

S

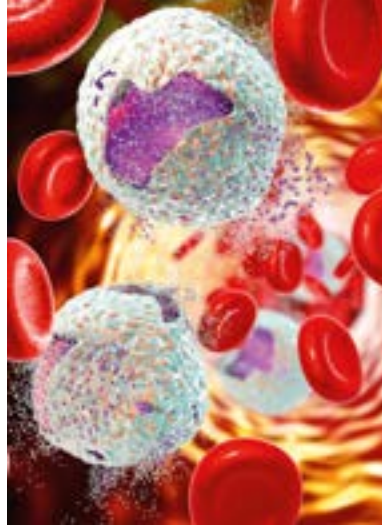
Spezial

Österreichische
Ärztezeitung

ONKOLOGIE

Mammakarzinom

Durch Früherkennung und verbesserte adjuvante Behandlungsoptionen ist es gelungen, die Prognose von Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium zu verbessern. Bei metastasierter luminaler und HER2-positiver Erkrankung konnte eine Chronifizierung erzielt werden, rezent waren auch erstmals Fortschritte bei TNBC zu verzeichnen. *Seite 24*



AML & CML

AML erfordert intensive Therapien, einschließlich möglicher Stammzelltransplantationen, während die Behandlung der CML seit über zwei Jahrzehnten auf Tyrosinkinase-Inhibitoren basiert. Für beide Erkrankungen gibt es vielversprechende neue Medikamente und Therapien. *Seite 11*

Nierenzellkarzinom

Die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat dank der Einführung innovativer Immuntherapien, leistungsstärkerer Tyrosinkinasehemmer und weiterer neuer Wirkstoffgruppen signifikante Fortschritte gemacht. *Seite 29*



Inhalt

Editorial Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser	5	Prostatakarzinom	34
Chronisch lymphatische Leukämie	6	Neues Timing	
Neue Wege in der Behandlung		Therapieupdate MCL	38
AML und CML	11	Aktualisierte Leitlinien	
Neuigkeiten in der Therapie		NSCLC	46
Multiples Myelom	16	Zahlreiche neue Optionen	
Herausforderungen bei der Therapie		Highlights in der Onkologie 2023	49
Akute lymphatische Leukämie	21	Sekundäre Immundefekte	50
Therapie-News		Ursache & Behandlung	
Mammakarzinom	24	Palliativmedizin	53
Neuigkeiten in der medikamentösen Therapie		In der Onkologie	
Nierenzellkarzinom	29	Supportivmedizin	57
Therapie-Update		Nebenwirkungen bekämpfen	
Kolorektalkarzinom	32		
Neuigkeiten 2023			

Impressum: Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 32.980 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe** // **Wissenschaftliche Leitung:** Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser // **Projektorganisation:** Dr. Sophie Fessl // **Verkaufsleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Irene Danter (Artdirektion), Nicole Neiger, Ing. Eva-Christine Lichtensteiner // Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © Coverfoto: © SPL, picturedesk.com/Maurizio De Angelis // **Mit freundlicher Unterstützung von:** AbbVie, Accord, Amgen, Astra Zeneca, Beigene, BVAEB, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, HCC, KRKA, NÖ Werbung, Pfizer, Servier und Takeda. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 65 bis 67 oder den jeweiligen Inseraten. **Allgemeine Hinweise:** Für den Inhalt der Artikel zeichnet der jeweilige Autor verantwortlich, die Meinung des Autors/der Autoren muss nicht der Meinung der Projektleitung oder des Verlagshaus der Ärzte als Verleger entsprechen. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen

EDITORIAL

Onkologie- wohin geht die Reise?

In Österreich erkranken jährlich ca. 40.000 Menschen an Krebs, bei ca. 10.000 führt eine Krebserkrankung jährlich zum Tod. Maligne Diagnosen sind somit nach wie vor eine häufige und bedrohliche Situation, welche auch für die Betroffenen und ihre Angehörigen eine große emotionale Belastung darstellen. Vor diesem Hintergrund ist es umso erfreulicher, dass rezente Hochrechnungen signifikante Reduktionen der Krebssterblichkeit vorher-sagen (Malvezzi et al, Annals of Oncology 2023). Es werden anhaltend sinkende Todesraten in Zusammenhang mit Lungenkrebs, kolorektalen Karzinomen, Brustkrebs, Prostatakarzinomen, Leukämien, Magenkarzinomen und Blasenkarzinomen und eine insgesamt 35%ige Reduktion der Krebsmortalität bis zum Jahr 2035 im EU-Raum prognostiziert.

Diese sehr erfreulichen Trends sind wohl auf mehrere Ursachen zurückzuführen und können durch teilweise verbesserte Kontrolle von Risikofaktoren (Übergewicht und Fettleibigkeit, Alkoholkonsum, Infektionen), verbesserte Angebote des Screenings und der Früherkennung und Weiterentwicklungen in Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen erklärt werden. Tatsächlich befindet sich der Fachbereich der interdisziplinären Onkologie und Hämatologie in einer anhaltenden (Hoch-)Phase der Innovation und Weiterentwicklung in allen Facetten und in all seinen Teilbereichen. Basierend auf technologischen und grundlagenwissenschaftlichen Fortschritten entwickeln sich die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in der Pathologie, Radiologie, Nuklearmedizin, Chirurgie, Strahlentherapie, internistischen Onkologie und Hämatologie, und allen Organfächern rasant weiter.

In der aktuellen Spezialausgabe der Österreichischen Ärztezeitung geben österreichische Expertinnen und Experten einen Überblick über den aktuellen Stand in ausgewählten Teilaspekten der Onkologie dar und zeigen die wesentlichsten Entwicklungsfelder auf. Ich wünsche Ihnen eine informative und spannende Lektüre.



Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser
*Klinische Abteilung für Onkologie,
Medizinische Universität Wien*

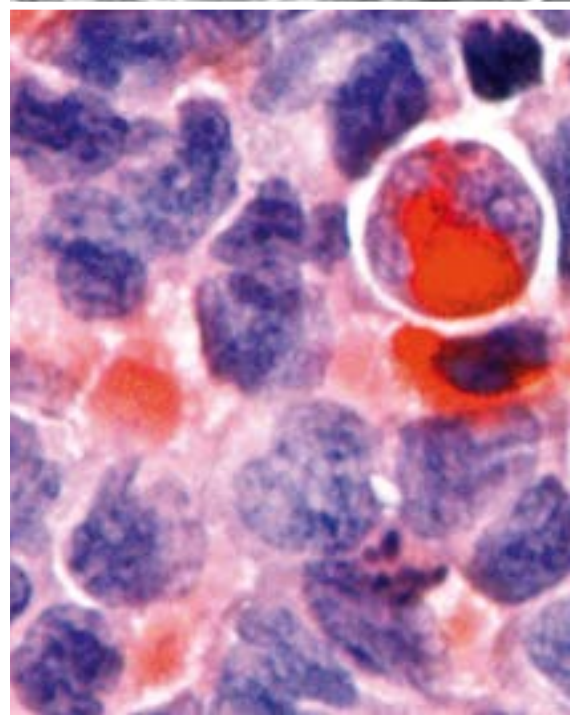
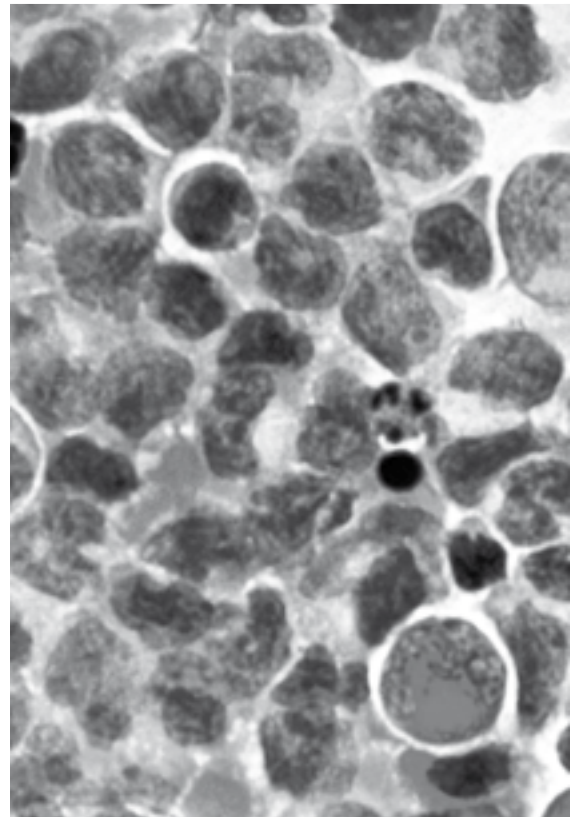
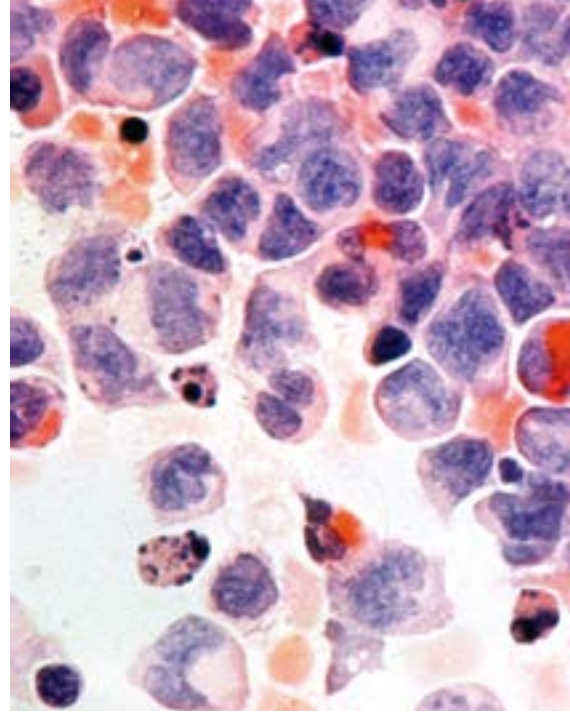
Chronisch lymphatische Leukämie

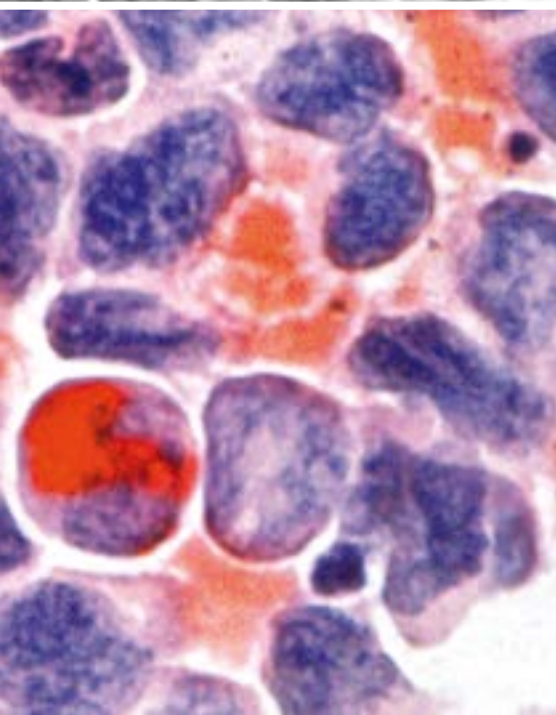
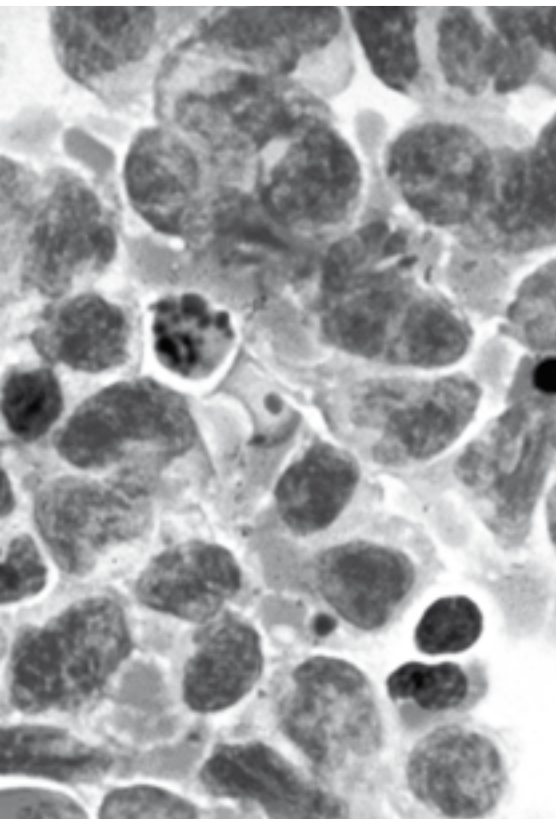
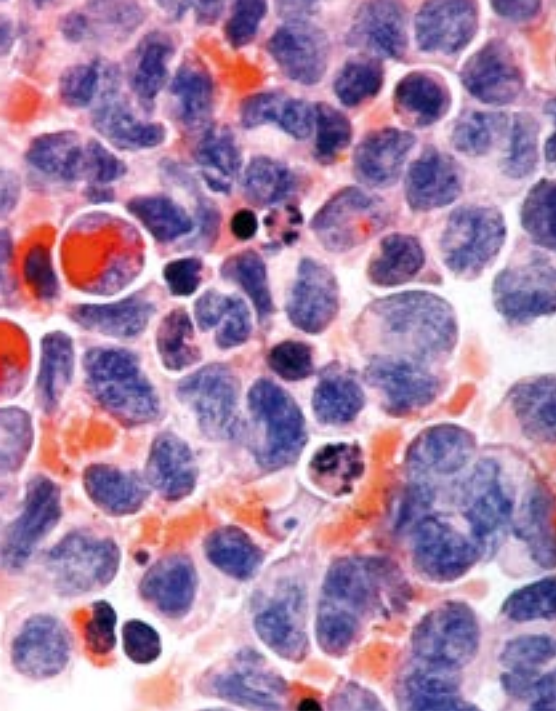
NEUE WEGE IN DER BEHANDLUNG

Die Entwicklung zahlreicher neuer Substanzklassen für die Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie erlaubt eine differenzierte und individualisierte Auswahl der Erstlinien und Rezidivtherapie, die nicht nur krankheitsspezifische Charakteristika berücksichtigt, sondern auch patientenbezogene Attribute und Anliegen umfasst.

Frühzeitiger Therapieeinsatz

Durch den Gebrauch der zielgerichteten neuen Substanzen stellt sich naturgemäß die Frage, ob durch einen frühzeitigen Einsatz eine Verbesserung der Situation für bis dato nicht therapiebedürftige Patienten erreicht werden kann. Im Rahmen der CLL12 Studie untersuchte Petra Langerbeins, ob Hochrisiko CLL Patienten (definiert anhand des GCLLSG Scores, der sowohl laborchemische, patientenspezifische und vor allem zytogenetische Parameter enthält) von einer frühzeitigen Therapieeinleitung mit Ibrutinib profitieren.¹ Eingeschlossen wurden mehr als 500 therapienaive CLL Patienten im Stadium Binet A, 152 wurden aufgrund ihres Niedrigrisiko Profils in die Kontrollgruppe (Beobachtung) zugewiesen. Patienten, die ein hohes Progressionsrisiko aufwiesen, erhielten 1:1 randomisiert Ibrutinib oder Placebo. Erwartungsgemäß offenbarte sich im Ibrutinib-Arm ein deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben (nicht erreicht vs. 14 Monate), Ereignis-freies Überleben (nicht erreicht vs. 51,6 Monate) und eine verlängerte TTNT (nicht erreicht vs. 68,5 Monate). Auch wenig überraschend wurden mehr Blutungsereignisse, kardiale Nebenwirkungen und Diarrhoen





unter Ibrutinib berichtet. Ein Todesfall (Subdural-Hämatom) wurde als therapieabhängig gewertet. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 69 Monaten ergab sich kein Überlebensvorteil durch einen frühzeitigen Behandlungsbeginn. Diese Resultate bestätigen den derzeitigen Standard einer „watch&wait“ Strategie bei asymptomatischen Patienten, unabhängig von genetischen Risikofaktoren.

Für Patienten, die laut iwCLL Kriterien einer spezifischen Therapie bedürfen, stehen unterschiedliche Therapieansätze zur Auswahl. Einerseits die zeitlich begrenzte Kombinationstherapie von Venetoclax mit einem CD20-Inhibitor oder mit Ibrutinib, andererseits eine perorale Dauertherapie mit einem Bruton'schen Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKI), bevorzugt der zweiten Generation. Die individuelle Auswahl obliegt dem behandelnden Hämatologen, der anhand des individuellen Komorbiditätsprofils, etwaiger Adhärenzaspekte, logistischen Überlegungen und vor allem der Patientenpräferenz das finale Therapiekonzept festlegen soll.

Argumente für den Einsatz einer limitierten Therapie sind eine verminderte Toxizität durch begrenzten Medikamenteneinsatz und eine geringere Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung mit konsekutiver Möglichkeit einer Wiederbehandlung. Die Kombination von Venetoclax und dem CD20-Antikörper Obinutuzumab begründet sich auf den mittlerweile lang beobachteten Verläufen der CLL14 und CLL13 Studie.^{2,3} Ältere, komorbide Patienten erhielten im Rahmen der CLL14 für jeweils 12 Zyklen Venetoclax oder Chlorambucil, plus jeweils 6x Obinutuzumab. Die 6-Jahres PFS-Daten, sprich alle Patienten hatten die Therapie bereits 5 Jahre abgeschlossen, belegen für 53% der Patienten im experimentellen Arm vs. 22% im Kontrollarm weiterhin ein progressionsfreies Überleben.⁴ Es profitierten sämtliche Subgruppen (inklusive TP53 Mutation, del17p, unmutierter IGHV-Status, komplexer Karyotyp) von Venetoclax, wengleich auch hier die besten Ergebnisse für Patienten mit mutiertem IGHV-Status erreicht wurden. Der Unterschied im Gesamtüberleben schrammte in der letzten Analyse an der Grenze der Signifikanz ($p=0.052$, HR 0,69 KI=0.48-1.01).

Des Weiteren profitieren auch jüngere, fittere Patienten von der Venetoclax-Kombinationstherapie, hochrangig publiziert von Barbara Eichhorst mit der CLL13 oder GAIA Studie im NEJM3. Hier wird endgültig das Ende der Chemoimmuntherapie (CIT) besiegelt, die schon seit Jahren keine Rolle im Therapiealgorithmus mehr spielt. Durch den Einsatz von CIT als Kontrollarm, waren del17p/TP53-mutierte Patienten ausgeschlossen. Mehr als 900 Patienten erhielten in vier Therapiearmen entweder CIT oder ein Venetoclax-basiertes Regime (Ven+Obi, Ven+Rituximab, Ven+Obi+Ibrutinib). Das 3-Jahres PFS war mit Ven-Obi (87,7%) oder Ven+Obi+Ibrutinib (90,5%) signifikant überlegen gegen CIT (75,5%; $p<0.001$ und $p<0.001$). Ven+Rituximab konnte nicht überzeugen (80,8% $p=0.18$). Eine erhöhte Rate an Grad 3 und 4 Infektionen mit CIT und der Dreierkombination favorisiert ebenfalls den Einsatz der Zweifachkombination Ven+Obi.

Für die noch nicht breit genützte Kombination von Ibrutinib und Venetoclax plädieren gleich mehrere Studien mit ähnlichem Konzept⁵⁻¹⁰: Ibrutinib als Einleitung um das Risiko eines Tumorlysesyndroms (TLS) zu minimieren, gefolgt von 12-24 Zyklen Kombinationstherapie und groß-

teils einer MRD-geleiteten Erhaltung. Nitin Jain publizierte bereits 2019 ausgezeichnete Ansprechraten (88% komplette Remission und 61% MRD negative Remission) für ältere und Hochrisiko-Patienten, erreicht schon nach 12 Zyklen Kombinationstherapie.⁵ Die CAPTIVATE-Studie, die einerseits die fixed-duration Gabe, als auch die MRD-geführte Therapie untersucht, kann ebenfalls mit vielversprechenden Ansprechraten und dem Vorteil einer rein peroralen Therapie punkten.^{6,7} Die Ibrutinib Einleitungsphase führte zu einer deutlichen Reduktion des Tumorlyse-Risikos: Vor Therapiebeginn wiesen 21% (24% in der MRD Kohorte) der Patienten ein hohes Risiko für ein TLS auf, nach 3 Monaten Ibrutinib lediglich 1% (2% in der MRD Kohorte). Damit sank auch die Rate an notwendigen Hospitalisierungen von 40% (47%) auf 18% (18%). Neben den bereits zu Beginn ausgezeichneten Ansprechraten (ORR 96% mit >50% CR) zeigte sich auch im weiteren Follow-up (36-Monate off-treatment) ansprechende CR Raten von weiterhin 44% mit 21% MRD-Negativität.⁸ Patienten mit Hochrisiko-Genetik konnten immerhin noch auf eine 30% CR Rate verweisen.

Einzeltherapie mit BTKIs

Doch nicht nur in der Kombination, auch als Einzeltherapie sind Bruton'sche Tyrosinkinase-Hemmer essentieller Bestandteil der CLL-Therapie. Durch den nun bereits langdauernden Einsatz von Ibrutinib, die damit gewonnene Erfahrung und auch die Langzeitdaten, nicht nur in Studien, sondern auch real-world, zeigen sich Langzeittoxizitäten von Ibrutinib, die den Einsatz in gewissen Bereichen in Frage stellen. Die 8-Jahres Daten der RESONATE-Studie zei-

gen zwar einen anhaltenden Benefit und 42% der Patienten waren weiterhin auf Ibrutinib-Therapie, die Warnhinweise hinsichtlich off-target Effekten insbesondere im kardialen Bereich mehrten sich jedoch.¹¹ So zeigte sich bei 562 Patienten ein signifikanter Anstieg der Inzidenz und des Schweregrades arterieller Hypertension mit konsekutiv erhöhtem Risiko kardialer Ereignisse.¹²

Als adäquate Nachfolger steht allerdings bereits die nächste Generation von BTKIs parat. Sowohl Acalabrutinib, als auch Zanubrutinib bewiesen in der Erstlinie ihre Effizienz.^{13,14} Acalabrutinib, mono oder in Kombination mit Obinutuzumab, konnte im Vergleich zu Chlorambucil-Obinutuzumab mit 87% (mono) bzw. 93% 2-Jahres-PFS überzeugen (vs. 47% für Obi-Clb).¹³ Auch ein follow-up nach median 47 Monaten bestätigte die Ergebnisse: 70% der Patienten standen noch unter Therapie mit dem BTKIs, ein nicht unerheblicher Anteil der Obi-Clb Kohorte hatte das mögliche cross-over genutzt und das 4-Jahres PFS blieb mit 78% (mono) und 87% (Kombination) bemerkenswert.¹⁵ Auch für die Hochrisiko-Patienten (del17p/TP53 Mutation) bleiben die Ergebnisse mit 75% 4-Jahres PFS ansprechend. Kardiale Nebenwirkungen manifestierten sich selten, überhaupt war die Abbruchrate trotz langer Therapiedauer eher gering.

Seine Effizienz gegenüber Chemoimmuntherapie, in diesem Fall Bendamustin-Rituximab (BR), zeigte auch Zanubrutinib.¹³ Das 2-Jahres PFS war hier mit 86% vs. 70%, in einem am EHA präsentierten Update auch das 42-Monats-PFS mit 82% vs. 50%, deutlich überlegen der CIT16. Gesondert wurden hier Patienten mit del17p/TP53 Mutation analy-

Referenzen

- ¹Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, Cramer P, Fürstenau M, Al-Sawaf O, von Tresckow J, Fink AM, Kreuzer KA, Vehling-Kaiser U, Tausch E, Müller L, Eckart MJ, Schlag R, Freier W, Gaska T, Balsler C, Reiser M, Stauch M, Wendtner CM, Fischer K, Stilgenbauer S, Eichhorst B, Hallek M. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2022 Jan 13;139(2):177-187. doi: 10.1182/blood.2021010845. ²Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Du K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236. doi: 10.1056/NEJMoa1815281. ³Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, Robrecht S, Gregor M, Juliusson G, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, da Cunha-Bang C, Schneider C, Poulsen CB, Illmer T, Schöttker B, Nösslinger T, Janssens A, Christiansen I, Baumann M, Frederiksen H, van der Klift M, Jäger U, Leys MBL, Hoogendoorn M, Lotfi K, Hebart H, Gaska T, Koene H, Enggaard L, Goede J, Regelink JC, Widmer A, Simon F, De Silva N, Fink AM, Bahlo J, Fischer K, Wendtner CM, Kreuzer KA, Ritgen M, Brüggemann M, Tausch E, Levin MD, van Oers M, Geisler C, Stilgenbauer S, Hallek M; GCLLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 May 11;388(19):1739-1754. doi: 10.1056/NEJMoa2213093. ⁴Othman Al Sawaf et al. Venetoclax Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6 year results of the randomized CLL14 study. EHA 2023 oral presentation. Abstract S145. ⁵Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, Takahashi K, Estrov Z, Fowler N, Kadia T, Konopleva M, Alvarado Y, Yilmaz M, DiNardo C, Bose P, Ohanian M, Pemmaraju N, Jabbour E, Sasaki K, Kanagal-Shamanna R, Patel K, Jorgensen J, Garg N, Wang X, Sondermann K, Cruz N, Wei C, Ayala A, Plunkett W, Kantarjian H, Gandhi V, Wierda W. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019 May 30;380(22):2095-2103. doi: 10.1056/NEJMoa1900574. ⁶Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, Barr PM, Tedeschi A, Trentin L, Bannerji R, Jackson S, Kuss BJ, Moreno C, Szafer-Glusman E, Russell K, Zhou C, Ninomoto J, Dean JP, Wierda WG, Ghia P. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022 Jun 2;139(22):3278-3289. doi: 10.1182/blood.2021014488. ⁷Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, Tedeschi A, Badoux XC, Kuss BJ, Jackson S, Moreno C, Jacobs R, Pagel JM, Flinn I, Pak Y, Zhou C, Szafer-Glusman E, Ninomoto J, Dean JP, James DF, Ghia P, Tam CS. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 1;39(34):3853-3865. doi: 10.1200/JCO.21.00807. ⁸Paolo Ghia et al. Fixed-Duration Ibrutinib + Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: 4-Year Follow-Up From the FD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study. ICML 2023 oral presentation, AbbVie scientific Symposium. ⁹Munir T, Moreno C, Owen C, Follows G, Benjamini O, Janssens A, Levin MD, Osterberg A, Robak T, Simkovic M, Stevens D, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, Qi K, Qi Q, Parisi L, Srinivasan S, Schuier N, Baeten K, Howes A, Caces DB, Niemann CU, Kater AP. Impact of Minimal Residual Disease on Progression-Free Survival Outcomes After Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax Versus Chlorambucil-Obinutuzumab in the GLOW Study. *J Clin Oncol*. 2023 Jul 20;41(21):3689-3699. doi: 10.1200/JCO.22.02283. ¹¹Kater AP, Levin MD, Dubois J, Kersting S, Engg-

siert, doch auch hier ist das 42-Monats-PFS von 79% beachtenswert. Auch hier zeigten sich die Nebenwirkungen im tolerablen Bereich.

