BTC geeignet und kann ohne Biomarker-Testung zeitnah nach Indikationsstellung begonnen werden.¹²

* Daten-Cut-off: 23,4 Monate [95 %-KI: 20,6 – 25,2 Monate] und 22,4 Monate [95 %-KI: 21,4 – 23,8 Monate] für Durvalumab + Gem-Cis bzw. Placebo + Gem-Cis

Industrie warnt vor PFAS-Verbot

Auch Bauteile von Beatmungs-, Dialyse- oder Herz-Lungen-Maschinen betroffen

► Pressekonferenz von VDMA und Spectaris

FRANKFURT. Branchenverbände der Medizintechnik schlagen Alarm: Kommt es zu dem von der EU geplanten Generalverbot der Stoffgruppe der Per- und Polyfluoralkylsubstanzen (PFAS), sähe es für viele Krankenhausbehandlungen schlecht aus.

Es gehört zur Lobbyarbeit von Verbänden, ein düsteres Bild der Zukunft zu malen, um drohende Regularien abzuwehren, die die Geschäfte ihrer Mitglieder bedrohen. Im Fall der ca. 10.000 Substanzen der heterogenen Industriechemikaliengruppe der PFAS treffen ganz große Argumente aufeinander: Die „ewige“ Belastung der Umwelt inklusive Aufnahme

gesundheitsschädlicher Stoffe in Mensch und Tier in der Dimension der Klimakrise oder des Artensterbens. Versus kontinentales Aus für wichtige industrielle Produkte mit gravierenden wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Folgen – solange es keine Alternativen gibt und es zu keinen Ausnahmeregelungen kommt.

Das Problem dabei sind nicht die Teflonpfannen oder regendichte Outdoorbekleidung. STEFAN DRÄGER, Vorstandsvorsitzender des Drägerwerks, sieht schwarz für sein Unternehmen, wenn es bei dem geplanten Verbot seitens der EU kom-

men sollte. Denn es würde z.B. die Dichtungen, Schläuche und Membranen in Beatmungs-, Dialyse- oder Herz-Lungen-Maschinen betreffen. Auch ein Endoskop lässt sich nicht ohne PFAS produzieren und nutzen, genauso wenig bildgebende Verfahren, Anästhesiemittelverdampfer oder Narkosegase.

Ohne PFAS keine Halbleiterproduktion

Auf die Frage, welche Vorkehrungen sein Unternehmen zur Vermeidung eines Exits jetzt treffe, antwortete Dräger: „Keine. Auf einen Atomschlag bereiten wir uns auch nicht vor.“ Selbst wenn sich die eigene Produktion umstellen ließe, würde das nicht reichen, weil auch Vorstufen und Lieferanten betroffen seien.

Der Kreis zieht sich noch weiter. „Die Realisierung der Energiewende und der Aufbau einer heimischen Halbleiterindustrie sind ohne PFAS schlichtweg unrealistisch! Ein Großteil der Schlüsselindustrien in Europa sind auf den Einsatz von PFAS angewiesen“, betont Dr. STEFAN RINCK, Vorstandsvorsitzender von Singulus Technologies.

Der Verband Deutscher Maschinen- und Anlagenbau (VDMA) und der Industrieverband für Optik, Photonik, Analysen- und Medizintechnik, Spectaris, fordern u.a. die Verbots-Freistellung für den industriell-gewerblichen Einsatz von PFAS-Komponenten in geschlossenen Systemen sowie für essenzielle Anwendungen, z.B. für Medizinprodukte, Chip-Produktion oder Energiewende. Vorgesehen ist bereits eine generelle Ausnahme für Arznei- und

„Ewigkeitschemikalien“ in Nahrung und Trinkwasser

Zu den per- und polyfluorierten Alkylsubstanzen (PFAS) werden ungefähr 10.000 Stoffe gezählt. Sie zeichnen sich durch wasser- und fettabweisende Eigenschaften sowie Stabilität und Langlebigkeit aus. Sie werden u.a. in der Halbleiterproduktion eingesetzt, kommen aber z.B. auch in Leder- und Textilbeschichtungen, Pfannen, Kabelummantelungen, Teppichen oder Skiwachs vor. In die Umwelt gelangt, bleiben sie dort lange Zeit und sind kaum zu entfernen.

