



16. Jahrgang · Nr. 8/9 · 73497 · September 2021

TOP-THEMEN

Nach der Krebstherapie aufs Herz schauen

Kardiotoxische Nebenwirkungen spielen bei Onkologika eine große Rolle. Prof. Baldus erläutert, worauf zu achten ist. 2

Ansprechen von mehr als einem Jahr möglich

Ein Konjugat könnte bei rezidivierten DLBCL helfen, die sich nicht mit Transplantation oder CAR-T-Zellen behandeln lassen. 9

Den Patienten noch genauer zuhören

Patient Reported Outcomes verbessern Radioonkologie. 13

So lässt sich die TNBC-Therapie eskalieren

Wird neoadjuvant keine pCR erreicht, sieht es schlecht aus. Postneoadjuvante Optionen: 18



Bett hilft beim Aufstehen, Toilette analysiert Urin

BG-Unfallkrankenhaus Berlin zeigt Besuchern, wie Hightech-Pflegehilfsmittel das Leben zu Hause erleichtern können. 52

Tiefer Blick in den Magen-Darm-Trakt

Neues vom World Congress on Gastrointestinal Cancer

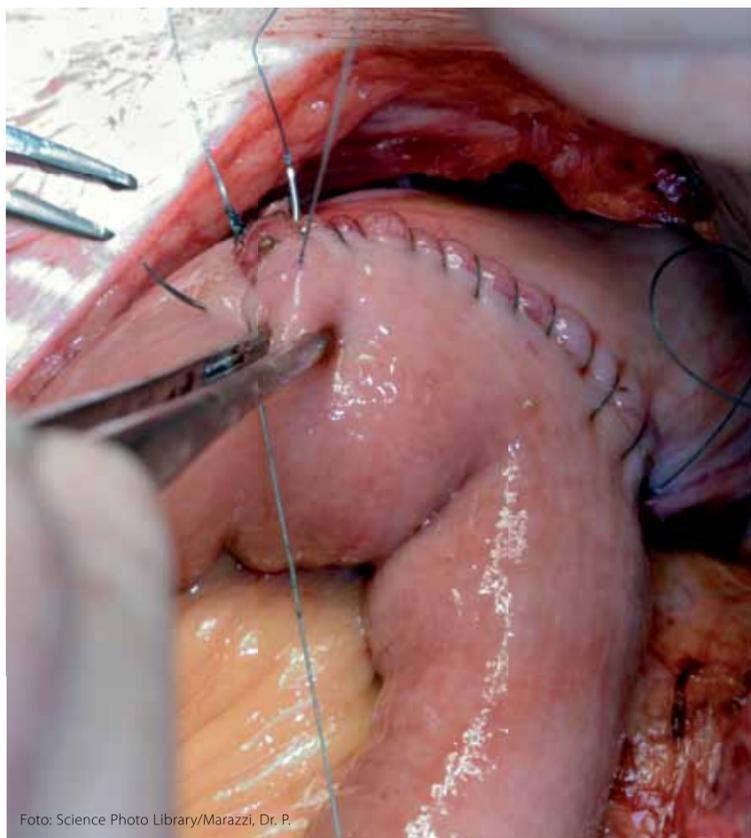


Foto: Science Photo Library/Marazzi, Dr. P.

Ein klinisch relevanter Überlebensbenefit trotz verfehltem primärem Endpunkt – das ist das Fazit der Fünf-Jahres-Analyse zur adjuvanten Kombination nab-Paclitaxel/Gemcitabin bei Patienten mit reseziertem Pankreaskrebs. Die Daten der AFACT-Studie wurden auf dem diesjährigen ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer vorgestellt. Gleich mehrere Referenten legten ihren Fokus auf eine Alteration mit großem Einfluss: die KRAS^{G12C}-Mutation. Das Onkogen ist in kolorektalen Tumoren häufig mutiert. Der Appendix scheint dabei besonders betroffen zu sein. Auch neue Daten zum prognostischen Wert der Mutation wurden vorgestellt. Darüber hinaus diskutierten Experten, wie es um die Darmkrebsgefahr durch in jungen Jahren eingesetzte Antibiotika steht. Diese und weitere Themen lesen Sie auf den Seiten 3–5

Gesamtüberleben um rund vier Monate verlängert

Grobes Versagen

Gedankenspiel deckt auf, was bei Prostatakrebs-Früherkennung schiefgehen kann

Ein Anwalt, drei Ärzte, drei Fälle – so sah das Drehbuch einer Sitzung mit besonderem Format auf dem Jahreskongress der European Association of Urology (EAU) aus. In einer Art Kreuzverhör diskutierten die Mediziner und der auf medizinische Rechts-

streitigkeiten spezialisierte Jurist über die hypothetischen Fallbeispiele von Prostatakrebspatienten und wie die Früherkennung des Karzinoms hätte verlaufen sollen. Diese ist bekanntermaßen immer wieder Gegenstand kontroverser Diskussionen. Mithilfe

der Kasuistiken veranschaulichten die Referenten, welche Knackpunkte auftreten können, wenn es darum geht, sowohl Überdiagnosen als auch -therapien zu vermeiden und dennoch klinisch relevante Tumoren rechtzeitig zu erkennen. 7

Computer sagt Nein

Darf KI in der Medizin das letzte Wort haben?

Immer mehr Algorithmen halten Einzug in den ärztlichen Alltag. In einigen Jahren könnte es sogar möglich sein, Demenzerkrankungen mittels künstlicher Intelligenz zu diagnostizieren. Doch was, wenn später klar wird, dass eine sonst zuverlässige Software falsch lag und der Kollege das hätte erkennen können? Für den Arzt ist das tragisch. Aber darf er sich

so einfach auf seine Software verlassen? „Was fehlt, ist ein Standard für den Grad des Einflusses auf ärztliche Entscheidungen, den KI haben darf“, so die Juristin Dr. Elisa Fontaine. Und das gilt auch für den umgekehrten Fall, also wenn ein Krankenhaus oder die Praxis über eine fähige Diagnosesoftware verfügt, der behandelnde Arzt diese aber nicht einsetzt. 50

HPV-Impfung zu oft unbeachtet

Obwohl die Vakzinierung gegen das HPV von den gesetzlichen Krankenkassen für 9- bis 14-jährige Mädchen und Jungen bezahlt wird und sich viele Krebsfälle damit verhindern ließen, weist die Impfbereitschaft große Defizite auf. 48

KOMMENTAR



Cornelia Kolbeck
Hauptstadt-Korrespondentin,
Medical Tribune

Da muss einiges auf die politische Agenda

„Finanzierung der gesetzlichen Krankenversicherung vor unsicheren Zeiten“, titelt der GKV-Spitzenverband. Mir wird etwas flau im Magen, wenn ich daran denke, was das für mich persönlich bedeuten könnte. Jahrelang war von Überschüssen die Rede und von allen Seiten der Leistungserbringer hieß es, die Kassen sollten doch endlich einmal etwas mehr Geld von ihrem finanziellen Polster locker machen. Und nun? Corona hat alles geändert. Zwar hat vieles an notwendigen Pandemiemaßnahmen der Steuerzahler bezahlt, aber wer nicht oder weniger arbeitet, zahlt auch weniger Steuern und weniger Beitrag an die Sozialversicherung. Die Konten der gesetzlichen Krankenkassen sind geschrumpft und der Sparstrumpf wird immer leerer. In der nächsten Legislatur werden die GKV-Finzen zwangsläufig das Thema auf der politischen Agenda werden müssen.

Die Ärzteschaft fordert auch eine Klarstellung, ob die medizinische Versorgung sektorenübergreifend zu schaffen ist oder Sektoren aufgelöst werden müssen, ob die Selbstverwaltung Bestand hat und wie es mit der Digitalisierung weitergeht. Auf die Agenda gehört auch, dass bei den bisherigen Maßnahmen zur Prävention von Diabetes und Adipositas nachgesteuert wird. Ein Blick aus dem Fenster und in Einkaufskörbe bestätigt ja auch, dass gegen Übergewicht noch einiges mehr zu tun ist als bisher. Wie geht es politisch weiter – das ist die große Frage, die zurzeit bewegt. Bleibt alles wie bisher oder kommt frischer Wind ins System? Wir werden sehen. Ich hoffe aber, dass das mit den GKV-Finzen und meinem Zusatzbeitrag vielleicht doch nicht ganz so dramatisch wird.

Der Sparstrumpf der gesetzlichen Kassen wird immer leerer

„Sehr gute Aufklärung ist wesentlich“

Professor Dr. Stephan Baldus, Uniklinik Köln, zum Management kardiotoxischer Nebenwirkungen

► Interview

KÖLN. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind bei Krebspatienten die häufigste nicht-tumorassoziierte Todesursache im Langzeitverlauf. Dafür sind maßgeblich Kardiotoxizitäten der Krebstherapien verantwortlich, die sich oft erst Jahre später klinisch bemerkbar machen. Professor Dr. Stephan Baldus, Uniklinik Köln, erläutert, wie sich die Effekte minimieren lassen und eine Langzeitbetreuung aussehen sollte.

Sowohl klassische Zytostatika als auch moderne Krebsmedikamente können Herz und Gefäße schädigen. Welche sind besonders relevant?

Professor Dr. Stephan Baldus: Das klassische Beispiel sind Anthrazykline. Diese seit Jahrzehnten angewendeten Chemotherapeutika induzieren Strangbrüche in der DNA und stoppen damit das Zellwachstum. Aber sie schädigen auch die Mitochondrien und beeinträchtigen so den Energiehaushalt der Zellen, und sie generieren aggressive Radikale. All diese Effekte können zu einer Schädigung von Herzmuskelzellen führen – die gefürchtete Folge ist eine Herzinsuffizienz.

Eine neue Klasse von Medikamenten, die ebenfalls kardiotoxisch wirken kann, sind Checkpoint-Inhibitoren. Diese hochwirksamen Substanzen werden von onkologischen Patienten insgesamt sehr gut vertragen, aber in seltenen Fällen tritt eine schwerwiegende Herzmuskelentzündung auf. Warum und bei welchen Patienten es zu dieser Nebenwirkung kommt, muss weiter geklärt werden.

Aber auch eine Bestrahlung kann den Herzmuskel schädigen und eine Bindegewebsproliferation im Herzen induzieren. Die Blutgefäße können durch Strahlung ebenfalls geschädigt werden. Arteriosklerose der Koronargefäße bis hin zum Herzinfarkt sind mögliche Folgen.

In einem 2020 publizierten Konsensuspapier¹ wird die Erhebung individueller kardiovaskulärer Risiko-

„Die maximale medikamentöse Therapie kardiovaskulärer Grunderkrankungen ist sehr wichtig“

INTERVIEW



Prof. Dr. Stephan Baldus
Direktor der Klinik für Kardiologie, Herzzentrum, Uniklinik Köln; Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie
Foto: Michael Wodak/MedizinFotoKöln

profile als Basismaßnahme vor der Planung kardiotoxischer Therapien genannt. Wie genau gehen Sie vor?

Prof. Baldus: Es ist klar, dass Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen vor einer onkologischen Therapie bezüglich ihres kardiovaskulären Zustands neu untersucht werden und beim Einsatz kardiotoxischer Medikamente engmaschig kontrolliert werden müssen. Das gilt z.B. für den Fall, dass ein Patient mit einer Herzschwäche eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhalten soll. Aber auch Patienten ohne Anamnese für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollten vor dem Einsatz eines solchen Inhibitors entsprechend untersucht werden.

Sind genetische oder andere Biomarker bekannt, die eine Abschätzung des therapiebedingten kardiovaskulären Risikos erlauben?

Prof. Baldus: Genetische Biomarker, die eine Gefährdung des Patienten spezifisch vorhersagen, gibt es bisher nicht. Aber Biomarker, die die Volumenbelastung der Herzkammern oder auch einen Myokardzelluntergang anzeigen, sind wichtige Hilfen in der Einschätzung des Risikos des Patienten. Beispiele dafür sind natriuretische Peptide oder Troponin.

Sie nennen im Konsensuspapier drei Risikogruppen, die einer engen

kardiologischen Mitbetreuung unter der Krebstherapie bedürfen. Welche sind das?

Prof. Baldus: Das sind erstens Patienten, die schon herzkreislaufferkrank sind. Zweitens Patienten nach einer Bestrahlung des Brustkorbs, etwa bei Mammakarzinom, oder nach einer systemischen Chemotherapie mit bekanntem Risiko für das Herz-Kreislauf-System. Ein Beispiel dafür sind Anthrazykline mit dem Risiko für die Entstehung einer Herzschwäche. Und die dritte Risikogruppe sind Patienten vor einer geplanten Chemotherapie mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems. Anthrazykline hatte ich genannt, aber auch Wachstumsfaktoren- oder Checkpoint-Inhibitoren gehören dazu.

Welche Maßnahmen sind geeignet, auf der Basis der individuellen Risikoprofile kardiotoxische Nebenwirkungen zu minimieren?

Prof. Baldus: Ganz wichtig ist die maximale medikamentöse Therapie kardiovaskulärer Grunderkrankungen. Ein Patient mit vorbestehender Herzschwäche sollte eine optimale Herzinsuffizienz-Therapie erhalten, bei einer Person mit bekannter Koronarkrankheit sollten Blutdruck und Lipidspiegel optimal eingestellt werden.

Gibt es für die Prävention gegen bestimmte kardiotoxische Effekte von Krebsmitteln Optionen einer medikamentösen Prophylaxe?

Prof. Baldus: Nein, bisher leider nicht. Eine prophylaktische Behandlung etwa mit Medikamenten gegen Herzschwäche vor einer onkologischen Therapie, die potenziell Herzschwäche provoziert, hat bisher keinen präventiven Nutzen erbracht.

Stichwort „Survivorship-Programm“: Welche Bedeutung hat die Langzeitbetreuung von Krebspatienten mit Blick auf kardiovaskuläre Erkrankungen? Empfehlen Sie regelmäßige Check-ups?

Prof. Baldus: Das ist ein wichtiger Punkt. Während Chemotherapien im klassischen Sinn meist nur kurzzeitig appliziert werden, sind moderne Im-

Die ungekürzte Version:
[medical-tribune.de/baldus](https://www.medical-tribune.de/baldus)



muntherapien häufig chronische Behandlungen. Die Konsequenz ist, dass diese Patienten lebenslang unter Beobachtung bleiben müssen. Das gilt nicht nur mit Blick auf die Tumorerkrankung, sondern auch für mögliche Langzeitnebenwirkungen wie kardiotoxische Effekte.

Immer mehr Tumorpatienten haben ja heute eine relativ hohe Lebenserwartung, sodass sie andererseits auch eher Nebenwirkungen der Krebstherapie erleben, die sich erst langfristig manifestieren. Deshalb sollte man Patienten nach kardiotoxischen Therapien auch langfristig im Auge behalten. Das gilt umso mehr für Kinder. Gerade die oben beschriebenen Anthrazykline können – besonders in Kombination mit einer Bestrahlung – auch noch zehn Jahre nach Beendigung der Therapie Herzschwäche provozieren. Deshalb ist bei Kindern nach einer solchen Therapie eine lebenslange Nachsorge erforderlich.

Biomarker zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos sind wichtige Hilfen

Brauchen Patienten nach kardiotoxischen Krebstherapien eine Schulung – etwa mit Blick auf das Wahrnehmen von Kontrolluntersuchungen oder das Erkennen von Anzeichen einer kardiovaskulären Schädigung?

Prof. Baldus: Ja, ich halte eine sehr gute Aufklärung für wesentlich. Patienten können viel dazu beitragen, dass eine Schädigung des Herzens frühzeitig erkannt wird. Erhält man eine kardiotoxische Krebstherapie, sollte man wissen, wie sich kardiovaskuläre Funktionsstörungen bemerkbar machen. Oft sind die Beschwerden nicht so leicht zuzuordnen. So können etwa Durchblutungsstörungen des Herzens – abgesehen vom Brustschmerz – auch Schmerzen im Kiefer, Oberbauch und Rücken provozieren.

Ein weiterer Aspekt, der bisher noch gar nicht zur Sprache kam, sind Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern. Einerseits haben viele Tumorpatienten vorbestehende Arrhythmien, andererseits können Arrhythmien aber auch eine kardiotoxische Begleiterscheinung moderner onkologischer Therapien sein, z.B. von Kinasehemmern.

Wie ist der Status quo: Werden die Empfehlungen zu Prävention bzw. Management von Kardiotoxizitäten onkologischer Therapien umgesetzt? Ist die Kooperation von Onkologen und Kardiologen schon Standard?

Prof. Baldus: Wir stehen sicher erst am Anfang. Sowohl der onkolo-

gischen als auch der kardiologischen Fachgesellschaft ist das Thema in seiner Wichtigkeit bewusst. Jetzt muss es darum gehen, dass wir qualitativ gute Daten erheben. Wir brauchen eine solide Evidenzbasis, um die Patienten in Zukunft noch besser präventiv beraten zu können, sie während der onkologischen Therapie optimal zu betreuen und ihnen anschließend die bestmögliche Nachsorge bieten zu können.

Interview: Ulrike Viegener

1. Rassaf T et al. Onkologische Kardiologie; Kardiologie 2020; 14: 267-293; doi: 10.1007/s12181-020-00395-z

MEDICAL TRIBUNE

Onkologie · Hämatologie

© 2021, Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH

Verlag: Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH

Anschrift:

Unter den Eichen 5, 65195 Wiesbaden

Telefon: 0611 9746-0

Telefax Redaktion: 0611 9746 480-303

E-Mail: kontakt@medical-tribune.de

www.medical-tribune.de

CEO: Oliver Kramer

Geschäftsführung: Stephan Kröck, Markus Zobel

Gesamtreaktionsleitung Deutschland:

Günter Nuber

Redaktionsleitung Wiesbaden: Jochen Schlabing

Chefredaktion: Jochen Schlabing (V.i.S.d.P.)

Redaktion Medizin: Dr. Judith Besseling,

Elisa Sophia Breuer, Dr. Moyo Grebbin, Maria Fett

Redaktion Politik & Management:

Michael Reischmann (verantwortlich), Isabel Aulehla,

Anouschka Wasner

Projektmanagement Digital:

Lena Becker, Saskia Göthel, Denise Lehmann,

Sonja Rankl (Teamleitung)

Corporate Publishing: Lena Feil, Bianca Lorenz

Ständige Korrespondenten:

Manuela Arand, Dr. Katharina Arnheim, Josef Gulden,

Friederike Klein, Cornelia Kolbeck, Dr. Miriam Sonnet

Wissenschaftliche Beiräte:

Prof. Dr. Manfred Kaufmann, Frankfurt

Prof. Dr. Kurt Müller, Berlin

Prof. Dr. Ulrike Nitz, Mönchengladbach

Dr. Thomas Nolte, Wiesbaden

Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll, Halle

Leitung Layout: Andrea Schmuck

Layout: Ramona Achhammer, Laura Carlotti,

Christina Mähler, Mira Vetter

Verkauf: Marc Bornschein, Josef Hakam,

Lukas Koch, Tina Kuss

Media- und Vertriebsleitung: Björn Lindenau

Anzeigen:

Alexandra Ulbrich, Telefon: 0611 9746-121

Julia Paulus, Telefon: 0611 9746-123

Telefax: 0611 9746 480-112

E-Mail: anzeigen@medical-tribune.de

Anzeigen-Preisliste Nr. 15 vom 1.1.2021

Vertrieb und Abbonnentenservice:

Cornelia Polvka

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

E-Mail: abo-service@medical-tribune.de

Druck:

Vogel Druck und Medienservice GmbH & Co. KG

Leibnizstraße 5, D-97204 Höchberg

Bezugsbedingungen:

Einzelpreis € 6, Jahresabonnement € 45,

Studenten € 35

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

Konto: HVB/UniCredit Bank AG

IBAN: DE12 7002 0270 0015 7644 62

BIC: HYVEDE33XXX

ISSN 1863-6977



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

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

LA-MED

geprüft Onkologie-Studie 2018

Fremdbeilage: Vifor

www.blauer-engel.de/uz195

Dieses Druckerzeugnis wurde mit dem Blauen Engel ausgezeichnet



Q85



Nicht nur Chemotherapien können sich negativ auf die Herzgesundheit auswirken. Auch Checkpoint- oder Wachstumsfaktorenhemmer bergen Risiken.

Fotos: iStock/FotografiaBasica, iStock/Good Job, iStock/Victor Metelskiy

Und es macht doch einen Unterschied ...

Erkrankte mit reseziertem Pankreaskrebs profitieren von nab-Paclitaxel plus Gemcitabin

► Kongressbericht

ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021 (virtuell)

LUGANO. Die AFACT-Studie mit adjuvanten nab-Paclitaxel und Gemcitabin verfehlte zwar ihren primären Endpunkt. Die Fünf-Jahres-Auswertung deutet aber darauf hin, dass Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom doch einen klinisch relevanten Vorteil haben könnten.

Die Kombination aus nab-Paclitaxel und Gemcitabin bringt Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie einen Überlebensvorteil.¹ Ob auch resezierte Betroffene profitieren, untersuchten Wissenschaftler um Professor Dr. MARGARET A. TEMPERO von der University of California, San Francisco, in der randomisierten Phase-3-Studie AFACT.

Die Kollegen stellten darin Sicherheit und Wirksamkeit einer adjuvanten Behandlung, bestehend aus sechs Zyklen nab-Paclitaxel und Gemcitabin, bei 866 resezierten Teilnehmern auf den Prüfstand. Als primären Endpunkt definierten die Forscher das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach Beurteilung durch ein unabhängiges Gremium.

Differenz im DFS beträgt gut drei Monate

Das mediane DFS der Primäranalyse unterschied sich mit 19,4 Monaten vs. 18,8 Monate nicht signifikant zwischen Interventionsgruppe und Kontrolle (Hazard Ratio [HR] 0,88; 95%-KI 0,729–1,063; p = 0,1824).¹ Nach der Beurteilung durch die Prüfarzte ergab sich aber schon ein Hinweis auf einen relevanten Unterschied, berichtete Prof. Tempero: Das DFS betrug 16,6 Monate vs. 13,7 Monate (HR 0,82; 95%-KI 0,694–0,965; p = 0,0168).^{1,2} Die häufigsten behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad 3 oder größer umfassten Neutropenien (49 % Prüf-

arm vs. 43 % Kontrolle), Anämien (15 % vs. 8 %) und Fatigue (10 % vs. 3 %), erläuterte die Referentin. 15 % der Teilnehmer entwickelten unter der Kombination eine periphere Neuropathie (Schweregrad ≥ 3), mit Gemcitabin alleine trat diese Nebenwirkung nicht auf.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse hatte sich durch die Addition von nab-Paclitaxel auch ein Trend hin zu einem besseren Gesamtüberle-

ben (OS) gezeigt.¹ Die Referentin stellte jetzt die Fünf-Jahres-Analyse vor. Nach einem medianen Follow-up von 63,2 Monaten verlängerte sich das mediane OS um rund vier Monate, wenn nab-Paclitaxel

Gesamtüberleben um rund vier Monate verlängert

hinzugegeben wurde (41,8 Monate vs. 37,7 Monate; HR 0,80, 95%-KI 0,678–0,947; p = 0,0091). Die Fünf-Jahres-OS-Rate betrug 38 % im Prüfarm und 31 % in der Kontrolle. Der OS-Vorteil war unabhängig von Alter, Geschlecht, Herkunft, ECOG-Performancestatus (0 oder 1), Schnittrand (< 1 mm vs. ≥ 1 mm), R0-Resektion (vs. R1) oder Tumorlokalisation (Pankreaskopf vs. -schwanz).

Die aktuellen OS-Daten weisen laut Prof. Tempero darauf hin, dass die Ergebnisse mit der dualen Behandlung doch klinisch relevant besser sind als mit Gemcitabin alleine – auch wenn der primäre Endpunkt verfehlt wurde. *fk*

1. Tempero MA et al. 2019 ASCO Annual Meeting; Abstract 4000
 2. Reni M et al. 2020 ASCO Annual Meeting (virtuell); Abstract 4618
- Tempero MA. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021 (virtuell); Abstract LBA-1

KEYTRUDA®:
Q6W – 9 Infusionen im Jahr*

SCHAFFT FREIRÄUME



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



KEYTRUDA® bei Erwachsenen schafft Freiräume durch 9 Infusionen im Jahr mit Q6W

Weniger Infusionstermine für Ihre Patienten. Mehr Kapazitäten für Sie.

* Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten. Q3W = alle 3 Wochen; Q6W = alle 6 Wochen

KEYTRUDA®

Pembrolizumab, MSD



MSD

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab **Zus:** Arzneil. wirts. Bestand.: 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab. 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestand.:** L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sacrose, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injekt.-zwecke.

Anw.: Als Monother. zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Erw. Als Monother. zur adjuvanten Behandl. des Melanoms im Tumorstadium III m. Lymphknotenbeteiligung, nach vollständ. Resektion bei Erw. Als Monother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pemetrexed u. Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen bei Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erw. Als Monother. 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 Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Kdm. u. Jugendl. ab 3 Jahren u. Erw. nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) od. nach mind. 2 Vorangegang. Ther., wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erw. die nicht für e. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. einem kombinierten positiven CPS (CPS) > 10 exprimieren. Als Monother. od. in Komb. m. Platin- u. 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden od. nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. In Komb. m. Axitinib zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) b. Erw. Als Monother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden Kolorektalkarzinoms (CRC) b. Tumoren m. hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) od. m. e. Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) b. Erw. In Komb. m. e. Platin- u. Fluoropyrimidin-basierter Chemother. zur Erstlinienbehandl. 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). **Gegenanz:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestand. **Vorsicht bei:** Schwere Einschränkung d. Nierenfunkt.; moderater od. schwerer Einschränkung d. Leberfunkt. Melanom d. Auges. Anamnese bek. immunvermittelte Myokarditis. Behandi. nach Risikoabwägung b. Pat. m.: aktiven ZNS-Metastasen; ECOG-Performance-Status ≥ 2; HIV-, HBV- od. HCV-Infekt.; aktiven, system. Autoimmunerkrank.; interstit. Lungenkrankh.; einer früheren Pneumonitis, d. system. Kortikoidbehandl. erforderte; schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufender Ther. m. Immunsuppressiva; schweren immunvermittelten Nebenw. unter Ipilimumab in d. Anamnese (jüngliche Grad 4 od. Grad 3 Toxizität); d. eine Kortikosteroid-Behandl. über mehr als 12 Wo. erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison od. Äquivalent in entspr. Dosierung); aktiv. Infekt.-erkrank.; Pat., d. unter vorhergeh. Krebsbehandl. m. immunstimulierenden Arzneim. schwere od. lebensbedrohli. Nebenw. d. Haut hatten; Pat., d. ein solides Organtransplantat empfangen haben; Pat. m. allo-HSCT im Krankengesch. Hinw. zu Schwangersch./Stillzeit beachten. Unter den immunvermittelten Nebenw. waren schwere Fälle u. Todesfälle. **Zusätzl. bei HNSCC:** Pat. m. vorheriger Strahlenther. **Zusätzl. bei klass. HL:** Pat. ≥ 65 J. Bei allo-HSCT bei klassischem HL nach Ther. m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD u. schwere Leberparenchymschädigung) als Komplikation beobachten). **Zusätzl. bei reseziertem Stadium-III-Melanom, MSI-H- od. dMMR-CRC, fortgeschrittenem RCC, Erstlinienbehandl. bei NSCLC od. Ösophaguskarzinom u. Erstlinienbehandl. bei HNSCC:** Pat. ≥ 75 J. **Zusätzl. bei Urothelkarzinom n. vorh. Platin-basierter Ther.:** Pat. m. schlechterer Prognose u./od. aggressiv. Krankheitsverl. **Zusätzl. bei Pat. m. Urothelkarzinom, d. nicht für e. Cisplatin-Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. CPS ≥ 10 exprimieren:** Pat. d. für Komb.-chemother. m. Carboplatin geeignet sind. **Bei Erstlinienbehandl. von NSCLC od. HNSCC m. PD-L1 exprimierenden Tumoren:** Nutzen u. Risiko e. Komb. m. Chemother. im Vgl. zu Pembrolizumab Monother. abwägen. **Nebenw.:** **Sehr häufig:** Anämie, Hypothyreose, Vermind. Appetit, Kopfschm. Dyspnoe, Husten, Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Hautausschl.; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie, Müdigk./Erschöpf.; Asthenie, Ödeme; Fieber. **Häufig:** Pneumonie, Thrombozytopenie; Neutropenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypothyreose; Thyreoiditis, Hypothyreose, Hypoparathyreose, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Schlaflosigkeit, Schwindelgef., Lethargie, periphere Neuropathie, Trock. Augen, Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern), Pneumonitis, Kolitis; Mundtrockenh.; Gastritis, Hepatitis, Schwere Hautreakt.; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; trock. Haut; Alopezie; Ekzem; Erythem. Myositis; Arthritis; Tendosynovitis. Akutes Nierenvers. Nephritis, Ödeme; grippähnl. Erkrank. Schüttelfrost. Alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie, Bilirubin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Lymphopenie; Eosinophilie. Typ-1-Diabetes-mellitus, Myasthenie-Syndrom. Uveitis; Myokarditis, Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Änd. d. Haarfarbe; lichenoid Keratose; Papeln; Psoriasis; Vitiligo. Sjögren-Syndrom. Amylase erhöht. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **Warnhinw.:** Nicht schütteln. **Hinw.:** Falls im Anwendungsgebiet angegeben, Untersuch. der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests. Untersuch. des MSI-H/dMMR-Tumorstatus mittels eines validierten Tests b. Pat. m. CRC. Zuverlässige Verblühmethode b. Frauen im gebärf. Alter währ. Behandl. u. bis min. 4 Mon. nach letzter Dosis.

KEYTRUDA®

Hypokalzämie; Hypokalzämie. Schlaflosigk. Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Geschmacksstör. Trock. Augen, Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern), Hypertonie, Pneumonitis, Kolitis; Mundtrockenh.; Schwere Hautreakt.; Erythem; Dermatitis; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis; Schm. in d. Extremitäten; Myositis; Arthritis, Grippähnl. Erkrank.; Schüttelfrost. AST erhöht; ALT erhöht; Hyperkalzämie; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Leukopenie; Eosinophilie, Sarkoidose, Nebenniereninsuff.; Hypophysitis. Typ-1-Diabetes-mellitus, Epilepsie, Uveitis, Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis, Pankreatitis; Gastritis; gastrointestinale Ulzeration, Hepatitis, Psoriasis; lichenoid Keratose; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis, Nephritis, Amylase erhöht. **Selten:** Immunthrombozytopenie; hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie; hämophagozytische Lymphohistiocytose, Enzephalitis; Guillain-Barré-Syndrom; Myelitis; Myasthenie-Syndrom; Meningitis (aseptisch), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, Vaskulitis, Dünnarmperforation, Sklerosierende Cholangitis, TEN; SJS; Erythema nodosum, Sjögren-Syndrom. **Nicht bekannt:** Abstoßung e. soliden Organtransplantats. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Chemother.:** **Sehr häufig:** Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, Hypoparathyreose, Hypokalzämie, Vermind. Appetit, Schlaflosigk. Schwindelgef.; periphere Neuropathie; Kopfschm. Dyspnoe; Husten, Übelk.; Diarrhö; Erbr.; Abdominalschm.; Obstipat. Hautausschl.; Alopezie; Pruritus, Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie, Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Fieber, Ödeme. Kreatinin im Blut erhöht. **Häufig:** Febrile Neutropenie; Leukopenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypothyreose, Hypokalzämie, Geschmacksstör.; Lethargie, Trock. Augen, Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern), Vaskulitis, Hypertonie, Pneumonitis, Kolitis; Mundtrockenh.; Gastritis, Hepatitis, Schwere Hautreakt.; trock. Haut; Erythem; Dermatitis, Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Akutes Nierenvers. Grippähnl. Erkrank.; Schüttelfrost. AST erhöht; Hyperkalzämie; ALT erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Bilirubin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Eosinophilie, Hypophysitis; Nebenniereninsuff.; Thyreoiditis. Typ-1-Diabetes-mellitus, Enzephalitis, Epilepsie, Myokarditis; Perikarderguss, Nephritis, Amylase erhöht. **Selten:** Guillain-Barré-Syndrom, Perikarditis, Sklerosierende Cholangitis, Änd. d. Haarfarbe, Sjögren-Syndrom. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Axitinib:** **Sehr häufig:** Hypothyreose, Hypothyreose, Vermind. Appetit, Kopfschm., Geschmacksstör., Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Dysphonie, Diarrhö, Abdominalschm., Übelk.; Erbr.; Obstipat. Palmar-plantares Erythryodysästhesie-Syndr.; Hautausschl.; Pruritus, Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie, Schm. in d. Extremitäten, Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Fieber, ALT erhöht; AST erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Häufig:** Pneumonie, Anämie, Neutropenie; Leukopenie; Thrombozytopenie, Infusionsbed. Reakt. Hypophysitis, Thyreoiditis; Nebenniereninsuff., Hypokalzämie, Hypoparathyreose, Schlaflosigkeit, Schwindelgef.; Lethargie, periphere Neuropathie, Trock. Augen, Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern), Pneumonitis, Kolitis; Mundtrockenh.; Gastritis, Hepatitis, Schwere Hautreakt.; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; trock. Haut; Alopezie; Ekzem; Erythem. Myositis; Arthritis; Tendosynovitis. Akutes Nierenvers. Nephritis, Ödeme; grippähnl. Erkrank. Schüttelfrost. Alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie, Bilirubin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Lymphopenie; Eosinophilie, Typ-1-Diabetes-mellitus, Myasthenie-Syndrom, Uveitis; Myokarditis, Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Änd. d. Haarfarbe; lichenoid Keratose; Papeln; Psoriasis; Vitiligo, Sjögren-Syndrom, Amylase erhöht. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **Warnhinw.:** Nicht schütteln. **Hinw.:** Falls im Anwendungsgebiet angegeben, Untersuch. der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests. Untersuch. des MSI-H/dMMR-Tumorstatus mittels eines validierten Tests b. Pat. m. CRC. Zuverlässige Verblühmethode b. Frauen im gebärf. Alter währ. Behandl. u. bis 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
Lindenplatz 1
85540 Haar

MSD Infocenter

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

DE-KEY-00388
RCN: 00018752-DE

Spezielle Mutation im Visier

Über Häufigkeit und prognostischen Wert von KRAS^{G12C} im Darm

► Kongressbericht

ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021 (virtuell)

LUGANO. Das KRAS-Onkogen ist in kolorektalen Karzinomen häufig mutiert. Mehrere Studien widmeten sich nun einer spezifischen Alteration: KRAS^{G12C}. Diese scheint ungleich zwischen den einzelnen Tumoren verteilt zu sein. Außerdem hatte sie in verschiedenen Untersuchungen eine unterschiedliche prognostische Bedeutung.

KRAS-Mutationen sind bedeutende onkogene Treiber, die bisher nicht effektiv mit einer Therapie adressiert werden konnten. Das scheint sich dank spezifischer Inhibitoren für Karzinome mit KRAS^{G12C}-Alteration zu ändern (siehe Kasten). Kollegen um Professor Dr. MOHAMED E. SALEM vom Levine Cancer Institute in Charlotte wollten die Häufigkeit der Veränderung nun besser charakterisieren.

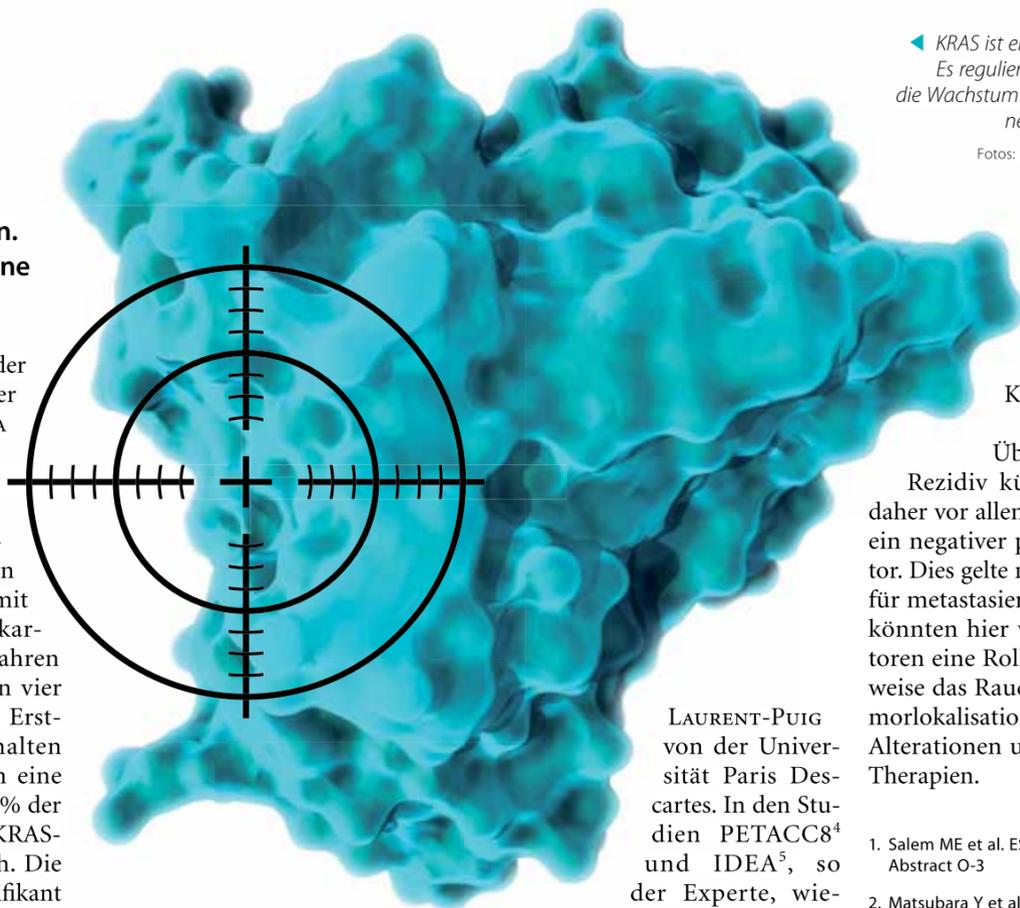
G12C-Mutation am häufigsten im Appendix anzutreffen

Die Forscher analysierten dazu retrospektiv das Vorkommen von KRAS-Varianten in 17 009 Patienten mit unterschiedlichen gastrointestinalen Krebsarten, die mittels Next-Generation-Sequencing untersucht worden waren.¹ 7559 Tumoren wiesen eine KRAS-Alteration auf, davon 325 eine G12C-Mutation. Das entsprach etwa 2 % aller und 4,3 % der KRAS-mutierten Karzinome. Am häufigsten fanden die Wissenschaftler die G12C-Variante in Tumoren des Appendix (3,9 %) und des Kolons/Rektums (3,1 %). In Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder Anus hingegen wurde sie nicht nachgewiesen. Oft trat die Veränderung bei ehemaligen oder aktiven Rauchern auf.

Den prognostischen Wert der Mutation untersuchten unter anderem Dr. YUKI MATSUBARA vom Aichi Cancer Center Hospital in Nagoya, Japan, und Kollegen in einer multizentrischen retrospektiven Studie.² Die Basis bildeten Daten von 2457 Personen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC), die in den Jahren 2005 bis 2017 an einem von vier Krebszentren in Japan eine Erstlinien-Chemotherapie erhalten hatten. 45 Patienten wiesen eine G12C-Mutation auf, was 6,5 % der Erkrankten mit irgendeiner KRAS-Exon-2-Alteration entsprach. Die Veränderung korrelierte signifikant mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu anderen KRAS-Mutationen.

Über die Häufigkeit von KRAS^{G12C} in einer skandinavischen Kohorte sprach Dr. EMERIK ÖSTERLUND von der Universität in Uppsala. Er

Überleben mit G12C-Mutation im Rezidiv kürzer



LAURENT-PUIG von der Universität Paris Descartes. In den Studien PETACC8⁴ und IDEA⁵, so der Experte, wiesen 1188 (43 %) von

2766 CRC-Patienten im Stadium III eine KRAS- und 92 Betroffene eine G12C-Mutation auf. Letztere machten umgerechnet dementsprechend 3,3 % der gesamten Tumoren und 7,7 % der KRAS-mutierten Karzinome aus. Die G12C-Alteration

und sein Forscherteam fanden bei 91 der 1441 untersuchten Teilnehmer mit rezidiertem, metastasiertem CRC eine KRAS^{G12C}-Mutation.³ Dies entsprach 6 % bzw. 12 % aller bzw. der KRAS-mutierten Tumoren. Es gab keinen signifikanten Effekt auf PFS und OS im Vergleich zu anderen KRAS-Varianten.

In der Literatur finden sich widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der prognostischen Bedeutung von KRAS^{G12C} beim CRC, betonte der Diskutant Professor Dr. PIERRE

◀ KRAS ist ein monomeres G-Protein. Es reguliert biochemische Prozesse, die Wachstum und Differenzierung von neuen Zellen vorantreiben.

Fotos: Science Photo Library/Oto, Evan, Viktor Isaak – stock.adobe.com

beeinflusste dabei weder krankheitsfreies Überleben noch OS im Vergleich zu anderen KRAS-Varianten.

Allerdings war das Überleben nach einem Rezidiv kürzer. KRAS^{G12C} sei daher vor allem in dieser Situation ein negativer prognostischer Faktor. Dies gelte möglicherweise auch für metastasierte CRC – allerdings könnten hier weitere Einflussfaktoren eine Rolle spielen, beispielsweise das Rauchverhalten, die Tumorallokalisierung, andere genetische Alterationen und die eingesetzten Therapien.

Friederike Klein

1. Salem ME et al. ESMO WCGC 2021 (virtuell); Abstract O-3
2. Matsubara Y et al. ESMO WCGC 2021 (virtuell); Abstract SO-14
3. Österlund E et al. ESMO WCGC 2021 (virtuell); Abstract SO-13
4. Taieb J et al. Lancet Oncol 2014; 15: 862-873; doi: 10.1016/S1470-2045(14)70227-X
5. Andre T et al. Curr Colorectal Cancer Rep 2013; 9: 261-269; doi: 10.1007/s11888-013-0181-6

FDA-Zulassung bereits erfolgt

Bei der KRAS^{G12C}-Mutation ist die Aminosäure Glycin an Position 12 des KRAS-Proteins durch Cystein ersetzt. In den USA ist der KRAS^{G12C}-Inhibitor Sotorasib bereits für die Therapie erwachsener Patienten mit KRAS^{G12C}-mutiertem fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zugelassen.

Berlin ruft wieder

Jahrestagung der DGHO rückt näher

► Kongressankündigung

BERLIN. Die Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie findet in diesem Jahr als Hybridveranstaltung mit begrenzter Präsenzteilnehmerzahl vom 1.–4.10.2021 in Berlin statt. Aktuelle Entwicklungen in Diagnostik und Therapie von Blut- und Krebserkrankungen sowie wichtige gesundheitspolitische und ethische Fragen werden besprochen. Alle Vorträge und Diskussionen sind als Aufzeichnung bis zum 30.11.2021 abrufbar.

Schwerpunkthemen sind u.a. die Immuntherapie und Präzisionsmedizin. Die Referenten werden zum aktuellen Stand des Einsatzes der verschiedenen Arzneimittel diskutieren. Zudem werden die bisherigen Erfahrungen mit CAR-T-Zellen für die derzeit zugelassenen Entitäten

und eine mögliche Erweiterung auf andere Indikationen thematisiert. Auch die Potenziale der bildgebenden Massenzytometrie werden vorgestellt.

Innovative, lebensverlängernde Ansätze wie die Präzisionsmedizin und Immuntherapie lenken den Fokus verstärkt auf Langzeitfolgen, die Lebensqualität und das Supportivmanagement. Künstliche Intelligenz, Big Data, digitale Werkzeuge und telemedizinische Betreuung verändern die translationale und klinische Forschung und bieten Chancen, die ärztliche Entscheidungsfindung zu unterstützen und die Versorgungssektoren besser zu vernetzen. Aber auch das Thema COVID-19 mit Impfung und Long-COVID-Syndrom kommen nicht zu kurz.

Informationen und Anmeldung:
 haematologie-onkologie-2021.com

Neue Ansprechkriterien für die Immuntherapie

irRECIST hilft, zwischen echtem und unechtem Progress zu unterscheiden

► Kongressbericht

LUGANO. In der GARNET-Studie wird die Wirksamkeit des PD1-Antikörpers Dostarlimab zur Behandlung solider Tumoren geprüft. Allerdings können die Standard-RECIST-Kriterien den klinischen Effekt von Immuntherapien unterschätzen, so Professor Dr. THIERRY ANDRÉ, Sorbonne Universität, Paris. Deshalb waren in GARNET verschiedene immunabhängige Endpunkte definiert worden.

Der Referent stellte nun Interimsergebnisse der Kohorte F vor, die Patienten mit fortgeschrittenen nicht-endometrialen Tumoren und Mismatch-Repair-Defizienz oder Pole-Mutation umfasste.¹ Alle Teilnehmer hatten zuvor keinen PD(-L)1-Hemmer erhalten und waren nach Systemtherapie progredient, ohne weitere Standardoptionen zur Verfügung zu haben.

Die Forscher beurteilten das Ansprechen mit irRECIST*. Dafür sind die Bestätigung des Progresses ebenso wie des Ansprechens notwendig. Entsprechend erhielten die Betroffenen, wenn sie klinisch stabil waren, nach einem ersten Voranschreiten der Erkrankung weiter die Immuntherapie bis zur nächsten Kontrolluntersuchung. Selbst nach einem bestätigten Progress konnten sie den Checkpoint-Inhibitor weiter bekommen, wenn sie klinisch von der Behandlung profitierten und es keine Sicherheitsbedenken gab.

Pseudoprogress in gut 7 % der Fälle

Nach Beurteilung der Prüfergebnisse mittels irRECIST betrug die immunbedingte objektive Ansprechrate 45,0 %. Ein unabhängiges Gremium stellte mit den RECIST-v1.1-Kriterien dagegen eine ORR von 38,7 %

fest. Das lässt auf eine Häufigkeit eines Pseudoprogresses von 7,3 % schließen, meinte Prof. André.

Die Autoren bezifferten die immunabhängige Krankheitskontrollrate mit 69,7 % und diejenige nach RECIST-Kriterien mit 63,2 %. Die Dauer des Ansprechens war nach beiden Beurteilungskategorien noch nicht erreicht. Die Daten deuten darauf hin, dass eine Fortführung der Therapie bei Patienten mit frühem Progress sinnvoll sein kann, wenn der Prüferarzt einen klinischen Vorteil feststellt. Das gebe den Erkrankten die Chance auf ein verzögertes Ansprechen nach einem Pseudoprogress. *fk*

* immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

André T et al. ESMO WCGC 2021 (virtuell); Abstract SO-9

ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021 (virtuell)

Unterschätzter Risikofaktor

Möglicherweise erhöht ein früher Antibiotikaeinsatz die Gefahr für Darmkrebs

► Kongressbericht

LUGANO. Neben mangelnder Bewegung und einer zucker- sowie fettlastigen Ernährung stehen zunehmend orale Antibiotika im Verdacht, die Entstehung von Darmkrebs zu begünstigen. Für unter 50-Jährige liegen dazu nun neue Daten vor.

Weltweit nimmt die Verschreibung und damit der Konsum oraler Antibiotika stetig zu. Gleichzeitig lässt sich ein Anstieg von Fällen kolorektaler Karzinome (CRC) bei unter 50-Jährigen beobachten. Bloßer Zufall? Zumindest liegt eine Verbindung nahe, stehen die Präparate doch im Verdacht, die Zusammensetzung der Darmflora nachhaltig zu verändern. Somit besteht zumindest die Möglichkeit, dass sich Bakterien ausbreiten, die langfristig das Darmkrebsrisiko erhöhen.

Größter Einfluss für proximales Kolonkarzinom

Ob dies im Speziellen für Jüngere zutrifft, untersuchten Forschende um SARAH PERROTT, University of Aberdeen, jüngst in einer Fall-Kontroll-Studie. Anhand der Daten des schottischen Erstversorgungsregisters identifizierten sie 7903 Personen, die zwischen 1999 und 2011 die Diagnose CRC erhalten hatten. 5281 davon gaben Fälle eines Kolonkarzinoms an, 2622 entfielen auf das Rektum. Jedem Patienten stellte man fünf gematchte und nicht an Darmkrebs erkrankte Personen aus der Datenbank gegenüber, die als Kontrolle fungierten (n = 30 418).

Im Vergleich zu antibiotikanaiven Patienten erkannten Perrott und Kollegen eine signifikante Erhöhung des Risikos für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms, wenn die Teilnehmenden zu irgendeinem

Zeitpunkt eine orale Antibiotikatherapie erhalten hatten. Für Personen über 50 Jahre errechneten die Wissenschaftler eine adjustierte Odds Ratio von 1,09 (aOR; 95%-KI 1,01–1,18; p = 0,071), für jüngere eine aOR von 1,49 (95%-KI 1,07–2,07; p = 0,018). In der letztgenannten Kohorte stach der Zusammenhang zwischen Antibiotikaexposition und proximalem Kolonkarzinom hervor (aOR 3,78; 95%-KI 1,60–8,92;

p = 0,002). Ein erhöhtes Risiko für ein Rektumkarzinom ließ sich anhand der Daten nicht feststellen.

Die Studie sei kein kausaler Beleg dafür, dass Antibiotikaverordnungen mit vermehrten Fällen von Darmkrebs einhergehen, gab Perrott zu. Für ein vollständigeres Bild müsse man etwa den hohen Konsum von Junk Food, zuckerhaltigen Getränken und Alkohol sowie mangelnde Bewegung inkl. Adipositas

als weitere wichtige Risikofaktoren berücksichtigen. Die Ergebnisse weisen laut der Referentin aber erstmals darauf hin, dass eine Antibiotikatherapie bei jüngeren Menschen ebenfalls eine Rolle spielen könnte.

Anknüpfend an diese Aussage mahnte Professor Dr. THOMAS SEUFFERLEIN, Uniklinik Ulm, man müsse – bei aller Unsicherheit einer



Die Darmflora mag Antibiotika nicht besonders.

Foto: iStock/ChrisChrisW

Assoziationsstudie – wohl auch hinsichtlich eines möglichen

Krebsrisikos auf eine rationale Verordnung von Antibiotika achten. Allen voran bei Kindern und jungen Erwachsenen. *fk*

Perrott S et al. ESMO WCGC 2021 (virtuell); Abstract SO-25

ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021 (virtuell)

LEBEN NEU ERLEBEN

ULTOMIRIS®: PNH-Therapie mit gezielter C5-Inhibition*¹⁻³

- Gezielte Hemmung der intravaskulären Hämolyse –
reduziert das Thromboserisiko und die Symptomlast¹⁻³
- Wirkung nur auf terminales Komplementsystem¹ –
terminaler Angriffspunkt erhält einen wichtigen Teil der Immunabwehr^{1,4,5}
- Standard of Care in der Behandlung der PNH*^{2,3} –
verbessert die Lebensqualität bei normaler Lebenserwartung^{6,7}

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

1 ULTOMIRIS® Fachinformation. 2 Kulasekararaj AG et al., Blood 2019; 133(6):540–549. 3 Lee JW et al., Blood 2019; 133(6):530–539. 4 Antwi-Baffour S et al., Autoimmun Highlights 2016; 7(1):6. 5 Karp DR & Holers VM, Goldman's Cecil Medicine 2012; 24(1):239–244. 6 Peipert JD et al., PLoS ONE 2020, 15(9):e0237497. 7 Kelly RJ, et al., Blood 2011; 117(25):6786–92.

Ultomiris 300 mg/3 ml, 1.100 mg/11 ml, 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ravulizumab. Wirkstoffgruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA43. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab. Nach Verdünnung beträgt die endgültige Konzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml. Eine Durchstechflasche mit 3 ml enthält 300 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml. Eine Durchstechflasche mit 11 ml enthält 1.100 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium (5 mmol/115 mg pro Durchstechflasche). Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (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 von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ravulizumab oder einen der sonstigen Bestandteile; Patienten mit nicht ausgeheilten Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn; Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig (≥ 1/10): Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Diarrhoe, Übelkeit, Fieber, Fatigue. Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Schwindelgefühl, abdomineller Schmerz, Erbrechen, Dyspepsie, Ausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen, grippeähnliche Erkrankung, Asthenie. Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100): Meningokokkeninfektion, Schüttelfrost. **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: November 2020

www.alexion.de

Blick in den Magen

H. pylori gilt als eine der größten mikrobiologischen Gefahrenquellen für Magenkrebs. Forscher aus Südkorea fanden nun heraus, dass sich eine positive Diagnose nicht allein auf das Stäbchenbakterium zurückführen lässt. Möglicherweise kanzerogener: eine fehlende Diversität im Mikrobiom. Biopsien aus dem Tumorrandgebiet von sieben an fortgeschrittenem Magenkrebs Erkrankten sowie Proben aus dem Antrum von sechs Gesunden wurden analysiert. Untersucht wurden die im Biopsat vorhandenen Bakterienstämme anhand der 16S-rRNA-Gene aus der isolierten DNA. In den beiden Gruppen unterschied sich das Profil erheblich. Bei den Kontrollen fanden sich im Mittel 120 Spezies pro Person, unter den Krebspatienten je 72. Fusobakterien waren in der erkrankten Gruppe dominanter, Rhodobacterales hingegen bei Gesunden.

Bang E et al. ESMO WCGC 2021 (virtuell); Abstract P-246

DEULTP0144

Hoffnung in der Neoadjuvanz

Neue Daten zur Immuntherapie beim muskelinvasiven Blasenkarzinom veröffentlicht

► Kongressbericht

36th Annual EAU Congress virtual

ARNHEIM. Goldstandard für die Behandlung des lokalisierten muskelinvasiven Blasenkarzinoms ist die cisplatinbasierte Chemotherapie vor der radikalen Zystektomie. Mit der Frage, welche Rolle zukünftig eine neoadjuvante Checkpoint-Blockade spielen könnte, beschäftigten sich viele Studien.

Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom erzielte in den vergangenen Jahren große Fortschritte. Grund dafür waren nicht zuletzt Immuntherapeutika, die u.a. in der Zweitlinie sowie in der Erhaltung in Studien geprüft wurden. Nun steigt das Interesse, die Checkpoint-Blockade auch im (neo-)adjuvanten Setting einzusetzen.

Die Autoren der Phase-3-Studie IMvigor010 untersuchten die Wirksamkeit von adjuvanten Atezolizumab bei über 800 Personen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom.¹ Allerdings verbesserten sich dadurch weder krankheitsfreies Überleben (DFS) noch Gesamtüberleben, berichtete Dr. MICHIEL VAN DER HEIJDEN vom Netherlands Cancer Institute in Amsterdam.

Die eine Studie überzeugt, die andere nicht

Dagegen verlängerte die adjuvante Nivolumab-Therapie in der Check-Mate-274-Studie das DFS von Erkrankten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom und hohem Risiko signifikant gegenüber Placebo (Hazard Ratio 0,70; $p < 0,001$).² Einen besonders deutlichen Vorteil hatten

„Neoadjuvanter Einsatz möglicherweise besser, da der Tumor noch vorhanden ist“

PD-L1-positive Patienten (HR 0,55; $p < 0,001$), erläuterte der Referent. Interessanterweise profitierten Betroffene, die zuvor eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten hatten, stärker (HR 0,52) als solche, die nicht damit behandelt worden waren (HR 0,92).

Wirkungsvoller als die adjuvante ist möglicherweise eine neoadjuvante Immuntherapie, so Dr. van der Heijden. Ein Grund hierfür könne sein, dass der Tumor im neoadjuvanten Setting noch vorhanden ist. Dadurch werden mehr und un-

terschiedlichere T-Zell-Klone aktiviert, die auch nach der Operation aktiv nach verbliebenen Krebszellen suchen, erklärte der Referent. Eine kleine randomisierte kontrollierte Studie mit Melanomkranken im Stadium 3 unterstützt diese These.³ Hier kam es durch neoadjuvant verabreichtes Ipilimumab plus Nivolumab zur Expansion von mehr T-Zell-Klonen im Tumor als mit einer adjuvanten Behandlung.

Rund ein Drittel der Patienten erreicht komplette Remission

In einer Reihe von Studien wurden mittlerweile neoadjuvante Konzepte an Personen mit muskelinvasivem Blasenkarzinom untersucht, berichtete Prof. Dr. FRANÇOIS AUDENET vom Hôpital Européen Georges Pompidou in Paris. Die Checkpoint-Inhibitoren kamen dabei als Monotherapien oder in Kombination mit weiteren immunonkologischen Sub-

stanzen, Zytostatika oder zielgerichteten Wirkstoffen zum Einsatz.

Wichtige Ergebnisse liefern die Autoren der Studien PURE-01⁴ und ABACUS⁵. In ersterer erreichten cisplatingeeignete Teilnehmer dank neoadjuvanten Pembrolizumab eine pathologische Komplettremissionsrate (pCR) von 37 %. In ABACUS betrug die pCR-Rate mit neoadjuvanten Atezolizumab bei cisplatinungeeigneten Patienten 31 %. Hinsichtlich der immunonkologischen Kombinationen erwies sich Nivolumab plus Ipilimumab in der einarmigen NABUCCO-Studie⁶ als wirksam. Untersuchungen zu verschiedenen Chemoimmuntherapien in der Neoadjuvanz führten zu pCR-Raten von 33 % bis 49 %.

Die verschiedenen Konzepte waren gut verträglich und die radikale Zystektomie konnte meist ohne Verzögerung erfolgen. Kombinationen führten allerdings zu verstärkten To-

xitäten und auch nach der Operation könnten verzögerte immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, so der Referent. Aus diesem Grund sollten die Patienten dementsprechend überwacht werden. Der Antitumor-Effekt der neoadjuvanten Behandlung korrelierte nicht mit dem PD-L1-Expressionsstatus, sagte Prof. Audenet.

Es blieben eine Reihe von Fragen, die es zu beantworten gilt. So gäbe es z.B. für die Selektion von für eine Checkpoint-Blockade geeigneten Personen derzeit noch keine validierten Biomarker. Neben Langzeit-Überlebensdaten fehlten zudem u.a. direkte Vergleichsstudien mit neoadjuvanter Chemotherapie.

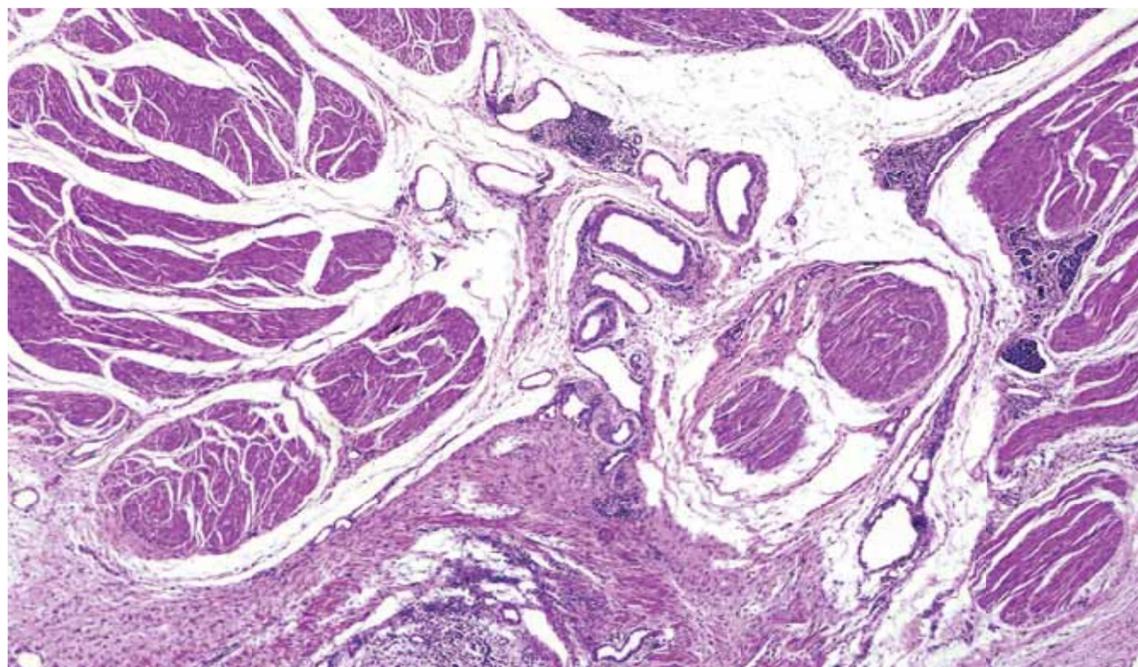
Chemoimmuntherapien für fortgeschrittene Tumoren

Derzeit werden Patienten für größere Phase-3-Studien rekrutiert. Darin wollen Forscher u.a. neoadjuvante Immuntherapeutika kombiniert mit Zytostatika mit der alleinigen Chemo vergleichen, berichtete Dr. van der Heijden. Er gab zu bedenken, dass PD(-L)1-Hemmer, die bei Betroffenen mit kleineren und entzündeten Tumoren erfolgreich waren, bei weiter fortgeschrittenen und nicht-entzündeten Karzinomen alleine nicht ausreichend wirksam sein könnten. Möglicherweise seien dann Chemoimmuntherapien notwendig. Aufgrund der NABUCCO-Daten schätzte der Referent den Stellenwert der zusätzlichen CTLA4-Hemmung als hoch ein. *Mascha Pömmel*

1. Bellmunt J et al. Lancet Oncol 2021; 22: 525-537; doi: 10.1016/S1470-2045(21)00004-8
2. Bajorin DF et al. N Engl J Med 2021; 384: 2102-2114; doi: 10.1056/NEJMoa2034442
3. Blank CU et al. Nat Med 2018; 24: 1655-1661
4. Necchi A et al. Eur Urol 2020; 77: 439-446
5. Powles T et al. Nat Med 2019; 25: 1706-1714
6. van Dijk N et al. Nat Med 2020; 26: 1839-1844

van der Heijden M. 36th Annual EAU Congress virtual; Thematic Session 10

Audenet F. 36th Annual EAU Congress virtual; Plenary Session 3



Lichtmikroskopische Aufnahme eines Urotheltumors der Blase. Dies ist die am häufigsten auftretende Form von Harnblasenkrebs. Wesentlich seltener sind Plattenepithel- und Adenokarzinome. Foto: Science Photo Library/Downer, Nigel

Eine Bandbreite an Strategien gegen Keimzelltumoren

Epigenetische Wirkstoffe und antikörperbasierte Behandlungen in Laborstudien geprüft

► Kongressbericht

ARNHEIM. Keimzelltumoren (KZT) entstehen nicht durch eine Mutation, sondern durch einen epigenetic hit, erklärte Professor Dr. DANIEL NETTERSHEIM, Universitätsklinikum Düsseldorf. Die Therapie mit epigenetischen Wirkstoffen sei daher ein vielversprechender Ansatz. Der Referent stellte verschiedene Strategien vor und ging auf weitere Behandlungskonzepte ein.

Zu den epigenetischen Medikamenten gehören DNA-hypomethylierende Substanzen (HMA), die verhindern, dass Gene methyliert und damit deaktiviert werden. HMA wirken unspezifisch und werden zusammen mit platinbasierten Therapien, Checkpoint-Inhibitoren und

anderen epigenetischen Substanzen eingesetzt. Sie resensibilisieren die Tumorzellen oder erhöhen die Effektivität der Kombinationspartner. Die HMA Guadecitabin wurde bereits in ersten Phase-1-Studien geprüft. „Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse schlussfolgerten die Autoren, dass Phase-2-Studien initiiert werden sollten“, erläuterte der Experte.

Ansatzpunkt: Histone und Bromodomänen-Proteine

Ein weiteres interessantes Target sind Histon-Deacetylasen (HDAC). Die Enzyme spielen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Steuerung der Genexpression und werden durch HDAC-Inhibitoren gehemmt. Letz-

tere können in Kombination mit platinbasierten Therapien, HMA, BET^{***}-Blockern und LSD1^{**}-Hemmern zum Einsatz kommen. Die HDAC-Inhibitoren Romidepsin, Belinostat und Panobinostat sind mittlerweile gut beschrieben, so der Referent. „Sie induzieren alle eine Hyperacetylierung und einen Zellzyklusarrest sowie eine Apoptose.“

Auch Bromodomänen-Proteine seien mögliche Angriffspunkte, berichtete Prof. Nettersheim weiter, denn sie lesen und interpretieren den epigenetischen Code. Der Bromodomänen-Inhibitor JQ1 war in vitro und in vivo aktiv und führte zu einem Wachstumsstopp.¹ In Kombination mit Romidepsin kann sich die Effektivität erhöhen.