Rezidivtherapie

Im Bereich der Rezidivtherapien rückt nun mehr und mehr die Art der Erstlinie in den Vordergrund. Bei längerem Ansprechen auf eine begrenzte Erstlinientherapie sollte definitiv eine Wiederbehandlung bei initial guter Verträglichkeit erwogen werden. Alternativ demonstrierten hier die Zweitgenerations-BTKIs ihre Überlegenheit gegenüber Ibrutinib im direkten Vergleich: Sowohl Acalabrutinib, als auch Zanubrutinib konnten eine relative Risikoreduktion (insbesondere im kardialen Bereich), als auch eine Nicht-unterlegenheit (Acalabrutinib HR 1.00, 95%KI: 0.79-1.27) bzw. Überlegenheit (Zanubrutinib HR 0.65, 95%KI: 0.49-0.68) bzgl. PFS zeigen.^{17,18}

Nach Einsatz eines BTKIs in der Erstlinie bietet sich ein Therapiewechsel auf Ven-Rituximab (Ven-R) an: Die finale Analyse der im klinischen Alltag bereits etablierten MURANO Studie zeigt auch im 7-Jahres follow-up die Überlegenheit von Ven-R gegenüber BR. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der 2018 begonnen Substudie präsentiert, die ein Retreatment (Ven-R nach Ven-R) bzw. cross-over (Ven-R nach BR) untersucht. Neben einem deutlich überlegenen medianen PFS von 54,7 vs. 17,0 Monaten, weist die Venetoclax-basierte Therapie beeindruckende 63 Monate (vs. 24 Monaten) im Median bis zur nächsten Therapielinie auf. Mehr als ein Drittel der beobachteten Patienten bedurfte

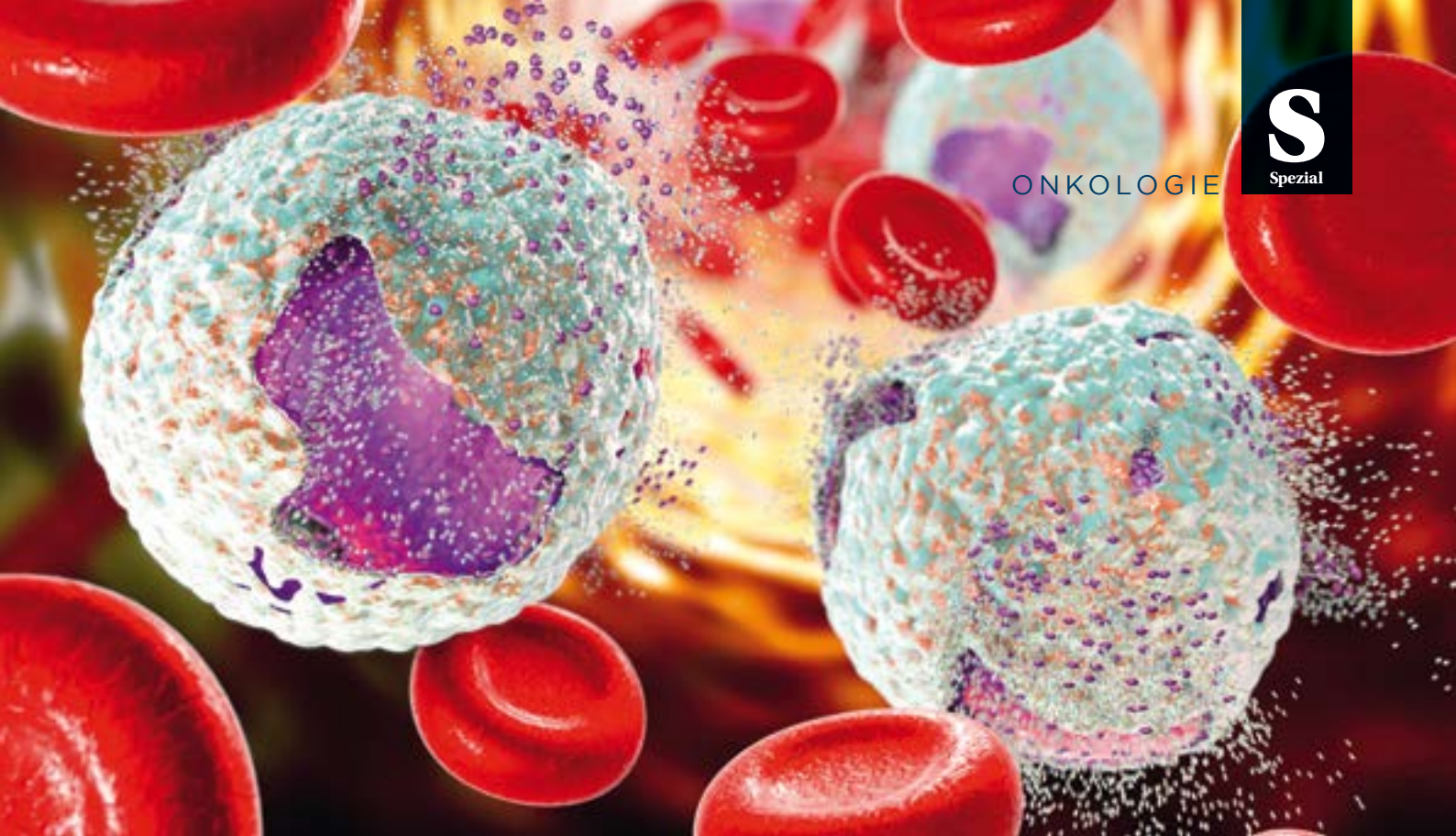
bis dato keiner weiteren Therapie. Erneut wurde auch der Stellenwert der minimalen Resterkrankung (MRD) hervorgehoben: nicht nachweisbare MRD bei Therapieende ist ein eindeutiger Prädiktor für langes PFS (53 vs. 18 Monate). Mit 28 Monaten beachtenswert ist auch der mediane Zeitraum zwischen MRD-Konversion und klinischer Progression. Die aufgrund der guten Daten nur wenigen Patienten (n=34) in der Retreatment-Studie zeigten trotz Vorliegen von Hochrisikomerkmale eine ORR von 72% mit Erreichen einer MRD-Negativität in Einzelfällen.

Neben den gut etablierten Therapien kommt auch die Innovation in der CLL nicht zu kurz: mit Pirtobrutinib steht ein nicht-kovalenter BTKI kurz vor der Zulassung, der auch bei Wirkverlust der herkömmlichen BTKIs aufgrund spezifischer Resistenzentwicklungen aktiv ist. Eine weitere Entwicklung stellen sogenannte protein-degrader dar, die sich zwar noch in frühen Phase I/II Studien befinden, aber einen vielversprechenden Therapieansatz durch einen kompletten BTK-Abbau aufweisen. Zusätzlich drängen weitere bcl2-Inhibitoren auf den Markt und auch hinsichtlich CAR-T-Zell-Therapie ist in der CLL das letzte Wort noch nicht gesprochen.

So bleibt die Entwicklung auch in den kommenden Jahren spannend und die Erstellung rezent gültiger Guidelines eine stete Herausforderung. <

Priv. Doz. Dr. Katharina Prochazka
Klinische Abteilung für Hämatologie,
Medizinische Universität Graz

aard L, Veldhuis GJ, Mous R, Mellink CHM, van der Kevie-Kersemaekers AF, Dobber JA, Poulsen CB, Frederiksen H, Janssens A, Schjødt I, Dompeling EC, Ranti J, Brieghel C, Mattsson M, Bellido M, Tran HTT, Nasserinejad K, Niemann CU. Minimal residual disease-guided stop and start of venetoclax plus ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (HOVON141/VISION): primary analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial *Lancet Oncol.* 2022 Jun;23(6):818-828. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00220-0. ¹²Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, Hillmen P, Coutre SE, Dearden C, Grosicki S, McCarthy H, Li JY, Offner F, Moreno C, Zhou C, Hsu E, Szoke A, Kipps TJ, Ghia P. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2022 Jun 14;6(11):3440-3450. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434. ¹³Dickerson T, Wiczter T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, Guha A, Rogers KA, Bhat S, Byrd JC, Woyach JA, Awan F, Addison D. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood.* 2019 Nov 28;134(22):1919-1928. doi: 10.1182/blood.2019000840. ¹⁴Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Salles G, Wierda WG, Izumi R, Munugalavada V, Patel P, Wang MH, Wong S, Byrd JC. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2. ¹⁵Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, Šimković M, Shadman M, Österborg A, Laurenti L, Walker P, Opat S, Chan H, Ciepluch H, Greil R, Tani M, Trnjeny M, Brander DM, Flinn IW, Grosicki S, Verner E, Tedeschi A, Li J, Tian T, Zhou L, Marimpietri C, Paik JC, Cohen A, Huang J, Robak T, Hillmen P. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1031-1043. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5. ¹⁶Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Ferrant E, Wierda WG, Munugalavada V, Yu T, Wang MH, Byrd JC. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2022 Apr;36(4):1171-1175. doi: 10.1038/s41375-021-01485-x. ¹⁷Tala Munir et al. Zanubrutinib (Zanu) vs Bendamustine + Rituximab (BR) in Patients (Pts) With Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): Extended Follow-Up of the SEQUOIA Study. EHA 2023. Poster presentation P639. ¹⁸Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. Acabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Nov 1;39(31):3441-3452. doi: 10.1200/JCO.21.01210. ¹⁹Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kazmierczak M, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Zhou K, Šimković M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Ferrajoli A, Ganly PS, Weinkove R, Grosicki S, Mital A, Robak T, Osterborg A, Yimer HA, Salmi T, Wang MD, Fu L, Li J, Wu K, Cohen A, Shadman M. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023 Jan 26;388(4):319-332. doi: 10.1056/NEJMoa2211582. ²⁰Arnon Kater et al. Final 7-year follow-up and retreatment substudy analysis of MURANO: Venetoclax-Rituximab (VENR) treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). EHA 2023 oral presentation, Abstract S201.



AML und CML

NEUIGKEITEN IN DER THERAPIE

AML erfordert intensive Therapien, einschließlich möglicher Stammzelltransplantationen, während die Behandlung der CML seit über zwei Jahrzehnten auf Tyrosinkinase-Inhibitoren basiert. Für beide Erkrankungen gibt es vielversprechende neue Medikamente und Therapien.

Die akute myeloische Leukämie (AML) und die chronisch myeloische Leukämie (CML) sind insgesamt seltene maligne hämatologische Erkrankungen, welche vermehrt im Alter auftreten und unbehandelt tödlich enden. Während bei der AML nach wie vor ausschließlich intensive Therapien sowie in vielen Fällen die allogene Stammzelltransplantation einen langfristigen Erfolg versprechen, basiert die Therapie der CML seit über zwei Dekaden auf gegen BCR-ABL gerichtete Tyrosinkinase-Inhibitoren. Hinsichtlich der beiden doch sehr unterschiedlich zu managenden Erkrankungen kann von neu zugelassenen Medikamenten und vielversprechenden Neuentwicklungen berichtet werden.

Akute myeloische Leukämie

Optimierung der kurativen Erstlinientherapie

Der konventionelle kurative therapeutische Ansatz in der AML basiert auf einer intensiven Chemotherapie, in den meisten Fällen nach dem 3+7 Schema, welches aus einer Kombination aus Cytarabin und Daunorubicin besteht. In vielen Fällen ist bei entsprechendem (molekularem) Risikoprofil eine allogene Stammzelltransplantation für einen langfristigen Erhalt der Remission notwendig. In jungen, fitten AML-Patienten kann die Chemotherapie seit einigen Jahren durch zielgerichtete Therapien ergänzt und somit optimiert werden. So profitieren Patienten mit FLT3-Muta- →

tion (welche quer durch alle Altersgruppen in ca 20% aller AML-Fälle vorgefunden werden kann) vom Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Midostaurin, welcher parallel zur Chemotherapie sowie als Erhaltungstherapie eingesetzt wird und das 4-Jahres Gesamtüberleben von 44% auf 51% steigert.

Ist eine Oberflächen-Expression von CD33 auf den AML Blasten nachweisbar, wie es mehrheitlich der Fall ist, kann auch dies als therapeutisches Target genutzt werden. Durch die Zugabe des Antikörpers Gemtuzumab Ozogamycin zu 3+7 kann das ereignisfreie Überleben signifikant verbessert werden, wobei dieser positive Effekt in AML-Patienten mit günstigem molekularem Risikoprofil besonders ausgeprägt ist. Alternativ zum 3+7 Schema steht mit CPX-351 – einer liposomalen Daunorubicin/Cytarabin-Formulierung – eine Therapieoption zur Verfügung, welche insbesondere in (älteren) AML-Patienten mit sekundärer oder therapieassoziiierter Erkrankung aufgrund ihrer guten Wirksamkeit und ihres verhältnismäßig günstigen Nebenwirkungsprofil vielversprechende Langzeitergebnisse in Hinblick auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu 3+7 verspricht.

Wird eine komplette Remission (CR) erreicht, sollte im Anschluss an alle genannten intensiven Induktionstherapien intensive Konsolidierungstherapien durchgeführt und bei entsprechendem Risikoprofil eine allogene Stammzelltransplantation angedacht werden. Ist nach Erreichen einer CR eine weitere Gabe intensiver Therapie nicht durchführbar, kann das Outcome durch eine Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidine verbessert werden. Dieses Therapiekonzept erscheint insbesondere in nicht transplantablen Patienten und nach schwerwiegenden Komplikationen im Rahmen der intensiven Therapien sinnvoll.

Neue therapeutische Optionen

Der gewachsenen Anzahl intensiver Therapieoptionen, welche vermehrt personalisiert gestaltet werden können, ist gemein, dass sie nur Patienten in guter Grundverfassung angeboten werden können. In alten, komorbiden Patienten überwiegen die Risiken einer intensiven Therapie oftmals dem Nutzen, zumal in jener Patientenkohorte auch die Wahrscheinlichkeit steigt, ungünstige prognostische Marker vorzufinden. Für jene AML-Patienten stehen seit kurzer Zeit weniger intensive und daher besser verträgliche Therapien zur Verfügung.

Mit einer Kombination aus Azacitidine und dem BCL2-Inhibitor Venetoclax (VenAza) kann in über 65 Prozent aller nicht-Chemotherapie geeigneten Patienten eine CR oder CR mit unvollständiger Regeneration des Blutbilds (CRi) erzielt werden. Der Vorteil im Gesamtüberleben liegt – Verglichen zur Monotherapie mit Azacitidine – bei 24,7 versus 14,8 Monaten. Diese Therapie, welche bis zum Progress der Grunderkrankung fortgeführt wird, ist somit als nicht-

kurativ zu werten, allerdings kann bei entsprechender Besserung des Allgemeinzustandes des Patienten nach Erreichen einer CR/CRi eine allogene Stammzelltransplantation erfolgen. Erwähnt sei, dass Venetoclax alternativ auch mit Decitabine oder niedrig dosiertem Cytarabin kombiniert werden kann.

Seit Kurzem ist für AML Patienten, welche nicht für eine intensive Chemotherapie qualifizieren und eine IDH1-Mutation, wie sie in ca. 10 Prozent aller AMLs vorgefunden wird, aufweisen, auch die Kombination von Azacitidine mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib zugelassen. Ähnlich wie das VenAza Schema führt auch diese Kombination im Großteil aller Patienten zu einer CR/CRi, welche jedoch nicht langanhaltend ist (durchschnittliches Gesamtüberleben: 24 Monate) und somit nicht als kurativ gewertet werden kann. Auch die Kombination aus niedrig dosiertem Cytarabin und dem Hedgehog-Inhibitor Glasdegib, welche zu einem durchschnittlichen Gesamtüberleben von 8,3 Monaten führt, ist für die Therapie nicht fitter AML Patienten zugelassen.

Neue klinische Studien stellen neue der weniger intensiven Therapien – allen voran VenAza – in Aussicht. Rezent konnte gezeigt werden, dass der anti-CD47-Antikörper Magrolimab in Kombination mit VenAza in nicht-Chemotherapie fitten Patienten zu einer CR/CRi Rate von 86 Prozent führt. Bemerkenswert hierbei ist, dass auch in Patienten mit TP53 Mutation – welche insgesamt mit jeglicher bisher zugelassenen Therapie mit einem bescheidenen Outcome assoziiert ist – eine CR/CRi Rate von 63 Prozent erzielt werden kann. In einer weiteren Phase I/II Studie konnte rezent gezeigt werden, dass eine dreier-Kombination bestehend aus Gilteritinib, Azacitidine und Venetoclax in nicht Chemotherapie-fitten Patienten mit FLT3-mutierter AML zu exzellenten Ansprechraten führt. Derartige Kombinationsschemata könnten künftig in die Therapie der AML impliziert werden.

Rezidiv-Therapien

Im Falle eines AML-Rezidivs stehen die oben diskutierten intensiven und mittel-intensiven Therapien zum erneuten Erreichen einer CR zur Verfügung. Zudem können Reserve-Chemotherapeutika sowie (im Falle einer FLT3 Mutation) der FLT3-Inhibitor Gilteritinib zum Einsatz kommen. Die nahezu einzige kurative Option im Rezidiv stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. Hier scheint die Herangehensweise im Wandel zu sein: die kürzlich vorgestellten Ergebnisse des ASAP-trials legen nahe, dass in Transplant-Kandidaten mit rezidivierten oder refraktären AML (R/R AML) eine wait&watch Strategie bzw. eine Kontrolle der Erkrankung, etwa mit niedrig dosiertem Cytarabin oder Hydroxyurea, einem Versuch, mittels weiterer intensiver Therapien eine CR zu erreichen, nicht unterlegen ist. Mit Spannung wird die originale Publikation des ASAP-trial

erwartet, welche eine finale Beurteilung der daraus hervorgehenden klinischen Implikationen ermöglichen wird. Weiters wurden zuletzt mehrere Konzepte für die Therapie der R/R AML vorgestellt. Hervorzuheben ist hierbei Revumenib (SNDX-5613), ein epigenetischer Regulator, welcher in AML-Patienten mit KMT2A Rearrangement oder NPM1 Mutation (welche insgesamt ca. 1/3 aller AML Patienten darstellen) selbst nach mehreren Therapielinien zu einer Gesamt-Ansprechrates von 53 Prozent führt.

Chronisch myeloische Leukämie

Im Unterschied zur AML läuft die CML seit Etablierung der gegen BCR-ABL gerichtete TKI in einem deutlich ruhigeren Fahrwasser: durch eine dauerhafte Therapie mit Imatinib oder seinen Nachfolgepräparaten Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib, welche für die Erstlinien-Therapie der CML zugelassen sind, kann in der Mehrheit aller Patienten eine tiefe molekulare Remission und eine Normalisierung der Lebenserwartung erzielt werden. Im Fall von TKI-Resistenzen, welche in ca. der Hälfte aller Fälle auf BCR-ABL Mutationen zurückgeführt werden können, können Präparate der zweiten und dritten Generation, wie Ponatinib, welches die meisten Mutationen abdeckt, zum Einsatz kommen.

Rezente wurde 2022 mit Asciminib ein weiterer TKI für die resistente CML zugelassen. Asciminib belegt als einziger zugelassener TKI die Myristat-bindende Tasche von ABL und bewirkt dadurch eine allosterische Hemmung der Tyrosinkinase. Dies impliziert, dass Asciminib auch bei Mutationen, welche zu Resistenzen gegen alle anderen TKI führen, wirksam ist. Festzuhalten ist insgesamt, dass Patienten, welche

Resistenzen gegen einen oder mehrere TKI entwickeln, eine klinische Herausforderung darstellen, da ein Progress zur Blastenphase und somit eine deutliche Verschlechterung der Prognose zu befürchten ist. In diesen Fällen muss eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.

Am anderen Ende des Spektrums – bei jener Mehrheit an CML Patienten, welche optimal auf TKI-Therapie angesprochen haben - wurde zuletzt, auch im Lichte der potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen der TKI, die Frage nach Absetzbarkeit und Therapie-freier Remission vordringlich. Bereits im Rahmen der STIM-Studie konnte 2010 gezeigt werden, dass 38 Prozent aller CML Patienten, welche nach Erreichen einer tiefen molekularen Remission Imatinib absetzten, langfristig keinen molekularen oder hämatologischen Rückfall erlitten. In verschiedenen weiteren Studien, welche auch TKI der zweiten Generation umfassten, konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. So zeigte eine Metaanalyse von 15 Studien mit insgesamt mehr als 500 Patienten eine therapiefreie, persistierende Remission in 51 Prozent aller Fälle. Eine tiefe molekulare Remission, welche über mehrere Jahre gehalten wurde, ist hierbei eine Voraussetzung für ein erfolgreiches Absetzen. Nach dem Absetzen sind weiterhin engmaschige molekulare Kontrollen notwendig. Im Falle eines Verlustes des tiefen molekularen Ansprechens kann durch einen zeitgerechten erneuten Start der TKI-Therapie wiederum ein tiefer Response herbeigeführt werden. Guidelines für das Absetzen von TKI, welche eben diese Erkenntnisse berücksichtigen, wurden vom European LeukemiaNet 2020 publiziert. <

*Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Karoline Gleixner
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Medizinische Universität Wien*

Wir **Sterntaler** feiern! 25 Jahre Sterntalerhof.

In 25 Jahren haben wir am Sterntalerhof über 2.000 teils schwer kranke Kinder begleitet – in über 1.000 Familienwochen.

Das verdanken wir **Sterntalern** wie Ihnen.
Ihre Spende kommt an!



Sterntalerhof

HOSPIZ FÜR KINDER UND FAMILIEN

Multiples Myelom

HERAUSFORDERUNGEN BEI DER THERAPIE 2024

Das Multiple Myelom bleibt trotz Fortschritten in der Behandlung nach wie vor unheilbar. Aktuelle Herausforderungen umfassen die Therapiefolge, sowie das Nebenwirkungsmanagement bei T-Zell rekrutierenden Therapien.

Das multiple Myelom (MM) ist eine heterogene Erkrankung, die durch die Proliferation klonaler Plasmazellen gekennzeichnet ist. Der symptomatischen Erkrankung geht häufig eine monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) voraus, die keine Beschwerden verursacht und meist zufällig entdeckt wird. Die Diagnose eines behandlungsbedürftigen MM erfordert ein oder mehrere sogenannte Myelom-definierende Ereignisse (MDE). Dazu gehören die CRAB-Kriterien, die Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Osteolysen beinhalten, sowie drei definierte Biomarker: $\geq 60\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark, Ratio der freien Leichtketten ≥ 100 und mehr als eine fokale Läsion im MRT.¹ Zur Prognoseabschätzung wird der R-ISS (Revised International Staging System) herangezogen, bei dem neben Laborparametern auch zytogenetische Merkmale einfließen.² 2022 wurde eine zweite Revision (R2-ISS) veröffentlicht, in der nun zusätzlich berücksichtigt wird, wenn mehrere Hochrisikomerkmale zugleich vorhanden sind, was in einer deutlich schlechteren Prognose resultiert.³

Trotz bemerkenswerter Fortschritte bei der Behandlung des MM mit Neuzulassung von mehr als zehn Medikamenten in den letzten zehn Jahren bleibt die Erkrankung nach wie vor unheilbar. Abbildung 1 gibt einen Überblick der Therapieevolution des MM. Die Säulen der MM-Therapie sind immunmodulierende Substanzen (IMiDs), Proteasom-inhibitoren (PIs) und anti-CD38 monoklonale Antikörper (CD38 Ak), die in unterschiedlichen Kombinationen in den vorderen Therapielinien zum Einsatz kommen. Auch die Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan gefolgt von der autologen Stammzelltransplantation in erster Therapielinie hat weiterhin einen fixen Stellenwert.⁴

Problematisch ist vor allem die Behandlung jener Patienten, die auf diese Substanzklassen refraktär sind (sog. Triple-refraktäre Patienten) oder genetische bzw. klinische

Hochrisikomerkmale wie etwa extramedulläre Manifestationen aufweisen. Hier werden neue, innovative Behandlungskonzepte benötigt, um die Prognose dieser schwer zu behandelnden Patientenpopulationen zu verbessern. Diverse Substanzen mit neuem Wirkmechanismus werden derzeit in klinischen Studien untersucht. Besonders erfolgversprechend sind T-Zell rekrutierende Therapien, die entweder über externe genetische T-Zell-Manipulation im Fall der CAR-T Zellen oder über in vivo T-Zell Aktivierung bei bispezifischen Antikörpern (BsAk) wirken. In den letzten beiden Jahren wurden zwei CAR-T Zell-Produkte und zwei bispezifische Antikörper zur Behandlung des rezidivierten/refraktären MM nach zumindest drei vorherigen Therapien von der EMA zugelassen. Neben diesen neuen Wirkmechanismen werden mit BCMA und GPRC5D auch neue Targets angegriffen. Sowohl die Wirkweise dieser Substanzen über das T-Zell System als auch verschiedene Target-spezifische Nebenwirkungen und nicht zuletzt die richtige Patientenselektion und Sequenzierung dieser Medikamente stellen uns aktuell vor neue Herausforderungen in der klinischen Praxis und dominieren die Diskussion über innovative Therapiekonzepte beim MM.