„PFAS werden vom Menschen hauptsächlich über Lebensmittel aufgenommen. Der Konsum von kontaminiertem Trinkwasser führt meist zu erhöhten Belastungen im Menschen“, schreibt das österreichische Umweltbundesamt. Betroffen sei „ein beträchtlicher Teil der europäischen Bevölkerung“. Die Anreicherung erfolge in Organen wie der Leber und im Blut. Zu den beobachteten Wirkungen bestimmter PFAS gehören ein erhöhter Cholesterinspiegel sowie die Beeinträchtigung des Immunsystems von Kindern. Im Tierversuch zeigten sich lebertoxische, krebserregende und fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften. Allerdings sind die Einflüsse vieler Substanzen der Gruppe noch gar nicht erforscht.

PFAS-Broschüre des deutschen Umweltbundesamtes: t1p.de/sq746
Süddeutsche Zeitung: Alles Wissenswerte über PFAS: t1p.de/p1pfx

Pflanzenschutzmittel. Es seien auch nicht alle PFAS schädlich. 18 Fluorpolymere, „of low concern“ gelten nach OECD-Kriterien als unbedenklich. Das könne auf 38 Fluorpolymere übertragen werden. Für sie solle es eine unbefristete Gruppenausnahme geben.

Auch die Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) fordert eine „differenzierte Risikobetrachtung“. VDMA und Spectaris verweisen zudem darauf, dass eine KI-gestützte Untersuchung in über 35.000 wissenschaftlichen Quellen für 420 eingesetzte

Materialien kein adäquates Substitut mit allen benötigten Produkteigenschaften ergab.

Übergangsfristen für Suche nach Alternativen nutzen

Natürlich haben Verbände und Unternehmen Gespräche auf politischer Spitzenebene geführt. Dort sei ihnen jedoch „Nicht-Zuständigkeit“ signalisiert worden oder auf Übergangsfristen von bis zu 13,5 Jahren verwiesen worden. Angesichts einer überwiegenden Alternativlosigkeit der Stoffe seien diese Fristen aber unrealistisch, sie kämen einem Sofortverbot gleich, meinen die Branchenverbände. Beobachter weisen darauf hin, dass es ohne Übergangsfristen für Verbote keinen Anreiz für die Industrie gibt, nach Alternativen zu den kritischen Stoffen zu suchen.

Michael Reischmann

Generelle Ausnahme für Arznei- und Pflanzenschutzmittel ist geplant

Stoffgruppe zeichnet sich durch ihre Persistenz aus

Über 5.600 Kommentare zum Beschränkungsvorschlag

Im Januar 2023 haben das deutsche Umweltbundesamt sowie Behörden aus den Niederlanden, Norwegen, Dänemark und Schweden einen Vorschlag zur Beschränkung aller PFAS bei der europäischen Chemikalienagentur (ECHA) eingereicht. Sie wollen, dass PFAS nur noch dort zum Einsatz kommen dürfen, wo es auf absehbare Zeit keine geeigneten Alternativen geben wird bzw. die sozio-ökonomischen Vorteile die Nachteile für Mensch und Umwelt überwiegen.

Bis zum Ende der öffentlichen Konsultation am 25. September wurden mehr als 5.600 Kommentare von 4.400 Organisationen, Unternehmen und Einzelpersonen aus 53 Ländern bei der ECHA eingereicht. 23 % stammen aus Deutschland. Industrieverbände oder Unternehmen steuerten 68 % der Anmerkungen bei. Die Kommentare werden nun von den Behörden der fünf Länder sowie von zwei Arbeitsgruppen der ECHA geprüft. Der überarbeitete Vorschlag geht dann an die Europäische Kommission, die dann gemeinsam mit den EU-Mitgliedstaaten – voraussichtlich 2025 – über Beschränkungen entscheidet. Ab 2026 oder 2027 könnte dann das Verbot greifen.