Epigenetische Medikamente sind ein interessanter neuer Ansatz, sie können aber cisplatinbasierte Therapien nicht ersetzen, lautete das erste Fazit des Referenten. Sie würden daher wohl nur kombiniert mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden.

Noch kein Ersatz für cisplatinbasierte Therapien

Der Experte ging auf weitere mögliche zukünftige Strategien ein. So gäbe es etwa für Brentuximab-Vedotin, ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, Daten zur In-vitro-Aktivität. Jedoch deuten die Ergebnisse einer Phase-2-Studie darauf hin, dass Pati-

enten mit refraktären KZT nicht von der Substanz profitieren.² Anders sieht es für Catumaxomab aus. Der bispezifische trifunktionale Antikörper bindet an EpCAM^{***} und rekrutiert CD3⁺ T-Zellen. Prof. Nettersheim: „Catumaxomab erwies sich in vitro gegenüber KZT-Zelllinien als sehr effektiv.“ Auch CDK4/6- und ARID1A-Hemmer seien möglicherweise Optionen. *MP*

* Bromodomain and extraterminal domain
** Lysine-specific histone demethylase 1A
*** Epithelial Cell Adhesion Molecule

1. Jostes S et al. J Cell Mol Med 2017; 21: 1300-1314; doi: 10.1111/jcmm.13059
2. Ashkar R et al. Invest New Drugs 2021; doi: 10.1007/s10637-021-01134-1

Nettersheim D. 36th Annual EAU Congress virtual; Thematic Session 11

36th Annual EAU Congress virtual

Albtraum Prostatakrebs- Früherkennung

Ärzte debattieren mit Anwalt über drei hypothetische Kasuistiken

► Kongressbericht

ARNHEIM. Was tun, damit die Früherkennung eines Prostatakarzinoms nicht in einem Desaster endet? Drei Gedankenexperimente demonstrierten, wo besondere Problematiken in der Diagnose und Behandlung früher Tumoren liegen.

Die Früherkennung des Prostatakarzinoms ist immer wieder Gegenstand von Kontroversen – schließlich geht es darum, Überdiagnosen und -therapien zu vermeiden, klinisch signifikante Tumoren aber rechtzeitig zu entdecken. Um die Schwierigkeiten zu verdeutlichen, diskutierten Ärzte und ein Anwalt drei hypothetische Kasuistiken. Dr. RODERICK VAN DEN BERGH vom St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein präsentierte den Fall eines 68-Jährigen, der sich aufgrund eines PSA-Werts von 4,4 ng/ml einer upfront MRT-gesteuerten transrektalen Biopsie unterzog. Diese offenbarte zwei von drei positiven Läsionen mit PI-RADS¹-Score 4 und ISUP² Gleason Grade Group (GG) 2 im rechten Prostatalappen. Der Patient entschied sich für eine aktive Überwachung. Die nach 14 Monaten wiederholte MRT zeigte eine stabile 12 mm große Läsion, die Beobachtung wurde fortgesetzt und dabei regelmäßig der PSA bestimmt. Der Wert blieb zunächst stabil, stieg aber dann auf 6,1 ng/ml. Die Ärzte wiederholten deshalb das MRT drei Jahre nach der Diagnose.

„Aktive Überwachung bei ISUP GG2 nur ausgewählten Männern anbieten“

Die Bildgebung ergab eine auf 14 mm gewachsene Läsion mit Kapselkontakt und der Einstufung PI-RADS 5. Retrospektiv gesehen wäre der Kapselkontakt schon früher erkennbar gewesen. Die erneut ausschließlich gezielte Biopsie führte zu einem Upgrading auf einen ISUP Gleason GG 3 in 4/4 Stenzen. Die Diagnose nach Prostatektomie und

erweiterter pelviner Lymphadenektomie lautete: pT3 R1 ISUP GG 3 pN1 (1/15). Ein PSMA-PET offenbarte eine Wirbelsäulenmetastase. Die im ersten Fall durchgeführte aktive Überwachung sollte bei ISUP GG2 nur sehr ausgewählten Patienten angeboten werden, erklärte Professor Dr. STEVEN JONIAU, Universitätskrankenhaus Leuven. In seinem Kreuzverhör merkte der auf medizinische Rechtsstreitigkeiten spezialisierte Anwalt BERTIE LEIGH, London, zunächst an, dass ein auf die Urologie spezialisierter Pathologe die Untersuchungsergebnisse

hätte beurteilen sollen. Der Mann wurde zu wenig untersucht, so der Experte. Er sprach von einem groben Versagen, nicht nach 12 Monaten eine erneute Gewebeprobe entnommen zu haben.

Antibiotika und Desinfektion zur Infektionsprophylaxe

Prof. Joniau rief dazu auf, sich nicht nur auf die MRT zu verlassen und wiederholte Biopsien einzuplanen. Optimalerweise sollte man die MRT-zielgerichtete Gewebeentnahme durch eine systematische ergänzen, wenn eine bestätigende Biopsie durchgeführt wird.

Professor Dr. ISABEL HEIDEGGER, Universitätsklinikum Innsbruck berichtete über eine Urosepsis nach transrektaler Biopsie mit Folge einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 3. Profes-

sor Dr. CHRISTIAN STIEF, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität in München betonte, dass es wichtig sei, den Patienten aufzuklären und Vor- und Nachteile der Methoden zu diskutieren.

Das Risiko von Infektionen sei während einer transrektalen Biopsie sehr hoch, betonte Bertie Leigh in seinem Kreuzverhör. In einer Metaanalyse fanden sich signifikant weniger infektiöse Komplikationen bei einer transperinealen Gewebeentnahme gegenüber einem transrek-

talen Verfahren¹ und die aktuellen EAU-Leitlinien empfehlen die transperineale Vorgehensweise, betonte Privatdozent Dr. ADRIAN PILATZ vom Universitätsklinikum Gießen.

Als antibiotische Prophylaxe hatte der Mann ein Fluorchinolon erhalten, die Substanzgruppe ist aber aufgrund der Toxizitäten zur Prophylaxe im Zuge einer Prostatabiopsie nicht mehr zulässig, so der Diskutant. Stattdessen sollten gezielte Antibiotika basierend auf einem rektalen Abstrich oder eine Kombination in Betracht gezogen werden. Außerdem sollte eine Povidon-Iod-Desinfektion der Rektalschleimhaut erfolgen.

Das letzte Beispiel, vorgestellt von Dr. ARMANDO STABILE, IRCCS Ospedale San Raffaele, Mailand, umfasste die Kasuistik eines 64-Jährigen, der sich aufgrund eines erhöhten PSA-Werts einer TRUS³-Biopsie unterzog. Die Pathologie ergab ein low-risk ISUP GG1-Karzinom und der Patient wurde daraufhin ein Jahr lang aktiv überwacht.

Niedriggradige Karzinome – Vorsicht vor Übertherapie

Auf sein Drängen hin führten die Ärzte eine radikale Prostatektomie durch. Drei Tage nach der OP kam es zu einer tiefen Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie. Ein Jahr danach persistierten eine residuelle Stressinkontinenz und eine schwere erektile Dysfunktion (IIEF-Score 5). Außerdem litt der Patient unter den Folgen einer pulmonalen Insuffizienz. Aufgrund der Familienanamnese sei der Mann verunsichert und vulnerabel gewesen, sodass eine Detailberatung und ggf. ein Gespräch mit einem Psychiater notwendig gewesen wären.

Auch hätte eine Besprechung in einem multidisziplinären Team stattfinden müssen. Man hätte dem Betroffenen die OP verweigern müssen, um in seinem besten Interesse zu handeln, so das Fazit der Diskussion. *Mascha Pömmel*

* Prostate Imaging Reporting and Data System
** International Society of Urological Pathology
*** Transrektaler Ultraschall

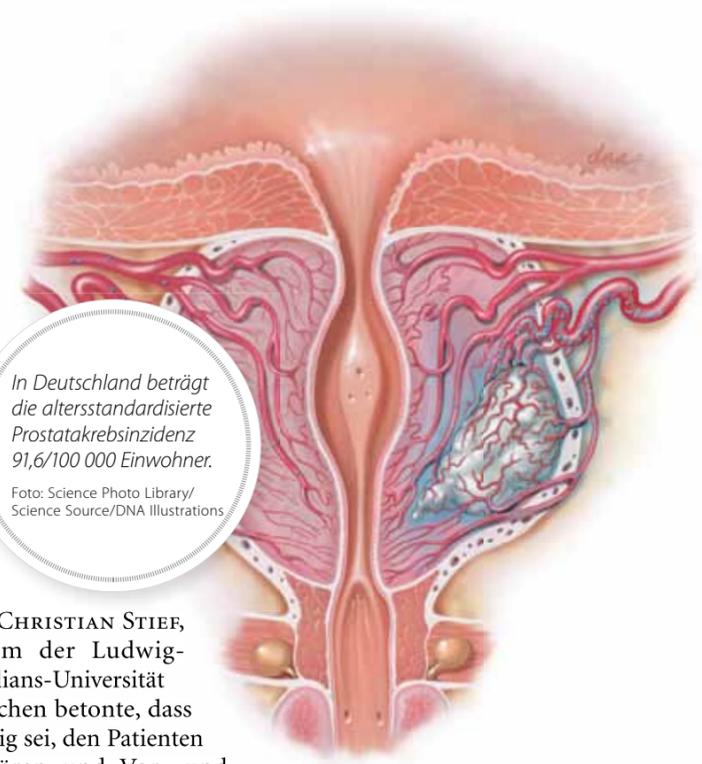
1. Pradere B et al. J Urol 2021; 205: 653-663; doi: 10.1097/JU.0000000000001399

Van den Berg R, Joniau S, Leigh B, Heidegger I, Stief C, Pilatz A, Stabile A. 36th Annual EAU Congress virtual; Plenary Session 01

36th Annual EAU Congress virtual

In Deutschland beträgt die altersstandardisierte Prostatakrebsinzidenz 91,6/100 000 Einwohner.

Foto: Science Photo Library/ Science Source/DNA Illustrations



Fortgeschrittenes Adenokarzinom der Lunge

Vargatef® – konsequenter Anschluss an die Erstlinie^a

Ihr entscheidender Griff

Antiangiogenese mit Vargatef®:^a

Therapie der Wahl nach Erstlinienkombination
Immunchekpoint-Inhibition + Chemotherapie¹

3-fach zielgerichteter Angiokinase-Inhibitor

Vargatef®
Nintedanib

a In Kombination mit Docetaxel nach Erstlinienchemotherapie beim fortgeschrittenen Adenokarzinom der Lunge.
1 Onkopedia-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Stand Oktober 2019.

Vargatef® 100 mg/150 mg Weichkapseln zum Einnehmen. **Wirkstoff:** Nintedanib. **Zusammensetzung:** Eine Kapsel enthält 100 mg/150 mg Nintedanib (als Esilat). **Sonstige Bestandteile:** Gelatine, Mittelkettige Triglyceride, Hartfett, Glycerol (85%), Titandioxid (E 171), Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol (E 1520). **Anwendungsgebiete:** Vargatef® wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie), Appetitverlust, Elektrolytverschiebung, periphere Neuropathie, Blutung, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Mukositis (einschließlich Stomatitis), Ausschlag, Alopezie. Häufig: Febrile Neutropenie, Abszesse, Sepsis, Thrombozytopenie, Dehydratation, Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, venöse Thromboembolie, Hypertonie, Hyperbilirubinämie, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Pruritus. Gelegentlich: Myokardinfarkt, Gastrointestinale Perforation, Pankreatitis, Arzneimittelbedingte Leberschädigung, Nierenversagen. Nicht bekannt: Aneurysmen und Arterienissektionen, Kolitis. **Warnhinweise:** siehe Fachinformation. **Dosierung:** Empfohlene Dosis 200 mg zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel. **Verschreibungspflichtig.** **Stand der Information:** Dezember 2019. Weitere Hinweise: siehe Fachinformation.

Pharmazeutischer Unternehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim, Tel.: 0800/7790900, Fax: 06132/729999, E-Mail: info@boehringer-ingelheim.de

Stockholm3-Test zur Risikostratifizierung

Dr. TOBIAS NORDSTRÖM vom Karolinska Institut in Stockholm präsentierte eine Methode, mit dem sich die Risikostratifizierung vor einer MRT weiter verbessern lässt.¹ Es handelt sich dabei um den Stockholm3-Test, der Protein- und genetische Marker sowie klinische Daten umfasst und in der STHLM3 MRI-Studie geprüft wurde. Das Ergebnis: Die Kombination aus Stockholm3-Test und MRT-gerichteter Biopsie verringert Überdiagnosen, während die Rate an detektierten signifikanten Prostatakarzinomen gleich bleibt.

Nordström T et al. 36. Annual EAU Congress virtual; Abstract P1014

Hirnetastasen länger kontrollieren

Gerade einmal 8 % beträgt die Überlebensrate von Patienten mit Hirnetastasen nach zwei Jahren. Die meisten dorthin metastasierenden Tumoren sind wenig sensibel für klassische Chemotherapeutika. Doch zunehmend belegen Studien, dass etwa zielgerichtete und Immuntherapien die Tumorkontrolle und das Überleben verbessern können. Mehr zur CME:



www.med4u.org/20636

Überarbeitete Gliomklassifizierung

Noch in diesem Jahr wird für die malignen Astrozytome eine revidierte WHO-Klassifikation erwartet. Ändern wird sich unter anderem die Definition des Glioblastoms: IDH-mutierte Tumoren fallen nicht mehr darunter – dafür bestimmte diffuse Astrozytome. Wie sich die neuen Entitäten auf die Therapiekonzepte auswirken werden, ist noch unklar.



Den Beitrag lesen Sie hier: www.med4u.org/20640

Spezielle Aspekte der Hirntumor-OP bei Kindern

Kinder besitzen relativ gesehen mehr Hirnmasse und weniger Liquorräume als Erwachsene, deshalb kann bei ihnen der Hirndruck sehr schnell steigen. Zudem haben sie ein geringeres Blutvolumen, sodass die Hämostase beim Eingriff entscheidend ist. Diese und weitere Aspekte der Hirn-OP bei Kindern werden mit Fallbeispielen erklärt:



www.med4u.org/20641

Palliativversorgung in der Pandemie

In dem Projekt „Nationale Strategie für Palliativversorgung in Pandemiezeiten“ (PallPan) wurde untersucht, wie sich die Coronapandemie auf die Betreuung onkologischer Patienten auswirkte. Ergebnis: Die Versorgungsqualität blieb hoch. Eine der Herausforderungen lag etwa in der Telekommunikation mit den Betroffenen. Über Verbesserungsvorschläge sowie finanzielle Aspekte für die Praxen:



www.med4u.org/20642

Fortschritte der letzten zwei Jahre berücksichtigt

Sechste Version der Leitlinie zu Prostata Tumoren erschienen

» Leitlinie

BERLIN. Männer „ergebnisoffen“ über Vor- und Nachteile einer Früherkennung des Prostatakarzinoms aufklären lautet eine der neuen Empfehlungen der aktualisierten S3-Leitlinie. Dem Thema fokale Therapien haben die Autoren ein ganzes Kapitel gewidmet. Das sind die wichtigsten Änderungen.

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor bei Männern. Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 58 780 Personen neu und 14 417 verstarben daran. Aufgrund der demografischen Entwicklung ist zu erwarten, dass sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz von Prostatakrebs zunehmen werden. Dieser Tatsache müssen Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge Rechnung tragen. Hierzu gibt die aktualisierte S3-Leitlinie evidenz- und konsensbasierte Hilfestellung.

Früherkennung

Zum Thema Früherkennung führen die Leitlinienautoren aus: Männer sollen ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile beraten werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, Überdiagnosen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen.

Digital-rektale Untersuchung nur zusätzlich anbieten

Ärzte sollen Personen, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, die PSA-Wert-Bestimmung als Untersuchungsmethode anbieten. Die Experten haben dagegen die Empfehlung zur digital-rektalen Untersuchung hinsichtlich des Empfehlungsgrades abgeschwächt: Sie kann zusätzlich angeboten werden.

Primärdiagnostik und Staging

Bezüglich der Primärdiagnostik gehen die Autoren insbesondere auf die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) ein. Außer der gezielten Biopsie der in der mpMRT beschriebenen karzinomverdächtigen Herde empfehlen sie im Rahmen der Erstbiopsie zusätzlich eine systematische Probenentnahme. Nach negativer systematischer Biopsie ohne vorherige mpMRT und einem fortbestehenden Karzinomverdacht soll laut

den Experten eine Bildgebung mittels mpMRT erfolgen.

Auch Patienten, die eine aktive Überwachung erwägen, sollen vor Indikationsstellung eine mpMRT erhalten. Im Hinblick auf das Staging äußern sich die Autoren erstmals zur PSMA⁺-PET: Diese habe eine höhere Genauigkeit bezüglich der Metastasendetektion als die Kombination aus CT und Knochenszintigraphie. Nach Einschätzung der Experten kann die PSMA-PET/CT bei High-Risk-Tumoren zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden.

Fokale Therapien

Einen Schwerpunkt legt das Leitlinien-Update auf die fokalen Therapien (siehe Kasten). Ihre Indikation beschränkt sich allerdings auf Erkrankte mit unilateralem, lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko, die sowohl Standardbehandlungen als auch eine Active Surveillance ablehnen, unterstreichen die Autoren. Weitere Voraussetzungen sind:

- Gleason Score 6
- PSA < 10 ng/ml
- unauffälliger Tastbefund
- maximal 50 % positive Stanzeln nur auf einer Seite in der systematischen Biopsie
- Diagnose durch mpMRT, Fusionsbiopsie und systematische Biopsie

Zusätzlich sind nach der Therapie bioptische Kontrollen der behandelten Prostataareale sowie der restlichen Drüse notwendig.

Gleichwertigkeit noch nicht bewiesen

Die Datenlage zur Wirksamkeit der fokalen Therapien im Vergleich zu den Standardbehandlungen ist unzureichend, so die Experten weiter. Patienten sollen deshalb darüber



Darstellung von Zellen eines Prostatakarzinoms unter dem Rasterelektronenmikroskop.

Foto: Science Photo Library/ Anne Weston, EM STP, the Francis Crick Institute

aufgeklärt werden, dass eine Gleichwertigkeit der verschiedenen fokalen Strategien im Vergleich zum Standard nicht bewiesen ist und dass eine gegebenenfalls anschließende erforderliche Salvagetherapie schlechtere funktionelle und onkologische Ergebnisse haben kann.

Mangels Daten zum Vergleich der verschiedenen fokalen Technologien untereinander gibt es zudem gegenwärtig keine Empfehlung, welches Verfahren im Einzelfall vorzuziehen ist. Einzelne fokale Behandlungen sollen daher nur nach klaren Indikationskriterien und biopsiekontrolliert durchgeführt werden.

Ein Verfahren durch EMA zugelassen

Die fokale, vaskuläre, gezielte photodynamische Therapie unter Verwendung von Padeliporfin ist die einzige Technologie, für die Ergebnisse aus einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich mit Active Surveillance vorliegen, berichten die Autoren. Sie ist durch die EMA zugelassen für die Therapie des unbehandelten, lokalisierten Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms mit lokaler Begrenzung. Bezüglich anderer fokaler Konzepte, z.B. der hochintensiven, fokussierten Ultraschallablation oder der Kryotherapie, liegen dagegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit vor.

Systemische Behandlung

In weiteren Kapiteln präzisiert das Leitlinienkomitee die Empfehlungen zur Indikation der adjuvanten Bestrahlung sowie zur Behandlung des PSA-Rezidivs.

Hinsichtlich der systemischen Therapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) sollen Patienten in gutem

Allgemeinzustand folgende Möglichkeiten angeboten werden:

- Männer mit mHSPC: zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormonbehandlung mit Apalutamid bzw. Enzalutamid
 - Betroffene mit de novo metastasiertem High-Risk-mHSPC: zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon)
 - Bei High-Volumen-mHSPC: unter Aufklärung über die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel
- Patienten in gutem Allgemeinzustand mit Low-Volume-mHSPC können zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel erhalten.

Lokale Therapie

Auf Basis der aktuellen Evidenz erarbeiteten die Leitlinienexperten ein neues Kapitel zur lokalen Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms. Sie führen hier die Definition der Oligometastasierung ein. Darunter wird ein Tumor mit maximal vier in konventioneller Bildgebung (Skelettszintigraphie und CT oder MRT) nachweisbaren Knochenmetastasen ohne extraossäre viszerale Metastasen verstanden. Die Autoren empfehlen: Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom sollten zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Bestrahlung der Prostata erhalten.

Definition der Oligometastasierung eingeführt

Diese kann mit einer erweiterten systemischen Behandlung kombiniert werden (Androgendeprivation simultan, Docetaxel sequenziell). Für die radikale Prostatektomie als Option bei Oligometastasierung gibt es keine ausreichende Evidenz; sie kann aber nach Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Rahmen einer multimodalen Therapie angeboten werden.

Auch die metastasengerichtete lokal ablative Behandlung ist nicht hinreichend durch Evidenz belegt, kann aber zur Verzögerung einer Androgendeprivation und/oder Tumorrogression. Dr. Judith Lorenz

* Prostataspezifisches Membranantigen

S3-Leitlinie Prostatakarzinom, AWMF-Register-Nr. 043/0220L, www.awmf.org

Ansprechen hält über ein Jahr

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bringt DM1 direkt zu DLBCL-Zellen

► Kongressbericht

EHA2021 virtual

DEN HAAG. Nicht alle Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom kommen für eine Stammzelltransplantation oder eine CART-Zell-Therapie infrage. Ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das den Oberflächenmarker CD37 anvisiert, soll die Lücke füllen.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Naratuximab Emtansin (Nara) besteht aus einem Anti-CD37-Antikörper und einem zytotoxischen Maytansinoid (DM1). In einer Phase-1-Studie¹ wurde Nara für rezidivierende/refraktäre diffus-großzellige B-Zell-Lymphome (r/r DLBCL) toleriert und resultierte bei stark vorbehandelten Patienten in einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 22 %, berichtete Dr. Moshe Yair Levy, Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Cancer Center, Dallas. Ein weiteres Ergebnis: Rituximab steigert die Aufnahme von Nara in die Krebszellen.

Dr. Levy stellte nun die Ergebnisse einer Phase-2-Studie vor, in der beide Präparate kombiniert wurden. Aufgenommen wurden Personen mit r/r DLBCL oder einem anderen r/r Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kamen.²

Breites Patientenkollektiv in Studie eingeschlossen

Studienschwerpunkte waren Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination. Der Referent betonte, dass auch folgende Kriterien für die Aufnahme zugelassen waren:

- doppelte oder dreifache Alteration (z.B. Translokationen in MYC und BCL2 oder BCL6)
- hohe Tumormasse („bulky disease“)
- ein transformiertes Lymphom

Die voraussichtliche Lebenserwartung begrenzte die Teilnahme nicht. Die meisten Patienten waren mit bis zu sechs Therapielinien stark vorbehandelt. 80 Teilnehmer litten unter einem fortgeschrittenen DLBCL, 20 unter einem anderen NHL.

Für die Studie war eine Therapie mit sechs Zyklen geplant. Anschließend konnten die Patienten die Behandlung auf Verlangen fortsetzen. Im Median erhielten Teilnehmer mit r/r DLBCL und Q3W-Gabe drei Zyklen, bei QW-Gabe waren es 5,5 Zyklen. Andere NHL-Patienten bekamen die Q3W-Therapie für median sieben Zyklen, berichtete

der Vortragende.

Bei zehn Patienten führten unerwünschte Ereignisse zum Tod, aber nur in zwei Fällen wurde eine echte Kausalität von Behandlung und Todesfolge angenommen. Acht Patienten entwickelten behandlungsassoziierte Ereignisse (TEAE), die zu einem Therapieabbruch führten. Bei sechs Patienten musste die Nara-Dosis angepasst werden. Die häufigsten Grad-3/4-TEAE waren Neutro- (54 %), Leuko- (19,0 %), Lympho- (17,0 %) und Thrombozytopenien (12,0 %). Als häufigste schwere unerwünsch-

te Ereignisse wurden Pneumonien oder Lungeninfektionen, febrile Neutropenien und eine Verschlechterung des Allgemeinzustands registriert.

Von 76 Teilnehmern mit r/r DLBCL konnten Wirksamkeitsergebnisse ausgewertet werden, erläuterte der Referent. Sowohl mit dem Q3W- als

auch dem QW-Regime ergab sich eine ORR von 50 % mit einer Komplettemissionsrate (CR) von 43,3 % bzw. 33,3 %. Drittlinienrefraktäre Patienten wiesen immer noch eine ORR von 46,4 % und eine CR-Rate von 32,1 % auf. Teilnehmer mit Ansprechen wurden bislang median 15 Monate nachbeobachtet.

Neutropenie ist häufigste Grad-3/4-Nebenwirkung

In diesem Zeitraum war die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht und bei 66 % hielt das Ansprechen bereits über zwölf Monate an. Deshalb ist Prof. Levy überzeugt von Nara plus Rituximab als neue Option für r/r DLBCL nach mehreren Vortherapien. *Friederike Klein*

1. Stathis A et al. Invest New Drugs 2018; 36: 869–876; doi: 10.1007/s10637-018-0570-4

2. Levy MY et al. EHA2021 virtual; Abstract LB1903



Es kommt auf's Lymphom an

B-Zell-Neoplasien: BTK- und PI3K-Hemmer im Test

► Kongressbericht

DEN HAAG. BTK- und PI3Kδ-Signalwege dual zu hemmen, führt bei rezidivierten und refraktären B-Zell-Neoplasien und chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zu einer beachtlichen synergistischen Aktivität. Das legen u.a. präklinische Studien nahe. Zudem können Resistenzen gegenüber den Monotherapien durchbrochen werden. Das Manko: die Verträglichkeit.

Zwei Dosierungen wurden geprüft

In einer Phase-1b-Studie wurden nun zwei Dosierungsschemata des PI3Kδ-Inhibitors Zandelisib in Kombination mit dem BTK-Inhibitor Zanubrutinib geprüft. Eingeschlossen waren 20 Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), CLL und kleinzelligem B-Zell-Lymphom (SLL), Marginalzonen-Lymphom (MZL), Mantelzell-Lymphom (MCL) sowie diffus-großzelligem (DLBCL) und hochgradigem B-Zell-Lymphom (HGBCL). Die median 70 Jahre alten Teilnehmer hatten im Schnitt ≥ 2 Vortherapien erhalten. Ein knappes Drittel war refraktär gegenüber Rituximab, 30 % hatten eine Tumormasse > 55 mm.

In Gruppe A wurde Zandelisib in einer Dosis von 60 mg täglich über acht Wochen, danach an Tag 1–7 jedes vierwöchigen Zyklus verabreicht. Die Dosierung von Zanubrutinib betrug 160 mg. Gruppe B erhielt den PI3Kδ-Inhibitor von Anfang an an Tag 1–7 jedes vierwöchigen Zyklus und 80 mg des BTK-Hemmers jeweils zweimal pro Tag.

Rekrutierung für Expansionskohorten

Nach einem Follow-up von median 6,6 Monaten hatten alle Teilnehmer mit FL, CLL/SLL, MZL und MCL auf die duale Inhibition angesprochen, berichtete Dr. Jacob Soumerai, Massachusetts General Hospital, Boston. Zudem wurden bei jedem Vierten mit FL und bei 40 % der CLL-Patienten komplette Remissionen (CR) und solche mit inkompletter hämatologischer Erholung induziert. Dagegen gab es beim DLBCL und HGBCL keine Remissionen.

„Acht der 13 Patienten in Gruppe B werden weiterhin behandelt und sprechen anhaltend an“, so Dr. Soumerai. Zusätzliche Toxizitäten wurden nicht beobachtet. Derzeit werden weitere Teilnehmer mit FL und MCL rekrutiert. Sie sollen die Dosierung der Gruppe B erhalten. *KA*

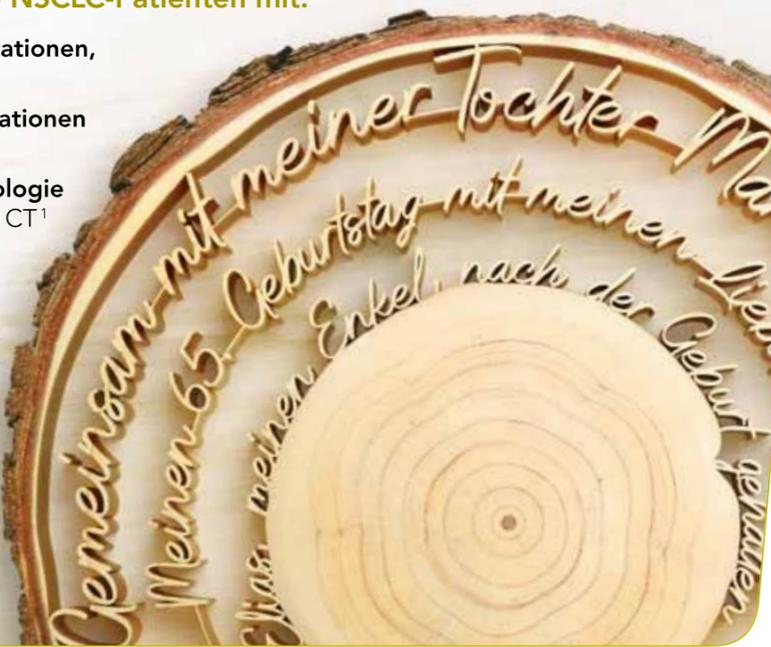
Soumerai JD et al. EHA2021 virtual; Abstract S214

EHA2021 virtual

Für Sie ist es Chemotherapie-freie Zeit – für Ihre Patienten ein Stück Freiheit

GIOTRIF® – für Ihre NSCLC-Patienten mit:

- häufigen EGFR-Mutationen, v. a. Del19¹⁻³
- seltenen EGFR-Mutationen der Gruppe 1¹⁻³
- Plattenepithel-Histologie nach Platin-basierter CT¹



CT = Chemotherapie | EGFR = epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor | NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom | 1. GIOTRIF® Fachinformation, Stand: November 2019. | 2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/> (abgerufen am: 06.07.2020). | 3. Onkopedia-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Stand: Oktober 2019.

GIOTRIF®
(Afatinib)

GIOTRIF® 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten zum Einnehmen. **Wirkstoff:** Afatinib. **Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Afatinib (als Dimaleat). Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E 460), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat (E 470b), Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 400, Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Polysorbat 80 (E 433), bei 30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten zusätzlich: Indigocarmin, Aluminiumsulfat (E 132). **Anwendungsgebiete:** GIOTRIF® als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Afatinib oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Durchfall, Hautausschlag, Akne, pustulöse Akne, akneiforme Dermatitis, Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Schleimhautentzündung, Ulzerationen im Mund, Erosion der Mundschleimhaut, Schleimhauterosion, Schleimhautulzeration, Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion, trockene Haut, rissige Haut, verminderter Appetit, Pruritus, generalisierter Pruritus, Epistaxis, Übelkeit, Erbrechen, häufig: Konjunktivitis, trockenes Auge, Gewichtsverlust, Dehydratation, eingeschränkte Nierenfunktion, Nierenversagen, erhöhte Alaninaminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Werte, Fieber, Hypokaliämie, Dyspepsie, Rhinorrhoe, Zystitis, Geschmacksstörung, Cheilitis, Muskelspasmen, Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom, Nagelveränderungen. Gelegentlich: Interstitielle Lungenerkrankung, Keratitis, Pankreatitis, Gastrointestinale Perforation. Selten: Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Dosierung:** Empfohlene Dosis 40 mg einmal täglich. **Verschreibungspflichtig.** **Stand der Information:** November 2019. *Jun 2020*

Pharmazeutischer Unternehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tel.: 0800/7790900, Fax: 06132/729999, E-Mail: info@boehringer-ingelheim.de

Boehringer Ingelheim

Das Therapieregime

Im Laufe der Studie wurden zwei Dosierungsschemata geprüft:

- **Q3W:** 0,7 mg/kgKG Naratuximab Emtansin und 375 mg/m² Rituximab an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus; n = 50
- **QW:** 0,4 mg/kgKG Naratuximab Emtansin an Tag 1 und 0,2 mg/kgKG Nara an Tag 8 und 15 sowie 375 mg/m² Rituximab an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus; n = 30

Zeitlich limitiert und hocheffektiv

Ibrutinib plus Venetoclax als neue Erstlinienoption für fragile CLL-Patienten

► Kongressbericht
EHA2021 virtual

DEN HAAG. Die zeitlich befristete Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax überzeugte in der Phase-3-Studie GLOW bei älteren und unfitten Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Erkrankte waren damit signifikant länger progressionsfrei als unter Chlorambucil/Obinutuzumab – und profitierten auch hinsichtlich anderer Endpunkte wie Remissionstiefe und MRD-Eradikation.

Die Erstlinientherapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit dem BTK^{*}-Inhibitor Ibrutinib scheint laut den Ergebnissen mehrerer Phase-3-Studien eine gute Wahl zu sein: Dadurch verlängern sich sowohl progressionsfreies (PFS) als auch Gesamtüberleben (OS).

Auch zu Venetoclax liegen positive Daten vor. Dank der zeitlich begrenzten Zweifach-Behandlung aus BCL2^{**}-Hemmer und Obinutuzumab leben die Erkrankten im Vergleich zur Chemoimmuntherapie länger ohne Progress, erinnerte Professor Dr. Dr. ARNON KATER vom Amsterdam University Medical Center. Die zeitliche Befristung sei ein attraktives Konzept, das Patienten die Möglichkeit auf behandlungsfreie Remissionen biete, betonte der Referent.

Prof. Kater stellte die Ergebnisse der Phase-3-Studie GLOW vor, in der die Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax als zeitlich begrenzte Strategie im Vergleich mit Chlorambucil/Obinutuzumab geprüft wurde. Die beiden Inhibitoren weisen unterschiedliche, sich ergänzende Wirkmechanismen auf, erläuterte der Redner den Hintergrund der Studie (siehe Kasten). Die Autoren schlossen 211 nicht-vorbehandelte ältere oder unfitte Personen mit CLL ein. Rund ein Drittel der GLOW-Teilnehmer war mindestens 75 Jahre alt. Die Kollegen verabrei-

chten den Patienten Ibrutinib initial über drei 28-tägige Zyklen als Monotherapie und setzten die Behandlung in Kombination mit Venetoclax danach über zwölf Zyklen fort. Als primären Endpunkt definierten die Wissenschaftler die Auswertung durch ein unabhängiges Review-Komitee (IRC).

Nach einem medianen Follow-up von 27,7 Monaten war der PFS-Median im Prüfarm noch nicht erreicht; in der Kontrolle betrug er 21 Monate. Der Unterschied entsprach einer Risikoreduktion von 78 % (Hazard Ratio 0,216; $p < 0,0001$). Die Auswertung durch die Prüfarzte bestätigte das IRC-Ergebnis (HR 0,207; $p < 0,0001$). „Die Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax verlängerte das PFS über alle vorab definierten Subgruppen wie Alter und

Zeit bis zur nächsten Therapie wird erheblich verlängert

Synergistische Wirkung

Ibrutinib mobilisiert CLL-Zellen aus den Lymphknoten in das periphere Blut und verhindert deren Rückmigration. Gleichzeitig hemmt es die CLL-Proliferation. Der BTK-Inhibitor verstärkt außerdem die Abhängigkeit von CLL-Zellen gegenüber dem BCL2-Protein, steigert so die Sensibilität gegenüber Venetoclax und beschleunigt die Apoptose. „Diese Kombination hat damit das Potenzial, CLL-Zellen in allen Kompartimenten stärker zu eliminieren“, so Prof. Kater.

IGHV-Mutationsstatus“, berichtete Prof. Kater.

Die Forscher analysierten die Remissionstiefe als einen sekundären Studienendpunkt. Auch diesbezüglich erwies sich die Prüfkombination als überlegen. Während sich die Gesamtansprechrate mit 86,8 % vs. 84,8 % unter Ibrutinib/Venetoclax vs. Kontrolle kaum unterschied, war die Rate an kompletten Remissionen (CR) und CR mit inkompletter Knochenmarkerholung mehr als dreimal so hoch (38,7 % vs. 11,4 %). Prof. Kater wies darauf hin, dass sich 90 % der Responder im Prüfarm auch nach zwei Jahren noch in Remission befanden. Unter Chlorambucil/Obinutuzumab erreichten dieses Ergebnis nur 41 % der ansprechenden Erkrankten.

Hälfte der Patienten wird MRD-negativ

Die Autoren untersuchten weiterhin die Eradikation der minimalen Resterkrankung (MRD). Sie ermittelten drei Monate nach Therapieende eine MRD-Negativität im Knochenmark bei 51,9 % der mit Ibrutinib/Venetoclax behandelten Teilnehmer gegenüber 17,1 % der Kontrollpatienten. Im peripheren Blut wurden 54,7 % bzw. 39 % der Betroffenen MRD-negativ. Dieser Zustand blieb im Prüfarm länger er-

halten: Ein Jahr nach dem Ende der Behandlung hatten weiterhin 84,5 % einen negativen MRD-Status im peripheren Blut – gegenüber 29,3 % in der Vergleichsgruppe.

„Weiterer Beleg für positives klinisches Profil“

Außerdem wurde die Zeit bis zur nächsten Therapie durch Ibrutinib/Venetoclax erheblich verlängert. So verringerte sich das Risiko für die Notwendigkeit einer Zweitlinienbehandlung im Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab um 86 % (HR 0,143).

Die mediane Therapiedauer war mit 13,8 Monaten vs. 5,1 Monaten unter der Prüfkombination länger

als im Vergleichsarm. 78,3 % der Teilnehmer unter Ibrutinib/Venetoclax wurden mindestens ein Jahr lang behandelt. Insgesamt entsprach die Verträglichkeit beider Regime dem bei älteren komorbiden CLL-Erkrankten zu erwartenden Profil. „Die Ergebnisse der GLOW-Studie sind ein weiterer Beleg für das positive klinische Profil der zeitlich limitierten oralen Erstlinientherapie mit Ibrutinib/Venetoclax bei älteren CLL-Patienten“, resümierte Prof. Kater.

Dr. Katharina Arnheim

* Bruton-Tyrosinkinase
** B-cell lymphoma 2

Kater AP et al. EHA 2021 virtual; Abstract LB1902



Ein typisches Bild bei CLL: Viele Lymphknoten in Hals und Axilla sind vergrößert.

Foto: Science Photo Library/Living Art Enterprises, LLC

Auch für die Kleinsten

Sogar Kinder unter drei Jahren profitieren von CAR-T-Zell-Therapie

► Kongressbericht

DEN HAAG. In der Zulassungsstudie des CAR-T-Zell-Präparats Tisagenlecleucel waren nur Kinder im Alter von mindestens drei Jahren eingeschlossen. In einer retrospektiven Auswertung wurden nun Daten von 30 Kindern mit akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-ALL) ausgewertet, die in einem Alter unter drei Jahren (median 4,4 Monate) an einem von 15 europäischen Zentren für eine Therapie mit Tisagenlecleucel vorgesehen waren.

Im Median hatten die Kinder zwei Vortherapien erhalten, elf Patienten auch schon den BiTE-Antikörper Blinatumomab, sieben Inotuzumab. Nach der retrospektiven Auswertung konnten 27 von ihnen eine Infusi-

on des autologen T-Zell-Produkts erhalten, 26 waren bezüglich des Verlaufs auswertbar, berichtete Dr. SARA GHORASHIAN vom UCL Great Ormond Street Institute of Child Health in London.

Gesamtüberlebensrate nach zwölf Monaten von fast 90 %

Nur zwei Betroffene sprachen nicht auf die CAR-T-Zell-Therapie an, so die Referentin. 24 Kinder wiesen eine Komplettremission (CR) mit oder ohne komplette hämatologische Erholung auf und waren frei von messbarer minimaler Resterkrankung. Die Rate des ereignisfreien Überleben (EFS) lag nach sechs Monaten bei 67 %, nach zwölf Monaten bei 58 %, was den Daten

der ELIANA-Studie ähnelt (73 % bzw. 50 %). Die Gesamtüberlebensrate nach zwölf Monaten betrug 88 % (vs. 76 %).

Die Auswertung des Zytokinreisetzungssyndroms (CRS) erfolgte anhand der Definition des ASTCT-Konsensus², sodass die Ergebnisse hierzu nicht direkt mit der ELIANA-Studie vergleichbar waren. Einen Grad ≥ 3 erreichte ein CRS danach nur bei zwei Kindern (10 %). Tocilizumab wurde bei 14 % der Patienten eingesetzt – deutlich seltener als in ELIANA (37 %). Eine Intensivbehandlung war wegen eines CRS seltener notwendig (22 % vs. 47 %) und war kürzer (median 2 Tage vs. 7 Tage). Günstig waren auch die Ergebnisse hinsichtlich der Neuroto-

xizität, die nur in einem Fall (5 %) einen Grad ≥ 3 erreichte (vs. 13 %). Höhergradige Zytopenien traten in jeweils 36 % auf.

Bislang entwickelten sechs Teilnehmer ein Rezidiv, zwei davon CD19-negativ. Fünf Kinder wurden einer Stammzelltransplantation (SCT) unterzogen, zwei aufgrund einer B-Zell-Erholung, zwei nach Rezidiv und in einem Fall als geplante Zusatztherapie.

Tolerabilität scheint besser als bei Älteren

Alles in allem sind die krankheitsbezogenen Ergebnisse der Therapie mit Tisagenlecleucel bei Kindern in den ersten drei Lebensjahren mindestens so gut wie in ELIANA, be-

tonte Dr. Ghorashian. Dabei scheine die Tolerabilität in der Gruppe der jüngsten Patienten sogar besser zu sein. Die Ergebnisse unterstützen daher nach ihrer Einschätzung den Einsatz von CAR-T-Zellen bei Kindern mit B-ALL unter drei Jahren. Entsprechende Ergebnisse in der weiteren Beobachtung vorausgesetzt hat ihrer Ansicht nach die CAR-T-Zell-Therapie der B-ALL das Potenzial, die SCT mit ihren teils gravierenden Langzeitfolgen in dieser Patientenpopulation abzulösen. *fk*

1. Ghorashian S et al. EHA2021 virtual; Abstract S116

2. Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625–638; doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758

EHA2021 virtual



CYRAMZA®
(ramucirumab)

„Der Tumor
wächst weiter.“

Ich brauche
jetzt eine neue
Chance!“

BEI KRANKHEITSPROGRESSION AUCH AN DEN WECHSEL DES ANTIKÖRPERS DENKEN!

CYRAMZA® IN KOMBINATION MIT FOLFIRI BEIM METASTASIIERTEN KOLOREKTALKARZINOM^{1,2,*}:

- Einzigartiger Wirkmechanismus durch Blockierung der Bindung von VEGF-A, -C und -D an den VEGF-Rezeptor-2
- Effektivität unabhängig vom RAS/BRAF Mutationsstatus³
- Nachgewiesene Wirksamkeit auch bei Patienten mit schneller Krankheitsprogression^{4,#}

¹ Taberner J, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5): 499–508. ² CYRAMZA® Fachinformation [aktueller Stand]. ³ Yoshino T, et al. Are BRAF mutated metastatic colorectal cancer (mCRC) tumors more responsive to VEGFR-2 blockage? Analysis of patient outcomes by RAS/RAF mutation status in the RAISE study – A global, randomized, double-blind, phase III study. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (suppl 4S; abstr 622). ⁴ Obermannová R, et al. Subgroup analysis in RAISE: a randomized, double-blind phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression. *Ann Oncol.* 2016; 27(11): 2082–2090.

* Details zum Anwendungsgebiet siehe unten stehenden Pflichttext sowie CYRAMZA® Fachinformation²

Ein schnell progredienter Krankheitsverlauf ist definiert als Auftreten einer Krankheitsprogression innerhalb < 6 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie

Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Ramucirumab. **Zusammensetzung:** 10/50 ml Durchstechflasche enthält 100/500 mg Ramucirumab **Sonstige Bestandteile:** Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, 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 (mCRC) 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-kleinzelligen 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-kleinzelligen 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; Selten: thrombotische Mikroangiopathie, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; Häufigkeit nicht bekannt: Aneurysmen und Arterienabrisse. **Warnhinweise:** Nicht schütteln, Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren, weitere Warnhinweise s. Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Pharm. Unternehmer:** Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83; 3528 BJ Utrecht; Niederlande. **Vertrieb:** Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Straße 2-4, 61352 Bad Homburg, Deutschland. **Stand der Information:** August 2021

CAR-T-Zellen überholen den Standard

Ciltacabtagen-Autoleucel eignet sich fürs stark vorbehandelte Myelom

► Kongressbericht
EHA2021 virtual

DEN HAAG. Die CAR-T-Zell-Therapie bewährt sich weiter. Vergleichende Analysen belegen, dass sich Ansprechen und Überleben beim rezidierten und refraktären Multiplen Myelom mit Ciltacabtagen-Autoleucel gegenüber Standardtherapien deutlich verbessern.

Bislang gibt es keine direkten Vergleichsstudien zwischen Ciltacabtagen-Autoleucel (Ciltacel) und Therapieregimen, die im klinischen Alltag bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Multiple Myelom (rrMM) eingesetzt werden, konstatierte Professor Dr. KATJA WEISEL, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg. Deshalb wurde die Effektivität dieses neuen Therapieansatzes mit der von daratumumab-basierten Standardregimen verglichen.

Für die Analyse wurden die Ergebnisse der Phase-1b/2-Studie CARTITUDE-1 herangezogen. In die Studie waren 97 Patienten eingeschlossen, die median bereits sechs

Vortherapien erhalten hatten. Darunter befanden sich Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulatoren und Anti-CD38-Antikörper. Die Vergleichskohorte umfasste insgesamt 267 rrMM-Patienten der Phase-3-Studien POLLUX und CASTOR sowie der Phase-1b-Studie EQUULEUS, die die Einschlusskriterien von CARTITUDE-1 erfüllten, erläuterte die Referentin.

In POLLUX wurde das Regime Daratumumab, Lena-

lidomid, Dexamethason (Dara-Rd) mit Rd allein verglichen. In der CASTOR-Studie prüfte man Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason (Dara-Vd) gegen Vd allein. Für EQUULEUS war Daratumumab dagegen in Kombination mit verschiedenen Standardregimen zum Einsatz gekommen, berichtete Prof. Weisel. Die Teilnehmer der Vergleichskohorte hatten nach Ende der Studienmedikation

weitere Behandlungen wie Pomalidomid, Lenalidomid, Bortezomib und Carfilzomib erhalten.

Gesamtansprechrate steigt auf knapp 98 %

Patienten in CARTITUDE-1 waren median 18 Monate, die der Vergleichskohorte 16,9 Monate nachbeobachtet worden. Um einen ausgewogenen Vergleich der Standardkohorte mit ihren unterschiedlichen Therapieregimen und der CARTITUDE-1-Studie zu gewährleisten, wurden die Teilnehmer mittels Propensity-Score gewichtet.

Nach Adjustierung für eine Reihe wichtiger klinischer Parameter wurde für Ciltacel eine signifikant verbesserte Gesamtansprechrate von 97,9 % gegenüber lediglich 33,6 % mit den Standardregimen ermittelt ($p < 0,0001$). Gleiches gilt für die Rate mindestens kompletter Remissionen, die unter Ciltacel 80,4 %, unter den Standardregimen nur 0,7 % betrug, wie Prof. Weisel betonte.

Auch in puncto progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS) schnitt die CAR-T-Zell-Therapie besser ab: Das mediane PFS in der Vergleichskohorte betrug 5,59 Monate, in CARTITUDE-1 war der PFS-Median erst in Studienmonat 23 erreicht worden. Das Risiko für Progress oder Tod war gegenüber der Vergleichskohorte um 76 %, das Mortalitätsrisiko um 79 % reduziert. Mit den Standardregimen behandelte Betroffene überlebten median 10,9 Monate. In CARTITUDE-1 ist der OS-Median noch nicht erreicht, so die Expertin.

Medianes PFS erst nach 23 Monaten erreicht

Die vergleichende Analyse weist somit laut Prof. Weisel darauf hin, dass rrMM-Patienten, die bereits mit drei unterschiedlichen Substanzklassen vorbehandelt sind, bei einer CAR-T-Zell-Therapie mit Ciltacel ein deutlich verbessertes Outcome als mit bisherigen Standardregimen besitzen. Dr. Katharina Arnheim Weisel K et al. EHA 2021 (virtual); Abstract EP977



Einer gegen viele: CAR-T-Zellen können beim rrMM offenbar noch einiges bewirken.

Foto: valdis torms – stock.adobe.com

Langfristiger Vorteil für Myelompatienten

Fünf-Jahres-Daten aus MAIA untermauern Nutzen von Daratumumab

► Kongressbericht

DEN HAAG. Die Zugabe von Daratumumab (Dara) zum Standard führte in vorangegangenen Phase-3-Studien zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS) von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiple Myelom (ndMM). „In der ALCYONE-Studie¹ konnte erstmals auch ein Überlebensbenefit eines daratumumab-basierten Regimes nachgewiesen werden“, konstatierte Professor Dr. THIERRY FACON von der Universität Lille. Ein solch positives Ergebnis wird jetzt nach 56-monatigem Follow-up auch aus der MAIA-Studie berichtet, von der Prof. Facon die präspezifizierte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (OS) vorstellte.²

Behandlungsdauer mehr als verdoppelt

Die Autoren der multizentrischen Untersuchung hatten 737 nicht-transplantierbare ndMM-Erkrankte eingeschlossen und sie zu einer Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason (Rd) mit oder ohne Daratumumab (Dara) randomisiert. Die Teilnehmer des Prüfarmes bzw. der Kontrolle waren median 73 Jahre bzw. 74 Jahre alt, 43 % bzw. 44 % waren 75 Jahre oder älter.

Zum Zeitpunkt der Auswertung erhielten noch 42 % der Patienten in der experimentellen Gruppe und nur 18 % derjenigen unter Rd weiterhin das jeweilige Studienregime.

Die mediane Behandlungsdauer war mit 47,5 Monaten vs. 22,6 Monaten unter der Dreifachkombi mehr als doppelt so lang wie in der Kontrolle. Die Gesamtansprechrate betrug 93 % im Dara-Rd-Arm und 82 % in der Standardgruppe. Zudem ging die Triplettherapie mit signifikant höheren Raten an mindestens kompletten Remissionen (\geq CR; 51 % vs. 30 %) und mindestens sehr guten partiellen Remissionen einher. Im Langzeit-Follow-up stieg die Rate an stringenten CR auf 35 % vs. 15 %.

Der signifikante PFS-Benefit des Dara-Rd-Regimes blieb langfristig erhalten: Der Median im PFS wurde hier auch nach 56 Monaten nicht erreicht, während er unter dem Standard 34,4 Monate betrug (HR 0,53; $p < 0,0001$). Nach 60 Monaten waren 52,5 % der zusätzlich mit dem CD38-Antikörper behandelten Teilnehmer progressionsfrei vs. 28,7 % in der Kontrolle. „Dieses Ergebnis ist ein neuer Meilenstein bei nicht-transplantablen ndMM-Patienten“, kommentierte der Referent.

Der PFS-Vorteil im Prüfarm übersetzte sich jetzt letztlich in ein signifikant längeres OS mit einer Reduktion des Sterberisikos um

32 %. Die Fünf-Jahres-OS-Rate stieg von 53,1 % in der Rd-Gruppe auf 66,3 % mit dem Tripletregime (HR 0,68; $p = 0,0013$). Der OS-Benefit von Dara-Rd war – mit Ausnahme von Personen mit beeinträchtigter Leberfunktion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses – in allen analysierten Subgruppen gegeben. Prof. Facon wies darauf hin, dass 15 % der Erkrankten im experimentellen Arm und 46 % der Kontrollpatienten im weiteren Verlauf den CD38-Antikörper erhielten.

„Dara-Rd als neuer Standard zu werten“

Mit der längeren Beobachtungszeit wurden keine neuen Sicherheits-signalen identifiziert. Häufigste Nebenwirkungen vom Grad 3–4 in Prüfgruppe vs. Kontrolle umfassten Neutropenien mit 54 % vs. 37 %, Pneumonien (19 % vs. 11 %), Anämien (17 % vs. 22 %) und Lymphopenien (16 % vs. 11 %).

Mit diesen Daten bestätigte sich der bereits bekannte Vorteil von Dara-Rd in der Erstlinie anhand einer signifikanten OS-Verlängerung. „Damit ist Dara-Rd als neuer Standard bei nicht-transplantationsfähigen ndMM-Patienten zu werten“, so das Resümee von Prof. Facon. KA

1. Mateos MV et al. Lancet 2020;395: 132–141; doi: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3

2. Facon T et al. EHA2021 virtual; Abstract LB1901
EHA2021 virtual

Nach 60 Monaten jeder Zweite progressionsfrei

Transfusionsabhängigkeit spielt keine Rolle

NTDT-Patienten profitieren von Reifungsaktivator

► Kongressbericht

DEN HAAG. Der Erythrozyten-Reifungsaktivator Luspatercept ist u.a. zugelassen zur Therapie Erwachsener mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund einer Beta-Thalassämie. Nach den Ergebnissen der Phase-2-Studie BEYOND verbessert dieser aber auch den Hämoglobin(Hb)-Spiegel bei den meisten Betroffenen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (NTDT).

Bei drei Vierteln steigt Hb-Spiegel um \geq 1 g/dl

Wie Professor Dr. ALI T. TAHER, American University of Beirut Medical Center, Beirut, berichtete, waren 145 Patienten mit NTDT in die Studie eingeschlossen. Sie erhielten im Verhältnis 2:1 randomisiert Luspatercept ($n = 96$) oder Placebo ($n = 49$) subkutan alle drei Wochen. Primärer Endpunkt war ein Hb-Anstieg um mind. 1 g/dl über ein zwölfwöchiges Intervall in den Wochen 13–24 ohne Erythrozytenkonzentratgabe. Solch eine Verbesserung bedeute bei Patienten mit Spiegeln < 10 g/dl eine reduzierte Wahrscheinlichkeit für Organ-komplikationen.

In der Kontrolle wurde dieser Anstieg bei niemandem beobachtet, unter Luspatercept dagegen bei 77,1 %. Einen noch deutlicheren Hb-Anstieg um $\geq 1,5$ g/dl erreichten 52,1 %. Der Vorteil war unabhängig von Hb-Ausgangswert, Splenektomiestatus, Geschlecht, Genotyp oder der Schwere der Anämiesymptome zu Studienbeginn. 89,6 % der Teilnehmer benötigten bis Woche 24 keine Transfusionen (vs. 67,3 %; $p = 0,0013$). Nach dem Lebensqualitätsinstrument NTDT-PRO T/W-Score korrelierte ein ansteigender Hb-Wert klar mit einer graduellen, anhaltenden Abnahme von Müdigkeit und Schwäche, erläuterte Prof. Taher.

Unter Luspatercept waren Knochenschmerzen (36,5 % vs. 6,1 %), Kopfschmerzen (30,2 % vs. 20,4 %) und Arthralgien (29,2 % vs. 14,3 %) häufiger als mit Placebo. Wie der Vortragende betonte, kam es weder zu nebenwirkungsassoziierten Todesfällen noch zu malignen Erkrankungen oder thromboembolischen Ereignissen. Er schloss, dass Luspatercept somit auch bei NTDT in klinisch relevantem Maß den Hb-Wert bessern kann. fk

Taher AT et al. EHA2021 virtual; Abstract S101
EHA2021 virtual

PRO Behandlungserfolg

Patient Reported Outcomes in der Radioonkologie

► Kongressbericht

27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (virtuell)

BERLIN. Das Selfassessment in der Radiatio führt zu einer Verbesserung der Ergebnisse und eignet sich sogar zur Evaluation neuer Therapien, ist sich ein Experte sicher. Ein Kollege ergänzt, dass auch in der elektronischen Erfassung der Aussagen einige Vorteile stecken. Diese könnten sich sogar in einem längeren Überleben ausdrücken.

Patient Reported Outcomes beschreiben die Äußerungen von Patienten über den eigenen Gesundheitszustand ohne Interpretation einer anderen Person, beispielsweise Ärzten oder Angehörigen. Zu diesen „PRO“ zählt die Lebensqualität der Betroffenen, „die zwar etwas Subjektives ist, wir aber trotzdem messbar machen wollen“, erklärte Professor Dr. DIRK VORDERMARK, Universität Halle-Wittenberg.

124 subjektive Fragen für objektive Einschätzung

In der Regel greift man dafür auf strukturierte Fragebogen wie jenem der EORTC* Quality of Life Group zurück. Der EORTC-QLQ-C30 kombiniert den Basisfragenkatalog C30 mit Organmodulen, also speziellen Fragebogen, die sich auf verschiedene Tumorentitäten oder auf bestimmte Teilbereiche der Symptombelastung wie die Fatigue beziehen. Da häufig auch für objektive Maße subjektive Einschätzungen der Patienten benötigt werden, stoßen etablierte Instrumente wie das CTCAE** zur Erfassung der Toxizität an ihre Grenzen, führte der Referent aus.

Die Neuentwicklung PRO-CTCAE soll die Schnittstelle zwischen objektiv und subjektiv schließen. Mit dem System lassen sich 78 CTCAE-Toxizitäten durch

124 Fragen an die Erkrankten eindeutig klassifizieren. Die Angaben beziehen sich dabei auf Schweregrad, Häufigkeit der bzw. Beeinträchtigung durch Symptome.

In einer Studie unter Mitwirken des Referenten hatte man die Lebensqualität von 151 Patienten mit Hirnmetastasen vor sowie drei Monate nach Beginn einer palliativen Strahlentherapie evaluiert.¹ Die Forschenden nutzten dazu den EORTC QLQ-C15-PAL sowie das Hirnmodul BN20. Teilnehmende, die rein lokal stereotaktisch bestrahlt

wurden, erzielten nach drei Monaten bessere Ergebnisse in Skalen wie Fatigue und motorische Dysfunktion als Patienten unter Ganzhirnbestrahlung. Außerdem hatten sich nur bei Letzteren die motorische Dysfunktion, Beinschwäche und das Kommunikationsdefizit signifikant im Vergleich zum Ausgangswert verschlechtert.¹

Als Beispiel für die Evaluation neuer Therapien durch PRO stellte Prof. Vordermark eine randomisierte Phase-3-Studie mit 234 Patientinnen vor, deren Zervix- oder Endometriumkarzinom man mittels 3D-konformaler Bestrahlungstechnik versus IMRT behandelt hatte.² Hier kamen die Kollegen zu dem Ergebnis, dass die Häufigkeit abdominaler Symptome durch die CTCAE-Kriterien unterschätzt wird. Die Teilnehmerinnen gaben höhere Belastungen durch



151 Patienten mit Hirnmetastasen beantworteten die Fragebogen zur QoL.

Foto: jannoon028 - stock.adobe.com

Schmerzen oder Diarrhö auf der verwendeten 6-Item-PRO-CTCAE an. Ferner kam es unter der IMRT zu signifikant geringer ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden.

Einen Schritt weiter gehen ePRO. Beispielsweise per Smartphone werden Aussagen von Patienten elektronisch erfasst. Dies bietet den Vorteil

der Ortsunabhängigkeit, die Daten stehen unmittelbar digital zur Verfügung und können direkt analysiert werden. So lassen sich rasch Muster erkennen, die für eine kritische klinische Situation sprechen, berichtete Dr. ALEXANDER THIEME, Klinik für Radioonkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. „Das bietet den behandelnden Kollegen die Möglichkeit, sofort zu intervenieren.“ Sowohl bei Erkrankten als auch bei Ärzten gebe es eine hohe Bereitschaft, ePRO zu nutzen.

Hohe Bereitschaft bei Erkrankten und Ärzten, ePRO zu nutzen

Dass die vorzeitige Detektion eines Rezidivs mittels ePRO sogar in einem Überlebensvorteil mündet, erkannten französische Forschende in einer Phase-3-Studie.³ Bei 120 Patienten mit Bronchialkrebs hatten diese eine Standardnachsorge mit einer ePRO-Monitoring-Nachsorge verglichen. Patienten mit Letzterer erreichten ein signifikant längeres medianes Überleben (22,5 Monate vs. 13,5 Monate; HR 0,50; 95%-KI 0,31–0,81); p = 0,005).

Gegenwärtig führt die Studiengruppe „junge DEGRO“ eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie durch. In PROTEKHT nehmen Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren teil. Ziel der Studie ist es, ein Modell zur Rezidivdetektion auf Basis von Patientenantworten zu erstellen, erklärte Dr. Thieme. Zur Erhebung und Auswertung dient die selbstentwickelte Open-Source-App „Toxicity.PRO“. Gemessen wird einmal täglich während der Radio(chemo)therapie und wöchentlich nach deren Abschluss.

Dr. Anita Schweiger

* European Organization for Research and Treatment of Cancer
** Common Terminology Criteria for Adverse Events

1. Steinmann D. et al. BMC Cancer 2012; 12: 283; doi: 10.1186/1471-2407-12-283
2. Yeung A et al. J Clin Oncol 2020; 38: 1685-1692; doi: 10.1200/JCO.19.02381
3. Denis F et al. JAMA 2019; 321: 306-307; doi: 10.1001/jama.2018.18085

Vordermark D, Thieme AH. JDEGRO: PROMS & Survivorship – Die Zeit danach im Fokus; 27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (virtuell)

ABNOBA VISCUM[®]

MISTELTHERAPIE

WISSEN SCHAFFT WIRKUNG

INTEGRATIVE ONKOLOGIE mit abnobaVISCUM

- Standardisiert hohe Lektin- und Viscotoxin Gehalte
- Einfache rationale Dosierung

WIR FORSCHEN

TIM Studie zum oberflächlichen Harnblasenkarzinom

ABNOBA

Wirk-Stoff: Zusammensetzung: Arzneilich wirksamer Bestandteil: Presssaft aus Mistelkraut verschiedener Wirtsbäume. **Sonstige Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat 2H₂O, Ascorbinsäure, Wasser für Injektionszwecke. (abnobaVISCUM[®] der Dosis 0,02 mg enthält zusätzlich Natriumhydrogenphosphat 2H₂O). **Anwendungsgebiete:** Gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturkenntnis, dazu gehören: Behandlung bösartiger und gutartiger Geschwulstkrankungen; Behandlung bösartiger Erkrankungen der blutbildenden Organe; Behandlung definierten Präcarcinomen; Vorbeugung gegen Rückfälle nach Geschwulstoperationen. **Gegenanzeigen:** abnobaVISCUM[®] darf nicht angewendet werden, wenn eine akute entzündliche oder fiebrhafte Erkrankung (Körpertemperatur über 38°C) vorliegt. In diesem Fall sollte die Behandlung erst nach Abklingen des Fiebers bzw. der Entzündung beginnen bzw. fortgesetzt werden. Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Mistelzubereitungen. **Nebenwirkungen:** Leichte Steigerung der Körpertemperatur, örtlich begrenzte, entzündliche Reaktionen um die Einstichstelle der subcutanen Injektion sowie vorübergehende, leichte Schwellungen benachbarter Lymphknoten sind unbedenklich. Das durch abnobaVISCUM[®] hervorgerufene Fieber soll nicht durch fiebersenkende Mittel unterdrückt werden. Bei länger als drei Tage anhaltendem Fieber ist auch an infektiöse Prozesse oder Tumorfieber zu denken. Wenn die Reaktionen ein erträgliches bzw. vom Arzt erwünschtes Maß überschreiten (Fieber über 38°C, Abgeschlagenheit, Frösteln, allgemeines Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, kurzzeitige Schwindelgefühle, Durchfall, vermehrter Harndrang, Müdigkeit, größere örtliche Reaktionen über 5cm Durchmesser), sollte die nächste Injektion erst nach Abklingen dieser Symptome und in reduzierter Konzentration bzw. Dosis gegeben werden. In seltenen Fällen kann es zu knötiger Verhärtung im Unterhautgewebe am Injektionsort, zu größerer Schwellung benachbarter Lymphknoten und Aktivierung von Entzündungen kommen. Bei schweren allergischen oder allergieähnlichen Reaktionen wie Juckreiz am ganzen Körper, örtliche oder ausgebreitete Nesselsucht (lokale oder generalisierte Urtikaria), Blasenbildung, Hautausschlag (Eksanthem), Erythema exudativum multiforme (ein dokumentierter Fall), Haut- und Schleimhautschwellungen im Gesichtsbereich (Quincke-Ödem), Schüttelfrost, Atemnot, krampfartige Verengung der Bronchien (Bronchospasmus) und Schock ist ein sofortiges Absetzen des Präparates und ärztliche Behandlung erforderlich. Nach Therapiepausen von über vier Wochen sollte die Dosis vorsichtshalber zunächst auf die Hälfte reduziert werden. **Packungsgrößen:** Packungen zu 8, 21 und 48 Ampullen zu je 1 ml.