CAR-T-Zellen und bispezifische Antikörper beim multiplen Myelom

2021 wurde mit Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel) das erste CAR-T-Zell Konstrukt für die Therapie des multiplen Myeloms zugelassen, 2022 folgte Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-cel). Das Ziel-Antigen beider CAR-T Zell Konstrukte ist BCMA, ein Transmembran-Glykoprotein der TNF-Rezeptor-Superfamilie, das auf der Oberfläche normaler und maligner Plasmazellen und reifer B-Zellen exprimiert wird. BCMA spielt eine entscheidende Rolle für das Überleben maligner Plasmazellen durch die Regulierung der Reifung, Differenzierung und Aktivierung von Überlebens- und Proliferationswegen und stellt somit ein ideales Ziel für die Behandlung des multiplen Myeloms dar.⁵ In den beiden

Zulassungsstudien KarMMA⁶ und CARTITUDE-1⁷ konnten bei schwer vorbehandelten MM-Patienten beeindruckende Ansprechraten erreicht werden. Im letzten Follow-up der CARTITUDE-1 Studie lag das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten bei bislang in dieser Konstellation nie dagewesenen 34.9 Monaten bei einer Population mit im Schnitt sechs vorangegangenen Therapielinien.⁸ Mit dem derzeitigen Therapiestandard ist bei einer solchen Patientenpopulation mit einem medianen PFS von weniger als sechs Monaten und einem Gesamtüberleben von etwa 12 Monaten zu rechnen.⁹

Die Verabreichung einer CAR-T Zell-Therapie ist aktuell in Österreich wenigen spezialisierten Zentren vorbehalten, was eine enge Zusammenarbeit mit zuweisenden Zentren und entsprechend frühzeitige Kontaktaufnahme zur Therapieplanung erfordert. Zunächst müssen T-Zellen des Patienten gewonnen werden, die nachfolgend gentechnisch manipuliert und mit dem chimären T-Zell-Rezeptor ausgestattet werden. Nach einer derzeit ca. vier- bis sechswöchigen Produktionsdauer kann das fertige Produkt dann dem Patienten nach Gabe einer lymphodepletierenden Chemotherapie infundiert werden. Bislang war beim multiplen Myelom eine CAR-T Zell-Therapie in Österreich nur im Rahmen von Studien möglich, mit der kommerziellen Verfügbarkeit beider zugelassenen Produkte wird 2024 gerechnet.

Weitere wichtige Vertreter der T-Zell rekrutierenden Therapien sind die bispezifischen Antikörper. Hier wurden bislang zwei Produkte mit unterschiedlichen Targets zugelassen, Teclistamab (BCMA x CD3) und Talquetamab (GPC5D x CD3).^{10,11} Durch die unkomplizierte Verfügbarkeit ohne Notwendigkeit einer T-Zell-Sammlung sind die BsAk einer breiteren Patientenmasse zugänglich und können in Österreich bereits eingesetzt werden. Nachteil im Vergleich zu

den einmalig infundierten CAR-T Zellen ist die erforderliche regelmäßige Verabreichung in wöchentlichem oder zweiwöchentlichem Intervall.

Nebenwirkungsprofil und -management

Mit der Einführung T-Zell rekrutierender Therapien sind wir auch mit einem speziellen Nebenwirkungsprofil konfrontiert, das besondere Aufmerksamkeit erfordert. Nach CAR-T Zell Verabreichung bzw. T-Zell Aktivierung zu Beginn einer Therapie mit einem BsAk kommt es regelmäßig zu einem Zytokinsturm, bezeichnet als Cytokine Release Syndrome (CRS). Je nach Schweregrad reicht die Symptomatik von unkompliziertem Fieber bis zu schwerer Kreislaufinsuffizienz mit Notwendigkeit zur medikamentösen Kreislaufunterstützung und mechanischen Beatmung. Daher ist bei beiden Therapieformen zu Beginn ein längerer Krankenhausaufenthalt notwendig. Je nach Schweregrad kommen zur Behandlung des CRS Tocilizumab (ein Interleukin-6 Ak) und Dexamethason zum Einsatz. Zumeist klingt das CRS nach einigen Tagen ohne Residuen ab.

Eine weitere spezielle und bisweilen auch problematischere Nebenwirkung ist die Neurotoxizität, die meist mit leichter Desorientiertheit und verändertem Schriftbild beginnt und bei schwerem Verlauf mit ausgeprägten neurologischen Störungen inkl. Status epilepticus, komatösen Zustandsbildern und generalisiertem Hirnödem einhergehen kann. Diese meist in den ersten Tagen nach Therapie auftretende Neurotoxizität wird als ICANS bezeichnet (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), ist ähnlich wie das CRS meist selbstlimitierend und hinterlässt keine bleibenden Schäden. Beim ICANS basiert die Therapie vorrangig auf einer Gabe von Dexamethason sowie einer Anfallsprophylaxe.¹² →

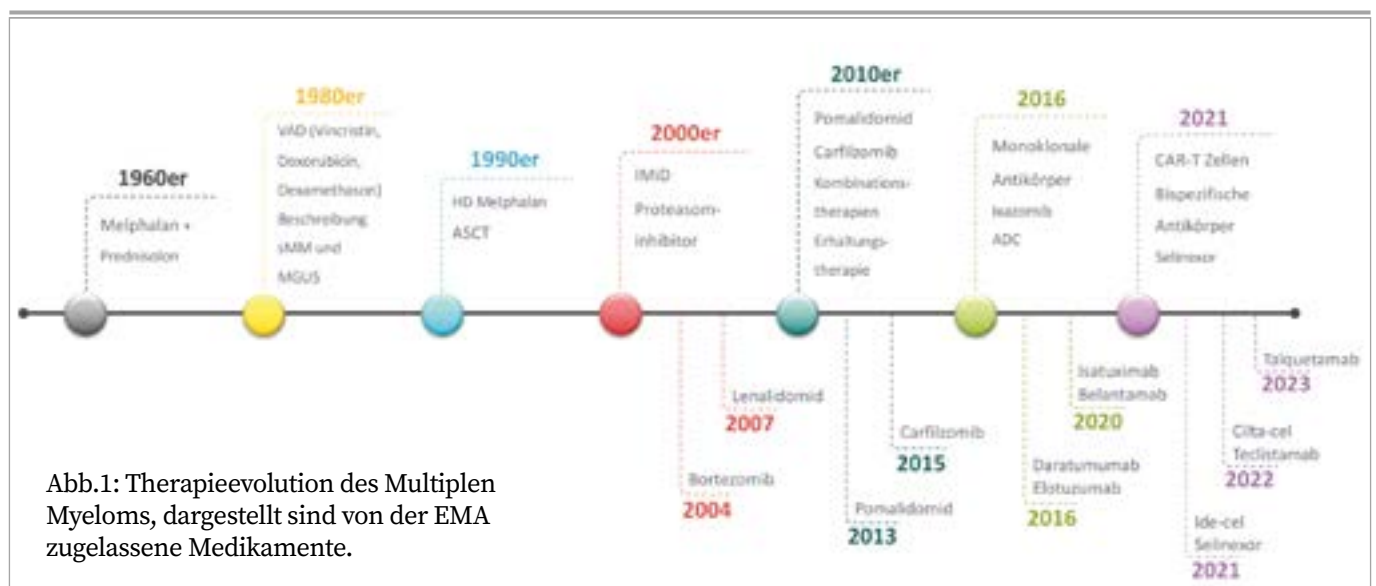
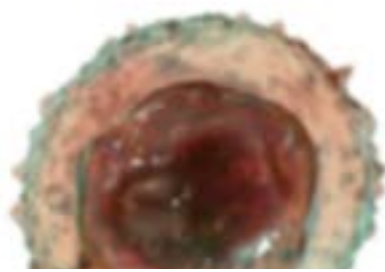


Abb.1: Therapieevolution des Multiplen Myeloms, dargestellt sind von der EMA zugelassene Medikamente.



Speziell nach Cilta-cel Gabe werden bei einem kleinen Teil der Patienten später im Verlauf auch andere Neurotoxizitäten beobachtet, die nicht immer reversibel sind und protrahierte Verläufe zeigen können. Dazu zählen Parkinson-artige Syndrome, Hirnnervenausfälle und Polyneuropathien.¹³ Bei allen neurologischen Symptomen nach bzw. während einer T-Zell rekrutierenden Therapie ist eine möglichst rasche Vorstellung am behandelnden Zentrum, neurologische Begutachtung und Therapieeinleitung von großer Bedeutung.

Ein weiterer problematischer Nebeneffekt dieser Medikamente, insbesondere unter längerer Therapie mit BsAk, ist eine ausgeprägte Infektneigung, die zumindest teilweise auf der Target-bedingten kompletten Plasmazell- und teilweisen B-Zell-Aplasie beruht und eine schwere Hypogammaglobulinämie verursacht. Infektprophylaxen gegen Herpesviren und Pneumocystis jirovecii sowie eine regelmäßige Immunglobulin-Substitution sind ebenso wichtig wie breite Diagnostik und rasche und suffiziente Therapie bei Infektzeichen. Im Falle einer gegen GPRC5D gerichteten Therapie ist zusätzlich mit Haut- und Schleimhautnebenwirkungen vom Exanthem über Dysgeusie bis zu Nageldystrophie zu rechnen, da dieses Target physiologischerweise auch in Haut und Schleimhautzellen exprimiert wird.

Sequenzierung von MM Therapien

Durch die mittlerweile große Vielfalt zugelassener Medikamente zur Behandlung des MM konnte die Prognose der Patienten erheblich verbessert werden. Unzählige Studien haben in den letzten Jahren verschiedenste Therapiekombinationen untersucht, mit immer besseren Ergebnissen.

Die Schwierigkeit in der klinischen Praxis besteht darin, für den individuellen Patienten die in der jeweiligen Situation beste Kombination von Medikamenten zu wählen und dabei auch alle Begleitfaktoren und möglichen Nebenwirkungen entsprechend zu berücksichtigen.

Mit den beschriebenen T-Zell rekrutierenden Therapien gewinnt die richtige Sequenz unterschiedlicher Medikamente im Verlauf der Erkrankung zusätzlich an Bedeutung. So muss etwa vor einer T-Zell-Sammlung zur Herstellung von CAR-T Zellen berücksichtigt werden, möglichst keine Therapie zu verabreichen, die die T-Zell Funktion beeinträchtigt. Immer mehr Daten zeigen, dass sich der Einsatz eines BsAk vor einer CAR-T Zell Therapie negativ auf die Wirksamkeit der CAR-T Zellen auswirkt, aufgrund einer Ermüdung der T-Zellen durch ständige Aktivierung und in manchen Fällen auch durch Downregulation oder Mutations-bedingten Verlust des Targets.^{14,15} Demgegenüber scheinen BsAk nach einer CAR-T Zell Therapie ähnlich gut zu funktionieren wie davor.¹⁶

Die aktuelle Herausforderung ist also die richtige Therapieauswahl zum richtigen Zeitpunkt unter Berücksichtigung vorangegangener und folgender Therapielinien. Die Guidelines geben hier nur grobe Anhaltspunkte, weshalb eine detaillierte Beschäftigung mit der Erkrankung und den therapeutischen Möglichkeiten vor allem jenseits der ersten beiden Therapielinien immer mehr an Bedeutung gewinnt. ←

OÄ Dr. Irene Strassl

Interne 1 - Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und medizinische Onkologie, Ordensklinikum Linz

Referenzen

- ¹Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol* 2019; 37 Suppl 1(Suppl 1): 62-5. ²Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(26): 2863-9. ³D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2022; 40(29): 3406-18. ⁴Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2021; 32(3): 309-22. ⁵Strassl I, Schreder M, Steiner N, et al. The Agony of Choice-Where to Place the Wave of BCMA-Targeted Therapies in the Multiple Myeloma Treatment Puzzle in 2022 and Beyond. *Cancers* 2021; 13(18). ⁶Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* 2021; 384(8): 705-16. ⁷Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet (London, England)* 2021. ⁸Martin TG, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(16_suppl): 8009-. ⁹Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2022; 36(5): 1371-6. ¹⁰Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet (London, England)* 2021; 398(10301): 665-74. ¹¹Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* 2022; 387(24): 2232-44. ¹²Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2022; 33(3): 259-75. ¹³Cohen AD, Parekh S, Santomaso BD, et al. Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies. *Blood cancer journal* 2022; 12(2): 32. ¹⁴Ferreri CJ, Hildebrandt MAT, Hashmi H, et al. Real-world experience of patients with multiple myeloma receiving ide-cel after a prior BCMA-targeted therapy. *Blood cancer journal* 2023; 13(1): 117. ¹⁵Cohen AD, Mateos MV, Cohen YC, et al. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood* 2023; 141(3): 219-30. ¹⁶Holstein SA, Grant SJ, Wildes TM. Chimeric Antigen Receptor T-Cell and Bispecific Antibody Therapy in Multiple Myeloma: Moving Into the Future. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2023; 41(27): 4416-29.

Akute lymphatische Leukämie

THERAPIE-NEWS

Wie sich die Therapie der ALL in den letzten Jahren veränderte und welche neuen Therapie-konzepte im Raum stehen, beleuchtet OÄ Dr. Sigrid Machherndl-Spandl, Leiterin des Hämatonkologischen Zentrums des Ordensklinikums Linz, im Gespräch mit Sophie Fessl.

Wie sieht die Therapielandschaft bei ALL derzeit aus? Bei der ALL verändert sich am meisten in Bezug auf die Therapie mit monoklonalen und bispezifischen Antikörpern. Für die rezidierte/refraktäre ALL ist seit 2017 das Anti-CD22-Antikörper-Wirkstoffkonjugat Inotuzumab und mit Blinatumomab seit 2018 ein bispezifischer Antikörper, der sich gegen CD3 und CD19 richtet, zugelassen. In randomisierten Phase 3-Studien zeigte sich für beide Substanzen ein deutlicher Überlebensvorteil beim Einsatz im Frührezidiv im Vergleich zur konventionellen Rezidiv-Chemotherapie. Die Substanzen werden immer mehr auch bei Spätrezidiven eingesetzt, um eine neuerliche Chemotherapie zu vermeiden. Blinatumomab ist außerdem bei molekularer Resterkrankung in der Ersterkrankung sowie bei molekularem Rezidiv zugelassen. Hier wird es auch bei nicht Erreichen eines optimalen Ansprechens unter Chemotherapie als Überbrückung zur Stammzelltransplantation eingesetzt, um Patienten möglichst in molekularer Remission zu transplantieren.

Was ist der Fokus neuer Studien? In Studien wird der Einsatz dieser Substan-



© Ordensklinikum Linz

Durch die Verfeinerung der Diagnostik rückt auch zunehmend die MRD-Diagnostik in den Vordergrund.

zen in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie geprüft, um Ansprechraten zu vertiefen bzw. auch um Patienten durch eine tiefere Remission, wenn möglich ohne eine allogene Transplantation auf Dauer zu heilen. Die Golden-Gate-Studie etwa untersucht die abwechselnde Gabe von Blinatumomab mit Chemotherapie im Vergleich zur Standard-Chemotherapie bei älteren Erwachsenen bzw. bei Patienten mit Komorbiditäten. Ziel dieser Studie, die auch an österreichischen Zentren läuft, ist es,

chemotherapeutische Substanzen und somit Toxizitäten einsparen zu können, andererseits ein tieferes und längeres Ansprechen zu erreichen. Die Hypothese dieser neuen Ansätze ist, dass man mit einer intensivierten Erstlinientherapie den Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen die Transplantation ersparen könnte. Eine bereits am ASH 2022 präsentierte amerikanische Phase 3 Studie verglich Chemotherapie mit bzw. ohne Blinatumomab in der Erstlinientherapie und zeigte ein verbessertes krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben für die Kombinationstherapie. Zuerst war die Immuntherapie nur im refraktären bzw. rezidiven Setting zugelassen, jetzt soll sie in die Erstlinie einfließen. Möglicherweise erfolgt die Zulassung bereits auf Basis der US Phase 3 Studie, zudem werden die Ergebnisse der Golden Gate Studie relevant sein.

Werden auch neue Substanzen erprobt? Neue bispezifische, trispezifische und tetraspezifische T-Zell-einschaltende Immuntherapien befinden sich in Erprobung bei der B-ALL. Auch bei der BCR::ABL positiven ALL werden neue Substanzen in der Erstlinientherapie untersucht, etwa die Kombination von 2. Generations-Tyrosinkinase- →

Inhibitoren mit Immuntherapie (Inotuzumab oder Blinatumomab). Hier gibt es Daten aus Phase-2-Studien, dass das Ansprechen ausgezeichnet und die Kombination gut verträglich ist. Eine weitere Substanz, die bei verschiedenen Subgruppen der ALL in Studien untersucht wird, ist Venetoclax, ein bei AML und CLL zugelassener BCL-2-Inhibitor. In frühen Studien hat Venetoclax auch bei ALL Wirkung gezeigt – sowohl bei B-ALL als auch T-ALL, hier besonders bei Nachweis einer NOTCH1 Mutation.

Gibt es Neuigkeiten bei T-ALL? Bei T-ALL ist das Langzeitüberleben weiterhin deutlich schlechter als bei B-ALL, denn hier gibt es bisher keine einsetzbaren Immuntherapien – außer Venetoclax und Daratumumab, welche in frühen Studien untersucht werden. Studien der GMALL-Gruppe und des MD Anderson Cancer Centers zeigten, dass durch Zugabe der bisher für das Rezidiv zugelassenen Chemotherapie-Substanz Nelarabine in der Erstlinientherapie das Ansprechen bei T-ALL verbessert werden kann.

Wie sieht es mit der CAR-T-Zelltherapie bei der ALL aus? Für rezidierte/refraktäre ALL sind zwei CAR-T-Zell-Produkte verfügbar: Tisagenlecleucel für Kinder und junge Erwachsene bis inkl. 25 Jahren sowie Brexucabtagen-Autoleucel bei Erwachsenen über 25 Jahren. Hier ist immer noch Teil der Diskussion, in welchem Setting bzw. welcher Sequenz die CAR-T-Zelltherapie am besten eingesetzt wird. Sie stellt auf jeden Fall eine Option dar bei Rezidiv oder Refraktärität unter Chemotherapie und nachdem zumindest eine der immuntherapeutischen Substanzen (Blinatumomab oder Inotuzumab) zur Anwendung gekom-

men sind. Voraussetzung ist, dass CD19 auf den ALL-Blasten weiterhin nachweisbar ist. Auch bei refraktärer ALL werden mit CAR-T-Zelltherapie gute Ansprechraten erreicht, wobei allerdings etwas mehr als die Hälfte der Patienten im Verlauf rezidivieren. CAR-T-Zelltherapie könnte daher als mögliche Überbrückung zu einer folgenden allogenen Transplantation dienen für jene Patienten, die für eine allogene SZT geeignet sind (bis zu einem biologischen Altern von 70 Jahren). Für einen Teil der Patienten kann jedoch auch die CAR-T Zell-Therapie ohne nachfolgende Therapie kurativ sein.

In welchen Linien wird CAR-T-Zelltherapie derzeit eingesetzt? Derzeit wird CAR-T-Zelltherapie in späteren Linien (ab der 3. Linie) eingesetzt, um Patienten eine weitere Chance zur Ausheilung bzw. Remission zu bieten. Es wird geprüft, ob CAR-T-Zellen in früheren Therapielinien eingesetzt werden können. Allerdings gibt es in früheren Linien gute Therapiemöglichkeiten mit weniger toxischen Immuntherapien. Gerade bei jüngeren Patienten bis 70 Jahren, die intensivtherapierbar sind, bestehen zahlreiche Therapiemöglichkeiten inklusive Stammzell-Transplantation. Auch im höheren Alter sind Immuntherapien gut durchführbar, während bei CAR-T-Zelltherapie ein hohes Nebenwirkungsrisiko besteht.

Gibt es Neuigkeiten in den Subgruppen der ALL? Bei der Philadelphia-positiven ALL gibt es Neuigkeiten. Früher wurde klassischerweise Imatinib in Kombination mit Chemotherapie als Erstlinientherapie eingesetzt. Hier werden 2. Generations-Tyrosinkinasehemmer untersucht (Dasatinib, Ponatinib), die

potenter sind als Imatinib und mit denen ein höheres Ansprechen erreicht wird, zudem wird die begleitende Chemotherapie an Intensität deutlich reduziert. Der Anti-CD38-Antikörper Daratumumab, der beim Myelom zugelassen ist, hat in Zellkulturen und Phase-1-Studien, sowohl bei B-ALL als auch bei T-ALL Wirkung gezeigt und könnte im rezidierten Setting eine Option darstellen, wie auch Venetoclax. Auch bei den Philadelphia-like ALLs gibt es Neuigkeiten. Hier wurde eine Untergruppe mit JAK-Mutation identifiziert, die von der zusätzlichen Gabe des JAK-Inhibitors Ruxolitinib profitieren kann.

Wie wirkt sich die verbesserte Diagnostik auf die Therapie aus? Durch die erweiterte Diagnostik mit SNP-Arrays und NGS hat sich in den letzten Jahren unser Wissen um mögliche Targets einer zielgerichteten Therapie erweitert. Durch die Verfeinerung der Diagnostik rückt auch zunehmend die MRD-Diagnostik (measurable residual disease-Diagnostik) in den Vordergrund, sodass sich auch die Therapieentscheidungen verändern. Wenn möglich sollte ein molekularer Patientenspezifischer MRD Marker durch Analyse der Immunglobulin- oder T-Zell-Rezeptor-Klonalität bei Diagnosestellung etabliert werden. Die Wertigkeit des MRD-Ansprechens nach Induktions- und Konsolidierungstherapie nimmt zu, sodass möglicherweise auch anhand des MRD Verlaufes – unabhängig von der ursprünglichen Risikostratifizierung – über die Notwendigkeit einer konsolidierenden allogenen Stammzell-Transplantation entschieden werden kann. Auch hier werden laufende Studien und Real-world Auswertungen zusätzliche Erkenntnisse bringen. <

Durch Früherkennung und verbesserte adjuvante Behandlungsoptionen ist es gelungen, die Prognose von Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium zu verbessern. Bei metastasierter luminaler und HER2-positiver Erkrankung konnte eine Chronifizierung erzielt werden, rezente waren auch erstmals Fortschritte bei TNBC zu verzeichnen.

Mammakarzinom

NEUIGKEITEN IN DER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE

Brustkrebs ist heute die häufigste maligne Erkrankung weltweit, was die herausragende gesellschaftliche und medizinische Bedeutung erklärt.¹ Durch die Implementierung von Früherkennungsprogrammen und verbesserte systemische Behandlungsmöglichkeiten ist es gelungen, trotz hoher Inzidenz die Mortalität graduell zu reduzieren. In der westlichen Welt werden rund 95% aller Mammakarzinome im Frühstadium diagnostiziert, wenn die Erkrankung auf Brust und gegebenenfalls lokale Lymphknoten beschränkt ist. In dieser Situation gelingt es, durch Operation, gegebenenfalls Radiotherapie sowie die unterschiedlichen systemischen Behandlungsmöglichkeiten bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen eine dauerhafte Heilung zu erreichen. Doch auch in der metastasierten Situation konnte durch neue Behandlungsmöglichkeiten eine deutliche Verbesserung der Prognose erzielt werden, wobei in dieser Situation das Therapieziel in der Chronifizierung der Erkrankung bei erhaltener Lebensqualität besteht. Der vorliegende Artikel bietet einen Überblick über aktuelle Behandlungsoptionen auf dem Gebiet der systemischen Brustkrebstherapie.

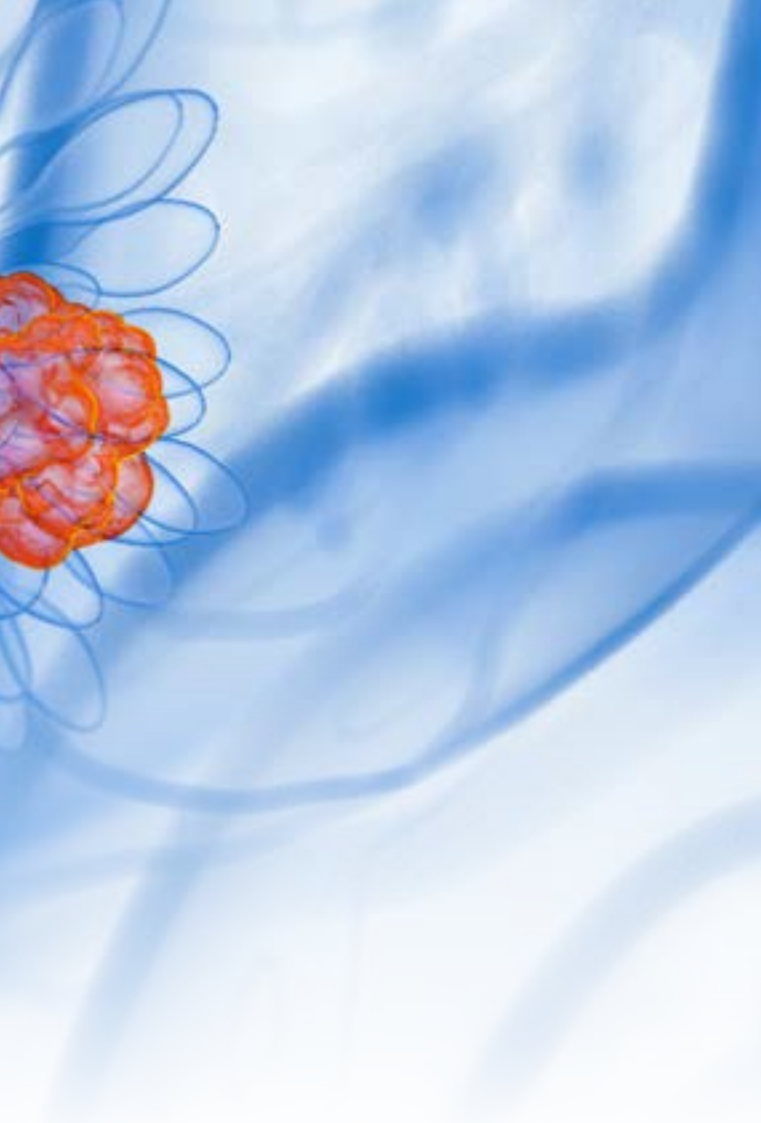
Biologische Subtypen

Sowohl bei Brustkrebs im Frühstadium wie auch bei metastasierter Erkrankung richtet sich die Therapiestrategie und die Auswahl der systemischen Behandlung nach dem biologischen Subtyp. Im klinischen Alltag ist dabei eine

Einteilung in drei Gruppen üblich. Der häufigste dieser Subtypen ist die Hormonrezeptor-positive (luminale) Erkrankung, die rund zwei Drittel aller Mammakarzinome umfasst. Beim HER2-positiven Brustkrebs besteht eine Überexpression des HER2 Proteins an der Zelloberfläche und/oder eine Amplifikation des ERBB2 Gens, diese aggressive Brustkrebsform macht rund 15% aller Karzinome aus. Ebenfalls aggressiv im biologischen Verhalten ist der negativ definierte triple-negative Brustkrebs (TNBC), bei dem beide Hormonrezeptoren fehlen und keine HER2 Überexpression beziehungsweise ERBB2 Amplifikation besteht.

