

ÖZ

SPEZIAL

Österreichische
Ärztezeitung

22a | 25. November 2019

Hämatologie und Onkologie

Moderne Therapieoptionen



Next Generation Oncologists

Mit "Next Generation Sequencing" können wir genetische Signaturen von Tumoren erkennen, die Biologie der Erkrankungen besser verstehen und zielgerichtete Therapien dagegen entwickeln. Mit der "Next Generation Oncologists" werden wir dieses Wissen in der Zukunft an den Patienten bringen.



Wir erleben gerade in der Hämatologie und medizinischen Onkologie einen Generationenwechsel; viele Abteilungen wurden gerade besetzt, bei vielen anderen werden innerhalb der kommenden fünf Jahre neue Persönlichkeiten berufen werden. Seit Herbst 2018 leitet Prof. Preusser im AKH in Wien die onkologische Abteilung, zeitgleich hat Prof. Wolf 2018 die Univ.-Klinik für Innere Medizin V, Hämatologie und Onkologie an der Medizinischen Universität in Innsbruck übernommen und 2019 wurde Prof. Schmitt an die Kepler Universität in Linz für die Leitung der Universitätsklinik für Hämatologie und Interdisziplinäre Onkologie berufen.

Viele engagierte und begeisterte Hämatologen und Onkologen der "nächsten Generation" haben bereits die Bühne betreten. Barbara Kieseewetter und Andreas Pircher haben die Führung der YHOGA ("Young Hemato-Oncologists Group Austria" der OeGHO) übernommen und bauen eine "networking"-Plattform auf. Einige "Young Oncologists" werden in dieser Ausgabe der Österreichischen Ärztezeitung vorgestellt: Florian Kocher präsentiert gemeinsam mit Andreas Pircher eine Übersicht über die modernen Therapieoptionen beim Bronchialkarzinom, Maximilian Marhold bearbeitet das Thema Mammakarzinom und Dora Niedersüß-Beke das Nierenzellkarzinom. Barbara Kieseewetter hat sich als Expertin bei den neuroendokrinen Tumoren ebenfalls bereits einen Namen gemacht. In dieser Sonderausgabe kommen auch viele anerkannte Experten zu Wort – die Spanne ihrer Beiträge reicht vom Melanom (Prof. Höller), zum Ovarialkarzinom (Prof. Petru), Prostatakarzinom (Prim. Loidl), Kolorektalkarzinom (Prof. Schaberl-Moser), CML (Prof. Petzer), AML (Prof. Pfeilstöcker), CLL (PD Heintel), multiples Myelom (PD Zojer), M. Hodgkin (OA Möstl), CAR-T-cell-Technologie (PD Hopfinger, Prof. Worel) und Schmerztherapie (Prof. Schlager).

Das breite Spektrum der Innovationen in der medikamentösen Onkologie der letzten Jahre wird auch mit diesen Beiträgen dargestellt. Die Auswahl der Autoren steht auch dafür, dass viele Fachgruppen in der Diagnostik und Therapie involviert sind, die in einer gemeinsamen interdisziplinären Zusammenarbeit das Beste für die Patienten erreichen.

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe
Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie (OeGHO)*

Inhalt

- 4 Onkologie: gestern – heute – morgen:** Hilbe W.
- 8 YHOGA – the next generation:**
Kieseewetter B., Pircher A.
- 10 Bronchialkarzinom:** Kocher F., Pircher A.
- 17 Melanom:** Höller Ch.
- 20 Mammakarzinom:** Marhold M.
- 24 Ovarialkarzinom:** Petru E.
- 28 Prostatakarzinom:** Loidl W.
- 32 Kolorektales Karzinom:** Schaberl-Moser R.
- 36 Nierenzellkarzinom:** Niedersüß-Beke D.
- 39 Neuroendokrine Tumore des Gastrointestinaltrakts:** Kieseewetter B., Raderer M.
- 43 Chronische myeloische Leukämie:** Petzer A.
- 46 Akute myeloische Leukämie:** Pfeilstöcker M.
- 50 Chronische lymphatische Leukämie:** Heintel D.
- 54 Multiples Myelom:** Zojer N.
- 58 Hodgkin-Lymphom:** Möstl M.
- 61 CAR-T-Zell-Therapie:** Hopfinger G., Worel N.
- 66 Update Komplementärmedizin:** Nöbauer H.
- 68 Supportivtherapie:** Nöbauer H.
- 72 Moderne onkologische Schmerztherapie:**
Schlager A.
- 77 Short facts vom ESMO 2019:** Nöbauer H.

IMPRESSUM:

Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel. 01 512 44 86-0. // Auflage: 45.695 Stück // ÖÄZ Sonderausgabe // Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung: Bernhard Mitterhauser // Für den redaktionellen Inhalt verantwortlich: Dr. Hannelore Nöbauer // Grafik & Layout: Bernadette Zederbauer – bildtextform // Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshaus der Ärzte GmbH // Druck: Druckerei Berger, Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © Coverfoto: SPL, picturedesk.com; Editorial: privat // Mit freundlicher Unterstützung von: Abbvie, Accord, Astellas, Bionorica Ethics, Bristol-Myers Squibb (BMS), Gebro, Germania, Grünenthal, Hexal, IHCS, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Sanova, Servier, Takeda, Tesaro. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 79–83 oder den jeweiligen Inseraten.

Onkologie: gestern – heute – morgen

Vom therapeutischen Nihilismus über Strohhalm der Hoffnung hin zu einer riesigen Welle an Innovationen, die viele Paradigmen der Vergangenheit verändert. Gab es in der Vergangenheit wenig wirksame Optionen, so wird in der Zukunft ein unglaubliches Armamentarium zur Verfügung stehen.

Wieder wurde ein Patient mit einer Blastenkrise im Rahmen seiner chronisch myeloischen Leukämie (CML) aufgenommen. Wir hatten diesen über mehrere Jahre in der CML-Ambulanz betreut, mit Interferon konnte seine Erkrankung für ein paar Jahre unter Kontrolle gehalten werden, mit den Nebenwirkungen hatte er gelernt zu leben. Die einzige Alternative wäre damals die allogene Knochenmarkstransplantation gewesen, dafür erfüllte er aber die Kriterien nicht. Wir wussten, dass er nun mit der Blastenkrise verloren war, vielleicht konnten wir mit einer intensiven Chemotherapie noch einmal eine Remission erzielen, er hatte aber die "terminale Phase" seiner Erkrankung erreicht. Wenige Wochen später war er tot. Er war der Vater des besten Freundes meines Bruders, er wurde 57 Jahre alt.

Diese Geschichte fand in den 90er Jahren statt. Wenige Jahre später hätte dieser Patient praktisch geheilt werden können. Ab 2002 wurde Imatinib eingeführt und hat dieser Erkrankung ihren Schrecken genommen. Heute kennen wir praktisch keine Patienten mehr, die wegen ihrer CML stationär aufgenommen werden müssen.

Eine andere Patientin hatte mehr Glück. Bei einer jungen Mutter von drei Kindern wurde ein blutender Magentumor entdeckt, sie wurde akut operiert; Metastasen in Leber, Lunge und Herz klassifizierten ein metastasiertes Stadium, die Histologie bei Diagnosestellung war ein gastrointestinaler Stromatumor. Wir wussten, dass wir nichts (!) anbieten konnten. Gerade in diesem

Monat der Diagnosestellung im Jahr 2002 wurde im New England Journal of Medicine berichtet, dass ebenfalls Imatinib über den C-Kit Rezeptor besonders wirksam wäre. Die junge Mutter wurde in eine Studie eingeschlossen, erhielt Imatinib, lebt heute noch, sie ist fast beschwerdefrei und konnte alle ihre Kinder in das Erwachsenenleben begleiten. Imatinib und die Nachfolgepräparate wurden aber ihre ständigen Begleiter.

Altes Credo: "Mehr Gift hilft mehr"

Es sind Fälle wie diese, die den Fortschritt der Hämatologie und medizinischen Onkologie sehr eindrücklich belegen. Wir Ärzte standen vor 30 Jahren oft hilflos da, konnten den Patienten in vielen Bereichen keine wirksame Therapie anbieten, wir kämpften gegen Symptome und Infekte, begleiteten sie auf ihrem Weg. Es gab viele Erkrankungen, die als unbehandelbar galten, wie zum Beispiel das Nierenzellkarzinom oder das metastasierte Melanom. Beim Bronchialkarzinom war der therapeutische Nihilismus auch Ausdruck der frustrierten Therapieversuche. Bei den Kongressen wurde eine marginale Verbesserung der Ansprechrate als Strohalm der Hoffnung überinterpretiert; wir suchten den Fortschritt, wurden immer wieder zurückgeschmissen. Wir kamen in vielen Bereichen einfach nicht vom Fleck.

Die 90er Jahre gehörten praktisch noch der Chemotherapie. "Mehr Gift hilft mehr" war das Kredo und theoretisch wäre es denkbar, dass wir damit eine Krebserkrankung besiegen könnten, wenn wir nur die hämatologische Toxizität überwinden könnten. Die Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation wäre hier eine Vision, die dann auch neben den Lymphomen bei den soliden Tumoren eingesetzt wurde. Einzelne Erfolge spornten an, die ernüchternde Wahrheit der Statistik bremste diese Euphorie. Die Veränderung kam schrittweise, ein leichtes Aufblitzen in einzelnen Subgruppen, eine neue Tablette hier, ein Antikörper dort. Nach jedem ASCO-Meeting konnten wir einige wenige Neuerungen mitbringen, haben neue Wirkmechanismen ausführlich studiert. Auch 30 Jahre später ist die Chemotherapie weiterhin ein essentieller Bestandteil unserer Behandlungen geblieben; Heilungen beim Hodenkarzinom oder beim Morbus Hodgkin belegen deren Wirksamkeit. Wir streben jedoch heute eine Deeskalierung der Dosis an, vielleicht kann auch "weniger mehr sein".

In den 2000er Jahren begleiteten uns die anti-EGFR- und Her2-Strategien, die Anti-VEGF-Blocker und die Anti-B-Zell-Antikörper. In diesem Jahrzehnt wurde intensiv geforscht, nationale Studiengruppen schlossen sich zu internationalen zusammen, das Wissen wurde nicht mehr exklusiv zurückgehalten, sondern sehr rasch mit der Community geteilt. In diesem Jahrzehnt wurde daran gearbeitet, die molekularbiologischen Mechanismen bei den einzelnen Erkrankungen zu identifizieren (Cancer

Genome Projekt), die "Treiber" von den "Nebengeräuschen" abzugrenzen, Risikogruppen zu erkennen und die Patienten diesen zuzuordnen. Wer hat ein hohes Risiko, wer braucht eine Therapie, wer müsste vielleicht nur beobachtet werden? Patientenselektion war ein möglicher Schlüssel.

Reiche Ernte an Innovationen

Im letzten Jahrzehnt, den 2010er Jahren, dürfen wir das, was gesät wurde, ernten. Neue "Small Molecules" (Tyrosinkinase-Inhibitoren), monoklonale Antikörper, bispezifische Antikörper oder gar Antikörper-Konjugate kommen im Sechs-Monats-Rhythmus in die Klinik, über 100 neue Substanzen wurden etabliert. Wir erleben einen "Tsunami" an Innovation, der in der Klinik ankommt und viele Paradigmen der Vergangenheit wegschwemmt. Ein Stadium IV ist keine Stadium IV mehr, wir unterscheiden oligometastatische Erkrankungen von multiplen Organmetastasen; Langzeitremission wird auch hier nicht mehr ausgeschlossen. Ein Patient mit einem ZNS-Befall muss nicht verloren sein - es gibt Medikamente, die die Blut-Hirnschranke überwinden können und hier hochwirksam sind.

Ein Patient mit einem Pankreaskarzinom erhält als dritte Linie einen der neuen Checkpoint-Inhibitoren. Drei Jahre später geht es ihm exzellent, er hat praktisch keine Symptome mehr, er darf sein Leben genießen. Es wirkt wie eine "Wunderheilung", wir stehen dankbar und fasziniert an seiner Seite, wir haben doch nur eine "Infusion" gegeben. Es war ein ganz ungewöhnlicher Verlauf bei einem sarkomatoiden Subtyp der Erkrankung. Diese Erlebnisse begeistern und wecken in uns den Wunsch, auch anderen Patienten helfen zu können, auch hier ein "Wunder" möglich zu machen. Doch hinter all dem steckt viel Arbeit, ungezählte Stunden in den Forschungslaboren der Welt, hinter jedem "Erfolg" stecken ungezählte frustrane Misserfolge.

Die Systematik der Forschung und die vernetzte Anstrengung der Wissenschaft haben den Grundstein dafür gelegt. Die Erwartung an die ökonomischen Möglichkeiten haben Investoren bewogen, in diesen Bereich Unsummen zu investieren, um diese Innovationen in die Klinik zu bringen. Es gibt noch sehr viel zu tun; bei vielen Diagnosen suchen wir weiterhin nach dem Schlüssel, der die Türe für den Erfolg öffnen kann. Genetisch veränderte Immunzellen (CAR-T-Cells) oder neue Formen der Vakzinierung verbunden mit einer multimodalen Aktivierung des Immunsystems sind vielversprechende Ansätze.

Herausforderungen in der Zukunft

Was sind die großen Herausforderungen in der Zukunft? Die Erfolge in der Hämatologie und internistischen Onkologie bedingen, dass unsere Patienten länger leben, dass wir mit gut ver- »



träglichen Medikamenten in einer älter werdenden Gesellschaft auch immer ältere Patienten behandeln werden. Wie soll es uns gelingen, immer mehr Patienten in einer komplexeren medizinischen Welt auf einem qualitativ hohen Niveau behandeln zu können? 2018 gibt es weltweit 18 Millionen Krebspatienten, die Mortalität liegt global immer noch bei 50%. 2040 werden 29,5 Millionen Menschen erkrankt sein. Immer mehr Ärzte oder auch ein Anspruch auf eine Superspezialisierung können keine adäquaten Antworten sein. Der Umgang mit Wissen und dieses Wissen zeitnahe an das Krankenbett zu bringen sind besondere Herausforderungen.

Wie werden wir das leisten können?

1. Expertenstruktur: Wir müssen die nächste Generation der Ärzte sehr gut ausbilden. Es gilt eine Balance zu finden, auf der einen Seite einen älteren und polymorbiden Patienten in seiner Individualität zu verstehen, auf der anderen Seite eine hohe Expertise im eigenen Fachbereich zu erwerben. Der onkologisch tätige Arzt sollte auch die "Sprache" der Wissenschaft verstehen, um ein vernünftiges Rational seines Handelns zu begründen.

2. Interdisziplinäres Team: Die Interdisziplinarität, die im Tumorboard ihren lebendigen persönlichen Diskurs findet, ist elementar, um die zunehmende Komplexität der Möglichkeiten im richtigen Maß in einer ganz individuellen Situation umzusetzen. Alle onkologisch tätigen Fächer sind gefordert, ihren Beitrag zu leisten.

3. Technik und Technologie: Wir brauchen dazu entsprechende Hilfsmittel, wie Leitlinien oder spezifische Computerprogramme, die uns helfen, das umfassende Wissen strukturiert und automatisiert anzuwenden (Bsp.: TNM-System, Risiko Scores). Es muss gelingen, die Prozessabläufe zu optimieren, bestehende Abläufe müssen kritisch hinterfragt werden.

4. Zentren und ihre Netzwerke: Es wird immer wichtiger werden, hochqualifizierte Zentren zu etablieren und diese in ein Versorgungsnetzwerk einzubetten, um höchste Expertise einer breiten Bevölkerung zugänglich zu machen. Es kann sehr komplex sein, in einem "molekularen Tumorboard" den richtigen Mechanismus zu erkennen; die Behandlung selbst wäre dann vielleicht einfach, die "Therapieentscheidung" erfolgt zentral, die Durchführung der Behandlung dezentral.

5. Patienten: Die Qualität und die Art der Patientenbetreuung unterliegen einem kulturellen Wandel. Bereits jetzt und noch

mehr in den kommenden Jahren muss das Betreuungssystem auf die geänderten Bedürfnisse der Bevölkerung reagieren. Terminorganisation und Management via Handy, Rückmeldungen wegen Nebenwirkungen ebenfalls über Internet ("Symptom Reporting"), "patient reporting outcome" als zentrales Element der Patientenführung. Die verstärkte Einbindung eines hochqualifizierten Pflegedienstes in das Patientenmanagement wäre dazu eine unabdingbare Voraussetzung.

Richtige Weichen für die Zukunft stellen

In den letzten drei Jahrzehnten durften wir eine Revolution der Hämatologie und der internistischen Onkologie erleben. Ich selbst bin dankbar, ein Kind dieser Revolution zu sein. Wir verdanken diese Erfolge außergewöhnlichen Menschen, die - getrieben von einer Vision - das theoretisch Denkbare zum Leben erweckten. Namen wie James P. Allison und Tasuku Honjo (Nobelpreis 2018, Immuntherapie gegen Krebs) sind Beispiele für Wissenschaftler, die ihre Idee verwirklichen konnten. In der Vergangenheit hatten wir wenig wirksame Optionen, in der Zukunft werden wir ein unglaubliches Armamentarium zur Verfügung haben. Es liegt an uns, dieses Wissen zu nutzen. Wenn in dieser Diskussion immer öfter der mahnende Zeigefinger von Ökonomen erhoben wird, wird vielfach vergessen, dass noch vor wenigen Jahren der Krebs als größte Bedrohung unserer Gesellschaft gesehen wurde. Wirksame Innovation darf ihren Preis haben, trotzdem wird eine Solidargemeinschaft in ihrer Verantwortung für die Gesellschaft Grenzen definieren und eine Kosten/Nutzen-Abwägung treffen müssen.

Die Zukunft hat bereits begonnen! Was wir brauchen, sind vernunftgetriebene Entscheidungsträger im Gesundheitssystem, die kluge Entscheidungen treffen und die richtigen Weichen stellen, damit die Innovation bei den Patienten ankommt. ☉



Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe

Vorstand der 1. Medizinischen Abteilung – Zentrum für Onkologie und Hämatologie mit Ambulanz und Palliativstation, Wilhelminenspital der Stadt Wien

Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO)

Editor-in-Chief: Magazine of European Medical Oncology (MEMO)



YHOGA – the next generation der OeGHO

Ziel der "Young Hemato-Oncologists Group Austria" (YHOGA) der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO) ist es, ein Netzwerk zur bestmöglichen Entwicklung der nächsten Generation von Hämatologen und medizinischen Onkologen in Österreich aufzubauen.

Als definierte Taskforce innerhalb der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO) ist die Young Hemato-Oncologists Group Austria, kurz "YHOGA", der Ansprechpartner für die Anliegen der OeGHO-Mitglieder unter 40 Jahren, wobei neben der Hauptzielgruppe Ärzte in Ausbildung zum Hämatologen und Onkologen auch junge Fachärzte, hämato-onkologisch tätige Wissenschaftler und interessierte Studenten herzlich willkommen sind. Die YHOGA hat sich zum Ziel gesetzt, ein Netzwerk zur bestmöglichen Entwicklung der nächsten Generation von HämatologInnen und medizinischen OnkologInnen in Österreich aufzubauen und setzt sich in diesem Sinne innerhalb der OeGHO für jene Themen ein, die für die "next generation" von besonderer Relevanz sind.

Aufbau einer starken Networking-Plattform

Somit ist es uns neben dem Aufbau einer starken Networking-Plattform ein Anliegen, durch stetigen Austausch und gemeinsame Aktivitäten im Rahmen von Tagungen und Fortbildungen, aber auch durch speziell für junge Kollegen und Wissenschaftler ausgelegte Förderprogramme, wie zum Beispiel Alterszielgruppen-gerichtete Stipendien und Preise, die klinische und wissenschaftliche Karriereentwicklung zu unterstützen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die aktive Mitgestaltung und Homogenisierung der neuen Ausbildungsordnung sowie eine entsprechende Begleitung jener, die sie bereits absolvieren. Durch fortlaufenden Austausch wünschen wir uns, die spezifischen Bedürfnisse der angehenden und jungen Fachärzte zu identifizieren und angepasste Maßnahmen in das Programm der OeGHO aufzunehmen – ein Vorhaben, bei dem wir auch vom OeGHO-Vorstand tatkräftig unterstützt werden!

In Analogie zur aktuell rasanten Weiterentwicklung in der Hämatologie und Onkologie, wo sich das Behandlungsspektrum in

den letzten Jahren von der klassischen Chemotherapie zu einem breiten Spektrum von unterschiedlichsten zielgerichteten und immunologisch-orientierten Therapiestrategien erweitert hat, ist auch das Berufsbild des Hämatologen und medizinischen Onkologen entsprechend diverser geworden. Dies bringt für junge Kollegen neben einem sehr abwechslungsreichen Berufsalltag aber auch neue Herausforderungen mit sich. So hat eine rezent in *Annals of Oncology* publizierte Umfrage zum Thema "Professional burnout in European young oncologists"¹⁾ gezeigt, dass in Anbetracht der Mehrfachbelastung durch klinische Routine, Ausbildung, Forschung sowie aufgrund hoher emotionaler Anforderungen im Umgang mit Krebspatienten insbesondere jüngere medizinische Onkologen gefährdet sind, ein Burnout zu erleiden und es somit sicherlich ein klarer Auftrag an unsere Gesellschaft ist, für die nächste Generation ein entsprechendes

How to become a YHOGA?

Ärzte in Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin oder Sonderfach Innere Medizin mit Hämatologie und Internistische Onkologie sind vom Mitgliedsbeitrag befreit; der Mitgliedsbeitrag für ordentliche Mitglieder beträgt derzeit 20,- Euro pro Jahr. Anmeldung online unter www.oegho.at

Kommende Veranstaltungen von und für YHOGAS

OnConnect Workshop, 23.–25.4.2020

www.onconovum.academy/

OeGHO Frühjahrstagung 2020, 19.–21.03.2020

www.oegho.at

Arbeitsumfeld zu schaffen, in dem auch Themen wie Work-Life-Balance, Etablierung spezifischer Supportgruppen und Verbesserung der Vereinbarkeit von Karriere und Familie eine große Bedeutung zukommen.

Nationale und internationale Vernetzungen

Abschließend ist uns neben einer optimalen Vernetzung unter den österreichischen Kollegen – und hier ist es für uns von besonderer Bedeutung, alle Mitglieder dieser Zielgruppe anzusprechen und den Bogen von Unikliniken zu Landeskrankenhäusern und von Klinikern zu Basic-Scientists zu spannen – auch die Anknüpfung an internationale Kontakte von Interesse. Sowohl die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), als auch die European Society for Medical Oncology (ESMO) und die European Hematology Association (EHA) haben entsprechende Vertreter/vergleichbare Gruppen für junge Kollegen und bieten ebenfalls adaptierte Förderungsprogramme an, die in Ergänzung zu den Forschungs- und Kongressstipendien der OeGHO auch internationalen Austausch in Form von Site-Visits oder wissenschaftlichen Projekten im Ausland ermöglichen können.

In diesem Sinne würden wir uns freuen, möglichst viele Mitglieder für die nächste Generation unserer Gesellschaft gewinnen zu können und stehen auch gerne für direkte Anfragen zur Verfügung! ☺

Kontakt und Info:

www.oegho.at/young-hematologists.html

Barbara Kieseewetter barbara.kieseewetter@meduniwien.ac.at

Andreas Pircher
andreas.pircher@i-med.ac.at



Referenz: ¹⁾ Banerjee S, et al. *Ann Oncol* 2017; 28:1590–96



DDr. Barbara Kieseewetter

*Klinische Abteilung für Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien*



Priv.-Doz. Dr. Andreas Pircher

*Klinische Abteilung für Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin V
Medizinische Universität Innsbruck*



MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

Bronchialkarzinom

Speziell in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC hat in den letzten Jahren ein dramatischer therapeutischer Umbruch stattgefunden. Dank eines tieferen Verständnisses der Tumorbiologie können heute verschiedene genetische Alterationen detektiert und zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung gestellt werden. Vor allem der Einsatz von Immuntherapien hat zu einer deutlichen Veränderung der Therapielandschaft geführt.



Im Jahr 2016 verstarben 2.415 Männer und 1.534 Frauen in Österreich an einem Bronchialkarzinom. Somit stellt das Lungenkarzinom nach wie vor die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Frauen in Österreich dar (Statistik Austria). Aufgrund des oftmals langen, asymptomatischen Verlaufs und der aggressiven Tumorbiologie wird der Großteil der Lungenkarzinome erst im metastasierten Stadium detektiert.

In etwa 80% der primären Lungentumore entfallen auf das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) und ca. 15% auf das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC). Speziell in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC hat in den letzten Jahren ein dramatischer therapeutischer Umbruch stattgefunden. Bis ins Jahr 2008 war eine reine pathologische Unterscheidung in NSCLC und SCLC für die weitere Therapie-Stratifizierung ausreichend. Dank eines tieferen Verständnisses der Tumorbiologie, können heute verschiedene genetische Alterationen detektiert werden und zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung gestellt werden. Zudem konnte auch die Therapie von Patienten ohne genetische Treibermutation signifikant verbessert werden. Dabei hat der Einsatz von Immuntherapien (Checkpoint-Inhibitoren) zu einem deutlichen Umbruch in der Therapielandschaft geführt (Abb. 1–2 und Tab. 1: Meilensteine in der Therapie des NSCLC).

Therapie bei Patienten mit genetischen Treibermutationen

Die Identifikation von genetischen Treibermutationen hat die Therapie des NSCLC grundlegend verändert. Genetische Treibermutationen werden vor allem bei Patienten mit Nicht- »



Plattenepithelkarzinomen detektiert. Beim Plattenepithelkarzinom hingegen spielen genetische Treibermutation noch eine untergeordnete Rolle. Es gibt bereits zahlreiche genetische Alterationen, die standardmäßig bei jedem Patienten mit Nicht-Plattenepithel-Histologie getestet werden. Die European Society of Medical Oncology (ESMO) empfiehlt in ihren Richtlinien, dass die Testung die Untersuchung auf aktivierende EGFR-Mutationen, BRAF-Mutationen wie auch ALK- und ROS-Translokationen beinhalten soll (Abb. 3), da für diese Alterationen zielgerichtete Medikamente zur Verfügung stehen¹⁾. Bei Patienten, die eine genetische Treibermutation aufweisen, konnte durch den Einsatz zielgerichteter Substanzen das Überleben im Vergleich zur Standard-Chemotherapie signifikant verlängert werden. Die präzise molekulare Aufarbeitung führt zu einem ständig wachsenden, besseren Verständnis des NSCLCs. Das ermöglicht die Identifikation neuer Treibermutationen, die bereits selektiv medikamentös blockiert werden können. Die Liste neuer Targets verlängert sich jährlich und beinhaltet nun weitere Alterationen, die auch in anderen onkologischen Erkrankungen bestehen wie zum Beispiel HER2-Amplifikationen, KRAS-Mutationen, c-MET-Alterationen, NRG-Fusionen, NTRK-Fusionen und RET-Translokationen²⁾. Aufgrund der Komplexität der molekularen Diagnostik und auch der Verfügbarkeit der Medikamente wird in Deutschland eine zentrale Diagnostik und Therapieplanung erprobt. Erste Berichte zur zentralen Diagnostik erscheinen durchwegs erfolgversprechend.

Dennoch entwickeln die meisten Patienten auf die zielgerichtete Therapie Resistenzen, welche aber durch sequentielle Therapien oder den Einsatz neuer Medikamente überwunden werden können. Nach Ausschöpfung aller zielgerichteten Optionen ist immer noch die Chemotherapie, auch in Kombination, eine mögliche Alternative. Insgesamt ermöglicht eine präzise Diagnostik hinsichtlich Treibermutationen und eine zielgerichtete Therapie, die effizienter und besser verträglich ist als eine konventionelle Chemotherapie, eine deutliche Verbesserung des Überlebens.

Checkpoint-Inhibitoren beim Bronchialkarzinom ohne genetische Treibermutation

Zuletzt hat der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren die Therapie bei Patienten ohne onkogene Treibermutation revolutioniert. Mittlerweile gelten Checkpoint-Inhibitoren als etablierte und breit angewendete Therapiensäule bei NSCLC-Patienten im metastasierten Stadium. Die ersten Phase-III-Studien, die einen klaren Vorteil einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren belegten, waren die Studien: CheckMate-017³⁾ (Plattenepithel) und Checkmate-057⁴⁾ (Nicht-Plattenepithel-Histologie). In diesen Studien wurde Nivolumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den programmed-cell death 1 (PD-1) Rezeptor, mit dem damaligen Therapiestandard in der zweiten Therapielinie Docetaxel verglichen. Sowohl bei Plattenepithel- als auch Nicht-Plattenepithel-Histologie zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil im Nivolumab-Arm bei gleichzeitig deutlich besserem Toxizitätsprofil. Ähnliche Ergebnisse konnten auch für die Substanzen Pembrolizumab⁵⁾ (PD-1 Antikörper) und Atezolizumab⁶⁾ (programmed-cell death 1 ligand 1 [PDL-1] Antikörper) in Phase-III-Zulassungsstudien in der Zweitlinien-Situation gezeigt werden. Als prädiktiver Biomarker hat sich in diesen Studien die PDL-1-Expression des Tumors gezeigt. Ein besseres Ansprechen »

Abb. 1: Meilensteine in der Therapie des NSCLC

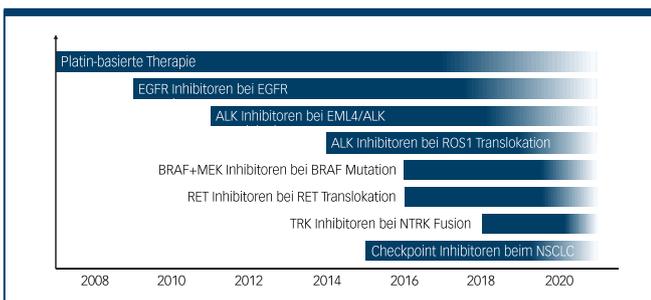


Abb. 2: Therapien und medianes Gesamtüberleben

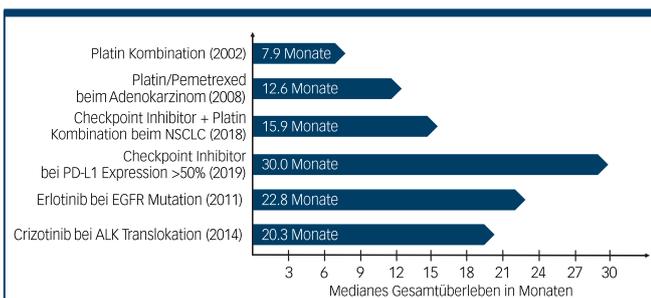
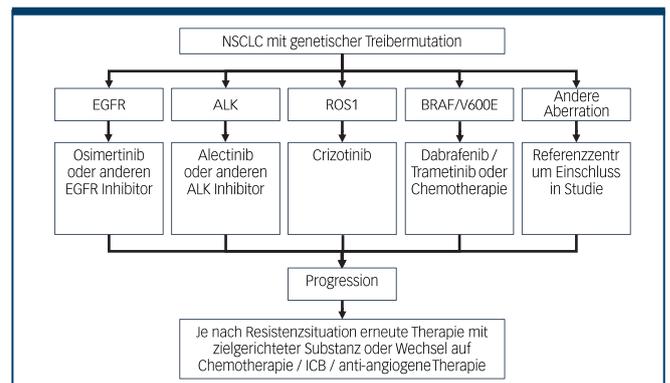


Abb. 3: Vorgehen bei NSCLC mit genetischer Treibermutation



 arztjobs.at

 Traum verwirklichen
einfach besser finden.



Wir suchen besser. Sie auch?

arztjobs.at ist das Karriereportal der Österreichischen Ärztezeitung und der umfangreichste ärztliche Stellenmarkt Österreichs.

Einfach besser finden – in Print, online oder der mobilen Version.

 arztjobs.at

einfach besser finden





Tab.1: Ausgewählte Studien die zu einer Veränderung der Therapiestrategie geführt haben

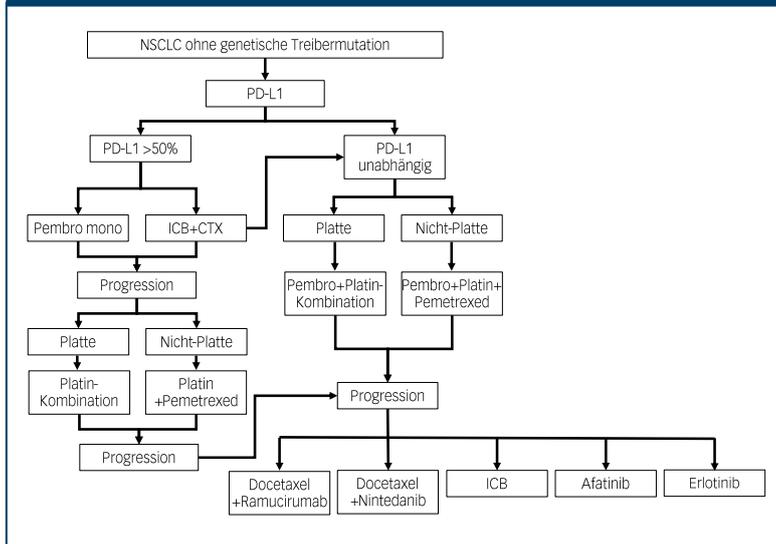
Jahr	Studie	Konstellation	Substanzen	Überleben	Kommentar
2002 ¹²⁾	Schiller	NSCLC	Cis+Paclitaxel Cis+Gemcitabine Cis+Docetaxel Carbo+Docetaxel	OS: 7.9 Monate	Gleiche Wirksamkeit der verschiedenen Platin-Kombinationen beim NSCLC
2008 ¹³⁾	Scagliotti	NSCLC/Adenokarzinom	Cis+Pemetrexed vs. Cis+Gemcitabine	OS: 12.6 vs. 10.9 Monate	Bessere Effektivität und Verträglichkeit von Cisplatin und Pemetrexed bei Adeno-Histologie
2011 ¹⁴⁾	OPTIMAL	NSCLC mit EGFR-Mutation	Erlotinib vs. Carbo+Gemcitabine	PFS: 13.1 vs. 4.6 Monate OS: 22.8 vs. 27.2 Monate	Verbesserung des Überlebens durch EGFR-Inhibitoren bei NSCLC mit EGFR-Mutation
2014 ¹⁵⁾	Solomon	NSCLC mit ALK Translokation	Crizotinib vs. Platin+Pemetrexed	PFS 10.9 vs. 7.0 Monate OS: 20.3 versus 22.8 Monate	Verbesserung des Überlebens durch ALK-Inhibitoren bei NSCLC mit ALK-Translokation
2018 ¹⁶⁾	KEYNOTE 407	NSCLC Plattenepithelkarzinom	Carboplatin + Taxan +/- Pembrolizumab	PFS: 6.4 vs. 4.8 Monate OS: 15.9 vs. 11.3 Monate	Verbesserung des Überlebens durch Checkpoint-Inhibitoren + Chemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen
2018 ⁸⁾	KEYNOTE-189	NSCLC Adenokarzinom	Platin + Pemetrexed +/- Pembrolizumab	PFS: 8.8 Monate vs. 4.9 Monate OS: n.r. vs. 11.3 Monate	Verbesserung des Überlebens durch Checkpoint-Inhibitoren + Chemotherapie bei Adenokarzinomen
2019 ¹⁷⁾	KEYNOTE 024	NSCLC mit PD-L1 >50%	Pembrolizumab vs. Platin-Kombination	PFS: 10.3 vs. 6.0 Monate OS: 30.0 vs. 14.3 Monate	Verbesserung des Überlebens durch Checkpoint-Inhibitor-Monotherapie bei NSCLC mit PD-L1-Expression >50%

auf eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie war mit höherer Tumor PD-L1-Expression assoziiert. In der Phase-III-Keynote-24⁷⁾ Studie wurde bei Chemotherapie-naiven Patienten mit hoher PD-L1-Expression ($\geq 50\%$) Pembrolizumab gegen eine Platin-basierte Kombinations-Chemotherapie verglichen. In dieser Studie zeigten sich im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zur Kombinationschemotherapie Verbesserungen in der Ansprechrate, im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben. Basierend auf diesen Ergebnissen stellt somit die Therapie mit Pembrolizumab den neuen Therapiestandard bei NSCLC-Patienten mit hoher PD-L1-Expression dar. Auch bei Patienten mit geringerer PD-L1-Expression hat sich eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitor im Erstlinien-Setting als vorteilhaft erwiesen⁸⁾ und die Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Immuntherapie ist neuer Standard. Abb. 4

fasst die aktuellen Therapiestrategien beim metastasierten NSCLC-Patienten ohne Treibermutation zusammen.

