Springer Medizin

WMW Skriptum
Band 19 / Heft 02
www.springermedizin.at/wmw-skriptum
ISSN Print 1613-3803
Österreichische Post AG / PZ 07Z037513 P
Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Austria

02/22

skrip

Kongressjournal

wmw Wiener Medizini

POWERED BY V
REMISSION

Bieten Sie Ihren CLL- und AML-PatientInnen tiefe und lang-anhaltende Remission mit VENCLYXTO®[1,2]

EINE ERFOLGSGESCHICHTE
5 JAHRE
IN 4 ZULASSUNGEN[1]
VENCLYXTO®

abbvie

1L CLL VENCLYXTO® + Obinutuzumab

- **74,0%** 4-Jahres-PFS (VEN+O vs. 35,4 % Clb+O)[3]
- **85,3%** 4-Jahres-OS (VEN+O vs. 83,1 % Clb+O)[3]

STOPP NACH **1** JAHR[1]

2L+ CLL VENCLYXTO® + Rituximab

- **37,8%** 5-Jahres-PFS (VEN+R vs. BR)[1,*]
- **82,1%** 5-Jahres-OS (VEN+R vs. 62,2 % BR)[1]

STOPP NACH **2** JAHREN[1]

1L AML VENCLYXTO® + HMAs

- **66,4%** Komplette Remission (CR/CRi) (VEN+AZA vs. 28,3 % PBO+AZA)[2]
- **14,7m** Medianes OS (VEN+AZA vs. 9,6 m PBO+AZA)[2]

MEHR FREIHEIT DURCH TRANSFUSIONS-UNABHÄNGIGKEIT[2,#]

AML Akute myeloische Leukämie, **AZA** Azacitidin, **Clb+O** Chlorambucil + Obinutuzumab, **CLL** Chronic Lymphocytic Leukaemia (Chronisch lymphatische Leukämie), **HMAs** Hypomethylierende Substanzen, **OS** Overall Survival (Gesamtüberleben), **PBO** Placebo, **PFS** Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben), **VEN** VENCLYXTO®, **VEN+O** VENCLYXTO® + Obinutuzumab, **VEN+R** VENCLYXTO® + Rituximab.

* NE (BR) not evaluable (nicht evaluierbar), # Transfusionsunabhängigkeit war definiert als eine Zeitspanne von mindestens 56 zusammenhängenden Tagen ohne Transfusion. Die Evaluierungsphase dauerte von der 1. Dosis bis zum letzten Tag der Studienmedikation plus 30 Tage, oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Krankheitsprogression oder bis zum Beginn einer Nachbehandlung, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. 69 % der PatientInnen im VEN+AZA Arm benötigten keine Thrombozytentransfusion versus 50 % im PBO+AZA Arm. 60 % der PatientInnen benötigten keine Erythrozytentransfusion im VEN+AZA Arm versus 35 % im PBO+AZA Arm. 58 % der PatientInnen benötigten weder eine Erythrozyten- noch eine Thrombozytentransfusion im VEN+AZA Arm versus 34 % im PBO+AZA Arm.

REFERENZEN 1 Fachinformation VENCLYXTO®, Stand 12/2021. **2** DiNardo CD et al. N Engl J Med 2020;383(7):617–629. **3** Al Sawaf et al., ASH Annual Meeting 2020, Abstract #127.

Fachkurzinformationen siehe Seite 34.