HER2-positiver Brustkrebs

Gerade bei dieser einst gefürchteten Form des Mammakarzinoms konnte in den letzten Jahrzehnten durch Einführung der HER2-gezielten Therapien eine massive Verbesserung der Prognose erzielt werden. HER2-positiver Brustkrebs im Frühstadium wird ab dem klinischen Stadium II neoadjuvant behandelt. Die systemische Therapie besteht aus einer Taxan-basierten Kombinationschemotherapie und zwei HER2-gezielten Antikörpern, Trastuzumab und Pertuzumab. Dadurch gelingt es bei rund der Hälfte aller Patientinnen eine pathologische Komplettremission (pCR) zu erzielen [], das bedeutet, dass bei der Operation in Brust und Axilla keine vitalen Tumorzellen mehr aufgefunden werden können, was mit einer sehr guten Langzeitprognose assoziiert ist. In dieser Situation wird die Immuntherapie postoperativ nach ini-



tialem Lymphknotenstatus mit Trastuzumab oder der Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab fortgesetzt, wobei die gesamte Therapiedauer ein Jahr beträgt.

Im Falle, dass keine pCR erreicht werden konnte, wird postoperativ das Antikörper-Medikamentenkonjugat (ADC) Trastuzumab Emtansine (T-DM1) verabreicht. Bei ADCs handelt es sich um eine Gruppe an Substanzen, bei denen mehrere Moleküle eines Zytostatikums mittels eines molekularen Linkers an ein Molekül Antikörper gebunden wird. Die Chemotherapie wird somit durch den Antikörper zur Zielzelle gebracht, worauf der Antigen-Antikörperkomplex internalisiert wird und die Chemotherapie im Inneren der Zielzelle freigesetzt wird. Je nach Zytostatikum und Linkertechnologie ist auch ein Effekt auf Zellen der Umgebung möglich, was als Bystander Effekt bezeichnet wird und mit einer deutlichen Steigerung der Wirksamkeit assoziiert ist.

In der DESTINY-Breast03 Studie konnte gezeigt werden, dass das ADC Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), eine Substanz der neuen Generation mit spaltbarem Linker und Bystander Effekt, bei Patientinnen mit metastasierter HER2-positiver Erkrankung gegenüber T-DM1 das progressionsfreie Überleben (PFS) beinahe vervierfacht und auch das Gesamtüberleben (OS) verbessert. T-DXd ist derzeit nur bei vorbehandelter metastasierter Erkrankung zugelassen, wird aber auf Grund der hohen Wirksamkeit derzeit in mehreren klinischen Studien auch bei Brustkrebs im Frühstadium untersucht. In diesem

Zusammenhang muss auf das Toxizitätsprofil hingewiesen werden, wobei Chemotherapie-typische Nebenwirkungen wie Nausea, Fatigue oder Neutropenie im Vordergrund stehen. Daneben kann es bei rund 15% der Patientinnen zum Auftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung kommen, was eine rasche Intervention mit Kortikosteroiden notwendig macht.

Eine dritte Substanzklasse der HER2-gezielten Medikamenten stellen Tyrosinkinasehemmer dar, die die Tyrosinkinasedomäne von HER2 an der Innenseite der Zellmembran und folglich die Signalübertragung zum Zellkern blockieren. Neben dem älteren Lapatinib (das nur noch eine untergeordnete Rolle spielt) und Neratinib, das bei sehr hohem Rückfallrisiko als additive adjuvante Therapie bei Tumoren eingesetzt werden kann, die sowohl den HER2 wie auch den Östrogenrezeptor exprimieren, stellt Tucatinib eine wesentliche Ergänzung des Behandlungsspektrums dar. In Kombination mit Trastuzumab und Capecitabine weist diese Substanz eine exzellente Wirksamkeit bei Hirnmetasen auf, die bedauerlicherweise bei rund 40% aller Patientinnen mit HER2-positiver metastasierter Erkrankung auftreten können. Rezente konnte aber unter anderem durch unsere Arbeitsgruppe an der Medizinischen Universität Wien gezeigt werden, dass bei manifesten Hirnmetastasen auch große Moleküle wie ADCs eine klinisch relevante Aktivität aufweisen können []. Insgesamt ist es gelungen, durch die heute verfügbare Substanzen das Rückfallrisiko im adjuvanten Setting zu minimieren und bei metastasierter Erkrankung eine prolongierte Stabilisierung zu erzielen.

Triple-negativer Brustkrebs

Aufgrund der Abwesenheit der klassischen therapeutischen Ziele – des Östrogenrezeptors sowie des HER2-Rezeptors – stand bei dieser zweiten aggressiven Brustkrebsform lange Zeit nur die Chemotherapie zur Verfügung. Erst in den letzten wenigen Jahren gelangen durch Einführung der Immuntherapie, der PARP-Inhibitoren sowie zuletzt auch von ADCs auch hier bedeutsame Fortschritte.

Bei PD-L1 positivem metastasierten TNBC kann in der ersten Behandlungslinie durch Addition der Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab zu konventioneller Chemotherapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens in einen Bereich von rund zwei Jahren erzielt werden. Während dies einerseits als Erfolg zu werten ist, unterstreicht es doch das Problem, dass bei metastasiertem TNBC die Prognose im Vergleich zur HER2-positiven oder luminalen Erkrankung weiterhin ungünstig ist.

Ein anderer Behandlungsansatz besteht in der Ausnützung genetischer Reparaturdefekte. Bei Vorliegen einer Keimbahn →

BRCA1/2 Mutation können PARP-Inhibitoren zum Einsatz kommen, die die Reparatur von Einzelstrangbrüchen blockieren und somit unter Ausnützung des mutationsbedingten Ausfalls der homologen Rekombination zum Zelltod führen. Bei metastasiertem BRCA-mutierten Brustkrebs sind Olaparib und Talazoparib zugelassen, wobei anzumerken ist, dass es sich dabei um keine spezifische Therapie des TNBC handelt und die Substanzen auch bei Hormonrezeptor-positiver/HER2-negativer metastasierter Erkrankung zum Einsatz kommen können. Auch bei den seltenen somatischen BRCA Mutationen scheinen PARP-Inhibitoren wirksam, sind jedoch formal in dieser Situation bei Brustkrebs nicht zugelassen.

Zuletzt wurde das Behandlungsspektrum auch bei TNBC um ADCs erweitert: Bei vorbehandeltem metastasierten TNBC steht Sacituzumab Govitecan (SG) Verfügung, ein ADC bei dem SN38, der aktive Metabolit von Irinotecan, an einen Trop2-gerichteten Antikörper gebunden ist. Trop2 ist dabei kein Treiber der Tumorerkrankung, erscheint aber als interessantes Target da es bei epithelialen Tumoren in hohem Ausmaß exprimiert wird. Gegenüber konventioneller Chemotherapie konnte in der ASCENT Studie im SG Arm beinahe eine Verdopplung des Gesamtüberlebens erzielt werden. Ein weiteres Trop2-gezieltes ADC, das derzeit in klinischen Studien untersucht wird, ist Datopotamab Deruxtecan, bei dem Deruxtecan an einen ebenfalls gegen Trop2 gerichteten Antikörper gebunden ist. An unserem Zentrum wird diese Substanz derzeit bei Patientinnen mit TNBC und Hirnmetastasen untersucht, die auf Grund der derzeit fehlenden systemischen Behandlungsmöglichkeiten ein besonderes großes klinisches Problem darstellen und mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert sind.

Bei TNBC im Frühstadium gilt – ähnlich wie bei der HER2-positiven Erkrankung – ab dem klinischen Stadium II die neoadjuvante Therapie als Standard, wobei unabhängig vom PD-L1 Status zusätzlich zur Chemotherapie der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab zum Einsatz kommt. In der KEYNOTE-522 Studie konnte mittels dieser Kombination die pCR-Rate auf über 60% gesteigert werden, auch zeigte sich eine signifikante Reduktion des Rückfallrisiko. Auch wenn die Bedeutung dieser Daten unumstritten ist, erscheint es wesentlich, auf die Möglichkeit schwerwiegender immunvermittelter Nebenwirkungen hinzuweisen. Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Vorliegen einer Keimbahn BRCA Mutation kann mittels additiver Therapie mit Olaparib über ein Jahr die Mortalität reduziert werden, vergleichbar mit der metastasierten Erkrankung ist dabei die Zulassung aber nicht auf TNBC beschränkt. Die Rolle der ADCs in der (neo)adjuvanten Situation wird derzeit in einer Reihe klinischer Studien untersucht.

Luminaler Brustkrebs

Bei dieser häufigsten Brustkrebsform steht die antihormonelle Behandlung, entweder durch Blockade des Östrogenrezeptors (ER) oder durch Hemmung der Östrogenproduktion, sowohl in der adjuvanten Situation wie auch bei der metastasierten Erkrankung im Vordergrund. In der ersten Behandlungslinie der metastasierten Erkrankung wird heute üblicherweise eine Kombination aus endokriner Therapie und einem CDK4/6-Hemmer eingesetzt. CDK4/6 Hemmer sind einer Gruppe an Substanzen, die zielgerichtet die Zellzyklusprogression und somit die Zellteilung blockieren, womit ein medianes PFS von rund zwei Jahren bei guter Lebensqualität erreicht werden kann. Auch konnte für die Kombination von Letrozol mit Ribociclib eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Eine Substanz dieser Gruppe, Abemaciclib, ist darüber hinaus auch als adjuvante Therapie bei erhöhtem Rückfallrisiko zugelassen, da durch Addition des CDK4/6-Hemmers über zwei Jahre zu einer endokrinen Therapie das Rückfallrisiko in einem klinisch relevanten Ausmaß gesenkt werden konnte.

*Beim luminalen
Brustkrebs steht
die antihormonelle
Behandlung im
Vordergrund.*

Nach Fortschreiten der Erkrankung unter CDK4/6-Hemmer-basierter Erstlinientherapie besteht die Möglichkeit die endokrine Behandlung umzustellen, wobei bei Vorliegen einer aktivierenden ESR1 Mutation das rezent zugelassene reine Antiöstrogen Elacestrant den älteren endokrinen Therapieoptionen überlegen erscheint. Bei Vorliegen einer PIK3Ca Mutation kann basierend auf den Daten der SOLAR-1 Studie die endokrine Therapie mit Alpelisib kombiniert werden, bei dieser Substanz ist allerdings auf das hohe Hyperglykämierisiko zu achten. Bei niedriger HER2-Expression (1+ oder 2+ positiv in Abwesenheit einer ERBB2 Amplifikation) ist das ADC T-DXd zugelassen, da es in der DESTINY-Breast04 Studie einer konventionellen Chemotherapie in Hinblick auf progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben überlegen war. Somit wird dieses ADC als möglicher Standard nach Versagen der endokrin-basierten Therapielinien und einer Chemotherapielinie angesehen. Interessant erscheint dabei auch, dass mit T-DXd erstmals eine HER2-gezielte Substanz auch bei HER-negativen Tumoren Wirksamkeit aufweist.

In einer stärker vorbehandelten Population wurde Sacituzumab Govitecan mit konventioneller Chemotherapie im Rahmen der TROPICS-02 Studie verglichen. Auch hier fand sich eine signifikante Verlängerung von PFS und OS im ADC-Arm, wobei SG bevorzugt bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Tumoren zum Einsatz kommt, bei denen keinerlei HER2-Expression besteht. Mittels der →

genannten Therapieoptionen – von CDK4/6-Inhibitoren bis ADCs – konnte auch bei luminalen Tumoren eine erfolgreiche Chronifizierung der metastasierten Erkrankung erzielt werden. Weitere interessante Substanzen wie der akt Inhibitor Capivasertib oder das HER3-gerichtete ADC Patritumab-Deruxtecan befinden sich derzeit in klinischer Entwicklung. Zuletzt soll darauf hingewiesen werden, dass auf Grund der Verfügbarkeit der PARP-Inhibitoren bei BRCA-Mutation auch bei metastasierter Hormonrezeptor-positiver/HER2-negativer Erkrankung der BRCA-Mutationsstatus der Patientinnen bekannt sein sollte.

Zusammenfassung

Durch Früherkennung und verbesserte adjuvante Behandlungsmöglichkeiten ist es gelungen, die Prognose von Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium weiter zu verbessern. Bei metastasierter luminaler und HER2-positiver Erkrankung konnte mittels biologisch zielgerichteter Therapien eine Chronifizierung einer einst akut lebensbedrohlichen Erkrankung erzielt werden, rezent waren auch erstmals Fortschritte bei TNBC zu verzeichnen. Zahlreiche

neue Therapieansätze und Substanzen befinden sich aktuell in klinischer Entwicklung, was auf eine rasche weitere Verbesserung der Behandlungsergebnisse hoffen lässt. ←

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Rupert Bartsch
Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Medizinische
Universität Wien

Referenzen

¹Arnold M et al. *Breast* 2022;66:15-23. ²Schneeweiss A et al. *Ann Oncol* 2013;24:2278-2294. ³Cortazar P et al. *Lancet* 2014;384:164-172. ⁴Von Minckwitz G et al. *N Engl J Med* 2019;380:617-628. ⁵Bartsch R. *Expert Opin Investig Drugs* 2020;29:901-910. ⁶Hurvitz SA et al. *Lancet* 2022;401:105-117. ⁷Martin M et al. *Lancet Oncol* 2017;18:1688-1700. ⁸Lin NU et al. *J Clin Oncol* 2020;38:2610-2619. ⁹Bartsch R et al. *Nature Med* 2022;28:1840-1847. ¹⁰Schmid P et al. *N Engl J Med* 2018; 379:2108-2121. ¹¹Cortes J et al. *N Engl J Med* 2022;387:217-226. ¹²Robson M et al. *N Engl J Med* 2017;377:523-533. ¹³Litton JK et al. *N Engl J Med* 2018;379:753-763. ¹⁴Tung NM et al. *J Clin Oncol* 2020;38:4274-4282. ¹⁵Bardia A et al. *N Engl J Med* 2021;384:1529-1541. ¹⁶Schmid P et al. *N Engl J Med* 2020;382:810-821. ¹⁷Schmid P et al. *N Engl J Med* 2022;386:556-567. ¹⁸Geyer CE et al. *Ann Oncol* 2022;33:1250-1268. ¹⁹Hortobagyi GN et al. *N Engl J Med* 2022;386:942-950. ²⁰Johnston SRD et al. *Lancet Oncol* 2023;24:77-90. ²¹Bidard FC et al. *J Clin Oncol* 2022;40:3246-3256. ²²Andre F et al. *N Engl J Med* 2019;380:1929-1940. ²³Modi S et al. *N Engl J Med* 2022;387:9-20. ²⁴Rugo HS et al. *Lancet* 2023; online ahead of print.

Bettina Ehrhardt-Felkl (Hg.)

Meine eigene Praxis

Richtig starten als Hausärztin/Hausarzt

Wer die Übernahme oder Neugründung einer Hausarztpraxis anstrebt, sieht sich mit Fragen zu Work-Life-Balance, Arbeitsbelastung und zukünftigen Herausforderungen konfrontiert.

Erfahrene Hausärztinnen und Hausärzte erzählen von ihrer Arbeit, Hürden und den erfüllenden Seiten einer eigenen Praxis. Plus: Wirtschaftliche und rechtliche Tipps.

Bestellungen unter:

Tel. 01/512 44 86-19 // Fax: 01/512 44 86-24

E-Mail: office@aerzteverlagshaus.at // www.aerzteverlagshaus.at/shop

oder im Buchhandel

€ 21,90

1. Auflage, 216 Seiten

Softcover, Format 16,5 x 23,5 cm

ISBN 978-3-99052-294-3



Nierenzellkarzinom

THERAPIE-UPDATE

Die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat dank der Einführung innovativer Immuntherapien, leistungsstärkerer Tyrosinkinasehemmer und weiterer neuer Wirkstoffgruppen signifikante Fortschritte gemacht.

Das Nierenzellkarzinom ist der dritthäufigste urologische Tumor des Erwachsenen, wobei der klarzellige histologische Subtyp mit 80 Prozent am häufigsten vertreten ist. Bei Erstdiagnose weisen ~30 Prozent der Patienten eine Fernmetastasierung auf, zusätzliche 20-30 Prozent der Patienten werden, nach einer initial kurativen Therapie, Metastasen entwickeln.

Kuratives Setting im lokalisierten Stadium

Nach wie vor stellt die chirurgische Resektion die einzig kurative Therapieoption des lokalisierten Nierenzellkarzinoms dar. Je nach Tumorgöße kann und soll organerhaltend operiert werden. Ob offen, laparoskopisch oder robotergestützt orientiert sich nach der Erfahrung des Operateurs. Die neueren, minimal invasive Methoden haben eine geringere Komplikationsrate, einen kürzeren stationären Aufenthalt und vergleichbare onkologische Ergebnisse. Wenn aus technischen Gründen oder aufgrund der Tumorausdehnung eine organerhaltende Operation nicht möglich ist, muss auf eine Tumornephrektomie zurückgegriffen werden.

Trotz des kurativen Ansatzes erleiden, je nach Risikofaktoren wie Tumorgöße, Differenzierung (Grading) oder Lymphknotenbefall, bis zu 50 Prozent der Patienten einen Rezidiv. →

Adjuvante Therapie

Zahlreiche Studien, zunächst mit Interferon oder Interleukin 2 und später mit Tyrosinkinasehemmern, verbunden mit einer hohen Rate an Nebenwirkungen, konnten keinen Benefit im krankheitsfreien Überleben bzw. im Gesamtüberleben nachweisen. Seit Einführung der Checkpoint-Inhibitoren (der sogenannten Immuntherapien, IO), konnte erstmals bei Hochrisikotumoren ein deutlicher Benefit im krankheitsfreien Überleben gezeigt werden. Die Datenlandschaft ist jedoch mit einer positiven und drei negativen Studien weiterhin kontrovers und es bedarf einer kritischen Patientenselektion vor Beginn einer adjuvanten IO-Therapie.

Die positive Phase 3, Keynote-564 Studie, in der Pembrolizumab, ein PD-1 Inhibitor, alle 3 Wochen für ein Jahr versus Placebo getestet wurde, konnte einen statistisch signifikanten Benefit im krankheitsfreien Überleben (HR 0.63) zeigen. Vordefinierte Risikogruppen, entsprechend der Tumorgröße, Grading, positive Lymphknoten, Vorhandensein von sarkomatoiden Anteilen sowie der Zustand nach Metastasenresektion im oligometastatischen Bereich, haben relevante Unterschiede im Outcome gezeigt. Den größten Benefit, mit einer HR von 0.28, hatten Patienten die nach der Resektion im oligometastatischen Bereich therapiert wurden. Darüber hinaus haben Patienten mit einem T4 Tumor bzw. bei positiven Lymphknoten am meisten profitiert. Bei an sich guter Verträglichkeit ohne therapieassoziierte Todesfälle sind 18.9 Prozent Grad 3-4 immunassoziierte, teilweise irreversible Toxizitäten nicht zu unterschätzen, besonders, da es sich um ein adjuvantes Therapiekonzept handelt. Dennoch hat sich Pembrolizumab als erste IO-Therapie bei selektierten Hochrisikopatienten, bei noch ausstündigen Daten zum Gesamtüberleben, als mögliche adjuvante Therapie etabliert.

Aktuelle Therapielandschaft in der Erstlinientherapie

In den aktuellen europäischen Guidelines, beispielsweise den ESMO Guidelines, wählt man beim klarzelligen Nierenzellkarzinom (ccRCC) aus einem Potpourri von Therapiekombinationen. (Abb 1.) Je nach Risikostratifizierung anhand der IMDC-Kriterien (International Metastatic

Database Consortium) werden dabei Kombinationen aus Checkpoint-Inhibitoren allein (Nivolumab+Ipilimumab, IO-IO) oder mit Multikinaseinhibitoren (mTKI), wie Lenvatinib, Cabozantinib, Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab oder Nivolumab (IO-TKI) empfohlen.

Die Outcomes dieser Therapien potenzieren sich nach und nach und erreichen inzwischen Ansprechraten von bis zu 70 Prozent mit kompletten Remissionsraten (CR)

bis 17 Prozent. Das mediane Gesamtüberleben liegt, auch bei höheren Risikogruppen, zwischen 45-55 Monaten. Darüber hinaus sieht man besonders bei Patienten mit einer IO-IO Kombination besonders lang anhaltende Remissionsraten. Eine weitere Potenzierung dieser hocheffektiven Substanzen wurde im Rahmen der COSMIC-313 Studie als „Triplette“ bei Patienten mit intermediärem bzw. hohem Risiko getestet. Dabei konnte durch eine Tripletherapie (IO-IO+TKI vs IO+IO) zwar eine dezente Verbesserung im PFS bzw. im Ansprechen gezeigt werden, dennoch wird eine „Triplette“ aufgrund der niedrigeren Ansprechraten (43 vs. 36%) mit 3 Prozent CR-Rate sowie aufgrund der deutlich höheren Toxizität ausschließlich innerhalb von klinischen Studien empfohlen.

Seit Einführung der Checkpoint-Inhibitoren konnte bei Hochrisikotumoren ein deutlicher Benefit im krankheitsfreien Überleben gezeigt werden.

Die Outcomes dieser Therapien potenzieren sich nach und nach und erreichen inzwischen Ansprechraten von bis zu 70 Prozent mit kompletten Remissionsraten (CR)

Weitere Therapielinien

Durch den Einsatz dieser hochwirksamen Substanzen in der Erstlinientherapie stellt sich häufig die Frage der optimalen weiteren Therapie. Eine evidenzbasierte Empfehlung anhand der Guidelines nach I-O + I-O bzw. I-O + mTKI-Versagen gibt es nicht. (Abb1.) Prinzipiell ist alles möglich was der Patient in der Erstlinientherapie nicht erhalten hat. Aktuell gibt es zu Cabozantinib die meisten Erfahrungen in der Zweitlinie.

Eine Kombination von Cabozantinib + Atezolizumab wird nach vorangegangener PD1/PDL1 Inhibition aufgrund der negativen CONTACT-03, Phase III Studie nicht empfohlen.

Definitiv sollten bei der Therapiewahl in höheren Linien folgende Punkte beachtet werden:

- Welche Therapie hat der Patient in der Erstlinie erhalten?
- Wie hat der Patient diese Therapie vertragen und wie war sein Ansprechen?
- Wie ist der aktuelle Zustand des Patienten (ECOG Status)?