In lokal fortgeschrittenen Stadien galt für viele Jahre eine kombinierte Radiochemotherapie als Therapiestandard. Mittlerweile hat auch in dieser Situation der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren einen wichtigen Stellenwert. In der PACIFIC Studie^{9) 10)} wurden Patienten nach abgeschlossener Radiochemotherapie in einen Durvalumab- und einen Placebo-Arm randomisiert. Es zeigte sich eine deutliche Verlängerung sowohl des progressionsfreien- als auch des Gesamtüberlebens zugunsten der Durvalumab-Therapie.

In der Behandlung des SCLC war die Chemotherapie-Kombination aus Platin und Etoposid über Jahrzehnte der etablierte »

**Abb. 4: Therapiestrategien beim metastasierten NSCLC ohne Treibermutation**

Therapiestandard in der Erstlinien-Situation. Mittlerweile konnte jedoch auch hier in einer Phase-III-Studie eine signifikante Verbesserung des Überlebens durch eine Kombination aus Atezolizumab/Carboplatin/Etoposid gegenüber Carboplatin/Etoposid gezeigt werden¹¹⁾.

Zusammenfassung und Ausblick

In den letzten Jahren ist es zu einem erheblichen Umbruch in der Therapie des metastasierten Bronchialkarzinoms gekommen. Durch die Entdeckung spezifischer, onkogener Treiber-mutationen und die Entwicklung zielgerichteter Therapien kann mittlerweile bei einem beträchtlichen Anteil an Patienten die Prognose verbessert werden. Mittlerweile stehen für einige genetische Alterationen therapeutische Optionen zur Verfügung. Durch die rasanten Fortschritte in der onkologischen Forschung ist zu erwarten, dass in Zukunft weitere Mutationen detektiert werden, die mit zielgerichteten Therapien behandelt werden

können. Dies führt natürlich zu einer weiteren Diversifizierung der Erkrankung und stellt den Pathologen und den behandelnden Onkologen vor neue Herausforderungen.

Die Anwendung von Checkpoint-Inhibitoren hat die Therapie des Bronchialkarzinoms revolutioniert. Mittlerweile gilt der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC als Therapiestandard. Auch beim SCLC konnte durch die Zugabe von Atezolizumab erstmals seit Jahrzehnten ein Vorteil in der Erstlinie gezeigt werden. Zurzeit erfolgt die weitere Evaluierung von Checkpoint-Inhibitoren in zahlreichen weiteren Therapie-studien und Settings (adjuvante und neoadjuvante Konzepte, konkomitant zu Radiotherapie). Die Ergebnisse dieser Studien werden in den nächsten Jahren erwartet.

Insgesamt hat, nach Jahrzehnten mit nur marginalen therapeutischen Verbesserungen im Bereich des Lungenkarzinoms, der Einsatz zielgerichteter Substanzen und Checkpoint-Inhibitoren die Therapielandschaft maßgeblich verändert und zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose von Patienten mit Bronchialkarzinomen geführt. ☉

**Dr. Florian Kocher PhD**

Universitätsklinik für Innere Medizin V
Department für Hämatologie und Onkologie
Medizinische Universität Innsbruck

**Priv.-Doz. Dr. Andreas Pircher PhD**

Universitätsklinik für Innere Medizin V
Department für Hämatologie und Onkologie
Medizinische Universität Innsbruck

Literatur

- ¹⁾ Planchard D, et al, *Ann Oncol* (2018) 29(Supplement_4):iv192-iv237
- ²⁾ Pennell NA et al, *American Society of Clinical Oncology Educational Book* (2019) 39:531-542
- ³⁾ Brahmer J et al, *N Engl J Med* (2015) 373(2):123-135
- ⁴⁾ Borghaei H et al, *N Engl J Med* (2015) 373(17):1627-1639
- ⁵⁾ Herbst RS et al, *Lancet* (2016) 387(10027):1540-1550
- ⁶⁾ Rittmeyer A et al, *Lancet* (2017) 389(10066):255-265
- ⁷⁾ Reck M et al, *N Engl J Med* (2016) 375(19):1823-1833
- ⁸⁾ Gandhi L et al, *N Engl J Med* (2018) 378(22):2078-2092
- ⁹⁾ Antonia SJ et al, *New England Journal of Medicine* (2018) 379(24):2342-2350

¹⁰⁾ Antonia SJ et al, *New England Journal of Medicine* (2017) 377(20):1919-1929

¹¹⁾ Horn L et al, *New England Journal of Medicine* (2018) 379(23):2220-2229

¹²⁾ Schiller JH et al, *N Engl J Med* (2002) 346(2):92-98

¹³⁾ Scagliotti GV et al, *J Clin Oncol* (2008) 26(21):3543-3551

¹⁴⁾ Zhou C et al, *Lancet Oncol* (2011) 12(8):735-742

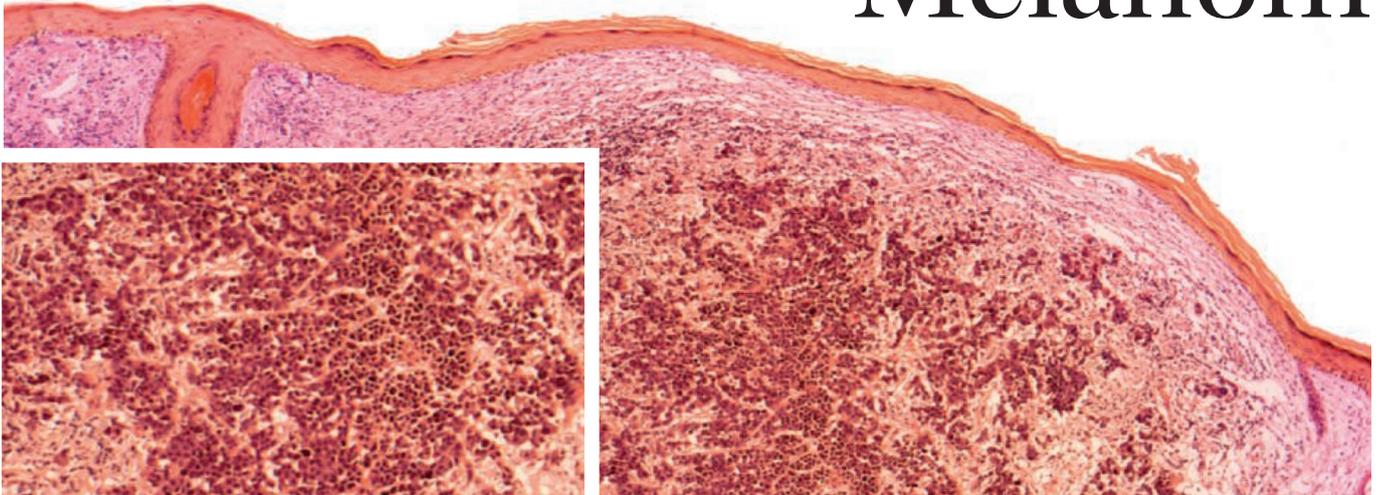
¹⁵⁾ Solomon BJ et al, *N Engl J Med* (2014) 371(23):2167-2177

¹⁶⁾ Paz-Ares L et al, *N Engl J Med* (2018) 379(21):2040-2051

¹⁷⁾ Reck M et al, *J Clin Oncol* (2019) 37(7):537-546

MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

Melanom



Die Therapie des Melanoms wurde in den letzten zehn Jahren von Grund auf neu definiert. Durch den Einsatz der molekular gezielten Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren und der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren wie CTLA-4 oder PD-1-blockierenden Antikörpern sowie der intraläsionalen Therapie mit Talimogene Laherparepvec konnte das mittlere Gesamtüberleben von metastasierten Melanompatienten von 6-12 Monaten zu Zeiten der Chemotherapie bereits auf mehr als drei Jahre angehoben werden.

Bis zu 20% der inoperabel metastasierten Patienten können mit den neuen Therapien eine komplette Rückbildung aller Metastasen erreichen (Ugurel et al, Eur J Cancer 2017). Durch die vor kurzem erfolgte Zulassung der modernen Therapien im adjuvanten Setting konnte auch die Rückfallrate bei Patienten nach komplett operierter Lymphknotenmetastasierung um die Hälfte reduziert werden, wodurch vielen Patienten das Schicksal einer inoperablen Metastasierung erspart werden wird.

Therapie des inoperabel metastasierten Melanoms

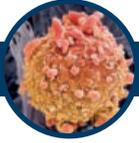
Immuntherapien: Unter dem Begriff Checkpoint-Inhibitoren versteht man monoklonale Antikörper, welche hemmende Co-Rezeptoren auf T-Lymphozyten – sogenannte "immune checkpoints", deren natürliche Aufgabe die Dämpfung der T-Zell-Aktivierung ist – inaktivieren.

Die wesentliche Rolle spielen heute Antikörper gegen den PD-1 (Programmed-death-1)-Rezeptor, einem Immun-Checkpoint,

welcher vor allem in der Effektor-Phase von Bedeutung ist und dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 auf Immunzellen, aber auch auf der Oberfläche von Tumorzellen exprimiert werden. Hierdurch kann eine Tumorzelle angreifende T-Zellen direkt inaktivieren. Antikörper gegen den CTLA-4-Rezeptor, welcher vor allem in der frühen Phase einer Immunantwort seine hemmende Wirkung ausübt, werden heute überwiegend in Kombination mit PD-1-Antikörpern, bzw. als Monotherapie nur noch in der Zweitlinie nach Versagen einer PD-1-Therapie eingesetzt.

PD-1-Antikörper

Aktuell sind zur Therapie des inoperabel metastasierten Melanoms die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab zugelassen. Nivolumab kann in einer Dosierung von 240 mg alle 2 Wochen bzw. 480 mg alle 4 Wochen verabreicht werden, Pembrolizumab mit 200 mg alle 3 Wochen bzw. 400 mg alle 6 Wochen. Nivolumab wurde in den klinischen Studien entweder bis »



zum Progress oder intolerablen Nebenwirkungen verabreicht, die Therapie mit Pembrolizumab bei Ansprechen über bis zu 2 Jahre fortgesetzt.

Die PD-1-Antikörper wurden in der Erstlinientherapie sowohl im Vergleich zu Chemotherapie als auch gegenüber dem zuerst zugelassenen CTLA-4-blockierenden Antikörper Ipilimumab getestet und zeigten sich sowohl hinsichtlich des progressionsfreien- (PFS) als auch des Gesamt-Überlebens (OS) deutlich überlegen (Robert et al. NEJM 2015; Larkin et al. NEJM 2015; Robert et al. NEJM 2015; Weber et al. Lancet Oncol 2015; Ribas et al. Lancet Oncol 2015). Die objektiven Ansprechraten der PD-1-Antikörper liegen beim Melanom zwischen 33 und 44% in der Erstlinien- und zwischen 21 und 32% in der Zweitlinientherapie. Für Nivolumab liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten in der Erstlinientherapie bei 44%, für Pembrolizumab bei 43,2% (Larkin et al., N Engl J Med 2019; Robert et al. Lancet Oncol. 2019). Zum Vergleich lag die 4-Jahres-Überlebensrate in Studien zur Chemotherapie beim metastasierten Melanom bei ca. 5% (Chapman et al. J Clin Oncol 1999).

CTLA-4-Antikörper

Der CTLA-4-blockierende Antikörper Ipilimumab, welcher in einer Dosierung von 3 mg/kg 4 mal im Abstand von 3 Wochen verabreicht wird, zeigte in einer randomisierten Studie (Hodi et al., New Engl J Med 2010), in welcher bei vortherapierten Melanompatienten gegenüber einer gegen das Tumorantigen gp100 gerichtete Vakzine verglichen wurde, eine Verbesserung des mittleren Gesamtüberlebens von 6 auf 10 Monate. Es war dies damit die erste kontrollierte Studie, die jemals einen Überlebensvorteil einer Therapie bei Melanompatienten gezeigt hatte. Ungefähr 20% der mit Ipilimumab behandelten Patienten konnten nach dieser Therapie ein auf bis zur maximalen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahre hinausreichendes Langzeitüberleben erreichen (Schandorf et al., J Clin Oncol 2015). Durch die Zulassung der effektiveren und besser verträglichen PD-1-Antikörper ist die Anwendung von Ipilimumab als Monotherapie nur noch in der zweiten Therapielinie relevant. Eine wesentliche Bedeutung hat die CTLA-4-Blockade aber in der Kombinationstherapie mit PD-1-Antikörpern.

CTLA-4 und PD-1-Antikörper-Kombinationstherapie

Seit 2016 besteht in Europa beim Melanom auch eine Zulassung für eine Kombinationstherapie von Ipilimumab mit dem PD-1-Antikörper Nivolumab. Hierbei wird in den ersten 12 Wochen Ipilimumab in der üblichen Dosierung von 3 mg/kg 4-mal verabreicht. Nivolumab wird in diesen 12 Wochen ebenfalls nur alle 3 Wochen verabreicht, aber auf eine Dosis von 1 mg/kg reduziert. Auf die Kombinationsphase folgen dann Erhaltungszyklen mit Nivolumab in der oben erwähnten Dosierung. In einer Phase-3-Studie, in der Ipilimumab mit Nivolumab oder der Kombinati-

on aus Ipilimumab und Nivolumab verglichen wurde, zeigte sich dass die Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Ipilimumab in Bezug auf das Therapieansprechen, die Dauer des Ansprechens, im progressionsfreien als auch in Hinblick auf das Gesamt-Überleben signifikant überlegen war (Larkin et al. NEJM 2019).

Gegenüber dem PD-1-Antikörper Nivolumab zeigt die Kombination eine auch nach 5 Jahren anhaltende Verbesserung von um die 7–8% sowohl im progressionsfreien als auch im Gesamtüberleben (Larkin et al. New England J Med 2019). In etwa 20% der Patienten erreichen unter der Kombinationstherapie eine komplette Remission des metastasierten Melanoms. Der wesentliche Nachteil der Kombinationstherapie ist allerdings eine hohe Rate an immunvermittelten Nebenwirkungen (s.u.). Die Kombinations-Immuntherapie findet daher besonders bei Personen mit schlechten prognostischen Faktoren, wie z.B. einer erhöhten LDH, einer hohen Tumorlast, bei metastasierten Schleimhautmelanomen oder bei Patienten mit zerebralen Metastasen Anwendung. So zeigt sich bei Patienten mit asymptomatischen zerebralen Metastasen ein intrakranielles Ansprechen von über 50%, womit die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab für diese Patientengruppe als Therapiestandard gelten muss (Tawbi et al., N Engl J Med 2018; Long et al., Lancet Oncol 2018).

Immunmedierte Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren

Checkpoint-Inhibitoren können durch Aktivierung von autoreaktiven T-Zellen immunmedierte Nebenwirkungen in Form von Entzündungen verschiedener Organsysteme auslösen. Während die typischen Nebenwirkungen – immunmedierte Exantheme, Colitis, Hepatopathie, Endokrinopathien wie Hypophysitis oder Thyreoiditis – bei CTLA-4- und PD-1-Antikörpern dieselben sind, unterscheiden sie sich jedoch wesentlich in der Häufigkeit, besonders im Hinblick auf schwerwiegende Nebenwirkungen. Die Rate von Nebenwirkungen, welche auf der 5-teiligen CTC-Skala als Grad 3 oder höher eingestuft werden, liegt bei Ipilimumab um die 25%, bei den PD-1-Antikörpern jedoch nur bei 10–15%. Deutlich höher mit bis zu 55% liegen diese höhergradigen Nebenwirkungen jedoch bei der Kombinationstherapie. Besonders seltene aber potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen wie neu auftretender Typ-1 Diabetes, Myasthenia gravis, Rhabdomyolyse, Enzephalitis, Myokarditis, Pneumonitis u.a. erfordern besondere Aufmerksamkeit. Bei Patienten, bei welchen eine kombinierte Immuntherapie mit CTLA-4- und PD-1-Antikörpern wegen schwerwiegender Nebenwirkungen innerhalb der ersten 12 Wochen abgebrochen werden musste, zeigte sich interessanterweise aber kein schlechterer Verlauf, als bei Patienten, die die Therapie ohne solche Nebenwirkungen fortsetzen konnten. Dies weist darauf hin, dass bei diesen Patienten auch oft schon eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort aktiviert wurde. Zusätzlich wurde für spezifische

Nebenwirkungen wie z.B. Vitiligo gezeigt, dass eine positive Korrelation zum Tumoransprechen bei Patienten mit metastasiertem Melanom besteht.

Talimogen laherprevec (TVEC)

TVEC, ein intraläsional appliziertes Herpes Simplex Virus Typ-1 basiertes Virus, welches GM-CSF exprimiert, ist das erste zugelassene Medikament aus der Gruppe der onkolytischen Immuntherapien. In einer Phase-III-Studie an Patienten mit kutanen Melanommetastasen, in der gegen die subkutane Injektion mit GM-CSF verglichen wurde, konnte für die mit TVEC behandelte Gruppe eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Versagen der Behandlung gezeigt werden. Bei Patienten im Stadium IIIB/C und IV M1a zeigte sich auch ein relevanter Unterschied im Gesamtüberleben. Wie schon bei anderen lokalen Immuntherapien (BCG, intraläsionale Zytokine) wurde auch hier in manchen Fällen ein Ansprechen von nicht injizierten Fernmetastasen beobachtet. Die Verträglichkeit der Therapie mit TVEC war gut, die wesentlichen Nebenwirkungen waren Fieber und damit verbundene Symptome (Andtbacka et al. J Clin Oncol 2015).

TVEC wird im Abstand von 2 Wochen intraläsional verabreicht. Da es auch bei TVEC, wie bei anderen Immuntherapien, vor dem Ansprechen anfänglich noch zu einem Wachstum der Metastasen kommen kann, sollte die Therapie nicht vorschnell abgebrochen werden.

Molekular gezielte Therapie

Heute werden nach den jeweiligen Treibermutationen Melanome mit B-raf, N-ras, NF-1 oder keiner der drei Mutationen unterschieden (Cancer Genome Atlas Group, Cell 2015). Zusätzlich wurden bei Untergruppen des Melanoms noch andere Treibermutationen gefunden: Bei Schleimhautmelanomen treten gehäuft c-kit-Mutationen auf (Curtin et al., J Clin Oncol 2006), bei okulären Melanomen finden sich Mutationen in GNAQ und GNA11, Untereinheiten von G-Protein gekoppelten Rezeptoren (van Raamsdonk et al., Nature 2009 + N Engl J Med 2010). Derzeit stehen allerdings nur für Patienten mit einer B-raf-Mutation zugelassene Therapeutika zur Verfügung.

Die B-raf-Mutation tritt in mehr als 85% aller Fälle an ein und derselben Position mit demselben resultierenden Austausch im Bereich der Aminosäuren auf – Valin zu Glutaminsäure an Position 600 – B-raf V600E. Die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib, Dabrafenib und Encorafenib binden speziell an das mutierte BRAF-Protein, wodurch sie eine relative Selektivität für Tumorzellen aufweisen, die diese Mutation tragen (Tsai et al., PNAS 2008). Basierend auf Daten, die zeigen, dass eine Resistenzbildung unter einer Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren meist zu einer neuerlichen Aktivierung des MAP-Kinase-Signalwegs führt (Rizos et al. Clin Cancer Res. 2014), werden BRAF-Inhibitoren heute

gemeinsam mit Inhibitoren der MEK-Kinase, welche unterhalb von BRAF im Signalweg liegt, eingesetzt. Für drei Kombinationen – Vemurafenib & Cobimetinib, Dabrafenib & Trametinib und Encorafenib & Binimetinib – konnte gegenüber einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie eine Verbesserung der Ansprechraten auf bis zu 70%, ein medianes progressionsfreies Intervall von bis zu 14 Monaten und ein deutlich verbessertes Gesamtüberleben gezeigt werden (Long G. et al, NEJM 2014; Larkin et al., NEJM 2014, Dummer et al., Lancet Oncol 2018). Zusätzlich kommt es durch die doppelte Hemmung des MAP-Kinase-Signalwegs in der Kombinationstherapie nicht mehr zu den in der B-raf-Monotherapie beobachteten sekundären Keratoakanthomen und kutanen Plattenepithelkarzinomen. Aufgrund der Zugabe des MEK-Inhibitors kommen aber zu den typischen B-raf-Inhibitor Nebenwirkungen wie Exanthenen, Fatigue, Arthralgien, Hyperkeratosen, Haarveränderungen oder Geschmacksstörungen neue Nebenwirkungen wie subretinale Ödeme oder eine verringerte linksventrikuläre Auswurfleistung bzw. verstärktes Auftreten von Fieberschüben oder Diarrhoe. Rezent publizierte Langzeitdaten aus einer Phase-III-Studie mit Dabrafenib und Trametinib zeigen, dass nach fünf Jahren das Gesamtüberleben bei 34% und das progressionsfreie Überleben bei 19% lag, womit auch unter dieser Therapiekombination ein Langzeitüberleben bei einem Teil der Patienten beobachtet werden kann.

Adjuvante Therapie des lokoregionär metastasierten Melanoms

Seit Herbst letzten Jahres sind sowohl die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab als auch die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination von Dabrafenib und Trametinib zur adjuvanten Therapie von Melanompatienten nach kompletter Resektion von lokoregionären Lymphknotenmetastasen zugelassen. Für Nivolumab besteht die Zulassung auch nach der kompletten Resektion von Fernmetastasen. Nach 12 Monaten Therapie zeigte sich für beide Therapiearten eine relativ vergleichbare Reduktion des Rezidivrisikos von um die 50% (Eggermont AM et al., N Engl J Med 2018; Weber J et al., N Engl J Med. 2017, Hauschild et al., JCO 2018), womit die in der Vergangenheit oft verwendete adjuvante Therapie mit Interferon alpha in dieser Patientengruppe obsolet ist. Diese kann noch bei Patienten nach Exzision von Primärtumoren höherer Tumordicke eingesetzt werden, wobei vor allem bei Patienten mit ulzerierten Primärtumoren eine solche Therapie besprochen werden sollte. Allerdings testen laufende Studien den Einsatz der modernen Melanomtherapien auch bereits in dieser Patientengruppe. ☉



Univ.-Prof. Dr. Christoph Höller

Universitätsklinik für Dermatologie
Medizinische Universität Wien

MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

Mammakarzinom

Lag der Schwerpunkt der medikamentösen Therapie des Mammakarzinoms vor zehn Jahren fast ausschließlich in der Verabreichung von zytostatischen Chemotherapien und endokriner Therapie, so finden sich heute viele moderne Therapieoptionen für die molekular immer besser verstandene und höchst heterogene, häufigste nicht-kutane Krebserkrankung der Frau.

Neben auf einzelne Moleküle zielgerichteten Therapien - "targeted therapies" – entwickelte sich letztlich auch das Feld der senologischen Immuntherapie und hielt Einzug in die Standardtherapie des Mammakarzinoms. Ziel dieses kurzen Artikels ist es nicht, Leitlinien oder Behandlungsstrategien zu empfehlen, sondern einen Überblick über derartige Neuerungen im Feld der Behandlung von Brustkrebs zu bieten und zu diskutieren. Hierzu wird auf die molekularen Subtypen Hormonrezeptor-positiver (luminaler) Brustkrebs, das Onkogen HER2 (ERBB2)-überexprimierende Tumore und weder Hormonrezeptoren- noch HER2-überexprimierendes, somit "triple-negatives", Mammakarzinom (TNBC) eingegangen. Frühe und fernmetastasierte Erkrankung werden separat behandelt.

Früher Brustkrebs

Wie für die medizinische Onkologie typisch, findet die klinische Entwicklung neuer Therapeutika zunächst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien statt. Beim Mammakarzinom bedeutet dies, dass moderne Wirkstoffe sich zuerst und rezent im metastasier-

ten Setting etablierten, um nun in klinischen Studien in früheren und kurativen Krankheitsstadien geprüft zu werden. Der – je nach klinischem Stadium und molekularem Subtyp anzuwendende – Standard einer alle drei Wochen wiederholten, gesamt bis zu einem halben Jahr dauernden und aus 6–8 Zyklen bestehenden Chemotherapie mit Taxan- und Anthrazyklin-haltigen Schemata, entweder zeitlich gemeinsam oder gefolgt voneinander verabreicht, hat sich demnach in den letzten Jahren kaum verändert.

Es ist aufgrund groß angelegter klinischer Studien und auf deren Daten beruhenden Metaanalysen davon auszugehen, dass die Mortalität von frühem Brustkrebs durch diese Therapien um ein Drittel gesenkt werden kann. Die Diskussionen dieses etablierten Standards bezogen sich zuletzt auf die nebenwirkungsreiche und die Lebensqualität der Patientinnen einschränkende Addition eines Platins zur Behandlung des triple-negativen oder HER2-positiven Mammakarzinoms, wodurch in beiden Fällen Ansprechraten verbessert werden konnten, jedoch eindeutige Signale für besseres Gesamtüberleben ausblieben. Weiters wur-

den Standardtherapien gegen "dosisdichte", das bedeutet in kürzeren Intervallen verabreichte Chemotherapieschemata getestet, abermals jedoch mit nicht-durchschlagendem Effekt, da erneut klare und klinisch relevante Verbesserungen des Überlebens nicht gezeigt werden konnten. Allemaal stellen diese umrissenen Adaptionen des heutigen Standards aber in Einzelfällen überlegenswerte Therapieoptionen dar, die es mit ausgewählten Patientinnengruppen zu diskutieren gilt.

Im HER2-positiven, frühen Brustkrebs, fanden mit zusätzlich gegebenen HER2-gerichteten Antikörpertherapien mit Trastuzumab (Herceptin®) beziehungsweise Pertuzumab (Perjeta®), gegeben während und als Erhaltung nach Chemotherapie, die ersten "targeted therapies" einen Platz im Behandlungsstandard von Patientinnen mit frühem Brustkrebs und verbesserten das Outcome erheblich. Galt vor der Einführung dieser Therapien das HER2-positive Mammakarzinom analog zu TNBC als prognostisch ungünstig, so ist heutzutage die Prognose einer Patientin mit HER2-positivem Tumor nicht mehr wesentlich anders als jene einer Patientin mit luminalem, Hormonrezeptor-positivem Tumor. Abermals ist, auf die Gesamtmortalität bezogen, durch den Einsatz dieser Antikörper von einer Risikoreduktion des Versterbens von etwa einem Drittel auszugehen, weshalb alle Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs Zugang zu diesen Therapien bekommen sollten.

Aus aktueller Sicht sollte in diesem Setting zudem eine neoadjuvante – sprich präoperative – kombinierte Antikörper-/Chemotherapie erfolgen, da Daten für das Antikörper-Zytostatikum-Konjugat Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) zeigten, dass Frauen, die unter neoadjuvanter Therapie nicht eine komplette pathologische Remission (pCR) erreichten, im Vergleich zu Trastuzumab von adjuvanter TDM-1 profitieren (KATHERINE-Studie). Die Beobachtung der Wirkung von Medikamenten auf die Tumorbiologie neoadjuvant hat hier therapieentscheidende Relevanz und es ist daher anzunehmen, dass sich neoadjuvante Therapien mehr und mehr gegenüber adjuvanten Therapien durchsetzen, da Zulassungsstudien dem erfolgreichen Beispiel und Studiendesign von T-DM1 folgen werden.

Metastasierter Brustkrebs

Gab es – abgesehen vom HER2-positiven Setting, bei welchem Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1 auch bei fortgeschrittener Erkrankung eingesetzt werden – für die Behandlung des frühen Brustkrebs wenige Zulassungen, kam es im Gegensatz hierzu im palliativen, fernmetastasierten Setting zur Etablierung von deutlich mehr modernen, zielgerichteten Arzneimitteln.

Im luminalen, Hormonrezeptor-positiven metastasierten Setting führte die Zulassung der CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib nach den PALOMA-, MONALEESA- und MONARCH-Studienserien zur Änderung der Erstlinientherapie. Ihr pharmakodynamisches Target, die Zykin-abhängigen

Kinasen 4 und 6, zeigen sich in Brustkrebszellen übermäßig exprimiert und deregulieren über Zykin D den Zellzyklus in Richtung Zellteilung und Wachstum. Diese Medikamente, oral verfügbar und in Kombination mit bekannten endokrinen (antihormonellen) Therapien (Aromatasehemmer, selektive Östrogenrezeptormodulatoren oder -degradierer) einsetzbar, haben ein gegenüber der Chemotherapie ausgesprochen gutes Nebenwirkungsprofil, bei welchem Neutropenien, welche jedoch interessanterweise nur sehr selten zu Infektionen führen, vorherrschend sind.

Ebenfalls im Hormonrezeptor-positiven, metastasierten Krankheitsstadium, sorgte die positive Zulassungsstudie von Alpelisib, einem spezifischen Inhibitor der alpha-Subeinheit der PI3-Kinase (PI3KCA), bei Patientinnen mit aktivierender Mutation ebendieser Kinase für Aufsehen (SOLAR-1-Studie). Längere progressionsfreie Überlebensintervalle bei dieser speziellen und kleinen Patientinnengruppe machen Hoffnung für den Einsatz von zielgerichteten, Biomarker-abhängigen Therapien im Allgemeinen und sind sichere Anzeichen für die Notwendigkeit individualisierter Therapien für die im molekularen Zeitalter höchst heterogene Erkrankung Brustkrebs.

Ebenfalls Hoffnung machen die unermüdlichen Versuche der Etablierung von immuntherapeutischen Ansätzen für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms, welche im Falle der Triple-Negativität bereits den Weg in die Routine gefunden haben: Letztes Jahr wurden für Atezolizumab, einen monoklonalen Antikörper gegen PD-L1, dem immunsupprimierenden "Checkpoint-Molekül", welches Tumorzellen vor Angriffen spezialisierter Abwehrzellen schützen kann, praxisverändernde Ergebnisse präsentiert. Frauen, deren Anteil an PD-L1-exprimierenden Immunzellen im Tumorgewebe über 1% beträgt, profitieren durch einen Gesamtüberlebensvorteil, wenn Atezolizumab in Kombination mit Taxan-basierter Chemotherapie verabreicht wird. Diese erste Studie – Impassion130 – ist die Spitze des Eisberges der derzeit laufenden klinischen Testung von Checkpoint-Inhibitoren – allein oder in Kombination mit anderen Substanzklassen wie Chemotherapie, endokriner Therapie oder Radiatio zur Behandlung des Mammakarzinoms.

Es ist aus heutiger Sicht zwar spekulativ, jedoch davon auszugehen, dass nicht nur weitere Moleküle dieser Substanzklasse zugelassen werden, sondern auch eine Erweiterung ihrer Zulassungen für die Behandlung des kurativen Krankheitsbildes, sprich neoadjuvant und adjuvant, erfolgen wird. Dies gilt auch für CDK4/6-Inhibitoren im luminalen Subtyp, für welche adjuvante Daten aus bereits fertig rekrutierten Studien mit Spannung erwartet werden (bspw. ABCSG42/PALLAS).

Genetische Testung für BRCA1/2

Ein nicht zu unterschätzender Punkt der Neuerung im Bereich der Therapie des Mammakarzinoms ist die Einführung gene- »



tischer Tests zur Feststellung des Vorliegens von Mutationen der Brustkrebs-Suszeptibilitätsgene BRCA1 und BRCA2. Frauen mit triple-negativem Tumor, jungem Erkrankungsalter beziehungsweise mit familiärer Belastung – auch mit ovariellen Karzinom oder Männern mit Brustkrebs in der Familie – sollten einer genetischen Testung zugeführt werden. Dies wird nicht nur empfohlen, da die genetische Belastung mit einer der Genmutationen durchaus therapeutische Konsequenzen haben kann – da es erstens Signale für das bessere Ansprechen von BRCA-mutierten und somit in der DNA-Reparatur behinderten Tumoren auf Platine, sowie zweitens im metastasierten Stadium auf die Verwundbarkeit ebendieser DNA-Reparatur-Signalwege abzielende, zugelassene Therapien gibt (PARP-Inhibitoren) – sondern weil durch diese Testung ermöglichte prophylaktische Mastektomien und Ovariectomien das Auftreten eines Zweitmalignoms verhindern können.