ABNOBA GmbH · Allmendstraße 55 · 75223 Niefern-Öschelbronn · Therapieinformationen · Freecall 0 800 22 66 222 · www.abnoba.de

„Ein kurzer Blick auf den alten Patienten“

Bisher fehlen Referenzdaten des QLQ-30 für ältere Patienten, führte Prof. Vordermark aus. Aus diesem Grund machten sich im Jahr 2013 Wissenschaftler daran, ein spezifisches Modul für Personen ab 80 Jahre zu validieren (Modul ELD14). Mit QLQ-ELD14 gelang es anschließend, den konkreten Zeitpunkt im Rahmen einer Strahlentherapie zu identifizieren, an dem bei hochaltrigen Tumorpatienten „Handlungsbedarf“ besteht. Bei einem Kollektiv aus 100 onkologischen Patienten im mittleren Alter von 76,3 Jahren fanden die Kollegen heraus, dass diese zwar während der Behandlungsphase relativ stabile Werte in allgemeinen und spezifischen Bereichen der Lebensqualität aufwiesen. Doch nach einer Strahlentherapie kam es zu signifikanten Verschlechterungen, z.B. auf den Skalen Zukunftsängste und familiäre Unterstützung.

Schmidt H et al. J Geriatr Oncol 2017; 8: 262-270; doi: 10.1016/j.jgo.2017.04.002

Zwischen hui und pfui

Biologische Therapien evidenzbasiert ausgewertet

► Kongressbericht

27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (virtuell)

BERLIN. Etwa die Hälfte der Tumorpazienten verwendet komplementäre oder alternative Heilmethoden in der Hoffnung auf eine bessere Prognose. Aus dem Blickwinkel der evidenzbasierten Medizin wurden die biologisch basierten Therapien jetzt kritisch unter die Lupe genommen.

Viele Krebspatienten fragen ihren Arzt oder ihre Ärztin: „Was kann ich selbst tun?“ Professor Dr. JUTTA HÜBNER vom Universitätsklinikum Jena beantwortete dies mit: „Bewegung!“ Sie zitierte aus der aktuellen S3-Leitlinie Komplementäre Onkologie¹, die besagt: Betroffenen mit einer Tumorerkrankung soll körperliche Aktivität unter und nach Abschluss der Behandlung empfohlen werden. Das Training soll die Elemente Ausdauer, Kraft, Beweglichkeit und Koordination enthalten.

*Immunstimulanzien
kontrovers diskutiert*

Für viel Diskussion sorgte der Referentin zufolge das Thema Immunstimulanzien, darunter insbesondere die Misteltherapie. Es gebe randomisierte kontrollierte Studien, deren Ergebnisse auf eine Verbesserung der Lebensqualität hinweisen – allerdings verringere sich mit einer höheren methodischen Qualität der Effekt. Einen Überlebensvorteil gab es meist nicht. Als bedenkenswert bezeichnete



Prof. Hübner das Ergebnis einer Analyse von über 18 000 Frauen mit Mammakarzinom, in der 164 Erkrankte die Mistel nutzten.² Sie hatten im Vergleich zu einer passenden Kontrollgruppe eine schlechtere Prognose.

Vitamine – nicht zu wenig und nicht zu viel

Was die Mikronährstoffe betrifft, so sind die meisten Patienten über die Ernährung ausreichend versorgt, sagte die Referentin. Ausgenommen seien Personen mit Pankreas- und Magenkarzinom oder anderen Ernährungsstörungen. Prof. Hübner empfahl, den Serumspiegel von Vitamin B12 und D sowie Selen gegebenenfalls zu messen und dann rational zu handeln.

Etwas Sorge bereitet der Expertin der zunehmende Verzehr von Antioxidanzien. Eine Arbeitsgruppe aus Heidelberg analysierte die Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln vor und nach Diagnose bei postmenopausalen Frauen mit nicht-metastasiertem Brustkrebs. Die Antioxidanzien-Einnahme führte bei 1940 Erkrankten mit adjuvanter Radio- und/oder Chemotherapie zu einer erhöhten Gesamtmortalität und einem geringeren rezidivfreien Überleben.³

Vitamin C wird hochkonzentriert zu einem Oxidans, erklärte Prof. Hübner. Allerdings soll gemäß der S3-Leitlinie onkologischen Patienten die orale Gabe im höheren Dosisbereich nicht mit

◀ Selen kann zur Prävention einer strahlentherapeutisch induzierten Mukositis genutzt werden. Eine natürliche Quelle sind Paranüsse.

Fotos: iStock/OLEKSANDR PEREPYLYTSIA, iStock/Kovaleva_Ka, iStock/Natikka



dem Ziel empfohlen werden, tumortherapeutisch oder in der Sekundärprävention das Gesamt- oder progressionsfreie Überleben zu verlängern oder die behandlungsassoziierte Toxizität zu senken. Hinsichtlich hoch dosiertem intravenösem Vitamin C kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung ausgesprochen werden.

Es gebe eine Reihe von Studien, die für Menschen mit soliden Krebsarten und Vitamin-D-Mangel auf eine schlechtere Prognose hindeuten, sagte die Referentin. Laut der S3-Leitlinie sollte der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel von onkologischen Patienten gemessen werden. Es gibt aber keine Empfehlung für oder gegen die Gabe über die Kompensation eines Mangels hinaus. Zur Prophylaxe einer mit der Tumorthherapie assoziierten Osteoporose sollte eine Supplementation mit 800–1000 IE Vitamin D3 erfolgen. Allerdings erreichen Betroffene mit einem Mangel damit meist nicht den Normbereich, so Prof. Hübner. Die Expertin mahnte außerdem zur Vorsicht: Zu wenig ist ungünstig – ein Überschuss aber auch.

Zur Prävention einer radiotherapeutisch induzierten Mukositis mithilfe von Selen existieren Daten aus einer randomisierten Studie, an der Personen mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren teilgenommen hatten.⁴ Dementsprechend kann es

Manuka-Honig lindert keinesfalls eine orale Mukositis



gemäß der Leitlinie in diesen Fällen zur Vorbeugung erwogen werden. Gleiches gilt für Natriumselenit zur Protektion von radiotherapieassoziierten Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhö, für Frauen mit Gebärmutter- oder Gebärmutterhalskrebs und Selenmangel.

Pflanzliche Alternativen gegen Nebenwirkungen

Um die Lebensqualität zu verbessern, gibt es einige geeignete Strategien. Gegen zytostatikainduzierte Übelkeit und Erbrechen kann Ingwer zusätzlich zur leitliniengerechten Antiemese helfen. Doch Vorsicht – auch hier kommt es auf die Dosis an. Die beste Wirkung zeigte sich in einer Studie mit 0,5 g und 1 g.⁵ In sehr hohen Dosierungen, so Prof. Hübner, kann sich die Übelkeit verschlimmern.

Ein systematisches Review belegt für Probiotika eine signifikante Verminderung der Diarrhö.⁶ Vorsicht ist geboten, wenn Erkrankte eine intensive, hoch dosierte Chemotherapie erhalten: Hier existieren Fallberichte von Bakteriämie, Fungämie und positiven Blutkulturen.

Zur Linderung der oralen Mukositis mit Honig gab es eine positive Metaanalyse.⁷ Auffällig: In allen negativen Studien wurde Manuka-Honig eingesetzt. Dieser enthält eine relativ aggressive Substanz, die gut für Wundreinigung sein mag, aber nicht für die empfindliche Mundschleimhaut, konstatierte Prof. Hübner. Deshalb: Normaler Honig ja, andere Sorten nein.

Gegen Hitzewallungen wirkt die Traubensilberkerze etwas besser als ein Placebo. Mittlerweile ausgeräumt seien die Bedenken, dass es sich dabei um ein Phytoöstrogen handelt, sodass auch Frauen mit einer antihormonellen Tumorthherapie auf die Pflanze zurückgreifen können. Gemäß S3-Leitlinie kann der

**Neurotoxizitäten:
Kein Carnitin geben!**

Weisen Patienten Neurotoxizitäten auf, könne man ihnen außer einem sensomotorischen Training kaum etwas anbieten. B-Vitamine und Vitamin E hätten keinen Effekt, erinnerte Prof. Hübner. Die Gabe von Carnitin führte in einer Studie nach 24 Wochen sogar zu signifikant mehr chemotherapieinduzierten peripheren Neuropathien.⁸

Einsatz daher erwogen werden, um menopausale Symptome zu lindern.

Leiden Betroffene unter Fatigue, kann Ginseng erwogen werden. Dieser enthält allerdings Phytoöstrogene und sei wahrscheinlich für Frauen mit hormonabhängigem Mammakarzinom ungünstig. Das beste Mittel gegen Fatigue ist körperliche Aktivität, betonte die Referentin. Viel motivieren, langsam auftrainieren, sei hier das Motto.

Die Datenlage zu Gingko hinsichtlich kognitiver Dysfunktion ist schwierig zu interpretieren. Sicher sei hingegen, dass z.B. Qigong, Tai-Chi und Yoga helfen können. Die beste körperliche Bewegungsform zur Verbesserung der kognitiven Funktion sei das Tanzen.

Dr. Anita Schweiger

1. S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, AWMF-Register-Nr. 032/055OL, www.awmf.org

2. Fritz P et al. Anticancer Res. 2018; 38: 1585-1593; doi: 10.21873/anticancer.12388

3. Jung AY et al. Am J Clin Nutr. 2019; 109: 69-78; doi: 10.1093/ajcn/nqy223

4. Buntzel J et al. Anticancer Research 2008; 28: 52

5. Ryan JL et al. J Clin Oncol 2009; 27: 15s, (suppl); abstr 9511

6. Redman MG et al. Ann Oncol. 2014 Oct; 25: 1919-1929; doi: 10.1093/annonc/mdu106

7. Co JL et al. Head Neck 2016; 38: 1119-28; doi: 10.1002/hed.24431

8. Hershman DL et al. J Clin Oncol 2013; 31: 2627-2633; doi: 10.1200/JCO.2012.44.8738

Hübner J. Was bringt der Einsatz von komplementärmedizinischen Substanzen? 27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (virtuell)

Kopf-Hals-Tumoren ohne Chemo behandeln

Radioimmuntherapie verlängert progressionsfreies Überleben in Phase-2-Studie

► Kongressbericht

BERLIN. Möglicherweise kann man für gewisse Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren auf eine Chemotherapie parallel zur Radiotherapie verzichten. Das legt die Phase-2-Studie CheckRad-CD8 nahe, an der 79 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren teilnahmen.

Die Patienten erhielten eine Induktion aus Chemoimmuntherapie mit Docetaxel/Cisplatin kombiniert mit Durvalumab und Tremeli-

mumab. Vor und nach der Behandlung wurde in den Tumorbiopsien die Dichte der tumorinfiltrierenden CD8+ T-Zellen bestimmt, so Privatdozent Dr. MARKUS HECHT, Uniklinik Erlangen. Bei einem Anstieg der T-Lymphozyten um mind. 20 % oder einer pathologischen Komplettremission (pCR) wurde eine Radioimmuntherapie mit den oben genannten Checkpoint-Hemmern fortgeführt. Die anderen Patienten erhielten eine Standard-Radiochemotherapie außerhalb der Studie.

52 % der Patienten entwickelten auf die Induktion eine pCR, 39 % hatten einen Anstieg der CD8+ Zellen im Resttumor. Nur bei 5 % verringerten sich die tumorinfiltrierenden CD8+ T-Lymphozyten. Dr. Hecht bewertete das Schema als „sehr effektiv“.

Behandlungsdauer von etwa einem Jahr

59 Patienten erhielten eine suffiziente Strahlentherapie und bekamen drei Monate vierwöchentlich

1500 mg Durvalumab und 75 mg Tremelimumab. Dem folgte eine Erhaltung mit acht Dosen Durvalumab, sodass die Therapiedauer insgesamt etwa ein Jahr betrug.

Primärer Endpunkt war die Feasability-Rate von mind. 80 % bis Zyklus 6 der Radioimmuntherapie. Dieser wurde mit 82 % erreicht. Verschiedene immunassoziierte unerwünschte Ereignisse, primär Hepatitiden, limitierten die Dosis. Der Referent riet, v.a. Patienten mit Hepatitis engmaschig zu überwachen.

In der Radioimmuntherapie-Kohorte betrug das PFS nach einem Jahr 79 %, nach zwei Jahren 73 %. „Dies ist eine sehr hohe Rate bei einem Patientenkollektiv mit inoperablen Kopf-Hals-Tumoren“, betonte Dr. Hecht. Das OS nach einem Jahr erreichten 89 %, nach zwei Jahren 86 %. Für das Gesamtkollektiv beliefen sich die Raten auf 75 % bzw. 68 %. sc

Hecht M. 27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (virtuell); Best Abstract Session

27. Jahrestagung der DGRO (virtuell)

PET-Befund klärt, wie es weitergeht

Vier Zyklen R-CHOP reichen bei frühem DLBCL-Ansprechen und niedrigem Risiko aus

► Kongressbericht

16th International Conference on Malignant Lymphoma (virtuell)

LUGANO. Statt sechs Zyklen R-CHOP nur vier: So lassen sich auch beim diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom mit niedrigem Risiko Toxizitäten reduzieren, ohne dass es sich negativ auf die Prognose auswirkt. Als Voraussetzung gilt eine negative frühe PET.

Als Erstlinie für das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) wurde vor beinahe 20 Jahren R-CHOP* etabliert. In der Zwischenzeit hat man sich um eine gewisse Individualisierung bemüht.

So konnte die deutsche Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) in der FLYER-Studie belegen, dass bei maximal 60-Jährigen ohne Risikofaktoren gemäß dem altersadjustierten International Prognostic Index (aaIPI = 0) vier Zyklen R-CHOP genauso wirksam sind wie sechs. Die französisch-belgische LYSA-Studien-gruppe bestätigt diesen Befund nun.

Rezidive traten bis zu sechs Jahre später auf

Die Kollegen beziehen sich auf Befunde, wonach bei Patienten mit DLBCL und mindestens einem Risikofaktor (aaIPI ≥ 1) eine frühe PET zur Therapiesteuerung genutzt werden sollte. Wie Dr. SERGE BOLOGNA, Clinic Louis Pasteur, Nancy, berichtete, nahmen an der Phase-3-Studie LNH 09-1B 650 Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL im Stadium I–II im Alter zwischen 18 und 80 Jahren teil. Sie hatten eine normale Laktatdehydrogenase, einen ECOG-Performancestatus von 0 oder 1 sowie einen aaIPI von 0. Etwas mehr als die Hälfte wies eine extranodale Lokalisation von Lymphomen auf.

Sechs Zyklen R-CHOP bei früher positiver PET

Alle Patienten wurden nach den ersten beiden Zyklen R-CHOP mittels PET untersucht. Die Standardgruppe erhielt volle sechs Zyklen. Das galt zudem für Patienten in der experimentellen Gruppe, wenn das frühe PET positiv ausfiel – auch wenn ein zweites PET nach vier Zyklen eine komplette metabolische Remission, d.h. einen Deauville-Score von maximal 3, ergab. Wer nach vier Zyklen noch immer ein positives PET hatte, erhielt wie im Standardarm eine Salvagetherapie. War das frühe PET jedoch stattdessen negativ, wurde das Regime auf vier Zyklen reduziert.

Nach einem medianen Follow-up von gut fünf Jahren waren Progression oder Tod bei 13,4 % der Patienten zu verzeichnen. Die progressionsfreie Überlebensrate nach drei Jahren betrug in der Kontrolle 89,2 % und im Prüfarm 92,0 %. Damit konnten die Forscher eine Nicht-Unterlegenheit des experimentellen Protokolls nachweisen

mit einer Hazard Ratio von 0,724 ($p < 0,0001$ im Com-Nougue-Test).

Bei den über 60-Jährigen war das Prüfregime formal signifikant besser mit einem progressionsfreien Überleben nach drei Jahren von 91,7 % vs. 86,3 % ($p = 0,0359$). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht.

Ein Rezidiv erlitten 69 Patienten, und zwar nach median 25,9 Monaten. In einzelnen Fällen trat es aber nach mehr als sechs Jahren auf. Das

Vorkommen sehr später Rezidive verdeutlichte die Notwendigkeit für eine langfristige Nachverfolgung auch bei prinzipiell guter Prognose, schloss Dr. Bologna.

fg
* Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
Bologna S et al. 16th International Conference on Malignant Lymphoma (virtuell); Abstract 005

Nach zwei Zyklen R-CHOP wurde eine PET durchgeführt, um die weitere Therapie zu steuern. Foto: auremar – stock.adobe.com



NEU. TUKYSA®

+ Trastuzumab + Capecitabin¹

Setzen Sie einen neuen Überlebensstandard

beim HER2+ mBC*

- ✓ Nahezu alle profitieren²
- ✓ Mehr als die Hälfte lebt noch nach zwei Jahren³
- ✓ Kann die Entstehung von ZNS-Metastasen verzögern^{4,**}

ASCO 2021
Daten-Update!

Einzige ++AGO-Empfehlung nach T-DM1⁵

* zugelassen beim HER2+ mBC nach mindestens 2 gegen HER2 gerichteten Behandlungsschemata beim eBC/mBC.
 ** Der explorative Endpunkt bildet die Zeit bis zur Entstehung einer neuen ZNS-Metastase oder Mortalität ab.

1 Aktuelle Fachinformation TUKYSA®. **2** Bachelot T, et al. ESMO 2020 P # 293, Abstr. No 2073 (320 Patienten unter der TUKYSA®-Kombination ausgewertet: CR: n=3; PR: n=135; SD: n=155; DCR=92 %. 163 unter der Placebo-Kombination ausgewertet: CR: n=2; PR: n=37; SD: n=100; DCR=85 %). **3** Curigliano G, et al. ASCO 2021, Virtual Congress, Abstr. No 1043 (2-Jahres-OS von 51 % unter der TUKYSA®-Kombination vs. 40 % unter der Placebo-Kombination; mOS Δ 5,5 Monate; HR 0,73 (95 % CI 0,59 – 0,90); $p=0,004$). **4** Lin NU, et al. Oral presentation at: Society for NeuroOncology Virtual Conference on Brain Metastases; August 14, 2020 (48 % Risiko-Reduktion für eine neue ZNS-Metastase oder Mortalität; HR 0,52 (95 % CI 0,33 – 0,82)). **5** AGO-Leitlinie, Kommission Mamma. Stand 03/2021. Abrufbar unter: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.

CI: Konfidenzintervall; CR: Komplettremission; DCR: Krankheitskontrollrate; eBC: Mammakarzinom im frühen Stadium; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; mBC: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom; (m)OS: (medianes) Gesamtüberleben; PR: partielle Remission; SD: stabile Erkrankung; T-DM1: Trastuzumab Emtansin; ZNS: zentrales Nervensystem.

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

Fachinformation:
tukysa.de/fi

Über TUKYSA®:
tukysa.de

seagen.de

Seagen and its logo are trademarks of Seagen Inc., registered in the European Union and elsewhere.
© 2021 Seagen Germany GmbH. All rights reserved. DE-TUP-21-117-MT 08/2021

Bewegungsstörungen beachten

Plötzlicher Symptombeginn und untypische Muster wecken Malignomverdacht

► Kongressbericht

7th Congress of the European Academy of Neurology (virtuell)

WIEN. Krebsleiden können von Bewegungsstörungen begleitet sein – nicht nur, wenn der Tumor ins Gehirn gestreut hat. Als Auslöser der hyper- und hypokinetischen Syndrome werden Checkpoint-Inhibitoren zunehmend relevant.

Für eine Bewegungsstörung (Movement Disorder, MD) im Rahmen eines Krebsleidens kommen vor allem drei Ursachen in Betracht:

- Metastasen im ZNS
- paraneoplastische Syndrome
- die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Bei den beiden Erstgenannten kann die MD erstes Zeichen eines bis dato noch nicht bekannten Tumors sein. Symptome, die plötzlich einsetzen, ein untypisches Muster bieten und sich rasch verschlechtern, nähren den Krebsverdacht. Primäre Hirntumoren kommen relativ selten vor und Bewegungsstörungen als

Kein einheitliches Konzept bei ZNS-Nebenwirkungen

fokale Manifestationen noch seltener, erklärte Professor Dr. CARLO COLOSIMO vom Universitätsklinikum Santa Maria in Terni.

Pyramidenbahndysfunktion kann die MD maskieren

Liegt der Tumor im Bereich der Basalganglien oder des Hirnstamms, können gemischte hyper-/hypokinetische Bilder resultieren. Insgesamt dominieren hyperkinetische Syndrome, ein parkinsonähnliches Bild findet sich nur in etwa 40 % der Fälle, sagte der Neurologe. Das könnte daran liegen, dass die Bewegungsstörung durch andere neurologische Defizite maskiert wird, etwa eine Pyramidenbahndysfunktion oder Ataxie. Eine andere Erklärung ist, dass die nigrostriatalen Fasern dünn sind und widerstandsfähiger gegenüber Druck als myelinisierte Nerven.

Paraneoplastische Bewegungsstörungen umfassen v.a. Opsoklonus-Myoklonus-Syndrome, zerebelläre Ataxie mit Tremor oder Chorea und sind in aller Regel durch Autoimmunphänomene vermittelt. Auch sie zeichnen sich durch akuten Beginn und rasche Progredienz aus. Die Autoantikörper können sich gegen intrazelluläre oder Oberflächenantigene im synaptischen Spalt richten und durch T-Zell-Aktivierung zum neuronalen Zelltod führen oder agonistische/antagonistische Effekte durch Interaktion mit Rezeptoren und Ionenkanälen auslösen.

Aber Vorsicht: Nicht jeder gegen Nervenzellproteine gerichtete Antikörper spielt eine Rolle in der Pathogenese paraneoplastischer Bewegungsstörungen. Onkoneuronale Antikörper sind lediglich Marker des paraneoplastischen Geschehens. Eine Immuntherapie mit Steroiden, i.v. Immunglobulinen oder Plasmaaustausch bietet daher – anders als bei Autoimmunenzephalitiden – wenig Erfolgschancen, so Prof. Colosimo.

Dass eine tumorassoziierte Autoimmunenzephalitis Bewegungsstörungen auslöst, kommt

selten vor. Dennoch ist es – auch wegen der effektiven immuntherapeutischen Optionen – wichtig, im Hinterkopf zu haben, dass es diese Möglichkeit gibt. Natürlich darf im Fall der Fälle die eigentliche onkologische Therapie nicht vernachlässigt werden, denn sie bessert bei Erfolg auch die Paraneoplasie.

Eine Blockade der Checkpoints löst nicht nur



die Bremse, die der Tumor dem Immunsystem angelegt hat, sondern kann im Nebeneffekt die Immuntoleranz gegen körpereigene Antigene durchbrechen, erläuterte der Referent. Obwohl neurologische Nebenwirkungen nicht sehr häufig vorkommen, fallen sie zum Teil schwer aus. Sie können eine systemische Immunsuppression notwendig machen und die Fortsetzung der Immuntherapie limitieren, warnte Prof. Colosimo.

Als zentralnervöse Komplikationen sind unter anderem limbische Enzephalitiden, Meningoenzephalitiden sowie das Kleinhirnsyndrom beschrieben. Eine stringente Therapie der Bewegungsstörungen und anderer ZNS-Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibition existiert bisher nicht. Die Entscheidung über das richtige Prozedere sollte individuell und von Onkologen und Neurologen gemeinsam gefällt werden.

Manuela Arand

Colosimo C. 7th Congress of the EAN (virtuell); Session „Movement Disorders in Oncological diseases“

Pankreaskarzinom

WISSENSFORUM PRAXIS.

Metastasiertes Pankreaskarzinom

Erhaltungstherapie mit Olaparib nach platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit BRCA1/2-Keimbahnmutation

Die Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms gehört immer noch zu den größten Herausforderungen in der Onkologie. Mit der Zulassung des PARP-Inhibitors Olaparib Filmtabletten steht nun die erste zielgerichtete Therapie für Pankreaskarzinom-Patienten mit BRCA1/2-Keimbahnmutation zur Verfügung, die auf der platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie aufbaut und das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) gegenüber Placebo nahezu verdoppelt.

Die Therapieoptionen beim Pankreaskarzinom, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien, sind sehr begrenzt. In den letzten Jahren hat sich die Chemotherapie als wichtigstes Standbein der Therapie etabliert. Patienten mit Defekten in der DNA-Reparatur profitieren dabei besonders von einer platinbasierten Chemotherapie.¹ Daraus ergibt sich die Empfehlung in den Leitlinien der ASCO, ESMO und NCCN für eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie bei Vorliegen einer BRCA1/2-Keimbahnmutation, die etwa einer von 15 Pankreaskarzinom-Patienten trägt.²⁻⁶

Mit der Zulassung von Olaparib Filmtabletten beim metastasierten Pankreasadenokarzinom hat sich das Therapiespektrum um die PARP-Inhibition erweitert. Der Wirkstoff ist zugelassen als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Keimbahnmutation, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer

mindestens 16-wöchigen platinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.⁷

Nahezu Verdopplung des mPFS durch Olaparib

Unter dem Therapie-Regime der Zulassungsstudie POLO verlängerte die Erhaltungstherapie mit Olaparib Filmtabletten das mPFS gegenüber Placebo signifikant von 3,8 auf 7,4

Monate. Das Risiko für Progression oder Tod wurde signifikant um 47 % reduziert (HR = 0,53; 95%-KI 0,35-0,82; Abb.).⁸ Zudem konnte Olaparib das zusätzliche Therapiesprechen vs. Placebo verdoppeln.⁸ Dabei war die Therapie gut verträglich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Olaparib-Arm waren Übelkeit bei 49 % (vs. 25 % unter Placebo) und Fatigue bei 47 % (vs. 26 %). Unter Olaparib blieb die bei Baseline hohe Lebensqualität (GHS 70,4 vs. 74,4 im Placebo-Arm) erhalten.⁹ „Das Ideale, was man Patienten mit dieser lebensbedrohlichen Erkrankung anbieten kann, ist eine möglichst lange kontrollierte Krankheitsituation. Das Regime der POLO-Studie mit einer

Neue Website als Therapiebegleiter für Patienten

Die eigene Erkrankung zu verstehen, ist ein wichtiger Schritt, um besser mit den medizinischen und alltäglichen Herausforderungen umgehen zu können. Das Arzt-Patienten-Gespräch ist dabei der wichtigste Baustein. Aber insbesondere komplexe Zusammenhänge sind ohne medizinisches Vorwissen oft nicht einfach zu verstehen. Über die neue digitale Informationsplattform können sich Patienten und Angehörige unterstützend zur Aufklärung durch den Arzt eigenständig und umfassend über ihre Erkrankung informieren.

www.wegweiser-bauchspeicheldrüsenkrebs.de

platinhaltigen Chemotherapie und anschließender Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib Filmtabletten ist dabei ein wichtiger Baustein in der gesamten Therapiesequenz für Pankreaskarzinom-Patienten mit BRCA1/2-Keimbahnmutation“, kommentierte Prof. Dr. Dirk Arnold, Chefarzt der Hämatologie und intrinsischen Onkologie an der Asklepiosklinik Hamburg Altona und Medizinischer Direktor am Asklepios Tumorzentrum Hamburg, die Ergebnisse der POLO-Studie.

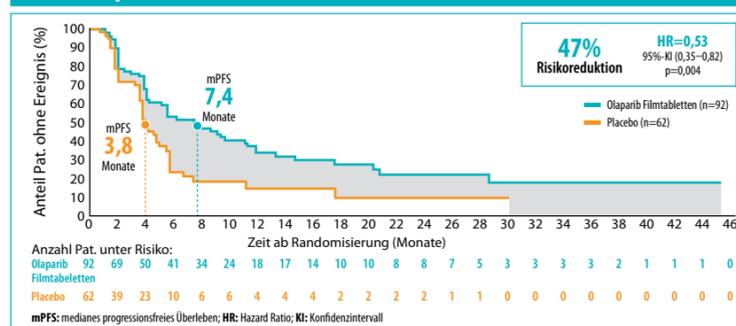
BRCA1/2-Diagnostik ist Teil des Therapiemanagements

Die diagnostische BRCA1/2-Keimbahnbestimmung zur Indikationsstellung einer Therapie mit Olaparib Filmtabletten kann bei Erfüllung aller weiteren Zulassungskriterien von allen approbierten Ärzten veranlasst werden.

Zuvor ist lediglich eine Aufklärung der Patienten nach Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) erforderlich.¹⁰ Auf der neuen Internetseite www.test-to-treat.de werden Hintergrundinformationen zu BRCA1/2-Mutationen, ein interaktiver Praxisleitfaden zur BRCA1/2-Keimbahndiagnostik beim Pankreaskarzinom sowie hilfreiche Servicematerialien zum Download für eine (zeit-)effiziente Aufklärung und Dokumentation konform zum GenDG zur Verfügung gestellt.

1. Wattenberg MM et al. Br J Cancer 2020; 122: 333-339
2. ASCO Guideline. Metastatic Pancreatic Cancer Update.
3. European Society for Medical Oncology (ESMO). Guidelines Stand Juli 2015.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma Version 1.2020.
5. Holter S et al. J Clin Oncol 2015; 33(28): 3124-3129.
6. Golan T et al. J Clin Oncol 2020; 38(13): 1442-1454.
7. Fachinformation Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten, Stand: Mai 2021
8. Golan T et al. N Engl J Med 2019; 381: 317-327
9. Golan T et al. ASCO-GI 2021, Abstract 378.
10. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz; GenDG) vom 31. Juli 2009

Progressionsfreies Überleben unter Erhaltungstherapie mit Olaparib Filmtabletten versus Placebo



Gewicht und Mortalität senken

Ernährungsberatung in die Therapie übergewichtiger Brustkrebspatientinnen integrieren

► Kongressbericht

40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (virtuell)

BERLIN. Mit den Pfunden steigt bei Frauen mit Mammakarzinom bekanntermaßen auch das Risiko für Rezidive und Mortalität. Im Praxisalltag wird dieses Wissen jedoch noch zu wenig umgesetzt. Eine Expertin fordert deshalb, die Ernährungstherapie in Arztbrief und Tumorboard zu ergänzen.

Seit 2016 spricht sich die AGO dafür aus, bei Patientinnen auf das Gewicht zu achten und ggf. Maßnahmen einzuleiten. Dieses Jahr hat die Arbeitsgemeinschaft ihre Empfehlungen erneuert. Doch bislang ist mehr als die Hälfte der langzeitüberlebenden Krebspatienten adipös.

Die Ernährungstherapie müsse deshalb in die onkologischen Versorgungs- und Therapiekonzepte in Klinik und Praxis integriert werden, postulierte Privatdozentin Dr. DANIELA PAEPKE, Interdisziplinäres Brustzentrum am Klinikum rechts der Isar, München. „Eine zunehmende ärztliche Expertise auf diesem Gebiet ist unumgänglich“, so die Kollegin weiter. Der Hinweis bzw. die Empfehlung zur Ernährungstherapie bzw. Ernährungsberatung müsse im Arztbrief und im Tumorboard-Beschluss dokumentiert werden.

Speziell bei postmenopausalen Frauen sei ein normaler BMI und eine den DGE-Empfehlungen entsprechende Ernährung von pro-

gnostischer Bedeutung, erklärte Dr. Paepke. „Zahlreiche Studien belegten dies.“ In der deutschen ADEBAR-Studie z.B. fiel das Rezidivrisiko von adipösen Frauen mit Brustkrebs höher aus im Vergleich zu über- bzw. normalgewichtigen ($p = 0,0138$ bzw. $p = 0,4517$).

In einer dänischen Beobachtungsstudie von 1977–2006 mit fast 54 000 Frauen kletterte das Metastasierungsrisiko des frühen Mammakarzinoms nach zehn Jahren unter einem BMI von mind. 30 kg/m² um 46 % im Vergleich zu einem niedrigeren BMI. Nach 30 Jahren war die Mortalität um 38 % erhöht. „Chemo- und endokrine Therapie waren bei den deutlich übergewichtigen Patientinnen weniger effektiv“, bedauerte die Expertin.

Lieber gar nicht statt wenig?

Auch Alkoholkonsum und Nikotin erhöhe das Krebsrisiko, erinnerte Dr. Paepke. Für Frauen gelte, maximal 10 g Alkohol pro Tag. „Das ist so viel wie ein Glas Sekt oder ein kleines Bier.“ Keinesfalls sollte täglich Alkohol getrunken werden. Da Nikotin das Ansprechen auf die Chemo- und die Radiotherapie verschlechtere, sprach sich die Referentin für Abstinenz aus.

Abhilfe könnte die richtige Lebensweise schaffen: In einer US-amerikanischen prospektiven Studie halbierte eine leitliniengerechte Ernährung plus zusätzlich täglich 30 Minuten Gehen an 6–7 Tagen pro Woche die Zehn-Jahres-Mortalität. „Das schaffen wir mit keiner Chemotherapie und nicht mit der Bestrahlung“, bekräftigte Dr. Paepke die Aussagekraft der Daten.

Bedeutung der Energiedichte für den Alltag erklären

Patientinnen sollten den prognostischen Wert der Energiedichte von Lebensmitteln kennen, erläuterte die Onkologin. Diese errechne sich aus dem Kaloriengehalt pro 100 g geteilt durch 100. Eine niedrige Energiedichte haben Lebensmittel mit einem Wert von 1,5. Für ein Sättigungsgefühl müssen 400–500 g Nahrung aufgenommen werden. Die Energie-

Auch Dicke können mangelernährt sein

Aufgrund einer Fehlernährung kann es zu einem Mangel an Vitamin D, Selen und/oder Vitamin B₁₂ kommen. Dr. Paepke prüft bei allen Patientinnen den Spiegel von Vitamin D. Die beiden anderen Parameter nur im Verdachtsfall. Etwa 80 % der Tumorpatienten hätten einen Vitamin-D-Mangel, der die Prognose deutlich verschlechtere. Nicht jede Symptomatik sei somit eine Nebenwirkung der Therapie, sondern möglicherweise die Folge einer Mangelernährung. So ginge ein ausreichender Selen Spiegel mit weniger Nebenwirkungen bei einer Radiatio einher. Auch übergewichtige Menschen könnten mangelernährt sein.

dichte sollte dabei den Wert von 1,5 auf 100 g nicht überschreiten.

Eine interessante Option bietet laut Dr. Paepke das Intervallfasten. „Dabei ist das Wort Fasten gänzlich falsch.“ Schließlich geht es dabei nicht darum, weniger zu sich zu nehmen. Sondern nur in einem kürzeren Zeitraum. Pro Tag gelte für Frauen, dass sie 10 Stunden essen dürfen, an die sich 14 Stunden mit Nahrungskarenz – zum Beispiel über Nacht – anschließen. In der

Essenszeit gibt es dann 2–3 gesunde Mahlzeiten. Dazwischen gilt: „Keinen Snack und auch keinen Milchkaffee.“ Laut Studiendaten hatten Krebspatienten, die mindestens 14 Stunden nichts aßen, ein um 36 % niedrigeres Rezidiv- und ein um 21 % niedrigeres Sterberisiko. Zudem schliefen sie viel besser.

Birgit-Kristin Pohlmann

Paepke D. 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (virtuell); Session „Ernährung und Sport“



Foto: parsadanov – stock.adobe.com

Zuerst lokal versuchen

Resektion, Radiatio und Systemtherapie bei Hirnmetastasen

► Kongressbericht

BERLIN. Das Mammakarzinom ist unter allen soliden Tumoren die zweithäufigste Ursache für Hirnmetastasen – im Wesentlichen getriggert durch HER2+ und tripel-negative Tumoren. Gerade beim HER2+ Brustkrebs treten intrakranielle Absiedelungen oftmals auf, wenn die extrakranielle Erkrankung stabil ist, berichtete Professor Dr. CHRISTIAN F. SINGER, Brustgesundheitszentrum Wien. Wegen potenzieller kognitiver Einbußen sei die Balance zwischen Wirkung und Nebenwirkungen bei der Behandlung von Hirnmetastasen besonders wichtig.

Experte favorisiert die stereotaktische Bestrahlung

Im Falle einer weniger als 3 cm großen solitären Absiedelung gelten chirurgische Resektion bzw. stereotaktische Radiochirurgie als Mittel der Wahl. Das lokale Rezidivrisiko lasse sich durch eine postoperative

Ganzhirn- oder stereotaktische Bestrahlung senken, bringe aber keinen Überlebensvorteil, betonte der Referent. Die stereotaktische Radiatio bevorzugt er aufgrund des deutlich niedrigeren Risikos für kognitive Defizite.

Bei maximal vier Hirnmetastasen empfiehlt Prof. Singer primär die Radiatio – vorzugsweise die stereotaktische Radiochirurgie, ggf. ergänzt durch eine Ganzhirnbestrahlung. Die Kombination biete auch hier die beste lokale Kontrolle. Da kein Überlebensvorteil in Studien beschrieben ist, empfiehlt Dr. Singer jedoch, auf die Ganzhirnbestrahlung zu verzichten. Sie sei primär bei multiplen Hirnmetastasen, insbesondere bei leptomeningealen Metastasen und hohem intrakraniellen Gesamtvolumen, indiziert. Sie kommt dann – um Hirnödeme zu reduzieren – in Kombination mit Steroiden zum Einsatz.

Bei leptomeningealer Aussaat könnten zudem die intrathekale

Chemo- bzw. HER2-gerichtete Therapie Optionen bieten. Sie seien aber kein Standardvorgehen, die Chemotherapie sei sogar umstritten, wie Prof. Singer betonte. Eine kleine Fallserie hätte auf ein gutes intrakranielles Ansprechen speziell unter intrathekalem Trastuzumab hingewiesen.

Weiterhin stellte Prof. Singer die ESMO 5 ABC* Guidelines vor. Laut ihnen sollte bei progredienten Hirnmetastasen und stabiler extrakranieller Erkrankung, die systemische Therapie nicht geändert werden. Sind intrakranielle Metastasen die einzige Metastasenlokalisation, werde dagegen zusätzlich zur lokalen Intervention keine ergänzende Systemtherapie empfohlen. Diese bringe

keinen prognostischen Vorteil. Falls allerdings eine vorherige HER2-Therapie beendet wurde, sollte diese wieder aufgenommen werden.

„Systemtherapie erfreut sich steigenden Interesses“

Ist die intrakranielle Progression die dominierende Metastasenlokalisation und kommen lokale Maßnahmen nicht infrage, wechselt man auf eine systemische Therapie – vorzugsweise im Rahmen einer klinischen Studie. Wie der Referent erklärte, bietet die intrathekale Systemtherapie eine Option bei stabiler extrakranieller Metastasierung und normalem Fluss der Cerebrospinalflüssigkeit sowie Hinweis auf maligne Zellen darin.

Laut Prof. Singer besteht ein steigendes Interesse an systemischen Therapieoptionen. Eine primäre Indikation für eine Systemtherapie sieht er bei Patienten mit systemischem Progress und multiplen asymptomatischen oder oligosym-

ptomatischen Hirnmetastasen. Wie die Studie HER2CLIMB ergeben hat, ist nach Vorbehandlung mit Pertuzumab/Trastuzumab sowie Trastuzumab-Emtansin die Systemtherapie mit Tucatinib plus Trastuzumab/Capcitabin eine effektive neue Option. „Das PFS wurde beeindruckend verbessert.“ Dies gelte sowohl für neu diagnostizierte als auch progrediente sowie für stabile Hirnmetastasen.

Als weitere hoffnungsvolle Systemtherapie nannte er Trastuzumab-Deruxtecan. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat wird derzeit in der TUXEDO-1-Studie bei Patienten mit HER2+ metastasiertem Mammakarzinom und neu diagnostizierten und/oder progredienten Hirnmetastasen validiert. *bp*

* advanced breast cancer

Singer CF. 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (virtuell); Session „HER2 positives metastasiertes Mammakarzinom – klinische Herausforderungen“

40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (virtuell)

Hoffnungsträger: Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Bei fehlender pCR eskalieren!

Bislang nur eine postneoadjuvante Therapie für Frauen mit TNBC zugelassen

► Kongressbericht

40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

BERLIN. Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs haben eine schlechte Prognose, wenn sie unter neoadjuvanter Systemtherapie keine pathologische Komplettremission erreichen. Postneoadjuvant heißt es dann Behandlung eskalieren. Nur wie?

Gute Heilungschancen von bis zu 90 % blühen Frauen mit frühem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) unter neoadjuvanter Chemotherapie. Und das trotz aggressiver Tumorbiologie. Doch diese Prognose gilt nur für Patientinnen, deren Karzinom eine pathologischen Komplettremission (pCR) erreicht. Für alle anderen schrumpft die Heilungsrate auf unter 60 %, erläuterte Dr. KATHARINA SMETANAY vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen und Universitätsfrauenklinik Heidelberg. „Dann haben wir die Aufgabe, die postneoadjuvante Therapie zu eskalieren.“

► Capecitabin

In diesem Fall empfiehlt die AGO Mamma Capecitabin. Die Entscheidung basiert auf der CREATE-X-Studie. Demnach war für Frauen mit

TNBC unter 6–8 Zyklen postneoadjuvanten Capecitabin nach fünf Jahren die Rate des Gesamtüberlebens erhöht mit 78,8 % vs. 70,3 % unter dem Standard. Dr. Smetanay bekräftigte die Empfehlung.

► Olaparib

Vor dem Hintergrund der aktuellen Phase-3-Daten von OlympiA gilt Olaparib als eine wichtige neue (postneo-)adjuvante Option für Hochrisiko-Patientinnen mit HER2-Mammakarzinom und Nachweis einer BRCA-Keimbahnmutation (gBRCA-Mutation).

Etwa 80 % der Teilnehmerinnen wiesen ein frühes TNBC auf. Nach drei Jahren hatten die Frauen ohne pCR sowie adjuvant Behandelte mit hohem Rezidivrisiko unter Olaparib ein signifikant länger invasiv-krankheitsfreies Überleben ($p < 0,0001$). Für das Gesamtüberleben ergab sich nur ein positiver Trend ($p = 0,024$).

Obwohl Olaparib für die (postneo-)adjuvante Therapie noch nicht zugelassen ist, empfahl Dr. Smetanay, möglichst alle Frauen



mit TNBC bereits während der neoadjuvanten Therapie auf eine gBRCA-Mutation zu testen. Liegt die Alteration vor und steht eine pCR aus, stellt sie einen Antrag bei der

Kasse auf die Kostenübernahme für Olaparib. *Birgit-Kristin Pohlmann* Smetanay K. 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (virtuell); Session „Postneoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms“

Sinnvolle Studienteilnahme

Das Einschließen von Patientinnen in Studien erachtet Dr. Smetanay als weitere gute Option, beispielsweise in die Phase-3-Studie SASCIA der German Breast Group. Frauen mit HER2-Brustkrebs ohne pCR erhalten hier Sacituzumab-Govitecan bzw. im Kontrollarm eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin oder Platin). Hintergrund: Für die metastasierte Situation liegen aus der ASCENT-Studie bereits vielversprechende Daten zum Antikörper-Wirkstoff-Konjugat vor.

Als „interessantes Projekt aus Heidelberg“ stellte die Referentin das COGNITION- bzw. das COGNITION-GUIDE-Programm vor. Bei Ersterem bekommen Frauen mit frühem Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko eine risikoadaptierte post-neoadjuvante Therapie. Sie basiert auf einer molekulargenetischen Untersuchung des Stanzbiopsat, welches vor der neoadjuvanten Behandlung entnommen wurde.

Falls sich so keine pCR erreichen lässt, kann die Patientin bald am COGNITION-GUIDE-Programm teilnehmen. In diesem unterzieht sie sich entsprechend der nachgewiesenen Mutation einer zielgerichteten Therapie. Das COGNITION-GUIDE-Programm soll laut Dr. Smetanay bald starten.

„Während der Therapie auf gBRCA-Mutation testen“

Endokrinbasierte Optionen erst ausschöpfen

Everolimus, Alpelisib und Olaparib als Zweitlinie bei HR+/HER2- Brustkrebs

► Kongressbericht

BERLIN. Zwar sollte eine endokrinbasierte Therapie beim fortgeschrittenen HR+/HER2- Mammakarzinom so lange wie möglich durchgeführt werden, betonte Professor Dr. NADIA HARBECK vom Brustzentrum der LMU München. Doch was kommt nach dem Versagen der Erstlinie mit einem CDK4/6-Inhibitor?

Wie die Expertin erklärte, stünden in Form von Everolimus und Alpelisib weitere wichtige Optionen für eine endokrinbasierte Therapie zur Verfügung. Keine ausreichende Evidenz liege dagegen für den Einsatz eines zweiten CDK4/6-Hemmers plus endokriner Therapie im Sinne eines „treatment beyond progression“ vor.

Proaktives Management von Toxizitäten wichtig

Die Weiterbehandlung mit Everolimus zusammen mit Exemestan ist laut der Kollegin eine wirksame Zweitlinietherapie nach Einsatz eines CDK4/6-Inhibitors – unabhängig von Lebermetastasen. Die Erstlinie mit einem CDK4/6-Hemmer beeinflusst damit nicht

den Überlebensvorteil durch den mTOR-Inhibitor.

Zu Unrecht sei die Kombination aus Everolimus/Exemestan etwas in Vergessenheit geraten, wahrscheinlich weil sie nicht „ganz untoxisch ist“, erklärte Prof. Harbeck. Sie empfahl, auf Ausschlag und Pneumonitis zu achten. Mit einem proaktiven Management sei die Kombination sicher handhabbar.

Als weitere Option nannte sie Alpelisib. Denn etwa 40 % der HR+/HER2- Mammakarzinome weisen laut der Expertin eine PIK3CA-Mutation auf. Für Betroffene sei die Behandlung mit Alpelisib zusam-

men mit Fulvestrant eine wirksame Folgetherapie nach CDK4/6-Inhibition, wie die Daten der US-amerikanischen BYLieve-Studie belegen. Wichtig sei auch hier ein proaktives Nebenwirkungsmanagement: Speziell die Hypoglykämie stehe im Fokus. Deshalb rät Prof. Harbeck dazu, einen Diabetologen zur Therapie hinzuzuziehen.

Strategischer Grund für hiesige Marktrücknahme von Alpelisib

Die Zulassung von Alpelisib/Fulvestrant beziehe sich auf die Patientinnen, deren Erkrankung nach endokriner Monotherapie progredient

wurde, erklärte die Referentin weiter. Da die meisten Frauen mit fortgeschrittener bzw. metastasierter Erkrankung adjuvant eine endokrine Monotherapie hatten, erachtet sie den Einsatz nach CDK4/6-Inhibition als gerechtfertigt.

„Dass der Hersteller Alpelisib in Deutschland vom Markt genommen habe, ist eine strategische Entscheidung gewesen, da keine Einigung bei den Preisverhandlungen erzielt wurde“, bedauerte Prof. Harbeck. Die Zulassung bestehe weiter und international sei die Substanz verfügbar. Die AGO Mamma empfiehlt den Einsatz von Alpelisib bei besagten Patientinnen.

Spätestens wenn die endokrinbasierten Optionen ausgeschöpft sind, rät Prof. Harbeck, auf Keimbahn- BRCA (gBRCA) zu testen. So lässt sich überprüfen, ob als Alternative zur Chemotherapie ein PARP-Inhibitor indiziert ist. Sowohl Olaparib

als auch Talazoparib haben in den Zulassungsstudien das progressionsfreie Überleben und die Lebensqualität der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und gBRCA-Mutation substantziell verbessert.

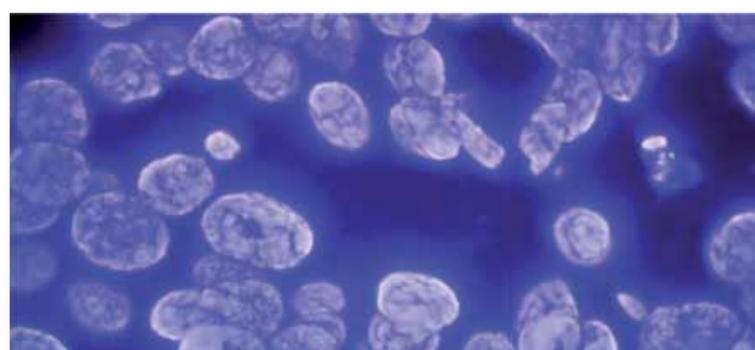
Aromatase-Hemmer wirkt bei Mutation in ESR1 nicht gut

„Der Biomarker-Bestimmung kommt immer größere Bedeutung zu“, resümierte die Kollegin. „Deshalb muss im klinischen Alltag daran gedacht werden.“ Frauen mit HR+/HER2- fortgeschrittenem Mammakarzinom sollten so lange wie möglich eine endokrinbasierte Kombination erhalten.

Führen die endokrinbasierten Möglichkeiten nicht zum Ziel, gelten PARP-Inhibitoren bei Nachweis einer gBRCA-Mutation als Alternative zur Chemotherapie. Bei ESR1-Mutation sei zu bedenken, dass ein Aromatase-Hemmer nicht mehr so gut wirke. *bp*

Harbeck N. 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (virtuell); Session „Das hormonrezeptor-positive HER2- metastasierte Mammakarzinom“

40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (virtuell)



Mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) wird geprüft, ob eine HER2-Genamplifikation in den Brustkrebszellen vorliegt. Foto: Science Photo Library/Boilershot Photo

Kombi aus CDK4/6- und mTOR-Inhibitor „zu Unrecht in Vergessenheit geraten“

Brüchige Daten zur Zoledronsäure

Reevaluierung von Empfehlungen zum Knochenschutz gefordert

► Aus der Fachliteratur

ULM/TORONTO. Zwei statt fünf Jahre Zoledronsäure reichen zum Knochenschutz von Brustkrebspatientinnen, darauf deutet eine deutsche Studie hin. Gar keine zu geben, stellen hingegen kanadische Kollegen in den Raum.

Die ESMO empfiehlt postmenopausalen Brustkrebspatientinnen mit hohem Risiko bekanntermaßen Bisphosphonate für den Knochenschutz. Doch wie lange sie gegeben werden sollen, war bislang unklar. In der deutschen Phase-3-Studie SUCCESS A verglich ein Team um den Statistiker Privatdozent Dr. THOMAS W. P. FRIEDL vom Universitätsklinikum Ulm deshalb die Therapie mit Zoledronsäure über zwei versus fünf Jahre nach vorheriger adjuvanter Chemotherapie.¹

Die Teilnehmerinnen hatten entweder lymphknotenpositiven invasiven Brustkrebs oder einen lymphknotennegativen Tumor mit weiterem Risikofaktor. Dazu zählten

- mehr als 2 cm großer Tumor,
- histologischer Grad drei,
- negativer Hormonrezeptorstatus
- oder ein Patientenalter von höchstens 35 Jahren.

Ein erster Studienteil wurde für die vorliegende Arbeit ausgeklammert und die Patientinnen nach der Chemotherapie randomisiert den Armen für zwei oder fünf Jahre Zoledronsäure zugeordnet. Die Dosis betrug 4 mg i.v. alle drei Monate für zwei Jahre, ggf. gefolgt von 4 mg alle sechs Monate für weitere drei Jahre.

Kein Vorteil, dafür mehr Nebenwirkungen

In die Auswertung flossen 2 987 prä- sowie postmenopausale Frauen ein. Weder im primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) noch dem Gesamt- oder fernmetastasenfreien Überleben, unterschieden sich die Studienarme signifikant. Nebenwirkungen traten in der Fünf-Jahres-Gruppe häufiger auf als im Zwei-Jahres-Arm (46,2 % vs. 27,2 %).

„Die fünfjährige Zoledronsäuregabe sollte man für Frauen mit frühem Brustkrebs ohne verringerte Knochendichte nicht erwägen“, fordern die Autoren. Die übliche empfohlene Dauer von drei bis fünf Jahren könne verkürzt werden.

In einem Editorial zu der Publikation gehen kanadische Kollegen um Dr. ALEXANDRA DESNOYERS vom Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, sogar noch einen Schritt weiter: Sie regen an, die aktuellen Richtlinien zum adjuvanten Einsatz der Zoledronsäure im Speziellen sowie der Bisphosphonate generell zu überprüfen.²

In beiden Armen der SUCCESS-A-Studie sei die Prognose sehr gut gewesen, begründen Dr. Desnoyers und ihre Co-Autoren die Forderung. „Mit solch niedrigen Ereignisraten ist es schwer einen signifikanten Unterschied festzustellen. Zudem reduziert es die Aussagekraft der Studie immens“. Das DFS lag nach zwei Jahren bei mehr als 90 %. Und das,

obwohl zwei Drittel der Teilnehmer lymphknotenpositiv und mehr als die Hälfte große Tumoren hatten.

Hinzu kommt den Editorialisten zufolge, dass im kürzeren Behandlungsarm mehr Frauen im Follow-

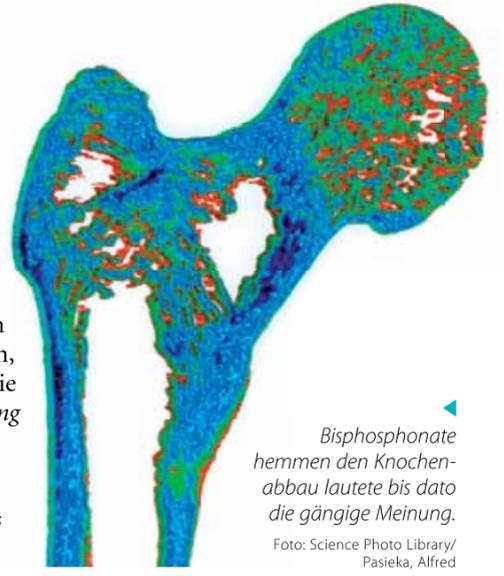
up verloren gingen (145 vs. 94) und möglicherweise die Gruppen dadurch nicht mehr so gut balanciert waren. Auch die kurze Nachbeobachtungszeit kritisieren sie. Dennoch zweifeln sie daran, dass diese Limitationen das Ergebnis stark beeinflusst haben.

Die bisherige Datenlage sei heterogen. Einigen Arbeiten zufolge habe adjuvante Zoledronsäure höchstens einen geringen Einfluss auf Rezidivrate und Überleben mit unter-

schiedlichen Ergebnissen für prä- sowie postmenopausale Frauen. Bisphosphonate stehen gleichzeitig im Zusammenhang mit seltenen, aber schweren Toxizitäten wie Osteonekrosen des Kiefers. mg

1. Friedl TWP et al. JAMA Oncol 2021; 7: 1149-1157; doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1854
2. Desnoyers A et al. JAMA Oncol 2021; 7: 1121-1123; doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1516

Krankheitsfreies Überleben in beiden Armen über 90 %



Bisphosphonate hemmen den Knochenabbau lautete bis dato die gängige Meinung.

Foto: Science Photo Library/Pasieka, Alfred

Empfehlung:

S3-Leitlinie
Lungenkarzinom**⁶

Bei fortgeschrittenem NSCLC

Tafinlar® + Mekinist® – denn das Leben hält noch viel bereit

Wirkstark zielgerichtet behandeln¹⁻⁵
Verlässlich im Sicherheitsprofil¹⁻⁵
Einfache orale Einnahme für Ihre Patienten^{1,2}

Tafinlar® + Mekinist® – für Ihre NSCLC-Patienten mit BRAF+ Mutation*

* Tafinlar® + Mekinist® sind zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation, zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion sowie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.^{1,2} ** NSCLC-IV-Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden.³

1. Fachinformation Tafinlar®. 2. Fachinformation Mekinist®. 3. Planchard D et al. Lancet Oncol. 2016; 17(7): 984–993. 4. Planchard D et al. Lancet Oncol. 2017; 18(10): 1307–1316. 5. Planchard D et al. Presented at the ASCO Virtual Meeting May 29-31, 2020. Abstract 9593, Poster 359. 6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/0070L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (aufgerufen am 04.05.2020).

Tafinlar® 50 mg / - 75 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Dabrafenib. **Zusammensetzung:** Eine 50 mg- bzw. 75 mg-Hartkapsel enthält 50 mg bzw. 75 mg Dabrafenib (als Dabrafenibmesilat). Sonstige Bestandteile: **Kapselhülle:** Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Kapselinhalt:** Eisen(III)-oxid (E172), Titandioxid (E171), Hypromellose (E464), **Druckstoffe:** Eisen(III)-oxid (E172), Schellack, Propylenglycol. **Anwendungsgebiete:** Melanom: Als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung v. erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem od. metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Adjuvante Melanom-Behandlung: In Kombination mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung v. erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): In Kombination mit Trametinib zur Behandlung v. erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft, Stillzeit. **Pat. m. Melanom oder NSCLC v. BRAF-Wildtyp (Wirksamkeit u. Sicherheit nicht erwiesen).** **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Bluthochdruck, Hämorrhagie, Husten, Atemnot, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Hautausschlag, akneiforme Dermatitis, trockene Haut, Juckreiz, Haarausfall, Fatigue, peripheres Ödem, Pyrexie, Anämie, Überempfindlichkeit, Dehydratation, Verschwommenes Sehen, periorbitales Ödem, Schilddrüsenfunktionsstörung, verminderte Auswurfkapazität, Bradykardie, Lymphödem, Stomatitis, Erythem, palmar-plantares Erythrodyesthesie-Syndrom, Hautfissuren, aufgesprungene Haut, Gesichtsrötung, Schleimhautentzündung, Asthenie, Anstieg d. ALT, AP u. CPK im Blut. **Gelegentlich:** Chorioretinopathie, Papilloedem, Netzhautablösung, Netzhautvenenverschluss, Herzrhythmusstörungen, Interstitielle Lungenerkrankung, Gastrointestinale Perforation, Kolitis, Rhabdomyolyse. **Häufigkeit nicht bekannt:** Tiefe Venenthrombose (TVT)/Lungenembolie (LE), **Kombinationsstherapie:** **Sehr häufig:** Nasopharyngitis, Verminderter Appetit, Kopfschmerz, Schwindel, Bluthochdruck, Hämorrhagie, Husten, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Trockene Haut, Juckreiz, Hautausschlag, Erythem, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Fatigue, Schüttelfrost, Asthenie, peripheres Ödem, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Anstieg der ALT u. AST. **Häufig:** Harnwegsinfekt, Zellulitis, Follikulitis, Nagelbettentzündung, pustulärer Hautausschlag, Kutanes Plattenepithelkarzinom, Papillom, seborrhöische Keratose, Neurotropie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Dehydratation, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, Verschwommenes Sehen, Sehstörung, Uveitis, Verringerte Auswurfkapazität, Niedriger Blutdruck, Lymphödem, Atemnot, Mundtrockenheit, Stomatitis, Akneiforme Dermatitis, akneiforme Keratose, Nachtschweiß, Hyperkeratose, Haarausfall, palmar-plantares Erythrodyesthesie-Syndrom, Hautläsion, Hyperhidrose, Pannikulitis, Hautfissuren, Photosensitivität, Schleimhautentzündung, Gesichtsrötung, Anstieg der AP und CPK im Blut, Anstieg der GGT. **Gelegentlich:** Neues primäres Melanom, Akrochordon (Saltwaterwarze), Myokarditis, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelunverträglichkeit mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Generalisierte exfoliative Dermatitis. **Verschreibungspflichtig.** **Weitere Hinweise:** S. Fachinformation. Stand: November 2019 (MS 01/2015). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 655. www.novartis.de

Mekinist® 0,5 mg / - 2 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Trametinib. **Zusammensetzung:** Eine 0,5 mg- bzw. 2 mg-Filmtablette enthält 0,5 mg bzw. 2 mg Trametinib-Dimethylsulfoxid (DMSO), entsprechend 0,5 mg bzw. 2 mg Trametinib. Sonstige Bestandteile: **Tablettentext:** Mannitol (E421), mikrokristalline Cellulose (E460), Hypromellose (E464), Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat (E470b), Natriumdiodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid (E551). **Tabletten-Filmüberzug:** Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol, zusätzlich: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) (für die 0,5 mg-Tabletten), Polysorbat 80 (E433) u. Eisen(III)-oxid (E172) (für die 2 mg-Tabletten). **Anwendungsgebiete:** Melanom: Als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung v. erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem od. metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Adjuvante Melanom-Behandlung: In Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung v. erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): In Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung v. erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft, Stillzeit. **Bei Anwendung in Kombination mit Dabrafenib:** **Pat. m. Melanom oder NSCLC v. BRAF-Wildtyp (Wirksamkeit u. Sicherheit nicht erwiesen).** **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Bluthochdruck, Hämorrhagie, Husten, Atemnot, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Hautausschlag, akneiforme Dermatitis, trockene Haut, Juckreiz, Haarausfall, Fatigue, peripheres Ödem, Pyrexie, Anämie, Überempfindlichkeit, Dehydratation, Verschwommenes Sehen, periorbitales Ödem, Schilddrüsenfunktionsstörung, verminderte Auswurfkapazität, Bradykardie, Lymphödem, Stomatitis, Erythem, palmar-plantares Erythrodyesthesie-Syndrom, Hautfissuren, aufgesprungene Haut, Gesichtsrötung, Schleimhautentzündung, Asthenie, Anstieg d. ALT, AP u. CPK im Blut. **Gelegentlich:** Chorioretinopathie, Papilloedem, Netzhautablösung, Netzhautvenenverschluss, Herzrhythmusstörungen, Interstitielle Lungenerkrankung, Gastrointestinale Perforation, Kolitis, Rhabdomyolyse. **Häufigkeit nicht bekannt:** Tiefe Venenthrombose (TVT)/Lungenembolie (LE), **Kombinationsstherapie:** **Sehr häufig:** Nasopharyngitis, Verminderter Appetit, Kopfschmerz, Schwindel, Bluthochdruck, Hämorrhagie, Husten, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Trockene Haut, Juckreiz, Hautausschlag, Erythem, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Fatigue, Schüttelfrost, Asthenie, peripheres Ödem, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Anstieg der ALT u. AST. **Häufig:** Harnwegsinfekt, Zellulitis, Follikulitis, Nagelbettentzündung, pustulärer Hautausschlag, Kutanes Plattenepithelkarzinom, Papillom, seborrhöische Keratose, Neurotropie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Dehydratation, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, Verschwommenes Sehen, Sehstörung, Uveitis, Verringerte Auswurfkapazität, Niedriger Blutdruck, Lymphödem, Atemnot, Mundtrockenheit, Stomatitis, Akneiforme Dermatitis, akneiforme Keratose, Nachtschweiß, Hyperkeratose, Haarausfall, palmar-plantares Erythrodyesthesie-Syndrom, Hautläsion, Hyperhidrose, Pannikulitis, Hautfissuren, Photosensitivität, Schleimhautentzündung, Gesichtsrötung, Anstieg der AP und CPK im Blut, Anstieg der GGT. **Gelegentlich:** Neues primäres Melanom, Akrochordon (Saltwaterwarze), Myokarditis, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelunverträglichkeit mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Generalisierte exfoliative Dermatitis. **Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: November 2019 (MS 01/2015). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 655. www.novartis.de

So lala statt oh, là, là

Olaparib muss für Patienten mit Prostatakrebs trotz Indikation nicht die beste Wahl sein

► Aus der Fachliteratur

NASHVILLE. Den Einsatz von Olaparib für die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms auf Männer mit BRCA1/2-Mutationen zu beschränken, scheint eine gute Idee zu sein. Einer aktuellen Analyse nach sollte man den Nutzen des PARP-Inhibitors vielleicht noch differenzierter betrachten.

Olaparib ist indiziert für die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC). Anders als die EMA hat die amerikanische FDA nach den Ergebnissen der PROfound-Studie den Wirkstoff aber nicht nur für Patienten mit BRCA1/2-Mutation zugelassen. Der PARP-Inhibitor darf in den USA auch eingesetzt werden, wenn Defekte in anderen homologen Rekombinations-Reparaturgenen (HRR) vorliegen – was auf der aktuellen Datenbasis aber nicht alle Fachleute befürworten.