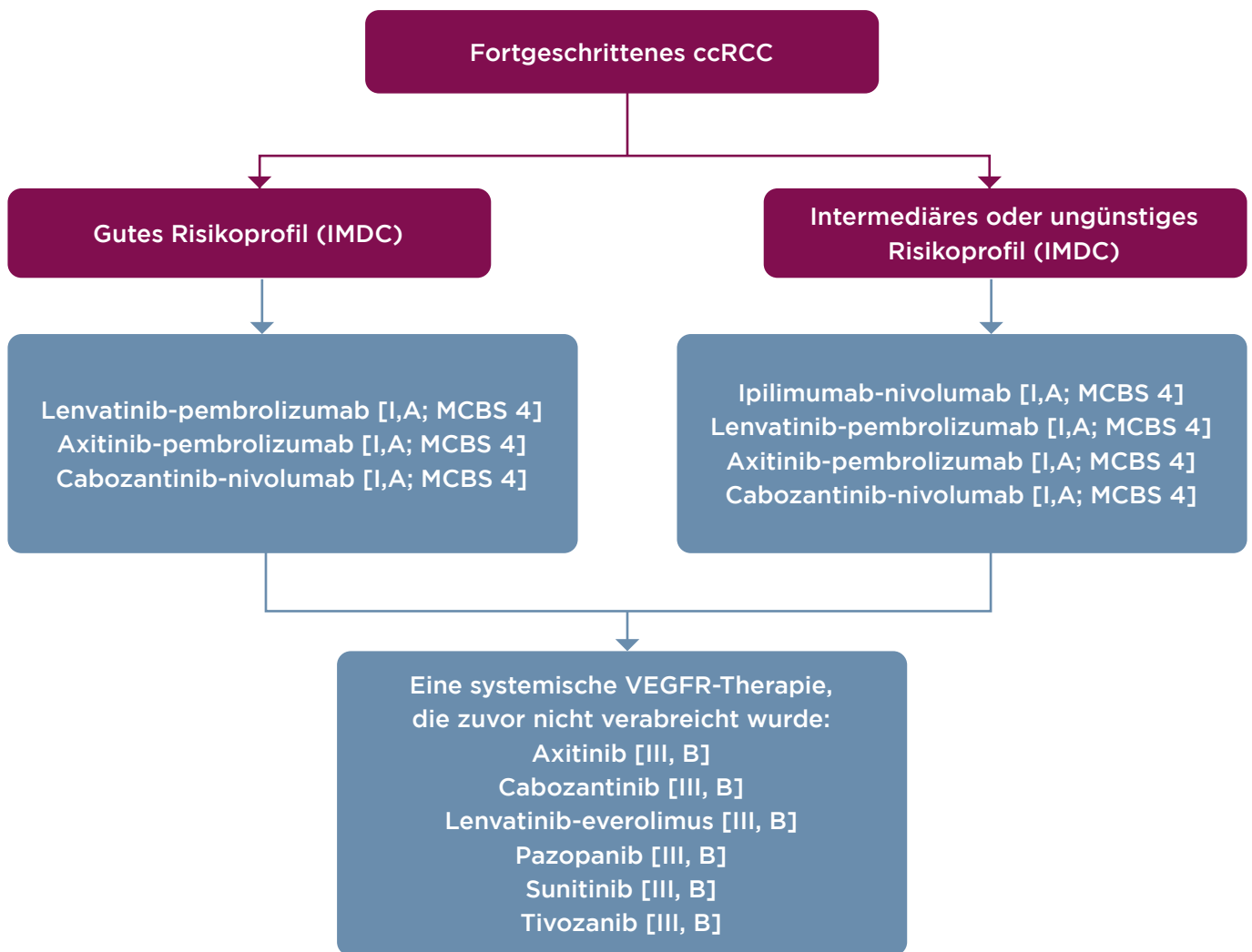


Abb. 1: Therapie-Algorithmus für das fortgeschrittene klarzellige Nierenzellkarzinom gemäß der ESMO-Guidelines, Updates 2021.

- Wie ist sein Metastasierungsmuster? Ist eine Resektion der Metastasen möglich?
- Wie sind die Organfunktionen?
- Verfügbarkeit, Verabreichungsmodus und Kosten der möglichen Therapien?... uvm.

Neue Substanzen

Die aktuell am besten erforschte und spannendste Substanz ist Belzutifan, ein HIF-2 α Inhibitor, welcher sowohl als Monotherapie als auch als Kombination in zahlreichen klinischen Studien mit vielversprechenden Ergebnissen untersucht wird. Auch das Mikrobiom gewinnt immer mehr Beachtung, vor allem wenn es um Kombinationen mit Immuntherapien handelt. Darüber hinaus gibt es einen nuklearmedizinischen Ansatz (BSP.: 89ZR-DFO-girentuximab PET/CT), welcher bislang in der Diagnos-

tik kleinerer Tumore untersucht wurde, jedoch zukünftig als radioimmuntherapeutischer Ansatz Einzug in die Therapielandschaft finden könnte.

Conclusio

Die modernen Therapieoptionen des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms haben in den letzten Jahren durch die Einführung der Immuntherapien, neueren, potenteren Tyrosinkinasehemmern und anderen neuen Substanzgruppen (z.B. HIF-2 α Inhibitor,) eine große Verbesserung erfahren und geben uns Anlass zur Hoffnung, dass andauernde Remissionen erreichbar sind. ←

OÄ Dr. Dora Niedersüß-Beke

1. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie und Hämatologie mit Ambulanz und Palliativstation, Klinik Ottakring, Wien

Sowohl im frühen, als auch im metastasierten Stadium des Kolorektalkarzinoms sind neue Therapien verfügbar. In der Behandlung vorbehandelter metastasierter Patienten kam es sogar zu einem Paradigmenwechsel.

Kolorektalkarzinom

NEUIGKEITEN 2023

Das metastasierte Kolorektalkarzinom (mCRC)

In den letzten Jahren konnten aufgrund leichter verfügbarer molekularer Diagnostik Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen (mCRC) durch eine stratifizierte Therapie effizienter behandelt und somit unnötige Nebenwirkungen vermieden werden. So zählen die Lokalisation des Primärtumors, der RAS- bzw. BRAF- Mutationsstatus, und die Bestimmung des MSI-Status zur Grundvoraussetzung vor Entscheid der besten systemischen Therapie. Zuletzt wurden aber auch immer öfter sehr seltene molekulare Aberrationen auf biologische Wirksamkeit durch zielgerichtete Therapien getestet. Dies hat zuletzt zu einer Vielzahl meist nicht-randomisierter klinischer Phase 2 Studien geführt, die bei kleinen molekularen Subgruppen neue Behandlungsmethoden suggerieren. Diese rezenten Fortschritte beschränkten sich daher aber nur auf eine kleine Zahl von Patienten mit seltenen molekularen Aberrationen, während zuletzt Fortschritte in der Behandlung der Mehrzahl der Patientinnen mit metastasierten kolorektalen Karzinomen überschaubar blieb.

Es ist daher umso erfreulicher, dass es 2023 durch aktive Mitwirkung Österreichischer Zentren zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung vorbehandelter mCRC Patienten kam. So konnten wir zeigen, dass die Behandlungskombination aus Bevacizumab + Trifluridin/Tipiracil in der sogenannten SUNLIGHT-Studie, einer klinischen Phase 3 Studie bei mCRC Patienten, die zuvor mit maximal zwei systemischen Therapielinien behandelt wurden, eine überlegene neue Behandlungsoption gegenüber der aktiven Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil darstellt (Prager GW, et al; N Engl J Med 2023; 388:1657-1667 DOI: 10.1056/

NEJMoa2214963). Dabei profitierten alle molekularen Subgruppen ähnlich gut, unabhängig vom RAS-, BRAF- oder MSI-Status! Die Zugabe von Bevacizumab zu Trifluridin/Tipiracil zeigte dabei einen signifikanten Zugewinn in der Prognose der Patienten mit einem medianen Gesamtüberleben von 10,8 versus 7,5 Monaten (HR 0,61; 95% CI, 0,49–0,77). Auch die sekundären Studienendpunkte, wie das progressionsfreie Überleben (PFS), die Krankheitskontrollrate (DCR), die Ansprechrate (ORR) und der Erhalt des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität standen zugunsten der neuen Kombination. Diese im New England Journal of Medicine prominent publizierte Studie (Prager GW et al.; DOI: 10.1056/NEJM 2023) führte innerhalb von nur zwei Monaten zur Zulassung der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA, sowie der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA und ist somit seit Sommer diesen Jahres auch in Österreich verfügbar. Auch in den internationalen Leitlinien wurde diese Behandlungsoption als neuer Standard implementiert.

In einer noch späteren Behandlungslinie kann demnächst ein neues Präparat erwartet werden. Zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch nicht zugelassen, jedoch in der klinischen Phase 3 Studie FRESKO-2 geprüft, konnte Fruquintinib in mCRC Patienten ab der 4. Linie nach Vorbehandlung durch i.v. Standardchemotherapie und nach entweder Trifluridin/Tipiracil und/oder Regorafenib, eine signifikante Prognoseverbesserung gegenüber Placebo bewirken (7,4 versus 4,8 Monate; (HR 0,662; 95% CI: 0,549–0,800). Das Nebenwirkungsprofil entspricht dabei durchwegs jenen bekannten anti-Angiogenese TKIs, die in der Behandlung von soliden Tumoren bereits eingesetzt werden und umfasst z.B. ein Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe, arterieller Hypertonie, u.s.w.

In den letzten Jahren wurde auch der Einsatz von ctDNA Analysen beim mCRC untersucht. Dabei hervorzuheben ist eine rezente Studie, die ebenfalls auch an Österreichischen Zentren durchgeführt wurde. In der FIRE-4 Studie konnten nur mCRC Patienten eingeschlossen werden, sofern die RAS Gene nicht mutiert waren (wild-type). In einer Posthoc-Analyse von ctDNA zum Zeitpunkt des Einschlusses zeigten sich jedoch bei etwa jedem fünften Patienten eine RAS oder BRAF Mutation. Diese Mutationen waren auch in dieser Studie negativ prädiktiv. Patienten haben ähnlich schlecht von anti-EGFR plus FOLFIRI profitiert, wie man es von diesen Subgruppen detektiert aus Gewebsanalysen kennt (PFS für all w.t.: 11,5 Mo vs. RAS mut. 9,0 Mo vs. BRAF mut. 7,0, logrank $p < 0.001$).

Dabei zeigt sich, dass die Analyse von ctDNA einer Real-Time Biopsie überlegen ist, weil sie einen Querschnitt des Tumorgenoms widerspiegelt. Darüber hinaus lässt sich eine ctDNA Analyse theoretisch beliebig oft durchführen und somit das Therapieansprechen bzw. eine Selektion von Resistenzklonen in Echtzeit monitieren. Der Einsatz in der klinischen Routine wird dennoch vorerst nur im Falle einer schlechten Zugänglichkeit von Tumorgewebe oder vor einem Rechallenging einer anti-EGFR Therapie empfohlen. Dies wird sich aber in naher Zukunft ändern, sobald mehr Daten von derzeit laufenden, auf ctDNA-basierten interventionellen Studien zur Verfügung stehen.

Das Rektumkarzinom

Die Behandlungsoptionen beim Rektumkarzinom haben sich in den letzten wenigen Jahren deutlich verändert: Einerseits zeigte die PRODIGE-23 Studie, dass bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom (moderates bis hohes Risiko: 30% < 5cm Analrand, 18% T4, 90% N+, 26% CRM+) eine total-neoadjuvante Behandlung (total neoadjuvant treatment, TNT) bestehend aus 3 Monaten (6 Zyklen) FOLFIRINOX gefolgt von einer Chemoradiatio vor einer Resektion einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den bisherigen Standard einer neoadjuvanten Chemoradiatio alleine zeigte. Hier konnten sowohl das 7-Jahres Gesamtüberleben um signifikante 4,4 Monate, das 7-Jahres Krankheitsfreie-Überleben um signifikante 7,7 Monate verbessert werden. Durch dieses TNT Konzept gelang auch ein besseres Downstaging (27,8% versus 12,1% komplette pathologische Remission)!

Bei früheren Rektumkarzinomen (niedriges oder mittleres Risiko) stehen uns mittlerweile zwei weitere Optionen zur Verfügung: Ist ein Organerhalt anzustreben, kann das Protokoll nach der OPRA Studie angewendet werden (Garcia-Aguilar-J et al; Journal of Clinical Oncology 40, no. 23 (August 10, 2022) 2546-2556.): Hier scheint eine Chemoradiatio gefolgt von einer Konsolidierungs-Chemotherapie bei Stadi-

um II (T3-4, N0) oder Stadium III (alle T, N1-2) in etwa der Hälfte aller Patienten zu einer klinisch kompletten Remission zu führen, die einen Organerhalt unter engmaschiger Nachbeobachtung rechtfertigt. Sollte es dennoch zu einer lokalen Progression kommen, so ist eine sekundäre Resektion mit einer gleich guten Prognose vergesellschaftet. Ein krankheitsfreies Überleben nach fünf Jahren war in knapp 70% der Patienten mit dieser Sequenzbehandlung zu beobachten.

Bei frühen Rektalkarzinomen besteht schließlich auch die Option des Verzicht auf eine Chemoradiatio. Entsprechend der PROSPECT Studiendaten (Schrag-D, et al; N Engl J Med 2023; 389:322-334 DOI: 10.1056/NEJMoa2303269) können Patienten mit einem frühen Rektumkarzinom (T2N+, T3N0, T3N+, jedoch max. 4 LK) einer systemischen Chemotherapie nach dem FOLFOX Schema zugeführt werden. Kommt es hierbei zu einem Ansprechen ($\geq 20\%$ Ansprechen) auf die Chemotherapie so kann auf die Chemoradiatio verzichtet werden. Auch nach 5 Jahren Nachbeobachtung war diese Strategie einer konventionellen neoadjuvanten Chemoradiatio im Gesamtüberleben nicht unterlegen (HR 1.04; 0,74-1,44).

Zusammenfassend hat sich doch einiges auf dem Gebiet der kolorektalen Karzinome getan, sowohl im frühen Stadium als auch im metastasierten Setting. So wichtig eine molekulare Profilerstellung und eine dadurch mögliche Stratifizierung der Behandlung unserer Patienten ist, so ist es nicht zu vernachlässigen, dass ein wahrer Fortschritt nur dann gegeben ist, wenn auch die breite Masse der CRC Patienten davon profitiert und nicht nur jene Patienten, die einer seltenen molekularen Subgruppe angehören. Die oben erwähnte SUNLIGHT Studie sowie neue TNT Konzepte beim Rektumkarzinom scheinen jedenfalls diesem Anspruch gerecht zu werden. <

Assoc. Prof. Priv. Doz Dr. Gerald Prager
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Medizinische
Universität Wien



Prostatakarzinom

NEUES TIMING

Welche Rolle der Therapie-Zeitpunkt und die genetische Analyse bei der Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom spielen, beleuchtet Ao. Univ. Prof. Dr. Michael Krainer, von der Klinischen Abteilung für Onkologie an der Medizinischen Universität Wien, im Gespräch mit Sophie Fessler.

Wohin entwickelt sich die Therapie des Prostatakarzinoms? Beim Prostatakarzinom gibt es laufend neue Daten, mittlerweile hat sich die Therapie so weit entwickelt, dass das hormonrefraktäre Prostatakarzinom eigentlich eine chronische Erkrankung geworden ist. Es steht eine Vielzahl von Therapieformen zur Verfügung, am meisten verändert sich dabei basierend auf prospektiv randomisierten Studien, zu welchem Zeitpunkt diese Therapieformen eingesetzt werden. Viele Substanzen, mit denen wir in den letzten zehn Jahren Erfahrungen im kastrationsrefraktären späten Stadien gemacht haben, werden nun früher, z.B. im hormonsensitiven nicht metastierten biochemischen Rezidiv, in der Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt. Außerdem haben sich Untergruppen des Prostatakarzinoms herauskristallisiert, die besonders von Therapieformen profitieren. Besonders Patienten mit Defizienzen in der Reparatur der homologen Rekombination, so hat sich gezeigt, profitieren von der Therapie mit PARP-Inhibitoren.

Sind diese Änderungen in der Praxis angekommen? Wir wissen, dass viele Prostatakarzinom-Patienten die Therapie, von der sie eigentlich profitieren könnten, gar nicht oder zu spät bekommen, da in späten Stadien ein



© Belevedere

In späteren Stadien herrscht ein gewisser therapeutischer Nihilismus.

gewisser therapeutischer Nihilismus herrscht. Für den großen Teil der Patienten ist die Therapie de facto nach der Hormontherapie beendet, so sie nicht an ein spezialisiertes Zentrum kommen. Doch nach der Hormontherapie besteht tatsächlich eine Vielzahl von Optionen, angefangen mit der sekundären Hormontherapie, über Chemotherapien, bis hin zu Immuntherapien, von denen die zehn bis 20 Prozent der Patienten, die einen DNA mismatch repair aufweisen, profitieren. Allerdings erreichen diese Therapien nur wenige der Patienten mit Prostatakarzinom.

Weshalb erhalten nur wenige Patienten diese neuen Therapien? Ein Grund ist, dass die molekulare Analyse bei viel zu wenigen Patienten und viel zu spät erfolgt. In Deutschland wird geschätzt, dass rund 20 bis 25 Prozent der Patienten eine genetische Analyse erhalten, dieser Prozentsatz ist in Österreich vermutlich noch geringer – es gibt hier viel aufzuholen. Erst mit einer molekularen Analyse würde man manche Therapien überhaupt einsetzen, wie etwa die PARP-Inhibitoren.

Welche Rolle spielt das Timing? Der Zeitpunkt, zu dem Patienten eine bestimmte Therapie erhalten, spielt tatsächlich eine große Rolle. So wissen wir jetzt, dass Patienten von einem frühen Einsatz sekundärer Hormone wie Abirateron, Apalutamid oder Darolutamid profitieren. Früher Einsatz bedeutet hier beim Einsetzen eines biochemischen Rezidivs, und nicht erst, wenn die primäre Hormontherapie versagt und der kastrationsresistenten Tumorzellen metastasiert haben. Wenn nicht-metastasierte Patienten einen PSA Progression haben und ihnen basierend auf einer genauen Risikobestimmung eine sekundäre Hormontherapie verabreicht wird, so verbessert sich das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben¹. →

Die TALAPRO-2-Studie, eine Phase-3-Studie, untersuchte die Kombination von Talazoparib (einem PARP-Hemmer) und Enzalutamid (einem Androgenrezeptor-Blocker) im Vergleich zu Enzalutamid allein bei der Behandlung von metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC). Die Studie wurde in 26 Ländern durchgeführt und umfasste 805 Männer mit mCRPC, die eine andauernde Androgendeprivationstherapie erhielten. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie im Vergleich zu Enzalutamid allein zu testen, wobei der primäre Endpunkt das radiografische progressionsfreie Überleben (rPFS) war. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kombinationstherapie das mediane rPFS im Vergleich zu Enzalutamid allein signifikant verbesserte. Obwohl häufige Nebenwirkungen wie Anämie, Neutropenie und Müdigkeit beobachtet wurden, waren behandlungsbedingte Todesfälle vernachlässigbar. Die Studie legt nahe, dass Talazoparib plus Enzalutamid eine klinisch bedeutende Verbesserung bei der Behandlung von mCRPC bietet, wobei weitere Daten erforderlich sind, um die langfristigen Vorteile und Sicherheit zu bestätigen.

Wie ist die Situation bei metastasierten Patienten? Bei fortgeschrittenen Patienten, die sich primär mit einer metastasierten, hormonsensitiven Erkrankung zeigen, ist die Situation ähnlich. Daten aus 2022 zeigen, dass ein früher Einsatz von Triple Therapie – also Hormontherapie², Chemotherapie und sekundärer Hormontherapie – das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessert. Wichtig ist: die alleinige medikamentöse Kastration bei Patienten mit primär fortgeschrittener Erkrankung ist nicht mehr Standard-of-Care!

Spielen neue Substanzen eine Rolle? Neue Substanzen sind derzeit eher sekundär. Bispezifische Antikörper, die zum Beispiel beim Blasenkarzinom wichtig sind, sind beim Prostatakarzinom bis dato nicht dazugekommen. Lutetium-PSMA ist in den letzten Jahren in das Therapiespektrum eingetreten. Es wird versucht, Lutetium-PSMA auch in Kombination mit Hormontherapie einzusetzen, aber derzeit gibt es noch keine praxisverändernden Daten dazu. Lutetium-PSMA ist momentan eine Therapie, die später eingesetzt wird, wenn andere therapeutische Maßnahmen ausgereizt sind.

Welche Neuigkeiten gibt es bei PARP-Inhibitoren? PARP-Inhibitoren wurden früher eingesetzt, wenn alle anderen Möglichkeiten erschöpft waren. Auch PARP-Inhibitoren werden mittlerweile bereits in früheren Therapielinien genutzt. Bei Patienten mit BRCA-Mutation oder HDR-Defizienz wurde die Kombination aus PARP-Inhibition und Enzalutamid jüngst Standard-of-Care als Erstlinientherapie im metastasierten Stadium. Eine praxisverändernde Studie hat gezeigt, dass die Gabe von PARP-Inhibitoren mit Enzalutamid einen eindeutigen Überlebensvorteil bringt³. Auch eine jüngste Studie mit Rucaparib zeigte, dass Patienten mit Defizienz nach Progression und medikamentöser Kastration von Rucaparib mehr profitieren, als von Chemotherapie oder einer zweiten Linie einer Hormontherapie⁴. Das sind Beispiele, weshalb bei Patienten schon früh an eine genetische Analyse gedacht werden sollte – denn diese hat tatsächlich therapeutische Auswirkungen und Überlebensvorteile.

Steht auch ein breiterer Einsatz von PARP-Inhibitoren in Aussicht? Manche Studien mit PARP-Inhibitoren

haben Patienten ohne genetische Untersuchung inkludiert und PARP-Inhibitoren breit eingesetzt. Obwohl manche Studien ein Signifikanzniveau beim rezidivfreien Überleben erreichen, sieht man eindeutig, dass Patienten mit BRCA-Mutation besonders deutlich von der Therapie profitieren. Da auch PARP-Inhibitoren nicht nebenwirkungsfrei sind, muss bei Patienten ohne BRCA-Mutation abgewogen werden, ob andere Optionen einzusetzen sind. Sowohl im Tumor als auch in der Keimbahn ist die genetische Abklärung und molekulare Analyse daher äußerst wichtig.

Referenzen

¹Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer; S.J. Freedland and Others; *N Engl J Med* 2023; 389:1453-1465; ²VOL. 386 NO. 12, MAR 24, 2022; Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer; M.R. Smith and Others; *N Engl J Med* 2022; 386:1132-1142; ³Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Agarwal N and Others. *Lancet*. 2023 Jul 22;402(10398):291-303. ; ⁴VOL. 388 NO. 8, FEB 23, 2023; Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer; K. Fizazi and Others *N Engl J Med* 2023; 388:719-732



Therapieupdate MCL

AKTUALISIERTE LEITLINIEN FÜR DAS MANTELZELL-LYMPHOM

Rezente Studienergebnisse und neue Therapieoptionen führten dazu, dass die Leitlinien zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms (MCL) zwei Jahre nach der letzten Aktualisierung überarbeitet wurden.

Welche Patienten von den neuen Richtlinien profitieren, welche Therapiealgorithmen sich durchgesetzt haben und welcher Stellenwert der Stammzelltransplantation oder CAR-T-Zelltherapie in der Behandlung des MCL zukommt, darüber informierten drei österreichische Experten anlässlich einer Fortbildungsveranstaltung zum Thema.

„Es ist schon sehr spannend, was sich in Bezug auf neue Therapien auf diesem Gebiet tut“ beginnt Univ.-Prof. Dr. Markus Raderer, Abteilung für Onkologie an der Medizinischen Universität Wien seinen Vortrag, „und das bleibt es auch weiterhin.“ Dies, obwohl das Mantelzell-Lymphom mit einem Auftreten von 5-7% innerhalb der Non-Hodgkin-Lymphome, zu den eher seltenen Tumoren zählt. Histologisch als indolentes Lymphom klassifiziert, zeigt die Erkrankung einen heterogenen, beim größten Teil der Patienten jedoch einen aggressiven Verlauf. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1.¹

Die Diagnose erfolgt zumeist im fortgeschrittenen Stadium und kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) bzw. etablierter biologischer Faktoren (blastische Variante, Ki-67, p53-Alteration (Mutationen in PCR oder NGS, Überexpression in der Immunhistochemie) abgeschätzt werden.² Die Therapie des MCL bleibt eine große Herausforderung, sind sich alle Experten einig, auch wenn die Empfehlungen der Onkologia Guidelines, unter der wissenschaftlichen Leitung

von Univ.-Prof. Dr. Martin Dreyling, Zentrum für maligne Hämatologie, Ludwig-Maximilians-Universität München; aufgrund der verbesserten Datenlage jetzt neu aktualisiert wurden.

Ibrutinib während Induktion und Erhaltung

Der Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie, die mit Ausnahme eines indolenten Verlaufs, rasch erfolgen sollte, sieht einen Alters-cut-off von 65 Jahren vor. Jüngere Patientinnen und Patienten bzw. ältere Patienten mit gutem Allgemeinzustand erhielten bisher eine Immunchemotherapie (alternierend R-CHOP/R-DHAP für insgesamt 6 Zyklen) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (ASCT) und Rituximab-Erhaltung (R) für drei Jahre. Basierend auf den Daten der TRIANGLE-Studie, die von Martin Dreyling als Abstract 1 am ASH-Meeting 2022 präsentiert wurde, kommt dem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) Ibrutinib (I) nun eine besondere Rolle in der Erstlinie zu.³

In der prospektiven randomisierten Studie, die im Rahmen des europäischen MCL-Netzwerks in 13 europäischen Ländern und Israel durchgeführt wurde, wurden die zuvor nicht behandelten Patienten mit MCL im Alter von bis zu 65 Jahren einer von drei Therapiearmen zugeführt. Arm A erhielt die Standard-Immunchemotherapie, gefolgt von der autologen Transplantation plus Rituximab, Arm A+I erhielt zusätzlich zur Standardbehandlung den BTK-Inhibitor Ibrutinib während der

Induktion sowie zur Erhaltung (zwei Jahre). Im Arm I erhielten die Studienteilnehmer keine ASCT und im Anschluss an die Induktion eine Erhaltung mit Ibrutinib und Rituximab. Primärer Endpunkt war das Failure Free Survival (FFS) mit den sekundären Endpunkten Response Rate (RR), Progression Free Survival (PFS), Overall Survival (OS) und Safety.