AT-VNCLY-210068-02022022

Springer Medizin

WMW Skriptum
Band 19 / Heft 02
www.springermedizin.at/wmw-skriptum
ISSN Print 1613-3803
Österreichische Post AG / PZ 07Z037513 P
Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Austria

SpringerMedizin.at/wmw-skriptum

02/22 skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift

8. – 10. April 2022, Messe Congress Graz

Frühjahrstagung

der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und onkologischer Pflegepersonen in Österreich

OeGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

AHOP Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und onkologischer Pflegepersonen in Österreich

Wissenschaftliche Leitung: **Univ.-Prof.in Dr.in Hildegard Greinix und Univ.-Prof. Dr. Philipp Jost**

Brukinsa®
zanubrutinib 80 mg capsules

DIE NÄCHSTE GENERATION

– tiefes Ansprechen*
– weniger kardiovaskuläre Toxizität**

Neu zugelassen: BRUKINSA® (Zanubrutinib) ist eine Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinienbehandlung von Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind.[1]

*Gesamtansprechrate 94% (87-98)[2] ** im Vergleich zu Ibrutinib gemäß head-to-head Phase III ASPEN Studie[2]

1121-BRU-PRC001EU

BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln
▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Wirkstoff:** Zanubrutinib, nur auf beschränkte ärztliche Verschreibung **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 80 mg Zanubrutinib. **Sonstige Bestandteile:** Kapselinhalt: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Natriumlaurylsulfat (E487), wasserfreie kolloidale Kieselsäure, Magnesiumstearat. Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171). Druckfarbe: Schellack (E904), Eisenoxid (E172), Propylenglykol (E1520). **Anwendungsgebiete:** BRUKINSA® ist eine Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinienbehandlung von Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Benommenheit, Kontusion, Blutung/Hämatom, Hämaturie, Husten, Durchfall, Verstopfung, Ausschlag, Muskel- und Skelettschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Abgeschlagenheit. Häufig: Infektion der unteren Atemwege, Hepatitis-B-Reaktivierung, Vorhofflimmern, Petechien, Ekchymose, Epistaxis, Asthenie. Gelegentlich: Gastrointestinale Blutung. **Weitere Informationen:** Siehe Fachinformation. **Zulassungsinhaber:** BeiGene Ireland Ltd., 10 Earlsford Terrace, Dublin 2, D02 T380, Irland **Örtlicher Vertreter:** BeiGene Germany GmbH, E-Mail: info@beigene.de (Deutschland), info@beigene.at (Österreich), Servicehotline für Rückfragen zum Produkt: 0800 2008144 (Deutschland), 0800 909638 (Österreich) **Stand:** 2H/2021

Referenzen: 1. Fachinformation BRUKINSA®, November 2021 **2.** Tam CS et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood 2020 Oct 29;136(18):2038-2050. doi: 10.1182/blood.2020006844

BeiGene www.beigene.de | www.beigene.at www.brukinsa.com

02/22

Inhalt

brief der herausgeber

2 **Editorial**
Hildegard Greinix, Philipp Jost, Graz

beiträge

4 **Zielgerichtete Therapie des metastasierten NSCLC – Update 2021**
Maximilian Hochmair, Wien

6 **PSMA Theranostik**
Rainer Lipp, Graz

7 **Neo-/adjuvante Therapiekonzepte beim Mammakarzinom**
Kathrin Strasser-Weippl, Wien

10 **Oberer GI Trakt: PC/CCC**
Konstantin Schlick, Salzburg

11 **Innovative treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease**
Daniel Wolff, Regensburg, Germany

17 **Therapieoptionen beim Urothelkarzinom der Blase**
Dora Niedersüß-Beke, Wien

19 **COVID-19 Vakzinierung**
Martin H. Stradner, Graz

20 **Gibt es eine individualisierte Therapie beim Myelom?**
Niklas Zojer, Wien

24 **Neueste Ergebnisse bzw. Erkenntnisse mit CAR-T-Zellen beim DLBCL**
Jakob D. Rudzki, Innsbruck

28 Impressum

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

8. – 10. April 2022, Messe Congress Graz

OeGHO
Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

AHOP
Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und onkologischer Pflegepersonen in Österreich

© Springer-Verlag

Willkommen in Graz!