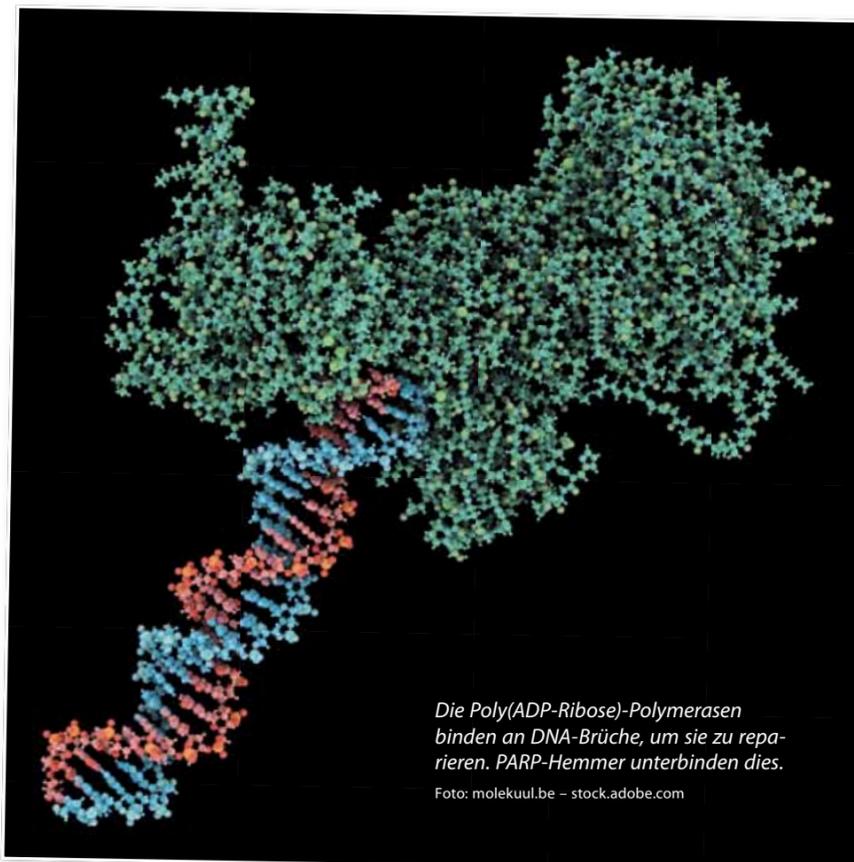
Vergleich mit Cabazitaxel wirft Fragen auf

Ein Kritikpunkt an der Studie: die Kontrollgruppe, die mit neuen hormonellen Substanzen behandelt worden war. Nach Tumorprogression von Enzalutamid auf Abirateron zu wechseln, sei auch hier ein üblicher Ansatz gewesen, auf den Berichten zufolge aber nur 1 % der Patienten mit einer Halbierung des PSA-Werts ansprachen, schreiben US-Wissenschaftler um Professor Dr. CHRISTOPHER J. D. WALLIS vom

Vanderbilt University Medical Center in Nashville. Das Forscherteam wollte daher wissen, ob der Benefit von Olaparib auch im Vergleich mit dem ebenfalls besser wirksamen Cabazitaxel besteht. Die Kollegen griffen dazu neben den PROfound-Daten auf die Ergebnisse der CARD-Studie – einer Untersuchung mit einer ähnlichen Patientenpopulation – zurück und analysierten diese gemeinsam. Dabei schnitt der PARP-Inhibitor nicht durchweg besser ab.

Für Männer mit BRCA1/2- oder ATM-Mutationen scheint Olaparib zwar auch im Vergleich mit Cabazitaxel die vorteilhaftere Option zu sein. Wirklich deutlich kam das in der Analyse aber nur hinsichtlich des

Deutlicher Vorteil für Olaparib nur bei Progressionsfreiheit



Die Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen binden an DNA-Brüche, um sie zu reparieren. PARP-Hemmer unterbinden dies.
Foto: molekuul.be – stock.adobe.com

progressionsfreien Überlebens zum Ausdruck: Hier war die Substanz mit 78%iger Wahrscheinlichkeit überlegen. Verglichen mit dem Zytostatikum senkte der PARP-Hemmer demnach das Risiko, dass die Erkrankung radiologisch voranschritt – bei Teilnehmern, die bereits mit einem Taxan vorbehandelt worden waren, um fast die Hälfte

(Hazard Ratio [HR] 0,52, 95%-KI 0,32–0,84). Hatten sie ein solches Präparat noch nicht erhalten, fiel der Effekt etwas geringer aus (HR 0,63, 95%-KI 0,41–0,97). Auch mit Blick auf eine bedeutsame Abnahme des PSA-Werts oder die objektive Ansprechrates favorisierte die Analyse im Fall einer BRCA1/2- oder ATM-Mutation den PARP-Inhibitor,

rein statistisch war er der Vergleichssubstanz jedoch nicht überlegen.

Wiesen Patienten einen Defekt in einem von zwölf anderen HRR-Genen auf, sprachen die Berechnungen eher für Cabazitaxel. Damit war es für diese Erkrankten fast siebenmal wahrscheinlicher, den PSA-Wert um mindestens 50 % senken zu können, als unter Olaparib (Odds Ratio [OR] 6,80, 95%-KI 1,80–25,72).

Gesamtüberleben nicht statistisch verschieden

Auch die Chance, auf die Therapie anzusprechen, lag für sie mit dem Taxan etwa zehnmal höher als mit dem PARP-Inhibitor (OR 10,42, 95%-KI 1,09–99,17). In Bezug auf eine mögliche Tumorprogression dürfte diese Gruppe ebenfalls stärker von Cabazitaxel profitieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Substanz Olaparib überlegen war, bezifferten die Autoren auf 83 %.

Lediglich für das Gesamtüberleben fanden sie statistisch keine Unterschiede zwischen beiden Medikamenten – obwohl auch hier die Berechnungen darauf hindeuteten, dass Cabazitaxel bei taxanunbehandelten Betroffenen besser abschneidet als der PARP-Inhibitor.

Dr. Daniela Erhard

Wallis CJD et al. JAMA Netw Open 2021; 4: e2110950; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.10950

Screeningkosten sparen

Vergleich von altersbasierter und risikoadaptierter Strategie

► Aus der Fachliteratur

HEIDELBERG. Das altersbasierte Mammakarzinomscreening senkt die brustkrebsbezogene Mortalität und die Detektionsrate fortgeschrittener Tumoren. Es hat aber auch Nachteile, berichten Wissenschaftler um Dr. SHAH ALAM KHAN vom Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg.

Sie denken dabei z.B. an falsch positive Befunde sowie die durch das Wiedereinbestellen der Teilnehmerinnen verursachten Kosten. Ein risikobasiertes Vorgehen eigne sich

womöglich besser. Das könne die Gesamtzahl der Untersuchungen, falsch positive Ergebnisse sowie Überdiagnosen reduzieren. Ob dieses Konzept auch unter ökonomischen Gesichtspunkten attraktiv ist, wurde anhand von Literatur untersucht.

Die Wissenschaftler verglichen dazu drei Strategien: risikoadaptiertes, altersbasiertes und Nicht-Screening. Die Früherkennung erfolgte dabei mittels filmbasierter oder digitaler Mammographie, Ultraschall, MRT oder Kombinationen dieser Methoden. Die Risikostratifi-

zierung variierte zwischen den Untersuchungen – von alleiniger Brustgewebisdichte bis zum Einschluss zahlreicher Parameter – erheblich.

Sterblichkeit sinkt, aber Kosten steigen

Wurden Frauen der Niedrigrisikogruppe nicht bzw. weniger gescreent, so erwies sich dies als kosteneffektiver als Nicht- bzw. altersbasierter Strategien. Gleiches galt für ein häufigeres Screening bei hohem Risiko. Die jährliche Kontrolle dieser Gruppe ging mit einer stärkeren Sterblichkeitsreduktion und einer Zunahme der qualitätsadjustierten Lebensjahre einher – gleichzeitig waren aber die Kosten und die Rate falsch positiver Befunde höher.

Prinzipiell scheint das risikoadaptierte Screening im Vergleich zum altersbasierten Vorgehen kosteneffektiv zu sein, so das Fazit. Angesichts der methodologisch heterogenen Studienlage sind belastbare Empfehlungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch nicht möglich. JL

Khan SA et al. Int J Cancer 2021; doi: 10.1002/ijc.33593



◀ In Deutschland werden bislang nur Frauen von 50 bis 69 Jahren zum Mammographie-Screening eingeladen.
Foto: iStock/Jovannig

64 Gray sind genug

Keine intensivere Salvage-Bestrahlung für Prostata

► Aus der Fachliteratur

BERN. In einer randomisierten Phase-3-Studie prüften Wissenschaftler, ob Männer mit Prostatakrebs nach Prostatektomie von einer erhöhten Strahlendosis profitieren. An der Untersuchung der Schweizer Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) nahmen 350 Patienten mit biochemischer Progression ihres Prostata Tumors teil (medianes PSA: 0,3 ng/ml).

Das Forscherteam um Professor Dr. PIRUS GHADJAR, Universitätsklinikum und Universität Bern, bestrahlte jeweils die Hälfte von ihnen mit der herkömmlichen Dosis von 64 Gy bzw. einer erhöhten Dosis von 70 Gy.

Primärer Endpunkt war die biochemische Progressionsfreiheit (FFBP). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 6,2 Jahren

betrug sie im Median 8,2 Jahre (64 Gy) versus 7,6 Jahre (70 Gy; HR 1,14; p = 0,4). Die Sechsjahres-FFBP-Rate lag bei 62 % gegenüber 61 %. Auch in Bezug auf das klinische progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur Hormonbehandlung brachte die höhere Strahlendosis keine Vorteile.

Die gastrointestinale Toxizität hingegen war im Studienarm signifikant erhöht: Späte Grad-2/3-Nebenwirkungen des Magen-Darm-Trakts erlitten in der Kontrollgruppe 7 % (Grad 2) bzw. 4 % (Grad 3). In der 70-Gy-Gruppe waren davon 20 % bzw. 2 % betroffen (p = 0,009).

Erhebungen zur Lebensqualität ergaben keine signifikanten Unterschiede. Die konventionelle Dosis für die Salvage-Radiation des Prostatabetts nach Entfernung des Organs reiche für Patienten mit früher biochemischer Progression aus, schlussfolgerten die Autoren. mg

Ghadjar P et al. Eur Urol 2021; 80: 306-315; doi: 10.1016/j.eururo.2021.05.033

Gastrointestinale Toxizität signifikant erhöht

Lichtblick bei schlechter Prognose

Prostatatumor mit PTEN-Verlust unter Abirateron/Ipatasertib länger ohne Progress



► Aus der Fachliteratur

BOSTON. Um die Resistenzentwicklung von Prostatakarzinomen zu stoppen, wurde in einer Phase-3-Studie Abirateron zusammen mit Ipatasertib getestet. Zutage kam, dass die Kombination ausschließlich bei Tumorzellen mit PTEN-Verlust hilft.

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) wird üblicherweise mit einer Androgen-Deprivationstherapie behandelt. Dagegen entwickelt sich mit der Zeit unweigerlich eine Resistenz, die im Fall des Androgensynthese-Inhibitors Abirateron durch die Aktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs bedingt ist.

Dieser Mechanismus wird noch verstärkt, wenn der Tumorsuppressor PTEN verloren gegangen ist, wie das in beinahe der Hälfte dieser Tumoren der Fall ist. In der Phase-3-Studie IPATential150 wurde deshalb eine Kombination von Abirateron mit dem AKT-Inhibitor Ipatasertib untersucht (s. Kasten). In einer Phase-2-Studie hatte das Regime bereits das progressionsfreie Überleben verlängert, wie Wissenschaftler um Professor Dr. CHRISTOPH SWEENEY vom Dana Faber Cancer Institute in Boston schreiben.

Signifikanzniveau in der ITT-Gruppe nicht erreicht

Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 19 Monaten war in der PTEN-negativen Subgruppe unter dem Ipatasertib-Regime das mediane radiologische progressionsfreie Überleben mit 18,5 Monaten versus 16,5 Monate signifikant überlegen (Hazard Ratio [HR] 0,77; $p = 0,034$). In der Gesamtpopulation fiel der Unterschied mit median 19,2 Monaten versus 16,6 Monate hingegen nicht signifikant aus (HR 0,84; $p = 0,043$). Dies lag daran, dass die Forscher als Signifikanzniveau vorab einen α -Wert von 0,01 festgelegt hatten.

Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher kamen im Prüfarm deutlich öfter vor mit 70 % vs. 39 % im Kontrollarm. Sie führten in 21 % vs. 5 % der Fälle zu einem Abbruch

der Therapie. Am häufigsten kam es unter dem Ipatasertib-Regime zu Hautausschlägen (16 %), erhöhten Aminotransferasen (16 %), Hyperglykämien (14 %) und Diarrhöen (10 %), im Kontrollarm hingegen zu erhöhten Spiegeln von Leberenzymen (7 %). In beiden Gruppen starben jeweils zwei Patienten mutmaßlich therapiebedingt: im Prüfarm aufgrund einer Hyperglykämie bzw. einer chemischen Pneumonitis,

im Kontrollarm durch einen akuten Myokardinfarkt bzw. eine Infektion der unteren Atemwege.

Insgesamt lässt sich also kein Nutzen der Ipatasertib-Zugabe feststellen,

Höhergradige Toxizitäten traten im Prüfarm fast doppelt so häufig auf

schreiben die Autoren. Aber die große Gruppe der Patienten mit mCRPC und fehlendem funktionellem PTEN, die eine schlechte Prognose haben, profitieren offenbar mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben von der zusätzlichen Therapie mit dem AKT-Inhibitor. *fg*

Sweeney C et al. Lancet 2021; 398: 131-142; doi: 10.1016/S0140-6736(21)00580-8

► Der Verlust von PTEN führt zur unkontrollierten Proliferation der Tumorzellen und bestimmt somit die Aggressivität des Prostatakarzinoms. Foto: SciePro - stock.adobe.com

LIBTAYO® (cemiplimab)

MÖGLICHKEITEN ERÖFFNEN

JETZT AUCH ZUGELASSEN BEIM FORTGESCHRITTENEN NSCLC*¹

- Erstlinie
- Monotherapie
- bei PD-L1 $\geq 50\%$ *
- Stadium IIIB/C** und IV

- **EMPOWER-Lung 1# schloss Patienten## ein, die in Studien bisher oft unterrepräsentiert waren.**²⁻⁴
- **Signifikant höheres OS vs. Chemotherapie bei gleichzeitig hoher Crossover-Rate.**² HR 0,57 (95 % KI: 0,24-0,77), $p = 0,0002$ bei gleichzeitiger Crossover-Rate von 74 % (PD-L1 $\geq 50\%$ Population; $n = 563$).^{#,2}
- **LIBTAYO® zeigte in der EMPOWER-Lung 1 Studie eine geringe Abbruchrate von 5 % aufgrund von behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen.**⁵



Weitere Informationen zu LIBTAYO® und der NSCLC-Zulassungsstudie finden Sie auf www.onkolleg.de!

* LIBTAYO® ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), das PD-L1 (in $\geq 50\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder Patienten mit metastasiertem NSCLC. ** Patienten, die nicht für eine definitive Radiochemotherapie in Betracht kommen. # Patienten wurden randomisiert und erhielten LIBTAYO®-Monotherapie 350 mg q3w bis PD oder 108 Wochen oder Platin-basierte Chemotherapie 4-6 Zyklen. Patienten mit Progress in Chemotherapie-Arm erhielten LIBTAYO® als Crossover-Behandlung. Patienten im LIBTAYO®-Arm konnten die Behandlung mit LIBTAYO® fortsetzen und erhielten zusätzlich Chemotherapie. Die primären Endpunkte waren OS und PFS. Die ITT-Population der EMPOWER-Lung 1 Studie stellt eine Mischpopulation von Patienten mit PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ($n = 563$), PD-L1 TPS $< 50\%$ ($n = 56$) und unbekanntem PD-L1 TPS ($n = 91$) dar, da der Expressionsstatus nicht bei allen Patienten im Wiederholungstest bestätigt werden konnte.^{1,2} ## Im LIBTAYO®-Arm (ITT-Patienten-Population) bei Baseline hatten 12 % der Patienten vorbehandelte oder stabile Hirnmetastasen, 16 % der Patienten waren im Stadium IIIB/C** und 43 % der Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom.^{1,2}

1. Fachinformation LIBTAYO® (Cemiplimab), Stand Juni 2021. 2. Sezer A et al., Lancet, 2021;397(10274):592-604. 3. Reck M et al., N Engl J Med, 2016;375(19):1823-33. 4. Herbst RS et al., N Engl J Med, 2020;383(14):1328-39. 5. Sezer A et al., ESMO 2020, Abstract und Präsentation #LBA52.

ALK = anaplastische Lymphomkinase; EGFR = epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-To-Treat; KI = Konfidenzintervall; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS = Gesamtüberleben; PD = Krankheitsprogression; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; q3w = alle 3 Wochen; PFS = progressionsfreies Überleben; ROS1 = c-ros Onkogen; TPS = Tumor Proportion Score.

Libtayo 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Cemiplimab. **Zusammens.: Arzneil. wirts. Bestandt.:** 350 mg Cemiplimab/Durchstechflasche (entspr. 50 mg/ml). Cemiplimab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Zellsuspensionskultur aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt. **Sonst. Bestandt.:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sacrose, Prolin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anw.-geb.:** indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. Indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (hedgehog pathway inhibitor, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben. Indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, das PD-L1 (in $\geq 50\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-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. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. geg. d. Wirkst. od. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** Infektionen und para. Erkr.: Sehr häufig: Infektio. obere Atemwege; Häufig: Harnwegsinf.; Erkr. des Blutes/Lymphsystem; Sehr häufig: Anämie; *Immunsyst.:* Häufig: infusionsbedingte Reaktion. Gelegentl.: Sjögren-Syndrom, immuntrombozytopenische Purpura. Nicht bek.: Abstoßung e. soliden Organtransplantats. **Endokrine Erkr.:** Häufig: Hypothyreose, Hyperthyreose. Gelegentl.: Nebenniereninsuffizienz, Thyroiditis, Diabetes mellitus Typ 1; Hypophysitis; **Nerven:** Häufig: Kopfschmerzen; periph. Neuropathie; Gelegentl.: Meningitis; Enzephalitis; **Myasthenia gravis; paraneopl. Enzephalomyelitis, chron. entzündl. demyelinisierende Polyradikuloneuropathie; Augen:** Gelegentl.: Keratitis. **Herz:** Gelegentl.: Myokarditis, Perikarditis; **Gefäßberk.:** Häufig: Hypertonie; Stoffwechsel-/Ernährungsstör. Sehr häufig: Appetit vermindert. **Atemw./Bstr./Mediast.:** Sehr häufig: Husten; Häufig: Pneumonitis, Dyspnoe. **GIF:** Sehr häufig: Übelkeit; Diarrhö, Obstipation; Häufig: Abdominalschmerz, Erbrechen, Stomatitis, Kolitis; **Leber/Galle:** Häufig: Hepatitis. **Haut/Unterhautzelligewebe:** Sehr häufig: Ausschlag, Pruritus. **Skelett/Bindegew./Knochenkrank.:** Sehr häufig: Schmerzen des Muskel- und Skelettsys.; Häufig: Arthritis; Gelegentl.: Muskelschwäche, Myositis, Polymyalgia rheumatica. **Nieren/Harnwege:** Häufig: Nephritis. **Allgem./Bschw. a. Verabreichungsort:** Sehr häufig: Ermüdung. **Untersuchungen:** Häufig: Alanin- u./od. Aspartataminotransferase erhöht, alk. Phosphatase u./od. Kreatinin im Blut erhöht; Gelegentl.: Thyreotropin u./od. Transaminasen u./od. Bilirubin erhöht; Thyreotropin erniedrigt. **Verschreibungspflichtig. Inhaber der Zulassung: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irland. Örtlicher Vertreter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main. Stand: Juni 2021.**

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

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

© 2021 Regeneron Pharmaceuticals, Inc., and Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Potsdamer Straße 8, 10785 Berlin, Telefon 0800 0436996, www.sanofi.de. All rights reserved. MAT-DE-2103287 V2.0-7/2021 2101_CEM_G

Studiendesign IPATential150

An insgesamt 200 Zentren in 26 Ländern wurden 1101 Männer mit mCRPC randomisiert. Sie erhielten entweder Abirateron (1000 mg/d) und Prednisolon (zweimal 5 mg/d) allein oder in Kombination mit Ipatasertib (400 mg/d). Die Behandlung wurde doppelblind bis zur Progression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt. Die Forscher stratifizierten die Patienten unter anderem nach dem PTEN-Status des Tumors, den sie immunhistochemisch bestimmten. Ko-primäre Endpunkte bildeten das progressionsfreie Überleben zum einen im Gesamtkollektiv, zum anderen bei den Patienten mit PTEN-Verlust, was auf 47 % aller Teilnehmer zutraf.

Mit wegweisenden Therapien komplexen Erkrankungen begegnen.

REGENERON | SANOFI GENZYME

Gleiches Thromboserisiko – aber mehr Blutungen

Keine Klarheit durch Metaanalyse zur erweiterten Antikoagulation nach Klinikaufenthalt

► Aus der Fachliteratur

CAMBRIDGE. Hospitalisierte Krebspatienten haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien, sind aber auch anfälliger für Blutungen. Eine verlängerte Antikoagulation über einen Zeitraum von mehr als vier Wochen schützt sie nicht vor thromboembolischen Ereignissen, sondern begünstigt Hämorrhagien, wie eine aktuelle Metaanalyse darlegt.

Trotz der routinemäßigen Prophylaxe während des stationären Aufenthalts erleiden viele Patienten nach der Klinikentlassung venöse Thromboembolien. Eine verlängerte Antikoagulation beugt diesen zwar vor, allerdings steigt gleichzeitig das Blutungsrisiko, berichten Dr. SORAVIS OSATAPHAN vom Mount Auburn Hospital in Cambridge und Kollegen. Krebspatienten sind aufgrund ihrer malignen

Grunderkrankung besonders anfällig für beide Komplikationen.

Ob sie bei einer Hospitalisation von einer verlängerten Thromboseprophylaxe profitieren oder ob diese ihnen sogar eher schadet, untersuchten die Forscher nun mithilfe einer Metaanalyse (s. Kasten). Die Endpunkte: symptomatische Thromboembolie, asymptotische proximale tiefe Venenthrombose sowie Major- und klinisch relevante Nicht-Major-Blutungsereignisse.

Wie die gepoolte Datenanalyse ergab, unterscheiden sich bezüglich der Häufigkeit venöser Thromboembolien die Standard- und erweiterte Prophylaxe nicht (Odds Ratio

Verlängerte vs. Standardprophylaxe

In die Metaanalyse flossen Daten aus vier thematisch relevanten randomisiert kontrollierten Studien ein. Unter den Teilnehmenden waren 3655 stationär behandlungsbedürftige Erwachsene mit aktiver oder vorangegangener Krebserkrankung. Gemäß Randomisierung waren 1832 Personen mindestens 28 Tage mit Enoxaparin, Rivaroxaban oder Betrixaban behandelt worden. Die übrigen 1853 Patienten hatten über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen die Standardprophylaxe mit Enoxaparin erhalten.

[OR] 0,85; 95%-KI 0,61–1,18). Allerdings kam es unter der verlängerten Behandlung mit Antikoagulanzen zu signifikant mehr Major- und klinisch relevanten Nicht-Major-Blutungen (OR 2,11; 95%-KI 1,33–3,35). Die beiden ein-



zelnen Blutungsendpunkte traten jedoch in beiden Studiengruppen ähnlich häufig auf.

Die Wissenschaftler beleuchteten abschließend Nutzen und Risiken der erweiterten Prophylaxe unter den Patienten ohne onkologische Vorerkrankung. Es zeigte sich zwar ein klarer Vorteil der verlängerten Antikoagulation im Hinblick auf das Verhindern von Thromboembolien (OR 0,72; 95%-KI 0,61–0,84), das Blutungsrisiko stieg aber ebenfalls signifikant (OR 2,09;

95%-KI 1,69–2,58). Die Entscheidung, wie lange hospitalisierte Tumorpatienten antikoaguliert werden sollten, fällt angesichts der komplexen Risikokonstellationen nicht leicht, so das Fazit.

Belastbare Aussage dennoch nicht möglich

In Kenntnis der vorliegenden Ergebnisse sehen die Autoren zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen eindeutigen Nutzen der erweiterten Thromboseprophylaxe. Sie geben allerdings zu bedenken, dass sich die Metaanalyse auf eine relativ kleine Studien- und Teilnehmerzahl stützt und dass in den einzelnen Untersuchungen eine „aktive Krebserkrankung“ nicht einheitlich definiert wurde. Belastbare Aussagen zu Benefit bzw. Risiken der verlängerten Antikoagulation in diesem besonderen Subkollektiv seien daher nicht möglich. Dr. Judith Lorenz

Osataphan S et al. Blood Adv 2021; 5: 2055-2062; doi: 10.1182/bloodadvances.2020004118

Relativ kleine Studien- und Teilnehmerzahl

Krebszellen an den Speck gehen

Molekulare Achillesferse von Darmtumoren gefunden

► Pressemitteilung – Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

MÜNCHEN. Ein vielfacher Wunsch in der Onkologie: Dem Tumor die Energiequelle nehmen, um ihn so unter Kontrolle zu bringen. Diesem Ziel sind Forscher um Dr. rer. nat. JOSEF ECKER vom Universitätsklinikum rechts der Isar in München nun einen Schritt näher gekommen.

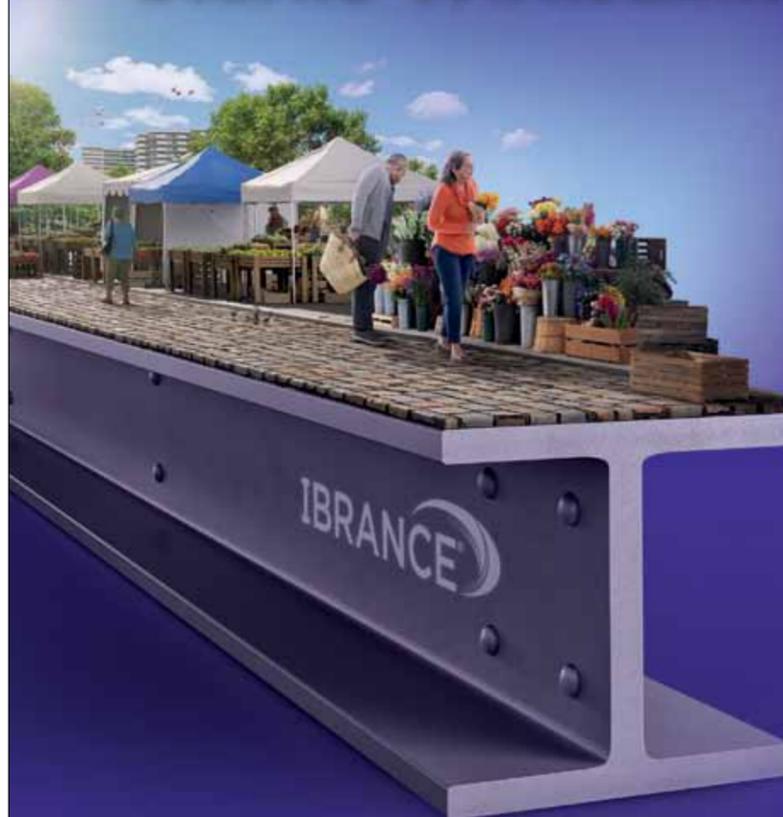
Sie konnten belegen, dass der Fettstoffwechsel in gesunden Zellen der Darmschleimhaut und in Darmkrebszellen grundlegend verschieden ist. „Daraus könnten sich neuartige Möglichkeiten der Krebstherapie ergeben, die direkt im veränderten Stoffwechsel des Tumors ansetzen“, sagte Hauptautor Professor Dr. KLAUS-PETER JANSSEN.

Die Forscher untersuchten Proben von 144 Darmkrebspatienten. Sie führten eine massenspektrometrische Analyse von rund 200 verschiedenen Lipiden durch. Den Ergebnissen zufolge haben Darmkrebszellen eine spezifische Lipid-Signatur. Diese habe auch prognostische Bedeutung, betonte Prof. Janssen.

Die Veränderungen des Lipidoms betrafen vor allem Sphingo- und Glycerolipide. Zudem offenbarten die Forscher veränderte Aktivitäten von enzymkodierenden Genen – ein Ansatzpunkt für neue Therapien. Die Idee: Gezielt einzelne der Enzyme aktivieren oder hemmen und so den Krebs aushungern. jub

Beim HR+/HER2- lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom¹

Starke Wirksamkeit, die sich mit dem



ASCO 2021

OS-VORTEIL
Ad-hoc-Analyse
von PALOMA-3^{6,*}

HIER MEHR
ERFAHREN



* HR: 0,806 (95%-KI: 0,654–0,994); p = 0,0221 (einseitig, nominal, ITT-Population). Nicht-präspezifizierte, finale Ad-hoc-Analyse der PALOMA-3-Studie (IBRANCE[®] + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant bei ET-vorbehandelten Patientinnen mit HR+/HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs; Datenschnitt: August 2020; Datenreife: 75% [393 Todesfälle unter 521 Patientinnen]. Mediane Follow-Up-Zeit: 73,3 Monate)

Bakterieller Booster

Pentan- und Buttersäure fördern Wirksamkeit von T-Zell-Therapien

► Aus der Fachliteratur

MARBURG/WÜRZBURG. Dass die Zusammensetzung des Mikrobioms Therapieerfolge beeinflussen kann, ist bekannt. Doch bereits einzelne bakterielle Stoffwechselprodukte könnten als Adjuvantien während der Herstellung helfen, zelluläre Krebstherapien zu verbessern.

Bestimmte Darmbakterien fördern die Effektivität von Immuntherapien gegen Krebs. Das ist mittlerweile gut dokumentiert und gilt u.a. für Checkpoint-Inhibitoren, zytotoxische T-Lymphozyten und CAR-T-Zellen. Ein Forscherteam um Professor Dr. ALEXANDER VISEKRUNA, Philipps-Universität Marburg, und Professor Dr. MICHAEL HUDECEK vom Universitätsklinikum Würzburg bewies nun im Tiermodell, dass auch bestimmte Stoffwechselprodukte der Bakterien dazu ausreichen.

Verabreicht man Mäusen mit künstlich erzeugten humanen Tumoren ein Gemisch bestimmter

Bakterien, die im menschlichen Darm relativ selten vorkommen, verstärkt das die Wirkung einer Checkpoint-Blockade erheblich. Da viele dieser Bakterien bestimmte

kurzkettige Fettsäuren produzieren, untersuchten die Wissenschaftler um Prof. Visekruna und Prof. Hudecek den direkten Einfluss solcher Substanzen auf Immuntherapien.

Behandelten sie zytotoxische T-Zellen und CAR-T-Zellen in vitro mit Pentan- und Buttersäure, verstärkte das die Funktion von mTOR* als zentralen metabolischen Sensor. Die Stoffe hemmten zudem die Aktivität von Klasse-I-Histoneacetylase. In der Folge war die Synthese wichtiger immunologischer Effektormoleküle

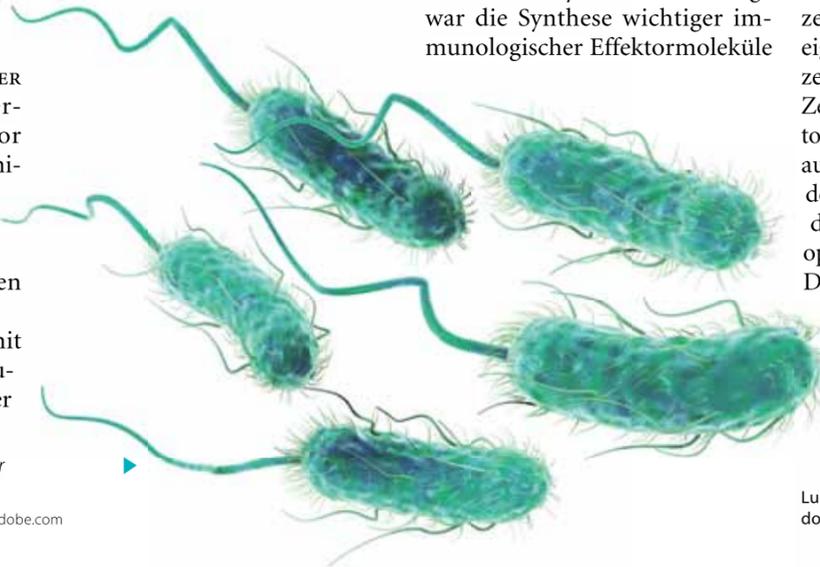
wie CD25, Interferon γ und Tumornekrosefaktor α erhöht. In Mausmodellen für das Melanom und das Pankreaskarzinom wurde so die Anti-Tumor-Wirkung von antigenspezifischen zytotoxischen T-Zellen und von CAR-T-Zellen, die sich gegen ROR1** richteten, signifikant verstärkt.

Behandlungsmodalitäten weiter untersuchen

Pentanoat und Butyrat könnten sich damit als Adjuvantien für die zelluläre Krebs-Immuntherapie eignen. Eine Zugabe der Substanzen während der Herstellung der Zellen wäre nach Ansicht der Autoren leicht umsetzbar. Denkbar sei auch die Gabe der Fettsäuren oder der Bakterien, die sie produzieren, direkt an Patienten, die eine adoptive Zelltherapie erhalten haben. Die optimalen Behandlungsmodalitäten müssten in dem Fall allerdings erst noch sorgfältig untersucht werden. fg

* mechanistic Target of Rapamycin
** Receptor Tyrosine Kinase Like Orphan Receptor 1

Luu M et al. Nat Comm 2021; 12: 4077; doi: 10.1038/s41467-021-24331-1



Für die Studie analysierten die Forscher die Fettsäuregehalte verschiedener Bakterienstämme. Foto: Axel Kock – stock.adobe.com

Das stößt sauer auf

PPI hemmen wohl Wirkung von Chemotherapie

► Aus der Fachliteratur

BEDFORD PARK. Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) werden vor allem Patienten mit gastrointestinalen Tumoren häufig verschrieben (siehe S. 26). Die Daten zu langfristigen Folgen sind z.T. widersprüchlich: In Beobachtungsstudien schienen Mortalität und Morbidität verschiedener Organsysteme erhöht. In präklinischen In-vitro-Untersuchungen hingegen verstärkte sich zunächst die Effektivität onkologischer Behandlungen.

Jüngst fanden Wissenschaftler aber Hinweise für eher schädliche Auswirkungen der Substanzen, die möglicherweise auf Veränderungen des pH-Werts sowie des gastrointestinalen Mikrobioms im Verdauungstrakt zurückgehen. Insbesondere oral verabreichte Medikamente wie Capecitabin könnten hiervon betroffen sein.

Bei Fluoropyrimidinen Gabe von PPI gut abwägen

Australische Pharmakologen um Dr. GANESSAN KICHENADASSE, Flinders University, Bedford Park, wollten die Diskussion nun auf eine solidere Basis stellen. Sie analysierten dazu die individuellen Daten von 5594 Patienten. Diese hatten in sechs randomisierten klinischen Studien aufgrund eines fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms eine Chemotherapie erhalten. 902 von ihnen hatten zu Beginn der Behandlung einen PPI eingenommen. Zielgrößen waren progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Progressionsfreies und Gesamtüberleben verkürzt

Der PPI-Gebrauch war mit einer Verschlechterung von PFS und OS assoziiert, schreiben die Autoren. Beide Ergebnisse fielen signifikant und gleich stark aus (HR jeweils 1,20; für OS $p = 0,009$ und für PFS $p = 0,02$). Das galt auch, nachdem die Wissenschaftler auf eine Reihe klinischer Störfaktoren korrigierten.

Ein verkürztes PFS bzw. OS ergab sich für alle wesentlichen daraufhin analysierten Subgruppen, darunter:

- Art der Chemotherapie (außer Capecitabin),
- Behandlungslinie und
- Zugabe eines Inhibitors des vasculären endothelialen Wachstumsfaktors.

Die Forscher stellen zur Diskussion, ob hinter diesen Effekten Änderungen des Darmmikrobioms, des immunologischen Milieus im Tumor und/oder Interaktionen der PPI mit zellulären Transporter-Molekülen stehen könnten. Auf jeden Fall scheinen die Medikamente die Wirkung fluoropyrimidinbasierter Therapien zu beeinträchtigen – ihr Einsatz bei solchen Patienten sollte daher ihrer Meinung nach sorgfältig abgewogen werden. fg

Kichenadasse G et al. J Natl Compr Canc Netw 2021; doi: 10.6004/jnccn.2020.7670

IBRANCE®
palbociclib

Mehr Informationen finden Sie unter www.ibrance.de

REFERENZEN: 1. Fachinformation IBRANCE®, aktueller Stand.; 2. Rugo HS et al. Breast Cancer Res Treat. 2019; 174(3):719-729.; 3. Turner NC et al. N Engl J Med. 2018; 379(20):1926-36.; 4. Rugo HS et al. Ann Oncol. 2018; 29(4):888-894.; 5. Harbeck N et al. Ann Oncol. 2016; 27(6):1047-54.; 6. Cristofanilli M et al. ASCO 2021; Abstr. 1000.; 7. Darden C et al. Future Oncol. 2019;15(2):141-150.

AI = Aromatase-Inhibitor; **HR+/HER2-** = Hormonrezeptor-positiv, humaner epidermalen Wachstumsfaktor-rezeptor 2-negativ

§ in Kombination mit AI; **¶** 3 Wochen anwenden, 1 Woche pausieren, Therapieschema gemäß Fachinformation; **§** In einer Beobachtungsstudie mit Querschnittsdesign wurden 604 erwachsene Patientinnen mit selbstberichteter HR+/HER2- metastasiertem Brustkrebs aus 6 Ländern in einer webbasierten Umfrage befragt (Zeitraum: September 2017 bis Januar 2018). Zum Zeitpunkt der Umfrage mussten die Patientinnen für mindestens 2 Monate IBRANCE® in Kombination mit einem AI oder Fulvestrant eingenommen haben.

IBRANCE® 75 mg Filmtabletten; IBRANCE® 100 mg Filmtabletten; IBRANCE® 125 mg Filmtabletten Wirkstoff: Palbociclib **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 Filmtbl. enth. 75 mg/ 100 mg/ 125 mg Palbociclib. Sonst. Bestandteile: **Tablettenkern:** mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon (Ph.Eur.), Magnesiumstearat, Bernsteinsäure. **Filmüberzug:** Hypromellose (E 464), Titan-dioxid (E 171), Triacetin, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132), Eisen(III)-oxid (E 172) (nur 75 mg u. 125 mg Tabletten), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (nur 100 mg Tabletten).

Anwendungsgebiete: Zur Behandl. v. Hormonrezeptor (HR)-pos., humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-neg. lokal fortgeschr. od. metastasiertem Brustkrebs, i. Komb. m. e. Aromatasehemmer od. i. Komb. m. Fulvestrant b. Frauen, d. zuvor e. endokrine Ther. erhalten. B. prä- od. perimenopausalen Frauen sollte d. endokrine Ther. m. e. LHRH-Agonisten komb. werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. Die Anw. v. Arzneim., d. Johanniskraut enthalten. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Infektionen; Neutropenie (Neutrophilenzahl vermindert); Leukopenie (Leukozytenzahl vermindert); Anämie (Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit vermindert); Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl vermindert); vermind. Appetit; Stomatitis (Stomatitis aphthosa, Cheilitis, Glossitis, Glossodynie, Mundulzeration, Schleimhautentzünd., Mundschmerzen, Beschwerden i. Oropharynx, Schmerzen i. Oropharynx), Übelk., Diarrhö, Erbrechen; Ausschlag (Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag m. Juckreiz, Ausschlag erythematös, Ausschlag papulös, Dermatitis, Dermatitis acneiform, toxischer Hautausschlag), Alopezie, trockene Haut; Fatigue, Asthenie, Pyrexie; ALT erhöht, AST erhöht. **Häufig:** febrile Neutropenie; Dysgeusie; verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, trockenes Auge; Epistaxis, ILD/ Pneumonitis. **Gelegentlich:** Kutaner Lupus erythematodes. Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien.

Repräsentant in Deutschland: PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Juli 2021.



b1-valb-ft-0

Leben verträgt²⁻⁵

IBRANCE® in der Erstlinie

STARK – über 2 Jahre mPFS in der Erstlinie^{2,5}

EINFACH – 1 Tablette täglich, unabhängig von den Mahlzeiten^{1,¶}

LEBENSWERT – hohe Patientinnenzufriedenheit^{7,§} und Erhalt der Lebensqualität^{4,5}

PD-L1 braucht's keins

Kombination mit Avelumab beim Ovarialkarzinom ohne Benefit

► Aus der Fachliteratur

PHOENIX/LONDON. Mehr als die Hälfte der Zellen von Ovarialkarzinomen exprimieren PD-L1. Da sollte man meinen, dass dagegen gerichtete Inhibitoren sich als Therapie eignen. Während in Studien die alleinige Gabe bislang moderat wirkte, bietet die Kombination von Avelumab mit Chemotherapie dagegen wohl keinen Vorteil.

Die meisten Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom sprechen gut auf den Standard aus platinbasierter Chemotherapie an. Allerdings erleiden etwa 70 % innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv, berichtet ein Team um die beiden Erstautoren Professor Dr. BRADLEY J. MONK, Arizona Oncology, Phoenix, und Professor Dr. JONATHAN A. LEDERMANN, Cancer Research UK, London.

Demzufolge wird nach synergistischen Substanzen gesucht. Da in Studien PD-L1-Inhibitoren bereits eine moderate Wirkung gezeigt hatten, stand in JAVELIN Ovarian 100 die Kombination aus Avelumab mit Chemotherapie im Fokus.

An der offenen Phase-3-Studie beteiligten sich 159 Kliniken in 25 Ländern. Die eingeschlossenen 998 Patientinnen hatten ein epithe-

liales Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom im Stadium III bis IV.

Studie nach geplanter Interimsanalyse gestoppt

Die Teilnehmerinnen hatten sich im Vorfeld einem Debulkingeingriff unterzogen oder eigneten sich für eine neoadjuvante Chemotherapie. Die Aufteilung der dreiarmligen Studie war wie folgt:

- Arm A: 332 Frauen erhielten Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Avelumab-Erhaltung
- Arm B: 331 Frauen bekamen Avelumab begleitend zu den Zytostatika und als Erhaltung
- Arm C: 335 Kontrollen wurden ausschließlich chemotherapeutisch behandelt

Die Studie wurde vorzeitig gestoppt, nachdem eine geplante Interimsanalyse keinen Prognosevorteil im Avelumabarm ergab. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 10,8 Monaten hatten

- 30 % der mit Chemotherapie und Avelumab-Erhaltungstherapie
- 27 % der kombiniert mit Carboplatin/Paclitaxel und Avelumab
- nur 21 % der Kontrollen einen Tumorprogress erlitten oder waren gestorben

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in den ersten beiden Studiengruppen 16,8 Monate bzw. 18,1 Monate und war im Kontrollarm nicht erreicht. Auch bezüglich des objektiven Therapieansprechens, des Erhalts des progressionsfreien

Ovarialkarzinome sind lange asymptomatisch, weshalb sie i.d.R. in späten Stadien diagnostiziert werden.

Foto: Science Photo Library/Steven Needell

Überlebens oder der pathologischen Komplettremission bot die Avelumab-Behandlung gegenüber der reinen Chemotherapie keine Vorteile, berichten die Forscher.

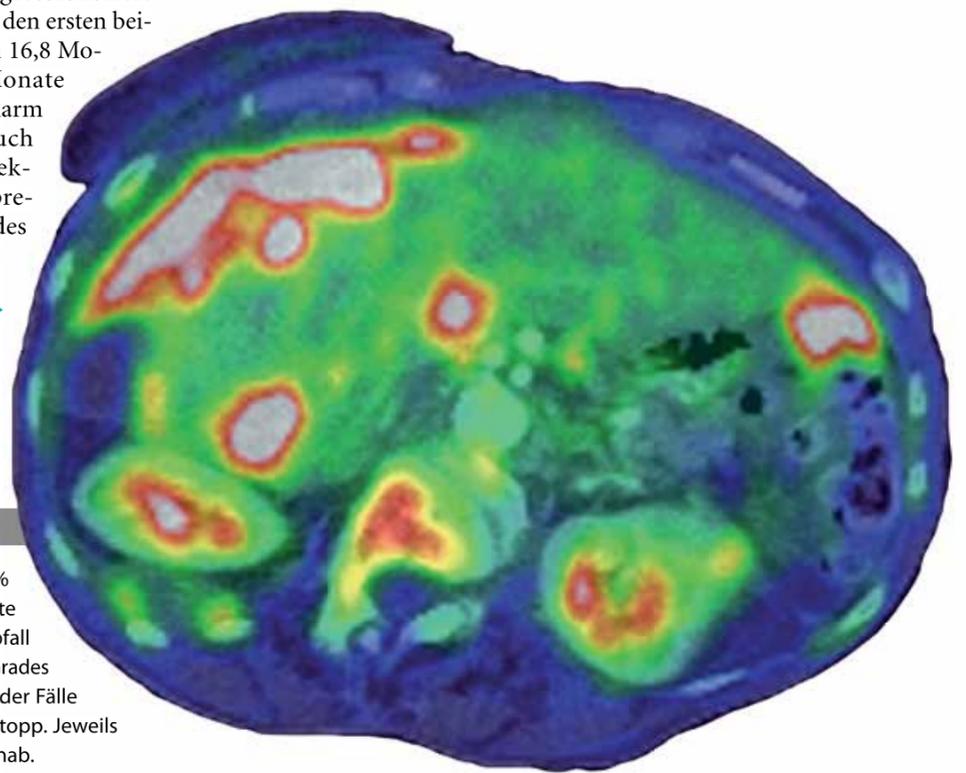
„Negatives Ergebnis war unerwartet“

Der PD-L1-Status beeinflusste die Ergebnisse den Autoren zufolge nicht. Die Daten des Gesamtüberlebens waren zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch nicht reif.

„Das negative Ergebnis unserer Studie war unerwartet“, geben die Wissenschaftler zu. „Wir haben dafür keine offensichtliche Erklärung.“ Weitere Studien müssten nun ihrer Ansicht nach klären, ob Checkpoint-Inhibitoren überhaupt eine Rolle in der Erstlinientherapie des epithelialen Ovarialkarzinoms spielen.

Judith Lorenz

Monk BJ, Ledermann JA et al. Lancet Oncol 2021; 22: 1275-1289; doi: 10.1016/S1470-2045(21)00342-9



Ebenfalls in puncto Toxizität das Nachsehen

Dritt- oder höhergradige Nebenwirkungen erlitten 68 %, 72 % bzw. 63 % der Frauen in Arm A, B und C. Am häufigsten handelte es sich dabei um eine Anämie, eine Neutropenie oder einen Abfall der Neutrophilenzahlen. Schwerwiegende Ereignisse jeglichen Grades entwickelten 28 %, 36 % bzw. 19 % der Patientinnen. In 11 % der Fälle bzw. 16 % und 6 % führten die Toxizitäten zum Behandlungsstopp. Jeweils ein Mensch starb therapieassoziiert in den Armen mit Avelumab.

Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch nicht reif

Endlich was Adjuvantes für Nierenkrebs in Aussicht

Pembrolizumab verlängert Remission – finale OS-Analyse fehlt noch

► Aus der Fachliteratur

BOSTON/SAN DIEGO. Etwa jeder Zweite mit lokal fortgeschrittenem Nierenkrebs (RCC) entwickelt nach einer Nephrektomie ein Rezidiv. Eine adjuvante Option fehlte für Betroffene hierzulande bisher – keine der früheren Studien ergab einen klaren klinischen Nutzen (s. Kasten).

Doch das ändert sich offenbar gerade: In einer geplanten Zwischenanalyse der doppelblinden Phase-3-Studie KEYNOTE-564 verlängerte Pembrolizumab das krankheitsfreie Überleben gegenüber Placebo signifikant.¹

DFS-Rate unter CPI um 8 Prozentpunkte erhöht

In die Studie schlossen Forscher um Professor Dr. TONI K. CHOUERI vom Dana Farber Cancer Institute in Boston 994 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom ein. Voraussetzung war ein hohes Rezidivrisiko nach Nephrektomie. Potenzielle Metastasen der Teilnehmer mussten innerhalb eines Jahres



reserziert werden. Jeweils knapp 500 Patienten erhielten in 17 dreiwöchigen Zyklen (etwa ein Jahr lang) adjuvant 200 mg Pembrolizumab bzw. ein Placebo.

Der primäre Endpunkt, das krankheitsfreie Überleben (DFS), war in der Interimsanalyse nach median 24,1 Monaten signifikant verlängert. Er betrug mit Pembrolizumab 77,3 % gegenüber 68,1 % in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio für Rezidiv oder Tod: 0,68; p = 0,002). Das mediane DFS war in

beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht, genauso wie das Gesamtüberleben (OS). Das geschätzte OS nach zwei Jahren bezifferten die Forscher auf 96,6 % im Vergleich zu 93,5 %. Das Risiko für lokale Rezidive betrug 3,4 % vs. 6,4 %, das für Fernmetastasen 17,3 % vs. 23,5 %.

Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder höher entwickelten 32,4 % vs. 17,7 % der Teilnehmer. Bei knapp 40 % der Patienten im Prüfarm wurde die Behandlung gestoppt – in 21,3 % der Fälle aufgrund von Nebenwirkungen. Therapiebedingte Todesfälle gab es keine. Die patientenberichtete Lebensqualität war unter Pembrolizumab weitestgehend stabil, die Forscher sahen keinen relevanten Unterschied.

Eine klinisch bedeutsame adjuvante Therapie für das RCC sei

„Studienergebnisse läuten eine neue Ära in der Therapie des RCC ein“

langersehnt, kommentierte Professor Dr. RANA R. MCKAY von der UC San Diego Health im dazugehörigen Editorial.² Ihrer Auffassung nach kündigen die Ergebnisse der KEYNOTE-564-Studie eine neue Ära in der RCC-Behandlung an. Studien mit weiteren Checkpoint-Inhibitoren, Kombinationstherapien und Zeiträumen laufen bereits.

Weniger lokale Rezidive, weniger Fernmetastasen

Auch wenn ein längeres Follow-up notwendig sei, um die OS-Daten aus

KEYNOTE-564 zu bewerten, zeichnen sich unter Pembrolizumab ein positiver Trend ab, so Prof. McKay. Da in der Studie wenig lokale Rezidive auftraten, wirke der PD-L1-Inhibitor vermutlich dadurch, dass er Fernmetastasen verhindert. Ein wichtiger offener Punkt sei nun, die Patientengruppe zu definieren, die am meisten von der adjuvanten Immuntherapie profitiert. mg

1. Choueiri TK et al. N Engl J Med 2021; 385: 683-694; doi: 10.1056/NEJMoa2106391

2. McKay RR N Engl J Med 2021; 385: 756-758; doi: 10.1056/NEJMe2109354

Eine harte Nuss

Seit den 1980er-Jahren gab es Versuche, eine adjuvante Behandlungsmöglichkeit für Nierenkrebs zu finden.² Verschiedene Ansätze wurden getestet, darunter:

- Chemotherapien
- Immuntherapien
- zielgerichtete Therapien
- Zytokine

In einer ganzen Reihe von Studien erprobten Forscher etwa gegen VEGF-gerichtete Angiogenesehemmer, die sich im Zusammenhang mit metasta-

sierten Erkrankungen bewährt hatten. Die Studien ASSURE, PROTECT, ATLAS und SORCE verfehlten jedoch ihren primären Endpunkt des verlängerten krankheitsfreien Überlebens. Einzig in S-TRAC ergab sich dafür ein Vorteil von Sunitinib gegenüber Placebo – allerdings nicht für das OS und bei deutlich verminderter Lebensqualität sowie erhöhter Nebenwirkungsrate. Die FDA hat in den USA Sunitinib dennoch für das fortgeschrittene RCC zugelassen.

Im Dunstkreis zwischen Gut und Böse

Wirkung von Pestiziden auf Schilddrüsenkrebs weiterhin unklar

► Aus der Fachliteratur

BETHESDA. Seit längerem gibt es Hinweise darauf, dass Pestizide die Gefahr, an Schilddrüsenkrebs zu erkranken, fördern. Die Autoren einer amerikanischen Studie liefern dazu nun neue Daten. Einige Inhaltsstoffe scheinen demnach das Risiko zu erhöhen, andere senken es möglicherweise.

Zahlreiche Pestizide können die Funktion der Schilddrüse beeinflussen. Neben Auswirkungen auf die hormonellen Eigenschaften diskutieren Experten auch immer wieder einen kanzerogenen Effekt. Die Autoren epidemiologischer Untersuchungen fanden aber bisher widersprüchliche Ergebnisse, möglicherweise aufgrund der nicht ausreichenden Differenzierung zwischen den verschiedenen Inhaltsstoffen. Epidemiologen um Dr. CATHERINE C. LERRO vom National Cancer Institute in Bethesda lieferten jetzt neue Daten.¹

Sie nutzten dazu Informationen aus der langfristig angelegten Agri-

cultural Health Study (AHS). Darin werden seit den 1990er-Jahren mehr als 57 000 Männer in den Staaten Iowa und North Carolina erfasst, die privat oder kommerziell in der Landwirtschaft tätig sind und daher regelmäßig mit Pestiziden in Kontakt kommen. Von ihnen hatten

insgesamt 85 ein Schilddrüsenkarzinom bis zu den Jahren 2014/15 entwickelt.

Zu Studienbeginn und während des Follow-ups machten die Teilnehmer Angaben zur Nutzung von 50 Pestiziden. Daraus errechneten die Autoren das Risiko für eine Tumorerkrankung in Abhängigkeit von einzelnen Substanzen. Bei 44 Inhaltsstoffen, die von mindestens fünf erkrankten Männern verwendet wurden, konnten die Forscher nur die Nutzung als solche berücksichtigen („ever use“). Für 22 Wirkstoffe hingegen, die von zehn oder mehr

von einem Schilddrüsenkarzinom betroffenen Teilnehmern verwendet wurden, korrelierten sie die Lebenszeit-Exposition mit dem Risiko.

„Mehr als 90 % der Menschen sind Pestiziden ausgesetzt“

Mit der Nutzung des Fungizids Metalaxyl, das in der EU seit Juni 2021 verboten ist², verdoppelte sich das Risiko für Schilddrüsenkrebs (Hazard Ratio [HR] 2,03; 95%-KI 1,16–3,52). Für das Organochlorin-Insektizid Lindan, das seit 2008 in Europa nicht mehr verwendet werden darf³, erhöhte es sich um rund 75 % (HR 1,74; 95%-KI 1,06–2,84).

Dagegen halbierte sich mit dem Herbizid Chlorimuron-Ethyl das Risiko für papilläre Schilddrüsentumoren (HR 0,52; 95%-KI 0,28–0,96). Eine intensive Nutzung des Insektizids Carbaryl (in Europa nicht mehr zugelassen⁴) reduzierte das Risiko um 80 % (HR 0,20; 95%-KI 0,08–0,53; p für einen Trend = 0,001).

Die Inzidenzraten für Schilddrüsenkarzinome steigen, schreiben die Autoren in ihrem Fazit. Dass Pestizide, gegenüber denen Schätzungen zufolge mehr als 90 % der Menschen exponiert sind, dabei eine kausale

Rolle spielen, wird lange vermutet. In dieser neuen Kohortenstudie untersuchten die Forscher detailliert den Einfluss von nicht-persistierenden aktiven Inhaltsstoffen und fanden ein wohl erhöhtes Krebsrisiko durch Metalaxyl und Lindan, während Carbaryl möglicherweise das Risiko stark reduzieren kann. Die Nutzung von Chlorimuron-Ethyl scheint das Risiko für papilläre Tumoren zu senken.

Gerade diese inverse Korrelation könnte aber laut den Autoren eher Zufall sein, da sie bisher nicht in der Literatur beschrieben wurde. Die Wissenschaftler heben außerdem die niedrige Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen in der Studie hervor.

Es sei daher kaum möglich, seltenere Pestizid-Expositionen zu evaluieren. Außerdem sei es wünschenswert, die Ergebnisse in unabhängigen Populationen zu replizieren und Daten für Frauen, die häufiger an diesen Tumoren erkranken, zu erheben.

Josef Gulden

1. Lerro CC et al. Environ Int 2021; 146: 106187; doi: 10.1016/j.envint.2020.106187
2. bit.ly/bvl_pflanzenschutzmittel
3. bit.ly/Verordnung_Schadstoffe
4. bit.ly/Carbaryl



Die Studie umfasste ausschließlich Männer, die in der Landwirtschaft arbeiten.

Foto: marritch – stock.adobe.com

„Kaum möglich, seltene Exposition zu evaluieren“

CSL Behring



Einfach statt 3-fach

NEU: IDELVION® 3.500 I.E.
Prophylaxe mit nur 1 Packung statt mit 3 pro Woche

IDELVION® 3.500 I.E. in nur 5 ml Lösungsmittel-Volumen

- Ideal für Prophylaxe-Patienten mit durchschnittlich 85 kg Körpergewicht*
- Weniger Zeitaufwand[#]
- Weniger Verpackung[#]

FAKTOR LEBENSFREUDE

IDELVION®
Faktor IX (rekombinant), Albumin-Fusionsprotein

IDELVION® 250 I.E./500 I.E./1.000 I.E./2.000 I.E./3.500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. **Wirkstoff:** Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin. **Zusammensetzung:** Idelvion® 250 I.E./500 I.E./1.000 I.E./2.000 I.E./3.500 I.E. enth. nominal 250 I.E. (100 I.E./ml), 500 I.E. (200 I.E./ml), 1.000 I.E. (400 I.E./ml), 2.000 I.E. (400 I.E./ml), 3.500 I.E. (700 I.E./ml), rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin (Albutrepenonacog alfa). **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitrat, Polysorbat 80, Mannitol, Saccharose, HCl. Lösungsmittel: Wasser f. Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Therapie u. Prophylaxe von Blutungen bei Pat. mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff od. sonst. Bestandteile des Präparates, bekannte allergische Reaktion auf Hamsterprotein. **Nebenwirkungen:** Häufig: Reaktionen an d. Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Schwindel. Gelegentlich: Überempfindlichkeit, Nesselsucht, Ekzeme. Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen od. allerg. Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen u. Stechen an d. Injektions-/ Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Nesselsucht, Kopfschmerzen, quaddelartige Hautausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl i. d. Brust, Zittern, Erbrechen od. Stridor) können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (inkl. Schock) entwickeln. In Fällen schwerer Anaphylaxie traten diese in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Hemmkörpern auf. **Sehr selten:** Entwicklung von Antikörpern gg. Hamsterproteine nach d. Anwendung von Faktor IX-Produkten aus CHO-Zellen. **Häufigkeit nicht bekannt:** Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX. Es wurde über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranz-Induktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor IX-Hemmkörpern und bekannter allergischer Reaktion berichtet. Es besteht ein potentielles Risiko thromboembolischer Ereignisse nach Anwendung von Faktor-IX-Produkten. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeutischer Unternehmer: CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Straße 76, 35041 Marburg. Stand: Februar 2021.

* 3.500 I.E. ergeben eine Dosierung von 41 I.E./kg bei 85 kg, dem durchschnittlichen Körpergewicht eines erwachsenen Mannes in Deutschland. Zur Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B ist die übliche Dosis 35 bis 50 I.E./kg einmal wöchentlich.

[#] Bei Anwendung einer Packung mit 3.500 I.E. statt wie bisher 3 Packungen (2.000 I.E. + 1.000 I.E. + 500 I.E.) geringerer Zeitaufwand für die Rekonstitution, da nur einmal pro Anwendung erforderlich.

Autolog oder allogene transplantieren?

Peripheres T-Zell-Lymphom: PFS und OS bei beiden Methoden ähnlich

► Aus der Fachliteratur

TIANJIN/DUARTE. Profitieren Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen eher von einer autologen oder einer allogenen Stammzelltransplantation? Dieser Frage widmeten sich Wissenschaftler in ihrem systematischen Review und ihrer Metaanalyse. Offenbar sind beide Herangehensweisen wirksam – allerdings gibt es Limitationen zu beachten.

Die Effektivität bisheriger Therapien für Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL) lässt zu wünschen übrig: Viele Betroffene erleiden ein Rezidiv und die Prognose ist düster. Hämatopoetische Stammzelltransplantationen (HSZT) kommen teilweise in der rezidivierten/refraktären Situation zum Einsatz. Unklar ist, welche Art der HSZT – allogene oder autolog – den Erkrankten mehr Vorteile bringt. Um die Diskussion auf eine solide Grundlage zu stellen, führten Kollegen um Dr. JUN DU, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin, ein systematisches Review inklusive Metaanalyse durch (siehe Kasten).¹

Unterschiede zwischen Drei- und Fünf-Jahres-Überleben

In 16 Studien mit 1002 Teilnehmern wurden Daten zum Gesamtüberleben (OS) nach drei Jahren erhoben. Es betrug zusammengefasst 50 % in der allogenen HSZT-Gruppe und 55 % für Personen mit autologer Transplantation. Das Ergebnis deutet laut den Autoren zwar darauf hin, dass das Drei-Jahres-OS mit der autologen HSZT besser ist – allerdings waren Betroffene, die diese erhalten hatten, allgemein chemosensibel oder sie erreichten ihr erstes komplettes Ansprechen nach der Induktion. Hinsichtlich des kombinierten Fünf-Jahres-OS (11 Publikationen mit 520 Personen) gab es mit 54 % vs. 53 % zwischen

Studiendesign

Die Autoren schlossen in die Metaanalyse 30 Studien ein, darunter 7 prospektive und 23 retrospektive Untersuchungen. In zwei Studien wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer autologen mit einer allogenen HSZT verglichen. Insgesamt umfassten die autologe und allogene HSZT-Gruppe jeweils 16 Publikationen mit 1765 Patienten.

den beiden Gruppen keinen Unterschied. Die Forscher betonen, dass für die allogene HSZT das Drei-Jahres-OS schlechter war als das Fünf-Jahres-OS. Dies könne an den für die Analyse herangezogenen unterschiedlichen Publikationen liegen, bei denen die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar sind. Außerdem müsse man hier die Patientencharakteristika mit einbeziehen.

Da nicht alle Studien Daten zu progressionsfreiem (PFS)-, ereignisfreiem- und krankheitsfreiem Überleben lieferten, fassten die Kollegen alle drei Variablen zum PFS zusammen. Für die allogene Transplantation betrug es 42 % nach drei Jahren und 48 % nach fünf Jahren. In der Gruppe mit autologer HSZT wurden PFS-Raten von 41 % bzw.

Kombiniertes Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 54 % bzw. 53 %

40 % erreicht. Für die Fünf-Jahres-Ergebnisse gäbe es einen großen Bias, so die Wissenschaftler, daher seien nur die Drei-Jahres-PFS-Raten aussagekräftig.

Um die transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) zu ermitteln, fassten die Autoren auch die Daten zu TRM und nicht-rezidivassoziierter Mortalität zusammen. Die Drei-Jahres-TRM betrug 32 % bzw. 7 % für allogene bzw. autologe HSZT. Die Fünf-Jahres-Ergebnisse bezifferten die Forscher mit 24 % bzw. 55 %.

Mehr Nebenwirkungen unter allogener Transplantation

Die Patienten aus beiden Gruppen hatten ähnliche Überlebensraten, so das Fazit der Wissenschaftler, aber mit der autologen HSZT gab es weniger Nebenwirkungen. Dies sei womöglich auf Graft-versus-Host-Erkrankungen während einer allogenen Transplantation zurückzuführen. Allerdings waren die meisten Personen aus der allogenen Gruppe nicht chemosensibel und die HSZT diente hier als Salvage-Therapie, was den Betroffenen einen zusätzlichen Überlebensvorteil biete.

In ihrem Editorial loben Professor Dr. JOSEPH C. ALVARNAS vom City of Hope National Medical Center in Duarte und Co-Autoren die Metaanalyse.² Sie sei eine wichtige Errungenschaft, denn sie liefere weitere Daten zur Assoziation zwischen Transplantationsmodalitäten und klinischem Outcome. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl autologe als auch allogene HSZT eine wirksame Therapiemöglichkeit für ausgewählte Personen mit PTCL darstellen.