Bereits nach der Induktion zeigte sich ein eindeutiger Vorteil der Ibrutinib-haltigen Arme (A+I, I) in Hinblick auf die Ansprechraten, mit einer deutlichen Verbesserung der Komplettremissionsrate (36% im Standardarm gegenüber 45% und 44% in den Ibrutinib-Armen). Nach einem medianen Follow-up von 31 Monaten lag das ereignisfreie Überleben (FFS) im Arm A bei 72%, im Arm A+I bei 88% und im Arm I bei 86%. Das 3-Jahres-Überleben lag bei 86% im Arm A, 91% im Arm A+I und 92% im Arm I. Aufgrund der limitierten Nachbeobachtungszeit erreichten die OS-Werte noch keine statistische Signifikanz. Die Überlegenheit des BTK-Inhibitors konnte jedoch in allen Subgruppen, auch bei Studienteilnehmer mit TP53-Mutation oder hohem MIPI-Index nachgewiesen werden.³

Fraglicher Nutzen der ASCT

Raderer: „Was man in dieser Studie klar erkennen konnte, ist, dass die Ibrutinib-Kombination ohne ASCT dem bisherigen Standard nicht unterlegen ist.“ Ein Verzicht auf die Transplantation würde sich auch günstig auf die Toxizität auswirken, da bei rund der Hälfte der Transplantations- →

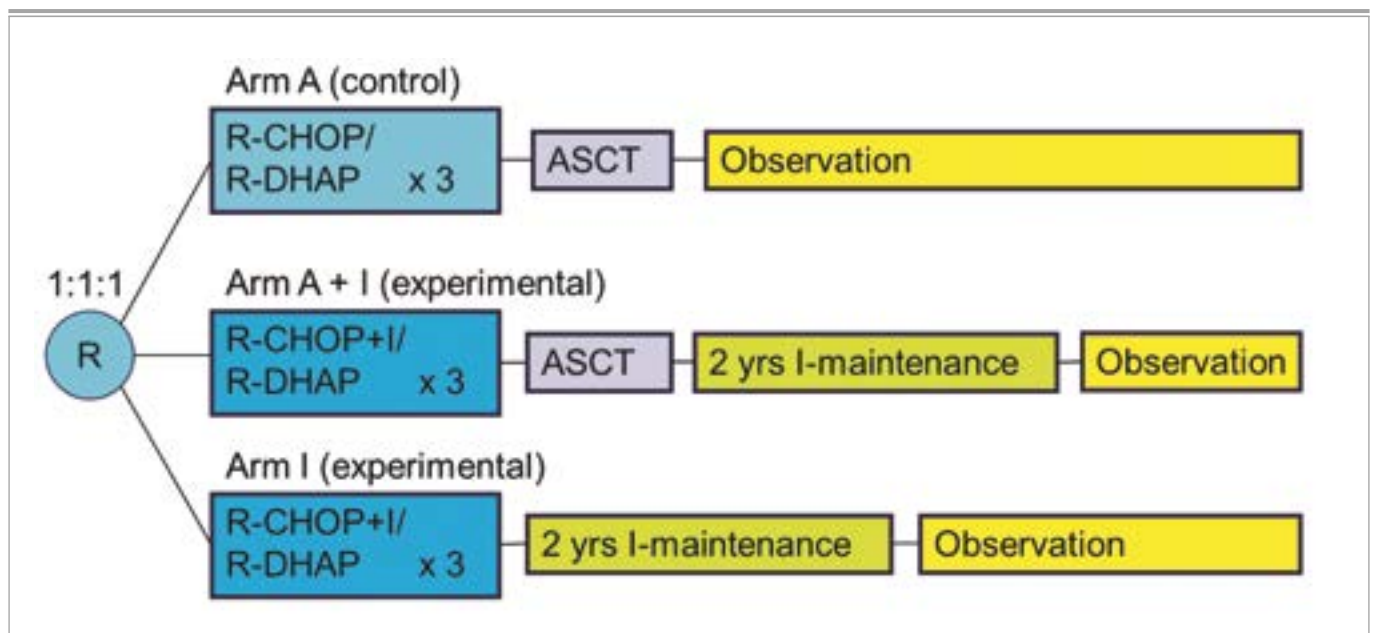


Abb.1: Studiendesign der TRIANGLE-Studie des European MCL Networks

Patienten Grad 3-5-Ereignisse verzeichnet werden. Die Studie zeigte auch, dass die Transplantation alleine, im Gegensatz zur Ibrutinib-Therapie, keinen Vorteil für Hochrisiko-Patienten mit einer TP53-Mutation bringt.

Um die Rolle der ASCT im Kontext des Ibrutinib-Regimes endgültig einordnen zu können, wird ein längeres follow-up benötigt. Die Ergebnisse führten dennoch zu einer Änderung der Guidelines, wonach eine ASCT nach gutem Ansprechen jetzt nicht mehr verpflichtend durchgeführt werden sollte. Raderer, der als Mitautor aktiv an der Überarbeitung der Leitlinien beteiligt war: „Ein möglicher Nutzen - aber auch das muss noch geprüft werden - könnte sich eventuell für Patientinnen und Patienten mit einer erhöhten Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 ergeben“.⁴

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde das Ibrutinib-haltige Regime nun in der Onkopedia-Guideline als neuer Standard für Patienten unter 65 Jahre definiert, die autologe Transplantation steht bestimmten Hochrisiko-Patienten als Option zur Verfügung.

VR-CAP vor BR

Eine weitere Änderung der Guidelines in der Erstlinie findet sich bei nicht für die Hochdosistherapie geeigneten Patienten: hier wurde dem Bortezomib-haltigen Regime VR-CAP der Vorzug gegenüber Bendamustin/Rituximab (BR) gegeben. Raderer nennt dafür zwei Gründe: „Speziell in COVID-Zeiten hat sich gezeigt, dass sich Bendamustin deutlich ungünstiger auf B- und T-Zellen auswirkt und mittlerweile wissen wir auch, dass Patienten die kurz vor einer CAR-T-Zelltherapie Bendamustin erhielten, ein

deutlich schlechteres Outcome aufweisen als Patienten, die diese Therapie nicht bekamen“.⁵ Potenziell T-Zell-depletierende Regime, die z.B. Bendamustin enthalten, sollte daher zumindest sechs Monate vor einer CAR-T-Zelltherapie vermieden werden.

Rezidiv, Progress, Refrakterität

„Auch wenn sich Überleben und Lebensqualität verbessert haben, ist das Mantelzellkarzinom nach heutigen Ergebnissen nicht heilbar - sogar wenn die Patienten gut ansprechen, kommt es zum Rezidiv“, dämpft Raderer zu hohe Erwartungen an die derzeit verfügbaren Behandlungsstrategien. Das zeigt nicht zuletzt die Scholar-2-Studie mit europäischen Real World-Daten, die belegen, dass das mediane Überleben nach Ibrutinib-Versagen bei 9,7 Monaten liegt.⁶ „Bisher gab es für diese Patienten, mit Ausnahme vom R-BAC-Schema (BR plus Cytarabosid), das zwar ein gutes Ansprechen aber nur eine kurze Ansprechdauer zeigt, auch kaum Therapieoptionen“, so Raderer.⁷ Die Hoffnungen ruhen nun auf dem Einsatz neuer BTK-Inhibitoren, CAR-T-Zelltherapien und rezenten Daten zu bispezifischen Antikörpern.

Update BTK-Inhibitoren

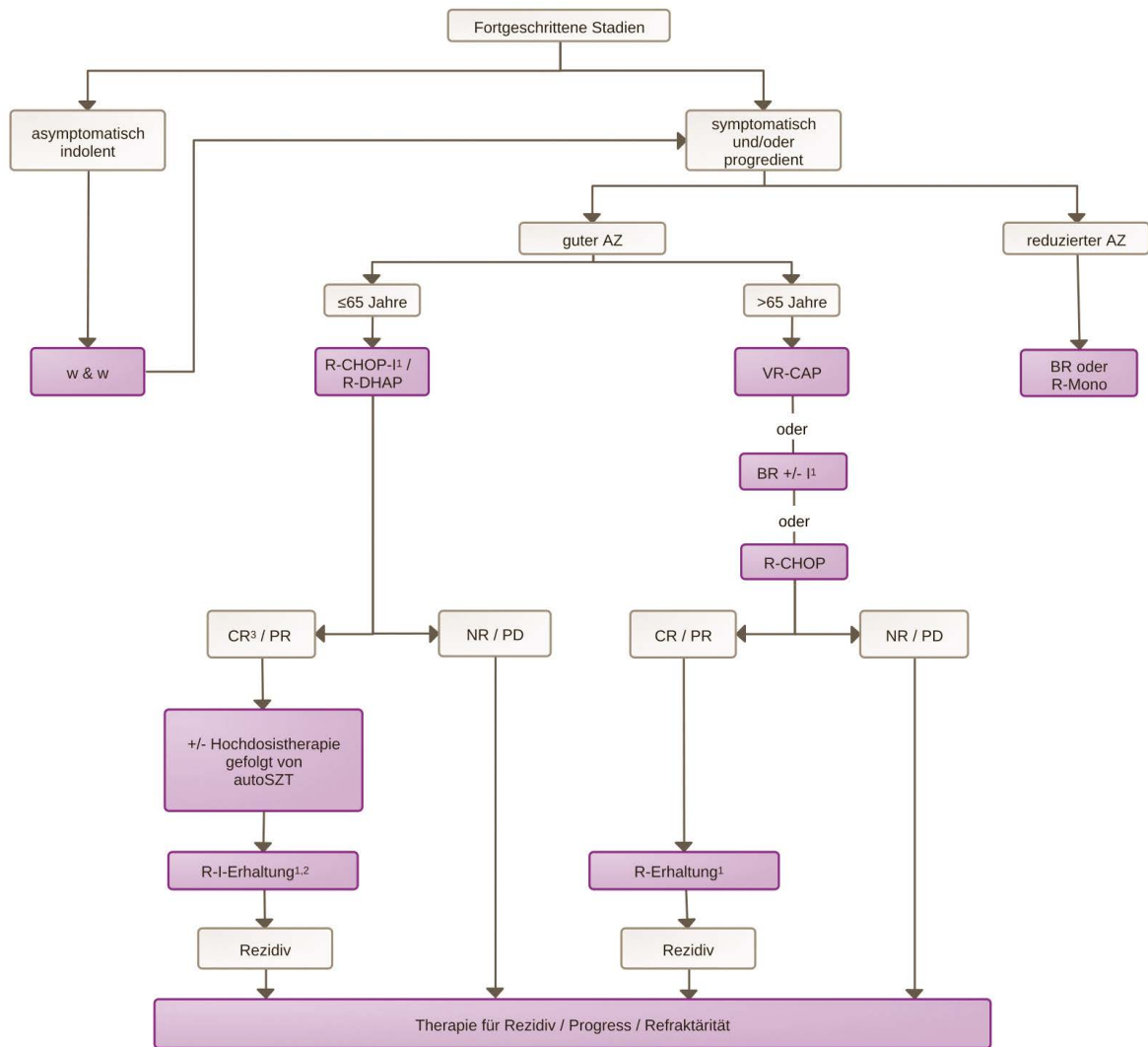
Einen Überblick zu den derzeit verfügbaren BTK-Inhibitoren gibt Dr. Thomas Nösslinger, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Hanusch-Krankenhaus, Wien. Neben Ibrutinib, dem BTK-Inhibitor der ersten Generation, stehen in den USA mit Acalabrutinib und Zanubrutinib zwei weitere wirksame kovalente BTK-Inhibitoren zur Verfügung.^{8,9,10} Eine EMA-Zulassung beim MCL liegt nicht vor. Bei den BTK-Inhibitoren der zweiten Generation sind vergleichbare Remissionszeiten von etwa zwei Jahren zu erwarten, wobei keine direkt vergleichenden Daten für das MCL vorliegen, so Nösslinger: „zusätzlich erweisen sie sich hinsichtlich der kardiovaskulären Toxizität als etwas verträglicher und könnten einen Nutzen bei Hochrisikopatienten zeigen.“

Eine spezifischere Wirksamkeit bei Resistenz, ist von nicht kovalenten Inhibitoren wie Pirtobrutinib oder Nemtabrutinib, die eine reversible Bindung mit Proteinkinasen eingehen, zu erwarten. Pirtobrutinib ist bereits als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MC (R/R MCL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, indiziert.¹¹

In der zulassungsrelevanten Phase I/II BRUIN-Studie sprachen multipel vorbehandelte Patienten mit B-Zell-Neoplasien, darunter auch Patienten mit einem MCL, im hohen Maß auf eine Behandlung mit Pirtobrutinib an. Studienteilnehmer mit BTK-Vorbehandlung erreichten nach

Relevante Änderungen der Onkopedia-Guidelines auf einen Blick

- Ibrutinib während der Induktion und in der Erhaltung in der Erstlinie
- Ob eine autologe Stammzelltransplantation zusätzlich zu Ibrutinib den Langzeitverlauf verbessert, ist nicht gesichert. Ein möglicher Vorteil könnte sich für Hochrisikopatienten mit erhöhtem Ki-67-Index ergeben
- Die Rezidivtherapie wird in einem separaten Algorithmus dargestellt. Wichtige Stratifizierungsparameter sind eine bereits erfolgte BTKi-Therapie sowie die Zeitdauer bis zum Rezidiv (POD24)
- Bei Hochrisikopatienten ist unter einem BTK-Inhibitor nur eine kurzzeitige Remission zu erwarten
- Neue erfolgversprechende Substanzen werden berücksichtigt
- Eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Patienten in der Regel erst nach einer CAR-T-Zelltherapie diskutiert werden



Legende:
 AZ - Allgemeinzustand; w&w - abwarten (watch & wait); R-CHOP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison; I-Ibrutinib, R-DHAP - Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin; VR-CAP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Bortezomib/Prednison; BR - Bendamustin/Rituximab; autoSZT - autologe Stammzelltransplantation; CR - komplette Remission; NR - keine Remission (Non Response); PR - partielle Remission;
¹I - Ibrutinib, R (Rituximab)-Erhaltung off label
²die Dauer der R-Erhaltung beträgt 3 Jahre, von Ibrutinib 2 Jahre

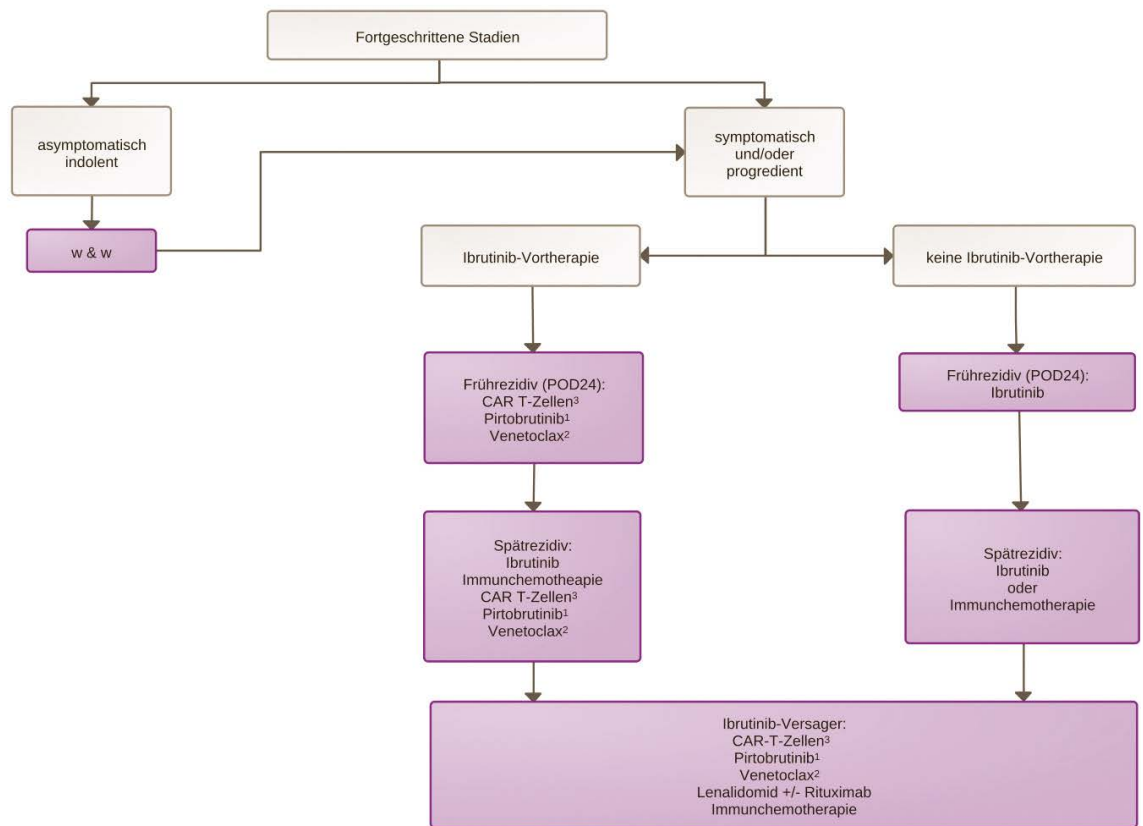
© modifiziert nach den Onkopaedia-Richtlinien

Abb. 2: Therapiealgorithmus für die Erstlinie¹

einem follow-up von 14 Monaten ein medianes PFS von 7,4 Monaten (95% KI, 5,3-13,3) und ein OS von 23,5 Monaten (95% KI: 15,9-N.E.). „BTKi-naive-Patienten sprechen naturgemäss noch besser auf die Behandlung an, so dass auch diese BTK-Inhibitoren in Zukunft in früheren Linien zum Einsatz kommen werden, fasst Nösslinger zusammen: „Ein weiterer Grund ist die gute Verträglichkeit: nur 1,2 Prozent der Patienten brachen laut Studie die Behandlung aufgrund schwerer Nebenwirkungen ab.“ Endgültige Aussagen zur Wirksamkeit in der Zweitlinie könnte BRU-IN MCL-321 liefern, in der Pirtobrutinib bei Patienten mit R/R MCL und nur einer Vorbehandlung gegen einen anderen BTK-Hemmer nach Wahl des Investigators geprüft wird.

Chemotherapiefreie Optionen

Welcher Nutzen von chemotherapiefreien Behandlungen zu erwarten ist, beantworten inzwischen gleich mehrere Untersuchungen. In Window-2 erhielten die Studienteilnehmer die Standard-Induktionstherapie (I,R) plus dem BCL-2-Hemmer Venetoclax bis zum Erreichen der Komplettremission. Danach wurden die Patienten je nach Risiko stratifiziert, wobei low-risk-Patienten (KI-67 < 30%) eine weitere chemotherapiefreie Behandlung erhielten, auf die sie, vermutlich aufgrund des von vornherein günstigeren Risikoprofils, auch gut ansprachen. Patienten mit moderatem oder hohem Risiko erhielten nach der Einführungstherapie zwei, respektive vier Zyklen R-HCVAD.¹² In →



© modifiziert nach dem Onkopedia-Richtlinien

Legende:

w&w - abwarten (watch & wait); POD24 - Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren.

¹Zulassung im Sommer 2023 erwartet,

²off label,

³eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Patienten in der Regel erst nach CAR-T-Zellen diskutiert werden .

Abb. 3: Therapiealgorithmus Rezidiv, Refrakterität oder Progress¹

dieser älteren Patienten kohorte konnte die Zugabe von Venetoclax in bei der Hälfte der Individuen eine, zumindest kurzzeitige, Remission erzielen.¹³

Eine weitere Studie untersuchte die Wirksamkeit der Triple-Kombination Acalabrutinib/Lenalidomid/Rituximab (ALR) an zuvor nicht therapierten Patienten. Die Kombination punktete neben einer ausgezeichneten Verträglichkeit auch mit einer hohen Rate an MRD-negativen Komplettremissionen.¹⁴ Ob die Dreifach-Kombination Ibrutinib/Obinutuzumab/Venetoclax überzeugen kann, wird derzeit anhand von OASIS I und II geprüft.¹⁵ Auf das Ergebnis der ENRICH-Studie, in der eine Standard-Chemotherapie mit IR-Einführung und Erhaltung verglichen wird, muss derzeit noch abgewartet werden.¹⁶ Aufgrund der angeführten zahlreichen Untersuchungen haben es BTK-Inhibitoren, allen voran Ibrutinib, auch bei fortgeschrittener Erkrankung in frühere Therapielinien geschafft. Bei Frührezidiven (< 24 Monaten, POD24) scheint Ibrutinib einer erneuten Chemotherapie sogar überlegen zu sein.¹⁷ Kommt eine

CAR-T-Zelltherapie in Frage, ist die Therapiesequenz zu beachten.

Stellenwert der CAR-T-Zelltherapie

„Eine klassische Heilung ist auch durch eine chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie nicht zu erwarten“, so Assoc. Prof. Dr. Thomas Melhardt, PhD; von der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Uniklinikum Salzburg, „aber die Daten deuten zumindest ein Plateau für manche dieser schwer vorbehandelten Patienten an, auch wenn nur einige in den Genuss eines dauerhaften Ansprechens kommen“. Als „Game Changer“ beim MCL gilt die Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie mit Brexu-cel (Brexucaptogene autoleucel, KTE-X19), die aufgrund der Daten der ZUMA-2-Studie 2020 zur Behandlung des Lymphoms nach mindestens zwei systemischen Therapien inklusive eines BTK-Inhibitors zugelassen ist. Die Responderaten der ersten 60 Patienten zeigten ein über 90%iges objektives Ansprechen, mit Komplettremissionsraten von 67%.¹⁸

Die aufwendige Therapie scheint auch alle klassischen negativen prognostischen Faktoren wie eine blastoide Histologie, TP53-Mutation oder einen hohen KI-67-Index zu egalisieren. Allerdings zum Preis einer stark erhöhten Toxizität, Nebenwirkungen vom Grad 3 und höher wurden bei fast allen Patienten beobachtet. Als häufigste unerwünschte Reaktion wurden Zytopenien beobachtet, gefolgt vom Zytokin-Release-Syndrom. Bei einem Drittel der Patienten kommt es zu neurologischen Nebenwirkungen (ICANS).

Mittlerweile liegen follow-up-Daten vor, die belegen, dass auch drei Jahre nach Therapiebeginn rund die Hälfte der Patienten ein dauerhaftes Ansprechen zeigen.¹⁹ Unterstützt werden die Ergebnisse von Real-World Daten an amerikanischen und europäischen Patienten, die ebenfalls mit Remissionsraten von über 60% aufwarten.²⁰⁻²²

Anhaltender Effekt bei Hälfte der Patienten

Für den „Second player“ Liso-cel (Lisocaptagene Maraleucel) liegt keine europäische Zulassung für das MCL vor. Daten der TRANSCEND-Studie, die im gleichen Setting durchgeführt wurde, zeigen ein vergleichbares Outcome.²³ Um das Nebenwirkungsprofil zu verbessern, wurde bei diesem Präparat ein ausgeglichenes Verhältnis von CD-4- und CD-8-Zellen angestrebt. „Die Studienergebnisse belegen auch eine geringere Rate an neurologischen events, allerdings keinen geringeren Medikamenteneinsatz“, so Melchardt, „so dass die Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen als vergleichbar eingestuft werden können“. Follow-up-Daten nach 12 Monaten bestätigen die klinische Aktivität von Liso-cel mit einem Gesamtansprechen von 81%, davon beeindruckende 72% mit Komplettansprechen.²⁴ Melchardt: „Insgesamt haben die Erfahrungen mit CAR-T-Zelltherapien dazu geführt, dass die Behandlung jetzt grosszügig Eingang in die Therapie-

algorithmen findet, speziell bei Patienten mit einer TP-53-Mutation.“

Nichtsdestotrotz, das zeigt die nachfolgende Diskussion unter den anwesenden Referenten, bleibt unklar, welche Personengruppe am meisten von dieser aufwendigen und teuren Therapie profitiert. Eine weitere Herausforderung dieser Behandlung besteht auch darin, dass immer noch zu viele Patienten auf dem Weg zur Stammzellgewinnung aufgrund der Krankheitsprogression verloren gehen, so dass der Wahl der Patienten und einer geeigneten Bridging-Strategie genaues Augenmerk geschenkt werden sollte. Melchardt: „Die gute Nachricht ist, dass wir mittlerweile gelernt haben, dass die Einschlusskriterien bei allen Entitäten zu eng gefasst wurden, so wissen wir etwa heute, dass auch fitte ältere mit Begleiterkrankungen wie einer isolierten Niereninsuffizienz oder ZNS-Befall von einer CAR-T-Zelltherapie profitieren.“

Bispezifische AK als neue Therapieoption

In frühen Studien zeigen die bispezifischen Antikörper Glofitamab und Mosunetuzumab bei Patienten nach Versagen einer BTKi-Therapie bemerkenswert hohe Ansprechraten. Um das Risiko unerwünschter toxischer Effekte zu minimieren, ist eine Vortherapie mit Obinutuzumab nötig.^{25, 26}

Für den Anti-CD20/Anti-CD3-Antikörper Glofitamab liegen inzwischen Daten an 30 Patienten mit R/R MCL mit einem medianen follow-up von acht Monaten vor. Sie zeigten, dass rund zwei Drittel der Studienteilnehmer:innen, die median drei Vorbehandlungen erhielten, eine komplette metabolische Remission erreichen. ←

Dr. Rosalia Rutter

Mantelzell-Lymphom, 19.Sept 2023; Medahead

Literatur:

¹Onkopedia Leitlinien, ²Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 111:558-565, 2008. DOI:10.1182/blood-2007-06-095331. ³Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, et al.: Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network, 64th ASH Annual Meeting 2022, Abstract #1. ⁴Zoellner, Unterhalt M, Stilgenbauer S, et al.: Autologous Stem Cell Transplantation in First Remission Significantly Prolongs Progression-Free and Overall Survival in Mantle Cell Lymphoma: 15-ICML 2019 Lugano, Juni 2019, Abstract #013. ⁵Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1331-1342. DOI:10.1056/NEJMoa1914347. ⁶Visco et al, *J Clin Oncol* 31:1442-1449. ⁷Dreyling M et al, Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up, *Hemasphere* 2022 Apr 13;6(5):e712. ⁸Wang M et al, Acabrutinib Monotherapy in Patients with relapsed/refractory Mantle Cell Lymphoma: Final Results from a Phase 2 Study; *Hematol Oncol* 2021;39(suppl):213-216. ⁹Song Y et al, Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study; *Blood* 2022;139:3148. ¹⁰Mato AR et al, Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study; *Lancet.* 2021;397(10277):892. ¹¹Wang et al, *ICML* 2023, #101, ¹²Davids MS et al.: Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study. *Clin Cancer Res* 27:4690-4695, 2021. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4842. ¹³Ruan J et al, *ASH* 2022 #73. ¹⁴Gouill S et al *Blood*, 2021:137:877. ¹⁵Ibrutinib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma or Older Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma; *NCT01880567*, M.D. Anderson Cancer Center. ¹⁶Visco C et al.: Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia* 35:787-795, 2021. DOI:10.1038/s41375-020-01013-3. ¹⁷Wang M et al, *ASH* 2019 #754 ¹⁸Wang M et al.: *J Clin Oncol* 2023 Jan 20;41(3):555-567. doi: 10.1200/JCO.21.02370. Epub 2022 Jun 4. ¹⁹Wang M et al.: *ASH* 2021 #744 ²⁰Herbaux et al.: *ASH* 2021 #743 ²¹Iacoboni et al.: *Blood Advance* 2022 ²²Palomba ML et al.: Safety and preliminary efficacy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma receiving lisocabtagene maraleucel in Transcend NHL 001. *Blood* 2020;136:10-1 ²³Wang M et al.: *ICML* 2023 ²⁴Puckrin et al.: *ASH* 2020 #477 ²⁵Phillips TJ et al.: *ASH* 2021 #130 ²⁶Phillips TJ et al.: *ASH* 2022 #74

NSCLC

ZAHLREICHE NEUE OPTIONEN

Wie sich die Erstlinientherapie sowie die Therapie im metastasierten Setting des NSCLC verändern und welche praxisrelevanten neuen Studien rezent vorgestellt wurden, beleuchtet Ap. Prof. Priv. Doz. Dr. Dr. Barbara Kieseletter-Wiederkehr, von der Klinischen Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universität Wien, im Gespräch mit Sophie Fessler.