Zusammenfassung

Betrag im Jahr 1989 das kumulativ-relative 5-Jahres-Überleben für Patientinnen mit Brustkrebs in Österreich laut Statistik Aus-

tria rund 75 Prozent, so beträgt es heute etwa 85–90 Prozent. Die in diesem Artikel vorgestellten modernen Therapieverfahren wie zielgerichtete Therapien und Immuntherapien sollten – in Kombination mit altbewährten Modalitäten der endokrinen Therapie und zytostatischen Chemotherapie sowie enger und optimaler interdisziplinärer Zusammenarbeit von Radiotherapie, chirurgischen Fächern und Onkologie – dazu beitragen, dass dieser erfolgreiche Trend anhält. Hoffnung ruht hierbei insbesondere auf der Testung dieser, zunächst im metastasierten Stadium zugelassenen, Medikamente in früheren Krankheitsstadien. ☉

Quellen: Literatur beim Autor

Mehr Information: www.senologie.at



Dr. med. univ. Maximilian Marhold, PhD

Professur für internistische Brustkrebsforschung
Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien

Tumor Mutation Burden (TMB)

Ein neuer potenziell prädiktiver Biomarker für die Immunonkologie

Die Gesamtmutationslast des Tumors (TMB, tumor mutation burden) ist ein neuer Biomarker, der seit geraumer Zeit intensiv diskutiert wird. TMB beschreibt die Anzahl der somatischen, tumor-spezifischen Mutationen. Sie wird üblicherweise als Anzahl pro Bereich des Genoms (z.B. Megabase) angegeben. Keimbahn-Mutationen bleiben hierbei unberücksichtigt. Die Höhe der Mutationslast variiert in den verschiedenen Tumorentitäten. Tumoren mit einer hohen Mutationslast verfügen möglicherweise über eine höhere Anzahl an Neoantigenen und damit über eine stärkere Immunogenität sowie eine höhere Anzahl an Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TILs). Eine hohe TMB wurde mit einer hohen Infiltration von cytotoxischen T-Zellen in die Tumormikroumgebung (TME, tumor microenvironment) assoziiert und gilt damit als potentieller Surrogatmarker für die Neoantigenpräsenz.

Eine erhöhte Gesamtmutationslast des Tumors kann u.a. durch ein defektes DNA-Reparatursystem (z.B. dMMR, deficient mismatch repair), Mutationen in der DNA-Replikationsmaschinerie (z.B. POLE Mutationen) oder durch mutagene Umwelt-

einflüsse wie Tabakrauch und UV-Strahlung hervorgerufen werden.

Bestimmung mithilfe von Next-Generation Sequencing

TMB wird mithilfe von Next-Generation Sequencing bestimmt, wobei üblicherweise alle kodierenden Bereiche (WES, whole exome sequencing) oder spezielle Gene (CGP, comprehensive gene panel) sequenziert werden. Sowohl Gewebe- als auch Blutproben ("Liquid Profiling") wurden im Rahmen von klinischen Studien für die TMB-Bestimmung verwendet. Eine Standardmethode und ein Schwellwert für TMB sind noch nicht etabliert und die Schwellwerte werden voraussichtlich von der Tumorentität, der Therapielinie und dem Wirkstoff abhängen.

TMB wurde als potenzieller prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Immuntherapien identifiziert und ist aktuell in mehreren klinischen Forschungsprogrammen vertreten. ☉

Quelle und Literatur: bms-onkologie.de



MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

Ovarialkarzinom

Die primäre Operation stellt beim Ovarialkarzinom eine möglichst komplette Tumorreduktion aller Tumorherde durch ein spezialisiertes Team mit gynäkologisch erfahrenen Operateuren dar. Ziel der Primäroperation ist die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumorabsiedlungen (optimales Tumordebülking). Der systemischen Therapie kommt besonders große Bedeutung zu.

A) Systemische Therapien

A1) Erstlinien (adjuvante) systemische Therapie

Die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel stellt in der ersten Linie ("first line" = adjuvant, postoperativ) den Therapiestandard dar. In den Stadien IIIb–IV kann die Zugabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und danach als Konsolidierungstherapie über insgesamt 15 Monate (Burger et al. 2011, Perren et al. 2011) v.a. bei großer Tumorlast/großen Aszitesmengen erwogen werden (Wagner et al. 2013; S3-Leitlinie).

Alternativ zu Carboplatin und Paclitaxel kann z. B. bei präexistenter Nervenschädigung die Kombination von Carboplatin und PEG-liposomalem Doxorubicin eingesetzt werden (Pignata et al. 2010).

In einem kleinen Prozentsatz mit primär extensiver Tumorlast kann die Chemotherapie auch neoadjuvant erfolgen.

A2) Poly-ADP-Ribose-Polymerase-(PARP)-Hemmer

PARP-Hemmer hemmen die Basenexzisionsreparatur nach DNA-Schädigung und können damit zum Absterben der Tumorzellen führen. Olaparib ist entsprechend der SOLO1-Studie im Stadium III-IV beim Nachweis einer BRCA-Mutation schon primär nach Ansprechen auf eine neo-/adjuvante Platin-haltige Erstlinienchemotherapie indiziert. Die BRCA-Mutation wird dabei im Tumor (somatisch) oder (seltener) in der Keimbahn möglichst rasch nach der Primärdiagnose eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms bestimmt. In der beschriebenen Zulassungsstudie war Olaparib als Erhaltungstherapie im Vergleich zu

Placebo bei allen Patientinnen wirksamer und das unabhängig vom Resttumor oder Tumorstatus vor Beginn dieser Therapie (Mathews et al. 2019). Olaparib ist bei Patientinnen sowohl mit BRCA1- als auch BRCA2-Mutation hochwirksam. Dieser Effekt scheint bei BRCA2-Mutation noch ausgeprägter zu sein als bei BRCA1-Mutation (Friedlander et al. 2019).

Aktuelle Daten vom ESMO zeigen auch bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation in der Erhaltungstherapie mit den PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib signifikante positive Effekte auf das progressionsfreie Überleben (PAOLA 1-Studie, PRIMA-Studie 2019).

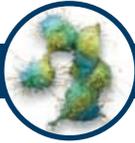
A3) Erhaltungstherapie mit Antihormonen

Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem low-grade serösen Ovarialkarzinom im Stadium II-IV, bei welchen nach initialer tumorreduktiver Operation die adjuvante Chemotherapie (Platin/Paclitaxel bei 83%) abgeschlossen war, haben von einer Erhaltungstherapie mit Antihormonen, zumeist Letrozol, über 33 Monate signifikant bezüglich des progressionsfreien und auch Gesamtüberlebens profitiert (Gershenson et al. 2017).

B) Systemische Rezidivtherapie

B1) Chemotherapie beim platinsensitiven Rezidiv des Ovarialkarzinoms (zweite und weitere Linien)

Als platinsensitiv gilt ein Rezidiv, wenn es frühestens 6 Monate nach der letzten platinhaltigen Chemotherapie auftritt. Auch wenn es beim Terminus "platinsensitiv" Ausnahmen wie z.B. das seröse "low-grade" Karzinom mit späten Rezidiven trotz geringer Platinsensitivität gibt und das Ansprechen auf eine Therapie»



vielmehr ein Kontinuum anstelle eines fixen Zeitraums bedeutet, ist diese Beschreibung klinisch doch weiterhin international etabliert. Für die Zweitlinienchemotherapie gilt: Je länger das Intervall zwischen letzter adjuvanter Chemotherapie und dem Auftreten eines Rezidivs, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Tumoransprechens (Markman et al. 1991).

Als Zweitlinientherapie (Second-line-Therapie) kommt vorwiegend erneut die Kombination Carboplatin/PEG-liposomales Doxorubicin ± Bevacizumab infrage. Carboplatin/PEG-liposomales Doxorubicin und Bevacizumab hat gegenüber Carboplatin/PEG-liposomalem Doxorubicin hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einen signifikanten Vorteil gezeigt (MITO-MANGO-Studie 2018).

B2) Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren beim platin-sensitiven Rezidiv des Ovarialkarzinoms nach initialem Tumoransprechen

Sie sind bei serösem, undifferenziertem Ovarialkarzinomrezidiv mit und ohne BRCA-Mutation nach erfolgreicher Platin-Therapie, d.h. nach Erreichen einer Remission, indiziert (Lederman et al. 2012, Mirza et al. 2016). Es stehen in der Rezidivsituation 3 PARP-Inhibitoren zur Verfügung (Tab. 1).

PARP-Inhibitoren zeigen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) zwar signifikante, wenn etwas abgeschwächte Effektivität im Vergleich zu Patientinnen mit BRCA-Mutation. Olaparib, Niraparib und Rucaparib sind unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus nach Ansprechen auf Platin beim platin-sensitiven Rezidiv des high-grade serösen Ovarialkarzinoms zugelassen.

B3) Systemtherapie beim platin-sensitiven Ovarialkarzinom (platinfreies Intervall von 6–12 Monaten)

Bei einem platinfreien Intervall von sechs bis zwölf Monaten und wenn Kontraindikationen für andere Chemotherapien vorliegen, kann eine Therapie mit Trabectedin/pegyliertes liposomales Doxorubicin durchgeführt werden.

B4) Systemische Therapie des platinrefraktären und platinresistenten Rezidivs

Beim platinrefraktären Rezidiv erfolgt die Progression während der Erstlinienchemotherapie mit Platin. Beim platinresistenten

Rezidiv hat eine Patientin primär auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen, entwickelt aber innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Platingabe ein Rezidiv bzw. während einer platinhaltigen Folgetherapie des 1., 2. usw. Rezidivs eine Progression.

Spätestens ab der Diagnose eines platinresistenten/platinrefraktären Rezidivs handelt es sich um eine Therapie mit palliativem Ansatz, wobei hier die möglichst lange Erhaltung der Lebensqualität der Patientin im Vordergrund steht. Eine Kombinationschemotherapie bietet keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie (Wagner et al. 2013; S3-Leitlinie).

In der AURELIA-Studie, bei der Patientinnen mit massivem Darmbefall ausgeschlossen waren, wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel, PEG-liposomalem Doxorubicin sowie Topotecan gegenüber einer Mono-Chemotherapie nachgewiesen.

B5) HIPEC-Chemotherapie

Für die HIPEC-Chemotherapie existieren bislang keine wissenschaftlich überzeugenden Daten für deren Einsatz in der klinischen Routine.

B6) Systemische Immuntherapie

Beim Ovarialkarzinom sind bislang Immuncheckpoint-Inhibitoren gegen PD-1 ("Programmed Death 1") bzw. PDL-1 ("Programmed Death-Ligand 1") mit Remissionsraten um 10–15% nur moderat ermutigend. Nebenwirkungen umfassen v.a. Fatigue, Anämie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hypothyreosen, Hyperthyreosen, Kolitis und Hypophysitis.

Derzeit sind Kombinationsstudien von PD-L1- und PD1-Inhibitoren mit Chemotherapie bzw. Angiogenese-Inhibitoren und PARP-Inhibitoren (z.B. DUO-O der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie) v.a. in der Erstlinie im Gange. ☉



Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz

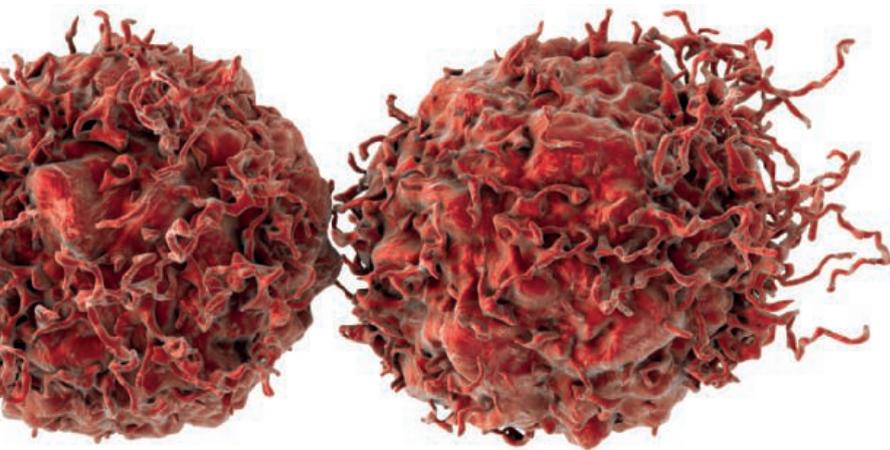
Tab.1: Übersicht über die 3 per os verfügbaren und kontinuierlich zu applizierenden PARP-Inhibitoren beim platin-sensitiven Rezidiv des high-grade serösen Ovarialkarzinomrezidivs

PARP-Inhibitor	Dosis	Nebenwirkungen
Olaparib (Lynparza®)	2x 300mg Tabl./Tag	Übelkeit, Fatigue, Anämie, selten Diarrhö
Niraparib (Zejula®)	1x 200–300mg/Tag (= 2–3 Kapseln/Tag)	Thrombopenie v.a. im ersten Zyklus, Anämie, seltener Hypertonie, Übelkeit
Rucaparib (Rubraca®)	600mg 2x/Tag	Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Dysgeusie, Anämie, Thrombopenie, seltener AST/ALT-Erhöhung, Diarrhö und Photosensitivitätsreaktionen



MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

Prostatakarzinom



Jeder Mann, der an einem Prostatakarzinom stirbt, ist einer zu viel. In den letzten Jahren wurde ein messbarer Fortschritt in der Behandlung des fortgeschrittenen Karzinoms erreicht. Dieser Fortschritt wurde nur durch großangelegte Studien erzielt. Patienten müssen ermutigt werden, an derlei Studien teilzunehmen und Leitlinien müssen diese Teilnahme auch fordern.

Bei Männern stellt das Prostatakarzinom in der westlichen Welt mit mehr als 25% aller Fälle die häufigste Krebsinzidenz dar. Insgesamt tragen rund 40% der männlichen Bevölkerung in den Industrieländern das Risiko in sich, im Verlauf ihres Lebens eine maligne Erkrankung der Prostata zu entwickeln. 10% werden symptomatisch und 3% sterben am Krebs.

Die Differenz zwischen Inzidenz und krebsspezifischer Mortalität steigt weiter. Es wird postuliert, dass die durchschnittliche Lebenserwartung von Männern, die an einem Prostatakarzinom sterben, höher ist als die Lebenserwartung von Männern, die an anderen Ursachen sterben. Bei einem durchschnittlichen Alter von 69 Jahren bei Diagnose spielen Komorbiditäten eine wesentliche Rolle für die Therapieentscheidung.

Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Durch die Früherkennung mittels PSA werden in bis zu 50% Karzinome entdeckt, die ein niedriges bis sehr niedriges Risiko aufweisen. Durch eine Reihe von Studien kann belegt werden, dass unter bestimmten Voraussetzungen (Tab. 1) eine sogenannte "Aktive Beobachtung" des Karzinoms empfehlenswert ist.

Unter "Aktiver Beobachtung" (AS) versteht man, dass nach Diagnose und Beobachtung eines Prostatakarzinoms bei Eintreten eines Progresses (PSA, lokales Staging, Verschlechterung der Histologie als Ergebnis der in bestimmten Abständen durchzuführenden Kontrollbiopsie) eine kurative Therapie angeboten werden kann. Dies muss mit dem Patienten und seinen Angehörigen im Vorfeld schon besprochen werden. Untersuchungen ergaben, dass Patienten unter "Aktiver Beobachtung" in einem höheren Maße Stresssituationen wegen der Diagnose ausgesetzt sind, die durch Angehörige oft verstärkt werden. Vermehrt kommt nun die in der Primärdiagnose schon häufig eingesetzte multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) hinzu, die im Verlauf eine lokale Progression erkennen kann. In den neuen Protokollen zur AS ist die mpMRT bereits enthalten. Rund 50% der Patienten, die nach den Kriterien der AS verfolgt werden, benötigen keine Therapie ihres Prostatakarzinoms.

Im Gegensatz zur AS steht das "Watchful Waiting" (WW). Bei Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren wird diese Modalität besprochen. Bei Progression der Erkrankung wird nur symptomorientiert behandelt (rein palliatives Setting).

Die radikale Prostatektomie wird für Patienten mit lokal begrenztem Tumor als primäre Therapieoption für alle Risikogruppierungen angesehen. In einer prospektiv randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass bei lokalem Tumorstadium und einem PSA-Wert unter 50 ng/ml die radikale Prostatektomie gegenüber der Beobachtung signifikante Vorteile in der Progressionshäufigkeit, der Entstehung von Fernmetastasen, der krebspezifischen Mortalität und der Gesamtmortalität erreicht.

Ziel der radikalen Operation muss neben der kompletten Entfernung des Karzinoms mit tumorfreien Resektionsrändern der größtmögliche Erhalt der Harnkontinenz und der erektilen Funktion sein. Trotz subtilster Operationsmethoden sind dem Erhalt der erektilen Funktion oft Grenzen gesetzt. Zudem geben 40% der Männer, die zur Operation wegen eines Prostatakarzinoms anstehen, schon erektile Funktionsstörungen präoperativ an.

1867 führte Billroth in Wien erstmals eine radikale Prostatektomie durch. Er wählte den perinealen Zugangsweg. Diese Methode wird auch noch heute in verschiedenen Institutionen durchgeführt. 1947 wurde die offene retropubische Methode durch Millin beschrieben. Bis Ende der Siebziger-Jahre des vorigen Jahrhunderts waren die postoperativen Ergebnisse von einer hohen Rate an Inkontinenz und Impotenz gekennzeichnet. 1980 beschrieb Walsh erstmals den Erhalt des neurovaskulären Bündels. Über die Jahre wurde diese Methode durch viele Modifikationen verbessert. 1991 wurde die erste Prostatektomie erfolgreich laparoskopisch durchgeführt und 2001 erfolgte der erste Eingriff mit einem DaVinci® Roboter.

Studien, die die einzelnen Operationsmethoden vergleichen, sind begrenzt. Eine Randomisierung fehlt, zumeist werden retrospektive Daten zum Vergleich herangezogen. Die Ergebnisse werden durch unterschiedliche Endpunkte, kurze Nachbeobachtungszeiträume und fehlende Standardisierungen verwässert. Onkologische Parameter wie positive Schnitttrand-Rate und postoperative PSA-Werte sind in allen Operationszugängen vergleichbar.

Tab. 1: Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung sollen folgende Parameter sein:

- PSA-Wert ≤ 10 ng/ml;
- Gleason-Score ≤ 6 ;
- cT1 und cT2a;
- Tumor in ≤ 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10–12 Stenzen;
- $\leq 50\%$ Tumor pro Stanze.

Quelle: S3 Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2019

Direkte unterschiedliche Ergebnisse gibt es allerdings in der Komplikationsrate (Blutverlust, Re-Operationsrate) und in der Dauer der Lernkurve zugunsten der robotischen Operationsmethode. Eine längere Operationsdauer und höhere Kosten sind die messbaren Nachteile der robotischen Operation.

Eine einzige Arbeit mit nur 128 Patienten zeigt einen Vorteil in der Erlangung der postoperativen erektilen Funktion durch die robotische Operation im Vergleich zur Laparoskopie.

In Summe aller Publikationen kann man schnell erkennen, dass das Ergebnis einer radikalen Prostatektomie mehr durch die Erfahrung des Operateurs als durch die Methode an sich beeinflusst wird. Daher sollte diese Operation immer unter Leitung eines erfahrenen Operateurs und in Zentren mit hoher Expertise durchgeführt werden.

Die perkutane Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist ebenfalls eine Therapieoption beim lokal begrenztem Prostatakarzinom. Es sollte bei Verwendung einer Standardfraktionierung die Dosis von 74 Gy bis 80 Gy eingesetzt werden. Eine Hypofraktionierung, d.h. Verkürzung der Gesamtbestrahlungsdauer mit Erhöhung der Einzeldosis, ist in Phase-III-Studien erprobt worden und wird bereits angewendet, Langzeitdaten sind allerdings noch nicht vorliegend. Als Methode der Wahl wird die IMRT-Technik eingesetzt. Eine Sonderform stellt die interstitielle Radiotherapie durch Implantation von radioaktiven Seeds in die Prostata dar (Brachytherapie). Niedrige Dosen (LDR) sollten nur bei Patienten mit geringem Risiko eingesetzt werden, hohe Dosen (HDR) können im fortgeschrittenem Lokalstadium verwendet werden.

Fokale Therapien gehen von der Hypothese aus, dass ein sog. Index tumor alleine für den Progress der Erkrankung verantwortlich sei. Da das Prostatakarzinom in mehr als 80% multifokal wächst, bleiben diese Therapien experimentell (Nano Knife, HIFU, Kryo, Hyperthermie) und sollten ausschließlich in prospektiven Studien untersucht werden.

Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom zeichnet sich durch eine Invasion der Prostata kapsel (T3a) und/oder Invasion in die Samenblasen (T3b) oder durch eine Infiltration in benachbarte Organe aus. Beim operativen Vorgehen wird die Erhaltung des neurovaskulären Gewebes nur eingeschränkt möglich und eine erweiterte Lymphadenektomie wird empfohlen. Die perkutane Radiotherapie wird durch ein neo-/adjuvantes Hormontherapieergänzt. Die Hormontherapie sollte mindestens 18 Monate durchgeführt werden, was zu den üblichen Nebenwirkungen führt. Vorteil der Operation ist die Definition des genauen Tumorstadiums und des Lymphknotenstatus mit der »



Möglichkeit, eine adäquate adjuvante Therapie anzuschließen. Nachteil ist ein erhöhtes Komplikationsrisiko. Da keine Vergleichsdaten generiert worden sind, müssen die Argumente mit dem Patienten besprochen werden.

Therapie des Rezidivs nach lokaler Behandlung

Als Tumorrezidiv (biochemisches Rezidiv) wird das Auftreten eines 2x bestätigten PSA-Wertes von größer 0,2 ng/ml nach Operation oder nach Strahlentherapie ein PSA-Anstieg von 2,0 ng/ml innerhalb von 6 Monaten definiert. Durch eine "Salvage"-Therapie kann eine langfristige Tumorfreiheit von bis zu 40% erreicht werden. Der Einsatz der Radiotherapie postoperativ ist am erfolgreichsten, wenn der PSA-Wert noch kleiner 0,5 ng/ml ist. Verschiedene Autoren empfehlen eine begleitende Hormontherapie. Beim Rezidiv nach Radiotherapie kann die Salvage-Prostatektomie in erfahrenen Händen durchgeführt werden. Beide Salvage-Optionen führen zu höheren Raten an Inkontinenz.

Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Vor der PSA-Ära wurde das Prostatakarzinom in 30% primär im metastasierten Stadium entdeckt. Heute hat sich dies auf we-

niger als 6% reduziert. Die primäre Hormontherapie reduziert das Auftreten von Symptomen und verlängert die Zeit zur Progression, aber nicht das Gesamtüberleben. Kombinationen mit Chemotherapie (Docetaxel/Prednison, 6 Zyklen zu 3 Wochen) oder neuen gezielten antihormonellen Therapien (Abiraterone/Prednison bis zum Progress) verlängern das krebspezifische Überleben signifikant. Während die Chemohormontherapie den Überlebensvorteil nur bei hoher Tumorlast (mehr als 4 Metastasen außerhalb des kleinen Beckens) erreicht, gelingt dies mit Abiraterone sowohl bei geringer und als auch hoher Metastasenlast. Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten müssen in die Auswahl der Therapieoption mit einfließen.

Neueste Daten weisen darauf hin, dass bei geringer Metastasenlast die Therapie des Primärtumors mittels Radiotherapie eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens erreicht. Eine Studie zur zytoreduktiven radikalen Prostatektomie rekrutiert noch.

Das Wiederauftreten der Krankheit unter Hormontherapie wird als kastrationsrefraktär (CRPC) bezeichnet. Der Testosteronspiegel muss vor Therapieänderung im Kastrationslevel liegen (> 50 ng/dl). Es werden sechs verschiedene Erkrankungsgruppen unterschieden (AUA 2016):

- asymptomatische oder gering symptomatische, progrediente Erkrankung ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen
- asymptomatische oder gering symptomatische, progrediente Erkrankung mit Nachweis von Metastasen
- symptomatische, progrediente Erkrankung und guter Allgemeinzustand
- symptomatische, progrediente Erkrankung und reduzierter Allgemeinzustand
- progrediente Erkrankung und guter Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel
- progrediente Erkrankung und reduzierter Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel

Beim asymptomatischen Patienten ohne Metastasennachweis kann unter laufender Hormontherapie zugewartet werden.

Bei Manifestation von Metastasen stehen nun mehrere neue antihormonelle Substanzen neben der klassischen Chemotherapie mit Docetaxel/Prednison zur Verfügung.

Abiraterone greift in die autokrine intrazelluläre Testosteronsynthese der Tumorzelle ein, Enzalutamid und Apalutamid hemmen den Androgenrezeptor. Diese Optionen werden wegen ihrer hochspezifischen Angriffspunkte auch unter dem Begriff "gezielte Hormontherapie" subsummiert. Die Nebenwirkungsprofile ähneln sich, wobei die Fatigue bei den Androgenrezeptorblockern im Vordergrund steht, Abiraterone neben der Fatigue Veränderungen der Leberfunktionsproben erzeugen kann und kardiovaskuläre Risiken aufweist. Es muss in jedem Fall mit Prednison kombiniert werden, um Kaliumentgleisungen zu vermeiden. Nach vieljährigem Einsatz gelingt jedoch das Nebenwirkungsmanagement sehr gut. Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand

Tab. 2: Risikostratifizierung nach D'Amico und Therapieempfehlungen (S3 DGU 2019, EAU 2019)

Niedriges Risiko	Therapieoptionen
• PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Summe ≤ 6 und	Aktive Beobachtung
• klinisches Stadium T1/T2a und	Watchful Waiting
• Prozentsatz befallener Stenzen < 50% oder	(Radikale Prostatektomie)
• zwar sonst mittleres Risiko, aber nur eine positive Stanze	(Radiotherapie/ LDBrachy)
Mittleres Risiko	Therapieoptionen
• PSA 10–20 ng/ml oder Gleason-Summe 7, oder	Radikale Prostatektomie
• klinisches Stadium T2b	Perkutane RT + Hormontherapie
• zwar sonst niedriges Risiko, aber mit über 50% positiver Stenzen	(HD Brachy)
Hohes Risiko	Therapieoptionen
• Gleason-Summe ≥ 8 oder PSA > 20 ng/ml oder	Radikale Prostatektomie +/-
• klinisches Stadium T2c-T3a, oder	adjuvante Radio/ Hormontherapie
• zwar sonst mittleres Risiko, aber mehr als 50% positiver Stenzen	Perkutane RT + Hormontherapie

(ECOG ≥ 2) sind diese Medikamente nicht bzw. zu wenig getestet. Somit ist die Patientenselektion von enormer Wichtigkeit.

Patienten mit Progression der Metastasenkrankheit nach Docetaxel-Chemotherapie steht neben gezielten antihormonellen Maßnahmen eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Cabazitaxel zur Verfügung. Auch eine Re-Induktionstherapie mit Docetaxel kann wirksam sein. Das Auftreten einer chemo-induzierten Polyneuropathie gilt jedoch als limitierender Faktor. Eine Phase-3-Studie konnte zeigen, dass eine Reduktion der Dosis von Cabazitaxel von dreiwöchentlich 25 mg auf 20 mg zu einer deutlichen Reduktion der febrilen Neutropenie führt und damit die Verträglichkeit steigert.

Sind die Metastasen auf den Knochen beschränkt, kann auch der α -Strahler Rad 223 eingesetzt werden. Eine randomisierte Studie zeigte eine lebensverlängernde Wirkung.

Supportiv gelangt Denosumab zum Einsatz und verzögert bzw. verhindert sogenannte knöcherne Ereignisse wie Frakturen und Querschnittslähmungen.

Die ideale Therapiesequenz ist nicht definierbar. Sie muss in Absprache mit dem Patienten unter Einbeziehung seiner Komorbiditäten, seiner individuellen Tumorprogression und der Metastasenlokalisation festgelegt werden.

Im Stadium der Kastrationsrefraktärität verliert der Tumormarker PSA zunehmend an Bedeutung. Die Bildgebung spielt hier eine wesentliche Rolle. Während in den USA Computertomographie und konventionelle Knochenszintigraphie nach wie vor Standard sind und damit alle Studien in der Vergangenheit und

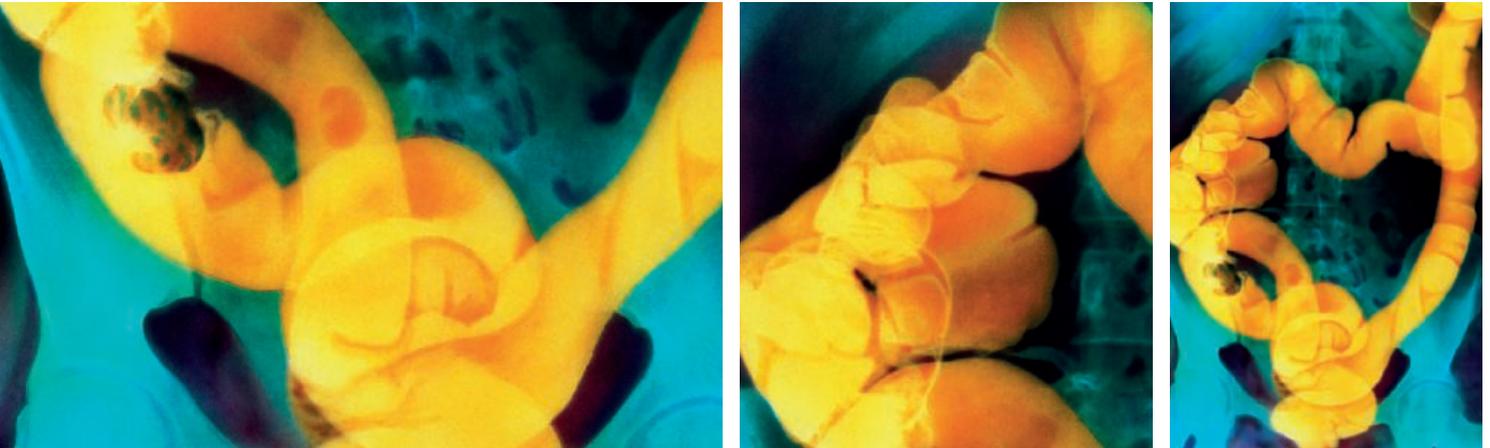
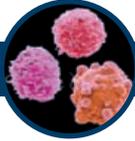
nahen Zukunft beeinflusst haben und werden, hat in Europa und Australien die PSMA (Prostata-spezifisches Membran Antigen) PET-CT-Untersuchung diese Bildgebung fast abgelöst. Es entstehen dadurch neue Entitäten - Metastasen werden viel früher entdeckt -, sodass in den Fachgesellschaften über den Zusatz "Imaging neu" und "Imaging alt" nachgedacht wird. PSMA kann auch als Therapievektor verwendet werden. Lutetium 177 ist ein PSMA-getriggertes Radioisotop, welches nicht nur im Knochen, sondern auch in Lymphknoten- und viszeralen Metastasen eingebaut wird und dort seine Strahlung entfaltet. Erste Daten sind versprechend, Studienergebnisse fehlen noch.

Im Verlauf der vielen Therapien entdifferenzieren die Tumoren von einem Adenokarzinom bis hin zu neuroendokrinen und kleinzelligen Karzinomen. Konventionelle Therapieschemen sind dann anzupassen. Metastasenbiopsien werden notwendig. Gleichzeitig können durch Molekularbiologen und Pathologen Art und Last von Mutationen ähnlich dem Mammakarzinom gemessen werden. Demnächst werden dann Immuntherapeutika (Checkpoint-Inhibitoren und sog. PARP-Inhibitoren) zum Einsatz gelangen. Neue Kombinationen entstehen, um das Armentarium zu erweitern. ☉



Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Vorstand Urologie und Andrologie, Leiter des Prostatazentrums, Ordensklinikum Elisabethinen Linz



MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

Kolorektales Karzinom

Neuerkrankungs- und Sterberate des kolorektalen Karzinoms (CRC) sind in Österreich erfreulicherweise um 25% zurückgegangen. Neben Vorsorge und verbesserten OP-Techniken trägt die medikamentöse Therapie zu dieser positiven Entwicklung bei.

D Pro Jahr muss man mit 5.000 Neuerkrankungen rechnen und obwohl knapp 75% in einem lokalisierten operablen Stadium detektiert werden, metastasieren weitere 25% im Verlauf. Die Herausforderung gilt dem Verhindern der Metastasierung durch adjuvante Therapie als auch der optimalen Behandlung im metastasierten Setting (=palliative Therapie).

Die adjuvante Therapie bleibt Domäne der klassischen Zytostatika, dahingegen werden beim mCRC zusätzlich monoklonale Antikörper, Tyrosinkinase- und Checkpoint-Inhibitoren mit Erfolg eingesetzt. Rezent wurden erste Daten chemofreier Kombinationen vorgestellt, die das Potenzial haben, bei Subgruppen einen neuen State of the Art zu definieren.

Adjuvante Situation

Stadium I: Exzellentes Überleben nach Operation, somit ist eine adjuvante Therapie nicht indiziert.

Stadium II: Der Benefit bzgl. Überleben durch eine adjuvante Therapie ist mit 2–5% marginal und muss gegen potenzielle Toxizität abgewogen werden. Bei niedrigem Risiko (pT3 pN0) wird

auf eine Therapie verzichtet bzw. kann nach ausführlicher Diskussion der Vor- und Nachteile eine intravenöse Fluorouracil/Leucovorin(FU/LV) oder orale Capecitabine (CAPE)-Monotherapie erfolgen. Vor einer Therapie soll der Mikrosatellitenstatus bestimmt werden, da mikrosatelliteninstabile (MSI-H) Tumore günstiger verlaufen und FU/CAPE bei diesem Subtyp nicht wirksam sind bzw. das Outcome sogar negativ beeinflussen können.

Als ungünstige Prognoseparameter gelten pT4, undifferenzierte Histologie (ausgenommen MSI-H Tumore), L1- bzw. V1 sowie perineurale Infiltration im Tumorgewebe, weniger als 10 untersuchte Lymphknoten ebenso wie Tumorobstruktion bzw. -perforation bzw. Notfallperforations-Operation. Bei Vorliegen mehrerer Faktoren liegt ein high risk Stadium II vor, bei dem analog zum Stadium III (pN+) eine adjuvante Therapie angemessen ist.