Allerdings seien die Daten aufgrund von Limitationen mit Vorsicht zu interpretieren. Die Kommentatoren erinnern daran, dass eine autologe HSZT häufiger als Teil einer Konsolidierung bei Erkrankten in Remission eingesetzt

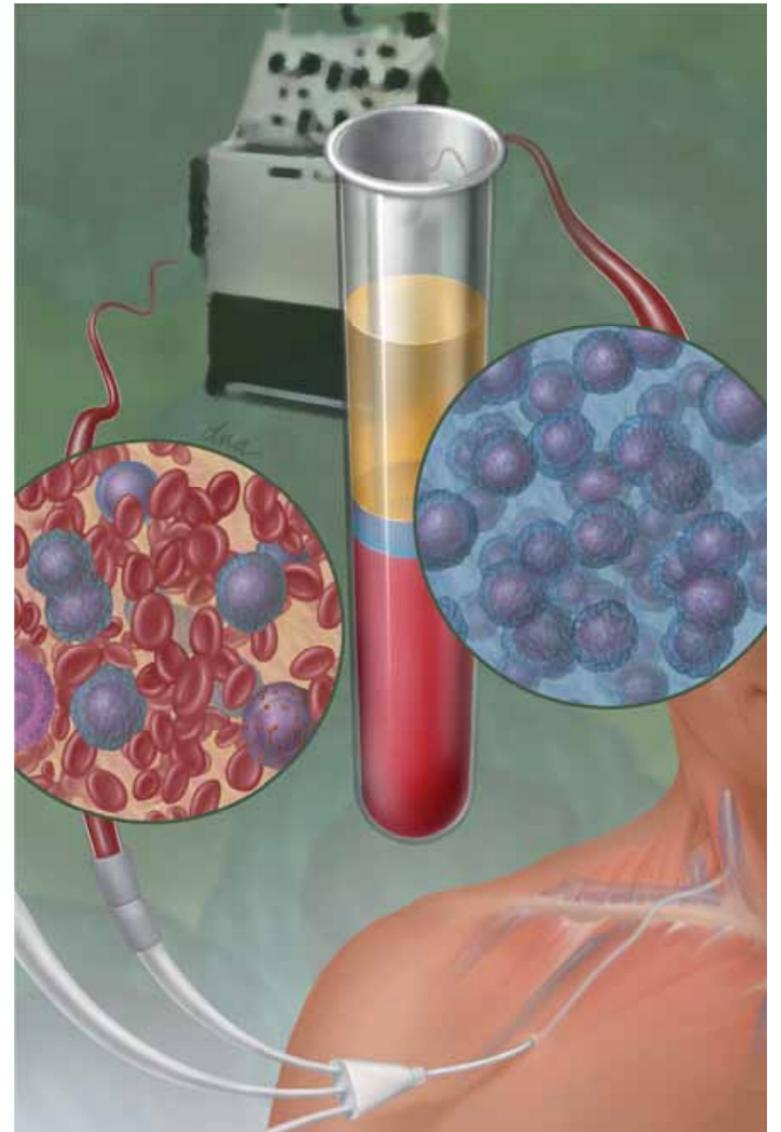
wird; eine allogene HSZT sei eher eine Option für Betroffene mit rezidivierter, persistierender oder refraktärer Erkrankung. Die vorliegende Metaanalyse liefere aber keine Erkenntnisse, die Ärzte dazu verleiten würden, ihre gängige Vorgehensweise bei der Patientenselektion zu ändern. Auch sei daraus keine Präfe-

renz für die ein oder andere Stammzelltransplantation abzuleiten.

Dr. Miriam Sonnet

1. Du J et al. JAMA Netw Open 2021; 4: e219807; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.9807

2. Alvarnas JC et al. JAMA Netw Open 2021; 4: e2111674. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11674



Bei der autologen Stammzelltransplantation werden der erkrankten Person die eigenen Zellen entnommen und wieder zugeführt. Foto: Science Photo Library/DNA Illustrations

Vorsicht vor Säureblockern

Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren ist bei Krebspatienten keine Seltenheit

► Aus der Fachliteratur

SAINT-HERBLAIN. Orale Krebs-therapeutika entfalten nur dann ihre volle Wirkung, wenn sie gut aus dem Magendarmtrakt aufgenommen werden. Eine gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) kann dabei zum Problem werden. Denn: Die Substanzen reduzieren die Bioverfügbarkeit vieler oraler Krebsmedikamente. Sie verändern das Darmmikrobiom, das insbesondere für die Resorption von Checkpoint-Hemmern wichtig ist, berichten Wissenschaftler um Professor Dr. JEAN-LUC RAOUL, In-

stitut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain.

Die Kollegen wollten klären, wie viele onkologische Patienten PPI anwenden und welche Faktoren hierfür prädisponieren. Dazu befragten sie 566 Frauen und 306 Männer, welche sich an vier verschiedenen französischen Zentren in Behandlung befanden, zu ihrer Medikamenteneinnahme. Einen besonderen Fokus legten sie dabei auf Betroffene, die Krebstherapeutika mit bekannter Wirkungsabschwächung durch PPI – Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), Checkpoint-Hemmer (CPI)

und Capecitabin – erhielten. Die Befragten waren median 63 Jahre alt.

Mehr als ein Viertel der Patienten nimmt PPI

Insgesamt 229 Personen (26,3 %) nahmen PPI ein. Davon taten dies 71,1 % regelmäßig und 67,2 % mit einer normalen Dosierung. Die Behandlungsindikationen umfassten epigastrische (50 %) bzw. retrosternale Schmerzen (14 %) sowie Magen- bzw. Ösophagusulzera (8 %). In 15 % der Fälle erfolgte die Therapie zum Magenschutz. Als signifikante Einflussfaktoren bezüglich

der PPI-Anwendung wurden Alter, Behandlungszentrum, ECOG-Perfor-mancestatus, Hormontherapie, Metastasierungsstatus sowie Tumoralokalisation identifiziert.

134 Teilnehmer erhielten Krebstherapeutika, deren Wirkung nachweislich durch PPI beeinträchtigt wird. 39 davon (29 %) nutzten begleitend PPI. 16 von 20 Erkrankten, die TKI sowie PPI einnahmen, berichteten über eine Langzeitanwendung der Säureblocker.

Mehr als ein Viertel aller Krebspatienten nahm somit in der Studie PPI ein. Fast ein Drittel derjenigen,

die Krebstherapeutika mit PPI-abhängiger Effektivität bekamen, nutzten begleitend Säureblocker. Die Autoren empfehlen, die Substanzen möglichst durch Antazida oder H2-Antagonisten zu ersetzen. Sind PPI unumgänglich, müssen während der TKI-Behandlung bestimmte Regeln – etwa Abstand zur PPI-Anwendung, Einnahme mit einem sauren Getränk – befolgt werden. Für Personen unter CPI seien Antazida die beste Option. *JL*

Raoul JL et al. JAMA Netw Open 2021; 4: e2113739; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.13739



TECENTRIQ® + nab-Paclitaxel

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

**7,5 Monate längeres
medianes Überleben^{2,#}**

in der IMpassion130

TECENTRIQ®
atezolizumab



Die IMpassion130-Studie hat den ko-primären Endpunkt einer signifikanten Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens (mOS) in der ITT-Population in der finalen Analyse nicht erreicht. Das mOS in der PD-L1 IC-positiven Studienpopulation konnte daher formal nicht getestet werden.

IC: tumorinfiltrierende Immunzellen, mTNBC: metastasiertes Triple-negatives Mammakarzinom, PD-L1: programmed cell death-ligand 1.

¹ Aktuelle Fachinformation TECENTRIQ®. ² Emens LA et al. ESMO 2020. LBA16. Oral presentation.

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

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

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

KONGRESS-HIGHLIGHTS VIRTUELLER EHA 2021



Die **Immunthrombozytopenie (ITP)** ist eine nach wie vor unterschätzte Erkrankung. Sie ist mit deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden. ITP-Patienten haben laut der aktuellen Onkopedia-Leitlinie eine Lebensqualität, die der von Krebspatienten nahekommt oder sogar schlechter ist.¹ Und auch die Lebenserwartung ist bei ITP reduziert. Dazu wurden beim **EHA-Kongress 2021** Daten aus einem dänischen Register präsentiert, die auf einer Beobachtungszeit von 25 Jahren basieren.² Danach ist die Lebenserwartung bei primärer ITP deutlich reduziert. Im letzten Jahrzehnt war aber aufgrund besserer Therapieoptionen eine Verbesserung zu beobachten. Die individuelle Lebensqualität rückt bei der Behandlung der ITP zunehmend in den Fokus. Kortikosteroide – die Erstlinientherapie bei ITP – werden oftmals zu lange und zyklisch gegeben und können aufgrund ihres herausfordernden Nebenwirkungsprofils zusätzlich die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen.

Potenzial der TPO-Rezeptoragonisten nutzen

Daher sollten jedoch die Chancen einer Zweitlinientherapie mit Thrombopoetin-Rezeptoragonisten in Betracht gezogen werden, wenn die Patienten gegenüber Behandlungen der Erstlinientherapie wie den Kortikosteroiden refraktär sind. In solchen Fällen kann der orale TPO-Rezeptoragonist Eltrombopag (Revolade®) bereits sechs Monate nach Diagnosestellung zum Einsatz kommen. Die Lebensqualität kann sich signifikant durch die hochwirksamen und im Allgemeinen gut verträglichen TPO-Rezeptoragonisten verbessern, so Privatdozent Dr. med. Thomas Illmer, Dresden. Die einmal tägliche orale Anwendung von Eltrombopag ist für die Patienten ein vorrangiges Kriterium, wie die groß angelegte I-WISH-Studie bestätigt.³ Ein wichtiges Plus sei schließlich die Tatsache, dass ITP-Patienten in der Regel langfristig gut auf TPO-Rezeptoragonisten ansprechen. Die neuen Daten zur Prognose der unbehandelten ITP unterstreichen die Bedeutung einer dauerhaft wirksamen Therapieoption. Das gilt laut PD Dr. Illmer ganz besonders für Patienten mit chronischer ITP, die man heute mit TPO-Rezeptoragonisten recht gut behandeln könne.

1. Matzdorff A et al. Onkopedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie (ITP). DGHO 2021; unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp@guideline/html/index.html> (abgerufen am 24.08.2021)
2. Mannering N et al. Long-term survival in patients with primary and secondary immune thrombocytopenia – a nationwide population-based cohort study. EHA 2021; Abstract#5296
3. Cooper N et al. Geographic distribution of patient and physician ITP treatment preferences and effect of physician caseload on treatment practices: Results from the ITP World Impact Survey (I-WISH). EHA 2021; Poster#EP1150



Professor Dr. med. Konstanze Döhner, Universitätsklinik Ulm, kommentiert die Ergebnisse der Registerstudie und Propensity Score Analyse: „Man sieht einen deutlichen Unterschied im medianen Gesamtüberleben, das unter Ruxolitinib 7,7 Jahre beträgt im Vergleich zu 3,4 Jahren unter Hydroxyurea.“ Zudem bestätigt das Hazard Ratio von 0,27 (95% CI 0,11-0,67) die Ergebnisse der Phase-3 Studien COMFORT I und II.²

1. Guglielmelli P et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in real world – update of ERNEST (European registry for myeloproliferative neoplasms) study. EHA 2021; Oral Presentation #S158
2. Verstovsek et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol. 2017 Sep 29; 10 (1) : 156



Der Erfolg der CAR-T-Zelltherapie setzt eine gute Kooperation zwischen Zentren und zuweisenden Ärzten voraus. Wichtig sind u.a. die Patientenselektion sowie der Zeitpunkt der Überweisung.

Ärzte-App mit gebündelter Information

Um die Versorgung von Patienten, für die diese relativ neue Therapieform infrage kommt, zu optimieren, wurde an der LMU München eine App für Ärzte entwickelt, die von der Zuweisung bis zur Durchführung in die CAR-T-Zelltherapie involviert sind. Professor Dr. med. Marion Subklewe stellt die App „MyTcell“ auf dem virtuellen EHA-Kongress 2021 vor. Ärzte finden auf dieser App diverse Checklisten zu Kriterien der Patientenauswahl bis hin zum Toxizitätsmanagement.¹ Außerdem gibt die App einen Überblick, wo sich in Deutschland Zentren für CAR-T-Zelltherapie befinden und an wen sie sich Ärzte wenden können, wenn sie potenzielle Kandidaten für diese Therapieform betreuen. Seit Mitte Juli 2021 können Ärzte „MyTcell“ im App-Store als Medizinprodukt der Klasse 2 kostenlos herunterladen.

Extranodale Manifestationen als negativer Prädiktor

Die Münchner Arbeitsgruppe hat auf dem EHA 2021 ein Poster präsentiert, in dem das Augenmerk auf einen neuen Prädiktor gelenkt wird: Extranodale Manifestationen sind danach mit einem schlechteren „Progression Free Survival“ nach CAR-T-Zelltherapie assoziiert.² Laut Prof. Subklewe soll jetzt untersucht werden, inwieweit das extranodale Tumor-Mikroenvironment Besonderheiten aufweist, die sich negativ auf die Funktion der CAR-T-Zellen auswirken.



1. Blumenberg V et al. „MyTcell“: A smartphone application guides management of CAR T-CELL & BITE related toxicities; EHA 2021; Poster#EP749
2. Bücklein V et al. extranodal disease is an independent negative predictive marker for progression-free survival after CD19-CAR T-CELL therapy for relapsed/refractory diffuse large B-CELL Lymphoma; EHA 2021; Poster#EPS47

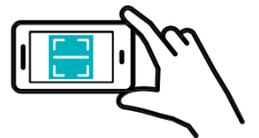


Jährlich erkranken in Deutschland 600 bis 650 Kinder an einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL). Kinder unter 3 Jahren haben oft ein ungünstiges Risikoprofil an einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) zu erkranken. Die Erkrankung ist in dieser Altersgruppe häufiger rezidivierend bzw. therapierefraktär.

Allerdings fehlten bislang solide Daten für die CAR-T-Zelltherapie in dieser Altersgruppe, denn in die Zulassungsstudie ELIANA wurden nur Kinder ab drei Jahre und junge Erwachsene eingeschlossen. Interessant sind vor diesem Hintergrund die beim EHA 2021 vorgestellten Ergebnisse einer retrospektiven Multizenter-Studie, in der das klinische Outcome nach Tisa-cel-Therapie von Säuglingen und Kleinkindern im Alter von bis zu drei Jahren retrospektiv analysiert wurde.¹ Als einziges deutsches Zentrum nahm an dieser Studie die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Frankfurt teil.

Spannende Daten zur Tisa-cel-Therapie

Professor Dr. med. Peter Bader, Leiter des dortigen Teams für Stammzelltransplantation, Immunologie und Intensivmedizin, bewertet die Ergebnisse der Studie im Video als interessant. Eine Herausforderung bestehe darin, bei diesen sehr jungen Patienten genügend Zellen für die Therapie zu rekrutieren. Aber es kann funktionieren, wie die ausgewerteten 26 Fälle zeigen. 90 % der Kinder befanden sich vier Wochen nach der CAR-T-Zelltherapie in Remission. Laut Prof. Bader sind die meistgefürchteten Nebenwirkungen das „Cytokine Release Syndrome“, die Neurotoxizität sowie prothrombotische Zustände. Keine dieser Nebenwirkungen sei bei den sehr jungen Patienten vermehrt aufgetreten, im Gegenteil, die Nebenwirkungsraten waren vergleichbar mit der Zulassungsstudie.



1. Ghorashian S et al., Outcomes of children aged under 3 years treated with tisagenlecleucel for B-ALL; EHA 2021; Oral Presentation #S116

Die Generierung von Real-Life-Daten gewinnt bei der Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Therapieoptionen an Bedeutung. Dabei geht es um die Frage, inwieweit die in prospektiven, kontrollierten Studien – und damit in gewisser Weise unter idealen Bedingungen – gewonnenen Erkenntnisse auf den Versorgungsalltag übertragbar sind.

Real-Life-Daten zu Ruxolitinib

Real-Life-Daten für das Krankheitsbild der Myelofibrose werden im europäischen ERNEST-Register (European Registry for Myeloproliferative Neoplasms) gesammelt, das mit Unterstützung von Novartis seit 2013 aufgebaut wird. Beim EHA Kongress 2021 wurden Registerdaten zum klinischen Verlauf der Myelofibrose präsentiert, wobei inzwischen mehrere Jahre überblickt werden.¹ Ein Ziel der Analyse war, die Ergebnisse der Phase-3-Studien COMFORT I und II, in denen unter Ruxolitinib eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen wurde, unter Real-Life-Bedingungen zu überprüfen. Verglichen wurden in der Registerstudie 50 Patienten unter Ruxolitinib mit 50 Patienten unter Hydroxyurea. Mittels Propensity Score Matching wurde die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten sichergestellt, mit Blick u.a. auf Alter und Geschlecht, das Zeitfenster zwischen Diagnose und Therapiestart sowie die Verteilung primärer und sekundärer Myelofibrosen.

Verlängertes Gesamtüberleben über 4,3 Jahre



Positive Langzeitdaten zur Erstlinie bei CLL

Hohe Remissionsraten unter Acalabrutinib in Phase-1/2-Studie

► Aus der Fachliteratur

COLUMBUS. Aufgrund zweier Phase-3-Studien ist Acalabrutinib mittlerweile für die CLL-Therapie zugelassen. Eine zuvor gestartete Phase-1/2-Studie bestätigt nun die Wirkung und Sicherheit bei therapienaiven Patienten nach vier Jahren.

Die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) hat sich in den letzten Jahren enorm weiterentwickelt: Chemotherapiehaltige Behandlungsprotokolle sind nach und nach immer mehr in den Hintergrund getreten zugunsten von CD20-Antikörpern und zielgerichteten Therapien wie mit Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTK).

Vier Jahre später erhalten noch 85 Patienten den BTK-Hemmer

Der BTK-Hemmer der zweiten Generation Acalabrutinib ist deutlich spezifischer als Ibrutinib (s. Kasten). Er wurde mittlerweile aufgrund der Daten der Phase-3-Studien ELEVATE-TN und ASCEND neben der rezidierten auch zur Behandlung der neu diagnostizierten CLL zugelassen. Eine zuvor durchgeführte Phase-1/2-Studie hatte auch eine Kohorte therapienaiver Patienten umfasst, für die ein Team um Professor Dr. JOHN BYRD, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, nun Langzeitergebnisse publizierte.

In dieser ACE-CL-001-Studie waren 99 Patienten mit nicht-vor-

behandelter CLL eingeschlossen worden, für die eine Chemotherapie nicht infrage gekommen war. Im Median waren die Teilnehmer 64 Jahre alt. Von ihnen hatten

- 47 % ein Rai-Stadium von III/IV,
- 46 % mind. 5 cm große Lymphknoten,
- 77 % β_2 -Mikroglobulin-Spiegel über 3,5 mg/ml,
- 62 % unmutiertes IGHV und
- 18 % TP53-Aberrationen.

Nach mittlerweile 53 Monaten Follow-up erhalten noch 85 Patienten Acalabrutinib. Der BTK-Inhibitor war ursprünglich entweder mit einmal 200 mg oder mit zweimal 100 mg/d gegeben worden. Aufgrund der relativ schnellen Pharmakokinetik stellten die Wissenschaftler mit der Zeit alle Patienten auf die zweimal tägliche Gabe um.

Die Gesamtansprechrate betrug 97 % mit 7 % Komplett- und 90 % partiellen Remissionen. Im Medi-

Nach 53 Monaten waren 97 % der Patienten weiterhin in Remission

an verstrichen 3,7 Monate bis zum ersten Ansprechen und 33 Monate, bis eine Komplettremission erreicht war. Die genannten prognostischen Subgruppen schnitten dabei nicht schlechter ab. Die mediane Dauer des Ansprechens ist noch bei Weitem nicht erreicht: Nach vier Jahren waren noch 97 % der Patienten in Remission.

Die Autoren bewerten das Sicherheitsprofil als günstig, mit überwiegend milden unerwünschten Ereignissen. Bei 38 % aller Patienten beobachteten sie schwere Nebenwirkungen. Aber nur in 6 % der Fälle mussten die Forscher die Behandlung deshalb unterbrechen, viermal wegen eines sekundären Malignoms und zweimal aufgrund einer Infektion. Als besonders bemerkenswerte Toxizitäten von Grad 3 oder höher nannten sie

- Infektionen (15 %),
- Hypertonie (11 %),

- Blutungsereignisse (3 %) und
- Vorhofflimmern (2 %).

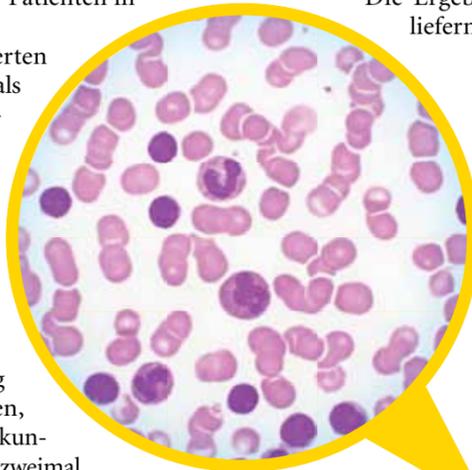
Dies sind nur Phase-1/2-Daten, aber die Nachbeobachtungsdauer ist länger als bei allen anderen Populationen von Patienten mit neu diagnostizierter CLL, die mit Acalabrutinib behandelt wurden.

Die Ergebnisse liefern eine

„robuste Evidenz“ und belegen lang anhaltende Remissionen in Verbindung mit einer niedrigen Abbruchrate. Dies spricht für die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie und macht Acalabrutinib zu einer attraktiven Option für solche Patienten, so die Autoren.

Josef Gulden

Byrd JC et al. Blood 2021; 137: 3327-3338; doi: 10.1182/blood.2020009617



Das mikroskopische Differenzialblutbild gehört zur Diagnostik einer CLL dazu.



Fotos: macrovector – stock.adobe.com, jarun011 – stock.adobe.com

Ibrutinib wirkt zu unspezifisch

Der erste BTK-Hemmer – Ibrutinib – wirkt bei früheren Risikogruppen wie Patienten mit unmutiertem IGHV oder Deletion 17p. Er fällt aber durch relativ häufige Nebenwirkungen wie Diarrhö, Blutungen oder Vorhofflimmern auf. Diese werden mit der recht unspezifischen Wirkung auch auf andere Kinasen als die BTK erklärt.

Starkes Duo für rezidierte CLL-Patienten

Addition von Ublituximab zu Ibrutinib erhöht Ansprechrate

► Aus der Fachliteratur

EUGENE. Durch die Therapie mit dem BTK*-Inhibitor Ibrutinib verbessert sich die Prognose von Erkrankten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL). Die Substanz ist auch für Patienten mit Deletion 17p zugelassen. Unklar war bislang, ob Betroffene von der Zugabe eines

CD20-Antikörpers zu Ibrutinib profitieren, zu Rituximab und Obinutuzumab gibt es dazu bislang keine eindeutigen Daten.

Amerikanische Kollegen um Dr. JEFF P. SHARMAN, Willamette Valley Cancer Institute, Eugene, prüften in einer Phase-3-Studie, ob die Addition von Ublituximab

zum BTK-Hemmer Vorteile bringt. Der Next-Generation-Antikörper bindet an ein anderes Epitop auf dem CD20-Antigen als die bisher zugelassenen Substanzen. Zudem verbessert sein spezifisches Glykosylierungsprofil, verglichen mit Rituximab, die Bindung an den Fc-Rezeptor auf Immunzellen und dadurch die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität.

Medianes PFS noch nicht erreicht

Die Forscher schlossen 126 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL ein, die alle mindestens einen Hochrisikomarker – also del(17p), del(11q) oder TP53-Mutationen – aufwiesen. Primärer Endpunkt war das Therapieansprechen. Die Teilnehmer erhielten randomisiert entweder Ibrutinib alleine oder in Kombination mit Ublituximab. Beide Medikamente wurden bis zur Krankheitsprogression gegeben oder bis inakzeptable Toxizität auftraten.

Nach median 41,6 Monaten sprachen Patienten im Prüfarm mit einer Rate von 83 % vs. 65 % signifikant besser an als diejenigen der Kontrolle (p = 0,020). Darunter gab es 19 % vs. 5 % komplette Remissionen (p = 0,016). Auch hinsichtlich der Eliminierung der minimalen Resterkrankung (MRD) schienen die Betroffenen zu profitieren: 42 % vs. 6 % waren MRD-negativ (p < 0,0001). Zudem zeigte sich die duale Behandlung bezüglich des progressionsfreien Überlebens als überlegen: Während der Medianwert mit der Kombination noch nicht erreicht wurde, betrug er unter der Monotherapie 35,9 Monate (Hazard Ratio 0,46; p = 0,016).

Die meisten Nebenwirkungen waren vom Grad 1 oder 2. An Grad-3/4-Toxizitäten fielen im Prüf-

versus Kontrollarm vor allem Neutropenien (19 % vs. 12 %), Anämien (8 % vs. 9 %) und Diarrhö (10 % vs. 5 %) auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen umfassten Pneumonien (10 % vs. 7 %), Vorhofflimmern (7 % vs. 2 %), Sepsis (7 % vs. 2 %) und febrile Neutropenien (5 % vs. 2 %). Zwei im Vergleich zu fünf Patienten starben. Von den Todesfällen in der Ibrutinibgruppe erachteten die Autoren einen als durch die Behandlung bedingt.

Diese Ergebnisse scheinen eine Überlegenheit der Kombination gegenüber der Monotherapie hinsichtlich des Ansprechens und der MRD-Negativität zu belegen. Allerdings sei es aufgrund des Studiendesigns schwierig zu beurteilen, ob die Dauerbehandlung das Langzeit-Outcome tatsächlich verbessern kann, resümieren die Forscher. Ebenso sei ein Vergleich mit anderen CD20-Antikörpern nicht möglich.

* Bruton-Tyrosinkinase

Sharman JP et al. Lancet Haematol 2021; 8: e254-266; doi: 10.1016/S2352-3026(20)30433-6

MEIN MANN MEINT, DASS ER MICH ALS FRAU ERST RICHTIG SCHÄTZT, SEIT ER EINE KONTROLLGRUPPE HAT...



Unklar, ob Dauertherapie Langzeitprognose verbessert

fg

Sommer, Sonne, Nebenwirkung

Zahlreiche Arzneimittel sensibilisieren die Haut gegen Licht

► Aus der Fachliteratur

HANNOVER. Sitzt vor Ihnen ein krebserkrankter Patient, muss das nicht bedeuten, dass er viel zu lang in der Sonne lag. Womöglich waren Medikamente als Brandbeschleuniger im Spiel. Eine Photodermatose erhöht das Hautkrebsrisiko zusätzlich. Umso wichtiger sind prophylaktische Maßnahmen.

Von mehr als 300 Arzneimitteln ist bekannt, dass sie die Lichtempfindlichkeit der Haut erhöhen. Tatsächlich könnte etwa jede zwölfte unerwünschte kutane Arzneimittelreaktion auf eine solche Sensibilisierung zurückgehen.

Zu den Risikosubstanzen gehören vor allem zahlreiche Psychopharmaka, schreiben Dr. JOHANNES HECK vom Institut für Klinische Pharmakologie an der Medizinischen Hochschule Hannover und seine Kollegen. Ist die Situation weniger eindeutig, sollten Sie allerdings auch kurz über die Haut hinausdenken und systemische Erkrankungen erwägen, etwa Lupus erythematoses oder eine Porphyrrie.

Falls ein Medikament in Kombination mit dem Licht tatsächlich für die Hautreaktion verantwortlich ist, müssen die folgenden drei Gegebenheiten erfüllt sein:

- Die Reaktion tritt nur unter Lichteinwirkung auf (UV und/oder sichtbares Licht).
 - Die verdächtigen Medikamente bzw. ein Abbauprodukt waren zum Zeitpunkt der Lichteinwirkung in der Haut präsent (Informationen zu Abbau und Halbwertszeiten stehen i.d.R. in der Fachinfo).
 - Der Wirkstoff (bzw. Metabolit) kann Strahlung absorbieren.
- Generell sollte man je nach Reaktion zwischen einem phototoxi-

schon und photoallergischen Typ unterscheiden, obwohl das für die Behandlung eher nebensächlich ist, so die Experten. Beispielsweise treten phototoxische Reaktionen u.U. bereits nach der ersten Einnahme auf, wohingegen sich eine Lichtallergie erst nach vorheriger Sensibilisierung manifestiert, dann aber bereits ab einer sehr geringen erneuten Exposition auftreten kann (s. Tabelle).

Auch onkologische Präparate unter den Übeltätern

Mitunter lassen sich über eine Blickdiagnostik beide Formen nicht exakt unterscheiden, zumal manche Substanzen auch beide Arten von Reaktionen hervorrufen können. Via Spezialdiagnostik (systemische Photoprovokation, Photopatch-Test) können Allergologen eine Differenzierung vornehmen, ggf. ist auch eine histologische Abklärung möglich. Solche Spezialverfahren sollten aber nur durch erfahrene Kollegen erfolgen.

Als Auslöser kommen verschiedene Pharmaka infrage:

- Antipsychotika, vor allem ältere Neuroleptika (Phenothiazin-Antipsychotika), aber auch Clozapin und Risperidon
- Antidepressiva, insbesondere trizyklische wie Amitriptylin und Imipramin
- die Benzodiazepine Alprazolam und Chlordiazepoxid – Lorazepam dagegen scheint relativ sicher zu sein
- Phasenprophylaktika („Stimmungsstabilisatoren“) wie

Mögliche Formen der Lichtdermatose

Phototoxische Reaktionen	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ meist zügig auftretend (Minuten bis Stunden nach der Exposition) ■ manifestiert sich als ausgedehnter Sonnenbrand an lichtexponierten Stellen, umso stärker, je höher die Dosis der Substanz und je länger die Sonnenexposition
Photoallergische Reaktionen (unter UV-Strahlung wird das Medikament zum Antigen und ruft eine Typ-IV-Reaktion hervor)	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ seltener als phototoxische Reaktionen, genetische Prädisposition nötig, Kreuzreaktionen mit chemisch ähnlichen Substanzen möglich ■ frühestens nach 24 Stunden auftretend ■ klinisches Bild ähnelt eher einem Ekzem ■ Befunde können sich auf nicht-exponierte Regionen ausdehnen

Carbamazepin, und Lamotrigin; Reaktionen unter Valproinsäure scheinen eher selten

- Johanniskraut; allerdings braucht es für eine toxische Menge meist höhere Dosen, daher sind bei der üblichen Therapie Reaktionen selten.
- Antimykotika und Antibiotika (Tetracycline, Fluorchinolone, Cephalosporine); Doxycyclin wohl der stärkste Sensibilisator

- einige NSAR
 - verschiedene in der Kardiologie eingesetzte Medikamente; unter anderem aus der Gruppe der Antiarrhythmika, ACE-Hemmer und Kalziumkanalblocker
 - Onkologika; häufig Imatinib und Vemurafenib
 - Medikamente aus anderen Substanzgruppen wie Sulfasalazin
- Präventiv sollten Sie bereits bei der Verordnung solcher Medikamente

den Patienten über Sonnenschutzmaßnahmen aufklären. Raten Sie zu geeigneter Kleidung, die möglichst Arme und Beine bedeckt, vor allem bei langem Aufenthalt/Arbeiten im Freien, empfehlen die Experten aus Hannover, Bremen, Würzburg und München. Außerdem hilft ein Hut mit breiter Krempe, die das Gesicht schützt.

Sonnenschutzmittel – und zwar in ausreichender Menge – sind ein absolutes Muss. Das gilt umso mehr für Risikopatienten mit hellem Teint und blonden bis rötlichen Haaren: Denn Lichtdermatosen stellen Risikofaktoren für Basaliome, Plattenepithelkarzinome und Melanome dar. Vor allem im Sommer sollten Sie bei Patienten, die phototoxische Substanzen einnehmen, auch aktiv nach einer Sonnenbrandneigung fragen.

Topische Glukokortikoide lindern die Beschwerden

Einzigste therapeutische Option bei einer medikamentösen Photosensibilisierung ist das Absetzen des Präparats – dies gilt sowohl für phototoxische als auch für photoallergische Reaktionen. Linderung können zudem topische Glukokortikoide verschaffen, selten sind Tabletten, Spritzen oder Infusionen notwendig. Bei Juckreiz können Histamin-1-Rezeptor-Antagonisten helfen, bei Schmerzen NSAR – natürlich bei gleichzeitiger Sonnenabstinenz. *ES/SG*

Heck J et al. Psychopharmakotherapie 2021; 28: 94-101



Phototoxische oder -allergische Reaktion? Auf den ersten Blick ist das schwer zu sagen.

Foto: Science Photo Library/John Radcliffe Hospital

Mit Hut, langer Kleidung und Sonnencreme auf der Haut rausgehen

Rheuma macht Krebs und vice versa

Von Autoimmunprozessen bis zum paraneoplastischen Syndrom

► Kongressbericht

KILCHBERG. Rheuma und Krebs hängen in vielfältiger Weise zusammen. So können zum einen bei Karzinompatienten rheumatologische Probleme auftreten. Zum anderen drohen bei zahlreichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf sekundäre Malignome, erinnerte Professor Dr. ÉVA SZEKANECZ von der Abteilung für klinische Onkologie an der Universität Debrecen in Ungarn.

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) haben unter anderem ein erhöhtes Risiko für Lymphome und Lungenkrebs. Bei systemischem Lupus erythematoses und Sjögren-Syndrom ist das Risiko für Lymphome

erhöht, bei systemischer Sklerodermie für Lymphome und Lungen-, Haut- sowie Ösophaguskrebs und bei Dermatomyositis für Ovarial-, Magen- und Lungenkarzinome.

Gleiche Antigene auf Tumor- und Entzündungszellen

Als Ursache wird die lang anhaltende autoimmune Inflammation diskutiert, die über eine chronische B-Zellstimulation zur Lymphombildung beitragen könnte. Auch bei dem erhöhten Risiko für solide Tumoren könnte die chronische Entzündung in den Zielorganen eine Rolle spielen. Zudem werden bei rheumatischen Erkrankungen auf

inflammatorischen Zellen z.T. die gleichen Antigene präsentiert wie auf Krebszellen, die genaue Bedeutung ist aber noch unklar.

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass Antirheumatika die Tumorbildung fördern. Nachgewiesen wurde das für Azathioprin und Cyclosporin, Methotrexat und NSAR erhöhen das Risiko nicht. Auch für Biologika wurde keine signifikante Erhöhung des Risikos nachgewiesen – für JAK-Inhibitoren fehlen hierzu noch Daten.

Als Beispiel für im Rahmen von Krebserkrankungen auftretende rheumatische Symptome nannte die Onkologin das paraneoplastische Syndrom, das am häufigsten

beim kleinzelligen Bronchialkarzinom vorkommt. Hier können alle möglichen rheumatologischen Krankheitsbilder wie Polymyositis, Dermatomyositis, LE, Sklerodermie, verschiedene Formen von Arthritis oder Vaskulitis imitiert werden.

Ein ganz neues Feld sind Autoimmunphänomene, die sich im Zusammenhang mit der Einnahme von Checkpoint-Inhibitoren wie Ipili-

mumab oder Nivolumab entwickeln. Am häufigsten kommt es dabei zu Arthritiden, Myositiden und Sicca-Syndromen.

Auch auf die Gefahr einer Osteoporose bei Krebspatienten wies Prof. Szekecz hin. Sie besteht vor allem für Patienten mit Brust- oder Prostatakrebs, die mit einer Hormondeprivation behandelt werden. Bei ihnen sollte deshalb immer eine Knochendichtemessung durchgeführt werden und ggf. eine spezifische Therapie mit Bisphosphonaten, Vitamin D und Kalzium erfolgen. *MW*

Szekecz E et al. European Alliance for Rheumatology 2021 Virtual Congress

Arthritis, Myositis und Sicca-Syndrom durch Checkpoint-Inhibitoren

Bei der Behandlung des
Multiplen Myeloms ist Ninlaro®

DAUERHAFT STARK

Dauerhaft wirksam*

Signifikante Verlängerung des medianen PFS um ~6 Monate bei IRd vs. Placebo+Rd und ~12 Monate bei Hochrisikopatienten.^{1-4**}

Gut verträglich

IRd zeigte wenige zusätzliche unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Placebo+Rd.^{1,2}

Total oral

NINLARO® ist der erste orale Proteasom-Inhibitor in Kombination mit Rd.²

Total Oral



NINLARO®
(Ixazomib) Hartkapseln

NINLARO® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) ist indiziert zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten mit mindestens einer Vortherapie.²

* Follow-up nach ~23 Monaten, Garderet et al. 2018: medianes PFS, IRd vs. Placebo-Rd: 20,0 vs. 15,9 Monaten; HR 0,82, 95% KI: 0,67, 1,0.

** Bezogen auf medianes Follow-up nach ~15 Monaten: Moreau et al. 2016, medianes PFS: IRd vs. Placebo-Rd: 20,6 vs. 14,7 Monate, HR 0,74, 95% KI 0,59, 0,94, P = 0,01; Avet-Loiseau et al. 2017, medianes PFS für Hochrisikopatienten: IRd vs. Placebo-Rd: 21,4 vs. 9,7 Monate, HR 0,543, 95% KI 0,321-0,918, P = 0,021.

1. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. N Engl J Med. 2016;374:1621-1634. 2. NINLARO® Fachinformation, aktueller Stand. 3. Avet-Loiseau H, Bahlis N, Chng W-J, et al. Blood. 2017;130(24):2610-2618. 4. Garderet L et al. Leukemia. 2018;32:2032-2036.

NINLARO® 2,3 mg / NINLARO® 3 mg / NINLARO® 4 mg Hartkapseln Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 2,3 mg / 3 mg / 4 mg Ixazomib (entspricht 3,3 mg / 4,3 mg / 5,7 mg Ixazomibcitrat). **Sonstige Bestandteile:** Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Talkum. **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172) [3 mg: Eisen(II,III)-oxid (E 172), 4 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)]. **Drucktinte:** Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. den Wirkstoff od. einen d. sonstigen Bestandteile. Da Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid u. Dexamethason angewendet wird, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel im Hinblick auf zusätzliche Kontraindikationen zu beachten. **Kindern u. Jugendliche unter 18 Jahren:** Nicht empfohlen. **Schwangerschaft:** Nicht empfohlen. **Stillzeit:** Stillen vor Einnahme beenden. Gebärfähige weibliche und zeugungsfähige männliche Patienten müssen während und bis zu 90 Tage nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. **Nebenwirkungen:** Da Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid u. Dexamethason angewendet wird, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel im Hinblick auf zusätzliche Nebenwirkungen zu beachten. **Nebenwirkungen, die eine sofortige Information des Arztes erforderlich machen:** *Sehr häufig, schwerwiegend:* Thrombozytopenie, die zu Nasenbluten u. leicht auftretenden blauen Flecken führen kann, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, periphere Neuropathie, peripheres Ödem, Hautausschlag, der jucken kann und nur an wenigen Körperstellen oder am ganzen Körper auftritt. *Selten:* akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom, Muskelschwäche, Gefühlsverlust in den Zehen und Füßen oder Lähmungen der Beine (Querschnittsmyelitis), posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Tumorlyse-Syndrom, thrombotische Mikroangiopathie einschließlich thrombotisch-thrombozytopenische Purpura. **Sonstige mögliche Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Verstopfung, Rückenschmerzen, Infektion der oberen Atemwege, Fatigue, Neutropenie, Appetitverlust, Arrhythmie, Augenprobleme, einschließlich verschwommenes Sehen, trockenes Auge, Konjunktivitis. *Häufig:* Herpes zoster, Hypotonie, Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz einschl. Enzymstörungen, Hypokaliämie. Über eine Pilzpneumonie u. virale Pneumonie mit tödlichem Ausgang wurde bei Patienten, die Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason in Kombination erhielten, selten berichtet. **Warnhinweis:** Zytotoxisch. **Wechselwirkungen sowie weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. EU-Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma A/S, Vallensbaek Strand, Dänemark **Kontaktadresse d. Pharmazeutischen Unternehmens in Deutschland:** Takeda GmbH, Byk-Gulden-Str.2, 78467 Konstanz, Tel.: 0800 8253325, medinfo@emea@takeda.com Stand: 08/2020

Lungenfibrose und Krebs als Diabetesfolgen

Entdeckte Zusammenhänge wecken die Hoffnung auf Schadensbegrenzung

► Kongressbericht

55. Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft (virtuell)

BERLIN. Bei diabetischen Spätschäden denkt man an Füße, Augen, Nerven und Nieren. Aber warum sollte das bei einer systemischen Krankheit alles sein?

Epidemiologische Daten zeigen, dass Patienten mit Diabetes häufiger eine eingeschränkte Lungenfunktion aufweisen als Stoffwechselgesunde. Vermindert sind FEV1, Vital- und Diffusionskapazität. Der Diabetes scheint das Risiko für restriktive Lungenerkrankungen zu erhöhen, betonte Dr. STEFAN KOPF, Universitätsklinikum Heidelberg.

Nach Rauchen ist ein Diabetes der zweitwichtigste Risikofaktor für eine idiopathische Lungenfibrose. Registerdaten z.B. aus Dänemark belegen, dass 25 % der Patienten mit einer Lungenfibrose an Diabetes erkrankt sind. Nach Daten aus der Arbeitsgruppe von Dr. Kopf steigt die Häufigkeit der Organfibrose mit der Progression der Stoffwechselerkrankung. Bei Kontrollen wurde ein Anteil von 6,3 % ermittelt, bei Prädiabetes lag dieser schon bei 8,8 % und kletterte dann für einen neu diagnostizierten Typ-2-Diabetes auf 20,7 % sowie im Falle einer langjährigen Erkrankung auf 27,3 %.

Reaktive Stoffwechselprodukte schädigen die DNA

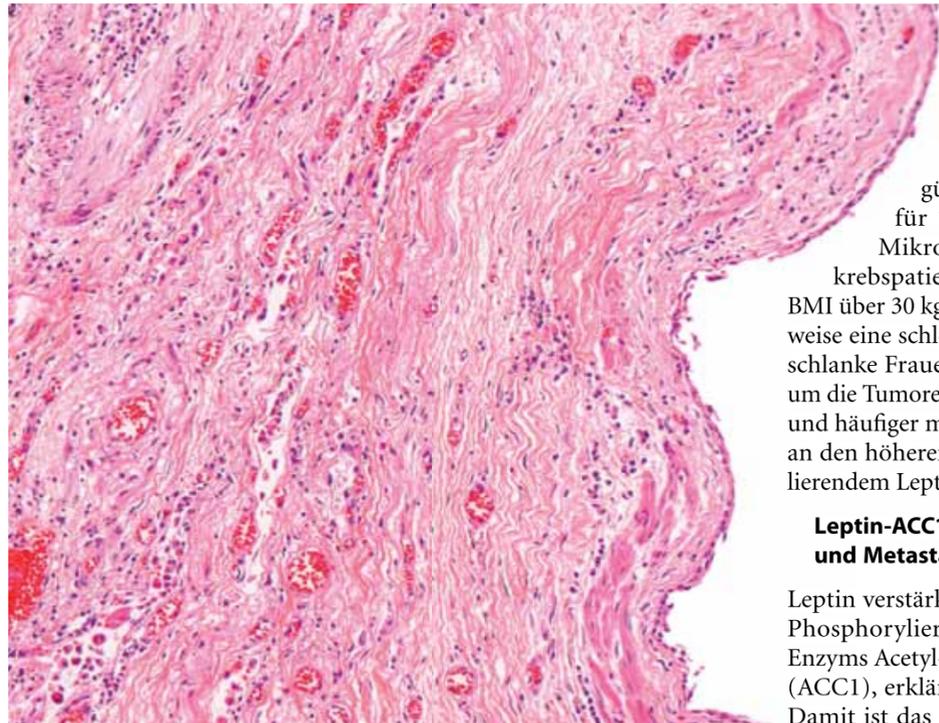
In Lungenbiopsaten von Diabetespatienten fand man eine deutliche Fibrosierung. Die Progression war mit einer zunehmenden Albuminurie assoziiert, erläuterte der Vortragende.

Im Mausmodell gelang es, einen Zusammenhang zwischen Organfibrose und DNA-Schäden herzustellen. Auch in den Leukozyten von Menschen mit Diabetes, die man repräsentativ für die Organe untersucht hatte, fanden sich deutlich mehr Schäden als bei Probanden.

Jeder vierte Patient mit Lungenfibrose ist zuckerkrank

Besonders ausgeprägt war der Schaden an den Blutzellen bei Patienten mit fibrosierenden diabetischen Spätschäden. Und deren Ausmaß war wiederum assoziiert mit der Progression von Albuminurie und restriktiver Lungenerkrankung – so schließt sich der Kreis. Besonders hob Dr. Kopf hervor, dass die Blutglukose keinen Einfluss hatte auf diese Progression.

Aus diesen Zusammenhängen lässt sich folgende Hypothese ableiten: Durch die Stoffwechselstörung entstehen reaktive Metabolite (advanced glycation end products, AGE), die zu vermehrten DNA-Schäden bei gleichzeitig reduzierter Reparaturkapazität führen. Es kommt zur Zellseneszenz und einer Fibrose im Endorgan. Durch eine



Die Zunahme von Bindegewebe in der Lunge verringert die Dehnbarkeit des Organs. Forscher haben einen Therapieansatz gefunden, um diesen Prozess aufzuhalten.

Foto: Science Photo Library/Alvin Telser

Behandlung mit phosphoryliertem RAGE (Rezeptor für AGE) kann die DNA-Reparatur verbessert werden. Damit bietet sich ein potenzieller Therapieansatz, um eine Fibrose zur Rückbildung zu bringen, wie es im Tiermodell bereits gelungen ist.

Dr. MAURICIO BERRIEL DIAZ vom Helmholtz-Zentrum in München präsentierte, dass Diabetes unabhängig von Übergewicht und Adipositas einen Risikofaktor für das Auftreten verschiedener Krebsformen darstellt. Nachgewiesen ist dies für Brustkrebs, Darmkrebs sowie Endo-

metrium-, Gallenblasen-, Leber- und Pankreaskarzinome. Etwa 15 % der Krebsfälle im Jahr 2012 konnten in einer großen Metaanalyse direkt dem Diabetes und/oder einem erhöhten BMI zugerechnet werden. Weitere Studien geben Hinweise darauf, dass Krebserkrankungen bei Diabetikern aggressiver verlaufen.

Für das Krebsrisiko von Patienten mit Diabetes spielen eine Rolle:

- Hormone, z.B. Insulin und IGF-1
- Entzündungsmediatoren, darunter TNF- α und IL-6
- Adipokine wie Leptin

■ die gute Versorgung der Neoplasie mit Glukose und Lipiden

Insgesamt schaffen diese Faktoren günstige Bedingungen für Tumoren und ihre Mikroumgebung. Brustkrebspatientinnen mit einem BMI über 30 kg/m² haben beispielsweise eine schlechtere Prognose als schlanke Frauen. Der Grund, warum die Tumoren oft aggressiver sind und häufiger metastasieren, scheint an den höheren Spiegeln an zirkulierendem Leptin zu liegen.

Leptin-ACC1-Achse blockieren und Metastasen vermeiden

Leptin verstärkt die inhibitorische Phosphorylierung des lipogenen Enzyms Acetyl-CoA-Carboxylase-1 (ACC1), erklärte Dr. BERRIEL DIAZ. Damit ist das Enzym weniger aktiv – was an Gewebe aus Brustkrebsmetastasen nachgewiesen wurde. Der Spiegel von Acetyl-CoA steigt. Dies erhöht die gesamte Proteina-cetylierung, was die Umwandlung von Epithelzellen in mesenchymale Stammzellen fördert.

Der Prozess befähigt Krebszellen dazu, aus dem Primärtumor zu migrieren und Metastasen zu bilden. Tatsächlich verstärkt Leptin die Metastasierung von Tumorzelllinien. Die Blockade des Leptinrezeptors macht dies rückgängig. Die Hemmung der Leptin-ACC1-Achse könnte also Metastasen entgegenwirken.

Dr. Angelika Bischoff

Kopf S. 55. Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft (virtuell)

Erwünschte Nebenwirkung

Statine bannen die Krebsgefahr bei Herzinsuffizienz

► Aus der Fachliteratur

HONGKONG. Schon länger ist bekannt, dass Patienten mit Herzinsuffizienz ein erhöhtes Krebsrisiko tragen. Als mögliche Ursachen gelten neben der insuffizienzbedingten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auch systemische Entzündungsprozesse und oxidativer Stress. Doch Abhilfe ist offensichtlich gar nicht so fern: Statine, die ohnehin viele Betroffene täglich einnehmen, wirken protektiv, so das Ergebnis einer retrospektiven Kohortenstudie aus Hongkong.

Dr. QING-WEN REN vom Universitätskrankenhaus Shenzhen und

sein Forscherteam haben die Daten von mehr als 87 000 Männern und Frauen analysiert, der Altersdurchschnitt lag bei 76,5 Jahren. Bei keinem war bis zur Feststellung der Herzinsuffizienz eine Krebserkrankung aufgetreten. 36 176 Personen hatten innerhalb des ersten Jahres nach der Insuffizienzdiagnose mindestens 90 Tage hintereinander Statine (z.B. Simvastatin) eingenommen, der größere Teil nur für kürzere Zeit oder gar nicht (n = 50 926).

Während der Beobachtungszeit von rund vier Jahren erhielt jeder achte Patient (12,7 %) eine Krebsdiagnose. Allerdings verteilte sich das Risiko unterschiedlich: Für die Statingruppe ergab sich gegenüber den Abstinenzlern ein um 16 % niedrigeres Erkrankungsrisiko. Bei näherer Betrachtung sank dieses umso mehr, je länger die Medika-

tion genommen worden war. Noch eklatanter wirkte sich der schützende Effekt der Statine auf die krebbsbedingte Zehn-Jahres-Mortalität aus, die in der Statingruppe 26 % niedriger war; auch sie verhielt sich umgekehrt proportional zur Dauer der Lipidsenkung.

Viele mögliche Gründe für den Effekt

Auf welche Weise Statine einer Onkogenese entgegenwirken, ist noch ungeklärt, bemerken die Wissenschaftler. Neben antientzündlichen, antioxidativen und immunmodulierenden Eigenschaften mag auch die Hemmung von Stoffwechselwegen, die für das Tumorwachstum essenziell sind, eine Rolle spielen, schreiben sie. SM

Ren QW et al. Eur Heart J 2021; doi: 10.1093/eurheartj/ehab325

Die Leber profitiert

Statine und ASS schützen vor Lebertumoren

► Kongressbericht

WIESBADEN. „Statine sind gut für die Leber“, erklärte Professor Dr. HEINER WEDEMEYER, Medizinische Hochschule Hannover. Das hätten zahlreiche Studien belegt. Südkoreanische Forscher haben das Thema erneut aufgegriffen und den Einfluss von Statinen bei Patienten mit chronischer Hepatitis B untersucht. 713 der 7713 Patienten in der Kohorte hatten über mindestens 28 Tage Statine bekommen. Die Einnahme war mit einem signifikant niedrigeren Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) assoziiert.

Das Gleiche gilt laut dem Referenten für ASS. In einer populationsbasierten Studie aus Schweden konnte man zeigen, dass eine Einnahme bei chronischen Leberer-

krankungen das HCC-Risiko drastisch reduziert. Während einer median 7,9 Jahre langen Nachbeobachtungszeit war bei insgesamt 4 % der Patienten mit dokumentierter ASS-Gabe ein HCC aufgetreten. Ohne Plättchenhemmung wurde die Diagnose bei 8,3 % gestellt. Das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöhte sich nicht.

Prof. Wedemeyers Fazit: „Statine und ASS – und das gilt im Übrigen auch für Metformin – können in jedem Fall bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung weiter gegeben werden.“ Es sei aber noch nicht so weit, dass sie bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen regelhaft zur Chemoprävention eines HCC eingesetzt werden sollten. kas

Wedemeyer H. 11. Hepatologie-Update-Seminar (virtuell)

Zehn-Jahres-Mortalität um ein Viertel niedriger

NEU bei Fulvestrant HEXAL®

Tschüss
Kühlschrank!



Komplett **bei Raumtemperatur** lagerfähig.

In der Apotheke – beim Patienten – beim Arzt

Fulvestrant HEXAL® 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Wirkstoff: Fulvestrant. **Zusammensetzung:** 1 Fertigspritze enth. 250 mg Fulvestrant in 5 ml Lsg. Sonstige Bestandteile: Ethanol 96 %, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, natives Rizinusöl. **Anwendungsgeb.:** Als Monother. z. Behandl. v. Östrogenrezeptor-pos., lokal fortgeschr. od. metast. Mammakarz. b. postmenopausalen Frauen, d. keine vorhergeh. endokrine Ther. erhalt. haben od. m. Rezidiv währ. od. nach adjuvanter Antiöstrogen-Ther. od. b. Progression d. Erkrank. unter Antiöstrogen-Ther. In Komb. m. Palbociclib z. Behandl. des Hormonrezeptor-pos., HER2-negat., lokal fortgeschr. od. metast. Mammakarz. b. Frauen, d. eine vorhergeh. endokrine Ther. erhalt. haben. B. prä- od. perimenopausalen Frauen sollte d. Komb.-ther. m. Palbociclib m. einem LHRH-Agonisten komb. werden. **Gegenanz.:** Überempf. geg. Inhaltsst., Schwangersch., Stillz., schwere Einschränkung. d. Leberfunkt. **Nebenwirk.:** Monother.: Infekt. d. Harntrakts, Thrombozytop., Überempf.-reakt., Anorexie, anaphylakt. Reakt., Kopfschm., Hitzewall., venöse Thromboembolien, Übelk., Erbr., Durchfall, erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, ALP), erhöhte Bilirubinwerte, Leberversagen, Hepatitis, erhöhte Gamma-GT-Werte, Hautausschlag, Gelenk- u. muskuloskeletale Schmerzen, Rückenschm., vagin. Blut., vagin. Candidose, Leukorrhö, Asthenie, Reakt. an d. Inj.-stelle, periph. Neuropathie, Ischialgie, Blut. an d. Inj.-stelle, Hämatome an d. Inj.-stelle, Neuralgie. Kombither.: Infekt., Neutrop., Leukop., Anämie, Thrombozytop., febr. Neutrop., vermind. Appetit, Dysgeusie, verstärkte Tränensekret., verschwom. Sehen, trockene Augen, Epistaxis, Übelk., Stomatitis, Diarrhö, Erbr., Alopezie, Hautausschlag, trockene Haut, Fatigue, Pyrexie, Asthenie, AST-Wert/ALT-Wert erhöht. **Warnhinw.:** Enth. 12 Vol.-% Alkohol, Benzylalkohol u. Benzylbenzoat. Weit. Einzelh. u. Hinw. s. Fach- u. Gebrauchsinfo. Verschreibungspflichtig. **Mat.-Nr.:** 3/51013634 **Stand:** Dezember 2020. Hexal AG, 83607 Holzkirchen, www.hexal-onkologie.de

Herr der Pillen

„Keine Verordnung ohne Kenntnis der Gesamtmedikation“

► Kongressbericht

127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (virtuell)

WIESBADEN. Bei der Kombination von fünf Wirkstoffen gibt es zehn mögliche Arzneimittelinteraktionen, bei acht Medikamenten sind es schon 28. Den Durchblick behält da nur, wer systematisch vorgeht und sein Risikomanagement konsequent ausbaut.

Mit der Anzahl gleichzeitig verordneter Medikamente steigt die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Arzneimittelwirkungen deutlich an. Diese Interaktionen gilt es zu kennen und so weit wie möglich zu minimieren, betonte Professor Dr. DANIEL GRANDT vom Klinikum Saarbrücken. Angesichts der Vielzahl an Wirkstoffen und der überbordenden Zahl möglicher Kombinationen geht das nicht ohne adäquates Risikomanagement, machte der Referent klar.

Bei der klinischen Beurteilung unerwünschter Arzneimittelinteraktionen geht es vorrangig um folgende Aspekte:

- Abschwächung oder Verstärkung der therapeutischen Wirkung
 - Verstärkung unerwünschter Effekte
 - Erhöhung des Risikos für bestimmte unerwünschte Wirkungen
- Die Interaktionsrisiken lassen sich in drei Gruppen einteilen:
- Theoretisch denkbar, aber es gibt keine Belege.
 - Einzelfälle sind beschrieben.
 - Es liegt ein dokumentiertes und quantifiziertes Risiko vor.

Und damit wird es schwierig, erläuterte Prof. Grandt: Würde man näm-

Ursachenforschung für Anfänger

Die Gründe für inadäquate Arzneimittelkombinationen sind:

1. mangelnde Sorgfalt bei der Verordnung

- keine Kenntnis der Gesamtmedikation des Patienten
- medikationsrelevante Patientenfaktoren sind unbekannt, z.B. eingeschränkte Nierenfunktion
- fehlende Kenntnis der Risiken der Kombination, insbesondere bei Verordnungen durch mehrere Ärzte

2. inadäquates Risikobewusstsein

3. inadäquates Risikomanagement

lich immer alle Hinweise berücksichtigen, könnte man praktisch kaum mehr behandeln. „Es kann zum sogenannten Alert overkill kommen, zur Praxisuntauglichkeit durch klinisch irrelevante Warnungen.“ In erster Linie finden sich umfassende Warnhinweise aus haftungsrechtlichen Gründen in den Fachinformati-

onen, und über diesen Weg gelangen sie auch in die entsprechenden pharmazeutischen Datenbanken.

Dies wiederum kann zur Folge haben, dass diese elektronische Unterstützung aus praktischer Sicht untauglich wird, so der Experte. Rechtliche Überlegungen der Hersteller seien legitim, für Ärzte gehe es aber in erster Linie um die klinisch relevanten Interaktionen.

Behandlung durch mehrere Ärzte als Risikofaktor

Im Umkehrschluss leitet sich daraus die Schlüsselfrage ab, welche Wechselwirkungsrisiken keinesfalls akzeptiert werden dürfen. Inakzeptabel sind z.B. Effekte mit nachgewiesenem, patientenrelevantem Schaden,

- wenn eine sicherere Behandlungsoption verfügbar ist oder
 - wenn der erwartete Nutzen das Risiko nicht rechtfertigt.
- „Wir müssen also einen Teil der erhöhten Risiken akzeptieren, um Patienten behandeln zu können. Wichtig ist dann aber, sie durch

- Bei mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten vorbehandelten Patienten führt die Medikation mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol im Vergleich zur Gabe von Amoxicillin vermehrt zu plötzlichem Herztod.
- Verglichen mit Amoxicillin war eine Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Gabe mit einem mehr als verdoppelten Risiko für einen plötzlichen Tod assoziiert. Mit eingeschränkter Nierenfunktion steigt das Risiko noch einmal deutlich an.

Interaktionsmanagement mit System

Um Schäden durch Arzneimittelwechselwirkungen zu vermeiden, wird ein systematisches Vorgehen empfohlen:

- Risikoeinschätzung – die Vermeidung von Interaktionsrisiken priorisieren

- Risikomanagement – systematische Interaktionsprüfung der Medikation planen
- elektronische Unterstützung der Interaktionsprüfung anstreben

angemessenes Monitoring zu minimieren“, verdeutlichte der Experte. Bei jeder Überprüfung möglicher Interaktionen müssen Arzneimittel hinsichtlich Dosierung und patientenseitigen Faktoren (z.B. Nierenfunktion und Begleiterkrankungen) „genau angeschaut werden“. Sämtliche Möglichkeiten, eine Gefährdung des Patienten frühzeitig erkennen und nötigenfalls intervenieren zu können, müssen genutzt werden.

Auch eine Behandlung durch mehrere Ärzte kann sich als Risikofaktor entpuppen: „Es reicht nicht, wenn Sie Ihre eigene Therapieverordnung überprüfen. Sie müssen die Gesamtmedikation der Patienten anschauen“, verdeutlichte Prof. Grandt. Dies gilt insbesondere bei älteren, multimorbiden Menschen mit Polypharmazie. Inzwischen arbeiten 21 Fachgesellschaften gemeinsam an einem Leitlinienvorhaben zur Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität. Wie dabei Interaktionen bewertet und mit der

Evidenzlage umgegangen wird, verdeutlichte der Experte anhand eines Beispiels (s. unterer Kasten).

Was bedeutet es konkret, wenn Arzneimittelkombinationen „inadäquat verordnet“ werden? Aus juristischer Sicht würde zum Beispiel ein Befunderhebungsmangel attestiert, wenn die Gesamtmedikation des Patienten unzureichend erfasst wurde.

„Mit den 30 am häufigsten verordneten Mitteln anfangen“

Und die fehlende Kenntnis der Risiken einer Kombination käme einer Verletzung der Sorgfaltspflicht gleich (s. Kasten oben links), erklärte Prof. Grandt. Sein klarer Appell: Niemand darf vermeidbaren Risiken ausgesetzt werden.

Um kritische Arzneimittelkombinationen im Praxisalltag zu vermeiden, gibt es Empfehlungen für ein systematisches, schrittweises Vorgehen (s. rechter Kasten). Der Experte rät, pragmatisch zu starten: „Fangen Sie mit den Interaktionen der 30 von Ihnen am häufigsten verordneten Arzneimittel an.“ Und er forderte nochmals: „Keine Verordnung ohne Kenntnis der Gesamtmedikation.“

Dr. Elisabeth Nolde

Grandt D. 127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (virtuell)

21 Fachgesellschaften arbeiten an der Leitlinie zur Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität

Interaktionen kennen und vermeiden

Prof. Grandt lieferte ein Beispiel aus dem Praxisalltag: Die gleichzeitige Therapie mit Trimethoprim oder Cotrimoxazol und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern soll nicht erfolgen. Grund ist die durch Studien belegte Gefahr einer klinisch relevanten Hyperkaliämie und des erhöhten Risikos für plötzlichen Herztod:

- Die Kombination von Trimethoprim und ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten war mit einem siebenfach höheren Risiko notfallmäßiger Krankenhausaufnahmen wegen Hyperkaliämie verbunden.

Süße Drinks mit bitteren Folgen

Limo, Eistee und Saft begünstigen Darmkrebs

► Aus der Fachliteratur

BOSTON. Frauen, die mehrmals am Tag zu gezuckerten Getränken greifen, weisen ein erhöhtes Risiko auf, bereits in jungen Jahren an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, schreiben Dr. JINHEE HUR

vom Department of Nutrition der Harvard T. H. Chan School of Public Health in Boston und Kollegen. Unter den Begriff „gezuckerte Getränke“ fallen z.B. Softdrinks, Eistee, Fruchtsaftgetränke oder Energydrinks.

Die Forscher hatten die Daten von mehr als 95 000 Krankenschwestern ausgewertet, die im Rahmen der Nurses' Health Study II über einen Zeitraum von 24 Jahren hinweg regelmäßig zu ihrem Ess-

und Trinkverhalten befragt wurden. Rund die Hälfte der Teilnehmerinnen gab darüber hinaus über ihre Trinkgewohnheiten im Jugendalter Auskunft.

Jedes Glas steigert das Risiko um 16 %

109 Frauen entwickelten noch vor dem 50. Lebensjahr ein kolorektales Karzinom. Konsumierten die Teilnehmerinnen im Erwachsenenalter zwei oder mehr Gläser gezuckerter

Getränke am Tag (Portionsgröße: 240 ml), lag ihr Krebsrisiko im Vergleich zu denen, die weniger als ein Glas pro Woche zu sich nahmen, mehr als doppelt so hoch. Jede zusätzlich getrunken Portion am Tag erhöhte das Risiko um 16 %. Für Süßgetränkekonsum im Alter zwischen 13 und 18 Jahren waren die Auswirkungen noch deutlicher: Die Wahrscheinlichkeit einer späteren Krebserkrankung stieg mit jedem Glas sogar um 32 %.

Doch die Gefahr ließ sich aktiv senken. Ersetzten die erwachsenen Teilnehmerinnen Eistee, Limo und Co. durch Kaffee, Milch oder mit Süßstoff gesüßten Getränke, verringerte sich das Risiko pro täglich eingetauschter Portion um bis zu 36 %. Wie die Wissenschaftler schreiben, hatte Vollmilch den größten Effekt, vor fettreduzierter Milch und Kaffee.

smt

Hur J et al. Gut 2021; doi: 10.1136/gutjnl-2020-323450

Kaffee und Milch können die Gefahr senken

„Der Wunsch zu sterben ist nichts Pathologisches“

Offenheit des Patienten als Vertrauensbeweis und als Privileg betrachten

► Aus der Fachliteratur

HORN. Die Todessehnsucht eines schwer Kranken ist keinesfalls zwingend mit Suizidalität oder dem Wunsch nach assistiertem Suizid verbunden. Durch eine gute Kommunikation und eine sorgfältige Symptomkontrolle lässt sich das Leid des Betroffenen deutlich lindern.