© Michael Strmsek

UNIV.-PROF.IN DR.IN HILDEGARD GREINIX
OeGHO-Tagungspräsidentin

© Med Uni Graz

UNIV.-PROF. DR. PHILIPP JOST
OeGHO-Tagungspräsident

© privat

HARALD TITZER, BSC, MSC
AHOP-Präsident

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen, sehr geehrte Vertreterinnen und Vertreter der Pflegeberufe, liebe Studentinnen und Studenten,

wir begrüßen Sie ganz herzlich bei der Frühjahrstagung der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO) vom 8. bis 10. April 2022 im Messe Congress Graz! Auch diesmal werden wir die Veranstaltung in bewährter und kooperativer Weise gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und onkologischer Pflegepersonen (AHOP) durchführen.
Wissen schafft Fortschritt, das Thema unserer Frühjahrstagung in Graz, spiegelt die beeindruckenden Forschungsergebnisse im Bereich der Hämatologie und medizinischen Onkologie wider, die zu bahnbrechenden Innovationen, verbesserten Behandlungsergebnissen und damit verbundenem Überleben mit guter Lebensqualität für unsere Patientinnen und Patienten führten.
Auch die COVID-19 Pandemie konnte nur durch Forschungsergebnisse und damit Fakten bewältigt werden!
Erstmals wird eine Frühjahrstagung **zwei Präsident*innen** haben, um auch zu demonstrieren, dass unsere Fachbereiche sehr viele Gemeinsamkeiten haben und wir im Zeitalter der molekularen Medizin Synergien und wissenschaftliche Stärken nutzen möchten.
Dazu haben wir **fünf gemeinsame Sitzungen** zu den Themen

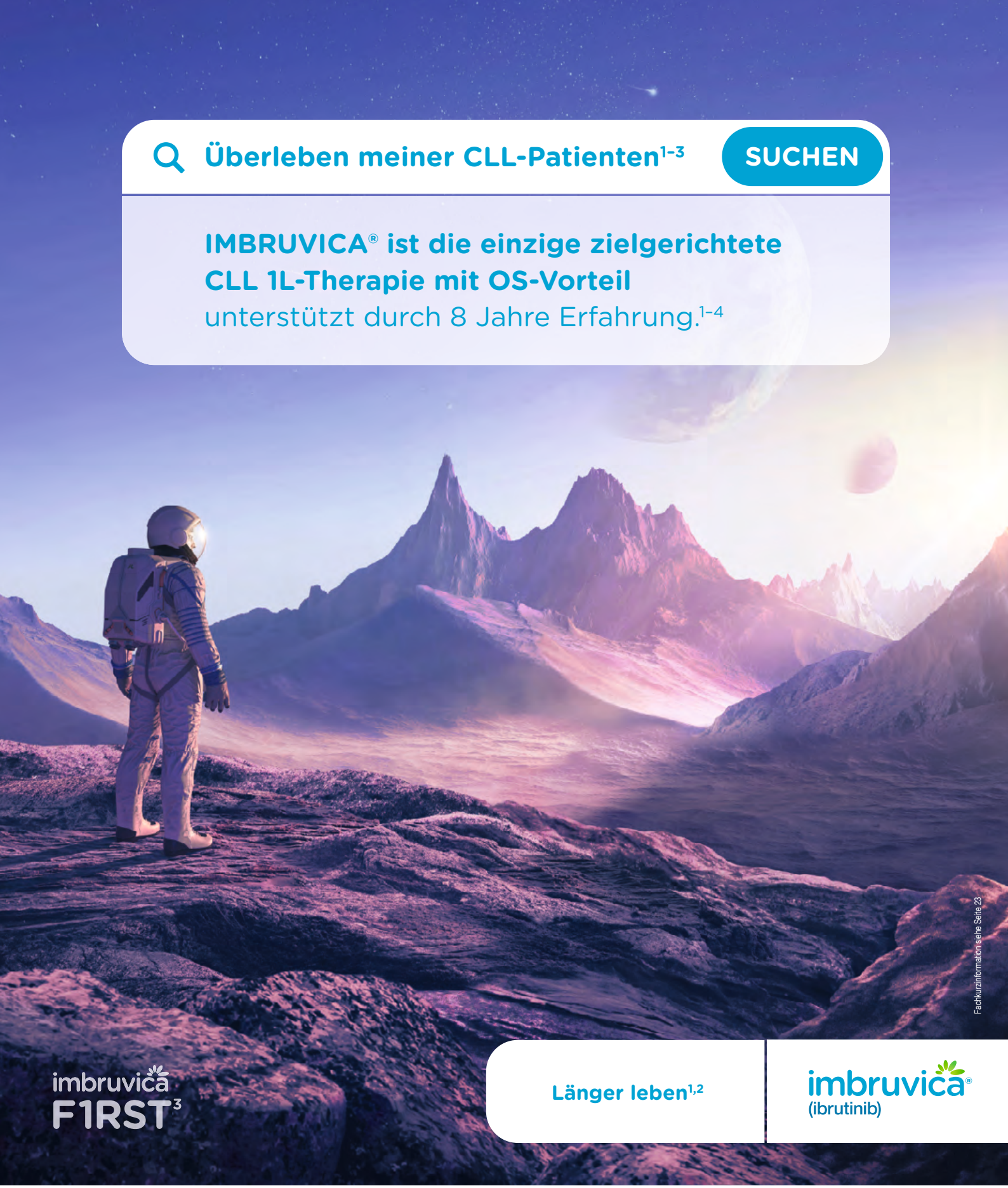
- COVID-19 Herausforderungen, inkl. SARS-CoV2 Vakzinierungen, bei immunkompromittierten hämatologischen und onkologischen Patientinnen und Patienten“
- „Nebenwirkungsmanagement der verschiedensten Immuntherapien“
- „das molekulare Tumorboard“
- „psychoonkologische Aspekte“ und
- „neueste Entwicklungen auf dem Gebiet der Blutgerinnung“