Stadium III: CAPOX/XELOX (CAPE p.o. Tag 1–14 und Oxaliplatin i.v. Tag 1 alle 3 Wochen) oder FOLFOX (Oxaliplatin i.v. Tag 1, FU Bolus Tag 1 gefolgt von FU kontinuierlich für 46 Stunden, Wiederholung 14-tägig) für sechs Monate galt bis vor kurzem als State of the Art.

Mehrere internationale Studiengruppen führten parallel sechs randomisierte Phase-III-Studien mit insgesamt 12.000 Patienten durch mit dem Ziel, die Nichtunterlegenheit einer 3-monatigen Therapie gegenüber 6 Monaten zu zeigen.

Für die Gesamtpopulation konnte das formal nicht bewiesen werden, obwohl der absolute Unterschied im 3 Jahre DFS nur 0,9% betrug. Bei low risk Stadium III (pT1-3 pN1) waren 3 Monate CAPOX/XELOX nicht unterlegen. Der besondere Vorteil der verkürzten Therapie liegt in einer signifikant geringeren oxaliplatin-induzierten Langzeit-Neurotoxizität. Bei pT4- und/oder N2-Situation waren 3 Monate FOLFOX signifikant schlechter, für XELOX/CAPOX konnte die Nichtunterlegenheit nicht bewiesen werden.

Somit werden 3 Monate CAPOX/XELOX bei pT1-3 N1 empfohlen, bei Hochrisiko-Stadium III sollte ein oxaliplatinbasiertes Regime (präferenziell FOLFOX) für 6 Monate angestrebt werden. Abhängig von Parametern wie Alter, Begleiterkrankungen, Allgemeinzustand und zu erwartender Toxizität ist im Stadium III die Entscheidung für eine 6-monatige Monotherapie möglich.

Gesondert zu betrachten ist das Rektumkarzinom, welches bei lokal fortgeschrittenem Primum des unteren und mittleren Drittels primär einer Radiochemotherapie mit FU/CAPE zugeführt wird. Die Datenlage zur postoperativen adjuvanten Therapie mit FOLFOX oder CAPE/FU ist in Ermangelung von adäquaten Phase-III-Studien wenig konklusiv.

Metastasierte Situation

Zur medikamentösen Therapie des mCRC liegen Empfehlungen mehrerer internationaler Gremien (ESMO, S3 Leitlinien,

Onkopedia-Leitlinien, NCCN) (Tab. 1) vor. Neben dem Therapieziel fließen prädiktive und prognostische Parameter (RAS-, BRAF-Status, Primärtumorlokalisation) aber auch Patientencharakteristika in die Therapiewahl ein.

Die Behandlungsalgorithmen des mCRC gestalten sich zunehmend komplex. Zytostatika werden in unterschiedlichen Kombinationen (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI, FOLFIRINOX) und als Monotherapie (FU/LV, CAPE) eingesetzt. Zielgerichtete monoklonale Antikörper gegen VEGF wie Bevacizumab (Bev), Afibercept, Ramucirumab sowie gegen EGFR wie Panitumumab (Pani) und Cetuximab (Cet) und Tyrosinkinasehemmer (Regorafenib) haben das therapeutische Armamentarium enorm erweitert.

Die aktuellen Entwicklungen fokussieren auf molekulare Subgruppen wie das BRAF-mutierte, das MSI-H und das HER2neupositive mCRC.

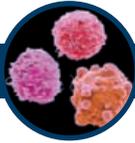
Primär soll bei Auftreten von Metastasen das Behandlungsziel im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards festgelegt werden.

- Primär resektable Metastasierung mit kurativer Zielsetzung
- Nicht bzw. borderline resektable Erkrankung mit potenziell kurativem Behandlungsziel, sofern eine Remission mit systemischer Therapie erzielt werden kann
- Palliatives Setting – nicht/wahrscheinlich nie resektable disseminierte Erkrankung

Bei solitären bzw. resektablen Metastasen ist das chirurgische Vorgehen angezeigt bzw. in ausgewählten Fällen ein lokal ablatives Verfahren wie RFA oder Stereotaxie. Bei ungünstigen »

Tab. 1: Adjuvante Therapie

UICC Stadium	TNM	Therapie
Stad. II Low risk	pT3 N0 M0; MSS	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Observanz</u> • (CAPE od. FU/LV 6 Monate)
Stad. II High risk	pT4 N0 M0 Mehrere Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • <u>FOLFOX od CAPOX</u> • CAPE od. FU/LV (nur bei MSS!) • (Observanz)
Stad. III Low risk	pT1-3 N1 M0	<ul style="list-style-type: none"> • <u>CAPOX 3 Monate</u> • FOLFOX (3)-6 Monate • (Optional: CAPE od. FU/LV 6 Monate)
Stad. III High risk	pT4 N1-2 Jedes pT N2	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX 6 Monate • CAPOX (3)-6 Monate • (AZ, Comorbidität: CAPE od. FU/LV 6 Monate)



prognostischen Parametern (kurzes DFS, hohe Tumormarker) kann FOLFOX perioperativ eingesetzt werden. Eine adjuvante Therapie nach Metastasektomie ist wenig abgesichert.

Prinzipiell ist in der Erstlinie ein möglichst effektives Regime einzusetzen. Untersuchungen haben gezeigt, dass pro Therapielinie etwa 20–30% der Patienten verloren gehen und der maximale Benefit sichergestellt werden kann, wenn Patienten alle wirksamen Substanzen im Verlauf der Erkrankung erhalten können.

Die besten Ergebnisse bzgl. Remission, PFS und OS gewährleisten Chemodoublets + Antikörper. Bei linksseitigen RAS/BRAF wt wird die Kombination mit einem Anti-EGFR empfohlen, bei RAS mt Tumoren die Kombination mit Bev.

Bei rechtsseitigen RAS wt Tumoren gibt es einerseits Hinweise auf fehlende Effektivität bzw. evtl. negative Auswirkung der EGFR-Antikörper, andere Studien wiederum sehen keinen Unterschied zwischen Anti-EGFR und Anti-VEGF, internationale Guidelines empfehlen vorzugsweise Bev.

Für die Therapiewahl sollte auch der BRAF-Status als Biomarker Berücksichtigung finden.

Etwa 10% der mCRC sind BRAF-mutiert (v.a. im BRAF-V600E Gen). Sie zeichnen sich durch ungünstige Prognose und atypische Metastasierung (Gehirn, peritoneale Karzinose, Lymphknotenbefall) aus. Eine Reihe allerdings retrospektiver Analysen weist darauf hin, das RAS wt/BRAF V600 mt mCRC auf EGFR-Antikörper primär resistent sind.

Das beste Ansprechen wurde in dieser Subgruppe bislang mit FOLFOXIRI plus Bev erzielt (TRIBE Studie). Rezent gibt es Hinweise, dass auch Pani plus FOLFOXIRI (VOLFI-Studie) bei dieser ungünstigen Population sehr effektiv ist. Diese intensiven und potenziell toxischen Regime sind nur für fitte, jüngere und motivierte Patienten mit hohem Remissionsdruck geeignet.

Bei Patienten, die keiner Metastasektomie zugeführt werden können, gilt es nach Erreichen einer Remission den Effekt mit geringerer Intensität bzw. Toxizität zu erhalten. Sowohl CAPE plus BEV, CAPE bzw. FU/CAPE Monotherapie, FU plus EGFR-Antikörper stehen für die sog. "Erhaltungstherapie" zur Verfügung.

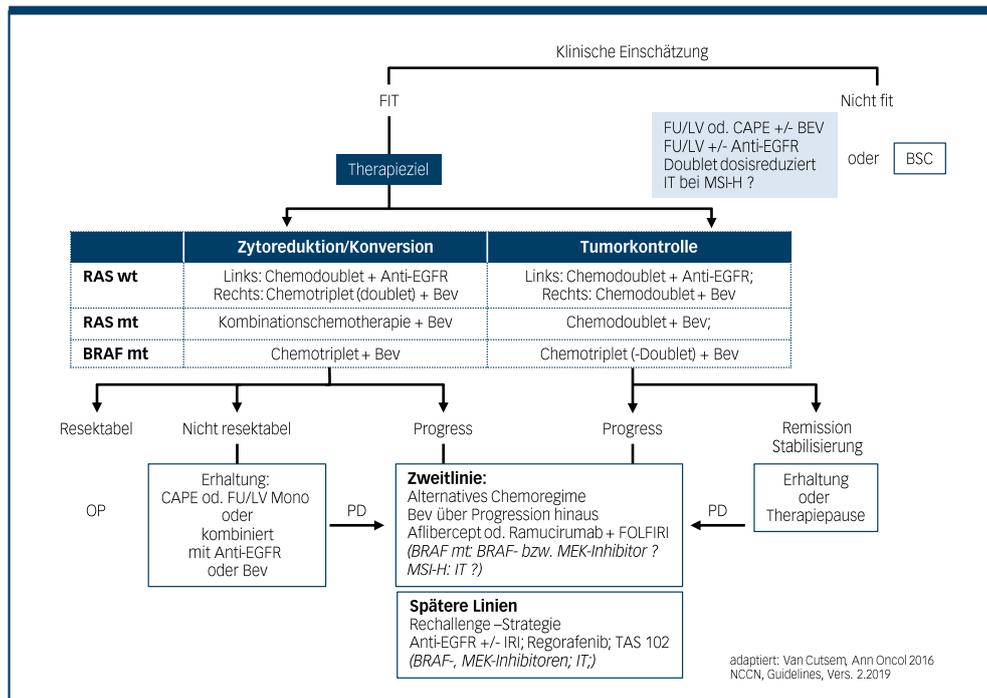
Spätere Therapielinien

Ab der Zweitlinie werden Substanzen eingesetzt, die in der Erstlinie nicht verabreicht wurden, bzw. ist im Progress nach einer Erhaltung ein "rechallenge" mit der Primärtherapie möglich. Evidenz gibt es für die Beibehaltung von Bev über Progress hinaus mit Wechsel des Chemopartners, alternativ sind Afibercept oder Ramucirumab plus FOLFIRI in der Zweitlinie zugelassen.

Anti-EGFR-Antikörper werden bei RAS/BRAF V600E wt in späteren Linien sowohl als Monotherapie als auch kombiniert mit Iri mit Erfolg eingesetzt.

Neue Substanzen, die bei refraktären Patienten nach Versagen auf Standardtherapie eingesetzt werden können, sind der orale Multikinasehemmer Regorafenib und TAS-102 (Trifluridin/Tipiracil), ein orales Zytostatikum. Beide zeigen eine moderate Verbesserung von PFS und OS im Vergleich zu Best Supportive Care. Aufgrund des komple-

Tab. 2: Therapiealgorithmus: Metastasiertes Kolorektalkarzinom



nen Toxizitätsprofils sollte Regorafenib nur beim fitten Patienten ECOG 1 eingesetzt werden. TAS-102 erweist sich bis auf Hämatotoxizität als gut verträglich.

Neue Konzepte bei molekularen Subgruppen

Äußerst spannend sind Daten zur Immuntherapie (IT) bei MSI-H Karzinomen sowie BRAF- und MEK-Inhibitoren bei einer BRAF V600E Mutation.

Etwa 14% der mCRC sind MSI-H/dMMR-Tumore, die durch hohe Mutationslast und proximalen Tumorsitz diesseits der linken Flexur charakterisiert sind. Bei vorbehandelten Patienten konnten mit IT (Nivolumab - Nivo, Pembrolizumab - Pembro, Ipilimumab - Ipi) in mehreren Studien konsistent vielversprechende Remissionen und Überlebensdaten erreicht werden. Mit Pembro-Mono waren 41% der refraktären Patienten nach 12 Monaten noch am Leben (Phase II, Keynote 164). Besonders interessant sind die Ergebnisse für die Kombination von Nivo mit dem CTLA4-Antikörper Ipi, die in der Checkmate 142 überprüft wurde. Nivo/Ipi führte bei 55% zu einer objektiven Rückbildung von Metastasen, das 1-Jahresüberleben bei doch weit fortgeschrittener Erkrankung betrug 73%.

Aktuell wird die Relevanz der IT in randomisierten Phase-III-Studien sowohl in der Erstlinie als auch im adjuvanten Setting im Vergleich zur Chemotherapie überprüft.

Bei MSS-Patienten sind die Ergebnisse der IT enttäuschend. Auch der Versuch, die Immunogenität durch gleichzeitige Verabreichung von VEGF-Antikörpern oder MEK-Inhibitoren zu erhöhen, ist bislang gescheitert.

Während die FDA für die IT erstmals eine Zulassung basierend auf dem Vorliegen einer spezifischen Mutation, unabhängig von der Entität, erteilt hat, steht diese Therapie in Österreich beim MSI-H mCRC außerhalb von Studien nicht zur Verfügung.

Beträgt das mediane Überleben des mCRC heute bereits drei Jahre, so zeichnen sich BRAF mt Patienten durch schlechtes Ansprechen auf Standardtherapie aus und überleben nur wenig mehr als ein Jahr. Erste positive Signale durch Beeinflussung des RAF/RAS/MEK-Signalweges zeigte die Kombination Iri/Cet plus Vemurafenib, einen oralen BRAF-Inhibitor. Im Vergleich mit IRI/CET konnte das PFS verbessert werden. Wirklich spannende und in naher Zukunft praxisverändernde Resultate erzielte die BEACON-Studie. Im randomisierten dreiarmligen Phase-III-Design erhielten therapierefraktäre BRAF V600E mt Patienten in den experimentellen Armen ein chemotherapiefreies Regime entweder mit Cet plus Encorafenib (BRAF-Inhibitor) oder ein

Triplet mit Cet/Encorafenib und Binimetinib (MEK-Inhibitor). Im Standardarm wurde CET mit Iri oder FOLFIRI kombiniert. Das Triplet erreichte ein Ansprechen von 26% vs. 2% mit Standard, eine PFS-Verlängerung von 1,5 auf 4,5 Monate, das OS konnte um 48% von 5,4 auf 9 Monate verbessert werden. Offene Fragen zur chemofreien Therapie sind, ob das Doublet aus Cet/BRAF-Inhibitor gleich wirksam ist bzw. ob der Einsatz in der Erstlinie gerechtfertigt ist. Die Resultate aus aktuell laufenden Studien, u.a. ANCHOR 2, gilt es abzuwarten.

Bei MSI-H/BRAF mt Patienten sollte laut Experten die IT einer BRAF-gerichteten Therapie vorangehen – sofern die Substanzen überhaupt verfügbar sind. In die nordamerikanischen Guidelines wurden BRAF- und MEK-Inhibitoren als Option für das vorbehandelte BRAF V600E mt mCRC bereits aufgenommen.

Als weiteres Target findet sich bei etwa 3% der mCRC ein positiver HER2neu-Status. Im Rahmen des HERACLES-Programmes und der My Pathway Studien erhalten auf Standardtherapie refraktäre Patienten HER2-gerichtete Substanzen in unterschiedlichen Therapielinien und Kombinationen (Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib, T-DM1). Die Resultate sind äußerst positiv, sodass die Bestimmung des HER2-Status bei fortgeschrittener Metastasierung an vielen Zentren durchgeführt wird, um positiv getesteten Patienten die Chance auf einen signifikanten Benefit durch eine einfache und in der Regel nebenwirkungsarme Therapie zu ermöglichen. ☉

Fazit:

Adjuvantes Setting:

3 Monate CAPOX/XELOX ist Standard bei low risk Stadium III Tumoren

Bei Hochrisiko-Stadium III sollte eine 6-monatige Behandlung angestrebt werden

Palliatives Setting:

Biomarker mit prognostischer und prädiktiver Relevanz ermöglichen in zunehmenden Ausmaß eine personalisierte Behandlung



Ass. Prof. Dr. Renate Schaberl-Moser

Klinische Abteilung für Onkologie
Medizinische Universität Graz



MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

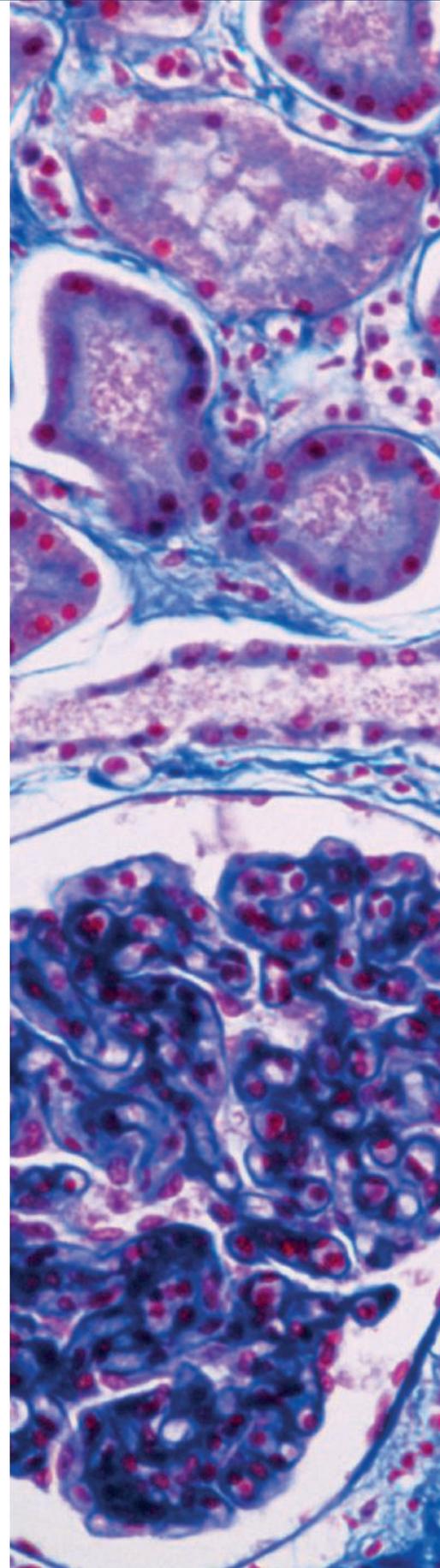
Nierenzellkarzinom

Die modernen Therapieoptionen des Nierenzellkarzinoms haben in den letzten drei Jahren, durch die Einführung der Immuntherapien, einen weiteren Peak erreicht und geben uns Ärzten, aber vor allem unseren Patienten die Hoffnung, andauernde Remissionen zu erreichen.

Das Nierenzellkarzinom ist der dritthäufigste urologische Tumor des Erwachsenen. Der klarzellige histologische Subtyp ist mit 80% der Vorreiter. Nach wie vor stellt die chirurgische Resektion die einzig kurative Therapieoption des lokalisierten Nierenzellkarzinoms dar. Je nach Tumorgröße kann organerhaltend operiert werden. Bei Erstdiagnose weisen ~30% der Patienten eine Fernmetastasierung auf und zusätzliche 20–30% der Patienten werden, nach einer initial kurativen Therapie, Metastasen entwickeln.

Die Ära der modernen Therapieoptionen des Nierenzellkarzinoms wurde vor 13 Jahren durch die Einführung der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) begonnen. Mit dem Vorreiter Sunitinib, einem Anti-VEGF-(vascular endothelial growth factor)-Tyrosinkinaseinhibitor (Zulassung 2006) konnte nach vielen Jahren der Stagnation das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom erstmalig signifikant verlängert werden. Zahlreiche weitere TKIs mit unterschiedlichen targets (VEGF, MET, PDGFR, AXL-relevante Driver-Tyrosinkinasen beim Nierenzellkarzinom) und die sogenannten mTOR-Inhibitoren haben in weiteren Therapielinien das Überleben weiter verbessert.

Durch die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren im Jahr 2016 wurde die Therapielandschaft zuletzt modernisiert und eine langanhaltende, zum Teil komplette Remission einer metastasierten Erkrankung ist realistisch geworden. (Abb. 1) Inzwischen sind mehrere Immunonkologika (I-O) in unterschiedlichen Therapieli-



nien im Einsatz. Potente Kombinationen aus TKI und Immuntherapien werden getestet bzw. stehen kurz vor einer Zulassung.

Adjuvante Therapie

Basierend auf zahlreichen negativen, VEGF-gezielten-TKI-Studien wird eine adjuvante Therapie des Nierenzellkarzinoms weiterhin nur innerhalb von klinischen Studien empfohlen. Ob die Immuntherapie im adjuvanten Setting eine Verbesserung erzielt, wird derzeit untersucht.

Erstlinientherapie bei fortgeschrittener Erkrankung

Vor Therapiebeginn wird anhand des Risikoprofils, der Einteilung nach MSKCC oder IMDC, eine Stratifizierung des Patienten durchgeführt. (Tab. 1)

Bei Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen Risikoprofil ist eine kombinierte Immuntherapie unerlässlich. Dies basiert auf den Daten der Phase-III-CheckMate-214-Studie, in der die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab (I-O+I-O Kombination) gegenüber Sunitinib bei bisher unbehandelten Patienten verglichen wurde. In dieser Patientenkohorte wurde unabhängig vom PD-L1-(programmed death ligand 1)-Status eine deutliche Überlegenheit im Gesamtüberleben für die Immuntherapie festgestellt. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Ansprechrate war bei PD-L1-negativen Patienten kein Unterschied zu Sunitinib erkennbar, während sich bei PD-L1-Positivität (PD-L1 \geq 1%) die Immuntherapie klar abhob. Bei günstigem Risikoprofil nach IMDC konnten diese Ergebnisse interessanterweise nicht erreicht werden, wobei sich

nach 30 Monaten auch in dieser Subgruppe die Ansprechraten, inklusive der kompletten Remissionen, deutlich erhöhten.

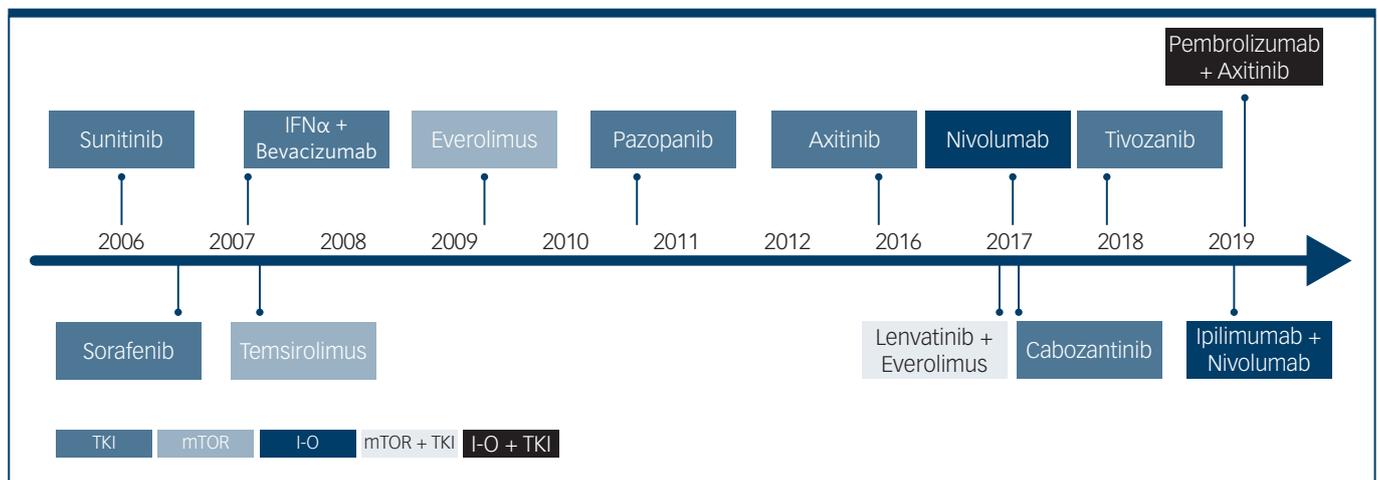
Die Toxizität dieser hochpotenten Therapie mit 22% Therapieabbrüchen und einem hohen systemischen Kortikosteroidbedarf (35%) aufgrund immunvermittelter Nebenwirkungen darf allerdings nicht vernachlässigt werden. Generell sollte eine Immuntherapie an Zentren mit entsprechender Expertise verabreicht werden, um etwaige Toxizitäten rechtzeitig erkennen und behandeln zu können.

Die potenteste neue Kombination aus I-O und Anti-VEGF-TKI-Therapie, Pembrolizumab plus Axitinib (Keynote-426), ist soeben erst in Europa zugelassen worden. Ansprechraten von fast 60% und eine Verlängerung des PFS von 11,1 auf 15,1 Monate [Hazard Ratio (HR) 0,69] konkurrieren mit der oben beschriebenen Doppel-I-O-Kombination in der Erstlinientherapie, die hier auch bei günstigem Risikoprofil zu beobachten war.

Eine weitere Phase-III-Kombinationsstudie von VEGFR-TKI mit I-O ist JAVELIN 101: Mit der Kombination aus Axitinib und Avelumab wurde der primäre Endpunkt, eine Verbesserung des PFS bei PD-L1+ Patienten gegenüber Sunitinib, mit einer HR von 0,61 hochsignifikant erreicht. Eher enttäuschend waren allerdings die kompletten Remissionen mit 4%. Zahlreiche weitere I-O plus TKI Kombinationsstudien mit vielversprechenden frühen Ergebnissen laufen.

Als Beispiel einer Therapiede Eskalation ist die Keynote-427-Studie zu nennen, bei der eine Pembrolizumab-Monotherapie sowohl beim klarzelligen als auch beim nicht-klarzelligen Subtyp untersucht wurde. Bei einem deutlich günstigeren Toxizitätsprofil »

Abb. 1: Therapeutische Entwicklungen





als die Kombinationstherapien und mit bemerkenswerten Ansprechraten wird dieser Checkpoint-Inhibitor, besonders beim nicht-klarzelligen Subtyp, eine wichtige Therapieoption darstellen.

Cabozantinib, ein TKI, der gegen VEGF, MET und AXL gerichtet ist, ist bereits fest verankert im Therapiealgorithmus ab der Zweitlinie, ist aber auch für die Erstlinie bei intermediärem oder ungünstigem Risikoscore zugelassen. Die Zulassung basiert auf den Daten der Phase-II-CABOSUN-Studie, in der 157 unbehandelten Patienten entweder Cabozantinib oder Sunitinib verabreicht wurde. Dabei zeigten sich für Cabozantinib ein besseres PFS sowie eine erhöhte Tumor-Ansprechraten.

Tivozanib, ein hochselektiver VEGF-Tyrosinkinaseinhibitor, wurde 2017 für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Europa zugelassen und stellt somit eine ganz neue Therapieoption in der Erstlinie dar. In der TIVO-1-Studie (2013) wurde das PFS im Vergleich zu Sorafenib verbessert, nicht allerdings das Gesamtüberleben. Dies ist dadurch erklärbar, dass 61% der Patienten im Sorafenib-Therapiearm als Zweitlinie Tivozanib erhielten, aber nur 26% der Patienten im Tivozanib-Arm überhaupt mit einer weiteren Substanz therapiert wurden.

Zusammenfassend sind bei günstigem IMDC-Risikoscore weiterhin Sunitinib oder Pazopanib die Standardtherapie. Bei intermediärem oder ungünstigem IMDC-Risikoscore ist die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab als Therapiestandard anzusehen. Mit der Zulassung von Pembrolizumab plus Axitinib wird sich dieser Therapiealgorithmus neuerlich ändern.

In Zukunft soll, basierend auf Biomarkern, eine genauere Patientenselektion zu noch besseren Therapieergebnissen in den jeweiligen Subgruppen führen.

Weiterführende Therapie

In den weiterführenden Therapielinien hängt die Substanzwahl von vielen Faktoren ab, dazu zählen die vorangegangene Therapie, deren Verträglichkeit, die Zeit bis zur Progression bzw. die Ag-

gressivität der Erkrankung und die Wahl zwischen intravenöser oder oraler Applikationsform. Prinzipiell heben sich aufgrund der Datenlage zwei aus der Vielzahl an verfügbaren Substanzen hervor, nämlich Nivolumab und Cabozantinib. Beide Substanzen konnten in Phase-III-Studien nach vorangegangener Anti-VEGF-gerichteter Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Everolimus, dem wichtigsten mTOR-Inhibitor, beweisen. Während die Tumor-Ansprechraten für Nivolumab bzw. Cabozantinib in den jeweiligen Studien ähnlich war, zeigte sich für Nivolumab keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Everolimus, für Cabozantinib hingegen schon. Aus diesem Grund ist bei einer aggressiven, rasch voranschreitenden Erkrankung Cabozantinib zu bevorzugen. In den Subgruppenanalysen konnte Nivolumab besonders gute Gesamtüberlebens-Ergebnisse in der Gruppe mit ungünstigem Risikoscore nach MSKCC erzielen; für Cabozantinib zeigte sich eine sehr gute Effektivität bei Knochenmetastasen. Ein wichtiger Punkt aus Patientensicht ist die Verträglichkeit der vorangegangenen Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie. Bei darunter aufgetretenen schweren Nebenwirkungen oder deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität bietet sich Nivolumab als zumeist sehr gut tolerierte Therapieoption an.

Eine weitere Therapieoption ist die Kombination von Lenvatinib und Everolimus. Diese konnte in einer Phase-II-Studie mit 153 vorbehandelten Patienten eine eindrucksvolle Ansprechraten sowie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Everolimus zeigen.

Empfehlungen zur Therapiesequenz, vor allem nach einer Immuntherapie, gibt es aktuell nur anhand von retrospektiven Analysen. ☉



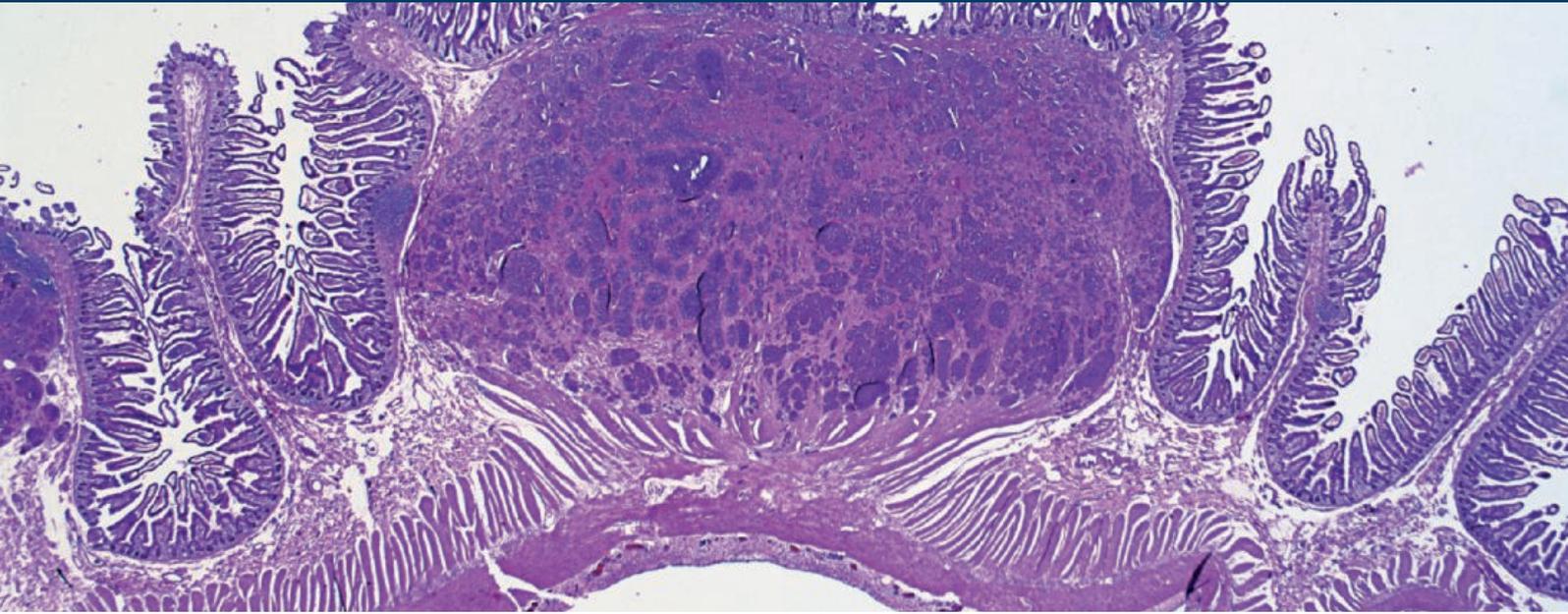
OA Dr. Dora Niedersüß-Beke, MBA

Zentrum für Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin
Wilhelminenspital Wien

Tab.1: Patientenstratifizierung nach IMDC oder MSKCC

IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium)	MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)
Karnofsky Performance Status <80%	Karnofsky Performance Status <80%
Hämoglobin < geschlechtsspezifischer Normwert	Hämoglobin < geschlechtsspezifischer Normwert
Zeit von Diagnose bis zur systemischen Therapie < 1 Jahr	Zeit von Diagnose bis zur systemischen Therapie < 1 Jahr
Korrigiertes Calcium >> 10mg/dl (>2.5mmol/l)	Korrigiertes Calcium >> 10mg/dl (>2.5mmol/l)
Thrombozyten > Normwert	LDH > 1.5 des oberen Normwertes
Neutrophile Granulozyten > Normwert	

Risikokategorien: 0 Punkte: günstig, 1–2 Punkte: intermediär, >=3 Punkte: ungünstig



MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts

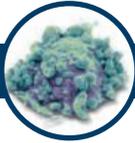
Im Jahr 2019 steht ein breites Spektrum an zugelassenen Therapien für die Behandlung der GI-NETs zur Verfügung, sodass der aktuelle Forschungsschwerpunkt neben der Evaluierung möglicher genetischer Targets insbesondere in der Sequenzierung der vorhandenen therapeutischen Optionen sowie Etablierung neuer Kombinationstherapien besteht.

Während es bei den neuroendokrinen Neoplasien (NEN) in den aktuellen "hot topics" der Onkologie, der Immuntherapie und Präzisionsmedizin noch wenig Praxisrelevantes zu berichten gibt, gab es dennoch in den letzten Jahren einige "practice-changing News". So ist neben der Indikationserweiterung des mTOR-Inhibitors Everolimus und der nunmehr offiziellen Erstzulassung der Somatostatinrezeptor-gerichteten Radiopeptidtherapie (PRRT) derzeit insbesondere die Re-Klassifizierung des pathologischen Gradings von großer Bedeutung für den klinischen Alltag.