Was sind die hot topics beim NSCLC? Es gibt zwei wesentliche Änderungen, und zwar deutliche Verbesserungen in der Therapie des frühen Lungenkarzinoms, sowie die immer weitere Entwicklung von zielgerichteten Therapien, sodass auch im palliativen Setting die Therapie für immer mehr Patienten ganz spezifisch auf die Veränderungen im Tumor abgestimmt werden kann. Wie viel sich beim Lungenkarzinom tut, war auch am ESMO 2023 ersichtlich – bei den Presidential sessions mit den wichtigsten Abstracts gab es einen großen Überhang an Daten zum Lungenkarzinom.

Welche Optionen gibt es nun beim frühen Lungenkarzinom? Bis 2020 war beim frühen Lungenkarzinom eine Chemotherapie nach Operation die einzige Therapieoption um das Risiko für ein Rezidiv zu reduzieren. Aktuell gibt es bemerkenswerterweise eine Vielzahl an positiven Studien in diesem Setting die unser Therapiespektrum erweitern: Hier konnten sich Immuntherapie und teilweise zielgerichtete Therapien etablieren. Der erste Schritt im Bereich der Immuntherapie war die Zulassung von Atezolizumab nach Operation und Chemotherapie, wenn Kriterien wie eine hohe Expression von PD-L1 erfüllt sind. Damit konnte durch Zugabe von einem Jahr adjuvanten Immuntherapie das Rückfallrisiko



© feilimage/matern

Das biologische Verständnis für die Erkrankung hat sich so stark weiterentwickelt, dass wir gelernt haben, viele unterschiedliche Subtypen von Lungenkrebs zu identifizieren.

deutlich reduziert werden. Auch Pembrolizumab, unabhängig vom PD-L1-Status, ist seit kurzem als adjuvante Therapie nach OP und Chemotherapie zugelassen.

Wie ist die Situation bei Patienten mit Treibermutation? Hier gibt es ebenfalls neue Daten für den Versuch, zielgerichtete Therapien bereits in die Therapie des frühen Lungenkarzinom zu integrieren. Die ADAURA Studie untersucht, ob bei Patienten mit EGFR-Mutation

ein EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor – in diesem Fall Osimertinib nach Operation – das Rückfallrisiko reduzieren kann. Daten heuer haben gezeigt, dass nicht nur das Rückfallrisiko grundsätzlich reduziert wird, sondern auch das Gesamtüberleben verbessert wird. Konkret waren nach 5-Jahren 85% im Osimertinib-Arm versus 73% in der Kontrollgruppe am Leben. Ähnlich untersuchte die ALINA-Studie bei Patienten mit ALK-Fusion den adjuvanten Einsatz des ALK-Inhibitors Alectinib. Hier wurde gezeigt, dass die adjuvante Gabe das Rückfallrisiko signifikant reduzieren kann. Von einer Situation, in der nach der Operation keine Optionen zur Verbesserung des Langzeit-Outcomes zur Verfügung standen, sind wir nun in die Situation gekommen, dass wir je nach Patientengruppe eine zusätzliche Immuntherapie oder sogar eine zielgerichtete Therapie anbieten können.

Gibt es auch Überlegungen zu einer neoadjuvanten Therapie? Ja, es gibt Überlegungen und Studien zur neoadjuvanten, also präoperativen Therapie – zusätzlich zu oder anstelle einer adjuvanten Therapie. Auch hier wurden kürzlich neue Updates positiver Studien präsentiert. Eine davon ist CheckMate 816, die als erste zeigte, dass die Zugabe von Nivolumab zu 3 Zyklen Chemotherapie neoadjuvant einen Benefit im Event-free Survival bietet. Bei 24 Pro- →

zent der Patienten im experimentellen Arm war nach drei Zyklen Chemotherapie vor der Operation gar kein Tumor mehr im OP-Präparat vorhanden und die Patienten zeigten somit eine pathologische Komplettremission. Dieses Therapiekonzept ist für Patienten mit PD-L1 Expression bereits zugelassen. Am ESMO präsentierte Daten der CheckMate 77T Studie suggerieren nun, dass eine Erweiterung dieses Konzepts durch zusätzlich zur neoadjuvanten Chemo-Immuntherapie auch adjuvanten Therapie mit Nivolumab zu einer weiteren Verbesserung des Event-free Survivals führen kann. Eine vergleichbare Studie, KEYNOTE-671, untersuchte den Einsatz von Pembrolizumab im perioperativen Setting und zeigte nach 36 Monaten sogar eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von 64% auf 71.3% – was für uns ja das größte Ziel ist. Wir müssen nun lernen, für welchen Patienten welche Therapie wann bzw. wie am besten geeignet ist. Aber insgesamt sehen wir eine deutliche Verbesserung in der Therapie des frühen Lungenkarzinoms!

Wie sieht es im metastasierten Setting aus? Das biologische Verständnis für die Erkrankung, und in weiterer Folge die Therapiestrategien, haben sich so stark weiterentwickelt, dass wir gelernt haben, viele unterschiedliche Subtypen von Lungenkrebs zu identifizieren, sowie Treibermutationen zu verstehen und Therapien zu entwickeln. Seit 2023 gibt es sogar eine eigene ESMO Leitlinie für die Behandlung von oncogene-addicted metastasiertem NSCLC – was früher in einem Absatz der Hauptleitlinie behandelt wurde, ist nun so komplex und vielfältig, mit spezifischen Algorithmen für bestimmte Patientengruppen, dass eine separate Leitlinie für Patienten mit Treibermutationen notwendig ist. Im Vergleich zur vorher verfügbaren Chemotherapie profitieren diese Patientengruppen immens von zielgerichteten Therapien.

Gibt es neue zielgerichtete Therapien? Ja, es gibt zum Beispiel neue Daten aus der LIBRETTO-431 Studie. Diese

Phase-3-Studie untersuchte die ungefähr 2 Prozent aller NSCLC-Patienten mit einer RET-Fusion und überprüfte den Einsatz des selektiven RET-Inhibitors Selpercatinib, einer oralen Therapie, mit dem vorherigen Therapiestandard Platin-basierte Chemo +/- Immuntherapie. 260 Patienten wurden randomisiert, im experimentellen Arm war eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens auf 24,8 Monate zu sehen – das ist doppelt so lange wie im Standardarm und Selpercatinib ist außerdem oftmals besser verträglich. Diese Daten sind somit hoch relevant für die klinische Praxis. Ähnlich wurden Daten für die ebenfalls kleine Gruppe an Patienten mit EGFR-Exon 20 Insertion präsentiert, hier konnte die Zugabe des bispezifischen Antikörpers Amivantamab zusätzlich zur Chemotherapie eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Erstlinie erzielen.

Wie ist mit dieser Komplexität der Therapien umzugehen? Beispielhaft für die Komplexität im Gesamtsystem sind EGFR-mutierte Patienten. Wir wissen, dass Patienten mit klassischer EGFR-Mutation deutlich besser auf EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren ansprechen als auf Chemotherapie. Was wir allerdings lernen müssen, ist wie wir Patienten behandeln, die nach Osimertinib progredient sind. Die MARIPOSA-2 Studie verfolgte ein neues Konzept, das sich als positiv erwies, und zwar eine Kombination aus Amivantamab und Chemotherapie, mit bzw. ohne Lazertinib. Die Therapie mit Amivantamab verbesserte das progressionsfreie Überleben signifikant. Somit haben wir das erste Mal eine positive Phase-3-Studie für dieses Setting. Die Daten zum Gesamtüberleben und ein verlängertes Follow-Up hinsichtlich Toxizitäten fehlen noch, aber es ist ein großer Schritt für diese Patientengruppe.

Welche neuen Therapien sind am Horizont? Ein großer Hype der letzten zwei Jahre waren natürlich die ADCs, die antibody-drug conjugates. Bei die-

sen ist ein Chemotherapeutikum über einen Linker mit einem Antikörper verbunden, sodass das Chemotherapeutikum ganz spezifisch an ein Antigen der Krebszelle andocken kann. Das ist ein elegantes Konzept, da toxische Therapien zielgerichteter eingesetzt werden und damit auch höhere Konzentrationen an der Zielstruktur erreicht werden können.

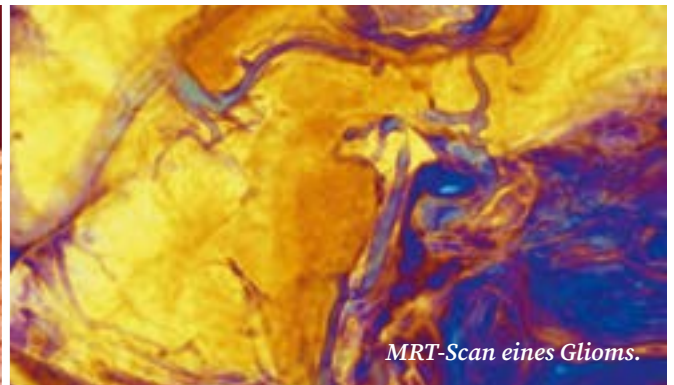
Wie erfolgreich sind ADCs in der Therapie des NSCLC? Mittlerweile wurden bereits verschiedene Generationen an ADCs entwickelt, sie werden immer zielgerichteter und effektiver mit weniger off-Target Effekten. Als Beispiel sei die DESTINY Lung02 Studie genannt, bei der der Einsatz von Trastuzumab-deruxtecan bei HER-2-mutiertem NSCLC positiv untersucht wurde. Am ESMO 2023 wurde die TROPION-Lung01 Studie vorgestellt, in der als Zweitlinientherapie der ADC datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) versus Chemotherapie untersucht wurde. Dato-DXd zielt auf TROP2 ab, einem Target, das bei unterschiedlichen Malignomen relativ breit exprimiert wird. Die Studie zeigte, dass Dato-DXd das Progressionsfreie Überleben signifikant erhöhte, wobei vor allem beim Adenokarzinom ein Nutzen erzielt wurde. Wie immer müssen wir lernen, welche Subgruppen am meisten profitieren.

Welchen Stellenwert hat nunmehr die Chemotherapie? Die Chemotherapie ist in vielen Settings noch ein wichtiger Backbone, insbesondere da weniger als 25 Prozent der Patienten in der Erstlinie für eine zielgerichtete Therapie in Frage kommen und auch eine reine Immuntherapie nur für Patienten, die spezifische Kriterien wie eine hohe PD-L1 Expression aufweisen, eine Möglichkeit darstellt. Ohne Chemotherapie kommen wir somit immer noch nicht aus. Aber im Nebenwirkungsmanagement sind wir mittlerweile so effektiv geworden, dass die Verträglichkeit besser ist als früher. Diffizil ist, dass wir immer mehr Subgruppen haben, für die immer spezifischere Therapien in Frage kommen. <

Highlights in der Onkologie 2023



Illustration einer Melanomzelle.



MRT-Scan eines Glioms.

Erfolgreiche mRNA Vakzinierung beim Melanom

Mein Highlight sind Ansatz und Ergebnisse der randomisierten Phase 2 mRNA-4157-P201/Keynote 942 Studie zur adjuvanten Therapie des komplett resezierten Hochrisikomelanoms Stadium IIIB/C/D.

Dabei wurde im Experimentalarm eine alleinige Pembrolizumab-Behandlung mit einer Kombination aus Pembrolizumab und einem individualisierten mRNA- Impfstoff verglichen. Dafür wurde jeweils die Erbinformation des Tumors sequenziert, in silico die Suche nach den am besten in den MHC Komplex und den T-Zell-rezeptor passenden Neoantigenen durchgeführt, und anschließend eine mRNA kodiert, entsprechend verpackt und den Patienten iv. injiziert. Dabei wurden bis zu 34 verschiedene Neoepitope einzelner Patienten adressiert.

Im Hinblick auf den primären Endpunkt, das RFS, ergab sich nach 23 Monaten eine Ereignisrate von 22.4% in der Kombinationstherapie vs 40% in der Monotherapie. Nach 18 Monaten betrug das RFS 78.6% vs 62.2% zugunsten der Kombination. Vor allem war das distante metastasenfrem Überleben signifikant verbessert (HR 0.347, $p=0.0063$). Fernmetastasen oder Tod wurden in 8.4% vs 24% berichtet.

Die Studie hat zum FDA Breakthrough approval geführt, eine Phase 3 Studie ist unterwegs. Die Studie stellt einen Beweis dafür dar, dass mit komplexer immunologischer Technik mRNA Vakzinierung erfolgreich sein kann und ist damit paradigmatisch für die Entwicklung der Onkologie. Quelle: Khattak et al, JCO, Meeting Abstract ASCO Meeting 2023.

Prim. Univ. Prof. Dr. Richard Greil

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Uniklinikum Salzburg

Erste zielgerichtete Therapie für das Gliom

Mein Highlight 2023 war klar die Präsentation der INDIGO Studie in der Plenarsitzung beim Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und die zeitgleiche Publikation in New England Journal of Medicine.

In der prospektiven randomisierten Phase III INDIGO Studie wurden erwachsene Patient:innen mit Resttumor oder Rezidiv eines IHD-mutierten Grad 2 Glioms mit dem IHD Inhibitor Vorasidenib oder mit Placebo behandelt. Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Vorasidenib-Gruppe mit 27,7 Monaten deutlich länger als in der Placebo-Gruppe mit 11,1 Monaten. Die Therapie mit dem IDH Inhibitor war gut verträglich. Als häufigste schwere Nebenwirkung (CTCAE Grad ≥ 3) trat bei 9,6 % der Patient:innen eine erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) auf. Die Daten werden aktuell von Zulassungsbehörden begutachtet und weitere Studien zur Untersuchung der Aktivität in weiteren Patient:innenpopulationen sind in Vorbereitung.

Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser

Klinische Abteilung für Onkologie,
Medizinische Universität Wien

Sekundäre Immundefekte

URSACHE & BEHANDLUNG

Weshalb sekundäre Immundefekte auftreten und wie diese behandelt werden, erläutert Univ. Prof. Dr. Clemens Scheinecker, Leiter der Spezialambulanz für klinische Immunologie der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, im Gespräch mit Sophie Fessler.

Wie häufig treten sekundäre Immundefekte auf? Im Gegensatz zu primären Immundefekten die eine Prävalenz von ca. 1:2000 aufweisen, treten sekundäre Immundefekte häufiger auf – bis zu 30-mal häufiger. Die Bandbreite der sekundären Immundefekte ist groß und reicht von unterschiedlichen hämatologischen Erkrankungen bis hin zu rheumatologischen, gastroenterologischen oder nephrologischen Erkrankungen. Bei sekundären Immundefekten handelt es sich meistens um Antikörperdefizienzen, hier ist die zentrale, zu klärende Frage: werden zu wenige Antikörper produziert oder verliert der Patient zu viele Antikörper? Im Bereich der hämatologischen Erkrankungen ist es vor allem der Fall, dass Antikörper vermindert produziert werden. Weiters gibt es Erkrankungen, bei denen Antikörper verstärkt verloren gehen, dazu zählen Nierenerkrankungen oder gastrointestinale Erkrankungen. Andererseits greifen manche Medikamente B-Zellen an bzw. wirken immunsuppressiv, hier kann über indirekte Mechanis-



© Beigestellt

Bei einem verminderten IgG-Wert ist eine umfassende Abklärung notwendig, um gegebenenfalls einen entsprechenden Therapieplan zu erstellen.

men als Nebenwirkung eine verminderte IgG-Produktion auftreten.

Nach welchen Kriterien treffen Sie die Therapieentscheidung? Wir behandeln, wenn mit dem IgG-Mangel auch eine gehäufte Infektneigung vergesellschaftet ist. Die Höhe der Immunglobuline hat – an und für sich – keine unmittelbare therapeuti-

sche Konsequenz, ein verminderter IgG-Spiegel alleine wäre daher keine zwingende Therapieindikation. Damit gibt es auch keinen Cut-off-Wert, unterhalb dessen therapiert werden muss. Allerdings ist bei einem verminderten IgG-Wert eine umfassende Abklärung notwendig, um dann gegebenenfalls einen Therapieplan zu erstellen.

Wie behandeln sie SID? Prinzipiell ist die Therapie eine Substitution mit Immunglobulinen (IG). Dabei handelt es sich um polyklonale Antikörper die aus dem Plasma von mehreren tausend gesunden Spendern gewonnen werden. IG bestehen hauptsächlich aus IgG Antikörpern. Je nach Präparat enthalten sie aber auch kleine Mengen von IgM und IgA Antikörpern sowie Spuren von löslichen Molekülen wie MHC Molekülen und bestimmten Zytokinen. Wenn die Entscheidung für eine IG Substitution fällt, so wird mit einer Dosierung von 0,4-0,5g pro Kilogramm Körpergewicht pro Monat substituiert. Die Verabreichung kann intravenös (IV) erfolgen, üblicherweise einmal pro Monat, oder subcutan, zumeist ein- bis zweimal pro Woche. →

Wo sehen Sie die Vor- und Nachteile von subkutanen vs. IV Immunglobulinen? Die subcutane (s.c.) Verabreichung hat den Vorteil, dass diese in Heimtherapie durchgeführt werden kann, die Patienten müssen also für die Substitutionstherapie nicht an ein Infusionszentrum oder eine Tagesklinik kommen. Ein Nachteil der s.c. Gabe ist die Limitierung der applizierbaren Volumina, manche Präparate enthalten daher auch Hyaluronidase, die das Unterhautfettgewebe auflöst, um mehr Raum für die IgG-Therapie zu schaffen. Die s.c. Verabreichung funktioniert sehr gut, die Lebensqualität der Patienten ist mit Heimtherapie wesentlich besser. Außerdem bewirkt die s.c. konstanteren IgG-Spiegel im Organismus als die IV-Therapie, bei der einmal pro Monat

eine relativ hohe Dosis verabreicht wird. Mögliche Nebenwirkungen, wie ein Hyperviskositätssyndrom, betreffen eher die intravenöse Gabe.

Wie entscheiden Sie bezüglich Dosierung? Die initiale Dosierung erfolgt nach dem Körpergewicht, die Ausgangspiegel sind keine Entscheidungsgrundlage. Unter der Therapie werden die IgG-Spiegel kontrolliert, allerdings gibt es hier keinen vorab definierten Cut-off. Es hängt von der Infekthäufigkeit ab, ob ein Wert von 1000 mg/dl angestrebt wird, oder ob auch ein niedrigerer Spiegel ausreicht. Da es sich bei der Substitutionstherapie um eine relativ teure Behandlung handelt, die auch mit einer gewissen Knappheit der Präparate vergesellschaftet ist, müssen auch

gesundheitsökonomische Überlegungen angestellt werden – schließlich handelt es sich um eine langfristige Therapie.

Wie sieht die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit anderen Spezialisten aus? Die interdisziplinäre Zusammenarbeit betrifft vor allem die diagnostische Abklärung eines sekundären Immundefekts. Dazu sollte der Patient an ein immunologisches, infektiologisches oder rheumatologisches Zentrum überwiesen werden an dem dann auch die Therapieentscheidung und die Therapieplanung stattfinden kann. Die Verabreichung der Therapie kann dann in Tagesambulatorien, niedergelassenen Ärzten oder eben zu Hause durch den Patient selbst erfolgen. ←

So fühlt sich das Leben für ein Schmetterlingskind an.

Schmetterlingskinder leben mit einer unheilbaren, schmerzvollen Hauterkrankung. Bitte spenden Sie unter schmetterlingskinder.at





Palliativmedizin

IN DER ONKOLOGIE

Palliative Behandlung fördert das Wohlbefinden, frühe palliativmedizinische Maßnahmen können Auswirkungen auf Lebensqualität und Symptomlast haben.

Eine palliative Versorgung steht für die zielgerichtete Förderung des Wohlbefindens unter der Berücksichtigung individueller Bedürfnisse. Palliative Care ist ein aktiver Behandlungsansatz und beschränkt sich nicht auf die Betreuung am Lebensende – ein häufig zitiertes, jedoch leider wenig beachtetes Faktum. Vor allem im Umgang mit schwerkranken Menschen sollte die Notwendigkeit an Wissen auch ein Verständnis für die individuelle Situation der Patient:innen einschließen (vgl. engl.: The need to know vs. the need to feel known).

Ein systematisches Cochrane Review wies darauf hin, dass frühe palliativmedizinische Maßnahmen im Vergleich zur onkologischen Standardbehandlung bei Patient:innen mit fortgeschrittener Krebserkrankung günstige Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Symptomlast haben können (Haun et al. 2017). Dabei gilt es zu betonen, dass eine palli-

ative Betreuung auch überlappend mit einer onkologischen Therapie erfolgen kann und soll: Palliative Care fördert Wohlbefinden zu jedem Zeitpunkt einer Erkrankung, unabhängig von der Prognose (Axelsson 2022).

In Österreich existiert eine abgestufte Hospiz- und Palliativversorgung, die verschiedene Versorgungsmodelle einschließt, Adressen und Informationen finden sich auf www.hospiz.at und www.palliativ.at. Pro Jahr sterben in Österreich an die 90.000 Menschen. Etwa 10 bis 20 Prozent jener 90.000, folglich zwischen 9.000 und 18.000 Menschen, benötigen eine spezialisierte palliativmedizinische Betreuung. Derzeit stehen in Österreich etwa 500 Hospiz- und Palliativbetten zur Verfügung. Das unterstreicht die Notwendigkeit, dass der Hospiz- und Palliativbereich ausgebaut werden muss und dass insbesondere in der Primärversorgung ein Wissen an palliativen Fertigkeiten vonnöten ist. →

FACT BOX ASCIRS

Bisher eingelangte Berichte: 95 Anfragen um Assistierte Suizid, 2 abgebrochene Assistierte Suizide und 47 durchgeführte Assistierte Suizide.

Betroffene: Patient:innen zwischen 30 und 97 Jahren, meist mit Tumorerkrankungen und neurologischen Erkrankungen; einzelne mit COPD oder psychischen/psychiatrischen Erkrankungen.

Zeitspanne von der Verabreichung des Präparates bis zum Eintritt des Todes: 3–270 Minuten.

Palliative Care – wann und für wen?

In den letzten zehn Jahren hat sich eine Vielzahl von Erkenntnissen in Bezug auf die Integration von Palliativmedizin in die Onkologie angesammelt. Die Frage ist nicht mehr, ob Palliative Care angeboten werden sollte, sondern welches das optimale Modell ist, wann der ideale Zeitpunkt dafür ist, wer am dringendsten eine palliativmedizinische Betreuung benötigt und wieviel Palliativmedizin die Onkolog:innen selbst anbieten sollten. Gezielte Palliativversorgung bedeutet, jene Patient:innen zu identifizieren, die am ehesten von spezialisierten Palliativversorgungsmaßnahmen profitieren (Hui et al. 2018).

Innerhalb von Studien wurde eine spezialisierte Palliative Care innerhalb von drei Monaten nach der Diagnose einer fortgeschrittenen Krebserkrankung unabhängig von der Symptomlast angeboten. Dieses Versorgungsmodell scheint jedoch angesichts der begrenzten internationalen Infrastruktur von Palliative Care kaum umsetzbar. Darüber hinaus haben einige Patient:innen zum Zeitpunkt der Diagnose kaum Beschwerden und noch keinen oder nur einen begrenzten Bedarf an Palliativversorgung (Schenker and Arnold 2017). Somit scheint es zielführend, eine palliative Versorgung dann anzudenken, wenn komplexe Belastungen auf einer körperlichen, psychosozialen oder spirituellen Ebene erhoben werden.

Nationale wie internationale Guidelines fokussieren mehr und mehr auf Symptomlinderung. Eine bedeutende Leitlinie

im Bereich der Palliative Care ist die S3-Leitlinie Palliativmedizin. Diese wissenschaftlich fundierte, praxisorientierte Handlungsempfehlung gibt evidenzbasierte Empfehlungen. Kurz- und Langfassungen sind frei im Internet verfügbar.

Palliative Pharmakologie

Eine Kernkompetenz von Palliative Care ist die Linderung von belastenden Symptomen mittels pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Maßnahmen.

Um bei konkreten Fragen Hilfestellungen zu bieten, hat die Österreichische Palliativgesellschaft unter www.palliativ.at/nc/services/pharmaanfrage eine kostenfreie Plattform eingerichtet. Angefragt werden kann zu Wechselwirkungen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen, „Deprescribing“, Arzneimittelanwendungen außerhalb der Zulassung, Applikationstechniken (z.B. Arzneimittelapplikation über Ernährungssonden, subkutane Gabe von Parenteralia), Kompatibilitäten von Parenteralia, Möglichkeiten der Reduktion der Flüssigkeitszufuhr bei parenteraler Therapie, individuellen Rezepturen und unzureichend behandelten Symptomen.