Offen und klar ausgesprochen werden Sterbewünsche eher selten, schreiben Dr. DIETMAR WEIXLER vom Landesklinikum Horn-Allentsteig in Österreich und Kollegen. Wenn die Patienten darüber reden, dann am ehesten mit ihnen nahestehenden Personen. Gründe, sterben zu wollen, gibt es viele:

- körperliche Symptome (Schmerzen, Erstickungsgefühl, chronische Übelkeit, Inkontinenz, übelriechende Wunden)
- psychischer Distress (Angst, Traurigkeit und Depression, die Furcht, auf Pflege oder lebenserhaltende Maschinen angewiesen zu sein)
- soziale Aspekte (die Sorge, andere zu belasten, Einsamkeit und Isolation, finanzielle Nöte, die Furcht, vom Partner oder der Familie aufgrund der Erkrankung verlassen zu werden)
- existenzielles Leiden (Verlust des Lebenssinns)

In solchen belastenden Lebenssituationen ist der Wunsch zu sterben nichts Pathologisches, sondern ein normales Phänomen, stellen die Palliativmediziner klar. Häufig sind Sterbewünsche partiell, dynamisch und ambivalent („Ich möchte leben, und ich möchte sterben“). Zudem variieren sie in ihrer Konkretheit.

Aktiv zuhören und nach den Gründen fragen

Spricht der Kranke mit dem Arzt über seinen Sterbewunsch, ist das als Vertrauensbeweis und als Privileg zu verstehen. Der sollte dem Patienten und seinen Angehörigen versichern, dass dieses Verlangen nach dem Tod in bestimmten Situationen etwas Normales ist und keinesfalls moralisch anstößig. Wichtig ist, nach den Gründen und Absichten zu fragen, aktiv und nicht wertend zuzuhören und die individuellen Erfahrungen des Patienten zu respektieren.

Das Behandlungsteam kann eine Menge für das Wohlergehen dieser Patienten tun:

- belastende Symptome erfassen und angemessen behandeln

Bis zur Bewusstlosigkeit

Unter palliativer Sedierungstherapie versteht man den überwachten Einsatz von Medikamenten mit dem Ziel einer verminderten oder aufgehobenen Bewusstseinslage, also bis hin zur Bewusstlosigkeit. Diese Dämpfung soll die Symptomlast in einer ansonsten therapierefraktären Situation für Patienten, ihre Angehörigen und die Mitarbeiter in einer ethisch akzeptablen Weise reduzieren. In Europa sterben etwa 3–18 % der Menschen unter Sedierung.

- Spannungen und Schwierigkeiten in den Beziehungen des Sterbewilligen erkennen und klären
 - psychoexistenzielle Belastungen (Angststörungen, Depressionen, Schuldgefühle, Trauer) erfassen und beseitigen
 - religiöse, spirituelle und philosophische Ansichten nachvollziehen
- Darüber hinaus sind alle Maßnahmen hilfreich, die das Sicherheitsgefühl und das Kontrollvermögen

des Betroffenen wiederherstellen. Das kann etwa eine selbst steuerbare Schmerzpumpe sein oder das Berücksichtigen der persönlichen Vorlieben und des Tagesrhythmus des Patienten. Auch den Aufenthalt

Palliative Sedierung als Ultima Ratio der Symptomkontrolle

in einer spezialisierten Einrichtung wie einer Palliativstation oder einem Hospiz erleben Menschen in diesen Grenzsituationen oft als Zugewinn an Sicherheit.

Die Möglichkeit einer palliativen Sedierungstherapie (s. Kasten) als letzte Option zur Symptomkontrolle sollte nach Ansicht der Autoren äußerst kritisch gesehen werden. Als allgemein akzeptiert gilt sie, wenn sich Atemnot, Schmerzen oder Delir

als therapierefraktär erwiesen haben. Ob psychoexistenzielles Leid – z.B. tiefe Hoffnungslosigkeit, Todesangst und antizipierte Agonie – eine medizinische Indikation darstellt, wird unter Experten kontrovers diskutiert. Die meisten Leitlinien sehen im existenziellen Leiden ohne schwere körperliche Symptome keine Indikation für eine derartige Sedierung. AW

Weixler D et al. internistische praxis 2021; 64: 149-158



JANSSEN ONKOLOGIE
GEMEINSAM GEGEN KREBS.

Seit über **30 Jahren** engagieren wir uns in der onkologischen Forschung.

Ca. **45.000 Krebspatient:innen** erhielten 2020 einen von uns entwickelten Wirkstoff.

In den letzten 10 Jahren haben wir für **sechs neue Arzneimittel** in der Onkologie eine Zulassung erhalten.

Zwischen 2019 und 2023 haben wir für **37 Krebsmedikamente** eine neue oder erweiterte Zulassung geplant.


daratumumab


(apalutamid) tablets


(ibrutinib)


abiraterone acetate

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
Telefon: +49 2137 955 0
E-Mail: jancil@its.jnj.com
www.janssen.com/germany



janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Gallengangskarzinome: Heterogene Gruppe maligner biliärer Tumoren

CME-zertifizierte Fortbildung in Kooperation mit JOURNAL ONKOLOGIE

► T. O. Götz, Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest, Frankfurt am Main.

FRANKFURT/MAIN. Maligne biliäre Tumoren sind mit weniger als 1 % aller malignen Tumoren eine seltene Tumor-entität. Auch die Nomenklatur ist vielfach uneinheitlich. Gallengangskarzinome oder sog. Cholangiokarzinome (CCA) weisen meistens eine cholangiozytotypische Differenzierung auf (1). Bereits seitens der anatomischen Lageverteilung handelt es sich um eine heterogene Gruppe, die aber häufig als eine Entität betrachtet und auch im Rahmen von Studientherapien uniform innerhalb ein und derselben Studie behandelt werden. Je nach anatomischer Lokalisation des Primärtumors werden intrahepatische (iCCA) von extrahepatischen (eCCA) CCA und Gallenblasenkarzinomen unterschieden. Das eCCA lässt sich nochmals weiter aufteilen in perihiläre (Klatskin) Gallengangskarzinome und das distale Cholangiokarzinom. Diese Unterscheidung ist sowohl diagnostisch als auch operativ technisch relevant.

Es bestehen große geografische Variationen in der Inzidenz von Cholangiokarzinomen. **Karzinome der intrahepatischen Gallengänge** sind in der westlichen Welt vergleichsweise selten (Inzidenz von 0,3–3,5/100 000). In Ländern mit häufigen Trematoden-Infektionen der Leber zeigt sich eine wesentlich höhere Inzidenz, z.B. in Nordost-Thailand (90/100 000) (2). Beim **eCCA** sind die regionalen Unterschiede geringer, die Inzidenz liegt zwischen 0,5 (Großbritannien) und 1,1 (Manitoba, Kanada) pro 100 000. In westlichen Ländern zeigt sich in den letzten Jahrzehnten eine zunehmende Inzidenz der iCCA, bei abnehmender Inzidenz der eCCA, während sie im asiatischen Raum kaum verändert erscheint.

Gallenblasenkarzinome sind in Westeuropa und den USA ebenfalls selten mit einer Inzidenz von 1,6–2/100 000, jedoch in Chile, Indien und v.a. auch Osteuropa deutlich häufiger mit Inzidenzen bis zu 35/100 000. Frauen sind ca. 4-fach häufiger betroffen als Männer. Gemäß Autopsiestudien sind Karzinome der Gallenblase sogar die häufigsten biliären Tumoren und die 5.–6.-häufigsten Tumoren des Gastrointestinaltrakts (3).

Unter <http://krebdaten.de>, Zentrum für Krebsregisterdaten (Herausgeber: Robert Koch-Institut) lassen sich die Inzidenz-, Prävalenz- und Mortalitätsdaten für die entsprechenden Krebsdaten in der Bundesrepublik Deutschland von 1999 bis zum (neuesten) Stand 2016 abfragen. Im Jahr 2016 wurden knapp 5 300 Menschen (C23–C24) mit einem Anteil von etwa 68 % extrahepatischen Gallengangskarzinomen (davon ca. 11 % perihiläre Karzinome) und einem Anteil von ca. 32 % Gallenblasenkarzinomen diagnostiziert. Hinzu kommen dann nochmals ca. 2 000 Patienten mit einem iCCA, die aufgrund der ICD-Kodierung als primäre maligne Lebertumoren erfasst werden, da das System nur die Dia-

gnosen C23–C24, Gallenblase und extrahepatische Gallenwege erfasst. Die Gesamtinzidenz in Deutschland dürfte damit bei > 7 000 Neuerkrankungen/Jahr liegen.

Risikofaktoren

Die **primäre sklerosierende Cholangitis (PSC)** stellt gerade in den westlichen Ländern ein erhebliches Risiko für die Entwicklung intra- und extrahepatischer Gallengangs- sowie Gallenblasenkarzinome dar (4). **Leberzirrhose, chronische Hepatitiden**, sowohl **Hepatitis-C-** als auch **Hepatitis-B-Infektionen, Alkoholkonsum, Adipositas** und **Diabetes** sind weitere relevante Risikofaktoren für die Entwicklung eines v.a. intrahepatischen Gallengangskarzinoms (2, 5–7). Weitere bekannte Risikofaktoren sind eine **Gallensteinerkrankung** und **Choledochuszysten** (8).

Beim Gallenblasenkarzinom zeigen Geschlechtsunterschiede weltweit ein deutliches Übergewicht von Frauen gegenüber Männern, insbesondere in Nordindien, Pakistan und bei weiblichen Indigenen Amerikas (9). Frauen sind 2–6x häufiger betroffen als Männer (10). Der Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone wird dadurch bestärkt, dass Gallenblasenkrebs mit Parität und einer größeren Anzahl von Schwangerschaften assoziiert ist. Die Rolle der Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptorexpression bei Gallenblasenkrebs unterscheidet sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen. Allerdings ist die Koexpression beider Rezeptoren bei Frauen mit Gallenblasenkrebs im Vergleich zu Männern erhöht, was ein potenzielles Ziel für die Behandlung darstellen könnte (11). Mapuche-Indianer aus Valdivia, Chile, Südamerika, weisen die höchste Rate an Gallenblasenkrebs auf: 12,3/100 000 für Männer und 27,3/100 000 für Frauen (12). Der wesentliche Risikofaktor für die Entstehung von Gallenblasenkarzinomen sind jedoch Gallensteine. Mehr als drei Viertel

aller Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom weisen gleichzeitig eine Steinerkrankung der Gallenblase auf.

Mehr als zwei Drittel der Gallenblasenkarzinome sind präoperativ nicht bekannt (13) und werden erst postoperativ vom Pathologen entdeckt. Die sog. **einfache Cholezystektomie** erfolgt unter der Annahme eines benignen Leidens, wie Gallenblasenpolyp, Gallenstein und oder Cholezystitis (14–16). Es handelt sich hierbei um postoperative Zufallsbefunde, sog. okkulte oder inzidentelle Gallenblasenkarzinome. Gallenblasenkarzinome treten in 0,2–3 % aller Cholezystektomien auf (17, 18). Inzidentelle Gallenblasenkarzinome zeichnen sich zumeist durch ein niedrigeres histologisches Stadium und somit eine bessere Prognose aus. Bei den meisten Patienten mit Langzeitüberleben waren die inzidentellen Gallenblasenkarzinome auf die Mukosa oder Muskularis beschränkt (19).

Höheres Alter, Adipositas und Gallenblasenpolypen stellen weitere Risikofaktoren für das Gallenblasenkarzinom dar (20, 21). Als Risikofaktoren für einen neoplastischen Polypen zeigten sich das gleichzeitige Vorhandensein einer Cholelithiasis und die Polypengröße: Polypen mit ≥ 10 mm weisen ein 24-fach erhöhtes Risiko für eine Malignität auf (22).

Seltener beschriebene Risikofaktoren für ein Gallenblasenkarzinom sind chronische Entzündungen, bedingt durch *Salmonella typhi* bzw. *paratyphi* oder *Helicobacter bilis* (23).

Die **Porzellangallenblase** wird in der Literatur immer noch als Risikofaktor für die Entstehung eines Gallenblasenkarzinoms beschrieben. Gemäß der Literatur wird die Entartungsrate bei einer Porzellangallenblase bis 62 % angegeben, wengleich aktuelle Serien geringere Raten angeben. Auch die stippchenartige, multiple partielle Kalzifizierung der Gallenblasenwand ist mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden. Hier ist eine prophylaktische Cholezystektomie weiterhin unverändert anzuraten. Neuere Studien bezüglich Porzellangallenblasen aus westlichen Ländern liefern niedrigere Entartungsraten, aber können auch nur mit sehr kleinen Fallzahlen dienen, sodass die Prozentangaben hier nicht als repräsentativ angesehen werden können (3, 24–27). Asymptomatische Patienten mit einer Porzellangallenblase sollten gemäß S3-Leitlinie cholezystektomiert werden (28). Weitere

Faktoren, die auf die gleiche Problematik abzielen, stellen die Indikation, bei asymptomatischen Patienten mit Gallenblasensteinen > 3 cm Durchmesser eine Cholezystektomie zu erwägen. Gallensteine ab einer Größe > 3 cm werden in der Literatur immer noch als Risikofaktoren in der Entstehung des Gallenblasenkarzinoms beschrieben. Gemäß der Literatur verzehnfacht sich das Risiko bei Steinen ab einer Größe von 3 cm (29). Gemäß S3-Leitlinie sollte bei Gallensteinerkrankungen bei Patienten mit Cholezystolithiasis und Gallenblasenpolypen ≥ 1 cm unabhängig von der Symptomatik cholezystektomiert werden. Bei Polypen < 1 cm, die nicht operiert werden, empfehlen sich sonographische Verlaufskontrollen; zunächst nach sechs Monaten, dann jährlich, wenn keine Größenzunahme vorliegt, über fünf Jahre (28).

Risikofaktoren für neoplastische Polypen bleiben hierbei zu berücksichtigen: Alter > 50 Jahre, bekannte PSC, Zugehörigkeit zu einer indigenen Population oder Vorhandensein eines sessilen Polypen.

Gallenblasenpolypen bei Patienten mit einer PSC z.B. sollten regelmäßig durch Sonographie überwacht werden. In allen Fällen sollte hierbei die Indikation zur Gallenblasenentfernung diskutiert werden, bei Polypen über 8 mm oder Größenprogredienz sollte aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos die Cholezystektomie erfolgen.

Diagnostik und Einteilung

Ähnlich wie bei anderen Tumorentitäten sollte vor einer tumorspezifischen Therapie die Diagnose histologisch oder zumindest zytologisch gesichert werden.

Indirekte rein auf der bildgebenden Diagnostik beruhende Therapien, wie z.B. bei dem zumeist in der Leberzirrhose wachsenden Leberzellkarzinom (HCC), fehlen beim iCCA und machen

somit die histologische Sicherung der intrahepatischen Cholangiokarzinome grundsätzlich erforderlich. Bei extrahepatischem Gallenwegskarzinom kann die Sicherung eines invasiven Karzinoms in Abgrenzung von entzündlich bedingten

Veränderungen und prämaligen Läsionen schwierig sein. Auch die Sensitivität histologischer und zytologischer Verfahren in der Erkennung der extrahepatischen Gallenwegskarzinome ist begrenzt und beträgt nur ca. 60–70 % (30, 31). Somit kann auf eine präoperative biopsische Sicherung häufig verzichtet werden, da auch eine (falsch)

negative Zytologie bei klarem bildgebenden Verdacht eine operative Abklärung unumgänglich macht.

Vor Einleitung einer palliativen Therapie soll eine histologische Sicherung durchgeführt werden. Das gewonnene Material sollte nicht nur dem Nachweis der Karzinomerkrankung dienen. Ferner sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen, z.B. molekularpathologisches Profiling und ggf. die Option des Einschlusses in eine Studie erwogen werden.

Die Einteilung der Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase soll wie bereits beschrieben zunächst einmal nach der anatomischen Lokalisation, intrahepatisch, extrahepatisch, hierbei perihilar oder distale Gallenwege, sowie der Gallenblase erfolgen.

Intrahepatische Karzinome der Gallenwege haben ihren Ausgang von den intrahepatischen Gallenwegen proximal des D. hepaticus dexter bzw. sinister, es kann hier nochmals die **Untergliederung in „small duct“ und „large duct“** erfolgen, wobei der large duct Typ mit den Karzinomen der extrahepatischen Gallengänge vergleichbar ist (32).

Die Unterscheidung ist nicht zuletzt von prognostischer und zunehmend auch prädiktiver Bedeutung, da beide Typen sich ätiologisch, molekular, histologisch, bildgebend und nicht zuletzt auch klinisch unterscheiden (33–35).

Der **small duct Typ** ist häufig assoziiert mit einer chronischen Hepatitis B/C, nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) und anderen chronischen Lebererkrankungen, z.B. Zirrhose. Prämaligne Läsionen sind hierbei nicht bekannt. Makroskopisch zeigt sich der Tumor häufig primär knotenbildend („**mass forming**“). Histologisch ist der Tumor zellreicher, zeigt weniger Stroma, kein Muzin und ist kohärenter wachsend. Molekulargenetisch zeigen sich FGFR2-Translokationen/ Fusionen, IDH1/2-Mutationen sowie Veränderungen in BAP1, p53, KRAS, ARID1A. Medikamentös adressierbar wären hierbei die IDH1/2-Mutationen; FGFR2-Translokationen/ Fusionen, aber auch NTRK- oder BRAF-Mutationen sowie Tumoren mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-high-Tumoren).

Der **large duct Typ** ist häufig assoziiert mit PSC, biliärer Wurmerkrankung wie *Clonorchis sinensis* oder *Oophistos viverrini*. **Prämaligne Läsionen** sind hierbei biliäre intraepitheliale Neoplasien (BilIN), intraduktale papilläre Neoplasien der Gallenwege (IPNB) und muzinözytische Neoplasien (MCN). Makroskopisch zeigt sich der Tumor häufig primär periduktal infiltrierend. Histologisch ist der Tumor im Vergleich zum small duct Typ insgesamt ärmer an Tumorzellen, reicher an Stroma und Muzin und weist ein eher verstreutes Wachs- ► Seite 38

Fragen zu dieser Fortbildung finden Sie auf Seite 40



**WENN
IHRE PATIENTIN
MIT FORTGESCHRITTENEM
OVARIALKARZINOM
AUF DIE PLATIN-BASIERTE
CHEMOTHERAPIE
ANSpricht**

**DANN
IST ZEJULA
IHRE THERAPIEOPTION**

**JETZT ZUGELASSEN
ALS 1L-ERHALTUNGS-
THERAPIE¹**

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



Mehr Informationen unter
www.zejula.de

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

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

ZeJula 100 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Niraparib (als Tosilat 1 H₂O) **Zusammensetzung:** Magnesiumstearat, Lactose-H₂O, Titandioxid, Gelatine, Brillantblau FCF, Erythrosin, Tartrazin, Schellack, Propylenglycol, KOH, Eisen(II,III)-oxid, NaOH, Povidon. **Anwendungsgebiete:** ZeJula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben. ZeJula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. Niraparib oder einen d. sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft, Stillen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt., Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Appetit vermindert, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Palpitationen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Ermüdung, Asthenie; *Häufig:* Bronchitis, Konjunktivitis, Leukopenie, Hypokaliämie, Angst, Depression, Geschmacksstörung, Tachykardie, Epistaxis, Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis, Photosensitivität, Ausschlag, Myalgie, Ödem peripher, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt, Überempfindlichkeit; *Gelegentlich:* Panzytopenie, febrile Neutropenie, Pneumonitis, Verwirrheitszustand. *Selten:* Hypertensive Krise, Posteriore Reversibles Enzephalopathie-Syndrom. **Warnhinweise:** Enthält Lactose und Tartrazin (E 102). Verschreibungspflichtig. **Stand:** Oktober 2020. **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München. <http://www.glaxosmithkline.de>**

Weitere Informationen über das Arzneimittel:

Dosierung und Art der Anwendung: Dosierung: Bei Erstlinienpatientinnen: Die empfohlene Anfangsdosis von ZeJula ist 200 mg (zwei 100-mg-Kapseln), einmal täglich. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥ 77 kg und Thrombozytenausgangswerten $\geq 150.000/\mu\text{L}$ beträgt die empfohlene Anfangsdosis von ZeJula jedoch 300 mg (drei 100-mg-Kapseln), einmal täglich. Bei Rezidivpatientinnen: Die Anfangsdosis beträgt 300 mg pro Tag. Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von weniger als 58 kg kann eine Anfangsdosis von 200 mg erwogen werden. Patientinnen sollten aufgefordert werden ihre Dosis jeden Tag zur etwa gleichen Tageszeit einzunehmen. Die Einnahme unmittelbar vor dem Schlafengehen kann helfen, Übelkeit zu vermeiden. Es wird empfohlen die Behandlung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten von nicht tolerierbaren Toxizitäten fortzuführen. **Dosisreduktionen:** können auf Grundlage von Nebenwirkungen vorgenommen werden.

Weitere Warnhinweise laut Fachinformation: Nicht untersucht und deshalb nicht empfohlen bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion, bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz und für Patientinnen mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der ECOG-Klassifikation. **Hämatologische Nebenwirkungen:** Während des ersten

Monats der Behandlung wird ein einmal wöchentliches vollständiges Blutbild empfohlen, gefolgt von monatl. Kontrollen über die folgenden 10 Monate, danach in regelmäßigen Abständen. Wenn schwere und anhaltende hämatologische Toxizitäten auftreten, die sich nicht innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung zurückbilden, sollte die Behandlung mit ZeJula beendet werden.

Antikoagulantien und Arzneimittel, die die Thrombozytenzahl vermindern, sollen mit Vorsicht eingesetzt werden. **MDS/AML:** bei Diagnose sollte die Therapie mit ZeJula abgebrochen werden. **Hypertonie:** sollte medikamentös behandelt werden, bei nicht ausreichender Kontrolle sollte die Behandlung mit ZeJula beendet werden. Wöchentliche Kontrollen des Blutdrucks für die ersten zwei Monate, gegebenenfalls auch durch Patientin. **Schwangerschaft:** ZeJula sollte während einer Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Das gilt auch für Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit ZeJula und für 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis keine sichere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden möchten. Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Weitere Informationen siehe Fachinformation.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de zu melden.

Abkürzungen

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR, Hazard Ratio; HRd, homologe Rekombination defizient; KI, Konfidenzintervall; PARP, Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase; PFS, progressionsfreies Überleben.

Literatur

1. ZEJULA Fachinformation, Stand Oktober 2020.
2. Olaparib Fachinformation, Stand Februar 2021.
3. Rucaparib Fachinformation, Stand Januar 2021.
4. González-Martin, A. et al., *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 25, 2019, pp. 2391-2402.

Copyright © 2021 GlaxoSmithKline Unternehmensgruppe.

ZeJula ist eine eingetragene Marke der GlaxoSmithKline Unternehmensgruppe. www.zejula.de
PM-DE-NRP-ADV7-210001 (06-2021)



► Fortsetzung von Seite 36

tum auf. Molekulargenetisch kommen häufig Veränderungen in KRAS, p53, ARID1B oder SMAD4 vor. Als mögliche adressierbare molekulargenetische Veränderungen zeigen sich BRCA1/2-Mutationen, HER2-Amplifikationen und evtl. MSI-high – dies alles kommt aber insgesamt selten vor.

Gerade im unteren Hauptgallengang treten häufiger BRCA1/2- und PIK3CA-Mutationen und eine hohe Immuncheckpoint-Aktivität (34) auf, was auf die molekulare Ähnlichkeit des large duct mit dem eCCA hinweist.

Lokale Therapieverfahren und adjuvante/neoadjuvante Therapie

Die **derzeit einzige kurative Behandlung** des lokalen und lokal fortgeschrittenen, aber nicht fernmetastasierten Gallengangs- und Gallenblasenkarzinoms ermöglicht die radikale Chirurgie. Eine Herausforderung sind hierbei die anatomischen Gegebenheiten, Lymphknotenmetastasen, Gefäßinfiltration und multifokale Läsionen. Entscheidend ist das Erreichen einer R0-Situation sowie das verbleibende Leberrestgewebe. Dadurch, dass es sich um eine zumeist nicht-zirrhotische Leber handelt, sind ausgedehnte Resektionen möglich und zumeist auch erforderlich, im Speziellen bei perihilären Tumoren (36–45).

Der **postoperative Stellenwert einer adjuvanten Therapie ist derzeit immer noch nicht klar** definiert, worauf weiter unten im Text eingegangen wird.

Bei initial irresektabelm oder sog. **borderline resektabelm iCCA** kann nach einer Downsizing-Therapie eine Resektion erwogen werden (46), hierzu bedarf es aber Studien, wie z.B. der deutschen Phase-3-Studie GAIN (47). Diese von der DFG geförderte Studie rekrutiert derzeit in Deutschland und schließt Patienten mit resektablen und borderline resektablen Gallengangs- sowie Gallenblasenkarzinomen ein. Es erfolgt die Randomisierung in drei neoadjuvante Zyklen Gemcitabin/Cisplatin gefolgt von Chirurgie und drei adjuvanten Zyklen Gemcitabin/Cisplatin vs. reine Chirurgie +/- adjuvante Therapie.

Auch Zufallsbefunde von Gallenblasenkarzinomen können hier eingeschlossen werden. Generell wird, wie oben bereits beschrieben, das Gallenblasenkarzinom **in mehr als zwei Drittel der Fälle als postoperativer Zufallsbefund** nach initial aus benignen Gründen geplanter Cholezystektomie diagnostiziert. Ab einem Stadium T1b, also einer über die Mukosa in die Muskularis infiltrierenden Erkrankung der Gallenblase, ist eine **zusätzliche Leberresektion mit systematischer Lymphadenektomie** indiziert. Dies sollte auch zumeist möglich sein, da sich die Patienten initial für eine simple Cholezystektomie qualifiziert hatten. Sowohl die Gallenblasenbettektomie (Wedge-Resektion) als auch die Segmentresektion IVb und V sind ein onkologisch akzeptables Verfahren, vorausgesetzt, es wird eine R0-Resektion durchgeführt.

Gemäß aktueller S3-Leitlinie soll eine **Lebertransplantation** für das iCCA außerhalb von Studien

nicht erfolgen. Bei irresektabelm, nicht metastasiertem perihilären CCA (pCCA), welches die Mayo-Kriterien (nicht resektables pCCA oder pCCA in PSC-Zirrhose, Tumor-Durchmesser < 3 cm, keine Lymphknoten(LK)-Metastasen (obligate chirurgische Exploration), keine extrahepatische Tumormanifestation, histologisch/zytologisch bestätigtes pCCA oder CA19-9 > 1 000 kU/L mit Vorliegen radiologischer Zeichen einer malignen Stenose) erfüllt, kann eine Lebertransplantation **unter Studienbedingungen** erwogen werden. Die Rolle der neoadjuvanten Therapie ist aber hier bislang auch nicht geklärt. Das Mayo-Protokoll aus der gleichnamigen Klinik in Rochester, USA, (48) hat das neoadjuvante gleichlautende Protokoll entwickelt, eine Kombination aus Radiatio (45 Gy external beam radiation mit ggf. intraluminaler Brachytherapie) und 5-Fluorouracil(5-FU)-haltiger Chemotherapie (5-FU über drei Wochen gefolgt von Capecitabin). LK-Metastasen stellen hierbei eine absolute Kontraindikation dar. Sollten nach neoadjuvanter Therapie im Rahmen einer Probe-Laparotomie vor Lebertransplantation positive Lymphab-siedlungen festgestellt werden, ist die Transplantation nicht durchzuführen. Es ist auch darauf hinzuweisen, dass sich die Daten zwischen Lebertransplantation mit Pankreatoduodenektomie, orthotoper Lebertransplantation alleine (OLT) und OLT mit Cluster-Organresektion von denen der neoadjuvanten Therapie mit OLT unterscheiden (49, 50).

Lokale Verfahren (Radiofrequenz-/Mikrowellenablation; RFA/MWA) können beim iCCA in Analogie zum HCC ebenfalls, wenn eine Resektion nicht möglich ist, als Alternative herangezogen werden (51–60). Diese sind bis zu einem Durchmesser von 3 cm effektiv und in Kombination mit selektiver Embolisierung z.B. auch bis zu einem Durchmesser von 5 cm möglich (61). Die thermische Ablation wird sowohl in den EASL (European Association for the Study of the Liver)- als auch in den NCCN (National Comprehensive Cancer Network)-Leitlinien erwähnt (62).

Bezüglich der **Therapie mittels intraarterieller Therapieverfahren** empfiehlt die aktuelle **S3-Leitlinie** beim fortgeschrittenen iCCA ohne extrahepatischen Befall die Möglichkeit intraarterieller Verfahren ab der Zweitlinie oder additiv zur Chemotherapie als Option (Expertenkonsens). Harte Daten in Form einer Phase-3-Studie gibt es hierzu nicht. In den von Bridgewater publizierten „Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma“ der ILCA (International Liver Cancer Association) aus dem Jahr 2014 (63) wurde festgehalten, dass TACE (transarterielle Chemoembolisation) und TARE (transarterielle Radioembolisation) in Einzelfällen ein gutes Ansprechen mit vertretbarer Toxizität bei iCCA zeigen.

Für die TACE wird bei dieser Entität ein medianes Gesamtüberleben (OS) von bis zu 12–17 Monaten in Metaanalysen beschrieben (53–58). Die aktuelle ESMO (European Society for Medical Oncology)-Leitlinie von 2016 (64) weist auch auf die Option einer TARE nach Versagen der Systemtherapie hin und beruft sich hier auf Daten einer gepoolten Analyse aus zwölf Studien. Es bleibt aber festzuhalten, dass die Evidenz für beide Verfahren beim iCCA nicht hoch ist.

Das wichtigste Tool in der Therapie bleibt in der Kuration somit die Chirurgie und in der Palliation die effektive Systemtherapie.

Nach einem kurativen lokalen Verfahren, sei es die chirurgische Resektion oder aber auch die Ablation, ist eine Nachsorge-Bildgebung z.B. in den NCCN-Guidelines (52) empfohlen. Es empfiehlt sich, nach ca. vier Wochen, spätestens nach zwölf Wochen zunächst eine Baseline-Bildgebung (Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)) nach dem Eingriff durchzuführen. Im ersten Jahr soll dies dann alle drei Monate und im zweiten Jahr alle drei bis sechs Monate wiederholt werden.

Eine wichtige Frage stellt sich bezüglich der **adjuvanten Therapie von Gallengangs- und Gallenblasenkarzinomen**. Vor Kurzem wurden die Ergebnisse der britischen **BILCAP-Studie** vorgestellt (64). Diese randomisierte Phase-3-Studie rekrutierte Patienten mit reseziertem Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom – nach entweder keiner adjuvanten Therapie oder sechs Monaten oraler Capecitabingabe. Die mit Capecitabin behandelten Patienten hatten ein

verbessertes OS (53 Monate vs. 36 Monate; HR 0,75; 95%-KI: 0,58–0,97; p = 0,028). Die Ergebnisse führten dazu, dass adjuvantes Capecitabin als mögliche Option bei resezierten Gallengangs- und Gallenblasenkarzinomen etabliert wurde, aber die Gesamtstudie ist in

der ITT-Population negativ. Auch über die Radikalität der Operation z.B. bei Gallenblasenkarzinom-Patienten liegen keine Daten vor. In der Studie BILCAP war lediglich eine makroskopisch vollständige Resektion gefordert. Bei Gallenblasenkarzinomen mussten diese muskelinvasiv sein, was einem T1b-Karzinom entspricht – diese Karzinome sind normalerweise mit einer reinen radikalen Chirurgie bezüglich der Überlebensraten des Zentralregisters „okkultes Gallenblasenkarzinom“ ausreichend radikal behandelt und bedürfen somit keiner Adjuvanz (66, 67).

Es handelt sich bei der BILCAP-Studie also formal um eine **Negativstudie**, genauso wie die kurz zuvor publizierte Phase-3-Studie PRODIGE-12-ACCORD-18-UNICANCER-GI (68) mit adjuvantem Gemcitabin + Oxaliplatin (GEMOX). Die Studie war in allen Endpunkten negativ und wurde seitens des französischen Studienteams auch so gewertet. Die aktuelle japanische Phase-3-Studie BCAT (69), die ad-

juvant Gemcitabin mit Observation verglichen, zeigte ebenfalls, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit reseziertem Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom in der Gemcitabin-adjuvanten Chemotherapiegruppe versus reine Beobachtung nicht signifikant unterschiedlich war, und somit reiht sich hier eine weitere aktuelle adjuvante Studie in die Reihe der Negativstudien ein.

Bezüglich der adjuvanten Therapie wird in Kürze die **ADJUBIL-Studie** in Deutschland starten, eine Phase-2-Studie zur Immuntherapie mit Durvalumab (MEDI4736) und Tremelimumab mit oder ohne Capecitabin bei Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom in adjuvanter Situation. Hierbei handelt es sich um eine Studie nach dem sog. Pick-the-Winner-Design, sodass der bessere Arm ggf. in einer Phase 3 weiter evaluiert werden kann.

Interessanterweise wird in dem Algorithmus, der in der NCCN-Guideline (70) beschrieben ist, empfohlen, dass man bei einem postoperativen Zufallsbefund eines inzidentellen Gallenblasenkarzinoms vor einer radikalen Operation eine neoadjuvante Chemotherapie erwägen bzw. den Patienten in eine Studie diesbezüglich einbinden sollte, bevor dann die radikale Leberchirurgie zwecks onkologischer Komplettierung erfolgt.

Dieser Schritt stellt keinen Standard dar, ist aber zeitgemäß und es sei hier noch einmal auf die in Deutschland rekrutierende und von der DFG geförderte Phase-3-Studie GAIN hingewiesen, die weiter oben bereits erwähnt wurde (47). Diese Studie ist vor dem Hintergrund der gegenwärtigen unklaren Studien-/Datenlage zur adjuvanten Therapie wichtig.

Die aktuelle S3-Leitlinie besagt auch, dass eine neoadjuvante Chemotherapie bei primär resektablen Tumoren nicht außerhalb von klinischen Studien erfolgen soll. Die passende Studie hierfür ist die deutsche GAIN-Studie.

Palliative Therapieverfahren

In der palliativen Situation ist die Datenlage klarer. Die Landmark-Studie **UK ABC-02** von Valle et al. (71) verglich Gemcitabin/Cisplatin mit Gemcitabin allein bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangio- und Gallenblasenkarzinomen und zeigte eine deutliche Überlegenheit der Kombination mit signifikanten Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens (PFS: 8 Monate vs. 5 Monate; p<0,001) und des OS (8,1 Monate vs. 11,7 Monate; p<0,001). Grundsätzlich zeigt die ABC-02-, aber auch die asiatische BT-22-Studie (72) die Sensitivität dieser Krankheit gegenüber einer Gemcitabin- und vor allem Platin-basierten Chemotherapie.

Die Phase-3-Studie SWOG 1815 rekrutiert aktuell Patienten für Gemcitabin/Cisplatin + nab-Paclitaxel vs. Gemcitabin/Cisplatin, basierend auf den Ergebnissen der Phase 2 mit einem OS von 19,2 Monaten (73). Das mFOLFIRINOX-Regime konnte in der Studie AMEBICA PRODIGE 38 (74) vs. Gemcitabin/Cisplatin nicht überzeugen. Auch die Addition von S1 zu Gemcita-

bin/Cisplatin in der KHBO1401-MITSUBA-Studie hat trotz positiver Daten zu keiner Standardveränderung geführt (75).

Die Therapie in der Erstlinie ist natürlich auch maßgeblich für die Substanzwahl in der Zweitlinie.

Die noch nicht vollpublizierte **ABC-06-Studie** (76) konnte einen Nutzen einer Zweitlinientherapie mit mod. FOLFOX gegenüber einer alleinigen symptomorientierten Therapie zeigen. Es konnte eine moderate Verbesserung des medianen OS von 5,3 Monaten auf 6,2 Monate beobachtet werden (HR 0,69; 95%-KI 0,50–0,97; p = 0,032).

Grundsätzlich wird zumeist in der Erstlinie Gemcitabin und Cisplatin nicht wie in der britischen ABC-02-Studie für nur acht Zyklen gegeben, sondern bis zum Progress, was wiederum den Einsatz eines Platins mit FOLFOX in der Zweitlinie in Deutschland relativieren dürfte.

Retrospektive Daten (77) weisen auch auf den Effekt von Kombinationstherapien mit beispielsweise Irinotecan oder Monotherapien mit 5-FU oder Capecitabin hin, was in praxi dazu führt, dass letztlich Irinotecan-basierte Kombinationen häufig Anwendung finden. Auch die **GB-Select-Studie**, welche auf dem ESMO-GI 2020 präsentiert wurde, zeigte Effektivität für Irinotecan beim Gallenblasenkarzinom. Die Phase-2-Studie NALIRICC evaluiert in der Zweitlinie nanoliposomales Irinotecan (Nal-IRI) und 5-FU im Vergleich zu 5-FU allein.

Interessant wird in Zukunft zunehmend die molekulare Typisierung dieser Tumorentität werden, da aktuell bereits sog. **drugable mutations** bekannt sind und auch passende Medikamente in ihrer Entwicklung weit fortgeschritten sind. Wie bereits erwähnt, können beispielsweise im Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) genetische Veränderungen auftreten (78), insbesondere Fusionsgene mit FGFR2 wurden bei bis zu 16 % der iCCA beschrieben (79, 80). **Pemigatinib** wurde basierend auf Daten der Phase-2-Studie FIGHT-202 für CCA mit FGFR2-Fusion zur Therapie in den USA bereits zugelassen (81). Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) hat Pemigatinib am 30.03.2021 die Zulassung erteilt. Die Substanz wird gegenwärtig in der Erstlinie weiter in Studien evaluiert. Auch sind derzeit weitere Substanzen dieser Klasse unter Evaluation, wie **Infigratinib** (BGJ398) (82), **Derazatinib** (83) oder **Erdaftinib** (84).

Weitere wichtige Targets stellen beispielsweise die Amplifikationen von HER2 dar, die sich bei bis zu 15 % vor allem in der Gallenblase wiederfinden (34, 85). Die **ROAR-Studie** zeigte, dass bei den in bis zu 7 % vorkommenden BRAF^{V600E}-Mutationen (vornehmlich intrahepatisch) die Therapie mit **Dabrafenib** und **Trametinib** eine Option darstellen kann, mit einem beeindruckenden OS von 11,7 Monaten in der further line (86).

Für Patienten mit einer Mutation im Isocitrat-Dehydrogenase-1 (**IDH1**)-Gen zeigten Ergebnisse der **Phase-3-Studie ClarIDHy** ein signifikant längeres medianes PFS, das mediane OS war nicht ►► Seite 40

Fragen zu dieser Fortbildung finden Sie auf Seite 40



ÜBER LEBEN REDEN



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

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

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

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

Signifikanter OS-Vorteil basierend auf MONALEESA-3-Studie (postmenopausale Patientinnen, KISQALI® + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant, initiale Therapie und nach endokriner Therapie): p = 0,00455.¹ Signifikanter OS-Vorteil basierend auf MONALEESA-7-Studie (prä- und perimenopausale Patientinnen, KISQALI® + NSAI vs. Placebo + NSAI, initiale Therapie und nach Chemotherapie): p = 0,00973 in der ITT-Population bzw. p = 0,026 für die NSAI-Subpopulation. Die ITT-Population der MONALEESA-7 beinhaltet sowohl mit einem Aromatasehemmer als auch mit Tamoxifen behandelte Patientinnen. KISQALI® ist nicht in Kombination mit Tamoxifen zugelassen. 177 der 672 Patientinnen wurden in den KISQALI® + Tamoxifen-Arm randomisiert.

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

Kisqali® 200 mg Filmtabletten. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Ribociclib. **Zus.-setz.:** 1 Tablette enth.: Arzneil. wirksamer Bestand.: 200 mg Ribociclib. Sonst. Bestand.: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), Hyprolose (5,0 - 16,0% m/m Hydroxypropoxy-Gruppen), Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz), Eisen(III)-oxid (E172, rot), Phospholipide aus Sojabohnen (E322), Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Xanthangummi. **Anwend.-gebiete:** Zur Behandlung d. Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen od. metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit e. Aromatasehemmer oder Fulvestrant bei Frauen als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. gegen Erdnuss, Soja oder e. d. sonst. Bestandt. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Infektionen (wie Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfektion, Gastroenteritis, Sepsis (<1%)), Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphopenie, Verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Dyspnoe, Husten, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Stomatitis, Abdominalschmerzen (Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen), Dyspepsie, Alopezie, Hautausschlag (einschließlich makulopapulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag), Pruritus, Rückenschmerzen, Fatigue, peripheres Ödem, Asthenie, Fieber. Abnormale Ergebnisse von Leberfunktionstests (ALT erhöht, AST erhöht, Bilirubin im Blut erhöht). *Häufig:* Thrombozytopenie, febrile Neutropenie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Schwindel, Erhöhter Tränenfluss, trockenes Auge, Synkope, Dysgeusie, Hepatotoxizität (hepatozelluläre Schädigung, arzneimittelbedingter Leberschaden (< 1%), Hepatotoxizität, Leberversagen, autoimmune Hepatitis (Einzelfall)), Erythem, Hauttrockenheit, Vitiligo, Mundtrockenheit, oropharyngeale Schmerzen. Erhöhter Kreatininwert im Blut, verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm. *Nicht bekannt:* Toxische epidermale Nekrolyse (TEN). **Warnhinweise:** Enthält Phospholipide aus Sojabohnen. **Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: Mai 2021 (MS 08/21.13). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de





► Fortsetzung von Seite 38

signifikant unterschiedlich, allerdings wurden aus dem Placebo-Arm mehr als die Hälfte der Patienten nach Progress mit Ivosidenib behandelt. Die adjustierten Daten auf dem ASCO-GI 2021 ergaben dann ein medianes OS von 10,3 Monaten für Ivosidenib und für Placebo nach Adjustierung von 5,1 Monaten. Ivosidenib führte somit zu einer statistisch hochsignifikanten Verbesserung des PFS (HR 0,37; einseitiges $p < 0,0001$) und zu einer numerischen Verbesserung des OS, trotz einer hohen Cross-over-Rate (ca. 70 %); diese Verbesserung wurde zusätzlich untermauert durch die sog. RPSFT-Adjustierung für Cross-over (HR 0,49; einseitiges $p < 0,0001$) (87).

Laut der Studien KEYNOTE-028 und KEYNOTE-158 weisen 42–58 % der Patienten mit biliären Tumoren eine positive PD-L1-Expression

(combined positive score (CPS) ≥ 1) auf, daher ist die **Checkpoint-Inhibition** ein vielversprechendes Target. Gegenwärtig rekrutieren zwei globale Phase-3-Studien mit den Kombinationen aus Gemcitabin und Cisplatin +/- Pembrolizumab

(KEYNOTE-966) oder Durvalumab (TOPAZ). Biliäre Tumoren scheinen sich aktuell zu den für neue Therapieansätze „attraktivsten“ Entitäten zu entwickeln. Eine in Kürze startende Plattform-Studie (PERSUASION) bei Patienten in Deutschland

sammelt die Therapien und Lebensqualitätsdaten im Real-life-Setting. Diese Daten werden interessant sein, um einen Einblick zu bekommen, wie Therapien bei Tumoren des biliären Traktes in der Versorgung eingesetzt werden und wirken.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Die Literatur finden Sie unter: www.med4u.org/19423

mit freundlicher Unterstützung von
JOURNAL ONKOLOGIE
www.journalonko.de

Abstract

Malignant biliary tumors are a rare tumor entity, accounting for less than 1 % of all malignancies. Gallbladder carcinomas are also rare in Western Europe and the USA with an incidence of 1.6–2/100 000. In fact, according to autopsy studies, carcinomas of the gallbladder are the most common biliary tumors and the 5th–6th most common tumors of the gastrointestinal tract. Currently, the only curative treatment for local and locally advanced bile duct and gallbladder carcinoma is radical surgery. The postoperative value of adjuvant therapy is currently still not clearly defined. Local procedures (radiofrequency/microwave ablation) can be used for intrahepatic CCA (iCCA) in analogy to HCC, if resection is not possible, as an alternative. With regard to intra-arterial guided therapies, in advanced iCCA without extrahepatic involvement, intra-arterial procedures can be used as an alternative, but there is no evidence for this. Neoadjuvant therapy concepts offer an innovative option and should be evaluated within the framework of studies, e.g. the DFG-funded phase 3 GAIN study. In addition, adjuvant concepts with immunochemotherapy, as in the new ADJUBIL trial, seem very innovative and interesting for the therapy of future patients. In the palliative situation, data are clearer, at least in the first line with gemcitabine and cisplatin. In the future, but also at present, the molecular typing of this tumor entity will become increasingly interesting, since so-called drugable mutations are already known and suitable drugs are already well advanced in their development or are about to be approved.

Keywords: Biliary tumors, gallbladder, iCCA, mutations

Autor

PD Dr. med. habil.
**Thorsten Oliver
 Götz**

Medical Director
 Institut für Klinische Krebsforschung IKF
 GmbH am Krankenhaus Nordwest
 Steinbacher Hohl 2-26
 60488 Frankfurt am Main
 Tel.: 069/7601-4187
 Fax: 069/7601-3655
 E-Mail: goetze.thorsten@ikf-khnw.de



Fragen zur CME-Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bieten wir Ihnen kostenlos zertifizierte Themen zur Weiterbildung an. Sie erhalten zwei Punkte, wenn Sie mind. 70 % der Fragen richtig beantworten. Die Teilnahme ist bis zum 25.04.2022 möglich. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit richtig.

Sie erreichen uns per E-Mail unter:

cme@journalonko.de

1. Welche Aussage trifft nicht zu?

- Cholangiokarzinome (CCA) können sowohl in Gallengängen innerhalb als auch außerhalb der Leber vorkommen.
- Das perihiläre Gallengangskarzinom gehört zu den intrahepatisch lokalisierten CCA.
- Das distale Cholangiokarzinom gehört zu den extrahepatischen CCA.
- Die in der westlichen Welt vorkommenden CCA sind seltener intrahepatisch lokalisiert als z.B. im asiatischen Raum.
- Der Anteil extrahepatischer CCA betrug 2016 laut Robert Koch-Institut 68 %.

2. Welche Aussage trifft zu?

- Die ICD-Kodierung unterteilt CCA in C23 (Gallenblase), C24 (extrahepatische Gallenwege) und C25 (intrahepatische Gallenwege).
- Die Gesamtinzidenz der CCA und Gallenblasenkarzinome in Deutschland wird insgesamt auf 2 000 Neuerkrankungen/Jahr geschätzt.
- Intrahepatische CCA werden zu den primären malignen lebereigenen Tumoren gezählt.
- Klatskin-CCA machten 2016 ca. 68 % der CCA aus.
- Gallenblasenkarzinome machten 2016 ca. 5 % der CCA-Diagnosen aus.

3. Was ist kein Risikofaktor für ein Gallengangskarzinom?

- Diabetes
- Weibliches Geschlecht und stattgehabte Schwangerschaften
- Erhöhte Kreatinkinase
- Gallensteine
- Primäre sklerosierende Cholangitis (PSC)

4. Welche Aussage zu Gallenblasenkarzinomen trifft zu?

- 75 % der Patienten mit Gallenblasenkarzinom haben keine Gallensteine.
- Zufällig bei der OP entdeckte Gallenblasenkarzinome haben eine infauste Prognose.
- Bakterielle Infektionen haben keinen Einfluss auf die Entwicklung von Gallenblasenkarzinomen.
- Bei einfachen Cholezystektomien werden bei 5–15 % der Fälle Gallenblasenkarzinome entdeckt.
- Über 60 % der Gallenblasenkarzinome werden erst postoperativ in der Pathologie diagnostiziert.

5. Welche Aussage trifft zu?

- Bei einem Gallenblasenkarzinom soll ab einem Stadium T1b eine onkologisch leitliniengerechte Leberresektion mit Lymphadenektomie durchgeführt werden.
- Bei der Porzellangallenblase sollen nur symptomatische Patienten cholezystektomiert werden.
- Eine Gallensteingröße > 3 cm ist kein unabhängiger Risikofaktor für ein Gallenblasenkarzinom.
- Das Entartungsrisiko einer Porzellangallenblase ist vernachlässigbar.
- Nicht resezierte Gallenpolypen < 1 cm müssen nicht aktiv überwacht werden.

6. Welche Aussage trifft zu?

- In der Diagnostik kann ein invasives extrahepatisches Gallenwegskarzinom sicher von entzündlich bedingten Veränderungen und prämaligen Läsionen unterschieden werden.
- Im palliativen Setting erfolgt kein molekularpathologisches Profiling mehr.
- Die Diagnose eines intrahepatischen CCA muss vor Einleitung einer palliativen Therapie neben der Bildgebung immer auch histologisch gesichert werden.
- Bei extrahepatischen Gallenwegskarzinomen ist eine präoperative biopsische Sicherung unumgänglich.
- Gallengangskarzinome gehen stets mit einer zirrhotischen Leber einher.

7. Welche Aussage zu den CCA trifft nicht zu?

- Der postoperative Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie ist derzeit immer noch nicht klar definiert.
- Die neoadjuvante Therapie von Gallengangskarzinomen stellt keinen Standard dar und sollte nur im Rahmen von Studien erfolgen, bspw. der GAIN-Studie.
- Die Ergebnisse der BILCAP-Studie führten dazu, dass adjuvantes Capecitabin als mögliche adjuvante Option nach Resektion eines Gallengangs- oder Gallenblasenkarzinoms etabliert wurde.
- T1b-Gallenblasenkarzinome sind normalerweise mit einer reinen radikalen Chirurgie ausreichend behandelt.
- Die japanische BCAT-Studie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für die adjuvante Gemcitabin-Chemotherapie.

8. Welche Aussage trifft nicht zu?

- In der palliativen Firstline-Situation bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten cholangiozellulären Karzinomen ist die Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin nach der ABC-02-Studie Standard.
- Die ABC-06-Studie konnte einen Nutzen für die Zweitlinientherapie mit mFOLFOX bei Gallengangskarzinomen zeigen.
- Das mFOLFIRINOX-Regime konnte sich in der Studie AMEBICA PRODIGE 38 gegenüber Gemcitabin/Cisplatin als neuer Standard behaupten.

- Die ROAR-Studie konnte zeigen, dass die seltene *BRAF*-V600E-Mutation auch beim Gallengangskarzinom drugable ist.
- Gegenwärtig rekrutieren globale Phase-3-Studien mit den Kombinationen aus Gemcitabin und Cisplatin +/- Checkpoint-Inhibitor.

9. Welche Aussage trifft zu?

- Anders als bei hepatozellulären Karzinomen kann eine Radiofrequenzablation bei den CCA nicht zum Einsatz kommen.
- Beim Gallenblasenkarzinom ist ab Stadium T3b zusätzlich die Leberresektion mit systematischer Lymphadenektomie indiziert.
- TACE und TARE sind evidenzbasierte Verfahren beim intrahepatischen CCA.
- Eine Lebertransplantation sollte beim intrahepatischen CCA nur innerhalb von Studien erfolgen.
- Auch bei fernmetastasierten Gallengangs- und Gallenblasenkarzinomen ist die Lebertransplantation eine valide Option.

10. Welche Aussage zu den CCA trifft nicht zu?

- Die molekulare Typisierung spielt bei dieser Entität eine immer größere Rolle, da es Target-Therapien, z.B. für *FGFR2*-Fusionen und *BRAF*-Mutationen gibt.
- IDH1*-Mutationen und *HER2*-Amplifikationen können mit Pemigatinib, Infigratinib oder Erdaftinib adressiert werden.
- 16 % der intrahepatischen CCA weisen mit *FGFR2* fusionierte Gene auf.
- Studien zeigen die Effektivität von Irinotecan-basierten Kombinationen beim Gallenblasenkarzinom.
- Der Stellenwert von Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit biliären Tumoren wird derzeit im Rahmen von Studien evaluiert.

CME-zertifizierte Fortbildung

Fragen beantworten unter
www.med4u.org/20443



Weitere CME-Fortbildungen unter

www.journalonko.de/cmetests



Foto: iStock/Talaj

Verstärkte Signale gegen Gadolinium

Patienten über Pro und Kontra von Kontrastmittel-MRT aufklären

► Aus der Fachliteratur

BONN. Schon seit Jahren steht der Verdacht im Raum, dass Gadoliniumverbindungen sich im Körper anreichern und eventuell gesundheitliche Schäden hervorrufen. Einige Präparate wurden vorsichtshalber bereits vom Markt genommen. Auch wenn vieles noch unklar ist, mehren sich die Anzeichen, dass an den Befürchtungen etwas dran sein könnte.

An deutschen Krankenhäusern werden immer weniger MRT-Untersuchungen durchgeführt, 2019 waren es ca. zwei Millionen, rund 40 % davon mit Kontrastmittel. Dafür hat sich die Zahl ambulanter MRT zwischen 2007 und 2018 auf zehn Millionen verdoppelt. Wie viele davon mit Kontrastmittel erfolgen, ist nicht bekannt, schreiben Dr. rer. nat. TOBIAS LAMKEMEYER und Kollegen vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Nephrogene systemische Fibrose seltener geworden

Allgemein gelten gadoliniumhaltige Kontrastmittel als gut verträglich, lösen nur gelegentlich nach der Injektion milde Reaktionen wie Mundtrockenheit, Hitze- und Kältegefühl oder Übelkeit aus, Überempfindlichkeitsreaktionen sind sehr selten. Hat das Kontrastmittel seine Aufgabe erfüllt, wird es im Idealfall rasch über die Nieren wieder ausgeschieden. So weit die Theorie.

Allerdings hatte man bereits 2006 einen Zusammenhang zwischen Gd-Kontrastmitteln und nephrogener systemischer Fibrose entdeckt. Dieses seltene Krankheitsbild betrifft insbesondere Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Dialysepflicht oder Spenderleber. Dabei kommt es zur pathologischen Vermehrung des Bindegewebes von Haut, Gelenken und inneren Organen. Dank risikominimierender Maßnahmen sind die Fallzahlen seit 2010 stark rückläufig.

Rote Plaques an Händen und Beinen

Eine zweite bekannte Nebenwirkung sind gadoliniumassoziierte Hautplaques – auch bei Nierengesunden. Die Betroffenen entwickeln gerötete kreisförmige Plaques an Händen und Beinen, die jucken oder brennen können und histologisch typisch sklerotische Körperchen aufweisen.

Im Kontrastmittel ist das Gadolinium an Chelatoren gebunden, da es in freier Form toxisch wirkt. Je

Kontrastmittel länger im Körper bleibt als gedacht, sich dann Gd-Ionen herauslösen und im Gewebe ablagern können. Eine solche Dissoziation ließ sich für die linearen Agenzien klar nachweisen, bei makrozyklischen Kontrastmitteln dagegen nicht, weshalb sie als stabiler gelten.

werden, Gadobensäure nur noch für die Leberbildgebung. Makrozyklische Verbindungen kommen weiterhin zum Einsatz, mit der klaren Empfehlung, sie möglichst niedrig zu dosieren und darauf zu verzichten, wenn es auch ohne Kontrastmittel geht.

Ob die Ablagerungen überhaupt klinische Bedeutung haben, lässt sich nicht sicher sagen. In den Medien gibt

lich das postulierte Krankheitsbild „gadolinium deposition disease“ steckt, wird noch diskutiert. Studienergebnisse haben die klinische Relevanz von Ablagerungen im Gehirn oder anderswo bislang nicht eindeutig klären können. Als gesichert gilt zumindest, dass Gd-Kontrastmittel keinen Parkinsonismus begünstigen und eine Multiple Sklerose nicht verschlechtern, so die Autoren.

Tierversuche ergeben erhöhte Schmerzempfindlichkeit

Aktuelle tierexperimentelle Daten lassen aber aufhorchen. An Mäusen reduzierte die Gabe von Gd-Kontrastmittel – insbesondere linearer Substanzen – nachweislich die intraepidermale Nervenfaserdichte. Bei Ratten stieg die Schmerzempfindlichkeit an den Pfoten gegenüber thermischen und mechanischen Reizen nach Gabe von Gadodiamid, nicht aber nach Gadotersäure. In einer anderen Studie zeigten Ratten nach Applikation von Gadodiamid transient und reversibel eine verzögerte Reaktion auf ein akustisches Signal.

Vom Arzt vorab eine Einwilligung einholen

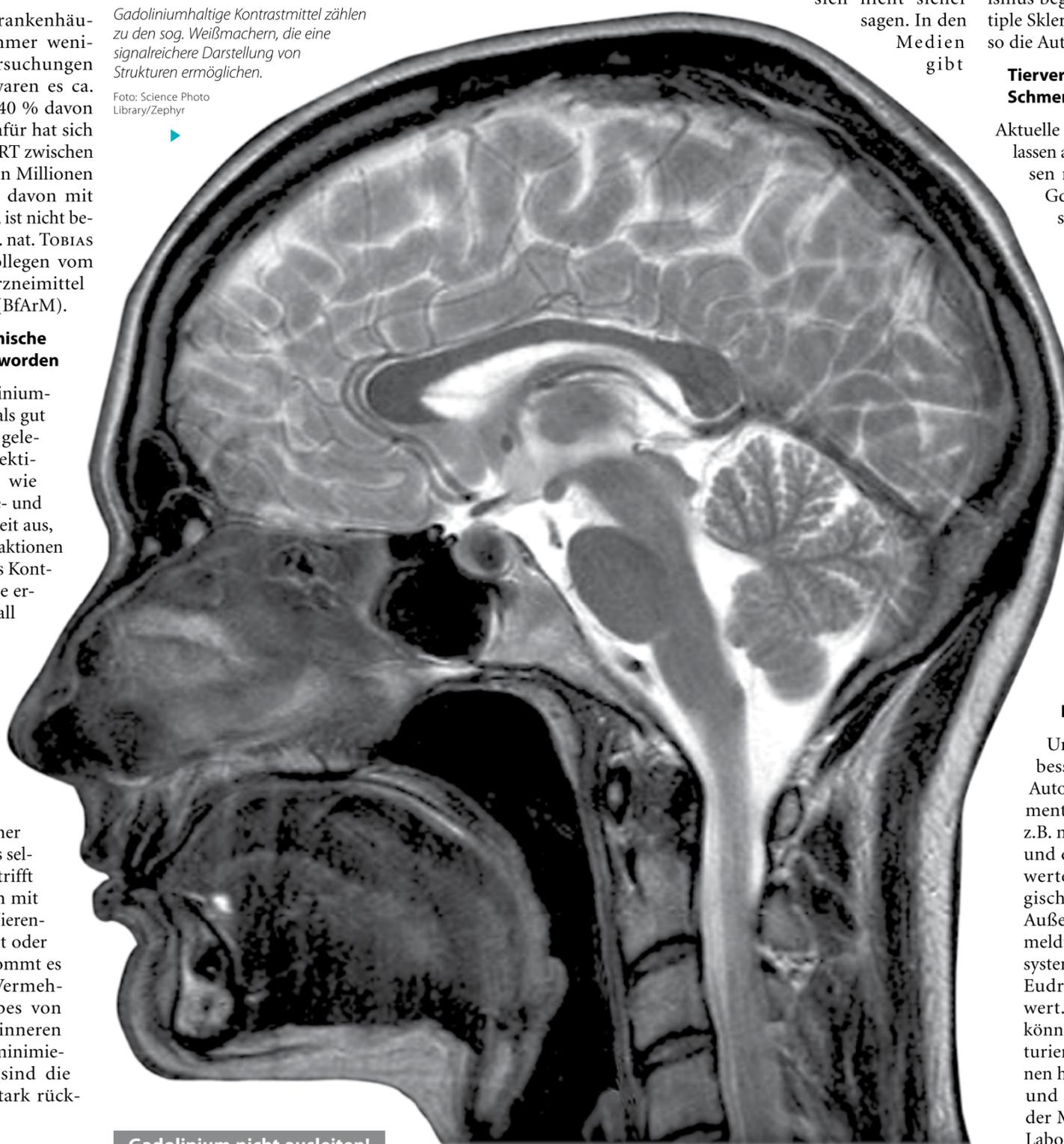
Um die Zusammenhänge besser zu klären, halten die Autoren präklinische Experimente und klinische Studien, z.B. mit Haut-/Organbiopsien und der Messung von Laborwerten, sowie epidemiologische Studien für sinnvoll. Außerdem wären Symptommeldungen über ein Berichtssystem wie die Datenbank der EudraVigilance wünschenswert. Betroffene oder Ärzte können auf diesem Weg strukturierte relevante Informationen hinterlegen, z.B. zu Anlass und genauer Durchführung der MRT, Begleitmedikation, Laborbefunden und Befunden in der Bildgebung.

Vorsichtshalber hat das BfArM aber den Zeitraum zur Vorlage von Sicherheitsberichten verkürzt, die Inhaber der Zulassungen müssen sie Ende dieses Jahres liefern. Bis dahin empfehlen die Experten, Patienten objektiv über den Nutzen und die Risiken aufzuklären und vom behandelnden Arzt vorab eine Einwilligung einzuholen.

Stefanie Menzel

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel zählen zu den sog. Weißmachern, die eine signalreichere Darstellung von Strukturen ermöglichen.

Foto: Science Photo Library/Zephyr



Gadolinium nicht ausleiten!

Die Autoren warnen eindringlich vor Verfahren zur Ausleitung vermeintlicher Gadoliniumablagerungen. Hierfür gebe es weder zugelassene Substanzen noch einen evidenzbasierten Beleg, dass der Nutzen das Risiko überwiegt.

nach Aufbau der Trägermoleküle unterscheidet man die Kontrastmittel in linear und makrozyklisch. Potenziell toxische Wirkungen beruhen vermutlich darauf, dass das

Für Wirbel sorgten 2014 Berichte über Gd-Ablagerungen im Gehirn mit erhöhter Signalintensität auf MRT-Bildern in diesen Bereichen. Die Befunde standen in keinem Zusammenhang mit der Nierenfunktion. Europäische Aufsichtsbehörden nahmen dies zum Anlass, das Nutzen-Risiko-Profil der Agenzien neu zu bewerten. Seit 2017 dürfen nun die linearen Kontrastmittel Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gado-versetamid gar nicht mehr verwendet

es zuhauf Symptomschilderungen von vermeintlich Betroffenen. Ob hinter unspezifischen Schmerzen an Rumpf, Armen, Beinen oder in den Knochen sowie trüber Stimmung oder Hautverfärbungen tatsäch-

Ablagerungen im Gehirn auch bei Nierengesunden auftreten

„Zwei sehr effektive Substanzen“

Isatuximab-Regime ab dem ersten Myelomrezidiv

► Launch-Presskonferenz – Sanofi Genzyme

FRANKFURT. Bei der Therapie des Multiplen Myeloms ist das Risiko für Krankheitsprogress oder Tod mit der Kombination aus Isatuximab, Carfilzomib und Dexamethason fast halbiert. Zugelassen ist das Regime ab dem ersten Rezidiv.

Beim Multiplen Myelom darf Isatuximab schon in der frühen Rezidivtherapie zum Einsatz kommen. Zugelassen ist es seit Kurzem in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason bei Erwachsenen, die mindestens eine vorangegangene Behandlung erhalten haben. „Das ist der Beginn einer neuen Ära in der Therapie des Multiplen Myeloms“, kommentierte Professor Dr. STEFAN KNOP vom Universitätsklinikum Würzburg. „Nun können wir mit Isatuximab und Carfilzomib zwei sehr effektive Substanzen kombiniert einsetzen.“

Basis der Entscheidung sind die Daten aus der Phase-3-Studie IKEMA, in der das Regime bei 302 Myelompatienten ge-

prüft worden war. 44 % der Teilnehmer hatten eine erste Therapielinie durchlaufen, rund 30 % von ihnen hatten bereits zwei und etwa 20 % drei Behandlungen hinter sich. Die Erkrankten erhielten entweder Isatuximab (SARCLISA®) plus den Standard aus Carfilzomib und Dexamethason oder aber Carfilzomib/Dexamethason allein, erläuterte der Vortragende.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) bezifferte in der Kontrolle 19,2 Monate, während es im Prüfarm zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Interimsanalyse noch nicht erreicht war. Gegenüber dem Standard reduzierte das Triple das Risiko für Progress oder Tod um 47 % (Hazard Ratio [HR] 0,53; 99%-KI 0,32–0,89; $p = 0,0007$). Die Vorteile zugunsten des Prüfarmes zeigten sich konsistent in allen

Subgruppen und ungeachtet von Alter, Nierenfunktion, Anzahl und Art der Vortherapien sowie unabhängig vom individuellen Risikostatus. Den Unterschied hinsichtlich des Gesamtansprechens bezeichnete Prof. Knop als auf den ersten Blick weniger deutlich. Die Rate stieg nur leicht von 82,9 % auf 86,6 %.