Nomenklatur der neuroendokrinen Neoplasien

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) stellen eine heterogene Gruppe von Malignomen dar, deren Zellen in der immunhistochemischen Charakterisierung endokrinen Drüsenzellen ent-

sprechen, wobei hier die neurosekretorischen Vesikelproteine Chromogranin A und Synaptophysin als wichtigste Marker zu nennen sind. NEN können grundsätzlich im gesamten Körper entstehen, die häufigsten Lokalisationen sind jedoch der Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) mit ca. 70% aller NEN (Dünndarm > Pankreas > Magen) und die Lunge mit rund 25%. Bis zu einem Drittel aller NEN sind funktionelle Tumoren, die aktive Hormone produzieren. Am häufigsten trifft dies auf NEN des Dünndarms zu, wo es durch Serotoninproduktion zum sogenannten Karzinoïd-Syndrom (Diarrhoe, Flushes, Bronchospasmen) kommen kann, das für die Patienten oftmals eine beachtliche Einschränkung der Lebensqualität bedeutet und in weiterer Folge durch Serotonin-bedingte Fibrosierung insbesondere im Bereich des Darms (Ileus) und des Herzens (Klappeninsuffizienz/Stenose) auch zu fatalen Komplikationen führen kann. »



Seitens des pathologischen Gradings werden die NEN vorrangig nach dem Proliferationsmarker Ki67 (alternativ MIB-1 Index) eingeteilt, wobei sich hier die gut differenzierten G1 (Ki67 <3%) und G2 Tumoren (Ki67 3–20%) in Prognose und Therapie deutlich von den schnell wachsenden G3 Tumoren (Ki67 >20%) unterscheiden, bei denen es sich zu einem großen Teil um neuroendokrine Karzinome (NEC) handelt, die im klinischen Handling und Verlauf dem kleinzelligen Bronchuskarzinom ähneln. Bei den pankreatischen NETs wurde 2017 noch eine weitere Gruppe eingeführt, die sogenannten neuroendokrinen Tumoren G3 (NET G3), die auf der Beobachtung basieren, dass nicht alle NEN mit einem Ki67 >20% eine Entdifferenzierung aufweisen, sondern sich bei bis zu 30% dieser Patienten noch eine erhaltene (neuro-)endokrine Morphologie am histologischen Präparat zeigt. In Analogie hierzu belegen rezente Arbeiten, dass diese "NET G3" Patienten ein deutlich besseres Überleben aufweisen (eher G2 Tumoren entsprechend) und auch das Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie, die weiterhin bei den NEC den Standard darstellt, suboptimal ist und somit für diese Patienten eigene therapeutische Algorithmen in Anlehnung an die Therapie der NET G2 zur Diskussion stehen. In der WHO-Klassifikation für Neoplasien des Pankreas wurde die Kategorie NET G3 bereits offiziell anerkannt, für sämtliche andere Lokalisation basiert dies derzeit noch auf einem Expertenkonsensus; es wird jedoch aktuell die Umformulierung der Leitlinien erwartet.

Demgemäß unterscheiden wir heute neuroendokrine Tumoren (NET) G1-3 von neuroendokrinen Karzinomen (NEC), welche als gesamte Krankheitsgruppe unter neuroendokrine Neoplasien (NEN) zusammengefasst werden.

Therapie von fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren des GI-Trakts

Dieser Artikel beschreibt in weiter Folge gängige Therapieoptionen bei GI-NET G1 und G2; eine Übersicht über die wichtigsten zugelassenen onkologischen Therapien befindet sich in Tabelle 1.

Lokaltherapie. Die einzige kurative Therapieoption bei den GI-NETs stellt weiterhin die komplette chirurgische Sanierung dar, sodass alle Patienten bei Erstvorstellung im interdisziplinären Tumorboard besprochen und auch dementsprechend evaluiert werden sollten. Bei NET des Dünndarms wird gemäß aktueller Guidelines (ENETS, ESMO) auch im metastasierten Setting eine Begutachtung bezüglich Resektion des Primums empfohlen, da es insbesondere bei funktionell aktiven Tumoren zu lokalen Komplikationen durch Stenosierung oder Fibrosierung kommen kann. Bei ausgeprägter/ausschließlicher hepataler Metastasierung kann die Anwendung lokal ablativer Behandlungsmethoden besprochen werden (Radiofrequenzablation [RFA],

Tab.1: Auswahl Zulassungsstudien für NET des Gastrointestinal-Trakts (G1/2)

Study	Setting	Prim. EP	Outcome
Octreotide vs. Placebo (PROMID)¹⁾ Rinke 2009, JCO	midgut or unknown origin NET (non- and functioning)	TTP	14.3m vs. 6m (HR 0.34, 95% CI 0.20–0.59)
Lanreotide vs. Placebo (CLARINET)²⁾ Caplin 2014, NEJM	Ki67 <10% GI or unknown origin NET (non-functioning)	PFS	not reached vs. 18m (HR 0.47, 95% CI 0.30–0.73)
Everolimus vs. Placebo (RADIANT-3)⁴⁾ Yao 2011, NEJM	progressive disease pancreatic NET	PFS	11m vs. 4.6m (HR 0.35, 95% CI 0.27–0.45)
Everolimus vs. Placebo (RADIANT-4)⁵⁾ Yao 2016, Lancet	progressive disease lung or GI NET (non-functioning)	PFS	11m vs. 3.9m (HR 0.48, 95% CI 0.35–0.67)
Sunitinib vs. Placebo⁷⁾ Raymond 2011, NEJM	progressive pancreatic NET	PFS	11.4m vs. 5.5m (HR 0.42, 95%CI 0.26–0.66)
PRRT (¹⁷⁷LuDotate) vs. SSA high dose³⁾ Strosberg 2017, NEJM	midgut NET progressive to SSA	PFS	not reached vs. 8.4m (HR 0.21, 95%CI 0.13–0.33)

Prim EP = primary endpoint, vs. = versus, GI = gastrointestinal tract, PFS = progression free survival, HR = hazard ratio, CI = confidence interval, OS = overall survival

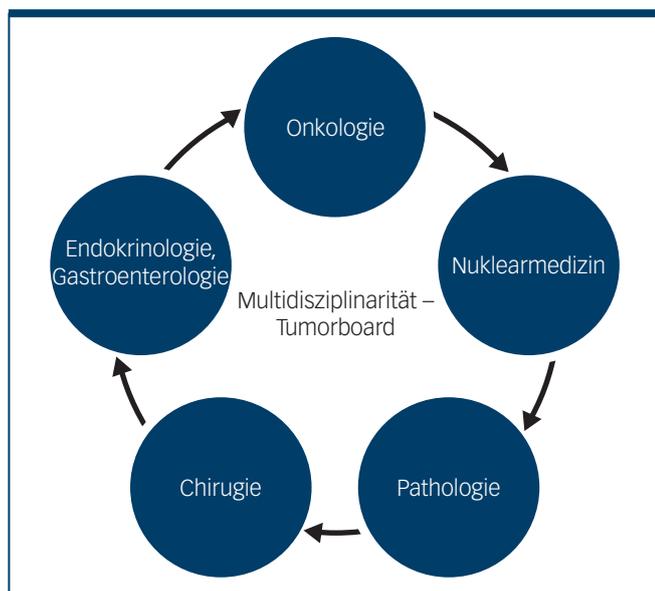
transarterielle Chemoembolisation [TACE], selektive interne Radiotherapie [SIRT]).

Somatostatinanaloga. Bereits seit den 80er Jahren werden Somatostatinanaloga (SSA) zur symptomatischen Therapie hormonell aktiver NET angewendet und stellen auch weiterhin den Therapiestandard in dieser Situation dar. Derzeit stehen in dieser Indikation zwei langwirksame Präparate in Depotformulierung (Octreotid LAR, Lanreotid LAR) sowie kurzwirksame Formulierungen zur Verfügung. Da über die Somatostatinrezeptoren (SSR), welche von der Mehrzahl der NETs exprimiert werden (Dünndarm NET SSR Expression nahezu 100% > Pankreas NET 80% > Lungen NET), neben der anti-endokrinen Komponente weiters eine wachstumshemmende Wirkung über den inhibitorischen Einfluss auf autokrine Signalwege und Sekretion von Growth-Factors vermittelt wird, wurde schon lange vermutet, dass SSA auch eine antiproliferative Wirkung aufweisen. In der Phase-III-Studie PROMID¹⁾ konnte schließlich erstmals eine signifikante Verbesserung des medianen Progressions-freien Überlebens (PFS) für Patienten mit fortgeschrittenem NET des Dünndarms von 6 auf 14,3 Monate mit Octreotid LAR versus Placebo gezeigt werden. In einer weiteren Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (CLARINET²⁾) wurde Lanreotid LAR in diesem Setting evaluiert, wobei in dieser Studie auch Patienten mit pankreatischem und nicht-Dünndarm GI-NET eingeschlossen wurden. Auch hier zeigte sich eine signifikante Verlängerung des

PFS von 18 Monaten versus nicht erreicht im Therapiearm. Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass sowohl Octreotid LAR (30 mg alle 4 Wochen i.m.) als auch Lanreotid LAR (120 mg alle 4 Wochen s.c.) zur Erstlinientherapie von fortgeschrittenen, gut differenzierten GI-NET G1-2 unabhängig des Progressionsstatus zugelassen sind, wobei jedoch für pankreatische NET derzeit nur Evidenz für Lanreotide vorhanden ist (Einschlusskriterium in CLARINET Studie Ki67 <10%). Weiters gilt es, das individuelle Tumorverhalten zu beachten, da in beiden Studien überwiegend Tumoren mit niedrigem Ki67 eingeschlossen waren und auch der hepatale Tumorload das Therapieansprechen beeinflussen kann.

Peptidradiorrezeptor-Therapie (PRRT). In Analogie mit dem Therapieprinzip der SSA ist es möglich, mittels an SSA gebundener therapeutisch wirksamer Betastrahler wie ⁹⁰Yttrium oder ¹⁷⁷Lutetium eine interne Strahlentherapie der SSR-positiven Tumorzellen zu bewirken. Diese SSR-gerichtete PRRT wird bereits seit langem erfolgreich zur Therapie von gut differenzierten NET angewandt, wobei es jedoch auch hier lange keine randomisierte Studie gab. Mit der NETTER1 Studie³⁾, in der SSR-positive und auf SSA progrediente Dünndarm NET in PRRT (¹⁷⁷Lutetium-DOTATE) versus Octreotid high-dose (60 mg alle 4 Wochen) randomisiert wurden, konnte ein deutlicher PFS-Benefit für die PRRT mit gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität in vielen Endpunkten sowie positivem Trend seitens Gesamtüberlebens erreicht werden. Somit ist die PRRT nunmehr als Standard bei fortgeschrittenem Dünndarm NET mit Progress auf SSA anzusehen. Bei nachgewiesener SSR-Positivität mittels Somatostatin-Scan ist die PRRT auch als Therapieoption für alle anderen Lokalisationen von NET G1-G3 anzusehen, jedoch nur nach individueller Evaluierung im multidisziplinären Tumorboard.

Abb. 1: Das Management fortgeschrittener neuroendokriner Neoplasien erfordert ein multidisziplinäres Setting.



Everolimus. Bei den NEN werden Veränderungen im mTOR-Pathway als ein möglicher Trigger des Tumorwachstums angenommen und dies konnte vor allem bei pankreatischen NETs auch in präklinischen Studien nachgewiesen werden. Auf Basis dieser Überlegungen wurde der mTOR-Inhibitor Everolimus in einer Dosierung von 10 mg täglich im Rahmen der RADIANT Studienreihe evaluiert und ist seit 2011 für progrediente pankreatische NET G1/2 zugelassen⁴⁾. Seit 2016 besteht auf Basis der RADIANT 4 Studie⁵⁾ auch eine Zulassung für NET mit Ursprung in Lunge und GI-Trakt. Während bei pankreatischen NET Everolimus als Erstlinientherapie zur Verfügung steht, sollte bei Dünndarm NET ein Progress unter SSA und gegebenenfalls PRRT dokumentiert sein.

Weitere medikamentöse Therapieoptionen. Beim pankreatischen NET stehen neben Everolimus auch der Multi-Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib und das Betazell-spezifische Zytosta- »



tikum Streptozotocin (meist plus Fluorouacil) zur Verfügung. Weiters zeigen am ASCO 2018 präsentierte Daten die Effektivität einer Kombinationstherapie von Temozolomid und Capecitabin. Diese Kombination scheint auf Basis retrospektiver Daten auch für die neue Gruppe der NET G3 eine gute Therapieoption darzustellen, prospektive Daten hierzu gibt es aber noch nicht. Bei NET G1/2 des Dünndarms spielt die klassische zytostatische Therapie keine Rolle.

Funktionelle NET. Bei persistierender funktioneller Symptomatik oder Tachyphylaxie unter SSA-Therapie kann der Serotonin-Synthese-Inhibitor Telotristat Ethyl zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden. Die Zulassung basiert auf der TELESTAR Studie⁶⁾ in der gezeigt wurde, dass Telotristat plus SSA im Vergleich mit Placebo zur signifikanten Reduktion von refraktärer, Karzinoid-Syndrom-assoziiierter Diarrhoe führt.

Fazit

Im Jahr 2019 steht ein breites Spektrum an zugelassenen Therapien für die Behandlung der GI-NETs zur Verfügung, sodass der aktuelle Forschungsschwerpunkt neben der Evaluierung möglicher genetischer Targets insbesondere in der Sequenzierung der vorhandenen therapeutischen Optionen sowie Etablierung neuer Kombinationstherapien besteht. Seitens Immuntherapie gibt es zwar erste Phase-II-Daten sowohl zu NET als auch NEC, außerhalb von Studien besteht hier jedoch noch kein Stellenwert in der klinischen Praxis. Für die neu definierte Gruppe der NET G3 gibt es derzeit keinen klaren Therapiestandard. Die Herausforderung im Management von Patienten mit NEN liegt nicht nur in der optimalen Anwendung der antiproliferativen Therapien, sondern auch im Erhalt der Lebensqualität insbesondere bei Patienten mit funktionell aktiven Tumoren, was oftmals ein optimiertes multidisziplinäres Handeln erfordert (Abb. 1).

Referenzen:

- ¹⁾ Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656–4663.
- ²⁾ Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371(3):224–233.
- ³⁾ Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125–135.
- ⁴⁾ Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514–523.
- ⁵⁾ Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016;387(10022):968–977.
- ⁶⁾ Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):14–23.
- ⁷⁾ Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501–513.



DDr. Barbara Kiesewetter

Klinische Abteilung für Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin I

Neuroendocrine Tumor Unit des Comprehensive
Cancer Centers (CCC-NET)
Medizinische Universität Wien



Univ.-Prof. Dr. Markus Raderer

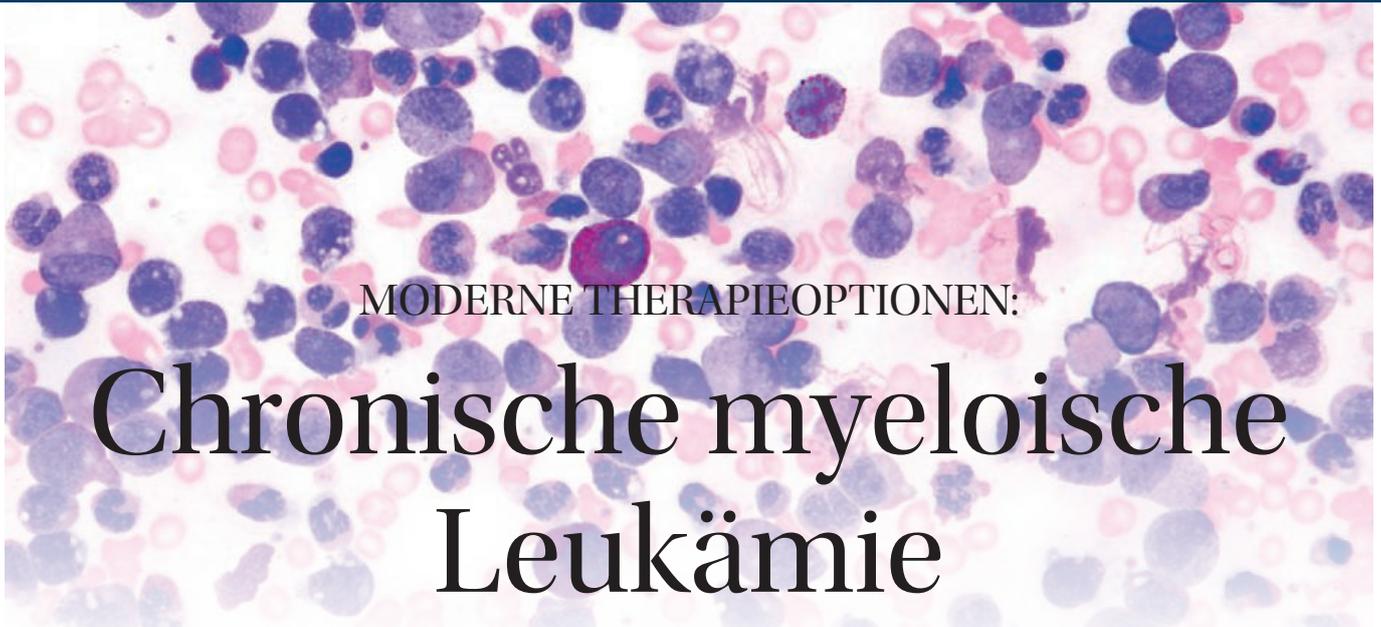
Klinische Abteilung für Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin I

Neuroendocrine Tumor Unit des Comprehensive
Cancer Centers (CCC-NET)
Medizinische Universität Wien

Leben verändern,
mit jedem Herzenswunsch

Make-A-Wish.
ÖSTERREICH





MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

Chronische myeloische Leukämie

Ziel der heutigen CML-Therapie ist es, eine für die Bedürfnisse des Patienten maßgeschneiderte Therapie zu ermöglichen, immer mit dem Ziel, dem Patienten ein möglichst normales Leben ohne nennenswerte Nebenwirkungen durch die Therapie zu ermöglichen.

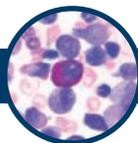
Die Fortschritte in der Therapie der Chronischen myeloischen Leukämie (CML) sind einzigartig und haben Medizingeschichte geschrieben. Durch moderne zielgerichtete Therapeutika in Form von sogenannten "Tyrosinkinaseinhibitoren" (TKIs) ist es gelungen, diese vormalig für den Großteil der Patienten tödliche Erkrankung mit einer medianen Überlebenszeit von ca. 4–6 Jahren in eine chronische Erkrankung über zu führen, mit der der Großteil der Patienten heute eine Lebenserwartung aufweist, die sehr ähnlich einer altersgemachten Vergleichspopulation ohne CML ist.

Bereits seit Jahrzehnten gilt die CML als Modellerkrankung für bösartige Neoplasien der Hämatologie. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass man bei dieser Erkrankung vor bereits 60 Jahren eine chromosomale Veränderung entdeckte, nämlich ein Chromosom 22 mit verkürzten langen Armen. Aufgrund des Entdeckungsortes wurde dieses Chromosom als "Philadelphia-Chromosom" (Ph^r) bezeichnet. Bereits damals wurde spekuliert, dass dieses Chromosom, welches typischerweise bei dieser Erkrankung vorhanden war, ursächlich für die Entstehung der Leukämie ist. In späteren Jahren entdeckte man, dass es sich bei dieser Chromosomenveränderung um eine sogenannte "reziproke Translokation" handelt, bei der Chromosomenbruchstücke zwischen Chromosom 9 und 22 ausgetauscht werden. Entscheidend für das Entstehen der Leukämie ist die Translokation des *abl*-Gens von Chromosom 9 zur *breakpoint-cluster-region* (*bcr*) auf Chromosom 22. Dadurch entsteht ein Fusionsgen *bcr-abl*, wodurch es zur Bildung einer konstitutiv aktivierten "*bcr-abl*"-Tyrosinkinase kommt, die zur permanenten Zellteilung sowie

zur Verhinderung des programmierten Zelltodes (Apoptose) der Stamm- und Vorläuferzellen der Blutbildung im Knochenmark und in weiterer Folge zur Vermehrung der weißen Blutzellen und damit zur Leukämie (weißer Blutkrebs) führt.

Blockade der Tyrosinkinase

In den 90-Jahren des letzten Jahrhunderts ist es gelungen, ein neues, innovatives Medikament zu generieren, welches diese konstitutiv aktivierte Tyrosinkinase blockiert. Dabei handelt es sich um Imatinib (Glivec[®]), einen sogenannten Tyrosinkinasehemmer. Durch die Blockade der *bcr-abl*-Tyrosinkinase gelingt es, die CML-Zellen in ihrem Wachstum zu blockieren und dadurch die Apoptose wieder zu ermöglichen. Dadurch kann in den meisten Fällen die Erkrankung erstaunlich gut und lange (für die meisten Patienten ein Leben lang) kontrolliert werden. In Folge der Behandlung mit Imatinib kommt es bei diesen Patienten zu einer Normalisierung der häufig vergrößerten Milz und des Blutbildes. Mit modernen molekularbiologischen Methoden (Polymerase-Kettenreaktion; PCR) kann man residuale Leukämiezellen im Blut und im Knochenmark nachweisen und damit die Therapie entsprechend steuern und ein mögliches Rezidiv frühzeitig – bereits vor einem neuerlichen Anstieg der weißen Blutzellen – erkennen. Bei einem Teil der Patienten sinkt der Nachweis residueller Leukämiezellen für viele Monate/Jahre unter die Nachweisgrenze. Bei diesen Patienten besteht die Option, das Medikament abzusetzen; in etwa der Hälfte der Fälle ist davon auszugehen, dass dies über einen langen Zeitraum von vielen Monaten bis Jahren erfolgreich durchgeführt werden kann und »



die Patienten therapiefrei bleiben. Bei den anderen Patienten muss die Therapie mit einem TKI wieder begonnen werden.

Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren

Im Falle einer Resistenzentwicklung oder Intoleranz stehen heute Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten (Nilotinib-Tasigna®, Dasatinib-Spryce®, Bosutinib-Bosulif®) und dritten Generation (Ponatinib-Iclusig®) zur Verfügung. Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren sind mittlerweile auch für die Erstlinientherapie zugelassen. Diese führen zu rascheren und tieferen molekularen Remissionen im Vergleich zu Imatinib, zeigen jedoch bislang keinen gesicherten Überlebensvorteil im Vergleich zu Imatinib. Imatinib ist relativ gut verträglich, wenngleich auch Nebenwirkungen wie periphere oder periorbitale Ödeme, Diarrhoe, Hauttrockenheit oder Muskelschmerzen/-krämpfe selbst in milder Form (meistens WHO Grad 1–2) bei jahre- oder jahrzehntelanger Einnahme störend sind und zur Verminderung der Therapieadhärenz führen können.

Im Gegensatz dazu haben Zweit- oder Drittgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren jedoch potentiell schwerwiegendere (zum Teil auch organschädigende) Nebenwirkungen, insbesondere vaskulär okklusive Ereignisse (Nilotinib, Ponatinib), pulmonalarterielle Hypertension (Dasatinib) oder Pleuraergüsse (Dasatinib). Unter diesem Aspekt sollte deshalb die optimale Wirkung eines Tyrosinkinasehemmers auf allfällig vorhandene Komorbiditäten des Patienten im Sinne einer individualisierten Therapie abgestimmt werden.

Erfolgreiche Chronifizierung der Erkrankung

Es ist festzuhalten, dass heute mehr CML-Patienten durch nicht durch die CML verursachte Ereignisse als durch die Erkrankung selbst versterben. Unter diesen Umständen ist es für den Großteil der CML-Patienten heute Realität, mit dieser Erkrankung und nicht mehr an dieser Erkrankung zu versterben. Durch

die erfolgreiche Chronifizierung der Erkrankung kommt es zu einem konstanten Anstieg der Prävalenz dieser an sich seltenen Erkrankung (Inzidenz: 1–1.5/100.000); im Vergleich zu den Prävalenzzahlen aus dem Jahr 2000 ist bis zum Jahr 2050 von einer Zunahme der Zahl an lebenden CML-Patienten um den Faktor 5–10 bei gleichbleibender Inzidenz auszugehen.

Fazit

Ziel der heutigen CML-Therapie ist es, eine für die Bedürfnisse des Patienten maßgeschneiderte Therapie zu ermöglichen, die einerseits auf vorhandene Komorbiditäten Rücksicht nimmt und andererseits Wünsche nach optionaler therapiefreier Zeit (z. Bsp. bei PatientInnen mit Kinderwunsch) berücksichtigt, immer mit dem Ziel, dem Patienten ein möglichst normales Leben ohne nennenswerte Nebenwirkungen durch die Therapie zu ermöglichen.

Wichtig für den niedergelassenen Bereich ist vor allem die Kenntnis von relevanten Nebenwirkungen der einzelnen TKIs (siehe Abb. 1) und das Wissen, dass der Abbau der TKIs über Cytochrom p450 (CYP) erfolgt und es damit zu Arzneimittelinteraktionen bei Verordnung neuer Medikamente kommen kann. Die Wirkstoffkonzentration kann dabei entweder steigen oder fallen, wenn der Patient zugleich Substanzen einnimmt, die eine Inhibition oder Induktion von CYP3A4, dem prominentesten Isoenzym der CYP-Familie, bewirken. Zu den CYP3A4-Inhibitoren zählen auch Nahrungsmittel wie Grapefruit oder Bitterorange, zu den CYP3A4-Induktoren gehört beispielsweise Johanneskraut. ☉



Prim. Univ.-Prof. Dr. Andreas Petzer

Vorstand der Abteilungen Interne I für Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und Medizinische Onkologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern, Elisabethinen
Leitspital für Onkologie in Oberösterreich, Zertifiziertes Zentrum für Tumorerkrankungen, Linz

Abb. 1: Relevante Nebenwirkungen der verschiedenen Tyrosinkinaseinhibitoren zur Behandlung der CML

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
Hämatotoxizität	++	+++	+	+	+
Flüssigkeitsretention (Periph. Ödeme, Pleuraergüsse)	++	+++	–	–	–
Hyperglykämie	–	–	++	–	–
Kardiovaskuläre & andere thrombotische Ereignisse	–	(+)	++	–	+++
Erhöhung LFP-Werte	–	–	–	++	–
Erhöhung Lipasewerte	–	–	++		
Durchfall	+	+	+	+++	+
Nierenversagen	+	(+)	–	?	?
Hautausschlag	+	–	++	–	++



MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

Akute myeloische Leukämie



Bei einer akuten myeloischen Leukämie kommt es im Knochenmark zu einer Expansion von Blasten mit konsekutiver Verdrängung der normalen Blutbildung, wobei eine Ausschwemmung der Blasten ins periphere Blut nicht obligat ist und in vielen Fällen lediglich Zytopenien zu beobachten sind. Die Symptome der Erkrankung (unter anderem Anämiezeichen, Blutungen und Infektionen) sind vorwiegend auf diese Knochenmarksinsuffizienz zurückzuführen. Wesentlich ist es daher, Patienten mit Verdacht auf AML – das sind unter anderem Patienten mit anderweitig nicht erklärten Zytopenien – rasch an einem Zentrum vorzustellen.

Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt mittels Knochenmarkspunktion, die neben klassischer morphologischer Verfahren auch immunologische, zytogenetische und molekulare Analysen umfassen muss. Die an Zentren etablierte entsprechende Logistik stellt eine Herausforderung dar, da die Ergebnisse dieser Untersuchungen umgehend für einen raschen Therapiebeginn verfügbar sein müssen.

Die Einteilung der AML erfolgt nach der zuletzt 2016 revidierten WHO-Klassifikation, die morphologische und genetische Kri-

terien berücksichtigt. Unter anderem werden AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen definiert, eine weitere Gruppe stellen die AML mit "MDS-related features" dar, die entweder aus myelodysplastischen Syndromen (MDS) hervorgegangen sind oder für MDS typische Zeichen aufweisen.

Wie die meisten hämatologischen Neoplasien ist die akute myeloische Leukämie mit einer Inzidenz um 3/100.000 eine seltene Erkrankung. Da sie einerseits meist einen plötzlichen Beginn und raschen Progress aufweist, der unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt, es sich andererseits zumindest bei jüngeren Patienten um eine potentiell heilbare Erkrankung handelt, ist frühzeitiges Erkennen und rasches Handeln essentiell.

Zusätzlich zur Klassifikation erfolgt eine differenziertere Bewertung genetischer Faktoren zur Prognoseabschätzung nach ELN (European Leukemianet)-Kriterien. Weiters ist von Bedeutung, ob die AML therapieinduziert ist, d.h. nach Strahlen oder Chemotherapie auftritt, was mit einer schlechteren Prognose verbunden ist.

Vor Therapiebeginn ist eine Evaluierung der Patienten für spezielle Therapien erforderlich; biologisches Alter und Komorbiditäten spielen hier eine Rolle, vereinfacht wird in für intensive Therapie geeignete (fit) bzw. nicht geeignete Patienten (unfit) differenziert.

Standardtherapie (fit)

Standardtherapie (fit)

Die Therapie der AML mit intensiver Chemotherapie und Knochenmarktransplantation wurde Anfang der 70er Jahre des vorigen Jahrhunderts entwickelt und blieb vom Grundgerüst

her unverändert. Verbesserungen in den Ergebnissen wurden zunächst nur durch Fortschritte in der supportiven Therapie – BSC, best supportive care (Antiinfektiva, Qualität der Blutprodukte) – sowie mit verbesserten Transplantationsprotokollen erzielt. Die Therapie basiert auf einer Induktionstherapie (Cytosinarabinosid in Kombination mit Anthrazyklin meist nach dem sogenannten 3+7 Schema), darauf folgt risikoadaptiert entweder eine Konsolidierung mit weiteren Chemotherapiezyklen oder eine allogene Stammzelltransplantation. Dies ist weiterhin das Vorgehen außerhalb von Studien bei für intensive Therapie geeigneten Patienten mit folgenden Ausnahmen:

Akute Promyelozytenleukämie: das der Krankheit zugrundeliegende PML/RARA Genrearrangement ist einer differenzierenden Therapie mit All-trans-Retinolsäure (ATRA) zugänglich, die zunächst in Kombination mit Chemotherapie verabreicht wurde. Mittlerweile konnte für Standardrisikopatienten gezeigt werden, dass die Kombination von ATRA mit Arsenitrioxid (ATO) nicht unterlegen ist, sodass hier erstmals ein chemotherapiefreier Standard einer AML-Therapie etabliert wurde, mit dem mittlerweile ein hoher Prozentsatz der Patienten geheilt werden kann.

FLT3-mutierte AML: Bei gesteigerter Tyrosinkinaseaktivität wurde und wird der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren

(TKIs) untersucht. Während spezifische TKIs möglicherweise als Monotherapie wirksam sein könnten (siehe unten), wurde der breit aktive TKI Midostaurin auf Grund eines höheren Gesamtüberlebens in Kombination mit klassischer Chemotherapie in Europa zugelassen und stellt hier mittlerweile einen Therapiestandard dar.

Weitere zugelassene Substanzen: CD33 wird bei allen AML exprimiert und stellt daher ein interessantes Target dar. Gemtuzumab-Ozogamicin (GO) ist ein gegen CD33 gerichteter konjugierter Antikörper, dessen Verabreichung ebenfalls in Kombination mit Chemotherapie erfolgt. Klinische teilweise kontrovers diskutierte Daten deuten darauf hin, dass jüngere Niedrigrisikopatienten am ehesten davon profitieren könnten.

CPX 351 ist eine fixe liposomale Kombination von Daunorubicin mit Cytosinarabinosid, das bei über 60 Jahre alten, für intensive Chemotherapie fitten Patienten randomisiert gegen die klassische 3+7 Induktion untersucht wurde. Bei diesen hochselektionierten Patienten zeigt sich ein signifikant besseres aber ebenfalls kurzes Gesamtüberleben, MDS-assoziierte und therapieinduzierte AML-Patienten scheinen zu profitieren, insbesondere wenn sie anschließend allogene transplantiert werden können. Die europäische Zulassung erfolgte nicht nur für diese »



Tab.: von FDA und/oder EMA zugelassene zielgerichtete Therapien bei AML. Rel/refr = relapsiert/refraktär, HMA=hypomethylierende Substanz, CTX = Chemotherapie. Zuordnung zu Therapielinie bzw fit/unfit Status vorbehaltlich weiterer laufender Studien.

Substanz	Target	FDA	EMA	Therapie- linie	fit	unfit
Azacitidin	HMA	(✓)	✓	1.		✗
Decitabine	HMA	✓	✓	1.		✗
CPX-351	CTX	✓	✓	1.	✗	
Gemtuzumab-Ozogamicin	CD33	✓	✓	1.	✗	
Midostaurin	FLT-3	✓	✓	1.	✗	
Gilteritinib	FLT-3	✓	✓	Rel/refr	✗	✗
Glasdegib	Hedgehog signalling	✓		1.		✗
Ivosidenib	IDH-1	✓		Rel/refr		✗
Enasidenib	IDH-2	✓		Rel/refr		✗
Venetoclax	BCL-2	✓		1.		✗

ausgewählte Patientengruppe, sondern für alle erwachsenen Patienten, wobei es hierfür noch keine reifen Daten gibt.

Standardtherapie (unfit)

BSC, palliative Zytoreduktion mit Hydroxyurea, mitigierte Chemotherapieschemata wie niedrig dosiertes Cytosinarabinosid (LDArA) hatten nur bescheidene Ergebnisse erbracht. Die Etablierung einer epigenetischen Therapie mit hypomethylierenden Substanzen (Azacitidin, Decitabine) stellte daher einen Meilenstein in der AML-Therapie dar, da für diese Population erstmals ein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Allerdings sind keine Heilungen zu erwarten und die 2-Jahresüberlebensrate ist trotz längerer Komplettremissionen bei einzelnen Patienten weiterhin niedrig, sodass Verbesserungen dringend erforderlich sind.

Neue Entwicklungen

Die Erkenntnisse zur Biologie der AML fördern die Entwicklung weiterer zielgerichteter Therapien, die teilweise in den USA bereits von den Behörden zugelassen wurden:

FLT3-mutierte AML: In der Erhaltungstherapie wird neben dem oben erwähnten Midostaurin der off label use von Sorafenib erwogen. Neue FLT3-Inhibitoren sind Enasidenib, Quizartinib und Gilteritinib. Diese scheinen Aktivität in der Monotherapie zu haben, d.h. sie wären auch für unfitte Patienten geeignet. Studien im Rezidiv sind teilweise bereits abgeschlossen, in der Erstlinie unterwegs. Gilteritinib wurde von der FDA und rezent (24.10.2019) von der EMA im relapsierten Setting zugelassen.