Krebs als Berufskrankheit auch bei ehemals Rauchenden

Entscheidend ist die Dauer der Abstinenz, sagt das Gericht

► Medical-Tribune-Bericht

KASSEL. Der Harnblasenkrebs eines Schweißers kann trotz langjährigen Rauchens eine Berufskrankheit sein. Voraussetzung: Der Nikotinkonsum hat nach jahrelanger Abstinenz „nicht mehr hinreichend wahrscheinlich“ die Krebserkrankung verursacht.

Der 1956 geborene Kläger war von 1998 bis 2013 als Schweißer beschäftigt. Bei seiner Arbeit verwendete der Kläger Sprays mit dem

kanzerogenen aromatischen Amin o-Toluidin. 2014 wurde bei ihm Harnblasenkrebs diagnostiziert. Die beklagte Berufsgenossenschaft wollte keine Berufskrankheit feststellen. Der langjährige Nikotinkonsum des Klägers habe zu einer Verdoppelung des Erkrankungsrisikos geführt.

Außerberufliche Ursachen nicht wahrscheinlich genug

Anders als das Sozialgericht hat das Landessozialgericht die Klage auf

Anerkennung einer Berufskrankheit abgewiesen. Die Einwirkungs-dosis des kanzerogenen Stoffes erreichte nicht annähernd Werte in Höhe der Technischen Richtkonzentration.

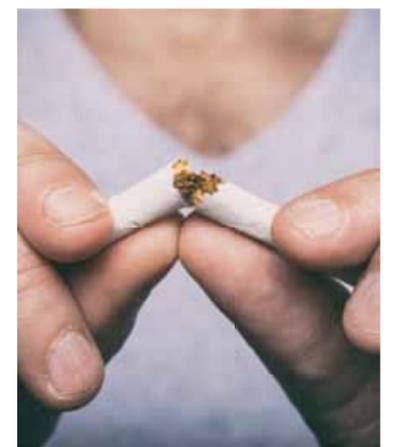
Das Bundessozialgericht hat dagegen die Entscheidung des Sozialge-

Berufsgenossenschaft muss einlenken

richts zugunsten des Krebserkrankten bestätigt. Die Berufskrankheit Nummer 1301 setzt nämlich keine Mindesteinwirkungs-dosis aromatischer Amine voraus. Konkrete außerberufliche Ursachen der Erkrankung sind ausgeschlossen. Mit der Aufgabe des Rauchens im Jahr 2000 sei Rauchen nicht mehr hinreichend wahrscheinlich eine Ursache der Krebserkrankung des Klägers.

awa

Quelle: Bundessozialgericht, B 2 U 8/21 R



Nach langer Abstinenz wird Rauchen als Ursache von Krebs immer unwahrscheinlicher. Foto: mbruxelle – stock.adobe.com

IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Durvalumab. Verschreibungspflichtig. **Zus:** Jeder ml Konzentrat enth. 50 mg Durvalumab, 1 Durchstechfl. mit 2,4 ml enth. 120 mg Durvalumab, 1 Durchstechfl. mit 10 ml enth. 500 mg Durvalumab. **Sonst. Bestandt.:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anw.:** NSCLC; IMFINZI ist angezeigt als Monoth. zur Behandl. d. lokal fortgeschritt., inoper. NSCLC bei Erw., deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ d. Tumorzellen exprimieren u. deren Krankheit nach einer pt-basierten Radiochemo. nicht fortgeschritten ist. IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab u. einer pt-basierten Chemoth. ist angezeigt bei Erw. zur Erstlini- nienbehandl. d. metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen od. ALK-positive Mutationen. SCLC; IMFINZI in Komb. mit Etoposid u. entweder Carboplatin od. Cisplatin ist angezeigt bei Erw. zur Erstlini-nienbehandl. d. ES-SCLC. **BTG; IMFINZI in Komb. mit Gemcitabin u. Cisplatin** ist angezeigt bei Erw. zur Erstlini-nienbehandl. nicht resezierb. od. metastasierter biliärer Tumore. **HCC; IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab** ist angezeigt bei Erw. zur Erstlini-nienbehandl. d. fortgeschritt. od. nicht resezierb. HCC. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** **Imfinzi als Monoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Hautausschl., Pruritus, Arthralgie, Pyrexie. Häufig: Pneumonie, Infekt. v. Zähnen u. oralen Weichteilen, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht od. Alaninaminotransferase erhöht, Nachtschweiß, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, periph. Ödem, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: Thyreoiditis, Nebenniereninsuff., Interstit. Lungenerkrank., Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Dermatitis, Psoriasis, Myositis, Nephritis. Selten: Immuntrombozytopenie, Typ-1-Diabetes-mell., Hypophysitis/Hypophyseninsuff., Diabetes insipidus, Myasthenia gravis, Meningitis, Myokarditis, Pemphigoid, Polymyositis, nichtinfektiöse Zystitis. Nicht bekannt: nichtinfektiöse Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndr., transverse Myelitis. **IMFINZI in Komb. mit Chemoth.:** Sehr häufig: Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Alopezie, Hautausschl., Pruritus, Arthralgie, Fatigue, Pyrexie. Häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Nebenniereninsuff., Hypothyreose, Hypothyreose, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Stomatitis, Hepatitis, Dermatitis, Myalgie, Arthralgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, periph. Ödem, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Infekt. v. Zähnen u. oralen Weichteilen, Immuntrombozytopenie, Diabetes insipidus, Typ-1-Diabetes-mell., Enzephalitis, Myokarditis, interstit. Lungenerkrank., Dermatitis, Nachtschweiß, Pemphigoid, Myositis, Polymyositis, Nephritis, nichtinfektiöse Zystitis. Nicht bekannt: Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndr., Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Alopezie, Hautausschl., Pruritus, Arthralgie, Fatigue, Pyrexie. Häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** Sehr häufig: Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, infusionsbez. Reakt. Gelegentl.: orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Perforation d. Darms, Perforation d. Dickdarms. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** Sehr häufig: Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Aspartataminotransferase erhöht/Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschl., Pruritus, Pyrexie, Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, St



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

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

XGEVA®
(Denosumab)

LÄNGER
AKTIV
IM LEBEN



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

1. FIZAZI K ET AL. LANCET 2011; 377:813-822. 2. LIPTON A ET AL. EUR J CANCER 2012; 48:3082-3092. 3. COLEMAN R ET AL. BONE HEALTH IN CANCER PATIENTS. ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. ANNALS OF ONCOLOGY 2014; 25 (SUPPL 3):iii124-iii137. 4. XGEVA® FACHINFORMATION. 5. ZOMETA® FACHINFORMATION.

Kurzinformation: XGEVA® 120 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche. **Wirkstoff:** Denosumab. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 120 mg Denosumab in 1,7 ml Lösung (70 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile: Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Sorbitol (E 420), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. Jeweils 1,7 ml der Lösung enthalten 78 mg Sorbitol (E 420). Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 120 mg Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. **Anwendungsgebiete:** Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall. Behandlung von Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere, unbehandelte Hypokalzämie; nicht verheilte Läsionen aus Zahnoperationen oder Operationen im Mundbereich. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Hypokalzämie, Dyspnoe, Diarrhö, muskuloskeletale Schmerzen; *Häufig:* neues primäres Malignom, Hypophosphatämie, Zahnextraction, Hyperhidrose, Kieferosteonekrose; *Gelegentlich:* Hyperkalzämie nach Behandlungsende bei Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens, lichenoider Arzneimittellexantheme, atypische Femurfraktur; *Selten:* Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion; *Nicht bekannt:* Osteonekrose des äußeren Gehörgangs. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig.** Stand der Information: Juli 2022. Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: Amgen GmbH, 80992 München).