Remissionstiefe mit Antikörper deutlich besser

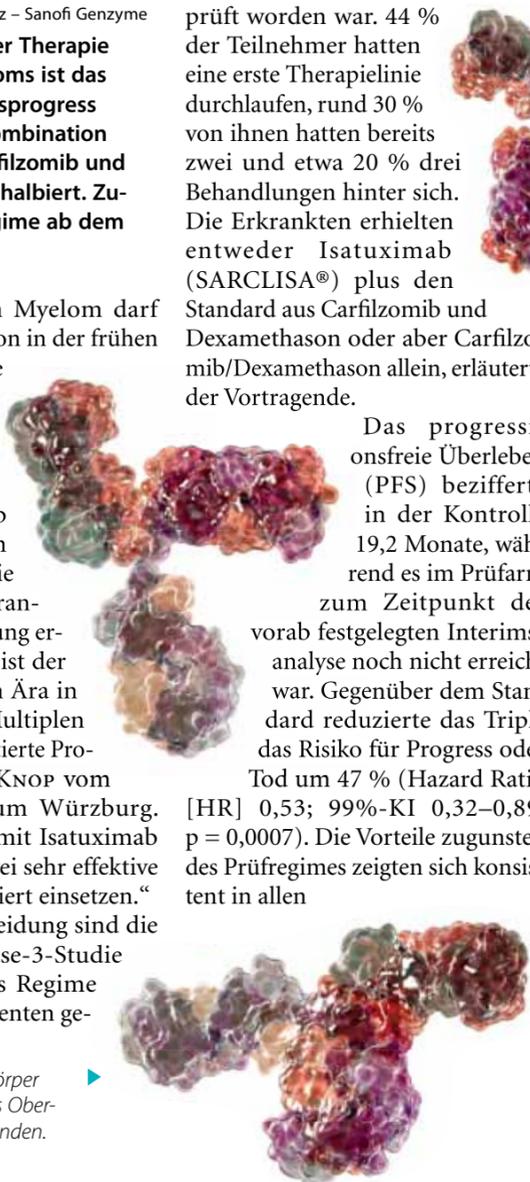
Allerdings besserte das Trio die Tiefe der Remission erheblich, was sich in der sehr guten partiellen Remission widerspiegelte. Die Rate stieg von 56,1 % auf 72,4 %, die der Komplettemissionen von 27,6 % auf 39,7 %.

Als beeindruckend wertete Prof. Knop auch die erreichte Negativität in Bezug auf eine minimale Resterkrankung (MRD). So waren 29,2 % der Patienten im Prüfarm MRD-negativ. Unter alleinigem Carfilzomib/Dexamethason betrug dieser Wert 13 %. Bei Erreichen einer mindestens sehr guten partiellen Remission stieg die Rate MRD-negativer Teilnehmer auf 41,4 % (vs. 22,9 %). KA

Launch-Web-Presskonferenz „SARCLISA® – Zulassung in zweiter Indikation: Neue Behandlungsmöglichkeiten im ersten Rezidiv für Patienten mit Multiplem Myelom“ anlässlich des EHA-Kongresses 2021 (virtuell); Veranstalter: Sanofi Genzyme

Der monoklonale Antikörper Isatuximab kann an das Oberflächenmolekül CD38 binden.

Foto: iStock/Kateryna_Kon



Panitumumab bessert die Aussichten

EGFR-gerichtete Erhaltung nach Oxaliplatin-Induktion vorteilhaft

► Medinar – Amgen

MÜNCHEN. Regime wie FOLFOX* bilden beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) die Basis der Therapie. Begrenzt wird die Kombination im Wesentlichen durch die im Therapieverlauf an Häufigkeit und Schwere zunehmende periphere Polyneuropathie, erläuterte Professor Dr. DOMINIK MODEST von der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Um einen Progress zu vermeiden, empfiehlt sich nach Ende der Induktionsphase statt einer Therapiepause die Deeskalation, also das Fortsetzen der Behandlung ohne Oxaliplatin. Dabei scheint Panitumumab (Vectibix®) hilfreich zu sein.

Der Onkologe berichtete von der PanaMa-Studie, in deren Rahmen 377 Teilnehmer mit mCRC

und RAS-Wildtyp eine dreimonatige Erstlinienbehandlung mit mFOLFOX6 und Panitumumab erhalten hatten. Bei 265 von ihnen wurde die Therapie ohne Oxaliplatin fortgeführt.

Drei Monate länger ohne Progression leben

Die eine Hälfte der Patienten bekam die Kombination aus 5-Fluorouracil und Folinsäure (5FU/LV) plus weiterhin den EGFR-Inhibitor, die anderen lediglich 5-FU/LV. Eine Reinduktion mit mFOLFOX6 plus Panitumumab musste bei 45 Personen der ersten und 75 Teilnehmern der zweiten Gruppe durchgeführt werden.

Mit 8,8 Monaten im Vergleich zu 5,7 Monaten progressionsfreiem Überleben ab Randomisierung schnitten diejenigen, die weiterhin den EGFR-Inhibitor bekommen hatten, deutlich besser ab (Hazard Ratio [HR] 0,72; 80%-KI 0,60–0,85; $p = 0,014$). „Panitumumab verlängerte das progressionsfreie Überleben ganz klar“, zog Prof. Modest das Fazit und betonte, dass sich der

Vorteil homogen über alle untersuchten Subgruppen hinweg zeigte. Bezüglich des Gesamtüberlebens sei es für endgültige Aussagen zwar noch zu früh, mit 28,7 Monaten gegenüber 25,7 Monaten sei aber ein numerischer Trend hin zum verbesserten Gesamtüberleben erkennbar, erklärte der Referent.

Weniger als 10 % höhergradige Toxizitäten

Die Verträglichkeit der Panitumumab-Fortführung entsprach im Wesentlichen dem Nebenwirkungsprofil der Einzelsubstanzen. „Ereignisse vom Grad 3 oder 4 lagen in der PanaMa-Studie unterhalb von 10 %“, berichtete Prof. Modest und meinte zum Schluss: „Wer die Induktion mit FOLFOX-Panitumumab gut vertragen hat und eine gute Tumorkontrolle aufweist, muss keine Angst vor der Fortführung der Therapie haben.“ AB

* Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin

Medinar „Aktuelle und zukünftige Entwicklungen in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms“; Veranstalter: Amgen

Neues Duo für RCC-Patienten empfohlen

Cabozantinib plus Nivolumab als Erstlinie

► Pressegespräch – Ipsen Pharma

MÜNCHEN. Sowohl der Tyrosinkinasehemmer Cabozantinib als auch der PD1-Antikörper Nivolumab sind einzeln für die Zweitlinie des Nierenzellkarzinoms (RCC) zugelassen. Laut Professor Dr. JENS BEDKE von der Universität Tübingen verlängert Ersterer als Monotherapie das progressionsfreie Überleben (PFS) und Letzterer das Gesamtüberleben (OS).

„Wenn man Erfolg im PFS und im OS haben möchte, dann sollte man Cabozantinib plus Nivolumab kombinieren“, erklärte er. Genau diese duale Strategie prüften die Autoren der CheckMate-9ER-Studie – und zwar bei Patienten mit zuvor unbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC.

„Zusammen erhöht sich PFS und OS“

Das mediane PFS verdoppelte sich durch das Duo im Vergleich zu Sunitinib: Es betrug 17 Monate vs. 8,3 Monate (Hazard Ratio [HR] 0,52; 95%-KI 0,43–0,64; $p < 0,0001$). Nach einem Follow-up von 16 Monaten war das mediane OS unter Cabozantinib

(CABOMETYX®) plus Nivolumab noch nicht erreicht, in der Kontrolle betrug es 29,5 Monate.

Alle Risikogruppen profitierten von der dualen Behandlung. Professor Dr. MARC-OLIVER GRIMM vom Universitätsklinikum Jena wies darauf hin, dass für Patienten mit schlechter Prognose unter alleiniger Antiangiogenese die neue Kombination die größten Verbesserungen erreichen kann.

Ebenso zeigte sich eine ähnliche Effektivität von Cabozantinib und Nivolumab für Erkrankte mit sarkomatoiden Tumoranteilen – eine Subgruppe, die unter alleiniger Antiangiogenese bisher nur schlecht zu behandeln gewesen war. Das Nebenwirkungsprofil sei akzeptabel und handhabbar, die Lebensqualität stabilisierte oder verbesserte sich, wie Prof. Grimm ausführte.

Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt in ihrer aktuellen RCC-Leitlinie Nivolumab und Cabozantinib als Erstlinienoption. Des Weiteren sind die etablierten Kombinationen aus Pembrolizumab plus Axitinib oder Lenvatinib bzw. Nivolumab plus Ipilimumab verfügbar. ske

LiveStream Pressegespräch: „Tatort KombiNiere: Cabozantinib plus Nivolumab für alle RCC-Risikogruppen“; Veranstalter: Ipsen Pharma

Viele Möglichkeiten

Kombiniert bei CLL und AML gut therapieren

► Symposium – Abbvie

WIESBADEN. Heilbar ist die chronische lymphatische Leukämie (CLL) noch immer nicht. Aber in der vergangenen Dekade kamen zahlreiche neue Medikamente auf den Markt, die früheren Therapeutika überlegen sind. Nun stellt sich die Frage: Lassen sich deren Effekte durch geschicktes Kombinieren weiter erhöhen?

Nachdem man sich zu Beginn des Jahrtausends noch mit Palliation und Krankheitskontrolle als Therapiezielen zufriedengeben musste, sind heute bei einem bedeutsamen Anteil der Patienten klinische Remissionen und beeindruckende Raten an MRD*-Negativität als Zeichen eines tiefen Ansprechens erreichbar. Wenn Letzteres dauerhaft anhält, könnte es schließlich in eine Heilung übergehen, beschrieb Dr. FRANCESC BOSCH, Hospital Quirónsalud, Barcelona.

Derzeit werden etliche Kombinationen der neuen Substanzen getestet. Viele davon enthalten auch den Bcl-2-Inhibitor Venetoclax (Venclyxto®), der in der Erstlinie bislang zusammen mit Obinutuzumab sowie in der rezidivierten oder refraktären Si-

tuation mit Rituximab zugelassen ist. Zu den neuen Regimen, die jetzt untersucht werden, gehören Venetoclax plus Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab sowie Venetoclax/Obinutuzumab mit Acalabrutinib oder mit Zanubrutinib.

Erweiterte Genehmigung für Venetoclax

Wie Dr. MARY ANN ANDERSON vom Peter MacCallum Cancer Centre in Melbourne berichtete, lassen sich kombiniert hohe Raten an Ansprechen und an MRD-Negativität erreichen. Unklar ist bislang, welche Regime in welcher Sequenz langfristig die besten Ergebnisse liefern.

Mit Blick auf die akute myeloische Leukämie (AML) hat die EMA Mitte Mai eine Zulassungserweiterung für Venetoclax erteilt. Demnach kann der Wirkstoff nun gemeinsam mit einer hypomethylierenden Substanz bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML eingesetzt werden, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. BE

* minimal residual disease

Symposium „Delving Deep into CLL“ anlässlich des EHA-Kongresses 2021 (virtuell); Veranstalter: AbbVie

Positiver Trend für längeres Gesamtüberleben bereits jetzt zu sehen

Auch (neo)adjuvant einsetzbar

Checkpoint-Inhibitor als weitere Option bei TNBC

► Symposium – MSD

HAAR. Pembrolizumab ist beim triple-negativen Mammakarzinom wirksam. Sogar in der neoadjuvanten Situation, wie die Daten der KEYNOTE-522-Studie vermuten lassen. Diese hat ihren primären Endpunkt nun erreicht.

Der PD1-Inhibitor Pembrolizumab ist bereits für zahlreiche Indikationen zugelassen und wird u.a. bei triple-negativen Brustkrebspatientinnen (TNBC) untersucht – z.B. in der KEYNOTE-355-Studie.

Darin eingeschlossen waren Frauen mit einem zuvor unbehandelten, lokal rezidivierenden inoperablen oder metastasierten TNBC. Die Teilnehmerinnen erhielten in einer 2:1-Randomisierung eine Chemotherapie in Kombination mit entweder Pembrolizumab (KEYTRUDA®) oder Placebo, berichtete Professor Dr. MICHAEL P. LUX vom St. Vincenz-Krankenhaus in Paderborn. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Frauen mit einem PD-L1 CPS*-Score von mindestens 10 mit 9,7 Monaten vs. 5,6 Monate im Prüfarm signifikant länger als in der Kontrolle.

„Klinisch relevanter Unterschied erreicht“

Prof. Lux präsentierte weiterhin Daten zur (Neo-)Adjuvanz mit Pembrolizumab und ging auf die Phase-3-Studie KEYNOTE-522 ein. Darin eingeschlossen waren therapienaive Patientinnen mit neu diagnostiziertem TNBC. Sie erhielten 2:1 randomisiert

- Carboplatin plus Paclitaxel in Kombination mit entweder Pembrolizumab oder Placebo für vier Zyklen, gefolgt von
- vier Zyklen Cyclophosphamid plus Doxorubicin/Epirubicin plus Pembrolizumab oder Placebo als Neoadjuvanz vor der OP
- mit anschließend neun Zyklen Pembrolizumab oder Placebo.

Die Rate der pathologischen Komplettremissionen (pCR) wurde in der Gesamtpopulation durch den Einsatz des Checkpoint-Inhibitors vs. Kontrolle um 13,6 Prozentpunkte –

von 51,2 % auf 64,8 % – signifikant gesteigert. „Das ist sicherlich ein klinisch relevanter Unterschied, der hier erreicht werden konnte“, sagte der Experte. Frauen mit einem CPS von mindestens 20 hatten dabei eine pCR-Rate von 81,7 % im Prüfarm vs. 62,5 % in der Kontrollgruppe. Mit niedrigeren CPS war die pCR zwar geringer, die Differenz zwischen beiden Gruppen blieb aber in ähnlichem Ausmaß bestehen.

Die erste Auswertung für das ereignisfreie Überleben ergab mit 91,3 % vs. 85,3 % ebenfalls einen signifikanten Unterschied. Laut einer aktuellen Pressemitteilung hat KEYNOTE-522 mittlerweile den primären Endpunkt erreicht. *ms*

* Combined Positive Score

Symposium „Neue Entwicklungen in der Behandlung des Triple-Negativen Mammakarzinoms“ anlässlich der 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie; Veranstalter: MSD



VERLÄNGERTES
ÜBERLEBEN
IST DAS EINE –

ORION PHARMA

LEBEN

DAS ANDERE.

G-BA Beschluss¹:
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Beim Hochrisiko-nmCRPC²:

1. Metastasierung verzögern²
2. Gesamtüberleben verlängern²
3. Lebensqualität erhalten³

* NUBEQA® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. 1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss vom 15.10.2020; Zweckmäßige Vergleichstherapie: abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. 2. Fachinformation NUBEQA®, Stand Oktober 2020. 3. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2019;380(13):1235–1246.

▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.**
Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Webseite: <http://www.bfarm.de>.

NUBEQA 300 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung Fachinformation beachten.) **Zusammensetzung:** Wirkstoff: Jede Filmtablette enthält 300 mg Darolutamid. **Sonstige 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). **Anwendungsgebiete:** NUBEQA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Die verfügbaren Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind begrenzt. Da die Exposition erhöht sein kann, sollten diese Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Die verfügbaren Daten von Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Darolutamid nicht untersucht. Da die Exposition erhöht sein kann, sollten diese Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten, einschließlich Schlaganfall, Myokardinfarkt, schwerer/instabiler Angina pectoris, koronarer oder peripher-arterieller Bypass-Operation und symptomatischer Herzinsuffizienz, waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher ist die Sicherheit von Darolutamid bei diesen Patienten nicht erwiesen. Die Anwendung von starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren während der Behandlung mit Darolutamid kann zu einer verminderten Plasmakonzentration von Darolutamid führen und wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist keine alternative Therapieoption verfügbar. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte ein alternatives Arzneimittel mit geringerem Potential, CYP3A4 oder P-gp zu induzieren, in Erwägung gezogen werden. Die Patienten sind bzgl. Nebenwirkungen von BCRP-, OATP1B1- und OATP1B3-Substraten zu überwachen, da die gleichzeitige Verabreichung von Darolutamid einen Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Substrate bewirken kann. Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin sollte vermieden werden, es sei denn, es ist keine alternative Therapieoption verfügbar. Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung in der Anamnese und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können, sollten Ärzte vor Beginn einer Behandlung mit NUBEQA das Nutzen-Risiko-Verhältnis, einschließlich des Potentials für Torsade-de-Pointes, abschätzen. NUBEQA enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactose-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Fatigue/ Erschöpfungszustände (umfasst Fatigue, Asthenie, Lethargie, Unwohlsein), Neutrophilenzahl erniedrigt, Bilirubin erhöht, AST erhöht; *Häufig:* Ischämische Herzerkrankung (umfasst Arteriosklerose der Koronararterien, koronare Herzerkrankung, Koronararterienverschluss, Stenose der Koronararterien, akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt, Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie), Herzinsuffizienz (umfasst Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz, Stauungsinsuffizienz, kardiogener Schock), Ausschlag, Schmerzen in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Frakturen. **Verschreibungspflichtig, Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland. **Stand:** FI/3.0, Oktober 2020.

KURZ & KNAPP

Erweiterte Zulassung für Immunkombination

► Pressemitteilung – Bristol-Myers Squibb

Die EMA hat Nivolumab (OPDIVO®) mit Ipilimumab (YERVOY®) nun für zwei weitere Indikationen zugelassen. Zum einen für die Erstlinie des rezidivierbaren malignen Pleuramesothelioms, zum anderen für metastasierten Darmkrebs mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität nach fluoropyrimidinbasierter Chemo.



© 2020 Bayer. All rights reserved.
BAYER, the Bayer Cross and NUBEQA are registered trademarks of Bayer.
PP-NUB-DE-0080-1 05/21



Aktualisierter Standard fürs fortgeschrittene Urothelkarzinom

Maintenance-Switch-Therapie mit CPI als Erhaltung

► Presseveranstaltung – Merck/Pfizer

DARMSTADT/BERLIN. Die Zulassung für den Checkpoint-Inhibitor Avelumab wurde kürzlich erweitert. Die Substanz kann jetzt auch als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltung bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, angewendet werden.

Für Personen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom sei die Avelumab-Erhaltung mit Maintenance-Switch der neue Standard, erklärte Professor Dr. GUNHILD VON AMSBERG vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Voraussetzung: Unter einer platinhaltigen Chemotherapie haben die Patienten vorher mindestens eine stabile Erkrankung erreicht und sie eignen sich für eine Immuntherapie.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 bildeten die Grundlage für diese Empfehlung. Das Gesamtüberleben der Teilnehmer verbesserte sich unter Avelumab (Bavencio) plus supportive Behandlung von 14,6 Monaten auf 22,1 Monate im Vergleich zu

alleiniger Best Supportive Care (Hazard Ratio 0,70; $p = 0,0008$). „Dieser Vorteil besteht unabhängig von den unterschiedlichen Subgruppenanalysen, insbesondere nach Art und Zykluszahl der Vortherapie“, so die Referentin.

Prämedikation und engmaschige Kontrollen

Wird nach vier bis sechs Zyklen platinbasierter Chemotherapie eine Stabilisierung oder Remission der Erkrankung erreicht, erhalten die Patienten den Checkpoint-Inhibitor alle zwei Wochen bis zum Progress. Vor den ersten vier Infusionen sei eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Paracetamol gegen Infusionsreaktionen angezeigt, erläuterte Privatdozentin

Unter Avelumab verlängerte sich in JAVELIN Bladder 100 das Gesamtüberleben um rund acht Monate im Vergleich zu Best Supportive Care.



Dr. MARIA DE SANTIS von der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Darüber hinaus sei regelmäßig ein Re-Staging nötig. „Der Aufwand für die Aufklärung und die Belastung des Patienten mit Informationen steigt signifikant mit dem neuen Konzept“, bemerkte die Expertin.

Echte Progression teils schwer zu beurteilen

Bei der Aufklärung müsse man deshalb individuell auf den Betroffenen eingehen, gut zuhören und nachfragen, empfahl die Kollegin.

Zu beachten sei das unkonventionelle Ansprechen unter der Immuntherapie, mahnte Dr. SUSAN FOLLER vom Universitätsklinikum Jena. „Neben einem frühen Ansprechen kann es auch zu einem späten oder gemischten Ansprechen und einer Pseudoprogredion kommen.“

Unter Umständen sei es daher schwierig zu beurteilen, ob es sich um einen echten Progress handele. Daher seien kurzfristige klinische und radiographische Kontrollen wichtig, betonte Dr. Foller. *ske*

Virtuelle Presseveranstaltung „Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab – Erfahrungen aus der Praxis“; Veranstalter: Merck/Pfizer

„Aufwand für Aufklärung des Patienten steigt mit neuem Konzept signifikant“

KURZ & KNAPP

DLBCL: Duo abseits der Transplantation

► Pressemitteilung – Incyte Biosciences Germany

Die EMA hat die bedingte Zulassung für Tafasitamab (Minjuvi®) ausgesprochen. Sie greift bei Erwachsenen mit rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL), die sich für eine autologe Stammzelltransplantation nicht eignen. Die Anwendung erfolgt kombiniert mit Lenalidomid und anschließender Tafasitamab-Monotherapie.

Lungenkrebs auf Mutationen testen

► Pressemitteilung – Roche

Laut der aktualisierten NSCLC-Leitlinie soll man fortgeschrittene Tumoren auf Mutationen testen. Bei einer ALK-Fusion stehen u.a. Alectinib (Alecensa®) und bei ROS1- oder NTRK-Fusion Entrectinib (Rozlytrek®) für die Erstlinie zur Verfügung.

Für multimorbide Menschen geeignet

VEGFR-TKI interagiert selten beim metastasierten Nierenkrebs

► Pressekonferenz – Eusa Pharma

BERLIN. Die Experten der aktuellen S3- und Onkopedia-Leitlinien empfehlen für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom eine Monotherapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (VEGFR-TKI) ab der Erstlinie. Aber nur, falls eine Checkpoint-Inhibitor-basierte Kombination nicht möglich ist.

Bei Krebspatienten, die Immunsuppressiva oder andere Begleitmedikationen einnehmen würden, müsse beispielsweise abgewogen werden, ob ein Checkpoint-Inhibitor zum Einsatz kommen könne, erklärte Professor Dr. AXEL MERSEBURGER von der Klinik für Urologie am Uniklinikum Schleswig-Holstein. Doch die Begleitmedikation ist auch

bei der Monotherapie mit einem VEGFR-TKI zu beachten, betonte der Experte.

„Patienten nehmen im Schnitt fünf Begleitmedikamente ein“

Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom würden häufig etwa kardiovaskuläre und gastrointestinale Erkrankungen, Diabetes, Nieren- und Leberfunktionsstörungen oder auch Autoimmunerkrankungen aufweisen.

Im Schnitt würden sie etwa fünf Begleittherapeutika einnehmen, erläuterte der Referent. Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassene VEGFR-TKI könnten charakteristische arzneimittelinduzierte Klasseneffekte wie kardiovaskuläre oder gastrointestinale Nebenwirkungen, Leber- oder Schilddrüsenfunktionsstörungen hervorrufen, ergänzte der Kollege.

Tivozanib (Fotivda®) wird in den Leitlinien für die Erstlinientherapie des mRCC bei günstigem oder intermediärem Risiko empfohlen. Das

Drittgenerationspräparat bietet aufgrund seines Wechselwirkungsprofils und seiner pharmakologischen Eigenschaften Vorteile für multimorbide Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom.

So haben beispielsweise CYP3A4-Hemmer kaum einen Einfluss auf die Serumkonzentration von Tivozanib, erklärte HARTMUT REINBOLD, Fachapotheker für Klinische Pharmazie aus Dortmund. Auch weist Tivozanib die höchste Selektivität aller VEGFR-TKI zu den drei VEGF-Rezeptoren VEGFR-1 bis -3 auf, sodass es laut dem Pharmazeuten weniger unerwünschte Effekte erzielt.

Die neue App „Comedication Checker“ hilft zudem dabei, potenzielle Interaktionen zu erkennen. Mit der mobilen Anwendung lassen sich Wechselwirkungen von Tivozanib mit 180 Begleitsubstanzen aus 22 Indikationsbereichen überprüfen. *pe*

Digitale Pressekonferenz „Augen auf bei der TKI-Wahl: Mit Fotivda® der komplexen Herausforderung komorbider NZK-Patienten begegnen“; Veranstalter: Eusa Pharma

Aus eins mach drei

Cemiplimab für weitere Indikationen zugelassen

► Launch-Pressekonferenz – Sanofi Genzyme

FRANKFURT. Neben dem kutanen Plattenepithelkarzinom darf Cemiplimab künftig beim Basalzellkarzinom und beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs zum Einsatz kommen. Die Indikationserweiterung um das fortgeschrittene Basalzellkarzinom gilt für Patienten, die unter Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren einen Progress erlitten oder diese Behandlung nicht vertragen haben.

In der zulassungsrelevanten Phase-2-Studie belief sich das Ansprechen auf 31 %, wie Professor Dr. AXEL HAUSCHILD, Universitätsklinik Kiel, berichtete (95%-KI 21,3–42,0). Komplette hatten 5 % auf Cemiplimab (LIBTAYO®) angesprochen. „Für eine Zweitlinie sind das gute Ergebnisse“, hob der Referent hervor.

Anhaltende Remission, Sicherheitsprofil bekannt

Zudem sei die Remission von Dauer. Das progressionsfreie Überleben habe bei 19,3 Monaten (95%-KI 8,6–n.e.) gelegen, das mediane Gesamtüberleben war nach einem Follow-up von 26 Monaten noch nicht erreicht, so der Experte. Neue Sicherheitssignale waren keine aufgetreten.

Prof. Hauschild geht davon aus, dass der PD1-Hemmer auch auf seine Eignung in der Erstlinie des Basalzellkarzinoms geprüft werden wird. Denn er ist generell besser verträglich als Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren.

Des Weiteren darf Cemiplimab nun in der Erstlinie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms verwendet werden. Voraussetzung ist, dass die Tumorzellen eine PD-L1-Expression von maximal 50 % und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweisen, erläuterte Professor Dr. MICHAEL THOMAS von der Uniklinik Heidelberg.

Gesamtüberleben nach 26 Monaten nicht erreicht

Basis der Zulassung bildete EMPOWER-Lung 1. In der Phase-3-Studie reduzierte Cemiplimab das Sterberisiko signifikant um 43 % (Hazard Ratio 0,57; 95%-KI 0,42–0,77; $p = 0,0002$). Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht, für die Chemotherapie betrug es 14,2 Monate (95%-KI 17,9–n.e. bzw. 95%-KI 11,2–17,5). Nach zwei Jahren lebte im Prüfarm jeder Zweite, in der Kontrolle 27 %. *pe*

Virtuelle Launch-Pressekonferenz „Libtayo® – Neue Möglichkeiten durch den Checkpoint-Inhibitor beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und Basalzellkarzinom“; Veranstalter: Sanofi Genzyme

App prüft Interaktionen mit 180 Therapeutika aus 22 Indikationen

Die Qual der Wahl

Zweiter JAK-Hemmer zur Therapie der Myelofibrose auf dem Markt

► Symposium – Bristol-Myers Squibb

MÜNCHEN. Durch die Zulassung des zweiten Januskinase-Inhibitors steht Patienten mit Myelofibrose eine weitere Behandlungsoption zur Verfügung. Auch Erkrankte mit niedriger Thrombozytenzahl scheinen von Fedratinib zu profitieren.

Zwischen den beiden für die Therapie der Myelofibrose zugelassenen JAK-Inhibitoren gibt es Unterschiede, konstatierte Professor Dr. CLAIRE HARRISON vom Guy's and St. Thomas-Hospital des NHS Foundation Trusts in London. Während Patienten Fedratinib einmal täglich einnehmen können, wird Ruxolitinib zweimal pro Tag angewendet.

Wichtiger für die Entscheidung im Alltag werden aber andere Merkmale sein, erläuterte die Expertin. So kommt es unter dem neuen JAK-Hemmer häufiger zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, unter seinem Vorgänger möglicherweise zu mehr Infektionen.

Resistenz und Intoleranz noch nicht genau definiert

Das Ansprechen der Milz und eine Symptomverringering erfolgen mit Fedratinib (Inrebic®) wiederum ähnlich rasch wie unter Ruxolitinib. In der Zulassungsstudie zur Erstlinientherapie sprachen 46,9 % der Teilnehmer mit einer mindestens 35%igen Reduktion der Milz an und 37,1 % mit einer mehr als 50%igen Symptomverbesserung.

Zulassungsstudien zu Erkrankten mit niedrigen Thrombozytenzahlen (50 bis unter 100 x 10⁹/l). Auch hier ließen sich sowohl in der Erst- wie in der Zweitlinie mit Fedratinib noch relevante Ansprechraten der

Milz und der Symptomlast erreichen. Für diese Patientengruppe könnte der neue JAK-Inhibitor besonders interessant sein, glaubt Prof. Harrison.

Zulassung für primäre und sekundäre Myelofibrose

Fedratinib ist zugelassen für die Therapie von krankheitsassoziiertem Splenomegalie und Symptomen bei erwachsenen Patienten mit pri-

märer Myelofibrose sowie Myelofibrose nach Polycythaemia vera oder essenzieller Thrombozythämie. Behandelt werden können sowohl Erkrankte, die bislang noch keinen JAK-Inhibitor erhalten haben, als auch mit Ruxolitinib vortherapierte Menschen. *fk*

Virtuelles Symposium „JAK 2.0 – The role of Fedratinib in Myelofibrosis Therapy“ anlässlich des GSG-MPN Studientreffens 2021; Veranstalter: Bristol-Myers Squibb

„Ruxolitinib ausschleichen, Fedratinib parallel starten“

KURZ & KNAPP

Option für EGFR+ Lungenkrebs

► Pressemitteilung – AstraZeneca

In der Adjuvanz gibt es nun für Erwachsene mit frühen, R0-resezierten nicht-kleinzelligen Lungentumoren und aktivierenden EGFR-Mutationen nun eine neue Option: Osimertinib (TAGRISSO®). In der Zulassungsstudie ADAURA hatte der TKI das Risiko für Rezidive und Tod um 80 % signifikant reduziert.

ELZONRIS® – ERSTE ZIELGERICHTETE CD123-THERAPIE – NEUE HOFFNUNG FÜR PATIENTEN MIT BPDCN

ELZONRIS® ist ein potentes, zielgerichtetes Molekül, das an CD123 exprimierende Zellen bindet und durch eine irreversible Hemmung der Proteinsynthese den Zelltod auslöst.¹

► Ein **schnelles und anhaltendes Ansprechen** auf die Behandlung ist ein wichtiger Faktor beim Erreichen der Therapieziele bei BPDCN: **Gesamtüberleben** und, wo zutreffend, **Stammzelltransplantation.**²⁻⁴

54 %

CR / CRc⁵

46 %

Gesamtüberleben nach 24 Monaten⁵

46 %

überbrückt bis zur Stammzelltransplantation⁵

- ELZONRIS® ist eine **zielgerichtete, Chemo-freie Therapie** für geeignete Erstlinien-Patienten mit BPDCN.^{5,6}
- ELZONRIS® war **gut verträglich** mit einem **gut charakterisierten** Sicherheitsprofil.⁵
 - Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hypoalbuminämie, Transaminasenanstiege, Thrombozytopenie, Übelkeit, Fatigue und Pyrexie.⁵
 - Schwerwiegende Nebenwirkungen waren Kapillarlecksyndrom (CLS), Transaminasenanstiege, Thrombozytopenie und Anämie.⁵

BPDCN = blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie; CLS = Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome); CR = komplette Remission (complete response); CRc = klinische komplette Remission (clinical complete response).
 1. Frankel et al. Blood. 2014;124(3):385–392; 2. Riaz et al. Cancer Control. 2014;21(4):279–289; 3. Pagano et al. Br J Haematol. 2016;174(2):188–202; 4. Laribi et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(8):1357–1367; 5. ELZONRIS® (Tagraxofusp). Fachinformation. 01/2021; 6. Pemmaraju et al. NEJM. 2019;380:1628–1637.

ELZONRIS® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Tagraxofusp. **Zusammensetzung:** 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Tagraxofusp. Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Tagraxofusp. **Sonst. Bestandteile:** Trometamol, Natriumchlorid, Sorbitol (E 420), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Monotherapie zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt. **Nebenwirkungen:** Basier. auf Beobacht. aus klin. Studien an Pat. mit Krebserkrank. d. blutbild. Systems (N = 176), darunter 89 Pat. mit BPDCN. Häufigkeit aller CTCAE-Grade: **Sehr häufig:** Thrombozytopenie, Anämie, Hypoalbuminämie, Kapillarlecksyndrom, Hypotonie (verfahrensbed. u. orthostat.), Übelkeit, Erbrechen, Pyrexie, Schüttelfrost, Fatigue (Asthenie, Lethargie), peripheres Ödem (generalisiert, Ödem, periphere Schwellung, Flüssigkeitsretention, Flüssigkeitsüberlastung, periorbitales Ödem, Hypervolämie), Transaminasen erhöht (ALT/AST erhöht, erhöhte Leberfunktionswerte, erhöhte Leberenzyme), Gewichtszunahme. **Häufig:** Zellulitis, febrile Neutropenie, Neutropenie, Leukopenie, Leukozytose, Lymphopenie, Zytokinreisetzungssyndrom, verminderter Appetit, Tumorsyndrom, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokalziämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Verwirrheitszustand, Synkope, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, verschwommenes Sehen, Perikarderguss, Tachykardie, Sinustachykardie, Hitzegefühl, Hypoxie, Lungenödem, Dyspnoe, Epistaxis, Pleuraerguss, Husten, Dysphagie, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Obstipation, Hyperbilirubinämie, Pruritus, Ausschlag (pustulös, makulo-papulös, erythematös, generalisiert, makulös), Hyperhidrose, Petechien, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität, Muskelschwäche, akuter Nierenschaden, grippeartige Erkrankung, Brustkorbschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein, QT-Verlängerung im EKG, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht, aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, International Normalised Ratio (INR) erhöht, infusionsbedingte Reaktion, Kontusion. **Gelegentlich:** Pneumonie, Harnwegsinfektion, Gingivitis, Hypophosphatämie, Laktatazidose, Azidose, Angst, Depression, Insomnie, Veränderungen d. mentalen Zustands, Enzephalopathie, metabolische Enzephalopathie, Apoplexie, Gesichtslähmung, Dysgeusie, Rezidiv einer multiplen Sklerose, Somnolenz, Parästhesie, Parosmie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Bindehautblutung, okuläre Hyperämie, Mouches volantes, Kammerflimmern, supraventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflimmern, Bradykardie, Myokardinfarkt, Hypertonie, Hämatom, Ateminsuffizienz, Giemen, oropharyngeale Schmerzen, Tachypnoe, aufgetriebener Bauch, Abdominalschmerz, Zahnfleischbluten, Blasenbildung auf d. Zunge, Zungenhämatom, Angioödem, Gesichtsschwellung, palmar-plantares Erythrosästhesie-Syndrom, Urtikaria, Alopezie, Hautschmerzen, Stauungsdermatitis, kalter Schweiß, Hauttrockenheit, Skelettmuskelschmerzen, Kokzygodynie, Muskelkrämpfe, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, Harnverhalt, Schmerzen im Harndtrakt, Pollakisurie, Proteinurie, Arzneimittelunverträglichkeit, Hypothermie, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, Fibrinogen im Blut vermindert, Bakterienstest positiv, Gewichtsabnahme. Häufigkeit von CTCAE-Grad 3 und höher siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **Weitere Angaben:** Siehe Fachinformation. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Bedingungen für die Abgabe:** Verschreibungspflichtig (eingeschränkte ärztliche Verschreibung gem. Abschnitt 4.2 der Fachinformation). **Pharmazeutischer Unternehmer:** Stemline Therapeutics B.V. Prins Bernhardplein 200, 1097 JB Amsterdam, Niederlande **Stand:** 01/2021



Das Ansprechen der Milz ist ein wichtiger Marker in der Behandlung der Myelofibrose.

Foto: SciePro – stock.adobe.com

In der zweiten Linie kam es nach Ruxolitinibintoleranz oder -resistenz in 55 % der Fälle zu einem Milzansprechen. Noch nicht festgelegt ist die Definition einer Resistenz oder Intoleranz. Für die Umstellung empfahl Prof. Harrison ein überlappendes Vorgehen mit Ausschleichen von Ruxolitinib und parallelem Behandlungsbeginn mit Fedratinib.

Ein besonderes Augenmerk legte die britische Referentin auf die Ergebnisse von Reanalysen zu den

Stemline®
A Menarini Group Company

ELZONRIS®
1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tagraxofusp

© Stemline Therapeutics B.V. Prins, Bernhardplein 200, 1097 JB Amsterdam, Niederlande. Alle Rechte vorbehalten. Juni 2021 DE-ELZ-EU-01025

Selbstständigkeit und Mobilität erhalten

Fokus auf QoL in der Palliativtheapie des metastasierten Brustkrebses

► Presseveranstaltung – Lilly Oncology

BAD HOMBURG. Beim frühen, kurativ behandelbaren Brustkrebs werden Nebenwirkungen oft in Kauf genommen. In der palliativen Situation hingegen hat der konsequente Erhalt der Lebensqualität eine große Bedeutung.

Patientinnen mit rezidiviertem oder neu metastasiertem HR+/HER2- Brustkrebs ist ihre körperliche Beweglichkeit und Mobilität besonders wichtig, knapp gefolgt von den Therapiezielen Überleben und Progressfreiheit. So lautete das Ergebnis einer aktuellen Umfrage mit 104 Frauen, die eine Erst- oder Zweitlinie bekamen.

Nebenwirkungen waren für die Befragten dagegen von untergeordneter Bedeutung, erläuterte Dr. NORBERT MARSCHNER von der Praxis für interdisziplinäre Onkologie & Hämatologie in Freiburg. Bis zu einem gewissen Punkt würden diese Effekte hingenommen, solange die Lebensqualität erhalten bleibe und die Therapieziele hinsichtlich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens erreicht würden. Gleich-

„Betroffene gewöhnen sich niemals an die Belastungen“

wohl gewöhnen sich die Betroffenen niemals an diese Belastungen, meinte der Referent.

Länger leben ohne vermehrte Toxizitäten

Auch in der Studie MONARCH-2 war die Lebensqualität ein wichtiger Endpunkt. Hier wurde Abemaciclib (Verzenio®) plus Fulvestrant gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie in der Zweitlinie geprüft. Wie Professor Dr. ACHIM WÖCKEL vom Uniklinikum Würzburg berichtete, konnte die Kombinationstherapie sowohl hinsichtlich des progressionsfreien als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens punkten (16,9 Monate vs. 9,3 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,54; 95%-KI 0,45–0,65; $p < 0,0001$ bzw. 46,7 Monate vs. 37,3 Monate; HR 0,76; 95%-KI 0,61–0,95; $p = 0,0137$).

Zugleich ergaben sich mit Blick auf die Lebensqualität keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Prüf- und Kontrollgruppen. Nur in puncto Diarrhö fiel eine klinisch bedeutsame Verschlechterung auf – was durchaus zu erwarten gewesen war, wie der Experte anmerkte. Insgesamt blieben der Gesundheitsstatus der Patientinnen und ihre sozialen Funktionen unter der Kombination länger stabil als unter Fulvestrant alleine. KA

Online-Presstalk „Therapie und Lebensqualität beim fortgeschrittenen HR+, HER2- Brustkrebs – Einblicke in die Praxis“; Veranstalter: Lilly Oncology



Chemotherapiefrei von Anfang an

Erweiterte Möglichkeit bei Lungenkrebs mit hoher PD-L1-Expression

► Symposium – Roche

GRENZACH-WYHLEN. Eine neue Indikation für Atezolizumab erweitert die Möglichkeiten bei der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Zugelassen ist die Substanz nunmehr als Monotherapie bei Tumoren mit plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie ohne ALK- oder EGFR-Mutation. Voraussetzung ist eine hohe PD-L1-Expression auf mindestens 50 % der Tumorzellen (TC3) oder auf wenigstens 10 % der tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC3).

Im Rahmen der Phase-3-Studie IMPower110 ließen sich bei entsprechenden Patienten gegenüber der herkömmlichen Chemotherapie signifikante Überlebensvorteile erzielen. So verlängerte sich unter Atezolizumab (Tecentriq®) das Gesamtüberleben von 13,1 Monaten auf 20,2 Monate (Hazard Ratio [HR] 0,59; 95%-KI 0,40–0,89; $p = 0,0106$).

Das progressionsfreie Überleben besserte sich von 5,0 Monaten auf 8,1 Monate (HR 0,63; 95%-KI 0,45–0,88). „Das Krebsimmuntherapeutikum ermöglicht somit bei diesen Patienten eine chemotherapiefreie Behandlung“, brachte Dr. SYLVIA GÜTZ vom St. Elisabeth-Krankenhaus

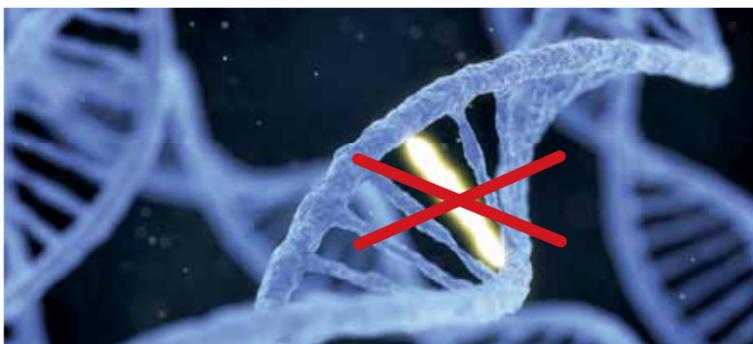
Leipzig die Studiendaten auf den Punkt. Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und hoher PD-L1-Expression könne man demnach die Chemotherapie mit ihren belastenden Nebenwirkungen ersparen.

„Erstlinienstandard bei NSCLC mit hochexprimiertem PD-L1“

Die Monotherapie mit Atezolizumab war sicher und gut verträglich. Die beobachteten Toxizitäten entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil. „Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten nur selten auf und die Rate der gefürchteten Pneumonitiden war sehr gering“, erklärte Dr. Gütz. Vor dem Hintergrund dieser Daten sieht sie die Monotherapie mit Atezolizumab als Standard in der Erstlinie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms bei PD-L1-hochexprimierenden Tumoren an.

Mitunter ist aber weiter die Kombination mit anderen Tumortheraeutika erforderlich. „Das ist vor allem bei Patienten mit großem zentralem Tumor der Fall sowie bei sehr hoher Tumorlast, da wir dann ein rasches Ansprechen brauchen.“ CV

Virtuelles Symposium „Lungenkarzinom mal anders! – Eine Podiumsdiskussion“ anlässlich des DGP-Kongresses 2021; Veranstalter: Roche



Mutationen in den Genen ALK oder EGFR stellen ein Ausschlusskriterium für die Indikation von Atezolizumab dar. Foto: faraktinov – stock.adobe.com

Doppelplus für Triple-Regime

Fortgeschrittener BC: alle Subgruppen profitieren

► Symposium – Seagen

MÜNCHEN. Der orale TKI Tucatinib ist seit Februar 2021 in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zugelassen für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2+ Brustkrebs. Sie müssen zuvor mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungen erhalten haben. Damit eröffnen sich für Betroffene inzwischen „mehrere zielgerichtete Therapien mit hoher Wirksamkeit“, berichtete Professor Dr. CORNELIA KOLBERG-LIEDTKE vom Universitätsklinikum Essen.

Die AGO Mamma sprach für die Kombination eine Doppelplus-Empfehlung aus. Diese fußt auf der HER2CLIMB-Studie in der 612 Frauen Trastuzumab/Capecitabin mit oder ohne Tucatinib (TUKYSA®) erhielten. Durch den zusätzlichen Einsatz des TKI verlängerte sich das progressionsfreie Überleben von median 5,6 Monaten auf 7,8 Monate und das Gesamtüberleben von 19,2 Monaten auf 24,7 Monate.

Alle Subgruppen profitierten von Tucatinib, insbesondere auch diejenigen Frauen, die zu Beginn der Studie bereits Hirnmetastasen aufwiesen (n = 291). Unter dem

Triplet war zudem das Risiko für neue ZNS-Läsionen oder den Tod bei Patientinnen mit und ohne vorher bestehende Hirnmetastasierung um 48 % reduziert, sagte Professor Dr. SHERKO KÜMMEL, Evangelische Kliniken Essen-Mitte. Der Referent rief dazu auf, den TKI aber keinesfalls nur im Fall von vorhandenen Hirnmetastasen zu verabreichen. Für die Zukunft erhofft er sich, dass die Substanz bereits in früheren Stadien zum Tragen kommt.

Leichte Diarrhö tritt viel häufiger auf

Die Nebenwirkungen waren in HER2CLIMB über den gesamten Beobachtungszeitraum von bisher 30 Monaten stabil. Eine Diarrhö trat mit 81,9 % im Prüfarm bzw. 53,8 % in der Kontrolle am häufigsten auf, darunter waren 13,1 % vs. 8,6 % mindestens vom Schweregrad 3. Ein palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom entwickelten 65,3 % bzw. 53,3 % der Teilnehmerinnen (14,1 % vs. 9,1 % mind. Grad 3). BV

Virtuelles Symposium „Tucatinib – DoppelPlus-Empfehlung in den aktuellen AGO-Leitlinien 2021“ anlässlich der 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie 2021 (virtuell); Veranstalter: Seagen

Mittels PARP-Hemmern Remission anstreben

Verbesserte Prognose rezidivierter Ovarialtumoren

► Fachpresse-Workshop – POMME-med

MÜNCHEN. Bei Diagnose eines platin sensitiven Rezidivs des Ovarialkarzinoms sollte man zunächst prüfen, ob eine Resektion infrage kommt, meinte Privatdozent Dr. FABIAN TRILLSCH von der Ludwig-Maximilians-Universität München. Denn die Tumorlast halbiert sich durch die Rezidivoperation. Dem Eingriff folgt eine platinbasierte Chemotherapie, anschließend die Erhaltung mit PARP-Inhibitoren.

Fester Bestandteil nach zytoreduktiver OP

Mit diesem Prozedere lässt sich die Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen im Vergleich zum Standardvorgehen ohne OP erheblich verlängern, beschrieb der Referent. Besonders deutlich wird der Vorteil bei Betroffenen mit kompletter Zytoreduktion. „Auch mit der Rezidivoperation sollte deshalb eine komplette Remission angestrebt werden.“

Unabhängig vom BRCA-1/2-Status können die PARP-Inhibitoren Olaparib, Niraparib und

Rucaparib eingesetzt werden, wobei Patientinnen mit BRCA-mutiertem Tumorrezidiv besser ansprechen. Bei diesen Frauen kann das Überleben mittels PARP-Antagonisten länger ausfallen als unter erneuter Chemotherapie, wie der Referent anhand der Daten aus ARIEL4 belegte. Als einzige der drei Substanzen darf Rucaparib bei Frauen mit platin sensiblen Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation verwendet werden, wenn diese bereits zwei platinbasierte Behandlungen erhalten haben, Platin aber nicht mehr vertragen.

Die zielgerichteten Wirkstoffe erweitern auch in der Primärtherapie die Optionen und vermögen die Prognose der Erkrankten zu verbessern. Neben Bevacizumab sind PARP-Inhibitoren nun fester Bestandteil der Behandlung nach primärer zytoreduktiver OP mit adjuvanter Chemotherapie, allein oder kombiniert mit Bevacizumab. Vor allem bei Patientinnen mit BRCA-positiven Tumoren verlängerte sich das progressionsfreie Überleben in einem bislang nicht gekannten Maß. AB

Virtueller Fachpresse-Workshop von POMME-med: „Gynäkologische Onkologie im Fokus“

VENCLYXTO®

KURZE THERAPIEDAUER*
< 1 JAHR IN DER 1ST-LINE UND 2 JAHRE AB DER 2ND-LINE+
LANGE THERAPIEFREIHEIT#

**1ST-LINE UND
2ND-LINE+
EMPFEHLUNG
BEI CLL¹**

Erwiesene Langzeiteffektivität von VENCLYXTO:²⁻⁵
Aussicht auf längere therapiefreie Zeit für Ihre Patienten[#]

- Tiefes und langanhaltendes Ansprechen
- Lange therapiefreie Zeit ohne Progress[#]
- Kurze Therapiedauer* in 1st-line und 2nd-line+
- Gut charakterisiertes Verträglichkeitsprofil

**Langzeitdaten in
beiden Therapielinien³⁻⁵**

* 336 Tage in der Erstlinie mit VenO, 24 Monate ab der zweiten Linie mit VenR

Mit VenR 33,9 Monate längere mediane Zeit bis zur nächsten CLL-Therapie: VenR vs. BR: 57,8 Monate vs. 23,9 Monate (HR 0,26; 95% CI [0,20-0,35], p<0,001). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 52,4 Monaten war mit VenO und ClbO die mediane TTNT noch nicht erreicht. Mit VenO hatten signifikant mehr Patienten keine weitere CLL-Therapie. VenO vs. ClbO: 81,1% vs. 59,9% (HR 0,46; 95% CI [0,32-0,65], p<0,0001).

TTNT: Zeit bis zur nächsten CLL-Therapie

1. Onkopedia / DGHO-Leitlinie 2020; www.onkopedia.com 2. Fachinformation VENCLYXTO, Stand Juni 2021
3. Al-Sawaf et al. ASH 2020, Oral Presentation 127 4. Kater AP, et al. ASH 2020; Oral Presentation 125
5. Harrup RA, et al. ASH 2020; Poster 3139

www.haematologie-fokus.de



Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Bezeichnung des Arzneimittels:** Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. **Wirkstoffe:** Venetoclax. **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 10 mg/50 mg/100 mg Venetoclax. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Copovidon (K-Wert 28), Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Polysorbat 80 (E433), Natriumstearylumurat, Calciumhydrogenphosphat (E341 (ii)), Überzug 10 mg/100 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b), Überzug 50 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b). **Anwendungsgebiete:** Venclyxto in Komb. m. Obinutuzumab wird angew. z. Behandl. erw. Pat. m. nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Venclyxto in Komb. m. Rituximab wird angew. z. Behandl. erw. Pat. mit CLL, die mind. e. vorherige Therapie erhalten haben. Venclyxto wird als Monotherapie angew. b. Erw. z. Behandl. e. CLL, die e. 17p Deletion oder TP53-Mutation aufweisen u. die für e. Behandl. m. e. Inhibitor d. B Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind o. e. Ther.versagen zeigten oder d. keine 17p Deletion oder TP53-Mutation aufw. u. bei denen sowohl u. e. Chemoimmunther. als auch unter e. Inhibitor des B Zell-Rezeptor-Signalwegs e. Ther.versagen auftrat. Venclyxto in Komb. m. e. hypomethylierenden Substanz wird angew. z. Behandl. erw. Pat. m. neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff o. sonst. Bestandteile. Bei Pat. mit CLL: gleichzeitig. Anw. m. starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn u. während d. Aufdosierungsphase. Bei allen Pat.: gleichzeitig. Anw. v. Präparaten, die Johanniskraut enth. **Nebenwirkungen:** Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, Sepsis, Harnwegsinfektion, Neutropenie, Anämie, Lymphopenie, febrile Neutropenie, Hyperkalämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Tumorlysesyndrom, Hyperurikämie, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Fatigue, Kreatininkonz. i. Blut erhöht. Bei AML zusätzl.: Thrombozytopenie, Hypokalzämie, vermind. Appetit, Schwindel/Synkope, Kopfschmerzen, Hypotonie, Blutung, Dyspnoe, Stomatitis, Bauschmerzen, Cholecystitis/Cholelithiasis, Arthralgie, Asthenie, Gewicht erniedrigt, BilirubinKonz. i. Blut erhöht. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Juni 2021; **Pharmazeut. Untern.:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland

DE-VNCLL-210022_08/2021

abbvie

 **VENCLYXTO®**

HPV verursachen noch zu viele Krebsfälle

Notwendige Impfquote von 80 % nicht erreicht

► DKFZ-Pressinformation

HEIDELBERG. Obwohl eine Immunisierung möglich ist, gibt es immer noch jährlich 7.000 Krebsfälle mit humanen Papillomaviren als Hintergrund. Eine Impfquote von 80 % könnte das ändern. Dazu bedarf es mehr Information und Aufklärung. Auch Ärzte sind hier gefordert.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ), die Deutsche Krebshilfe und die Deutsche Krebsgesellschaft haben die Nationale Krebspräventionswoche im September zum Anlass genommen, um gemeinsam auf die „erschreckend“ niedrigen Raten bei Impfungen gegen Krebs in Deutschland hinzuweisen.

Der Vorstandsvorsitzende des DKFZ, Professor Dr. MICHAEL BAUMANN, betont, dass sich durch einen gesundheitsbewussten Lebensstil deutschlandweit fast 40 % aller Krebsfälle vermeiden lassen. Vielen Menschen falle es aber nicht leicht, dauerhaft gesund zu leben: „Dagegen sind Impfungen gegen Krebs eine sehr einfache Möglichkeit, das persönliche Krebsrisiko zu senken.“

Nicht einmal jedes zweite Mädchen immunisiert

GERD NETTEKOVEN, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Krebshilfe, bemängelt, dass weniger als 50 % der 15-jährigen Mädchen und nur

ein verschwindend geringer Anteil an Jungen vollständig gegen humane Papilloma Viren (HPV) geimpft sind. „Mehrere Tausend Menschen erkranken jedes Jahr in Deutsch-

land an HPV-bedingtem Krebs, der die Gebärmutter, aber auch zum Beispiel den Penis oder den Mund-Rachen-Raum betreffen kann“, so Nettekoven. Mit einer Impfquote von 80 % wäre dies vermeidbar.

Keine Strukturen, um automatisch zu erinnern

Andere Länder machten es mit Erfolg vor. In Deutschland fehle es dagegen bislang an Strukturen und Strategien, um Kinder und Eltern

automatisch an den Zeitpunkt für eine Impfung zu erinnern.

Professorin Dr. SIGRUN SMOLA erforscht mit ihrem Team am Universitätsklinikum des Saarlandes wie HPV-bedingter Krebs entsteht und wie die Krebsprävention verbessert werden kann. Sie bestätigt ebenfalls: „Am wichtigsten ist es, dass wir den Krebs verhindern, indem wir dafür Sorge tragen, dass Kinder gegen HPV geimpft werden.“

Über 200 HPV-Typen gebe es, so die Wissenschaftlerin. Zwölf davon seien von der Internationalen Krebsforschungsagentur als krebserregend eingestuft. Prof. Smola berichtet, dass sich die meisten sexuell aktiven Menschen im Laufe ihres Lebens mit HPV infizieren und die Infektion in der Regel unbemerkt verläuft. Ausgelöst werden könnten aber eben auch Zellveränderungen, die schließlich zu Krebs führten.

Dr. THOMAS FISCHBACH, Präsident des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte, sieht als eine Ursache für die niedrigen Impfquoten zu geringe Teilnehmerraten an den Untersuchungen U10 und U11 für Kinder im Grundschulalter. Seine Lösungsidee ist, Eltern schon bei der U9 über weitere wichtige Untersuchungen zu informieren und sie zu motivieren, das Checkheft für die U10, U11 und J2 stärker zu nutzen.

Schon im Grundschulalter die Eltern über die Impfungen informieren

„Auch Krankenkassen sind aufgefordert, mehr für diese Untersuchungen zu werben.“ Kinder- und Jugendärzte sollten aber auch unabhängig von den Kinderuntersuchungen jede Gelegenheit nutzen, für die HPV-Impfung zu werben.

Dr. HEIKE KRAMER, Vorstandsvorsitzende der Ärztlichen Gesellschaft für Gesundheitsförderung (ÄGGF), bedauert, dass HPV in der Schule im Rahmen der Sexualkunde oft nicht thematisiert wird. Die Aufklärung sei aber ein weiterer Hebel, um die Impfquote zu steigern. Aus diesem Grund würden Ärztinnen und Ärzte der ÄGGF Informationsstunden für Schüler durchführen. „Unsere Evaluationen zeigen, dass das Wissen und die Impfmotivation dadurch signifikant und nachhaltig gesteigert werden können.“

Cornelia Kolbeck

Impfung ist seit 2018 Kassenleistung

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat 2018 eine Empfehlung der Ständigen Impfkommission in der Schutzimpfungsrichtlinie verankert. Demnach sind die Kosten für die Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) für alle Kinder zwischen neun und 14 Jahren von den gesetzlichen Krankenkassen zu übernehmen. Die Impfung soll HPV-bedingte Karzinome an Zervix, Vagina, Vulva bzw. des Penis sowie im Bereich von Anus und Oropharynx vermeiden helfen.



Schülerinnen und Schüler vor der Pubertät. Manche werden bald ihre ersten sexuellen Erfahrungen machen. Eltern sollten spätestens jetzt eine Impfung gegen humane Papillomaviren ihrer Kinder in Erwägung ziehen. Foto: Kzenon – stock.adobe.com

Aufklärung ist ein wichtiger Hebel

E-Zigarette tut Jugendlichen nicht gut

Lungenärzte fordern Werberegulierung

► Pressemitteilung der DGP

BERLIN. Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und die Deutsche Lungenstiftung (DLS) fordern eine konsequente Regulierung neuer Nikotinprodukte. Dazu gehörten ein umfassendes Werbeverbot bereits ab 2022, eine wirksame Besteuerung, ein Nutzungsverbot von E-Zigaretten an allen Orten, an denen Rauchverbote bestehen, und ein Verbot von Aromastoffen, durch die insbesondere Jugendliche an den Nikotinkonsum herangeführt würden.

Nichtraucherschutz nach WHO-Vorgaben angemahnt

DGP und DLS kritisieren, dass für elektronische Nikotinabgabesysteme, wie die E-Zigarette, bis zu 16.000 Aromen erhältlich sind, von denen viele für Heranwachsende attraktiv seien. Dem aktuellen WHO-Report zufolge zeigten in den USA durchgeführte Stu-

dien, dass Aromen eine wichtige Rolle beim E-Zigarettenkonsum von Kindern und Jugendlichen spielten. Auch Nikotinbeutel seien für Jugendliche attraktiv. Die Tabakindustrie vermarkte diese Produkte als gesündere Alternative zum Tabakrauchen, heißt es.

Professor Dr. WULF PANKOW, DGP-Vertreter im Aktionsbündnis Nichtrauchen, berichtet, dass bei heranwachsenden E-Zigaretten-Konsumierenden auch die Wahrscheinlichkeit um mehr als das Doppelte steigt, dass sie letztlich zu herkömmlichen Zigaretten greifen.

Der DLS-Vorsitzende Professor Dr. CLAUS FRANZ VOGELMEIER fordert die Anpassung des Nichtraucherschutzes an die WHO-Vorgaben, also ein vollständiges Werbeverbot für tabakhaltige Produkte, ein einheitliches Rauchverbot in Gaststätten und im öffentlichen Raum sowie höhere Tabaksteuern. REI

Mitsprache Betroffener soll zum Standard werden

EU-Prinzipien zur Patientenbeteiligung in der Krebsforschung formuliert

► BMBF-Information

BERLIN. Deutschland hat gemeinsam mit Portugal und Slowenien im Rahmen der aktuellen Ratspräsidentschaft die Patientenbeteiligung in der Krebsforschung gestärkt. Die entsprechenden Prinzipien (Principles of Successful Patient Involvement in Cancer Research) seien in einem mehrstufigen Verfahren von Patientenorganisationen, Forschenden, in medizinischen und pflegerischen Berufen Tätigen, Vertretern aus der Industrie und aus Förderorganisationen sowie weiteren Beteiligten aus ganz Europa formuliert worden, heißt es. 130 Akteure aus 16 europäischen Ländern seien beteiligt gewesen.

Eine patientenzentrierte Krebsforschung soll in Europa langfristig zum Standard werden und sich

noch enger an den Bedürfnissen der betroffenen Patientinnen und Patienten ausrichten, kommentiert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) das Übereinkommen. Jährlich erkrankten in Deutschland ca. eine halbe Million Menschen an Krebs, in naher Zukunft werde sogar ein Anstieg der Neuerkrankungen auf 600.000 Fälle pro Jahr prognostiziert: „Forschung ist deshalb unser wichtigstes Werkzeug gegen Krebs“, so das BMBF.

130 Akteure aus 16 Ländern haben mitgewirkt

„Mit den neuen ‚Prinzipien für eine erfolgreiche Patientenbeteiligung in der Krebsforschung‘ setzen wir als aktuelle Triopräsidentschaft einen wichtigen Impuls“, betont Bundesforschungsministerin ANJA KARLICZEK. Wissenschaft in ganz Europa müsse sich öffnen: „Wir brauchen in der Forschung einen Kulturwandel hin zu mehr Partizipation.“ Neben der systematischen

Einbindung der Betroffenen in die Krebsforschung – von der Formulierung der Fragestellung bis zur Verwertung der Ergebnisse – soll das Thema der Lebensqualität der Patienten stärker in den Fokus rücken.

Die Prinzipien seien Basis für ein neues Miteinander von Patienten und Wissenschaft in der Krebsforschung, sie seien aber auf die gesundheitsorientierte Forschung insgesamt übertragbar, so die Ministerin. Patientenbeteiligung in ganz Europa müsse zum Standard werden.

Durch die Einbindung von Betroffenen und Nutzern können laut BMBF Forschungsprojekte und ihr Design besser auf die tatsächlichen Bedarfe der Betroffenen ausgerichtet werden. Zudem würden die Ergebnisse von Forschungsvorhaben eine größere Akzeptanz und Unterstützung erfahren. In dem Prinzipienpapier selbst wird allerdings auch darauf verwiesen, dass Patientenbeteiligung in Europa vielfach auch schon praktiziert wird. kol

Auch auf andere Forschung übertragbar

Entlastung nur bei kleinen Kindern?

BSG entscheidet Streit über KV-Genehmigung für Assistentin

Terminbericht des Bundessozialgerichts

KASSEL. Vertragsärzte haben Anspruch auf Genehmigung einer Entlastungsassistenz wegen Kindererziehung. Doch wann hören das Kindsein und die Entlastungsdauer auf?

Die KV Niedersachsen war in Revision gegen ein Urteil des Landessozialgerichts (LSG) Niedersachsen-Bremen gegangen. Gestritten wurde mit einer Gynäkologin, die für die Erziehung zweier Adoptivsöhne von der KV eine Entlastungsassistentin genehmigt haben wollte. Die LSG-Entscheidung stehe zwar nicht voll im Einklang mit Bundesrecht, befand nun das Bundessozialgericht (BSG), doch sie erweise sich im Ergebnis als richtig.

Der 6. Senat folgte dem LSG dahingehend, dass das Merkmal „Erziehung von Kindern“ im Sinne des § 32 Abs. 2 Satz 2 Nr. 2 der Zulassungsverordnung so zu verstehen sei, dass „Kind“ jeder Mensch bis zur Volljährigkeit sein kann. Ein Eingrenzen der Assistenzgenehmigung auf die Zeit bis zum vollendeten 8. Lebensjahr (entsprechend dem Bundeselterngeld- und Elternzeitgesetz) oder bis zum vollendeten 14. Lebensjahr – wie es die KV in Anlehnung ans Jugendschutzgesetz und § 7 Abs. 1 Nr. 1 SGB VIII für richtig hielt – sei in § 32 Ärzte-ZV nicht enthalten und könne auch nicht so ausgelegt werden. Es sei Sache des

Normgebers, die Regelung einzuschränken, wenn er den Rahmen mit dem Eintritt der Volljährigkeit für zu weit gezogen halte.

Der BSG-Senat widersprach allerdings der Auffassung des Landes-

Mal zählt das 8. Lebensjahr, mal das 14. oder das 18.

sozialgerichtes, dass die 36 Monate, für die eine Entlastungsassistenz genehmigt werden können, unabhängig von der Zahl der Kinder zu verstehen sei. Eine Vertragsärztin müsse die Möglichkeit einer Entlastungsassistenz für jedes Kind haben, so das BSG. Wenn sie zum Beispiel 24 Monate für das erste Kind in Anspruch genommen habe, sei es nicht vertretbar, sie nach der Geburt des zweiten und dritten Kindes darauf zu

verweisen, nur noch insgesamt zwölf Monate beanspruchen zu können.