Target IDH1/IDH2: bei ca. 10–20% der Patienten mit AML findet sich eine Mutation dieser Gene. Spezifische Inhibitoren wurden entwickelt (Ivosidenib und Enasidenib), deren Vorteil in einem Ausdifferenzieren der Zellen beruht, es treten daher keine Zytopenien auf, die Monotherapie ist für unfitte Patienten

geeignet. Kombinationstherapien zur Erzielung tieferer Remissionen werden derzeit untersucht. Im relapsiert/refraktären Setting bei IDH-mutierter AML liegt eine FDA-Zulassung vor.

Hedgehog Signalling: Glasdegib wurde in der Erstlinie bei unfitten Patienten randomisiert gegen LDArA geprüft und ebenfalls von der FDA zugelassen. Die Toxizität erscheint gering, das (kurze) Gesamtüberleben war zwar signifikant besser, der Vergleich mit der Standardtherapie Azacitidin steht jedoch noch aus.

BCL-2: Große Hoffnung wird auf den BCL-2-Inhibitor Venetoclax gerichtet. Bei unfitten Patienten wurde in Phase-2-Studien in Kombination mit LDArA oder hypomethylierenden Substanzen hohe Remissionsraten und langes Gesamtüberleben berichtet, was bereits zur FDA-Zulassung geführt hat. Ergebnisse der fertig rekrutierten Phase-3-Studien werden mit Spannung erwartet.

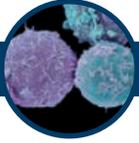
Abschließend ist auch die Immuntherapie für AML ein interessanter Ansatzpunkt, die Ergebnisse sind jedoch früh und widersprüchlich: Neue Antikörperkonjugate (gegen CD33 oder CD 123), bispezifische Antikörper (CD123-CD3), sowie CAR-T-Zellen werden untersucht.

Allen Forschungsanstrengungen gemeinsam sind zwei Ziele: bei unfitten Patienten die bisher noch kurzen Überlebenszeiten zu verlängern sowie bei fitten Patienten durch Kombinationstherapien bei weiterer Verbesserung der Ergebnisse die Toxizität bisheriger Therapien zu reduzieren. Präliminäre Ergebnisse zeigen, dass beide Ziele erreichbar scheinen. ☉



Univ.-Prof. Dr. Michael Pfeilstöcker

3. Medizinische Abteilung
Hanusch Krankenhaus, Wien



MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

Chronische lymphatische Leukämie

Die Zugabe von CD-20-Antikörpern zu herkömmlichen Zytostatika hat die Therapie der CLL verbessert – mit erfreulichen Langzeitremissionen. Neue zielgerichtete Substanzen haben Therapieerfolge noch weiter verbessert.

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie in der westlichen Hemisphäre (Inzidenz 3–7/100 000). Das CLL-Risiko nimmt mit dem steigenden Alter zu, das mediane Erkrankungsalter beträgt 65–70 Jahre. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Ätiologisch gibt es kaum wissenschaftlich erwiesene Auslöser-Faktoren, diskutiert werden zum Beispiel Herbizide/Pestizide oder verminderte Sonnenexposition.

Diagnose und Staging

Eingangsbefunde: Im Blutbild findet sich eine Leukozytose, im Differentialblutbild eine absolute Lymphozytose (>5.000). Der Befund des immunphänotypisch charakteristischen B-Zell-Klons in der peripheren Leukozytentypisierung sichert die endgültige Diagnose der CLL. Für die Diagnose ist also lediglich eine Blutabnahme erforderlich, das Ergebnis dauert einen halben Werktag. Morphologisch finden sich kleine reif imponierende Lymphozyten mit schmalem Zytoplasmasaum und einem dichten Kern ohne Nukleoli, häufig zeigen sich Gumprecht'sche Kernschatten. Diese entstehen, da die CLL-Zelle außerhalb des Wirtes in Apoptose geht – eine Besonderheit, die man sich, wie wir später sehen, therapeutisch zu Nutzen machen kann.

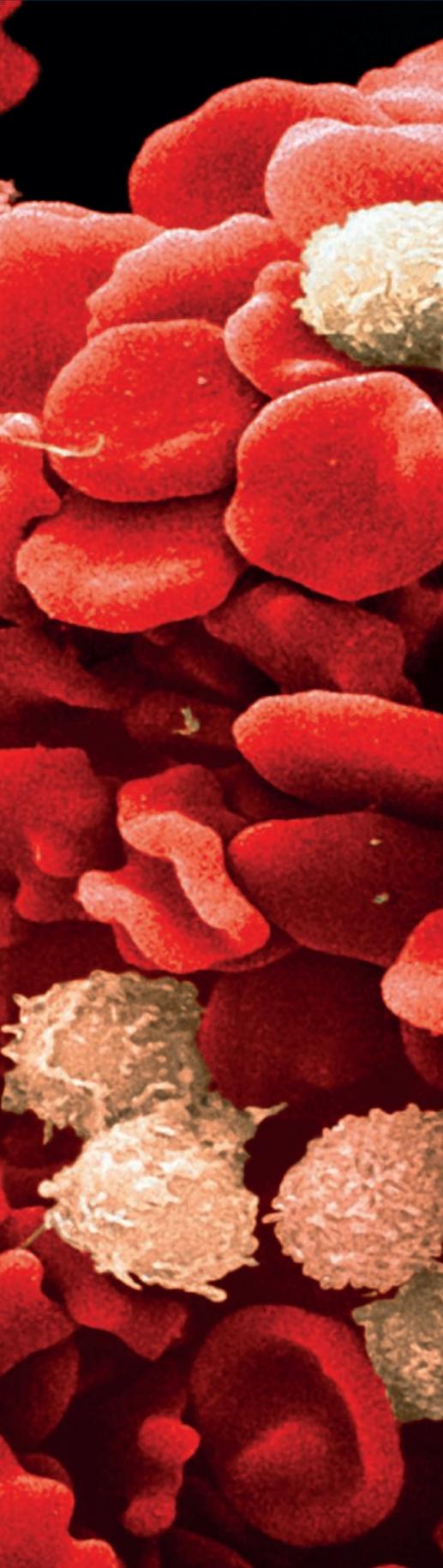
Die Symptome bei CLL reichen von völliger Beschwerdefreiheit bis zu ausgeprägten Beschwerden infolge von Lymphknotenvergrößerungen und/oder Blutbildveränderungen. Bei einer kleinen Anzahl der Patienten kommt es zu einer B-Symptomatik

bestehend aus Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Ein häufiges Erstsymptom sind asymptomatische Lymphknotenschwellungen, noch häufiger wird eine CLL heute erstdiagnostiziert, weil sich in Routine-Laboranalysen die beschriebene Lymphozytose findet, ohne dass die Betroffenen Beschwerden haben, oder gar eine Therapie brauchen.

Wichtig bei Erstdiagnose ist die korrekte Aufklärung des Patienten über die doch oft indolente Natur der Erkrankung, insbesondere wenn die Erstdiagnose, was meist der Fall ist, im höheren Lebensalter erfolgt. Der Begriff "Leukämie" kann in dieser Situation oft unnötig traumatisierend sein, eine rechtzeitige Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum kann also in vielen Fällen nicht nur medizinisch, sondern auch psychologisch ein Vorteil für Betroffene sein.

Klinische Stadien

Die klassische Stadieneinteilung der CLL nach Rai (Stadium 0, I, II, III, IV) und Binet (A, B, C) beruht auf dem Ausmaß der Lymphknotenvergrößerungen sowie der hämatopoetischen Insuffizienz (Rai et al, 1975; Binet et al 1977). Ein klinischer Status und eine Blutbildkontrolle sind zur Erhebung ausreichend. Die Stadieneinteilung nach Binet ist im europäischen Raum gebräuchlicher. Diese klinische Stadieneinteilung ist insofern nach wie vor relevant, da erst in einem Stadium Binet C, also bei einer Verschlechterung der Hämatopoese mit Thrombozyten unter



100 G/L und/oder einem Hämoglobin von unter 10 g/dl eine Therapie der CLL notwendig ist. Im Stadium A oder B ist eine Therapie nur bei Auftreten von Symptomen sinnvoll.

Prognostische Faktoren

Charakteristisch für die CLL ist der extrem heterogene klinische Verlauf. Einige Patienten benötigen niemals eine Therapie. Daher wurden zahlreiche prognostische Faktoren definiert. Hervorheben möchte ich folgende: Die 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und den sogenannten Mutationsstatus. Diese haben den höchsten prädiktiven Wert und haben Einfluss auf die Wahl der Therapie.

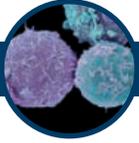
Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation haben eine vergleichsweise ungünstige Prognose und sprechen schlecht auf klassische Immunochemotherapien an. Daher ist es seit langem Standard, betroffene Patienten mit neuen zielgerichteten Therapien zu therapieren.

An Bedeutung wiedergewonnen hat der Mutationsstatus der variablen Region Immunglobulin-Schwerketten-Gene (IGVH). Im Rahmen des B-Zell-Reifungsprozesses kommt es zu einer somatischen Hypermutation der IGVH-Gene. Diese gewährleistet die notwendige Antikörpervielfalt zur Immunabwehr und eine Verbesserung der Bindungsaffinität. Daher gibt es zwei Gruppen von CLL: jene von einer B-Zelle, bei der die somatische Hypermutation der IGVH-Gene noch nicht stattgefunden hat (=unmutiert), und jene mit einer Ursprungszelle mit bereits erfolgter somatischer Hypermutation (=mutiert). Der Mutationsstatus ändert sich nie im Erkrankungsverlauf und CLL-Patienten mit einem unmutierten Mutationsstatus haben eine schlechtere Prognose (Kröber et al, Blood 2002). Weiters schneiden "mutierte" besser unter Immunochemotherapie ab, bei den später genannten zielgerichteten Therapieformen scheint dieser Nachteil aufgehoben zu sein. Der Mutationsstatus muss heute vor einer Therapieeinleitung mittels Sequenzanalyse bestimmt werden.

Therapie

Therapiebeginn: Im Gegensatz zu anderen Leukämien ist bei der CLL keine unmittelbare Therapie nach Diagnosestellung indiziert. Bei asymptomatischer Erkrankung ist noch keine Therapie erforderlich. Regelmäßige Kontrollen (mit Blutbild) in gewissen Zeitabständen (z.B. alle drei Monate) sind ausreichend ("watch and wait"). Indikationen für eine Therapieeinleitung sind eine Zunahme einer Anämie und/oder Thrombopenie, eine symptomatische Splenomegalie bzw. Lymphadenopathie, eine Lymphozytenverdoppelungszeit von weniger als sechs Monaten oder andere Krankheitssymptome wie B-Symptome oder nicht auf Kortikoide ansprechende Autoimmunkomplikationen (Hallek et al, IWCLL guidelines, Blood 2018).

Mehrere randomisierte Studien haben keinen Vorteil einer Therapieeinleitung im Frühstadium gezeigt. Rezent wurden Patienten mit CLL im Frühstadium in Ibrutinib versus Placebo randomisiert. Während die Zeit bis zur Entwicklung einer symptomatischen Progression im Behandlungsarm signifikant kürzer war, fand sich zumindest noch kein längeres Gesamtüberleben (Langerbeins et al, EHA 2019). Daher bleibt eine beobachtende Haltung im asymptomatischen Frühstadium Standard. »



Erstlinientherapie: Die körperliche Verfassung (zB: ECOG Performance-status), sowie die Komorbidität ("cumulative illness score, CIRS") haben einen Einfluss auf das Therapieziel und damit auf die Therapiewahl. Weiters ausschlaggebend sind eine 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation sowie der Mutationsstatus.

In einer randomisierten Phase-3-Studie (CLL8 Studie der Deutschen CLL Studiengruppe, DCLLSG) konnten bei fitten CLL-Patienten eine höhere Ansprechrate und ein besseres progressionsfreies Intervall bei akzeptabler Toxizität mittels Immunochemotherapie (dem monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab + Fludarabin/Cyclophosphamid: "FCR") im Vergleich zu Chemotherapie (Fludarabin/Cyclophosphamid: "FC") alleine gezeigt werden (Hallek et al, Lancet 2010). Mehr noch, erstmals in der Geschichte der CLL-Therapie konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Einige Patienten bleiben über zehn Jahre in Remission. R-FC war daher bei fitten CLL-Patienten der Goldstandard. Für Patienten über 65 Jahren ist die Kombination von Rituximab mit Bendamustin (BR) von Vorteil (Eichhorst et al, Lancet 2016).

In den letzten Monaten wurde dieser "Goldstandard" durch neue Substanzen, die schon länger im relapsierten Setting zugelassen sind, in Bedrängnis gebracht.

Die wichtigsten biologischen Hauptmerkmale einer CLL-Zelle sind die Abhängigkeit vom "Microenvironment", also dem Umgebungsmilieu, vermittelt über den B-Zell-Rezeptor. Wenn der B-Zell-Rezeptor Signal-Transduktionsweg durch Hemmung

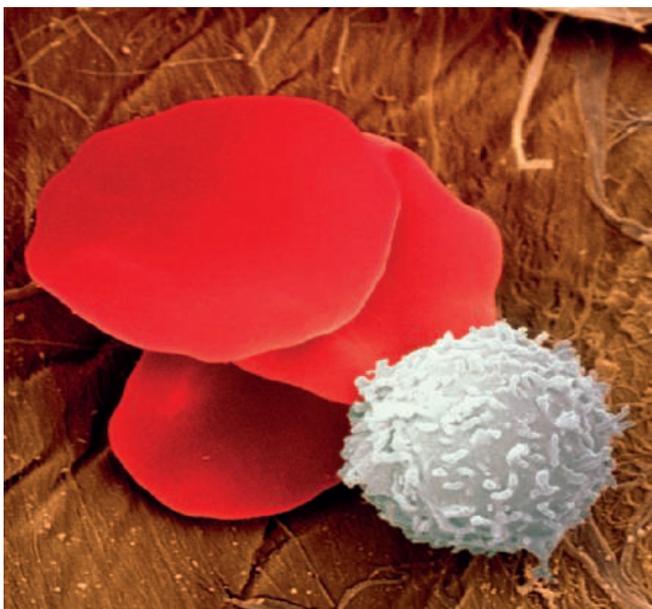
essentieller Tyrosinkinasen unterbrochen wird, ist die CLL-Zelle nicht mehr überlebensfähig. So gibt es Substanzen, die die Bruton'sche Tyrosinkinase (BTK) hemmen (Ibrutinib, Acalabrutinib), oder die PI3-Kinase (Idelalisib). All diese Medikamente sind hochwirksam, als perorale Therapie verfügbar, sind aber Dauertherapien (bis zum Progress oder zur Unverträglichkeit). Das nächste charakteristische Merkmal ist, dass CLL-Zellen nicht in Apoptose gehen, und da spielt das bcl2-Protein eine entscheidende Rolle. Dieses kann durch die Substanz Venetoclax gehemmt werden, die CLL-Zellen gehen in Apoptose, und können durch diese Therapie auch bei zeitlich begrenzter Therapiedauer bis zur negativen minimalen Resterkrankung (MRD) im Sinne nicht mehr vorhandener Leukämiezellen im Peripherblut (PB) und/oder Knochenmark (KM) mit einem Sensitivitätslevel von zumindest 10^{-4} . Untersuchungen nach Immunochemotherapien haben gezeigt, dass diese MRD-Negativität zu Langzeitremissionen führt.

Im Dezember 2018 wurden beim Meeting der "American Society of Hematology" in San Diego einige Studien präsentiert, in denen Ibrutinib-hältige Therapien in der Erstlinie sowohl bei fitten als auch bei unfitten Patienten zu einem besseren progressionsfreien Überleben (PFS) als auch teilweise auch zu einem gebesserten Gesamtüberleben geführt haben (Shanafelt et al, Woyach et al, Moreno et al, ASH 2018). Als auffällige Gemeinsamkeit dieser Studien zeigte sich, dass Ibrutinib besonders bei Patienten mit unmutiertem Mutationsstatus überlegen ist. Bei Patienten mit mutiertem Mutationsstatus kann die Immunochemotherapie noch eine Rolle spielen. Jedenfalls zeigte eine Studie bei jüngeren (<70 Jahre) fitten Patienten einen Überlebensvorteil für Ibrutinib im Vergleich zu RFC - daher ist dies als neuer Standard in der Erstlinie bei diesen Patienten anzusehen. Abgewartet werden müssen noch die Ergebnisse der "CLL13 Studie". In dieser werden bei fitten CLL-Patienten Venetoclax-basierte Therapien mit der Standard-Immunochemotherapie verglichen.

Rezent wurden auch die Ergebnisse der "CLL 14 Studie" präsentiert und publiziert (Fischer et al, New England Journal of Medicine 2019). Bei unfitteren CLL-Patienten mit Komorbiditäten wurde eine Erstlinientherapie mit dem neueren CD20-Antikörper Obinutuzumab (G) mit entweder Chlorambucil (Clb) oder Venetoclax verglichen. Das PFS war in allen Subgruppen im Venetoclax-Therapiearm besser. Wiederum war dieser Vorteil bei Patienten mit unmutiertem Mutationsstatus ausschlaggebend. Derzeit ergeben sich aufgrund der aktuellen Datenlage folgende Therapieempfehlung/Therapiemöglichkeiten in der ersten Linie:

Fitte Patienten:

- IGVH mutiert: FCR < 65 J, BR über 65 J, Ibrutinib
- IGVH unmutiert: unter 70 Jahre: Ibrutinib
- 17p- und/oder TP53-Mutation: Ibrutinib, Venetoclax (wenn für Ibrutinib ungeeignet)



Unfitte Patienten:

- IGVH mutiert: BR, G-Clb, G-Ibrutinib, Ibrutinib, G-Venetoclax
- IGVH unmutiert: G-Ibrutinib, Ibrutinib, G-Venetoclax
- 17p- und/oder TP53-Mutation: G-Ibrutinib, Ibrutinib, G-Venetoclax

Relapsierte/refraktäre (R/R) CLL

In dieser Situation haben die genannten Substanzen schon länger Einzug und eine Zulassung erhalten. Hervorheben möchte ich die MURANO-Studie. In dieser zeigte sich bei R/R-Patienten eine deutliche Überlegenheit von Rituximab mit Venetoclax im Vergleich zu BR mit besserem PFS (Hazard Ratio 0,17) und OS (Seymour et al, New England Journal of Medicine 2018). Dasselbe gilt betreffend PFS für die noch nicht zugelassene Substanz Acalabrutinib (Ghia et al, EHA 2019). Auch die völlig neuartige CAR-T-Zellen-Therapie zeigt vielversprechende Erfolge im Rezidiv bei CLL (Siddiqi et al, ICML Lugano 2019). Daraus ergeben sich folgende Therapiemöglichkeiten im Rezidiv (unabhängig von Fitness und molekularbiologischen Faktoren): R-Venetoclax Ibrutinib, (Acalabrutinib, CAR-T).

Zusammenfassung

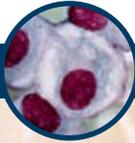
Die Zugabe von CD20-Antikörpern zu herkömmlichen Zytostatika hat die CLL-Therapie revolutioniert mit teilweise

erfreulichen Langzeitremissionen, sodass das Ziel des Erreichens einer normalen Lebenserwartung teilweise realistisch ist. Als Nebenwirkungen dieser Therapien sind hämatologische Toxizitäten und Infekte hervorzuheben. Sogar noch besser in gewissen Situationen sind Therapien mit zielgerichteten Substanzen. Zu bedenken ist jedoch, dass "Chemotherapie-frei" nicht gleich nebenwirkungsfrei ist. Eine Therapie mit Venetoclax erfordert ein genaues Monitoring zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms; Ibrutinib kann Blutungen oder Vorhofflimmern auslösen. Daher ist die genaue Evaluierung der Komorbiditäten obligat, weiters spielen Medikamenteninteraktionen bei den genannten neuen Substanzen eine deutlich wichtigere Rolle als bei der traditionellen Immunochemotherapie. ☺



OA Priv.-Doz. Dr. Daniel Heintel

*1. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie und Hämatologie mit Ambulanz und Palliativstation
Wilhelminenspital Wien*



MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

Multiples Myelom

In der Behandlung des multiplen Myeloms hat es rasante Entwicklungen gegeben; die Therapieziele sind entsprechend ambitionierter geworden. Heute gilt das Vorliegen einer molekularen Remission als optimaler Therapieerfolg.

In den letzten 20 Jahren hat die Behandlung des multiplen Myeloms eine dramatische Entwicklung erfahren, weg von Chemotherapie-basierter Therapie, hin zu Kombinationen neuer Substanzen, wobei hier an erster Stelle Proteasomhemmer, immunomodulatorische Substanzen (IMiDs) und Antikörper zu erwähnen wären (Übersicht über neue Substanzen siehe Tabelle 1).

Die Therapieziele sind entsprechend ambitionierter geworden: Während vormals das Ziel eine möglichst gute Remission mit nachfolgender Krankheitsstabilisierung (Plateauphase) war, gilt heute das Vorliegen einer molekularen Remission (Negativität für minimale Resterkrankung, "minimal residual disease" MRD) als optimaler Therapieerfolg. Die MRD-Bestimmung wird mittels Knochenmarksaspiration und Untersuchung des Aspirates auf residuelle Myelomzellen mittels hochsensitiver Durchflusszytometrie oder next generation sequencing vorgenommen.

MRD-Negativität korreliert mit vorteilhaftem progressionsfreiem und Gesamtüberleben. In naher Zukunft wird die MRD-Bestimmung aus dem Knochenmark vermutlich durch eine so genannte liquid biopsy, also Untersuchung des Peripherblutes mit molekularen Methoden, abgelöst werden, was den Vorteil einer weniger invasiven Methode mit sich bringen würde und zugleich den potentiellen sampling error vermeiden würde, der bei der Beckenkammpunktion gegeben ist.

Jetzt und damals - deutliche Fortschritte

Während mit der historischen Kombination Melphalan/Prednison ein medianes progressionsfreies Überleben (progression free survival = PFS) von etwa 12–16 Monaten und Gesamtüberleben (overall survival = OS) von 2–3 Jahren erzielt werden konnte, mit Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation bei jüngeren Patienten (noch ohne neue Substanzen) ein

medianes PFS von 2–3 Jahren und OS von 4–5 Jahren, ist in den aktuellen Studien mit Kombinationen neuer Substanzen in der ersten Therapielinie die Mehrzahl der Patienten nach 4–5 Jahren noch in Remission (rezidivfrei) und in Projektion auf die Zukunft geht man von einem medianen OS bei heutiger Myelomdiagnose von 8–10 Jahren aus.

Bei relapsierter Erkrankung werden bei der Mehrzahl der Patienten heute sehr gute Remissionen erreicht und ein PFS (vom Zeitpunkt der Rezidivdiagnose gerechnet) von >2 Jahren verzeichnet (zum historischen Vergleich: bei Progression nach Melphalan/Prednison oder Hochdosischemotherapie lag vor Verfügbarkeit der neuen Substanzen die Lebenserwartung typischerweise bei nur etwa einem Jahr). Ergänzend muss hier hinzugefügt werden, dass diese Zahlen dem Median entsprechen, bei sonst bei dieser Erkrankung von Patient zu Patient sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen, abhängig vorwiegend von

der Biologie der Erkrankung (zytogenetisches Risikoprofil) und Alter und Gesundheitszustand des Patienten.

Kombinationen neuer Substanzen statt intensive Therapie?

Heute wird bei fitten Patienten (keine wesentliche Komorbidität, Alter unter 75 Jahren) in der ersten Linie meist noch die Hochdosis-therapie (Melphalan 200 mg/m², eine myeloablative Chemotherapie) mit autologer Stammzelltransplantation empfohlen. Erste Untersuchungen zu hochwirksamen Kombinationen neuer Substanzen zeigen allerdings im Vergleich zum intensiven Vorgehen zumindest gleichwertige Raten an Ansprechen und speziell auch MRD-Negativität, sodass mitunter schon heute die Hochdosis-therapie für den Relaps in petto gehalten wird. Gerade jüngst präsentierte Daten scheinen aber doch wieder Vorteile für die Hochdosis-therapie in erster Linie speziell für Hochrisiko-Patienten zu belegen. »

Tab. 1: Neue Substanzen, die für die Behandlung des Myeloms durch die EMA zugelassen sind. Nicht alle in der Tabelle angeführten Kombinationen sind durch die EMA zugelassen, aber Durchführbarkeit der Kombinationstherapie und Wirksamkeit durch Studiendaten belegbar (Literatur beim Verfasser)

Substanz (Handelsname)	Substanzgruppe	Applikation	Kombinationen (Auswahl)	Bemerkungen (NW= Wichtige Nebenwirkungen)
Bortezomib (Velcade)	Proteasomhemmer	sc	VRd (Velcade/Revlimid/Dexamethason), VTd (Velcade/Thalidomid/Dexamethason), VCd (Velcade/Cyclophosphamid/Dexamethason), VPd (Velcade/Pomalidomid/Dexamethason)	NW: Neuropathie, Thrombopenie VRd heute häufigste Induktionstherapie der ersten Linie.
Lenalidomid (Revlimid)	IMiD	oral	Rd (Revlimid/Dexamethason), Revlimid Maintenance Therapie, Daratumumab-Rd, KRd (Carfilzomib-Rd), Ixazomib-Rd, Elotuzumab-Rd	NW: Thromboseneigung, Neutropenie, Sekundärmalignome
Thalidomid	IMiD	oral	VTd (Velcade/Thalidomid/Dexamethason)	Heute weniger häufig eingesetzt. NW: Neuropathie, Thromboseneigung
Pomalidomid (Imnovid)	IMiD	oral	VPd, Daratumumab-Pd, KPd (Carfilzomib-Pd)	NW: Thromboseneigung, Neutropenie
Carfilzomib (Kyprolis)	Proteasomhemmer	iv	Kd, KRd, KPd, Daratumumab-Kd (-KRd)	NW: latente kardiale Insuffizienz
Ixazomib (Ninlaro)	Proteasomhemmer	oral	Ixazomib-Rd	NW: gastrointestinale NW
Panobinostat (Farydak)	Histondeacetylasehemmer	oral	Panobinostat-Vd	NW: gastrointestinale NW
Daratumumab (Darzalex)	Antikörper anti CD38	iv (sc)	Daratumumab in Kombination mit Rd, Vd, Kd, Pd, VRd, KRd	NW: Infusionsreaktionen
Elotuzumab (Empliciti)	Antikörper anti SLAMF7	iv	Elotuzumab-Rd, Elotuzumab-Pd	NW: Infusionsreaktionen (selten)



An hocheffektiven Therapieregimen first-line wäre neben der Kombination Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (VRd= Velcade/Revlimid/Dexamethason) die Kombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason (KRd= Kyprolis/Revlimid/Dexamethason) und die Kombination von Proteasomhemmern und/oder IMiDs mit dem Anti-CD38-Antikörper Daratumumab zu erwähnen (weitere Anti-CD38-Antikörper sind in Entwicklung, z.B. Isatuximab). In diesem Zusammenhang sind klinische Studien besonders herauszustreichen, in denen die verschiedenen Therapiekombinationen verglichen werden, um Behandlungskonzepte zukünftig noch besser maßschneidern zu können. So wird etwa derzeit am Wiener Wilhelminenspital in einer Studie der AGMT (Arbeitsgemeinschaft medikamentöser Tumortherapie) die Kombination KRd mit KTD (=Kyprolis/Thalidomid/Dexamethason) verglichen (bei älteren Patienten oder solchen, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet sind). In einer anderen Studie, an der sich das Wilhelminenspital beteiligt, wird der Antikörper Elotuzumab in einem Behandlungskonzept, das Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation inkludiert, in der Erstlinientherapie von Myelompatienten überprüft.

Therapiedauer am Prüfstand

In klinischen Studien wird aktuell auch die wichtige Frage der Behandlungsdauer überprüft. Eine Erhaltungstherapie (Maintenance) mit Lenalidomid hat sich in mehreren Untersuchungen als vorteilhaft für das PFS und auch OS erwiesen. Noch offen ist großteils die Frage, in welcher Intensität eine solche Maintenance durchgeführt werden soll, ob etwa die Zugabe eines Proteasomhemmers zu Lenalidomid zumindest bei Subpopulationen von Patienten (etwa einer solchen mit höherem zytogenetischen Risiko) die Ergebnisse weiter verbessern kann. Andererseits stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit definiertem Therapierfolg (etwa MRD-Negativität) die Erhaltungstherapie nicht beendet werden kann. Auch in der Antikörpertherapie ist die Frage zur Therapiedauer virulent. In den jüngst publizierten Phase-3-Studien zu Daratumumab wurde die Therapie bis zum Progress fortgesetzt. Aktuell wird ein Vorgehen mit Pause der Antikörpertherapie bei Erreichen von MRD-Negativität und konsekutives MRD-Monitoring mit gegebenenfalls präemptiver Therapie bei Umschlagen MRD-Negativität in -Positivität geprüft.

Erfolge bei relapsierter Erkrankung

Im Relaps steht neben Proteasomhemmern, IMiDs und Antikörpern der Histondeacetylasehemmer Panobinostat (wird in Kombination mit Velcade/Dexamethason eingesetzt) zur Verfügung. In den USA wurde jüngst Selinexor zur Behandlung des relapsierten Myeloms zugelassen (in Kombination mit Dexamethason; Selinexor ist eine Substanz, die den Export von Tumor-Suppressor-Proteinen aus dem Zellkern blockiert). Proteasomhemmer der zweiten Generation wie Carfilzomib und der orale Protea-

somhemmer Ixazomib werden heute ebenfalls bevorzugt im relapsierten Setting eingesetzt. Carfilzomib ist durch die EMA für die erste Therapielinie noch nicht zugelassen; wie oben erwähnt liegen allerdings vielversprechende Daten vor, die möglicherweise zu einer Zulassung first-line führen werden. Ebenso liegen günstige Phase-3-Daten zu einer Ixazomib-Erhaltungstherapie im Anschluss an Hochdosistherapie mit autologer Transplantation vor, wobei eine entsprechende Zulassung aber aussteht.

Während die IMiDs Thalidomid und Lenalidomid in erster Therapielinie gut etabliert sind, ist die immunmodulatorische Substanz Pomalidomid beim relapsierten Myelom eine wesentliche Therapiekomponente. Patienten, die unter Lenalidomid progredient geworden sind (Lenalidomid wird als Maintenance typischerweise bis zum Progress verordnet – falls nicht vorher eine Unverträglichkeit auftritt), können auf Pomalidomid noch gut ansprechen. Verschiedene Kombinationen sind heute gebräuchlich, z.B. Pomalidomid in Kombination mit Proteasomhemmern (mit Bortezomib/Dexamethason, mit Carfilzomib/Dexamethason) oder mit Antikörpern (Daratumumab/Dexamethason, Elotuzumab/Dexamethason). Interessant ist die Weiterentwicklung von IMiDs zu CELMoDs (Cereblon E3 Ligase Modulatoren), die durch die Aufklärung des molekularen Wirkmechanismus von IMiDs möglich geworden ist. Der erste Vertreter der CELMoDs, Iberdomid, zeigt vielversprechende Ansprechraten bei stark vorbehandelten Myelompatienten.

Ausblick in die Zukunft

Der Bcl-2-Inhibitor Venetoclax könnte eine Therapieoption bei der Subgruppe von Patienten mit einer spezifischen chromoso-

Tab.2: Auswahl von Therapien in Entwicklung für das multiple Myelom

Substanzen in Entwicklung	
Melflufen	Melphalan-Flufenamid; durch Koppelung an einen lipophilen Träger hohe Aufnahme des Alkylators intrazellulär und Freisetzung durch Peptidasen
bispezifische Antikörper	Target: CD38 oder BCMA und CD3
Toxin gekoppelte Antikörper	z.B. gerichtet gegen BCMA und gekoppelt an das Spindelgift Monomethyl Auristatin F (MMAF)
CAR T cells	Target: BCMA oder GPRC5D
CELMoDs	Cereblon E3 Ligase Modulatoren, z.B. Iberdomid
Venetoclax	Bcl-2-Inhibitor, in Kombination mit Velcade/Dexamethason bei Patienten mit t(11;14)

malen Translokation t(11;14) darstellen. Melflufen soll zu einer gezielten Anreicherung des Alkylators Melphalan in Myelomzellen führen, bewerkstelligt durch die in Myelomzellen hohe Expression von Aminopeptidasen. Diese Substanz könnte eine Art umschriebene Renaissance der Chemotherapie beim Myelom einläuten. In klinischer Entwicklung sind derzeit auch bispezifische Antikörper (gerichtet einerseits gegen CD38 oder BCMA, also Antigene, die auf Myelomzellen stark exprimiert sind, und andererseits CD3, ein T-Zell-Antigen), die Effektorzellen in die Nähe der Myelomzellen rekrutieren, und Toxin-gekoppelte Antikörper gegen Myelomzellantigene (Tabelle 2).