organisiert, wobei sich bei den ersten beiden Sitzungen auch die Pflegevertretung (AHOP) aktiv beteiligen wird.
Weitere Schwerpunkte unserer Frühjahrstagung in Graz werden „neue Entwicklungen im Bereich der allogenen Blutstammzelltransplantation und CART-Zelltherapie“, „andere Immuntherapien“ sowie „zielgerichtete, individualisierte therapeutische Strategien bei verschiedenen hämatologischen und onkologischen Erkrankungen nach Risikoevaluation und mit begleitendem molekularem Monitoring des Therapieansprechens“ sein.
Gemäß unserem Tagungsthema wird sich die **Pflegetagung** auch mit innovativen Therapien, deren Management und Ressourcen orientierter Patientenedukation im Umgang mit unerwünschten Wirkungen beschäftigen.
Erfreulicherweise wird auch die junge **OeGHO – YHOGA** (Young Hematologists & Oncologists Group Austria) drei Sitzungen gestalten, die sich in besonderem Maße den Herausforderungen der klinischen Ausbildung sowie Karrieremöglichkeiten im klinischen und präklinischen Bereich widmen.
Für **Studentinnen und Studenten sowie Jungmedizinerinnen und Jungmediziner** haben wir eine eigene Programmschiene entworfen, um ihnen einen Überblick über unser hoch innovatives Fach zu geben und sie dafür zu begeistern.
Wir freuen uns darauf, Sie in Graz begrüßen zu dürfen!

Univ.-Prof.in Dr.in Hildegard Greinix
OeGHO-Tagungspräsidentin

Univ.-Prof. Dr. Philipp Jost
OeGHO-Tagungspräsident

Harald Titzer, BSc, MSc
AHOP-Präsident



1. Ghia P. et al. Ibrutinib treatment in the first-line setting for patients with chronic lymphocytic leukaemia: up to 7 years of follow-up in the RESONATE-2 study. Poster EP636 presented at EHA 2021 Virtual Congress; 9-17 June 2021. **2.** Shanafelt TD, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2019;381:432–443. **3.** IMBRUVICA® Fachinformation Filmtabletten (alle Stärken), Stand Dezember 2021. **4.** Byrd JC, et al. Ibrutinib treatment for first-line and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the pivotal phase 1b/2 PCYC-1102 study. Clin Cancer Res. 2020;26(15):3918–3927.