Keine fiktive Verrechnung „unverbrauchter“ Monate

Die Dauer von 36 Monaten pro Kind werde nur dadurch eingeschränkt, dass Zeiten der Assistenz, in denen mehrere Kinder gleichzeitig erzogen werden, nicht fiktiv allein einem Kind zugeordnet werden können: Wird das zweite Kind geboren,

bevor 36 Monate fürs erste beansprucht wurden, stehen dem Elternteil danach noch einmal 36 Monate fürs zweite Kind zu, nicht aber 36 Monate plus die „unverbrauchten“ Monate fürs erste Kind, erklärt das BSG. In § 32 Abs. 2 Satz 2 Nr. 2 sei von „Kindern“ die Rede, sodass für das parallele Erziehen von zwei oder mehr Kindern der Genehmigungsanspruch nur einmal bestehe. REI
Urteil vom 14. Juli 2021, Az.: B 6 KA 15/20 R

Der Bote bringt Geld

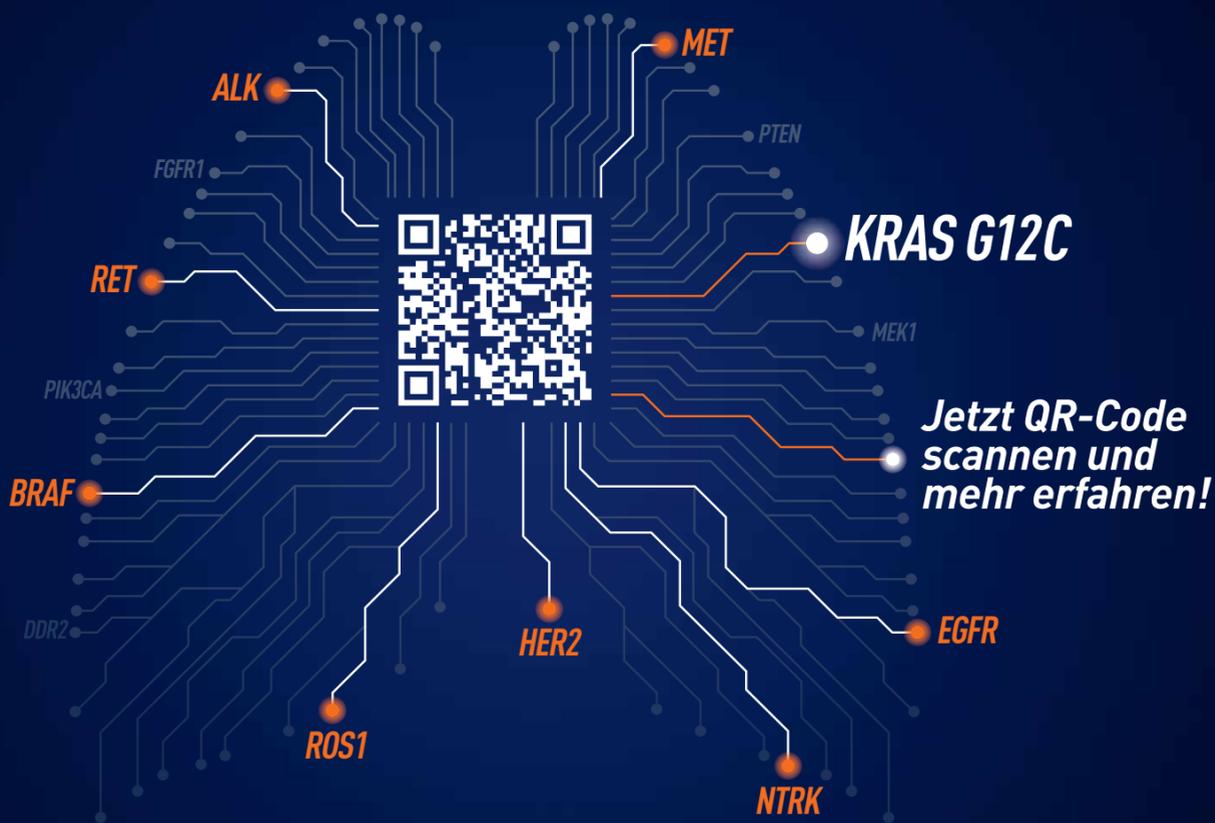
Kassen beklagen Kosten für Apothekenservice

Ersatzkassenmagazin des vdek

BERLIN. Dank des Gesetzes zur Stärkung der Vor-Ort-Apotheken dürfen sich Patienten verschriebene Arzneimittel durch eine Apotheke nach Hause liefern lassen – auf Kosten der GKV. Bedingungen sind nicht daran geknüpft. Laut Ersatzkassenverband vdek wurden von Ende April bis Dezember 2020 7,2 Mio. Botendienste zulasten der Ersatzkassen erbracht, was knapp 29 Mio. Euro kostete. Eingeführt wurde der bezahlte Botendienst während der Pandemie zwecks Kontaktvermeidung. Dass die Vergütung zum 1. Oktober 2020 von 5 auf 2,50 Euro halbiert wurde, hatte keinen Einfluss auf die Mengen, stellt der vdek fest. Im Bundesschnitt erfolgten 3,9 % der Arzneiabgaben per Boten.

Allein 24 von über 14 000 Apotheken seien für ein Viertel der Ausgaben verantwortlich. Die fünf Top-Abrechner stellten jedes sechste Arzneimittel per Boten zu. Hochgerechnet auf die gesamte GKV und ein Jahr ergebe sich für den Spitzenreiter „der schwindelerregende Wert von etwa 200 000 Euro“. Der vdek befürchtet, „dass mehr Apotheken auf den Zug aufspringen“ und die Kosten noch erheblich steigen werden. REI

POWERING KRAS G12C TARGETED THERAPY



Jetzt QR-Code scannen und mehr erfahren!

Bis zu **13%** aller NSCLC-Patienten weisen eine *KRAS G12C*-Mutation auf.¹
Testen Sie Ihre Patienten auf Biomarker?

¹ Biernacka A et al. Cancer genetics 2016; 209: 195-198.

© 2021 Amgen GmbH, Riesstraße 24, 80992 München. Alle Rechte vorbehalten. DE-510-0321-00004



Computer sagt nein

Darf KI-basierte Software in der Medizin das letzte Wort haben?

► Medical-Tribune-Bericht

HAMBURG. Diagnosesoftware, die auf künstlicher Intelligenz (KI) basiert, ist für viele noch eine große Unbekannte. Warum ihr Einsatz nur unter bestimmten Umständen erfolgen darf, aber unter anderen nicht versäumt werden darf.

Bei einem Patienten soll ein Naevus auf Malignität geprüft werden. Der Arzt setzt dafür eine KI-basierte Software ein, die Studien-ergebnissen zufolge Hautkrebs statistisch zuverlässiger erkennt als ein Mensch. Die Software kommt zu dem Ergebnis, dass kein Krebs vorliegt. Monate später hat der Krebs gestreut, es wird klar, dass der Patient zu Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits erkrankt war. Der Patient stirbt. In dem angenommenen Fall wurde davon ausgegangen: Hätte der Arzt die Bilder selbst ausgewertet, hätte er den Krebs erkannt.

Für den Arzt eine tragische Situation. Und für Juristen eine ungeklärte Fragestellung. Der Arzt hat sich blind auf seine Software verlassen. Gibt es Umstände, unter denen er das darf, ohne objektiv sorgfaltswidrig zu handeln?

Ärzte dürfen keine Weisungen von Nicht-Ärzten annehmen

Die Hamburger Rechtsanwältin Dr. ELISA FONTAINE sieht hier in der Unterlassung den Anknüpfungspunkt. Der strafrechtliche Vorwurf wäre die fahrlässige Tötung durch Unterlassen, erklärt sie in der juristischen Fachzeitschrift „medstra“ (4/2021). Fahrlässig handelt ein Arzt, der die Sorgfalt außer Acht lässt, zu der er den Umständen und seinen persönlichen Verhältnissen nach verpflichtet ist. Orientierung gibt der Facharztstandard: Wie hätte sich ein umsichtiger und erfahrener Facharzt derselben Fachrichtung mit dem gleichen Wissen, das der Betroffene zum Zeitpunkt hatte, verhalten?

Damit eine KI-basierte Software wie im angenommenen Fall zum Einsatz kommen kann, gilt als Minimum, dass die Software als Medizinprodukt CE-zertifiziert sein muss. Bestenfalls kann sich die Software darüber hinaus auf eine Empfehlung in aktuellen Leitlinien berufen. Und allerbestenfalls hat das Produkt bereits seine Überlegenheit zu ärztlichen Einschätzungen bewiesen.

Diese Bedingungen waren im angenommenen Fall erfüllt. Die Frage nach dem „Wie“ eine Software eingesetzt wird, ist damit aber nicht beantwortet. „Was fehlt, ist ein Standard für den Grad des Einflusses auf ärztliche Entscheidungen, den künstliche Intelligenz haben darf“, erläutert Dr. Fontaine.

Der Rechtsanwältin zufolge können die Anforderungen an die Art



Dr. Elisa Fontaine

Rechtsanwältin,
Hamburg
Foto: privat

und Weise des Einsatzes einer KI-basierten Diagnosesoftware über den Grundsatz der persönlichen Leistungserbringung und über den Vertrauensgrundsatz bestimmt werden: Als Arzt tätig sein darf nur, wer eine ärztliche Approbation hat. Und Ärzte dürfen keine Weisungen von Nicht-Ärzten entgegennehmen.

Diagnostische und therapeutische Entscheidungen dürfen also genauso wenig an eigenständig entscheidende Maschinen delegiert werden wie an Nicht-Ärzte. Ärzte dürfen sich nur unterstützen lassen vom digitalen „Helfer“. Das gilt erst recht, wenn der Diagnosesoftware ein besonders hohes Risikopotenzial innewohnt.

Auch der Vertrauensgrundsatz, demzufolge man sich als Arzt auf die sorgfältige Arbeit eines anderen Mitglieds des Teams verlassen kann, führt hier zu keinem anderen Ergebnis, so Fontaine. Erstens können mit der Maschine keine Informationen ausgetauscht werden – eine der Voraussetzungen für diesen Grundsatz – und zweitens unterliegt dieser Grundsatz Einschränkungen, wenn eine Untersuchung besonders fehlerträchtig ist und die Ergebnisse für die Patienten mit hohem Risiko verbunden sind.

Heißt: Selbst wenn der Einsatz einer KI-basierten Diagnosesoftware dem fachlichen Standard entspricht, handelt der Arzt nach Fontaine sorgfaltswidrig, wenn er die Diagnose der Software unbesehen übernimmt, obwohl ihm eine Überprüfung möglich ist.

Strafrechtliche Risiken bei Einsatz und bei Verzicht

Hat sich dagegen noch kein Standard entwickelt, muss der Arzt erst recht erhöhte Vorsicht walten lassen. Zudem muss dem Patienten zuvor unmissverständlich deutlich gemacht werden, dass es sich um eine neue Methode handelt, die Risiken bergen kann.

Was aber, wenn ein Krankenhaus oder die Praxis über eine fähige Diagnosesoftware verfügt, aber der behandelnde Arzt die Software nicht einsetzt? In einer älteren Entscheidung ist der Bundesgerichtshof zu dem Schluss gekommen, dass der Arzt, wenn er über eine modernere und bessere Ausstattung verfügt, verpflichtet ist, diese Geräte einzusetzen, wenn dadurch die Heilungschancen verbessert und uner-

Aufklärung in Zeiten von KI

Im Zusammenhang mit dem Einsatz oder Nicht-Einsatz einer Diagnosesoftware werden in Zukunft auch Fragen der Aufklärung besondere Bedeutung haben. So besteht einerseits eine Aufklärungspflicht über Behandlungsalternativen, wenn sich ein Patient nach ihnen erkundigt. Darüber hinaus betonte der Bundesgerichtshof in einem Urteil (Robodoc-Urteil 2006), dass die Aufklärung über die alternativen Möglichkeiten auch neue unbekannte Risiken umfassen muss. Wie weitgehend die Anforderungen sein werden, ist bislang noch offen. Abzuwarten bleibt insbesondere, ob in Zukunft auch über die einer KI-basierten Diagnosesoftware innewohnende Gefahr aufgeklärt werden muss, sich selbstständig Fehler „anzulernen“, die den Patienten gefährden können, so Rechtsanwältin Dr. Elisa Fontaine.

wünschte Nebenwirkungen erkannt und abgewendet werden können.

Bei der Beurteilung einer entsprechenden Situation wird natürlich auch den Umständen Rechnung getragen. Also zum Beispiel der Frage, ob der Patient in einer Klinik, bei einem Spezialisten oder beim Hausarzt in Behandlung ist.

Ist eine modernere Ausstattung vorhanden, muss sie eingesetzt werden

Interessant wird an dieser Stelle allerdings, dass ein Übernahmeverschulden auch dann vorliegen kann, wenn sich ein Arzt der beschränkten eigenen Erfahrung mit neuen technischen Diagnosemitteln bewusst ist, er aber nicht an einen Spezialisten überweist. „Mit Blick auf die jetzt schon beeindruckenden Ergebnisse, die von Diagnosesoftware erzielt werden können, erscheint dann eine Überweisung an einen Spezialisten

oder eine apparativ besser ausgestattete Klinik zumutbar“, so die Rechtsanwältin.

Dr. Fontaines Fazit: Strafrechtliche Risiken drohen beim Einsatz KI-basierter Diagnosesoftware insbesondere

- wenn ein Arzt sich blind auf die von der Software generierten Diagnosevorschläge verlässt,
 - wenn er die Diagnosesoftware fehlerhaft bedient oder
 - wenn er eine Diagnosesoftware benutzt, deren Anwendung ihn überfordert.
- Strafrechtliche Risiken können aber auch beim Verzicht auf KI-basierte Diagnosesoftware drohen, wenn
- die Software zum Standard gehört oder wenn sie verfügbar ist und bessere Heilungschancen verspricht,
 - ein Arzt sich dem Fortschritt verschließt, also etwa seiner Fortbildungspflicht nicht nachkommt, oder
 - wenn er unvollständig aufklärt.

Anouschka Wasner



eHBA? Geschenk!

Heilberufsausweis vom Chef ist kein Arbeitslohn

► Ecovis Steuerberatungsgesellschaft MÜNCHEN. Ein häufig moniertes Übel: Etwas wird zur Pflicht – und verursacht auch noch Kosten. So verhält es sich auch mit dem elektronischen Heilberufsausweis (eHBA). Gültigkeit haben soll er für fünf Jahre, fällig werden dafür knappe 500 Euro.

Refinanziert werden die Kosten nur anteilig. Vorgesehen ist eine Kostenerstattung von 46,52 Euro pro Kopf und Jahr. Der Betrag wird im Rahmen der Telematikinfrastruktur (TI)-Pauschale durch die KVen an die Arztpraxen und Krankenhäuser ausgegeben.

Wenn der Chef die Kosten übernehmen möchte

Auch für den eHBA von angestellten Ärztinnen und Ärzten kann sich der Arbeitgeber – Klinik oder Praxis – diesen Betrag erstatten lassen. Dann gewährleistet das Krankenhaus die Weiterleitung des Betrags an die jeweiligen ärztlichen Mitarbeiter. So haben es der GKV-Spitzenverband und die Deutsche Krankenhausgesellschaft zum 1. September 2019 vereinbart.

Übernimmt der Arbeitgeber die Kosten für den elektronischen Heilberufsausweis für seine Arbeitnehmer in Gänze, entstehen daraus aber Fragen an den Steuerberater: Wie ist dieses „Geschenk“ steuerlich zu behandeln? Und könnte darin Arbeitslohn zu sehen sein, der dann lohnsteuerpflichtig wäre?

Kein Arbeitslohn, also auch keine Lohnsteuer

Das Finanzministerium Thüringen sieht in diesem Geschenk ein überwiegend eigenbetriebliches Interesse des Arbeitgebers. Der eHBA ist somit kein Arbeitslohn. Folglich fällt hierfür auch keine Lohnsteuer an (FM Thüringen, Erlass vom 1.3.2021, Az.: S 2332-A-21.14), führt Ecovis-Steuerberater MARTIN FRIES aus Aschaffenburg aus. Aber: „Bekommen Arbeitnehmer den eHBA von ihrem Arbeitgeber, dann können sie die Kosten dafür nicht als Werbungskosten abziehen. Das ginge nur, wenn der Arbeitnehmer den Ausweis wirklich aus eigener Tasche bezahlt hat.“

Der elektronische Heilberufsausweis wird vorrangig von Ärztinnen und Ärzten benötigt, die Zugriff auf Patientendaten aus der Telematikinfrastruktur haben, wie etwa bei der Erstellung von eAU oder eRezepten. Für den Monat August berichtet die Bundesärztekammer von einem aktuellen eHBA-Ausstattungsgrad von rund 11 % im stationären und 47 % im ambulanten Bereich. awa

„Es fehlt ein Standard für den Grad des Einflusses, den KI auf ärztliche Entscheidungen haben darf“

Datensparsam der Kasse antworten

Verbraucherzentrale rät Patienten mit Anspruch auf Krankengeld, Missstände zu melden

► **Presseinfo – Verbraucherzentrale Hamburg HAMBURG. Das neue Gesetz zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung setzt den Kassen engere Grenzen beim Erheben persönlicher Daten von Krankengeldbeziehern. Doch Verbraucherschützer bezweifeln, dass die Kassen den neuen Bestimmungen komplett folgen werden.**

„Unter dem Deckmantel der Mitwirkungspflicht haben die Krankenkassen in der Vergangenheit immer wieder Druck ausgeübt und Menschen, die Krankengeld beziehen, zur Preisgabe von sensiblen Patientendaten bewegt“, erklärt Dr. JOCHEN SUNKEN von der Verbraucherzentrale Hamburg. „Ob die Kassen diese Praxis von heute auf morgen ändern werden, bleibt abzuwarten. Schließlich konnten sie durch das Krankengeldfallmanagement viel Geld sparen.“ Dr. Sunken ermutigt Betroffene, ihre Rechte wahrzunehmen und sich ggf. an die Verbraucherzentrale zu wenden (E-Mail: patientenschutz@vzhh.de).

Das Gesetz zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung beschränkt die Rechte der Kassen beim Erheben von Daten von Krankengeldbeziehern, wenn diese einer individuellen Beratung und Hilfestellung nach § 44 Absatz 4 SGB V nicht zugestimmt haben.

Für die Entscheidung, ob sie den Medizinischen Dienst zur Begutachtung der Arbeitsunfähigkeit (AU) einschalten, dürfen die Kassen nur die Informationen nutzen, die sie bereits rechtmäßig erhoben haben.

Und sie dürfen Versicherte danach fragen, zu welchem Zeitpunkt eine Wiederaufnahme der Arbeit absehbar ist bzw. ob es konkret bevorstehende diagnostische und therapeutische Maßnahmen gibt, die der Arbeitsaufnahme entgegenstehen. Diese Angaben sind von den Krankenkassen allerdings nur per E-Mail oder Brief zu erfragen – es sei denn, die Versicherten haben einer telefonischen Erhebung schriftlich oder

elektronisch zugestimmt. Das Telefonat ist von der Kasse zu protokollieren. Die Versicherten haben ein Anrecht auf das Protokoll, worauf die Kasse hinweisen muss.

Keine Fragen zum Befinden oder einem Rentenantrag

Bei Ärzten, die die AU-Bescheinigung ausgestellt haben, dürfen die Krankenkassen nur Angaben erheben, die erforderlich sind, um

- die Diagnosen in der AU-Bescheinigung zu konkretisieren,
 - zu erfahren, welche weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen vorgesehen sind,
 - Kenntnis von Art und Umfang der zuletzt ausgeübten Tätigkeit zu erlangen oder
 - zu erfahren, in welchem Umfang ALG-I-Empfänger bei der Arbeitsagentur zur Verfügung stehen.
- Das Gesetz verbiete jegliche weitere

Informationsbeschaffung der Krankenkasse, die über das beschriebene Maß hinausgeht, betont die Verbraucherzentrale. Früher übliche Fragen, etwa nach einer Selbsteinschätzung des Befindens, der Gestaltung des Arbeitsplatzes oder einem Rentenantrag, seien nicht mehr zulässig. Das gelte auch für schon immer rechtswidrige Fragen nach Problemen beim Arbeitsplatz, familiären Problemen oder Urlaubsplänen. *mt*

Orphan Drug Tecartus im Fokus

Neue Regelungen zur CAR-T-Zelltherapie beschlossen

► G-BA-Information

BERLIN. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat ein neues Krebsmedikament mit dem Handelsnamen Tecartus bewertet und zugleich entschieden, dass für diese CAR-T-Zelltherapie die bereits beschlossenen qualitätssichernden Anforderungen bei der Behandlung von B-Zell-Neoplasien (bösartige Erkrankungen des Lymphsystems) mit CAR-T-Zellen angewendet werden sollen.

Zwar habe das Ausmaß des Zusatznutzens nur in die Kategorie „nicht quantifizierbar“ eingestuft werden können, da die Studien – wie bei anderen CAR-T-Zellprodukten auch – nicht aussagekräftig genug seien, so das Gremium. Mit den beschlossenen Qualitätsstandards würden jedoch die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung sichergestellt werden. Vorgegeben sind eine entsprechende Infrastruktur der medizinischen Einrichtung, eine vorhandene pflegerische und fachärztliche Behandlungskompetenz sowie Erfahrungen mit diesen neuartigen Zelltherapien. *kol*

Somatuline Autogel®
Lanreotid

MISCHEN SIE NOCH ODER SPRITZEN SIE SCHON?

**1ST-LINE-ANTITUMORTHERAPIE
FÜR PANKREAS- UND MIDGUT-NET #1,2**

Zugelassen zur Therapie von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET G1 und einer Teilgruppe G2 (Ki67-Index bis zu 10 %)) mit Ursprung im Mitteldarm, Pankreas oder unbekannter Primärlokalisation (Enddarm ausgeschlossen) bei erwachsenen Patienten mit inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung
 1. Aktuelle Fachinformation Ipsen Pharma GmbH, Somatuline Autogel® 60 mg / 90 mg / 120 mg 2. Caplin ME et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. NEJM 2014; 371(3):224-33

Somatuline Autogel® 60 mg / 90 mg / 120 mg – Injektionslösung in einer Fertigspritze Wirkstoff: Lanreotid **Zusammensetzung:** 60 mg / 90 mg / 120 mg Lanreotid, als Acetat. Sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke und Eisessig (zur pH-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Akromegalie, wenn nach einer chirurgischen Behandlung und/oder Radiotherapie die Spiegel des Wachstumshormons (GH) und/oder des Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) anormal bleiben oder bei Patienten, die aus anderen Gründen eine medikamentöse Behandlung benötigen. Das Ziel der Behandlung bei Akromegalie ist eine Reduktion der GH- und IGF-1-Spiegel und, sofern möglich, eine Normalisierung dieser Werte. Therapie klinischer Symptome bei karzinoiden Tumoren. Therapie von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET G1 und einer Teilgruppe G2 (Ki67-Index bis zu 10 %)) mit Ursprung im Mitteldarm, Pankreas oder unbekannter Primärlokalisation (Enddarm ausgeschlossen) bei erwachsenen Patienten mit inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Somatostatin, ähnliche Peptide oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Diarrhoe, weiche Stühle*, Schmerzen im Bauchraum, Cholelithiasis. Häufig: ALAT erhöht*, ASAT abnorm*, ALAT abnorm*, Bilirubinspiegel erhöht*, Blutzuckerspiegel erhöht*, glykosyliertes Hämoglobin erhöht*, Gewichtsabnahme, pankreatisches Enzym erniedrigt**, Sinusbradycardie*, Schwindel, Kopfschmerzen, Lethargie**, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Flatulenz, abdominale Distension, abdominales Unbehagen, Dyspepsie, Steatorrhoe**, Alopezie, Hypotrichose*, Hypoglykämie, vermindertes Appetit**, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Asthenie, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Verdickung, Verhärtung, Knötchen, Pruritus), biliäre Dilatation*, Schmerzen des Bewegungsapparates**, Myalgie**, Gelegentlich: ASAT erhöht*, alkalische Phosphatase erhöht*, Bilirubinspiegel abnorm*, Natriumspiegel erniedrigt*, entfärbter Stuhl*, Hitzewallungen*, Insomnie*. *Basiert auf Studien mit Akromegalie-Patienten, **basiert auf Studien mit GEP-NET-Patienten. Nach Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt): Abszess an der Injektionsstelle, Pankreatitis, Cholezystitis, Cholangitis, allergische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und Überempfindlichkeit). **Verschreibungspflichtig** Ipsen Pharma GmbH, 81677 München. Stand der Information: Oktober 2019. Zul.-Nr.: 61332.00.00 / 61332.01.00 / 61332.02.00

Innovation for patient care

Vom einfachen Baumarktprodukt bis zur Hightech-Toilette

Spezialklinik demonstriert, wie Pflegehilfsmittel das Leben zu Hause erleichtern können

► Medical-Tribune-Bericht

BERLIN. Das BG-Unfallkrankenhaus Berlin ist spezialisiert auf die Versorgung schwerster Verletzungen. Auch die Rehabilitation ist ein wichtiges Standbein. Nachgedacht wird zudem darüber, wie für Menschen mit Behinderungen das Leben erleichtert werden kann. Einblicke gibt das „Haus der Zukunft“. Jeder kann kommen und sich informieren.

Der Bezirk Marzahn-Hellersdorf im Osten der Hauptstadt ist vor allem bekannt für seine Plattenbauten als Erbe des Sozialismus. Für Bekanntheit sorgten in den letzten Jahren auch die Gärten der Welt. Ab und an liest man zudem von einem weiteren Leuchtturmprojekt im Bezirk: dem berufsgenossenschaftlichen Unfallkrankenhaus Berlin (ukb). Behandelt wurden hier u.a. der italienische Rennfahrer Alessandro Zanardi, Bundestagspräsident Wolfgang Schäuble und Olympiasiegerin Kristina Vogel.

Solche Hilfsmittel werden künftig Standard sein

Im Laufe der Jahrzehnte entstand aus dem Krankenhaus ein Campus mit weiteren Kliniken für Augenheilkunde, Akutgeriatrie und Psychosomatik, rund 30 Arztpraxen und rund 3000 Arbeitsplätzen.

Das neueste Gebäude im Areal ist das „Haus der Zukunft“ mit dem Smart Living and Health Center (SLHC). Metallisch gelb leuchtend markiert es Interessenten den Weg. Zur Zielgruppe gehören in erster Linie Patienten und Angehörige, aber auch Ärzte. Letztlich ist jeder eingeladen, sich dort über moderne Hilfen in der Wohnung zu informieren. SLHC-Geschäftsführer CHRISTIAN GRÄFF sagt, es sei ein „einzigartiger Ort in Deutschland entstanden, an dem Beratungsangebote für ein selbstbestimmtes Leben mit Lösungen für den Alltag in den eigenen vier Wänden kombiniert werden können“.

Man wolle zeigen, was machbar und in unterschiedlichen Preisklassen erhältlich sei: von der einfachen LED-Lichtleiste mit Bewegungsmelder aus dem Baumarkt bis zu High-End-Produkten, wie Wasch- und Toilettenbecken, die hoch- und runtergefahren werden können oder sich automatisch der Nutzerhöhe anpassen. Zu sehen ist der Lift in der Dusche sowie die deckenhohe Luftdusche an der Wand für Menschen, die sich nicht mehr alleine abtrocknen können. Ebenso das Pflegebett, das nicht nur in der Höhe, sondern auch in vielen Ebenen verstellbar

Das Gros des Gezeigten kann heute schon von den Kassen finanziert werden, 20 % sind Innovationen



Christian Gräff

Geschäftsführer
Smart Living
and Health Center
Foto: Christian Gräff

ist – so erhält der Patient die Möglichkeit, fast stehend das Bett zu verlassen. Blinde oder sehgeschwache Menschen können von einem Chip in der Kleidung profitieren, der über eine Verbindung zu einem Lautsprecher verkündet, um welche Farbe oder Größe es sich handelt.

Gräff geht davon aus, dass solche Hilfsmittel künftig Standard sein werden. Einmal für den Nutzer individuell programmiert – vom Hersteller oder eventuell durch einen über die Pflegeversicherung finanzierten Dienstleister – könnten sie den Menschen die Selbstständigkeit erleichtern bzw. sogar erst ermöglichen. Das betrifft auch die Dialyse zu Hause mit Geräten wie dort gezeigt. „Zwei Anbieter gibt es zurzeit in Deutschland“, berichtet Gräff.

Die Ausstellung im 5,4 Millionen Euro teuren Haus lebt von der Kooperation mit Medizinprodukteherstellern, die sich neben der Präsentation der Hilfsmittel auch Hinweise zur Weiterentwicklung derselben erhoffen. 1,4 Mio. Euro steuerte der Bezirk bei, 700 000 Euro die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. Nachgebildet sind Wohnzimmer, Schlafzimmer, Bad und Küche. Genau genommen sind es zwei Bäder, ein größeres „für die Villa“, wie Gräff erklärt, und ein kleines wie im Bezirk eher Standard.

Nebenan berät die AOK zu den rechtlichen Details

Er zeigt auf den PVC-Beleg am Badboden. Den brauche man nur noch mit Wasser abwaschen, nicht mit extra Reinigungsmittel. Trotzdem könnten sich keine Viren oder Bakterien absetzen. Der Nassbereich sei ja in jedem Pflegeheim, aber auch zu Hause ein großes Thema. Einen solchen Beleg könne man auf Fliesen kleben und auch wieder ablösen. Es gebe ihn in diversen Designs, er sei nicht teurer als anderer Beleg und man müsse vor dem Anbringen nicht den Vermieter fragen.

Jeder Raum ist mit Sensoren ausgestattet, die z.B. erkennen, ob der Bewohner gestürzt ist und Hilfe benötigt oder ob die Körpertem-

peratur des Bewohners bedrohlich sinkt oder steigt. Künstliche Intelligenz unterscheidet hierbei zwischen Mensch und Tier. Zu sehen sind Video- und Soundsysteme sowie der bekannte rote Knopf zum Auslösen des Hausnotrufs. Angebunden sind die Systeme an die jeweiligen Dienstleister. Bei Bedarf werden Angehörige, Pflegedienst oder Rettungsstelle schnell, z.B. per SMS, informiert.

Registriert und ausgewertet werden können auch Vitalwerte wie Blutdruck oder Glukose im Urin. So werden die beim Toilettengang automatisch gemessene Werte am Spiegel angezeigt. „Dann wissen Sie beim Zähneputzen, was Sie zum Frühstück essen können“, sagt Gräff. Auch hier werden kritische Werte erfasst und an Arzt oder Pflege weitergeleitet. ukb-Pressesprecherin ANGELA KIJEWski verweist darauf, dass sich damit Drehtüreffekte vermeiden lassen, wenn eben im Bedarfsfall der Hausarzt und nicht gleich der Rettungsdienst anrückt.

Warnsysteme helfen Drehtüreffekt zu mindern

In der Küche zeigt der Geschäftsführer, wie sich der Inhalt des Oberschranks nach unten ziehen und leicht wieder nach oben schieben lässt, ein Vorteil u.a. für Rollstuhlfahrer. Erstaunlich ist auch, wie viele Besteckvarianten es für Menschen mit Handbehinderungen gibt. „80 % von dem Gezeigten ist schon heute Kassenleistung, 20 % sind Innovationen“, sagt Gräff. Mit dem Haus der Zukunft wolle man zeigen, was es gebe und wie einfach vieles zu bedienen sei. Im Pflegestützpunkt der AOK nebenan kann man sich über die gesetzlichen Regelungen informieren lassen.



Gesundheitsminister Jens Spahn (r.) und Berlins Regierender Bürgermeister Michael Müller (l.) bei der Eröffnung des Hauses.

Prominente Gäste im Juni waren Bundesgesundheitsminister Jens Spahn und Berlins Regierender Bürgermeister Michael Müller. „Die Eröffnung des Hauses der Zukunft rundet den zwanzigjährigen Aufbau des ukb-Gesundheitscampus ab“, zeigte sich Professor Dr. AXEL EKKERNKAMP, Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer des ukb, zufrieden. *Cornelia Kolbeck*



Pflegebett mit Aufstehhilfe, Heimdialysegerät rechts im Hintergrund



Lampe, die bei Verlassen des Bettes Angehörige alarmiert



Spezialbesteck



Toilette inklusive Urinwerteanalyse

Fotos: Kolbeck, ukb

Notfalltraining mit Videoanalyse

Im Haus der Zukunft gibt es auch ein Zentrum für Notfalltraining mit drei großen Simulationsräumen. Junge und gestandene Notfall- und Intensivmediziner proben hier im Behandlungsteam den Ernstfall, videoüberwacht mit gemeinsamer Auswertung danach. Auch Hausärzte haben ihr Wissen für das Handeln in Notfallsituationen schon aufgefrischt. Grundsätzlich steht das Angebot aber allen Ärzten offen. „Warum also nicht statt des Ausflugs auf den Pferdehof einmal einen Tag mit dem Team bei uns verbringen?“, meint einladend ukb-Pressesprecherin Angela Kijewski.

750 Ärzte bieten Zweitbeurteilungen an

Auswirkungen auf die Fallzahlen aber weiterhin ungewiss

► Medical-Tribune-Bericht

WIESBADEN. Für bestimmte Indikationen räumt der Gesetzgeber seit Dezember 2018 Patienten das Recht ein, eine medizinische Entscheidung mithilfe einer ärztlichen Zweitmeinung zu hinterfragen. Ob das Verfahren die Mengenausweitungen wie erwartet bremst, lässt sich derzeit noch nicht beurteilen.

Nach Empfehlungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen soll für 15 planbare Eingriffe das gesetzliche Zweitmeinungsverfahren gelten, um unnötigen Fallzahlsteigerungen entgegenzuwirken. Dies betrifft u.a. kardiologische, kardiochirurgische sowie gefäßchirurgische Eingriffe und Untersuchungen, aber auch HNO-Eingriffe, abdominalchirurgische Operationen, Prostataktomien oder der Hüftgelenkersatz bei Coxarthrose.

Ein rechtlicher Anspruch besteht bislang allerdings erst für fünf der 15 Eingriffe, nämlich die Entfernung von Gaumen- oder Rachenmandeln, Hysterektomien, Schulterarthroskopien, die Implantation einer Knieendoprothese oder die Amputation beim diabetischen Fußsyndrom.

G-BA berät über weitere Indikationen

Voraussichtlich noch in diesem Jahr sollen Eingriffe an der Wirbelsäule hinzukommen. Aktuell berät der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überdies darüber, ob die Implantation eines Defibrillators oder Herzschrittmachers oder eine elektrophysiologische Herzuntersuchung sowie das Veröden von krankhaften Muskelzellen ebenfalls in die im Dezember 2018 verabschiedete Zweitmeinungsrichtlinie aufgenommen werden sollen.

Ob und inwieweit sich die politischen Erwartungen an das Verfahren erfüllen, ist indes unklar. Eine erste Evaluation des G-BA soll frühestens in der zweiten Jahreshälfte 2023 vorliegen. Der Verband der Ersatzkassen bestätigt lediglich, dass mehr Versicherte vom gesetzlichen Zweitmeinungsverfahren Gebrauch machen als von den freiwillig angebotenen Leistungen der ihm angeschlossenen Mitgliedskassen zur Zweitbeurteilung für weitere Indikationsgebiete.

Erste Evaluation des G-BA soll 2023 zeigen, wie das Angebot genutzt wird

Beziffern lässt sich dagegen die Zahl der Vertragsärzte, die bereits Leistungen des Zweitmeinungsverfahrens abrechnen dürfen. So haben zwischen 2018 und Juni 2020 rund 750 Niedergelassene eine entsprechende Zulassung ihrer KV erhalten, so ein Bericht der KBV.

Die meisten Genehmigungen erteilten die KVen Frauenärzten für die Beurteilung geplanter Hysterektomien, gefolgt von HNO- und Kinderärzten zur Bewertung der Notwendigkeit von Tonsillektomien sowie Spezialisten aus orthopädischen und chirurgischen Fächern für die Bera-

tung von Patienten zur Indikation von Schulterarthroskopien.

Etwa 300 Anträge wurden abgelehnt, da die Antragsteller die vorgeschriebenen Qualitätsanforderungen für eine Zulassung zum Zweitmeinungsverfahren nicht erfüllt hatten. Dazu gehören eine mindestens fünf-

jährige Berufserfahrung, eine ausreichende Anzahl an Fortbildungspunkten sowie eine Weiterbildungs- bzw. akademische Lehrbefugnis.

Seit Mitte dieses Jahres dürfen die zugelassenen Ärzte eine Zweitbeurteilung auch im Rahmen einer

Videosprechstunde abgeben. Hierfür gelten dieselben Abrechnungsbestimmungen wie für die Abrechnung von Videosprechstunden allgemein.

Petra Spielberg







ÜBER
LEBENS
STARK

beim r/r DLBCL¹

OS-Daten durch
Extensionskohorte
bestätigt





polatuzumab vedotin

¹ Sehn LH et al. J Clin Oncol 2019; JCO1900172.

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

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

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

Personal unter der Untergrenze

GKV präsentiert Ideen gegen Pflegedefizite

► **Pressekonferenz GKV-Spitzenverband BERLIN.** Die gesetzlichen Krankenkassen drängen auf eine bessere Pflege im Krankenhaus. Überlastete Pfleger in der Nachtschicht, wartende Patienten oder Pflege-Dienstpläne, die wegen Personalmangel immer wieder neu geschrieben werden müssten, gehörten in deutschen Spitälern leider zum Alltag. Vorgeschlagen wird zur Lösung des Problems ein Drei-Säulen-Modell mit Pflegepersonaluntergrenzen, moderner Pflegepersonalbedarfsermittlung sowie bedarfsgerechten Strukturen für bessere Pflege am Bett und mehr Zeit für die Patienten.

*Tatsächlichen Bedarf
verlässlich messen*

Für zwölf pflegesensitive Bereiche sollten eigentlich verpflichtende Mindestvorgaben für Pflegepersonal, sog. Personaluntergrenzen, angewendet werden. In den ersten Bereichen geschah das auch, gestoppt wurde die Umsetzung aber durch die Pandemie. Laut Dr. WULF-DIETRICH LEBER, Abteilungsleiter Krankenhäuser beim GKV-Spitzenverband, sind in den 1300 Hospitälern, für die Personaluntergrenzen gelten, im Schnitt 12 % aller Schichten unterbesetzt. In neurologischen Schlaganfall-einheiten sind es sogar 20 %. „Für die Zukunft brauchen wir ein zuverlässiges Instrument zur Messung des tatsächlichen Pflegepersonalbedarfs auf jeder Station in jedem Krankenhaus“, betont Vorständin STEFANIE STOFF-AHNIS. Bis dahin seien die Untergrenzen in Kombination mit der vollständigen Finanzierung jeder neuen Pflegestelle eine praktikable Interimslösung. Laut Gesetzgeber soll das neue Pflegepersonalbemessungsinstrument bis Ende 2024 erarbeitet sein.

Vier Millionen blieben nur für eine Nacht

Kritisch sieht die Kassenspitze auch medizinisch nicht notwendige stationäre Behandlungen. Durch diese verschafften sich Kliniken zusätzliche Einnahmen, doch sie blockierten auch Pflegekräfte. Verwiesen wird auf vier Mio. Aufenthalte auf Station für nur eine Nacht im Jahr 2019. Die Anreize dafür würden beim Schließen unrentabler Kliniken entfallen. Für die Krankenhäuser gebe es keine Ausreden mehr für Nicht-Handeln, denn die Beitragszahlenden der gesetzlichen Krankenversicherung finanzierten mit ihrem Geld die Pflege zu 100 %, so Stoff-Ahnis. kol



Totalreform oder weiter so?

Umgestaltung der Krankenhauslandschaft steht außer Frage, die Krux ist das Wie

► **Medical-Tribune-Bericht**

BERLIN. Dass die starren Sektorengrenzen im deutschen Gesundheitswesen eine effektive Versorgung eher bremsen als fördern, ist eine politische Binsenweisheit. Dennoch hat es keine Koalition geschafft, das zu ändern. Ob die nächsten Wahlsieger aktiv werden? Ideen gibt es jedenfalls schon.

Veränderungen sind möglich, so der Titel eines Positionspapiers der drei Klinikträger Diakoneo, Bezirkskliniken Mittelfranken und Helios, gemeinsam formuliert mit dem AOK-Bundesverband. Im Zentrum stehen Forderungen zur Entwicklung einer sektorenenabhängigen Gesundheitsversorgung.

Die Vorschläge stoßen vor allem auf ambulanter Seite auf Gegenwehr, denn die Vorschläge zielen auf grundlegende Veränderungen im System. Als „zerstörerisch“ für die Gesundheitsversorgung der Kassenspatienten bezeichnet der Virchowbund das Papier. Der Bundesvorsitzende Dr. DIRK HEINRICH sieht darin „das Ende des KV-Systems“ und die Wegbereitung einer „allumfassenden ambulanten Öffnung der Krankenhäuser“. Eine sektorenübergreifende Versorgung sei notwendig, meint Dr. Heinrich, aber auf Grundlage der bewährten Strukturen und nicht durch deren Zerstörung.

AOK: sektorenbezogene Bedarfsplanung ablösen

AOK und Krankenhausträger schlagen vor, die sektorenbezogene Bedarfsplanung, die streng nach stationären und ambulanten Leistungen unterscheidet, durch eine regionale Vergabe von Versorgungsaufträgen abzulösen, um zu „passgenauen“ Versorgungs- und Vergütungsvarianten zu gelangen. Gering ausgelastete und für die Patientenversorgung nicht notwendige Krankenhaustandorte seien zu schließen.

Die Sektorengrenzen sollen vollständig fallen. Konkret heißt es:

- Vertragsärzte, Krankenhäuser, Pflege und weitere Leistungserbringer stemmen die ambulante Versorgung auf Basis regional ausgeschriebener Aufträge.
- Übernachtungen, z.B. nach einer ambulanten Operation oder wegen einer Dehydrierung, werden in ambulanten Leistungskomplexen berücksichtigt.
- Anreize für diese Entwicklung sollen mit dem Vergütungssystem gesetzt und das Planungsrecht zielkonform ergänzt werden.

Der Vorstandsvorsitzende des AOK-Bundesverbandes, MARTIN LITSCH, spricht von mehr Spielraum beim Honorar, etwa durch eine qualitätsbezogene, episodensbasierte Vergütung, Budgets für regionale Versorgungsaufträge oder Elemente einer erfolgsabhängigen Vergütung. „Ermöglicht werden sowohl kollektive als auch selektive Verträge.“ Sogenannte 3+1-Gremien auf Landesebene mit Vertretern der KV, Landeskrankengesellschaft und Krankenkassen sowie des jeweiligen Bundeslandes als Unparteiische sollen die Organisation übernehmen.

KBV-Chef Dr. ANDREAS GASSEN winkt bei dem Positionspapier ab. Man kenne von der AOK nichts ande-

Kliniken erleben zurzeit eine Regulierungswut bis ins Kleinste

res: Alles koste zu viel und man wolle es nicht bezahlen. „Das ist der übliche alte Wein in alten Schläuchen.“

Dennoch: An der Notwendigkeit einer Reform der Versorgungsstrukturen zweifeln nur wenige. Doch soll man in kleinen Schritten vorgehen oder muss das System grundlegend umgekrempelt werden? MICHAEL SACK, Spitzenkandidat der CDU bei den Landtagswahlen in Mecklenburg-Vorpommern, forderte im ARD-Mittagsmagazin höhere Fallpauschalen in ländlichen Gebieten, um dem Krankenhaussterben entgegenzutreten.

Verlässliche Struktur braucht gesetzlichen Rahmen

Mehr Geld wird die Probleme aber nicht lösen, meint die Opposition. Die massiven strukturellen Probleme müssten anders angegangen werden, äußerte sich MARIA KLEIN-SCHMEINK von der Bundestagsfraktion der Grünen in einer Veranstaltung von Caritasverband und dem Verband Katholischer Krankenhäuser (kkvd). Um das Versprechen einer für alle zugänglichen Grundversorgung einzuhalten, müsse planvoller agiert werden. Das dürfe nicht konkurrierenden Leistungserbringern überlassen bleiben. Die Politikerin spricht von verlässlichen, gestuften und gut vernetzten Versorgungsstrukturen. Dafür brauche es einen gesetzlichen Rahmen.

Es müsse sich Grundlegendes verändern, bestätigt auch Professor Dr. ANDREW ULLMANN von der FDP-Bundestagsfraktion. Er sei froh, dass viele Leute in der Gesundheitspolitik und im Gesundheitswesen inzwischen erkannt hätten, wie dringend eine Strukturreform sei.

„Die Frage, wie wir ambulant und stationär besser verzahnen, es übergreifend gestalten – in der Vergütung und in Strukturen –, wird schon ab

dem nächsten Jahr in der Gesetzgebung eine Aufgabe sein“, prognostiziert Bundesgesundheitsminister JENS SPAHN. In der Bund-Länder-Arbeitsgruppe seien Eckpunkte zum Verhältnis ambulant-stationär und zur Öffnung der Krankenhäuser erarbeitet worden. Es habe zwei Anläufe gegeben, ein Gutachten auszuschreiben, um konkrete Bereiche zu definieren. Beim ersten Mal habe sich keiner beworben. Dann sei Corona dazwischengekommen.

Die Bund-Länder-Vereinbarung sei aber sicher Grundlage für die nächsten Koalitionsverhandlungen. Wer immer regiere, brauche diese, „sonst wird das Thema sowieso nichts“. Auch seien die stationären Einrichtungen und Niedergelassenen einzubinden. Es bringe wenig, am grünen Tisch etwas zu skizzieren, was nachher nicht funktioniere.

Wie besser verzahnt werden kann, muss die nächste Regierung beantworten

Vertreter von Kliniken fordern mehr Entscheidungsspielräume in den Regionen und weniger Dirigismus aus Berlin. Je mehr detaillierte Vorgaben von der Bundesebene kämen, umso weniger könne vor Ort flexibel reagiert werden, ist kkvd-Vize INGO MORELL überzeugt. Kliniken erlebten zurzeit eine Regulierungswut bis ins Kleinste. Pflegepersonalvorgaben hörten sich beispielsweise für Außenstehende gut an. Aber es dürfe nicht sein, dass man medizinische Konzepte ändere, um bürokratische Vorgaben erfüllen zu können. Deshalb gebe es die Erwartung an die Politik, sich mit diesen Dingen in der nächsten Wahlperiode tatsächlich ernsthaft auseinanderzusetzen. Cornelia Kolbeck

„Bisher ist kein Wahlprogramm ausreichend“

Ärztliche Klima-Aktivisten vermissen Konzepte für einen schnellen Klima- und Gesundheitsschutz

► Medical-Tribune-Bericht

WIESBADEN. Tierische Produkte verteuern, Obst und Gemüse vergünstigen: Die Bewegung Health for Future will lenkende Politik, die den Planeten schützt und Zivilisationskrankheiten verhindert. Doch was halten Gesundheitspolitiker davon? Eine Podiumsdiskussion ließ tief blicken.

Für Ärzte und Pflegende sind die Zusammenhänge zwischen Erderwärmung und Gesundheit in der täglichen Arbeit offensichtlich. Health for Future, ein Zusammenschluss von Personen in medizinischen Berufen, fordert daher, die Klimakrise endlich als medizinischen Notfall zu benennen und entsprechend schnell zu handeln.

Die Vision ist klar: Ein gesundes und klimafreundliches Verhalten soll für die Menschen bequem und günstig sein, klima- und gesundheitsschädigendes Verhalten dagegen teuer und unbequem. Es brauche eine „schnelle und umfassende Transformation“, erklärte Dr. LISA PFÖRTNER, Internistin in Bremen und Health-for-Future-Aktivistin bei einer Podiumsdiskussion, die das Bündnis gemeinsam mit KLUG, der Deutschen Allianz Klimawandel und Gesundheit ausrichtete.

Ärzeschaft stellt nun konkrete politische Fragen

Zu Gast waren nicht nur verschiedene Gesundheitspolitiker, sondern auch Professor Dr. SEBASTIAN SCHELLONG, erster stellvertretender Vorsitzender der DGIM. „Auf wissenschaftlicher Basis sind so viele Dinge bekannt und bezifferbar, dass wir jetzt mit unserem ärztlichen Sachverstand wirklich politische Fragen stellen“, betonte er. So wollten er und Health for Future wissen, warum das Ziel der Treibhausgasneutralität erst für 2045 erreicht werden soll, obwohl Deutschland laut eines Berichts des Sachverständigenrats für Umweltfragen bereits 2029 das CO₂-Budget aufgebraucht haben werde, das für die Einhaltung des 1,5-°C-Ziels erforderlich wäre.

Dr. GEORG KIPPELS, der für die CDU/CSU-Fraktion im Ausschuss für Gesundheit arbeitet, antwortete, dass es weniger auf festgelegte Jahreszahlen ankomme. Und auch die Reduktion auf Deutschland sei aufgrund der internationalen Zusammenhänge eine „unzulässige Verkürzung der Fragestellung“. Viel wichtiger sei es, mit den Bürgern in einen „intensiven Diskurs“ zu treten, um Akzeptanz für klimapolitische Maßnahmen zu schaffen. Man müsse sie informieren, sodass sie nötige Veränderungen nicht als Mehrbelastung bewerteten. Bei solchen habe man – ebenso wie bei Einschnitten im Lebensstil – ein Vermittlungspro-

blem. Man müsse die individuellen Zumutbarkeitsgrenzen im Blick behalten. Später konterte Health-for-Future-Mitglied Dr. Pförtner darauf: „Wie unzumutbar belastet werden die Lebensumstände der künftigen Generationen sein?“

Viele Bürger nicht zu Verhaltensänderung bereit?

Die SPD-Abgeordnete HEIKE BAEHRENS, schloss sich Dr. Kippels an: Die Notwendigkeit raschen Handelns sei unter Experten zwar unbestritten. Doch man müsse auch die Bürger mitnehmen. Und bei Fragen der Lebensgestaltung seien viele von diesen nicht bereit, den Weg mitzugehen – selbst, wenn sie auf theoretischer Ebene für mehr Klimaschutz plädierten. Es sei ähnlich schwierig wie andere Verhaltensänderungen zu erwirken, etwa eine Abkehr von Zigaretten oder Alkohol. Die Politikerin bat zudem darum, nicht pauschal von „der Politik“ zu sprechen. Es gehe schließlich um verschiedenste Akteure auf Bundes-, Landes- und Kommunalebene, die ebenfalls intensiv aufgeklärt werden müssten.

Solche Argumente genügten den Ansprüchen von Health for Future nicht, stellte Dr. Pförtner klar. Es bestehe eine „frappierende Diskrepanz“ zwischen dem Beteuern, man müsse schnell handeln und Aussagen wie „Die Menschen wollen das nicht“ oder „Wir brauchen Druck von der Straße“. Mit diesen wälze man die Verantwortung auf den einzelnen Bürger ab. Stattdessen müsse die Politik ihre Verantwortung ergreifen. Sie kenne

Hitzewellen verschlimmern Pflegenotstand

JESSICA ESSER, Pflegefachkraft aus Freiburg berichtete in einem Impulsvortrag, wie sich die Hitze im Sommer 2020 auf ihre Arbeit auswirkte. Sie habe im obersten Stock einer orthopädischen Station gearbeitet, wo es nicht selten über 40 °C warm gewesen sei. Sowohl Patienten als Pflegende hätten stark darunter gelitten. Beispielsweise habe das Team mehr Fehler gemacht als sonst und viele Dinge vergessen. Oft seien sie zwei Stunden länger in der Klinik gewesen, ohne jedoch alles zu schaffen, was anstand. Manchmal seien Patienten von der Notaufnahme als „dement“ übergeben worden. Später klärten diese vollständig auf – sie hatten einfach zu wenig getrunken. „Die Klimakrise verstärkt den Pflegenotstand“, resümierte Esser.

schließlich die Daten und verfüge über die Sachverständigen. „Es ist Ihre Aufgabe, die Gesundheit der heutigen Generationen und der künftigen Generationen zu schützen.“ Prof. Schellong forderte die Parteien auf, konkret zu nennen, wie viele Gigatonnen CO₂ sie in der kommenden Legislatur auf welche Art reduzieren wollen. „Alles andere möchte ich hier doch als Sonntagsrede qualifizieren.“ Die Kritik galt genauso den Vertretern der Oppositionsparteien.

„Frappierende Diskrepanz“ zwischen politischen Beteuerungen und fehlendem Handeln

Dr. BETTINA HOFFMANN, Grünen-Abgeordnete im Bundestag und Mitglied des Ausschusses Gesundheit, betonte, die Politik müsse Rahmenbedingungen schaffen – auch für diejenigen, für die Klimaschutz nicht das Allerwichtigste sei.

Die friedenspolitische und ehemalige gesundheitspolitische Sprecherin der Linken, KATHRIN VOGLER erklärte, Klimaschutz sei auch eine soziale Frage. „Diejenigen, die gesundheitlich von den Folgen des

Raubbaus und der Art des Wirtschaftens betroffen sind, sind zugleich diejenigen, die am wenigsten Ressourcen haben, um sich davor zu schützen.“ Man denke etwa an Senioren mit niedriger Rente in ungedämmten Mansarden oder Menschen, die auf dem Bau arbeiten. Die Lebens- und Gesundheitschancen seien ungleich in der Bevölkerung verteilt. So wisse man aus Studien, dass es nicht möglich sei, sich mithilfe des Hartz-IV-Regelsatzes gesund zu ernähren. Fragen des Lebensstils müssten daher verbunden werden „mit einem sozialen Ausgleich und einer Umverteilung“.

An den Internisten und FDP-Abgeordneten Professor Dr. ANDREW ULLMANN wandte sich Health for Future mit einer anderen pikanten Frage: Ende nicht die Freiheit des Einzelnen, sein Auto zu nutzen und damit die Luft zu verschmutzen dort, wo es der Gesundheit eines anderen schade? Und wie komme es, dass im Wahlprogramm der FDP weder etwas Konkretes zum Kohleausstieg noch zu einer Mobilitätswende zu lesen sei? Der Politiker meinte, er vermisse eine globale und interdisziplinäre Vernetzung. Beispielsweise schädige die Produktion von Batterien für E-Autos im asiatischen Raum die Umwelt, damit man in anderen Staaten sauber fah-

ren könne. Die FDP wolle Klimaziele setzen.

Ein weiteres großes Anliegen von Health for Future ist eine klimafreundliche, überwiegend pflanzenbasierte Kost. Diese sei zugleich gesund. Die Initiative fordert daher „lenkende Politik“, etwa die Erhöhung der Mehrwertsteuer auf tierische Produkte und die Senkung der Steuern auf Obst und Gemüse. Die Frage an die Politiker: „Was werden Sie tun, um die Krankheitslast durch nicht übertragbare Krankheiten in der Bevölkerung zu reduzieren?“

Verantwortung wird auf den einzelnen Verbraucher abgewälzt

Prof. Ullmann erklärte, es sei nicht im Sinne der Verfassung, Bürger erziehen zu wollen. „Es ist jeder selbstbestimmt, sich auch selbst zu schädigen.“ Man könne lediglich die Gesundheitskompetenz stärken, die in den letzten Jahren nachgelassen habe. So sei es etwa auf Länderebene möglich, die Lehrpläne umzustrukturieren. Auch gesundes Essen in Schulen sei wichtig. Steuerliche Maßnahmen seien hingegen zu kleinteilig und würden nicht zu den gewünschten Ergebnissen führen.

Dr. Kippels von der CDU sieht auch in einer stärkeren Digitalisierung des Gesundheitswesens Chancen für die Prävention. Mittels gesammelter Daten der Patienten könne man Präventionsstrategien entwickeln.

„Dringlichkeit der Situation ist nicht verstanden worden“

SPD-Politikerin Baehrens unterstrich, dass bereits viele klimaschützende Entscheidungen umgesetzt worden seien. Beispielsweise würden Gesetzesvorschläge der Bundesregierung auf Nachhaltigkeitskriterien hin überprüft. „Es darf nicht der Eindruck entstehen, als hätte Politik nicht begriffen, worum es hier geht. Und es darf nicht mehr der Eindruck entstehen, als wäre Politik unfähig, diese Veränderungsprozesse tatsächlich voranzubringen.“

Als Stimme von Health for Future betonte Dr. Pförtner, man könne natürlich niemandem vorschreiben, wie er sich zu ernähren habe. Wenn aber auf die individuelle Kompetenz und Maßnahmen in Schulen und Kitas gesetzt werde, „dann ist die Dringlichkeit unserer Situation nicht verstanden worden“. Sie forderte die Parteien auf, ihre Wahlprogramme darauf hin zu überprüfen, „ob wirklich drin ist, was drauf steht“. Mit Blick auf das 1,5-°C-Ziel von Paris seien diese bisher alle nicht ausreichend. *Isabel Aulehla*





+ 2 Zyklen
Chemotherapie

JETZT NEU zugelassen in der 1L beim nicht-resezierbaren malignen Pleuramesotheliom und beim mCRC (dMMR/MSI-H) nach fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie^{1, 2}



OPDIVO[®]
(nivolumab)



YERVOY[®]
(ipilimumab)

DIE IMMUNONKO-LOGISCHSTEN KOMBINATIONEN

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

10

Die Zukunft hat Geburtstag
**10 Jahre Immunonkologie
mit Bristol Myers Squibb**

OPDIVO[®] 10 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat; Natriumchlorid; Mannitol; Pentetinsäure; Polysorbat 80; Natriumhydroxid; Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **YERVOY**[®] 5 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid; Natriumchlorid; Mannitol; Pentetinsäure; Polysorbat 80; Natriumhydroxid; Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **Anw. OPDIVO**[®] / **YERVOY**[®] in Komb. mit **Ipilimumab/Nivolumab:** Behandl. d. fortgeschritt. (nicht resezierb. oder met.) Melanoms b. Erw. im Vergl. z. Nivolumab Monother. wurde in der Komb. Nivolumab mit Ipilimumab nur b. Patienten mit niedr. Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg d. PFS u. OS gezeigt. Erstlinienther. d. fortgeschritt. RCC b. Erw. mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Mit 2 Zyklen Pt basierter Ctx. f. die Erstlinienther. d. met. NSCLC b. Erw. deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation od. ALK-Translokation aufweisen. Erstlinienther. d. nicht-resezierb. malignen Pleuramesothelioms bei Erw. Behandl. d. met. dMMR- oder MSI-H-CRC bei Erw. nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinations-Ctx. **OPDIVO**[®] in Komb. mit **Cabozantinib:** Erstlinienther. d. fortgeschritt. RCC b. Erw. **Gegenanz:** Überempfl.-keit gg d. Wirkstoff od. sonst. Bestandt. **Nebenwirk. Komb. Nivolumab mit Ipilimumab:** **Sehr häufig:** Infekt. d. oberen Atemwege; Hypothyreose; Hyperthyreose; vermind. Appetit; Kopfschm.; Schwindelgef.; Hypertonie; Dyspnoe; Husten; Kollitis; Diarrhö; Erbr.; Übelk.; Obstipation; Bauchschm.; Hautausschl.; Pruritus; trock. Haut; Muskel- u. Skelettschm.; Arthralgie; Fatigue; Pyrexie; Ödeme (einschl. periph. Ö.); Anstieg AST, ALT, Gesamtbilirubin, alkal. Phosphatase, Lipase, Amylase, Kreatinin; Hyperglykämie; Hypopökyämie; Lymphopenie; Leukopenie; Neutropenie; Thrombozytopenie; Anämie; Hyperkalzämie; Hypokalzämie; Hyperkalzämie; Hypomagnesiämie; Hyponatriämie. **Häufig:** Pneumonie; Bronchitis; Konjunktivitis; febrile Neutropenie; Eosinophilie; Infusionsbed. Reakt.; Hypersensib.; Nebenniereninsuff.; Hypophyseninsuff.; Hypophysitis; Thyroiditis; Diabetes mell.; Dehydr.; Hypoalbuminämie; Hypophosphatämie; periph. Neuropathie; Uveitis; verschw. Sehen; trock. Augen; Tachykardie; Pneumonitis; Pleuraerguss; Lungenembolie; Stomatitis; Pankreatitis; trock. Mund; Gastritis; Hepatitis; Vitiligo; Erythem; Alopezie; Urtikaria; Arthritis; Muskelspasmen; musk. Schwäche; Nierenvers. (einschl. akuten N.); Schm.; Schm. in d. Brust; Schüttelfrost; Hypomagnesiämie; Hypematriämie; Gew.-Verlust; Anstieg TSH. **Gelegentl.:** Asept. Meningitis; Sarkoidose; diab. Ketoazidose; Hypoparathyreoidismus; metabol. Azidose; Guillain-Barré-Syndr.; Polyneuropathie; Neuritis; Peroneuslähm.; autoimm. Neuropathie (einschl. Gesichtsnerv- u. Abduzensparese); Myasthenia gravis; Enzephalitis; Arrhythmie (einschl. ventrik. A.); Bradykardie; Vorhofflimm.; Myokarditis; Episkleritis; Darmperfor.; Duodenitis; Psoriasis; Stevens-Johnson-Syndr.; Erythema multiforme; Spondyloarthropathie; Sjögren-Syndr.; Myopathie; Polymyalgia rheumatica; Myositis (einschl. Polym.); Rhabdomyolyse; tubulointerst. Nephritis; Anstieg Gamma-glutamyltransferase. **Selten:** Tox. epiderm. Nekrolyse; vermind. Appetit; Dysgeusie; Schwindelgef.; Kopfschm.; Hypertonie; Dysphonie; Dyspnoe; Husten; Diarrhö; Erbr.; Übelk.; Obstipation; Stomatitis; Bauchschm.; Dyspepsie; Palmar-plant. Erythroderma; Erythroderma; Hautausschl.; Pruritus; Muskel- u. Skelettschm.; Arthralgie; Muskelspasmen; Proteinurie; Fatigue; Pyrexie; Ödeme; Anämie; Thrombozytopenie; Leukopenie; Lymphopenie; Neutropenie; Anstieg alkal. Phosphatase, ALT, AST, Gesamtbilirubin, Kreatinin, Amylase, Lipase; Hypokalzämie; Hypomagnesiämie; Hyponatriämie; Hypokalzämie; Hypophosphatämie; Hyperglykämie; Hyperkalzämie; Hypomagnesiämie; Hypematriämie; Gew.-Verlust. **Häufig:** Pneumonie; Eosinophilie; Hypersensib. (einschl. anaphylaktische Reakt.); Nebenniereninsuff.; Dehydr.; periph. Neuropathie; Tinnitus; trock. Augen; verschw. Sehen; Vorhofflimm.; Tachykard.; Thrombose; Pneumonitis; Lungenembolie; Pleuraerguss; Epistaxis; Kollitis; Gastritis; Mundschm.; trock. Mund; Hämorrhoiden; Hepatitis; Alopezie; trock. Haut; Erythem; And. d. Haarfarbe; Arthritis; Nierenvers.; akute Nierenerschädig.; Schm.; Schm. in d. Brust; Anstieg Cholesterin im Blut; Hypertiglyceridämie; Gelegentl.: Infusionsbed. Überempfindl.-reakt.; Hypophysitis; Thyroiditis; autoimm. Enzephalitis; Guillain-Barré-Syndr.; myasthenes Syndr.; Uveitis; Myokarditis; Pankreatitis; Dünndarmperfor.; Glossodynie; Psoriasis; Urtikaria; Myopathie; Osteonekrose d. Kiefers; Fistel; Nephritis. **Nicht bekannt:** Lichen sclerosus; and. Lichenerkrank. Weitere Hinweise siehe jeweilige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; Plaza 254; Blanchardstown Corporate Park 2; Dublin 15, D15 T867; Irland. Stand d. Textes: V12

mCRC = Metastasiertes kolorektales Karzinom dMMR = Mismatch-Reparatur-Defizienz MSI-H = hohe Mikrosatellitenstabilität * Vs. Vergleichstherapie, siehe Fachinformationen
1. OPDIVO[®]-Fachinformation, aktueller Stand 2. YERVOY[®]-Fachinformation, aktueller Stand



© Bristol Myers Squibb 05/2021 / Z516-DE-2100085

Bristol Myers Squibb[™]

bms-onkologie.de