Auch die CAR-T-Zelltherapie hält in die Myelombehandlung Einzug. Hierbei handelt es sich um modifizierte autologe T-Zellen, die einen Rezeptor exprimieren, der Myelomzellantigene erkennt. Neben CAR-T-cells gegen BCMA werden CAR-T-cells gegen GPRC5D in der Myelombehandlung getestet. Mittlerweile kommen nicht nur autologe T-Zellen (T-Zellen vom Patienten selbst) zum Einsatz, sondern allogene Spender-T-Zellen, was den Herstellungsprozess wesentlich vereinfacht ("off the shelf" CAR-T-cells statt individualisierter Herstellungsprozess). Mit myelomspezifischen CAR-T-cells werden hohe Ansprechraten

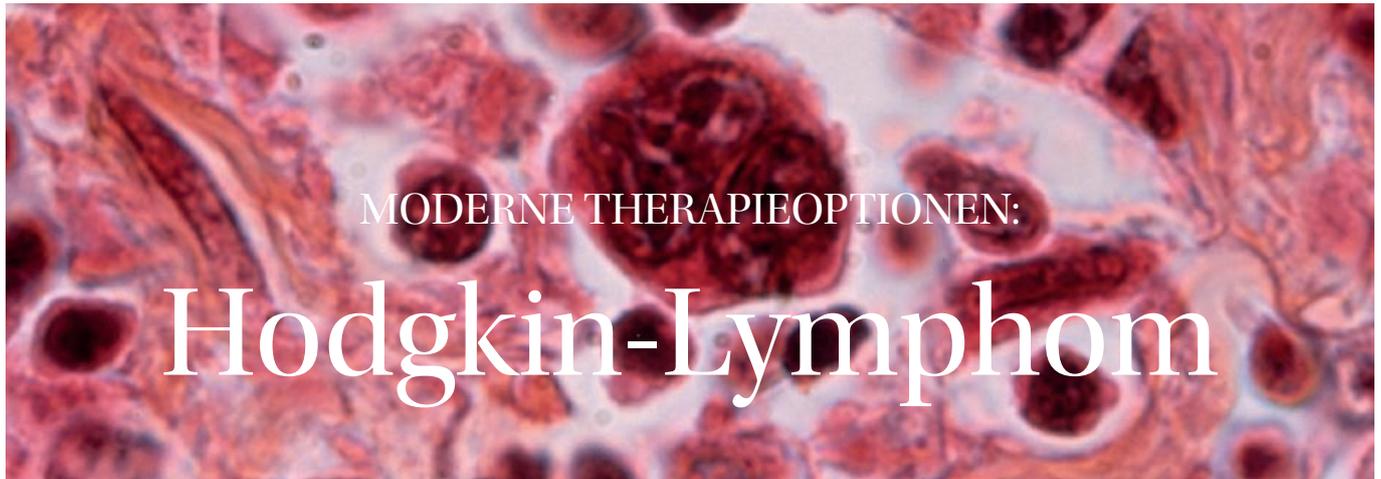
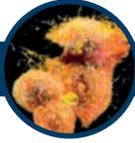
auch bei stark vorbehandelten Patienten erzielt, die mediane Ansprechdauer liegt bei 12 Monaten. Es bestehen Initiativen, CAR-T-cells schon früher im Krankheitsverlauf einzusetzen, etwa als Konsolidierung nach initialer Zytoreduktion mittels Induktionstherapie.

In naher Zukunft sind somit weitere Umwälzungen in der Myelomtherapie zu erwarten mit kontinuierlich besseren Therapieergebnissen für die Patienten. Schon heute beobachtet man Langzeiterfolge (dauerhafte Remissionen >10 Jahre) bei etwa 10–15% der Patienten. Es ist zu erwarten dass sich dieser Prozentsatz von "funktionell" von der Erkrankung geheilten Patienten in der neuen und zukünftigen Therapielandschaft deutlich erhöhen wird. ☺



Priv.-Doz. Dr. Niklas Zojer

*1. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie
und Hämatologie mit Palliativmedizin
Wilhelminenspital Wien*



MODERNE THERAPIEOPTIONEN:

Hodgkin-Lymphom

Standardtherapie in der Erstlinie und neue Therapieoptionen im relapsierten Setting

Das Hodgkin-Lymphom (HL) zählt gemeinsam mit den Non-Hodgkin-Lymphomen zu den malignen Lymphknotenerkrankungen. Epidemiologisch handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die Inzidenz liegt bei 0,5% aller Krebserkrankungen und ist in den letzten Jahren ziemlich unverändert. Deutlich verändert hat sich aber in diesem Zeitraum die Mortalität, die über die Jahre ständig sinkt.

Warum es zum Auftreten eines HL kommt, ist nicht genau bekannt, man weiß aber, dass Virusinfekte, wie zum Beispiel der Epstein-Barr-Virus bei der Entstehung eine Rolle spielen dürften.

Insgesamt stellt das HL eine Mischung aus einer Infektion (Virus), einer Entzündung (Entzündungszellen im Mikroenvironment) und einem Tumor dar. Die Tumorzellen – nach den Entdeckern Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen genannt – werden in den Keimzentren der Lymphknoten gebildet und werden von einem entzündlichen Infiltrat, den so genannten Bystanderzellen umgeben (T-Zellen Histiozyten, eosinophile Granulozyten, Plasmazellen und Mastzellen). Auf Grund der nur spärlich vorkommenden Tumorzellen ist es erst durch die Einzelzellanalyse gelungen, als Ursprungszelle eine monoklonale B-Zelle zu identifizieren. Typischerweise sind die Zellen immunphänotypisch CD30-positiv und CD20-negativ, was eine Bedeutung in Hinblick auf die Behandlungsmöglichkeit hat.

Klinisch handelt es sich oft um eine Zufallsdiagnose, da das HL langsam wächst und daher erst spät symptomatisch wird. Der für diese Entität typische Pruritus führt die Patienten oft lange vor Diagnosestellung zum Dermatologen. Allen Lymphomen gemeinsam ist die B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust.

Die Diagnosestellung erfolgt idealerweise mittels der Biopsie eines Lymphknotens; Feinnadelpunktionen sind wegen der wenigen Tumorzellen im Gewebe obsolet.

Histologisch werden vier Subtypen unterschieden, wobei diese Subtypen dem klassischen HL zugerechnet werden, nämlich der nodulär sklerosierende Subtyp, der Mischtyp, der klassische lymphozytenreiche Typ und der heute kaum mehr diagnostizierte lymphozytenarme Typ, der meist den Grauzonenlymphomen zugerechnet wird. Vor einigen Jahren wurde der nur in ca. 3% vorkommende lymphozytenprädominante Typ (früher als noduläres Paragranulom bezeichnet) als eigene Entität klassifiziert, da er vor allem im Stadium IA eine ausgezeichnete Prognose hat und im Gegensatz zum klassischen HL immunphänotypisch CD30-negativ und CD20-positiv ist.

Stadieneinteilung und Risikostratifizierung

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation in Stadium I-IV, wobei je nach Vorliegen einer B-Symptomatik der Zusatz B, bzw. ohne B-Symptome der Zusatz A zum Stadium erfolgt.

Für die Festlegung der Therapie ist eine Einteilung in Risikogruppen entscheidend. (Abb.1)

- Frühe oder lokalisierte Stadien (early favourable)
- Mittlere Stadien (early unfavourable)
- Fortgeschrittene Stadien (advanced stage)

Als Risikofaktoren in der German Hodgkin Study Group (GHSG) gelten:

- Das Vorliegen eines großen Mediastinaltumors
- Ein Extranodalbefall
- Eine erhöhte Blutsenkungsreaktion
- Der Befall von mehr als 3 Lymphknotenarealen

Standard der Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms

Die Therapieentscheidung erfolgt nach der Stadieneinteilung und der Zugehörigkeit in die jeweilige Risikogruppe, die nach den Richtlinien der German Hodgkin Study Group (GHSG) erfolgt.

Lokalisierte Stadien (early favourable): Die Standardtherapie der frühen Stadien besteht in einer kombinierten Chemo-Strahlentherapie, wobei 2 Zyklen Chemotherapie nach dem ABVD-Schema (**A**driamycin, **B**leomycin, **V**inblastin, **D**acarbazin) gefolgt von einer Strahlentherapie auf die befallene Region ("involved field"-IF) verabreicht werden.

Mittlere Stadien (early unfavourable): Die Standardtherapie der mittleren Stadien besteht aus vier Zyklen Chemotherapie und einer anschließenden IF-Strahlentherapie. Die Standardtherapie der GHSG besteht chemotherapeutisch aus zwei Zyklen BEACOPP eskaliert (**B**leomycin, **E**toposid, **A**driamycin, **C**yclophosphamid, **O**ncovin, **P**rednisolon, **P**rocarbazin) und zwei Zyklen ABVD. Gerade in den mittleren Stadien bevorzugen andere große Studiengruppen ein unterschiedliches chemotherapeutisches Konzept. Allen Studiengruppen gemeinsam ist jedoch die Fragestellung, ob und bei welcher Ausgangsposition eine konsolidierende Strahlentherapie die Lymphomkontrolle verbessern kann. Die bisher vorliegenden Daten aller großen Studiengruppen zu dieser Frage zeigen, dass die Chance auf ein Rezidiv (Progression free survival – PFS) durch eine konsolidierende Strahlentherapie verringert wird¹⁾, in Bezug auf das Gesamtüberleben (Overall survival – OS) aber keinen Einfluss hat.

Fortgeschrittene Stadien (advanced stage): Darunter fallen alle Patienten im Stadium III und IV, sowie nach den Kriterien der GHSG alle Patienten mit einem großen Mediastinaltumor (größer zwei Drittel der Thoraxapertur). Internationaler Standard sind derzeit 6–8 Zyklen Chemotherapie, wobei im anglo-amerikanischen Raum eher ABVD bevorzugt wird. In der GHSG konnte durch die Ergebnisse der HD15-Studie für fortgeschrittene Stadien als Standard 6 Zyklen BEACOPP eskaliert erhoben werden, wobei eine konsolidierende Strahlentherapie nur im Fall von PET-positiven Lymphknotenresten >2,5 cm verabreicht wird. Durch den gezielten Einsatz konnte der Prozentsatz der Strahlentherapie von 70% in der HD9 auf 15% in der HD15 gesenkt werden.

Ob BEACOPP oder ABVD die bessere Wahl bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium ist, konnte durch eine Metaanalyse eindeutig zu Gunsten von BEACOPP beantwortet werden, da sich ein Überlebensvorteil von 10% nach sechs Zyklen gegenüber ABVD nach 5 Jahren zeigt.²⁾ (Abb.2) Dabei konnte weder in Bezug auf die Rate der Therapie-assoziierten Mortalität noch der Rate an Sekundärneoplasien ein Unterschied nachgewiesen werden. Aus diesem Grund sollte in Ländern mit einem gut entwickelten Gesundheitssystem BEACOPP eskaliert der Standard im fortgeschrittenen Stadium sein, was bereits in den Studiengruppen der LYSA und EORTC neben der GHSG Eingang gefunden hat.³⁾

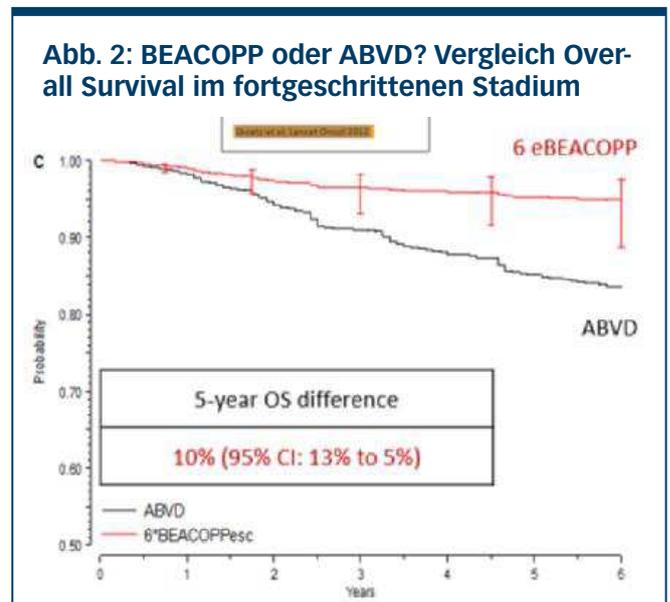
Stellenwert der Positronenemissionstomographie (PET) beim Hodgkin-Lymphom

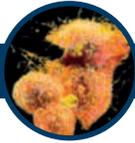
Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem eine radioaktiv markierte Glukoselösung (FDG-Tracer) den Stoffwechsel von Organewebe sichtbar macht, der dann mittels einer PET-Kamera gemessen wird. Die hohe Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens hat gerade beim HL einen großen Fortschritt im Staging und in der Remissionsbeurteilung gebracht und dazu beigetragen, einen großen Schritt hin zur Risiko-adaptierten Therapie zu ermöglichen. In 10–30% der Fälle kommt es durch dieses Verfahren zu einer Änderung des Stadiums, außerdem kann eine frühe PET-Untersuchung zur weiteren Risikobeurteilung einen wertvollen Beitrag liefern und somit eine Über- bzw. Untertherapie verhindern. Viele große internationale Studien implementieren das PET in das Protokoll und versuchen durch frühe Risikoabschätzung individuelle Therapieansätze, um Spätfolgen zu minimieren.^{4) 5)} Die kürzlich publizierten Lugano-Kriterien weisen den PET-CT als Mittel der Wahl in Bezug auf Staging und Therapieansprechen aus.⁶⁾ »

Abb. 1: Stadien-Einteilung mittels Risikofaktoren beim Hodgkin-Lymphom

Risk factors	Stage (Ann Arbor)			
	IA, IB, IIA	IIB	IIIA, IIIB	IVA, IVB
None	Early favorable		Advanced	
≥ 3 LN- Areas	Early unfavourable			
Elevated ESR				
Large Med Mass				
Extranodal disease				
GHSG				

Abb. 2: BEACOPP oder ABVD? Vergleich Overall Survival im fortgeschrittenen Stadium





Letzte Studienergebnisse aus der GHSG HD18 fortgeschrittener Stadien konnten zeigen, dass Patienten, die nach zwei Zyklen Chemotherapie im Interims-PET negativ sind, insgesamt nur vier Zyklen Chemotherapie benötigen, sodass unter Einbeziehung des PET in die Risikobeurteilung für diese Patienten eine weitere Reduktion der Chemotherapie möglich ist, ohne dabei Effektivität einzubüßen.⁷⁾ Durch diese Maßnahme wird einerseits eine signifikante Reduktion der hämatologischen und nicht-hämatologischen Akuttoxizität erreicht und dabei die Behandlungszeit von sechs auf drei Monate verkürzt.

Einsatz der neuen Substanzen in der Therapie des HL

Für Patienten mit Frührezidiv bzw. primär refraktärer Erkrankung stehen seit kurzem neue Substanzen in Erprobung, die, als Monotherapie verabreicht, zwar nur in ca. 20% eine komplette Remission erzielen, aber das Gesamtansprechen deutlich verbessern und somit doch eine Lebensverlängerung bei meist guter Lebensqualität bewirken können. Durch die Einführung von Brentuximab Vedotin (BV) und Nivolumab in die Therapie des relapsierten/refraktären HL hat sich in dieser hohen Risikogruppe Entscheidendes im Sinne des Überlebens verändert.

Brentuximab Vedotin ist ein CD30-Antikörper, an den eine zytotoxische Substanz gekoppelt ist, welche nach Ankopplung an das Antigen an der Tumorzelle internalisiert wird und erst dann seinen Wirkstoff in der Tumorzelle freigibt und so zu einem zielgerichteten Zelltod führt. Das Gesamtansprechen in dieser Gruppe der z.T. stark vortherapierten Patienten ist eindrucksvoll und hat zur ersten randomisierten Studie, dem Aethera-Trial geführt⁸⁾. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass BV im Vergleich zu Placebo als Konsolidierung für ein Jahr nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) verabreicht, das Risiko für ein Rezidiv um fast die Hälfte verlängert und damit das progressionsfreie Überleben um ca. zwei Jahre steigt. Auf Grund dieser Daten wird nun BV auch in die Erstlinientherapie innerhalb von Studien implementiert. Erwähnenswert sind dabei die in den USA entworfene ECHOLON-I-Studie⁹⁾ und BRECADD¹⁰⁾ im Rahmen der HD21-Studie der GHSG. Beide Schemata werden für Patienten im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt. In der Echelon-Studie wird BV mit AVD kombiniert, was durch die Kombination zweier Mikrotubulin-Inhibitoren zu einer nicht unerheblichen Neurotoxizität führt, wie in ersten Studienergebnissen dokumentiert.⁹⁾

BRECADD ist eine Kombination von BV mit BEACOPP, wobei durch die Elimination von Vincristin und Bleomycin und dem Austausch von Dacarbazin gegen Procarbazine, sowie Prednison gegen Dexamethason die Toxizität und Verträglichkeit gegenüber BEACOPP verbessert wird.¹¹⁾

Der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren beim HL ist die zweite wichtige Substanz für rel/ref Patienten, die seit kurzem v.a. bei

dieser Entität mit Erfolg getestet wird.¹²⁾ Man weiß inzwischen, dass es gerade beim HL zu einer Überexpression der PD1-Liganden PDL1/PDL2 kommt, was einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren ein gutes Ziel bietet. Die Checkpointblockade bringt die körpereigenen T-Zellen dazu, die Tumorzellen anzugreifen. Die hohen Ansprechraten dieser Substanz im relapsierten/refraktären Setting des HL bestätigen dieses Konzept, obwohl der genaue Wirkmechanismus noch immer nicht gänzlich geklärt ist. In der Zwischenzeit läuft bereits eine Menge Studien in dieser Indikation, denen gemeinsam ist, dass sie eine hohe Ansprechrate bei einer niedrigen kompletten Remissionsrate zeigen.¹³⁾

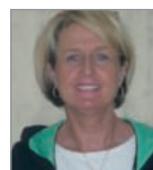
Von Seiten der Nebenwirkungen hat Nivolumab ein günstiges Profil und führt bei den Patienten meist zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität.¹⁴⁾ Wichtig ist jedoch, bei Verwendung von Checkpoint-Inhibitoren das mögliche Auftreten von Autoimmunphänomenen früh genug zu erkennen, da hier auch Todesfälle auftreten können. Diese Substanzen sollten daher nur in erfahrenen Zentren verabreicht werden.

Sowohl BV als auch Nivolumab sind bereits zugelassene Medikamente für bestimmte Indikationen bei relapsierten/refraktären Patienten.

Trotz dieser vielversprechenden neuen Entwicklungen ist nach heutigem Stand noch kein Verzicht auf Chemotherapie möglich, ohne die ausgezeichneten Ansprechraten mit den bisherigen Therapiestandards zu gefährden. Oberste Priorität bleibt, die Langzeitfolgen durch die Therapie für die vielen geheilten Patienten weiter zu minimieren. ☉

Literatur:

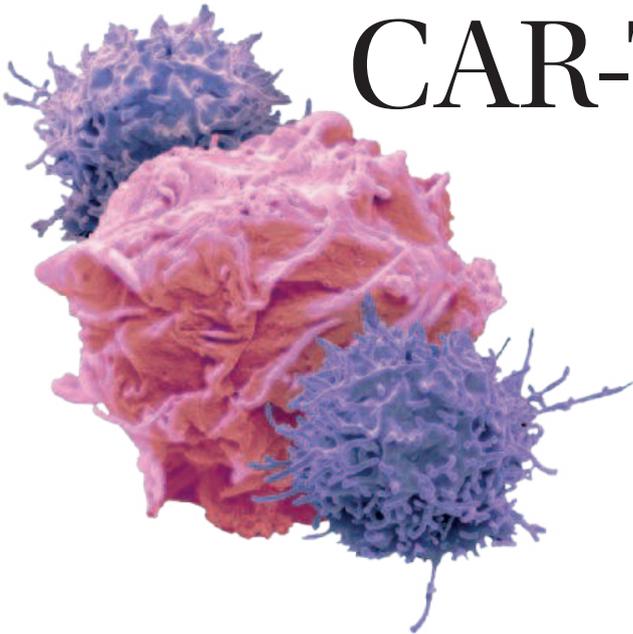
- 1) *Cochrane Review: Olszewski AJ et al, JCO 2015 33(6): 625-633*
- 2) *Skoetz et al, Lancet Oncology 2013; 14(10): 943-952 Raemaekers et al, JCO 2014 32(12): 1188-1194*
- 3) *Russell et al, Blood 2017; 130(Suppl.1):375*
- 4) *Stephens et al, Blood 2018; 132(Suppl.1): 929*
- 5) *Gallamini et al, J Clin Oncology 2018;36(5): 452-462*
- 6) *Lugano Klassifikation Cheson et al, JCO 2014 32: 3059-3067*
- 7) *Borchmann et al, Lancet 2018; 390(10114): 2790-2802*
- 8) *Moskowitz et al, Lancet 2015; 385(9980): 1853-1862*
- 9) *Connors et al, Blood 2017; 14, 130(11): 1375-1357*
- 10) *Borchmann et al, Blood 2013; 122(21) 4344*
- 11) *Borchmann et al, Haematologica 2014; 99(Suppl.1)*
- 12) *Armand et al, Blood 2018; 132(suppl.1):2897*
- 13) *Ansell et al, NEJM 2015 372(4): 311-319*
- 14) *Shaapveld et al 2015 NEJM*



OA Dr. Michaela Möstl

Fachärztin für Innere Medizin, Fachärztin für Hämatologie und Onkologie, 3. Medizinische Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Hanusch-Krankenhaus, Wien

Status quo der CAR-T-Zell-Therapie



Eine neuartige Entwicklung in der Krebstherapie, der Einsatz von chimären Antigenrezeptor-(CAR)-T-Zellen, hat die Behandlung von rezidiertem/refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) revolutioniert - Grundlagen und derzeitige Indikationen der CAR-T-Zell-Therapie und Nebenwirkungsmanagement.

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist mit etwa 7 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Mit einer kombinierten Immunchemotherapie bestehend aus einem Anti-CD20-Antikörper (Rituximab®) sowie Chemotherapie nach dem CHOP-Protokoll (Cyclophosphamid, Daunorubicin, Vincristin, Prednisolon) kann bei etwa 60–70% der Patienten eine komplette Remission (CR) und Heilung erreicht werden. Bei ca. 30% der Patienten treten Rezidive auf, 10% der Patienten sind primär refraktär. In dieser Situation stellt eine neuerliche, intensive Immunchemotherapie den Standard dar, wobei die Rate einer zweiten CR weniger als 10% beträgt.

Eine neuartige Entwicklung in der Krebstherapie, der Einsatz von chimären Antigenrezeptor-(CAR)-T-Zellen, hat die Behandlung von rezidiertem/refraktärem (r/r) DLBCL revolutioniert.

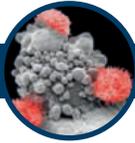
Für die Herstellung von CAR-T-Produkten werden gentechnische Methoden angewendet, um über einen meist viralen Vektor eine bestimmte Geninformation in eine Zelle einzubringen. Patienteneigene T-Lymphozyten (T-Zellen) werden hierbei ex vivo gentechnisch verändert, um zusätzlich zu ihrem natürlichen T-Zell-Rezeptor (TCR) einen chimären Antigen-Rezeptor (CAR) gegen eine beliebige Zielstruktur (z.B. Tumorantigen) zu exprimieren. Derzeit sind bereits CAR-T-Zellen der zweiten Ge-

neration für die Behandlung von rezidierten hämatologischen Neoplasien zugelassen. Die CAR-T-Zell-Generationen unterscheiden sich im Wesentlichen durch ihre co-stimulierenden Signaldomänen (z.B. CD28, 4-1BB), welche für die Aktivierung und Expansion von T-Zellen verantwortlich sind. Die Verwendung von 4-1BB (CD137) als co-stimulierende Domäne führt zu einer erhöhten Vermehrung von memory-T-Zellen und einem verbesserten Überleben von CAR-T-Zellen in vivo.

CD19-CART-Herstellung

Als erster Schritt der CD19-CART-Herstellung werden patienteneigene Leukozyten mittels Apherese gewonnen (Leukozytapherese) und ex vivo mittels T-Zell-Selektion aufgereinigt. Danach werden die Zellen stimuliert und mit Geninformation transfiziert, wodurch eine Expression von anti-CD19 auf den T-Zellen induziert wird. Im nächsten Arbeitsschritt werden die autologen T-Zellen (CAR-T) in speziellen Nährmedien expandiert. Der Patient erhält zur Vorbereitung auf die CAR-T-Zell-Gabe eine lymphozytendepletierende Therapie, zumeist bestehend aus Fludarabin/Cyclophosphamid (FC). Ein paar Tage danach werden die CAR-T-Zellen infundiert. (Abb.1)

Mit CAR-T-Therapie können anhaltende Remissionen bei ca. 50% der Patienten erzielt werden. Allerdings stellen auch hier »



Patienten, die primär nicht oder nur ungenügend ansprechen und somit keine partielle Remission erreichen konnten, nach wie vor eine große Herausforderung dar, da diese ein schlechtes Gesamtüberleben (OS) haben.

Zulassungs-Status von CAR-T

Gegenwärtig sind bereits zwei CAR-T-Produkte, die gegen CD19, einem integralen Membranglykoprotein, welches auf B-Zellen exprimiert wird, gerichtet sind, sowohl in den USA und Europa zugelassen:

- Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) für erwachsene Patienten mit r/r DLBCL oder primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach ≥ 2 systemischen Therapien
- Tisagenlecleucel (Kymriah®) für Patienten ≤ 25 Jahren mit r/r ALL (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) und für erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach ≥ 2 systemischen Therapien

Bei beiden Produkten handelt es sich um Produkte der zweiten Generation, welche sich im Wesentlichen durch die kostimulatorische Domäne (CD28 oder 4-1BB) unterscheiden.

Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

In der Zulassungsstudie (ZUMA 1) für Axicabtagen-Ciloleucel wurden 77 Patienten mit r/r DLBCL (Kohorte 1) und 24 Patienten mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom oder transformiertem follikulärem NHL (Kohorte 2) mit dem CAR-T-Produkt behandelt. Nach einer lymphodepletierenden Therapie erhielten die Patienten eine CAR-T-Dosis von $2,0 \times 10^6$ /kg Körpergewicht. Die Patienten hatten im Median drei Vortherapien (1–7), einschließlich einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) in 21%. Eine Überbrückungstherapie (bridging therapy) bis zur Verabreichung der CAR-T-Zellen war nicht erlaubt. An spezifischer Toxizität wurden ein Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome; CRS) in 93% (Grad \geq III: 13%) und neurologische Toxizität (NT) in 64% (Grad \geq III: 28%) beobachtet. Das

Gesamt-Ansprechen lag bei 82% und die Rate der kompletten Remissionen lag bei 54%. Interessanterweise konvertierten 41% der Patienten mit PR während der Nachbeobachtung zu CR.

In der Zulassungsstudie (JULIET) für Tisagenlecleucel (Kymriah®) wurden 111 Patienten mit r/r DLBCL behandelt, wobei nach lymphodepletierender Therapie eine mediane Einzeldosis Tisagenlecleucel von $3,0 \times 10^8$ (Range: $0,1-6,0 \times 10^8$) CAR-T-Zellen verabreicht wurde. Bei 92% der Patienten wurde eine Bridging Therapie zwischen Zellgewinnung und Reinfusion verabreicht. Im Median hatten die Patienten bereits drei Vortherapien (1–8) inklusive einer autologen Stammzelltransplantation in 49% erhalten. An spezifischen Nebenwirkungen wurden ein CRS in 58% (Grad \geq III: 22%) und ein NT in 21% (Grad \geq III: 14%) beobachtet. Das Gesamt-Ansprechen lag bei 52% mit 40% kompletten Remissionen. Bei jenen Patienten, die nach drei Monaten eine CR erreicht hatten, war die Chance auf eine anhaltende Remission nach einem Jahr ermutigende 80%.

Für ein drittes Produkt, Lisocabategen maraleucel, läuft derzeit die globale Zulassungs-Studie (JCAR017Transcend World).

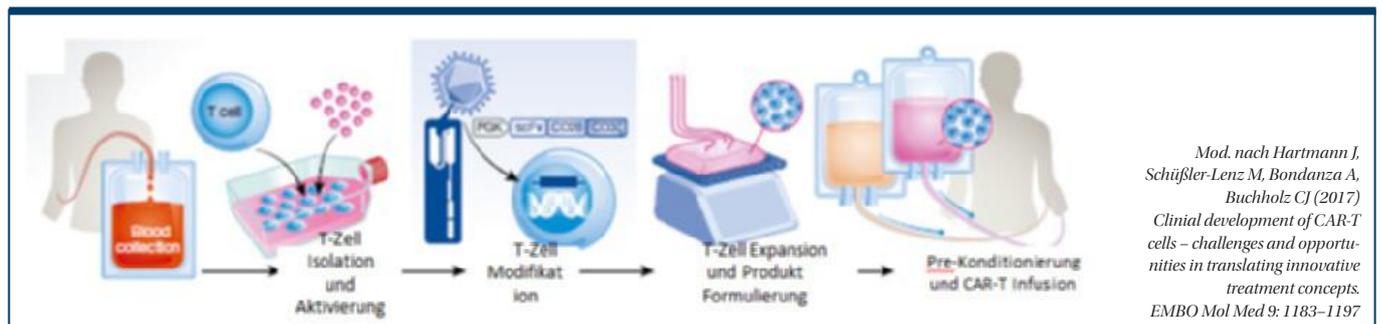
Behandlung von unerwünschten Ereignissen in der CAR-T-Zell-Therapie

Die CAR-T-Zell-Therapie kann mit einer erheblichen Toxizität einhergehen, die auch lebensbedrohend sein kann. Neben Zytopenien und einem CRS kann auch ein spezifisches CAR-T-Zell-Enzephalopathiesyndrom (CRES) auftreten. Da CD19 sowohl auf malignen als auch normalen B-Zellen exprimiert ist, wird durch eine CD19 CAR-T-Therapie eine B-Zell-Depletion verursacht, wobei eine verlängerte B-Zell-Aplasie mit Hypo-Gammaglobulinämie beobachtet wird.

Cytokine release syndrome (CRS)

Eines der häufigsten unerwünschten Ereignisse bei der CAR-T-Zell-Therapie ist das CRS, eine nicht antigenspezifische Entzündungsreaktion, die häufig im Zusammenhang mit der in vivo

Abb. 1: Herstellung von CAR-T



CAR-T-Zellexpansion auftritt. Das Einsetzen von CRS wird üblicherweise zwischen 1 und 12 Tagen nach der Infusion beobachtet. Das klinische Erscheinungsbild ist variabel und wird je nach Schweregrad in Grad 0–4 eingeteilt. Zusätzlich zu typischerweise unspezifischen Symptomen wie Fieber können auch hämodynamische Instabilität, Ateminsuffizienz und Organfunktionsstörungen beobachtet werden. Neben der Expansion und Aktivierung von T-Zellen kann die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie z.B. IL-6, INF- γ , TNF- α , und anderen zu einer Aktivierung von Makrophagen und Endothelfaktoren führen.

Milde Formen von CRS mit einer Temperatur von $\geq 38^\circ\text{C}$, die man nur symptomatisch mit Antipyretika behandelt, können bei fast allen Patienten beobachtet werden. Bei einem CRS-Grad von ≥ 2 (einschließlich systolischem Blutdruck ≤ 90 mmHg und/oder $\text{FiO}_2 \geq 40\%$) werden eine forcierte Flüssigkeitsgabe sowie Vasopressoren und eine nicht-invasive Sauerstoffversorgung durch Atemmaske oder Beatmungsgerät erforderlich.

In schweren Fällen kann die Verabreichung von Tocilizumab, einem monoklonalen Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor notwendig sein. Wenn Patienten innerhalb von 24 Stunden nicht auf Tocilizumab ansprechen, sollten Corticosteroide (Methylprednisolon 1 g/kg oder Dexamethason 10 mg zweimal täglich) in Betracht gezogen werden.

CAR-T-Zell-Enzephalopathie-Syndrom (CRES)

CRES ist eine weitere wichtige Komplikation der CAR-T-Zell-Therapie, die meist innerhalb von 28 Tagen nach der Infusion von CAR-T-Zellen auftreten kann. Die klinischen Symptome des CRES können unterschiedlich sein und von verminderter Aufmerksamkeit über Verwirrtheit, Aphasie, Schläfrigkeit, Krampfanfälle, Koma bis zu einem Hirnödem reichen. Eine Neurotoxizität tritt bei 20–60% der Patienten auf, wobei bei 10–30% ein Grad ≥ 3 beobachtet wird. Da Tocilizumab die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet und theoretisch die Menge an zirkulierendem IL-6 im Gehirn erhöhen könnte, wird Cortison (Dexamethason 10 mg i.v. alle sechs Stunden oder Methylprednisolon 1 mg/kg i.v. alle 12 Stunden) als Notfalltherapie für CRES empfohlen.

B-Zell-Aplasie

Da CAR-T-Therapien, die auf CD19-Antigene abzielen, nicht zwischen malignen und normalen B-Zellen unterscheiden können, tritt eine tiefgreifende B-Zell-Aplasie als zielgerichtete Off-Tumor-Toxizität auf. Dieses häufig verlängerte unerwünschte Ereignis setzt Patienten auch spät nach der CAR-T-Infusion Infektionen aus. Patienten benötigen möglicherweise zusätzlich zur Behandlung oder Prophylaxe von infektiösen Komplikationen eine intermittierende Gabe von Immunglobulin.

Insgesamt sind für das Nebenwirkungs-Management das Erarbeiten von Algorithmen und Standards (SOP), eine interdisziplinäre Kooperation sowie ausführliche und regelmäßige Teamschulungen erforderlich.

Zukunftsperspektiven

Leider zeigen 40–50% der Patienten mit r/r DLBCL nach CAR-T-Therapie ein ungenügendes oder fehlendes Ansprechen, wobei die Gründe dafür noch nicht hinreichend geklärt sind. Ein Verlust der Zielstruktur auf der Tumorzelle (Epitopverlust) mit CD19-negativen Rückfällen wurde ebenso beobachtet wie das Auftreten von spezifischen Mutationen. Auch die Hochregulierung von PD-1-Proteinen (programmed death-1) innerhalb der Tumormikroumgebung kann die CAR-T-Zellfunktion hemmen. Gegenwärtig laufen Studien, die durch eine sequenzielle Gabe von CAR-T-Produkten und Checkpoint-Inhibitoren (Anti-PD-L1 Antikörper Atezolizumab, Anti-PD-1-Inhibitor Pembrolizumab) eine Wirkungsverbesserung erzielen sollen. Weitere Option sind so genannte bi- oder tri-spezifische CAR-T-Produkte, die gegen mehrere Epitope auf der Tumorzelle gerichtet sind. Erste Ergebnisse in der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie mit CD19 + CD22 CAR-T sind sehr vielversprechend.