Auf der Website <https://pall-olu.de> werden verschiedene Informationen rund um den Einsatz von Fertigarzneimitteln außerhalb ihrer zugelassenen Anwendungsgebiete zur Verfügung gestellt. „Pall-OLU“ ist eine kostenfreie, unabhängige Datenbank. Zusätzlich wird auf der Website auf alternative medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeiten hingewiesen, es werden Überwachungsparameter für Therapien genannt sowie Informationen über die jeweils häufigsten Symptome, die in der Palliativversorgung auftreten, zur Verfügung gestellt.

Beispiele zur Symptomlinderung

Beispiele für einen evidenzbasierten Off-Label-Use in der Onkologie sind Opioide zur Behandlung von Atemnot, Olanzapin zur Behandlung von Appetitlosigkeit und Übelkeit, Ondansetron zur Behandlung nicht-chemotherapieinduzierter Übelkeit oder die Gabe von Trazodon bei Insomnie. Gute pharmakologische Kenntnisse sind in der Palliative Care und in der Onkologie wesentlich und finden Einzug in die tägliche Praxis.

So ergab eine 2022 im Lancet Oncology publizierte Studie, dass hochdosiertes Dexamethason Dyspnoe bei Patient:innen mit Krebserkrankungen nicht wirksamer als Placebo linderte und mit einer höheren Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen verbunden war (Hui et al. 2022). Diese Ergebnisse legen nahe, dass Dexamethason nicht routinemäßig zur Linderung von Atemnot verabreicht werden sollte.

Eine andere Studie liefert klinische Hinweise für die Rolle von Paracetamol als potenziell unterdrückende Subs-

tanz der Antitumor-Immunität. Daher sollte Paracetamol bei Patient:innen unter Immuntherapie mit Zurückhaltung eingesetzt werden (Bessede et al. 2022). Eine rezente Studie ergab weiters, dass Paracetamol die Schmerzlinderung bei Patient:innen mit durch Krebs bedingten Schmerzen nicht verbessern und den Gesamtverbrauch an Opioiden nicht verringern kann (Leiva-Vásquez et al. 2023).

Kommunikative Kompetenzen

Paul Watzlawick drückte es treffend aus: „Man kann nicht nicht kommunizieren.“ In Gesundheitsberufen ist die am häufigsten ausgeübte Tätigkeit nicht die Dokumentation, sondern das Gespräch. Im Verlauf unserer beruflichen Laufbahn führen wir etwa 400.000 Gespräche. Dennoch erhalten wir häufiger ein Reanimationstraining als ein Gesprächstraining. Es ist nicht nur wichtig, was wir sagen, sondern vielmehr, wie unser Gegenüber das Gesagte wahrnimmt und versteht (Iversen et al. 2020).

Palliative Care ist eine grundsätzliche Haltung, die den Menschen nicht nur auf einer medizinischen Ebene, sondern in einem sozialen, psychischen und spirituellen Kontext betrachtet.

Ratschläge zur Durchhaltungsmotivation oder schnelle Trost- worte zeugen oft von eigener Unsicherheit. Ein potenzieller Einstieg in ein Gespräch kann die Frage sein: „Was muss ich über Sie wissen, um Sie bestmöglich betreuen zu können?“ (Chochinov et al. 2011). Ebenso können Fragen nach persönlichen Ressourcen hilfreich sein, wie zum Beispiel: „Was hat Ihnen in früheren herausfordernden Situationen geholfen?“ oder „Woraus schöpfen Sie Kraft?“

Eine interessante Arbeit beschäftigte sich damit, wie man mit Therapiepräferenzen von Patient:innen umgehen soll, die „alles wollen“. Auf die Frage, ob die medizinische Behandlung angesichts einer schweren Erkrankung begrenzt werden soll, antworten Patient:innen und ihr Umfeld häufig, dass sie „alles“ wollen (Quill et al. 2009). Dies sollte als Grundlage für eine Gespräch darüber dienen, was „alles tun“ denn konkret bedeutet. Ambivalenzen oder Widersprüche sollen direkt angesprochen werden, beispielsweise mit: „Können Sie mir helfen, das besser zu verstehen?“

Dies kann paradoxerweise als Initiierung einer so häufig notwendigen End-of-life-Konversationen dienen, im Rahmen derer wir mit Patient:innen über ihre Wünsche, Werte und Ziele sprechen. Eine effektive Möglichkeit, ein Gespräch zu beenden, ist die Verwendung einer „Ich-Aussage“, beispielsweise: „Basierend auf dem, was Sie mir mitgeteilt haben, fasse ich zusammen: ... Wie klingt das für Sie?“ Damit erhalten Patient:innen die Möglichkeit, weitere Fragen zu stellen und Behandelnde können wahrnehmen, wie das Gespräch aufgenommen wurde.

Mit Ärger, Wut und Frustration müssen wir im Rahmen von schwerwiegenden Erkrankungen rechnen. Die Sterbeforscherin Elisabeth Kübler-Ross bezeichnete das als die „Wut auf den Tod, der im Raum steht.“

Auf der Website www.vitaltalk.org finden sich wertvolle Informationen und Schulungsvideos.

Advance Care Planning geht uns alle an!

Gibt es Menschen, von denen wir nicht erwarten, dass sie sterben? Wann ist der richtige Zeitpunkt, um ein Gespräch über die verbleibende Lebenszeit und die Wünsche, Ziele und Werte der Patient:innen zu beginnen?

Als Anhaltspunkt dafür kann dienen, wenn die Surprise Question (White et al. 2017) „Wäre ich überrascht, wenn diese:r Patient:in im nächsten Jahr versterben würde?“ mit „Nein“ und die Double Surprise Question (Ermers et al. 2021) „Wäre ich überrascht, wenn diese:r Patient:in nach einem Jahr noch lebt?“ mit „Ja“ beantwortet wird.

Vorausschauendes Planen, Advance Care Planning (Schrijvers et al. 2014), wozu unter anderem Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht zählen, sind zentrale Instrumente, damit Patient:innen ihren Willen ausdrücken und für eine Situation vorsorgen können, in der sie sich selbst nicht mehr äußern können. Als Eselsbrücke MVP (Horowitz et al. 2020) dienen die Überbegriffe Medical Situation, Values und Plan.

Gemeinsam klug entscheiden: Appetitlosigkeit und Kachexie

Die Ernährung ist ein herausforderndes Thema in der Onkologie. Mit den im Internet abrufbaren GLIM-Kriterien besteht ein globaler Konsens für die Diagnose einer Mangelernährung bei Erwachsenen im stationären und ambulanten Setting.

Eine parenterale Ernährung wird bei Patient:innen mit fortgeschrittener, unheilbarer Tumorerkrankung, die unter Appetitverlust leiden und eine eingeschränkte Lebenserwartung haben, nicht empfohlen.

Die parenterale Ernährung hat in der Endphase einer Tumorkachexie keinen therapeutischen Nutzen. Weder verbessert sie die Lebensqualität noch verlängert sie das Überleben. In der letzten Phase einer Tumorerkrankung verspüren Patient:innen in der Regel keinen Hunger mehr und profitieren von einer angemessenen palliativmedizinischen Betreuung in Form von „Comfort Care“.

Nähere Informationen finden Sie hier: <https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/palliativmedizin> →

Olanzapin ist ein häufig verwendetes Neuroleptikum in der Psychiatrie, das als mögliche Nebenwirkung Gewichtszunahme hat. Im Palliativbereich wird Olanzapin nicht nur als Antipsychotikum, sondern auch zur Bekämpfung von Übelkeit und zur Appetitsteigerung eingesetzt. In einer rezenten Studie mit Patient:innen unter Chemotherapie wurden erstmals positive Effekte in Bezug auf Gewichtszunahme, Appetitsteigerung, Reduktion von Übelkeit und Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen. Den Teilnehmenden wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen einmal täglich 2,5 mg Olanzapin verabreicht. Eine längere Behandlungsdauer scheint für die gewünschte Wirkung wichtig (Sandhya et al. 2023).

Assistierter Suizid

Mit 01.01.2022 trat das Sterbeverfügungsgesetz (StVfG) in Kraft, das die Beihilfe zum Suizid regelt. Der Zugang ist auf Personen beschränkt, die an einer schweren, dauerhaften Krankheit mit anhaltenden Symptomen leiden, deren Folgen die betreffende Person in ihrer gesamten Lebensführung beeinträchtigen, wobei die Krankheit einen nicht anders abwendbaren Leidenszustand mit sich bringt. Ausdrücklich ausgeschlossen sind Minderjährige. Um eine Sterbeverfügung bei Notar:innen oder Anwält:innen zu errichten, ist die Aufklärung durch zwei Ärzt:innen erforderlich. Eine:r davon muss über eine Qualifikation in Palliative Care verfügen. Die Entscheidungsfähigkeit der sterbewilligen Person muss ärztlich bestätigt werden. Bei Verdacht auf eine psychische Beeinträchtigung mit Krankheitswert müssen ein:e Fachärzt:in für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin oder ein:e klinische:r Psycholog:in beigezogen werden.

Vor der Errichtung der Verfügung ist eine Frist von zwölf Wochen einzuhalten. Ziel ist die Überwindung von akuten

und behandelbaren Krisenphasen. Sollten Personen sich in einer terminalen Erkrankungsphase befinden, verkürzt sich die Frist auf zwei Wochen. Eine aufrechte Sterbeverfügung berechtigt sterbewillige Personen, ein letales Präparat in einer Apotheke abzuholen. Etwa zwei Jahre nach Inkrafttreten des Sterbeverfügungsgesetzes (StVfG) besteht in der Praxis noch immer große Unsicherheit, wie Anfragen um assistierten Suizid begegnet werden soll. Die verbreitete Unsicherheit spiegelt sich auch auf ASCIRS, www.ascirs.at, der Berichts- und Meldeplattform der Österreichischen Palliativgesellschaft für Ereignisse im Zusammenhang mit einem assistierten Suizid, wider. Viele der meldenden Fachpersonen berichten von Überforderung, fehlenden Handlungsanweisungen durch Arbeitgeber:innen und entsprechender Unsicherheit.

Hospiz- und Palliativfondsgesetz

Im März 2022 wurde vom Nationalrat und Bundesrat das Hospiz- und Palliativfondsgesetz (HosPaFG) verabschiedet, um den flächendeckenden Aus- und Aufbau einer spezialisierten und qualitativ hochwertigen Hospiz- und Palliativversorgung sicherzustellen. Der Hospiz- und Palliativfonds trat rückwirkend zum 1. Januar 2022 in Kraft. Der Fonds wurde mit € 108 Mio. ausgestattet.

Eine optimale Palliativversorgung ist unabdingbar, nicht nur in Bezug auf Sterbewünsche aufgrund von hohem Leidensdruck, sondern auch um die Lebensqualität bis zuletzt zu erhalten. ←

*Univ. Prof.in PDin DDr.in Eva Katharina Masel, MSc
Klinische Abteilung für Palliativmedizin, Medizinische
Universität Wien*

Literatur

Axelsson B (2022) The Challenge: Equal Availability to Palliative Care According to Individual Need Regardless of Age, Diagnosis, Geographical Location, and Care Level. *Int J Environ Res Public Health* 19:4229. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074229>; Bessede A, Marabelle A, Guégan JP, et al (2022) Impact of acetaminophen on the efficacy of immunotherapy in cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 33:909–915. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.010>; Chochinov HM, Kristjanson LJ, Breitbart W, et al (2011) Effect of dignity therapy on distress and end-of-life experience in terminally ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12:753–762. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70153-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70153-X); Ermers DJ, Kuip EJ, Veldhoven C, et al (2021) Timely identification of patients in need of palliative care using the Double Surprise Question: A prospective study on outpatients with cancer. *Palliat Med* 35:592–602. <https://doi.org/10.1177/0269216320986720>; Haun MW, Estel S, Rücker G, et al (2017) Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD011129. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011129.pub2>; Horowitz RK, Hogan LA, Carroll T (2020) MVP-Medical Situation, Values, and Plan: A Memorable and Useful Model for All Serious Illness Conversations. *J Pain Symptom Manage* 60:1059–1065. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.07.022>; Hui D, Hannon BL, Zimmermann C, Bruera E (2018) Improving patient and caregiver outcomes in oncology: Team-based, timely, and targeted palliative care. *CA Cancer J Clin* 68:356–376. <https://doi.org/10.3322/caac.21490>; Hui D, Puac V, Shelal Z, et al (2022) Effect of dexamethasone on dyspnoea in patients with cancer (ABCD): a parallel-group, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 23:1321–1331. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00508-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00508-3); Iversen ED, Wolderslund MO, Kofoed P-E, et al (2020) Codebook for rating clinical communication skills based on the Calgary-Cambridge Guide. *BMC Med Educ* 20:140. <https://doi.org/10.1186/s12909-020-02050-3>; Leiva-Vásquez O, Letelier LM, Rojas L, et al (2023) Is Acetaminophen Beneficial in Patients With Cancer Pain Who are on Strong Opioids? A Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage* 66:183–192.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2023.05.002>; Quill TE, Arnold R, Back AL (2009) Discussing treatment preferences with patients who want “everything.” *Ann Intern Med* 151:345–349. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-5-200909010-00010>; Sandhya L, Devi Sreenivasan N, Goenka L, et al (2023) Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Olanzapine for Chemotherapy-Related Anorexia in Patients With Locally Advanced or Metastatic Gastric, Hepatopancreaticobiliary, and Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 41:2617–2627. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01997>; Schenker Y, Arnold R (2017) Toward Palliative Care for All Patients With Advanced Cancer. *JAMA Oncol* 3:1459–1460. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1059>; Schrijvers D, Cherny NI, ESMO Guidelines Working Group (2014) ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 25 Suppl 3:iii138–142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu241>; White N, Kupeli N, Vickerstaff V, Stone P (2017) How accurate is the ‘Surprise Question’ at identifying patients at the end of life? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 15:139. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0907-4>

Supportivmaßnahmen

IN DER ONKOLOGIE

Die Therapieoptionen onkologischer Erkrankungen sind in den letzten Jahren förmlich explodiert. Dies hat nicht nur die Prognose onkologischer Erkrankungen verbessert, auch die Wichtigkeit supportiver Maßnahmen und interdisziplinärer Betreuung ist in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, um die Lebensqualität unserer Patienten hochzuhalten oder zu verbessern.

Supportivtherapie umfasst alle Maßnahmen, die zur Prophylaxe und Therapie von tumorspezifischen und therapiespezifischen Nebenwirkungen eingesetzt werden können und die Lebensqualität unserer Patienten verbessern bzw. hochhalten. So kann man sich vorstellen, dass diese Maßnahmen bei einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen und Therapiemöglichkeiten vielfältig sind. Man bedenke, dass Operationen, Strahlentherapien, nuklearmedizinische Methoden, interventionelle Methoden, medikamentöse Tumorthherapie und Kombinationen daraus zur Behandlung unserer Pati-

enten angewandt werden. Somit werden das Management venöser Zugänge, Chemotherapie induziertes Erbrechen, thromboembolische Ereignisse, Mukositis und gastrointestinale Nebenwirkungen, Paravasate, Infusionsreaktionen, Polyneuropathie und vieles mehr als Supportivmaßnahmen zusammengefasst. Die medikamentösen Therapieoptionen sind kaum mehr zu überblicken, zu den jahrelang etablierten Formen wie Chemotherapie und Antikörpertherapie haben sich Immuntherapien und vieles mehr hinzugesellt. Somit ist das Nebenwirkungsprofil ebenso kaum zu überschauen. →

Supportivmaßnahmen

An Supportivmaßnahmen im Sinne einer Prophylaxe therapiespezifischer Nebenwirkungen stehen immer wieder neue Medikamente zur Verfügung, gleichzeitig gewinnt die Etablierung integrativer Konzepte und interdisziplinärer Patientenbetreuung immer mehr an Stellenwert, um das beste Ergebnis für unsere Patienten zu erzielen. Neben therapiebegleitender Konzepte, die durch die Betreuung onkologischer Patienten in spezialisierten Zentren gut etabliert sind, gibt es durch engere Zusammenarbeit einzelner Disziplinen, dem niedergelassenen Bereich und spezialisierter Zentren möglicherweise Optimierungspotential. Die gemeinsame Betreuung ist wichtiger denn je.

Anämie

Eine unglaubliche Anzahl onkologischer Patienten entwickeln im Laufe ihrer Tumorerkrankung beziehungsweise Therapie eine Anämie. So wird die Rate an Patienten die an Magenkarzinomen, Mammakarzinomen oder Ovarialkarzinomen leiden, die unter laufender Chemotherapie eine Anämie haben oder entwickeln mit über 90 Prozent angegeben. Die Folgen von Anämie auf die Lebensqualität onkologischer Patienten ist enorm, die Leistungsfähigkeit ist reduziert, Fatigue wird begünstigt, Depressivität ist die Folge. Bei ausgeprägter Anämie schildern Patienten Symptome wie Kurzatmigkeit, Palpitationen und Schwindel.

Eine Reihe an Entstehungsmechanismen sind bekannt, ein bedeutender Anteil leidet unter einem funktionellen oder absoluten Eisenmangel. Daher sollten onkologische Patienten, auch unter Antitumorthherapie, regelmäßig auf Eisenmangel gescreent werden und substituiert werden. Entgegen der früheren Annahme, dass Tumorzellen Eisen verbrauchen, durch Eisengaben proliferieren und somit keine Eisensubstitution erfolgen darf, ist die Gabe von Eisen ein probates und sicheres Vorgehen, um Eisenmangelanämien und ihre Folgen zu behandeln. In den ESMO Guidelines wird festgehalten, dass eine Eisenmangelanämie bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, bereits bei einem Ferritin unter 100 vorliegt oder – unabhängig vom Ferritin – bei einer Transferrinsättigung unter 20 Prozent. Diese sollte, bei funktionellem Eisenmangel jedenfalls präferiert, mit intravenösem Eisen behandelt werden.

Natürlich sollte auch auf Folsäure und Vitamin B12 Mangel gescreent werden und dieser gegebenenfalls behandelt werden. Sofern sich eine Chemotherapie assoziierte Anämie ohne Eisen-, Vitamin B12 und/oder Folsäuremangel findet, sollte eine Therapie mit Erythropoietin stimulierenden Agentien jedenfalls unter 8 g/dl begonnen werden, bei

symptomatischer Anämie bereits unter 10 g/dl. Erythropoietin stimulierende Agentien sind auf Nutzen und Risiko gut evaluiert, zugelassen, sicher und effektiv, solange man den oberen Ziel Hämoglobinwert von 12 g/dl nicht übersteigt.

Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sollte die ultima ratio bei chronischer Anämie bleiben, da sind sich alle Fachgesellschaften einig: Die Datenlage ist erstaunlich dünn, Nebenwirkungen wie Thromboembolien, kardiale Dekompensation, Infektionen u.v.m sind beschrieben. Es handelt sich bei Erythrozytenkonzentraten um eine knappe Ressource, die aufwendig in der Herstellung ist und für Notfälle dringend gebraucht wird. Die immunologischen Folgen, vor allem bei multiplen Transfusionen, sollten nicht außer Acht gelassen werden. In der täglichen Praxis scheint es, dass unter optimalen Screening und Management doch die eine oder andere Transfusion verhindert werden könnte.

Malnutrition

Gastrointestinale Symptome, die zu Mangelernährung führen, beziehungsweise Mangelernährung per se sind mit einer reduzierten Lebensqualität, gar reduzierten Lebenserwartung verbunden. Nicht nur Patienten mit gastrointestinalen Tumorerkrankungen oder Patienten unter Medikamenten, die typischerweise gastrointestinale Nebenwirkungen auslösen, sind davon betroffen. Es konnte auch gezeigt werden, dass Menschen mit normalem BMI, die unter Malnutrition leiden, reduzierte Lebensqualität, schlechtere Verträglichkeit und letztlich eine schlechtere Prognose aufweisen. So hat sich die generelle Empfehlung unter laufender Therapie keine Gewichtsreduktion beziehungsweise nur eine mild kontrollierte anzustreben, durchgesetzt.

Ein gezieltes Screening auf Mangelernährung und Support unserer Patienten ist von enormer Bedeutung, vor der Therapie, während der Therapie und in der Nachsorge, um die Lebensqualität, gleichzeitig auch das Outcome zu verbessern. Dies ist dadurch begründet, dass auch in Abwesenheit von Risikosituationen wie zum Beispiel Schluckstörungen und Tumoren des Gastrointestinaltrakts Malnutritionssituationen gefunden werden. Ein systematisches Screening mittels validierter Fragebögen beziehungsweise Interviews hilft, Patienten mit Malnutrition zu identifizieren und entsprechend zu beraten.

Interessant ist, dass sich immer mehr Studien dem Thema Orthorexie – dem Vermeiden von gewissen Lebensmitteln aus Angst vor Progression, Rezidiv u.s.w. – widmen →

und eine erhöhte Rate an orthorektischem Verhalten bei Patienten mit oder nach Tumorerkrankungen aufgezeigt werden konnte. Gefühlsmäßig spiegelt dies das eine oder andere Gespräch mit unseren Patienten wider. Nachdem dies ebenso zu Malnutrition mit allen geschilderten Folgen führen kann, erscheint dieser Aspekt ebenso von großer Bedeutung.

Ängstlichkeit und Depressivität

Ein weiterer wesentlicher Faktor für Lebensqualität ist unsere Psyche, wobei Angst bzw. Depressivität auch das Überleben mit Krebserkrankungen ungünstig beeinflussen. Dies konnte eindrucksvoll bei Bronchialkarzinompatienten gezeigt werden: Patienten mit Depressivität/Angst leben kürzer. Eine weitere Studie in diesem Kollektiv konnte auch dokumentieren, dass Patienten deren Depressivität/Angst erfolgreich behandelt wurden deckungsgleiche Überlebenskurven hatten wie Patienten, die niemals depressiv/ängstlich waren, während Patienten mit persistenter Depressivität/Angst kürzer lebten.

Dies bedeutet, dass die Behandlung von Depressivität/Angst letztlich eine Behandlung der Tumorerkrankung ist. Nachdem Depressivität keine Blickdiagnose ist, ist ein umfassendes Assessment wie wir es standardmäßig bei den meisten biologischen Faktoren durchführen hier ebenso von immenser Bedeutung. Es ist von Wichtigkeit, dass Betreuungsteams das Zeigen von Emotionen nicht mit einer Diagnose gleichsetzen, zumal verwundert es, dass es in der täglichen Praxis zu Zuweisungen zur Psychologin/Psychotherapeutin kommt mit dem Hinweis „Patient weint“. Oft versteckt sich dahinter eine adäquate Reaktion auf eine angstauslösende Situation, vielmehr erscheint es pathologisch, wenn solche Reaktionen ausbleiben. Um Patienten mit erhöhten Depressivitätswerten zu erkennen und zu therapieren, sollte ein validiertes, standardisiertes Vorgehen implementiert werden.

Bewegung und Sport

Um mit mittlerweile etablierten Maßnahmen zu schließen, wird hier zunächst das Kapitel der Bewegungstherapie und Sport beleuchtet. Trotz Schwierigkeiten in der Umsetzung von Studien werden immer mehr Daten verfügbar. Eine Reihe an Studien widmen sich der Prophylaxe von Therapie assoziierten Nebenwirkungen durch Bewegungstherapie. So gibt es Hinweise, dass durch ein Bewegungsprogramm die Leistungsfähigkeit erhalten bleibt, weniger gastrointestinale Nebenwirkungen, gar weniger Polyneuropathie zu beobachten sind.

Die Art der Bewegungstherapie ist heterogen, eine Kombination aus Kraft-, Ausdauer- und Sensomotorik-Übungen wird angeraten. Die Intensität ist an die individuelle Situation anzupassen. Dies bedeutet, dass eine Reihe an Faktoren wie bisheriges Leistungsspektrum, Tumorerkrankung, Therapie, Ernährung, psychische Belastung, Familie, Möglichkeiten am Wohnort oder im Zentrum berücksichtigt werden sollten, jedenfalls sollten alle Patienten eine Beratung erhalten.

Interessant ist die Wirkung von Bewegung und Sport auf die Sekundärprävention, so konnte in diversen Entitäten wie Mammakarzinom, Prostatakarzinom und Kolonkarzinom ein positiver Effekt auf das Rezidivrisiko für Bewegung und Sport gezeigt werden. Hier zeigt sich ein etwas homogeneres Bild der Empfehlung, da die Intensität mit MET-h pro Woche angegeben sind. Das metabolische Äquivalent (MET) ist der Grundumsatz, wobei je nach Sportart unterschiedliche MET pro Stunde verbraucht werden (siehe Tabelle). In Kolonkarzinomstudien ist ein Trainingsumfang von größer/gleich 18 MET-Stunden pro Woche effektiv auf die Reduktion von Rezidiven nach erfolgreicher OP plus minus Chemotherapie. Bei Mammakarzinompatientinnen ist dieser Effekt bereits bei um die 9 MET Stunden pro Woche zu beobachten.

Körperliche Fitness ist unbestritten ein positiv prädiktiver Marker für das Outcome nach Operationen und Antitumorthérapien, sowie in der Prophylaxe für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Motivieren Sie Ihre Patienten zu regelmäßiger Bewegung, es ist ein sehr nebenwirkungsarmes Medikament mit vielen Wirkungen!

Zusammenfassung

Es gibt eine Reihe an Supportivmaßnahmen, die wir unseren Patienten mit Tumorerkrankungen, auch oder vor allem unter laufender Therapie anbieten können. Eine gute Zusammenarbeit mit dem Patienten, den unterschiedlichen Fachdisziplinen und Wirkungsbereichen ist aufgrund der Vielzahl an Supportivmaßnahmen unerlässlich. Nebst medikamentöser Therapie, Begleitmedikation kann durch psychosoziale Unterstützung, Bewegung und Ernährung nicht nur die Lebensqualität, sondern auch das Outcome unserer Patienten verbessert werden. ←

Priv. Doz. Dr. Marlene Troch

Mein Gesundheitszentrum Favoriten, Gesundheitsverbund der ÖGK Hämatologie-internistische Onkologie