Zusammenfassung

Mit der Zulassung von CAR-T-Zelltherapie besteht die Möglichkeit, bei refraktären Patienten mit DLBCL in über 50% der Fälle ein Ansprechen zu erzielen. Dies bedeutet einen deutlichen klinischen Benefit gegenüber der bisher angewandten Salvage-Chemotherapie. Nach der derzeitigen Datenlage sind etwa 50–70% der Patienten nach CAR-T-Behandlung nach 12 Monaten noch am Leben. Bei Patienten, die nach drei Monaten eine komplette Remission aufweisen, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 80 bis 90%, dass dieses Ansprechen bestehen bleibt. Aufgrund der sehr aufwendigen Logistik, potentieller Toxizität und auch des hohen Preises der Therapie mit CAR-T ist diese derzeit auf wenige spezialisierte Zentren in Österreich beschränkt. \odot

Literatur bei den Verfassern



Priv.-Doz. Dr. Georg Hopfinger

Universitätsklinik für Innere Medizin I
Knochenmarktransplantation, Währinger Gürtel 18–20,
1090 Wien Medizinische Universität Wien-AKH



Univ.-Prof. Dr. Nina Worel

Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien
Medizinische Universität Wien-AKH



Update Komplementärmedizin 2019

Die Österreichische Ärztezeitung sprach mit Univ. Ass. Prof. Dr. Leo Auerbach, FA für Gynäkologie und Geburtshilfe am AKH Wien und seit vielen Jahren Experte auf dem Gebiet der komplementären Krebstherapie.

Hannelore Nöbauer

Welchen Stellenwert hat die Komplementärmedizin in der Onkologie? Prof. Auerbach: Die Komplementärmedizin ist ein integrativer Bestandteil des Gesamtkonzeptes der Onkologie, die neben der klinischen onkologischen Therapie aus vielen begleitenden Therapiemaßnahmen wie Ernährungsmedizin, Physiotherapie usw. besteht. Bis zu 70% der Patienten fordern Komplementärmedizin als begleitende Behandlungsstrategie und sie wird auch in fast allen onkologischen Zentren Österreichs in die Maßnahmen der Krebsbehandlungen einbezogen.



Univ. Ass. Prof. Dr. Leo Auerbach

Wie sieht es denn mit der Evidenz aus?

Die Definition der Komplementärmedizin ist, dass sie noch nicht die laut Schulmedizin relevante medizinische onkologische Evidenz erbracht hat; es fehlen also Überlebensstudien oder Langzeitbeobachtungen. Damit entspricht die Evidenz der Komplementärmedizin noch nicht jener der klassischen onkologischen Medizin. Aber wir haben in vielen Einzelbereichen der Komplementärmedizin sehr wohl sehr gute Evidenz, insbesondere was die Frage der Verbesserung der Lebensqualität und der Rehabilitation betrifft sowie in Einzelbereichen Hinweise auf eine onkologische Wirksamkeit. Diese wesentlichen evidenzbasierten Informationen und ebenso Kontraindikationen und Nebenwirkungen oder etwaige Interaktionen mit anderen Krebstherapien werden im Rahmen des Diploms der Österreichischen Ärztekammer für begleitende Krebsbehandlungen gelehrt.

Für welche Substanzen liegt eine Evidenz vor? Klassischer Weise ist das in Mitteleuropa die Misteltherapie, zu der es die meisten publizierten Studien gibt. Für eine Reihe von pflanzlichen Therapien gibt es ebenfalls wichtige Informationen – wie der antiödematös wirkende Weihrauch, der meist bei Hirntumoren oder Bestrahlungen des Schädels eingesetzt wird, oder etwa dem Beifuß und Kurkuma. Fernöstliche Therapien wie japanische Pilze z.B. Maitake haben einen immunstimulierenden Effekt. Zahlreiche Publikationen gibt es auch über Vitamine und Spurenelemente, besonders über Selen, Vitamin D, Vitamin C, additiv Coenzym 10 und Zink. Es gibt auch leberunterstützende pflanzliche Therapien

wie z.B. die Mariendistel oder effektive antidepressive Therapien mit Johanniskraut.

Was kann man zur Misteltherapie sagen? Die Misteltherapie – sie wird üblicherweise 3x die Woche subkutan verabreicht – ist in Mitteleuropa seit über 100 Jahren im Einsatz und verbessert mit dem höchsten wissenschaftlichen Evidenzgrad, Level I, die Lebensqualität. Es gibt auch Hinweise, dass die Misteltherapie onkologisch wirksam ist, eine der letzten Studien mit der Misteltherapie wurde 2013 bei Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen durchgeführt, deren Überleben in einer randomisierten Gruppe signifikant verlängert wurde.

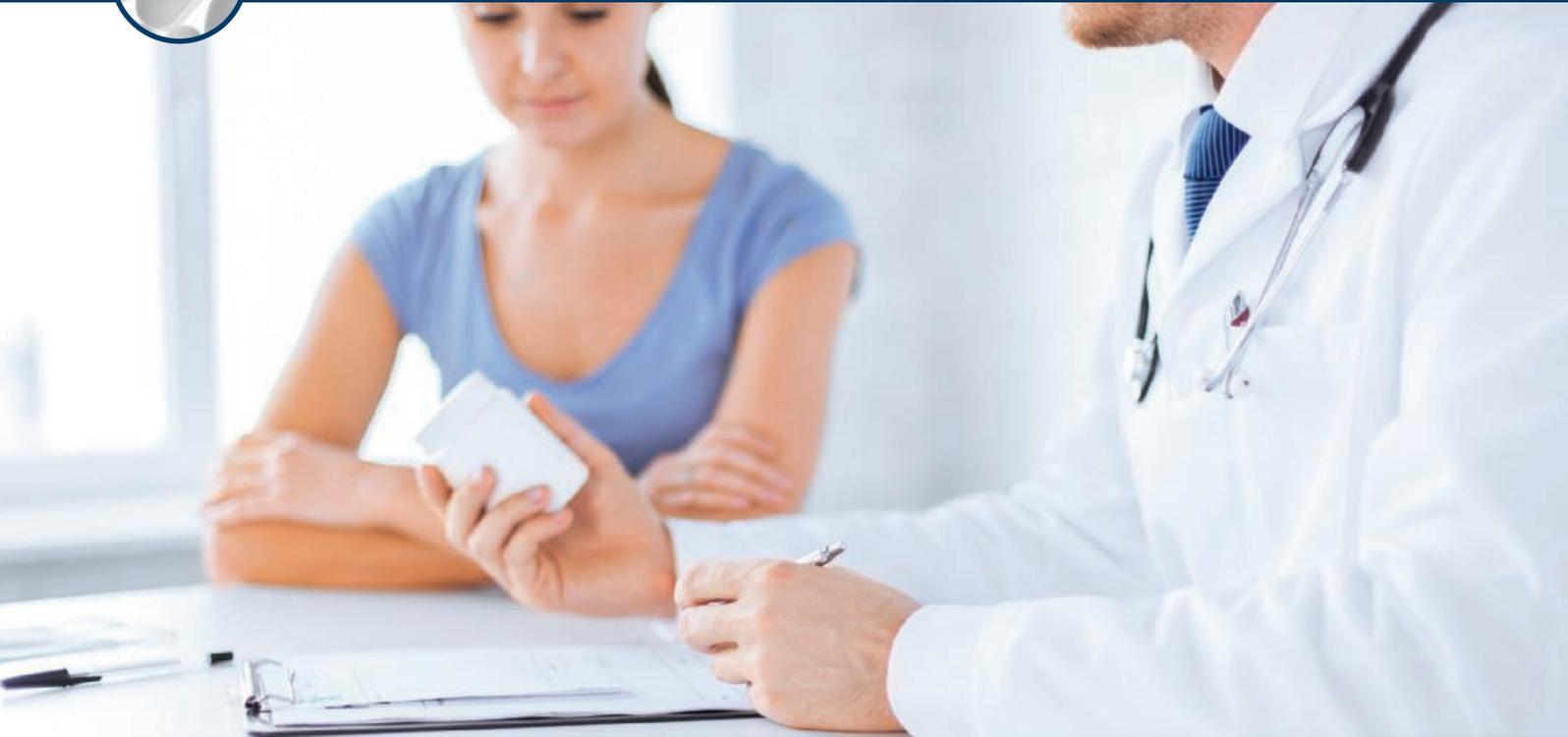
Gibt es Leitlinien? Aus Amerika gibt es erstmals eine Art Leitlinie seit 2018, die aber nicht eins zu eins auf die Komplementärmedizin in Europa übertragen werden kann. Sind in den USA "Mind and body"-Therapien die häufigsten komplementären Behandlungsansätze, so werden in Mitteleuropa eher die Misteltherapie, pflanzliche Therapien und die Homöopathie an erster Stelle genannt.

Welche allgemeinen Empfehlungen gibt es für Krebspatienten?

Am wichtigsten ist eine Rhythmisierung des Lebens – klare Abläufe – damit wird auch das körpereigene Immunsystem gestärkt. Dazu wird eine adäquate, biologische Ernährung empfohlen und regelmäßige Bewegung (3–4 mal die Woche etwa 30–40 min auch während Chemo- und Strahlentherapie). Es läuft auch eine Diskussion, ob Kuhmilchprodukte und weißer Zucker weggelassen werden sollten. Keine der vielen im Internet beworbenen Krebsdiäten konnte bis jetzt den Nachweis der positiven Beeinflussung einer Krebserkrankung erbringen.

Wer soll im Bereich der Komplementärmedizin informiert sein?

Alljene Personen, die Krebspatienten betreuen. Für Ärzte gibt es eine eigene Zusatzausbildung für komplementäre Krebsbehandlungen von der ÖÄK; derzeit haben in Österreich ca. 180 Ärzte diese Ausbildung erfolgreich absolviert. Wichtig ist die Kooperation zwischen dem niedergelassenen Bereich und dem Facharzt/Spital. ☺



Supportivtherapie in der Onkologie

Eine moderne Therapie hämato-onkologischer Erkrankungen erfordert stets eine optimale Begleittherapie zur Prophylaxe und zum Management von Nebenwirkungen.

Hannelore Nöbauer

Die Supportivtherapie bei onkologischen Patienten umfasst sowohl Prävention und Therapie von Komplikationen und Nebenwirkungen der onkologischen Behandlung als auch Unterstützung hinsichtlich psychischer und sozialer Probleme.

Die am häufigsten auftretenden Symptome im Rahmen einer fortgeschrittenen Krebserkrankung sind Erschöpfung und Fatigue, Schmerzen, Appetitverlust, Mundtrockenheit, Völlegefühl, Atemnot, Gewichtsabnahme, Husten und Angstzustände.

Häufigste Nebenwirkungen einer Chemotherapie sind Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Fatigue und Schwächegefühl, verstärktes Wasserlassen, Diarrhoe, trockene Haut, Infektionen, Schlafstörungen, Stomatitis und Ageusie.

Die onkologische Supportivtherapie umfasst u.a. folgende Themenbereiche:

- Antiemese bei Chemo- und Strahlentherapie,
- Prophylaxe und Therapie der Knochenmarkinsuffizienz,
- Fatiguetherapie und -prophylaxe,
- Blutzellersatz,
- Prophylaxe und Therapie von Infektionen bei Neutropenie,
- Schmerztherapie,
- Haut- und Schleimhautpflege bei Strahlen- oder Chemotherapie,
- psychosoziale Betreuung,
- psychoonkologische Betreuung sowie
- Rehabilitation.

»

Im Folgenden sollen einzelne Beispiele herausgegriffen werden.

Antiemetische Therapie: Übelkeit und Erbrechen zählen sicherlich zu den am meisten belastenden Nebenwirkungen von onkologischen Therapien. Antiemetika zur Prophylaxe und Behandlung sind daher ein wichtiger Bestandteil der Supportivtherapie. Die Intensität des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen ist von vielen Faktoren abhängig, u.a. von Art und Dauer einer Chemotherapie. Die Tumorthherapie wird diesbezüglich in vier Risikoklassen eingeteilt (hoch, moderat, gering und minimal). Zu den wirksamsten antiemetischen Substanzen zählen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, NK₁-Rezeptor-Antagonisten und Kortikosteroide.

Alleine oder in Kombination verabreicht können sie Übelkeit und Erbrechen bei vielen Patienten verhindern. Auch Dronabinol findet Anwendung.

Gastrointestinale Komplikationen: Sehr häufig klagen Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen unter Diarrhoe und Colitis. Wichtig ist hierbei die Unterscheidung, ob es sich um eine Nebenwirkung der Tumorthherapie handelt oder Symptom der neoplastischen Grunderkrankung darstellt. Die Behandlung von Diarrhoe und Colitis erfolgt nach Symptomatik und Ursache z.B. mit Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, Antibiotika etc.

Prophylaxe infektiöser Komplikationen: Eine zytostatische Therapie kann mitunter eine Myelosuppression auslösen, was zu einer Neutropenie mit einem erhöhten Risiko für Fieber, Infektionen und Sepsis führen kann. Das Risiko für eine febrile Neutropenie ist u.a. abhängig von der jeweiligen Tumorentität und der jeweiligen Therapie und steigt mit der Ausprägung und der Dauer der Neutropenie. Hier ist u.a. eine antimikrobielle Prophylaxe indiziert oder die prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF u.a.), die mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für eine febrile Neutropenie assoziiert ist.

Impfungen bei Tumorpatienten: Die Prävention infektiöser Erkrankungen durch entsprechende Impfungen stellt einen wichtigen Pfeiler in der Supportivtherapie dar – unter Berücksichtigung sowohl der jeweiligen onkologischen Grunderkrankung als auch der Tumorthherapie.

Venöse Thromboembolien (VTE) bei Tumorpatienten: Eine venöse Thromboembolie stellt eine der häufigsten Kom-

pplikationen bei malignen Erkrankungen dar und ist die zweithäufigste Todesursache nach dem eigentlichen Grundleiden. Das Auftreten einer VTE hängt von diversen Faktoren ab, u.a. auch von vorhandenen Komorbiditäten und ist prognostisch ungünstig. Es gibt einige publizierte Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der VTE allgemein und speziell bei Tumorpatienten, die allgemeine und individuelle Faktoren berücksichtigen. Zur Prophylaxe und Therapie einer VTE werden u.a. Antikoagulantien verwendet.

Appetitlosigkeit und Kachexie: Appetitlosigkeit und Kachexie betreffen zahlreiche Krebspatienten – viele Patienten haben

als erstes Symptom ihrer Tumorerkrankung einen klinisch relevanten Gewichtsverlust von mehr als zehn Prozent ihres Ursprungsgewichtes, was zu einer drastischen Verschlechterung der Lebensqualität beiträgt. Die Therapie der Tumorkachexie sollte rechtzeitig und multimodal erfolgen. Seit geraumer Zeit werden in dieser Indikation auch Cannabinoide wie Dronabinol diskutiert – die Datenlage zur Wirksamkeit ist zwar uneinheitlich, doch nimmt Dronabinol in der Praxis für die Therapie von Appetitlosigkeit bei Patienten mit Tumorkachexie einen wichtigen Stellenwert ein. ☉

Weitere Informationen: www.onkopedia.com



Moderne onkologische Schmerztherapie

Tumorschmerzen betreffen je nach Krankheitsstadium 50–90% aller Tumorpatienten. Um diesen Patienten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität zu gewährleisten, sind eine frühzeitige Diagnose und eine den Schmerzen adäquat angepasste analgetische Therapie notwendig. Neben der medikamentösen, körperlichen Schmerztherapie sind im Sinne des "total pain Konzepts" auch psychologische, soziale und spirituelle Faktoren zu berücksichtigen.

Für eine suffiziente Behandlung von Tumorschmerzen bedarf es einer strukturierten Schmerzanamnese und klinischen Untersuchung. Vor allem die Schmerzcharakteristik (nozizeptiver, neuropathischer bzw. Mixed Pain), die Schmerzintensität, die genaue Lokalisation, sowie die Dauer der Schmerzen müssen evaluiert und dokumentiert werden. Darüber hinaus ist die Erfassung möglicher Durchbruchschmerzen unbedingt notwendig, da diese neben den Basisschmerzen zu einer zusätzlichen Belastung der Patienten führen. Für die Behandlung von Tumorschmerzen kann die 2018 neu überarbeitete WHO-Leitlinie, die sich nun vor allem an der Symptomatik der Patienten orientiert, herangezogen werden. Die Therapie selbst sollte individuell nach den erhobenen Befunden erfolgen, aber auch den Wünschen und Möglichkeiten der Patienten gerecht werden. Wenn möglich, ist eine orale bzw. transdermale analgetische Therapie zu bevorzugen. Eine parenterale (i.v. bzw. s.c.) Applikation von Schmerzmitteln ist nur in Ausnahmefällen notwendig und sinnvoll. Anzustreben ist eine ausreichende Linderung der Schmerzen mit dem Ziel einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität.

Basisschmerztherapie

Die Basisschmerztherapie kann je nach Stufe der WHO-Leitlinie mit Nichtopioid-Analgetika und/oder in Kombination mit schwachen oder starken Opioiden erfolgen. Die Schmerzintensität ist für die Wahl der Stufe ausschlaggebend. Um einen gleichmäßigen Wirkstoffspiegel zu gewährleisten, ist auf eine regelmäßige Gabe von langwirksamen oralen Analgetika bzw. auf regelmäßige Klebeintervalle der transdermalen Opioiden zu achten. Die Intervalle richten sich nach der Wirkdauer der Präparate.

Einige Schmerzarten sind durch die zusätzliche Gabe von sogenannten Co-Analgetika zu behandeln. Um Neben- und Wechselwirkungen so gering wie möglich zu halten, bedarf es je nach verwendetem Schmerzmittel einer zusätzlichen Gabe von Adjuvantien.

WHO-Stufe I (Nichtopioid-Analgetika, NOPA:) Zu dieser Gruppe gehören neben nichtsteroidalen Antirheumatika auch Paracetamol und Metamizol. Diese sind bei einer geringen Schmerzintensität wirksam, wobei Paracetamol in der Tumorschmerztherapie keinen ausreichenden Effekt aufweist. Bei Verwendung von NOPAs ist auf deren Nebenwirkungen zu achten. NOPAs sollten daher nur bei fehlendem Risikoprofil eingesetzt werden. Insgesamt besitzen alle NOPAs eine Dosisbeschränkung (Einzeldosis, als auch THD) die nicht überschritten werden darf (siehe Tab.).

WHO-Stufe II (schwache Opioiden): Ist mit der Stufe I keine ausreichende Schmerzlinderung zu erreichen, empfiehlt die WHO auf die nächste Stufe zu wechseln bzw. mit dieser zu beginnen. In Österreich sind Tramadol sowie Dihydrocodein verfügbar. Beide Präparate unterliegen einer maximalen Tageshöchstdosis. »





Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften sollte Tramadol bevorzugt werden. Um mögliche Nebenwirkungen gering zu halten und eine gute Compliance zu gewährleisten, haben sich auch lang-retardierte Tramadol-Präparate mit einer 24-Stunden-Wirkung bewährt. Bei unzureichender Wirkung oder nicht tolerabler Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit/Erbrechen) der WHO-Stufe II sollte zügig auf ein Opioid der WHO-Stufe III umgestellt werden.

WHO-Stufe III Opioid: Bisher liegen, in Bezug auf die analgetische Wirkung, keine Hinweise auf Vorteile eines bestimmten Opioids vor. Gängige, in der Tumorschmerztherapie verwendete Opioid, sind in der Tabelle angeführt. Morphin weist aufgrund seiner aktiven Metabolite, vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion, eine hohe Kumulationsgefahr auf. Modernere

WHO-III-Opioid sind hier deutlich sicherer. So zeigten die Wirksubstanzen Hydromorphon, Oxycodon aber auch die transdermalen Systeme mit Fentanyl und Buprenorphin geringere Risiken einer Kumulation und bergen so eine geringeres Risiko von Nebenwirkungen bei Beeinträchtigungen der Nierenfunktion.

Um die notwendige Dosis der Opioid zu ermitteln, wird je nach Wirkung/Verträglichkeit schrittweise auftitriert bis eine für die Patienten ausreichende analgetische Wirkung erreicht ist. Bei den reinen Agonisten besteht pharmakologisch betrachtet keine Dosislimitierung. Dennoch sollte bei Erreichen hoher Dosierungen ev. auf eine paraenterale Applikation umgestellt werden. Bei der Verwendung von transdermale Buprenorphin beträgt die Maximaldosis 140 µg/h, so dass über dieser Dosierung ein Wechsel auf ein anderes Opioid notwendig ist. »

Tab.: Beispiele für Analgetika und Co-Analgetika in der Tumorschmerztherapie

Nichtopioidanalgetika				Opioid für die Basistherapie					
Wirkstoff	Einnahmeintervalle	Einzeldosis	THD	Substanz	Morphinäquivalent*		Initiale Dosis		Tages-Maximaldosis
					oral	i.v.	oral/TTS	i.v. /s.c	
Naproxen	12 Std.	500mg	1.000mg	Tramadol**	0,2	0,1	50–100mg	25–50mg	400mg/d
Dexibuprofen	8–12 Std.	200–400mg	1.200mg	Dihydrocodein**	0,1	–	30–60mg		240 mg/d
Ibuprofen	8–12 Std.	400–800mg	2.400mg	Morphin	1	1	5–10mg	2,5–5mg	k.A.
Diclofenac	8–12 Std.	50–100mg	150mg	Hydromorphon	7,5	5	2–4mg	1–2mg	k.A.
Lornoxicam	12 Std.	4–8mg	16mg	Oxycodon	2		5–10mg		k.A.
Mefenaminsäure	8 Std.	500mg	1.500mg	Fentanyl	100	100	12–25 µg/h		k.A.
Celecoxib	12 Std.	100–200mg	400mg	Buprenorphin**	75–100	75	35µg/h		3,2mg/d bzw. 140 µg/h
Etoricoxib	24 Std.	30–90mg	90mg	Tapentadol	0,3–0,6	–	50mg		500mg/d
Paracetamol	6–8 Std.	500–1.000mg	3.000mg						
Metamizol	6–8 Std.	500–1.000mg	4.000mg						

Co-Analgetika				Opioid für Durchbruchschmerzen			
Substanzen	Startdosis	Wirkdosis empirisch	THD schmerzmed.	short acting opioids (SAO)		rapid onset opioids (ROO)	
				Substanz	Handelsname	Substanz	Handelsname
Anticonvulsiva				Hydromorphon	Hydal®-Kps.	Fentanyl-Buccaltablette (FBT)	Effentora®
Gabapentin	300mg	1.200–2.400mg	3.600mg	Oxycodon	OxyNorm®-Kps. Oxygerolan®-FT	orales transmucosales Fentanyl-Citrat (OTFC)	Actiq®
Pregabalin	25–75mg	150–250mg	600mg	Morphin	Vendal® orale Lösung, Morapid®	intranasaler Fentanyl Spray (INFS)	Instanyl®
Antiepileptica						Fentanyl Buccal-Film	Breakly®
Duloxetin	30mg	60mg	120mg			Fentanyl Sublingualtablette	Vellofent®
Amitripylin	10–25mg	50mg	150mg				

* Das Morphinäquivalent stellt einen empirischen Richtwert dar und kann variieren. Daher wird bei Opioidrotation eine Dosisreduktion um 30–50 % empfohlen

** Substanzen mit Ceilingeffekt



Bei unzureichender analgetischer Wirkung oder inakzeptablen Nebenwirkungen wird eine Opioidrotation empfohlen. Hierzu sollte die Dosis des neuen Opioids um 30–50% des zuvor verwendeten Morphin-Äquivalents reduziert werden und ggf. wieder eine schrittweise Dosisanpassung erfolgen.

Co-Analgetika

Antikonvulsiva: Für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen werden insbesondere *Gabapentin* (max. THD 3.600 mg/d), *Pregabalin* (max. THD 600 mg/d) und selten auch noch *Carbamazepin* (THD 1.200 mg/d) verwendet. Bei all diesen Präparaten wird mit einer geringen Startdosis begonnen und innerhalb von 1–2 Wochen eine schrittweise Anpassung der Dosis nach Verträglichkeit/Wirkung durchgeführt. Bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion muss eine Dosisreduktion erfolgen.

Antidepressiva: Ebenfalls für neuropathische Schmerzen empfohlen werden die Antidepressiva Duloxetin (*SNRI*) und Amitriptylin (*TCA*). Auf Grund der höheren Nebenwirkungen von Amitriptylin ist in vielen Fällen Duloxetin zu bevorzugen. Zu beachten ist bei beiden, dass es in Kombination mit Tramadolpräparaten zum Auftreten eines serotonergen Syndroms kommen kann.

Corticosteroide: Corticosteroide werden bei Kapselspannungsschmerzen von parenchymatösen Organen oder auch Nervenkompressionssyndromen eingesetzt. Die orale oder i.v. Gabe kann bei Kapselspannungsschmerzen mit Dexamethason mit 16 mg/d begonnen und schrittweise auf 2–4 mg/d reduziert werden. Bei Nervenkompressionen empfiehlt sich eine initiale i.v. Dexamethasondosis von 40–100 mg/d gefolgt von einer oralen Gabe mit 16 mg und darauffolgender Dosisreduktion. Je nach Effekt sollte bei längerfristiger Therapie eine möglichst geringe Dosis (2–4 mg Dexamethason/d) angestrebt werden.

Cannabinoide: Für die Cannabinoide THC und Cannabidiol liegen derzeit nur unzureichende Daten vor, die eine ausreichende Wirkung dieser Substanzen in der Tumorschmerztherapie bestätigen. Es gibt daher z.Z. keine Empfehlungen für den Routineeinsatz dieser Substanzen.

Bisphosphonate und Denosumab: Bisphosphonate und Denosumab können bei Schmerzen durch ossäre Metastasen zu einer Schmerzlinderung beitragen.

Adjuvante Therapie

Adjuvantien werden eingesetzt um Nebenwirkungen, die durch die Schmerztherapie bedingt sind, so gering wie möglich zu hal-

ten. Bei Verwendung von NSAR und Corticosteroiden sollte ein Magenschutzpräparat verordnet werden. Zur Prophylaxe/Therapie von opioidinduzierter Übelkeit und Erbrechen werden Antiemetika, Corticosteroide, aber auch Cannabinoide empfohlen.

Da Opioiden bei den meisten Patienten eine opioidinduzierte Obstipation hervorrufen, ist unbedingt auf eine ausreichende und wirksame stuhlregulative Prophylaxe/Therapie zu achten.

Behandlung von Durchbruchschmerzen

Bei ca. 60% der Tumorschmerzpatienten treten trotz relativ stabilem und angemessen behandeltem Grundschmerz spontane oder ereignisabhängige Durchbruchschmerzen auf. Diese Schmerzen müssen auf Grund der Schmerzcharakteristik speziell behandelt werden. Dafür haben sich neben nichtmedikamentösen Maßnahmen (Lageänderungen) vor allem Opioiden bewährt. *Kurzwirksame Opioiden* (SAO) zeigen ihre Wirkung jedoch erst nach 30 min, so dass bei rasch auftretenden Durchbruchschmerzen sogenannte *rapid onset opioiden* (ROO) empfohlen werden, da diese bereits nach 6–10 min wirksam sind. Die effektive analgetische Dosierung ist durch ein Titrationsverfahren zu ermitteln. Retardierte Opioiden sind für die Behandlung von Durchbruchschmerzen generell ungeeignet.

Sonstige Therapieoptionen

Neben medikamentösen Behandlungsstrategien können auch strahlentherapeutische Behandlungen, palliative Chemotherapien, palliative chirurgische Interventionen, interventionelle Schmerzbehandlungen aber auch physikalische Therapien und psychoonkologische Behandlungen zu einer Schmerzlinderung und so zu einer Verbesserung der Lebensqualität von Tumorpatienten beitragen. ☉

Literatur beim Verfasser



Univ.-Prof. Ing. Dr. Andreas Schlager; M.Sc. (ISMed), M.Sc.(PallCare)

Sprechstunde für Schmerzmedizin und Akutschmerzdienst, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
Medizinische Universität Innsbruck

Short facts vom ESMO 2019



Absolute Highlights am ESMO 2019 in Barcelona waren drei Studien mit PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom; aber auch zu anderen Tumoren wurden spannende Daten präsentiert. Im Vordergrund standen u.a. neue Ergebnisse beim Lungen-, Mamma- und Prostatakarzinom.

Hannelore Nöbauer

Von den vielen am ESMO 2019 präsentierten Studien nun eine Auswahl, die keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit erhebt.

Ovarialkarzinom

PRIMA-Studie: Die randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie PRIMA untersuchte die Wirksamkeit des PARP-Inhibitors Niraparib in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Frauen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die mit einer platinhaltigen Erstlinientherapie eine komplette oder partielle Remission erreicht hatten. Der primäre Endpunkt – das progressionsfreie Überleben (PFS) – wurde erreicht. Das PFS war in der Kohorte mit homologer Rekombinationsdefizienz (HRD) doppelt so hoch wie im Placeboarm, nämlich 21,9 Monate gegenüber 10,4 Monaten. (HR 0,43; 95%-KI: 0,31–0,59; $p < 0,0001$).

Auch in der Gesamtpopulation zeigte sich dieser signifikante Vorteil für Niraparib: Das progressionsfreie Überleben wurde von 8,2 auf 13,8 Monate verlängert (HR 0,62; 95%-KI 0,5–0,75; $p < 0,0001$).

González Martín A et al. LBA1

PAOLA-1/ENGOT-ov25: Die randomisierte doppelblinde Phase-3-Studie untersuchte die Effizienz der Erhaltungstherapie mit Bevacizumab plus Olaparib oder plus Placebo nach Ansprechen auf die Chemotherapie bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.

Das progressionsfreie Überleben war in der Gesamtpopulation mit der Kombination Olaparib plus Bevacizumab mit 22,1 Monaten signifikant verlängert im Vergleich zu Placebo plus Bevacizumab mit 16,6 Monaten (HR 0,59; 95%-KI: 0,49–0,72; $p < 0,0001$). Den größten Benefit hatten die Patientinnen mit BRCA-Mutation oder mit einer homologen Rekombinationsdefizienz.

Ray-Coquard I et al. LBA2

VELIA-Studie: In dieser dreiarmligen, placebokontrollierten Phase-3-Studie verbesserte die zusätzliche Gabe von Veliparib zur primären Chemotherapie und in der Erhaltungstherapie in der Gesamtgruppe signifikant das progressionsfreie Überleben.

In der Intention-to-Treat-Population betrug die mittlere PFS 23,5 Monate bei fortgesetzter Veliparib-Gabe gegenüber 17,3 Mona-

ten bei alleiniger Chemotherapie (HR: 0,68; 95% KI: 0,56–0,83; $p < 0,001$). Bei Frauen mit BRCA-Mutationen betrug das mittlere PFS 34,7 Monate in der gesamten Gruppe und 22,0 Monate in der Kontrollgruppe (HR: 0,44; 95% KI: 0,28–0,68; $p < 0,001$). Bei Patientinnen mit HRD lag das PFS bei 31,9 bzw. 20,5 Monaten (HR: 0,57; 95 KI: 0,43–0,76; $p < 0,001$). *Coleman R et al. LBA3*

Bronchialkarzinom

CheckMate 227-Studie: Im Update der CheckMate 227-Studie verbesserte die chemofreie Erstlinientherapie mit Nivolumab und Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) das Gesamtüberleben im Vergleich zur Chemotherapie sowohl bei PD-L1-positiven (>1%) Tumoren (17,1 vs 14,9 Monate, HR 0,79, $p=0,007$), als auch bei PD-L1-negativen Tumoren (17,2 vs 12,2 Monate, HR 0,62). Bei moderater PD-L1-Expression (1–49%) fand sich hingegen kein Vorteil. *Peters S et al. LBA4*

FLAURA-Studie: Osimertinib verbesserte in der finalen Analyse der FLAURA-Studie in der Erstlinie das mediane OS im Vergleich zu Erlotinib/Gefitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Mutationen signifikant um etwa 7 Monate (38,6 vs. 31,8 Monate; HR 0,799; $p=0,0462$). *Ramalingam SS et al. LBA5*

Die IMpower-110-Studie zeigte in der Erstlinie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC mit hoher PD-L1-Expression die Überlegenheit einer Atezolizumab-Monotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie, (OS 20,2 vs. 13,1 Monate, HR 0,595; 95%-KI: 0,390–0,890; $p=0,0106$). *Spigel DR et al. LBA78*

Mammakarzinom

Die **MONARCH-2-Studie** zeigte eine Überlegenheit von Abemaciclib/Fulvestrant gegenüber Fulvestrant-Monotherapie hinsichtlich OS beim HR-positiven HER2-negativen fortgeschrittenen endokrin-resistenten Brustkrebs bei prä-, peri- und postmenopausalen Frauen (OS 46,7 vs. 37,3 Monate; HR 0,757; 95%-KI 0,606–0,945; $p=0,0137$). *Sledge GW et al. LBA6* »



MONALEESA 3 konnte zeigen, dass Ribociclib zusätzlich zu Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom das mediane Gesamtüberleben (OS) gegenüber endokriner Therapie alleine in der Erst- oder Zweitlinie verbessern kann (OS nicht erreicht vs. 40 Monate; HR 0,724; 95%-KI 0,568–0,924; $p=0,00455$). *Slamon DJ et al. LBA7*

KEYNOTE-522-Studie: Auch beim triple-negativen Mammakarzinom gibt es positive Ergebnisse zur Immuntherapie: Daten aus der KEYNOTE-522-Studie zeigen, dass Pembrolizumab zusätzlich zur neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie beim frühen triple-negativen Mammakarzinom die Chance auf eine pathologische Komplettremission erhöht (51,2 vs. 64,8%; $p=0,00055$). Auch PD-L1-negative Patientinnen profitierten. *Schmid P et al. LBA8*

Prostatakarzinom

In der **PROfound-Studie** verzögerte Olaparib den Krankheitsprogress bei stark vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und fehlerhaften DNA-Reparaturmechanismen im Vergleich zu einer Hor-

montherapie mit Enzalutamid oder Abirateron um etwa vier Monate. Frühe Daten zeigen auch eine Verlängerung des OS um über drei Monate. *Hussain M et al. LBA12*

Urothelkarzinom

IMvigor130-Studie: Die in der Presidential Session III präsentierte IMvigor130-Studie zeigte, dass die Erstlinientherapie mit Atezolizumab und Chemotherapie einer alleinigen Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom überlegen ist (PFS 8,2 vs. 6,3 Monate; HR 0,82; $p=0,007$), die OS-Daten sind noch unreif, eine klinische Signifikanz zugunsten der Kombinationstherapie zeichnet sich ab.

Grande E et al. LBA14

Melanom

IMMUNED-Studie: Auch zum Melanom wurden interessante Daten vorgestellt, etwa die IMMUNED-Studie: Die Kombination Ipilimumab/Nivolumab ist der Nivolumab-Monotherapie im adjuvanten Setting bei Patienten mit Melanomen im Stadium IV ohne Evidence of Disease überlegen. *Schadendorf D et al. LBA67* 