IMPRESSUM: Janssen-Cilag Pharma GmbH | Vorgartenstraße 206B, 1020 Wien | Telefon: (01) 610 30-0 | Telefax: (01) 616 12 41

IMBRUVICA® ist einlizensiert von Pharmacyclics Inc. (ein Unternehmen der AbbVie Gruppe). Janssen-Cilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, 1020 Wien, ist der Zulassungsinhaber und für den Inhalt des Dokuments verantwortlich.
Stand März 2022

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien

pharmacyclics® An AbbVie Company

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

AT_CP-234525_v5.0_10Mar2022

Maximilian Hochmair, Wien

Zielgerichtete Therapie des metastasierten NSCLC – Update 2021

Outcome-Verbesserungen im Stadium IV bei einem Spektrum von Targets

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte konnte beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IV eine Palette an Therapiemöglichkeiten auf der Basis einer wachsenden Zahl an onkogenen Driver-Aberrationen (Abb. 1) etabliert werden [1]. Nach der Diagnosestellung entscheidet das Vorhandensein eines Drivers als primäres Kriterium über den optimalen Behandlungsweg. Bei Vorliegen eines Targets ist im Einzelfall der zielgerichteten Therapie als Erstlinienmaßnahme der Vorzug zu geben, da hier mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit gerechnet werden kann als bei Anwendung nicht zielgerichteter Substanzen [2]. Falls die Testung keine Driver-Mutation gezeigt hat, entscheidet sich das weitere Vorgehen in erster Linie anhand der Ausprägung der PD-L1-Expression (Immuntherapie mit oder ohne Chemotherapie).

In Österreich stehen zugelassene Substanzen bei Aberrationen im Bereich von EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, RET, MET, KRAS und HER2 für die Behandlung von Lungenkrebspatienten zur Verfügung. Neue Therapien befinden sich permanent in klinischer Evaluierung, darüber hinaus erfolgt jedoch auch die Testung von Substanzen, die bereits beim Lungenkarzinom oder in anderen Indikationen etabliert sind, im Hinblick auf zusätzliche Targets.

Aspekte der Anti-EGFR-Therapie

Seit mehr als einem Jahrzehnt stehen EGFR-Tyrosinkinasehemmer bei der *EGFR*-mutierten Erkrankung in Erprobung. Für die Erst- und Zweitgenerations-vertreter Gefitinib, Erlotinib und Afatinib erbrachten klinische Studien Verlängerungen des progressionsfreien Überlebens gegenüber der Chemotherapie. Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einem Unterschied von einem Jahr resultierte erstmals unter Afatinib bei Patienten mit Deletion 19 (31,7 vs. 20,7 Monate; HR: 0,59; p = 0,0001) [3]. In dieser Gruppe erscheint Afatinib daher besonders geeignet. Bei L858R-Mutationen hat sich speziell die Kombination aus Erlotinib und dem Angiogenesehemmer Ramucirumab bewährt [4]. Die gemeinsame Gabe eines EGFR-TKI mit einer antiangiogenen Substanz wurde auch im Zusammenhang mit anderen Substanzen (Erlotinib plus Bevacizumab, Osimertinib plus Bevacizumab) geprüft.

Eine zentrale Frage ergibt sich aus der Sequenzierung der EGFR-TKIs im Sinne einer Überlebensmaximierung. Hier scheint die Verordnung des Drittgenerations-TKI Osimertinib erst ab der Zweitlinie Vorteile zu bieten, obwohl die FLAURA-Studie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Erstlinien-Osimertinib gezeigt hat, wobei einschränkend festgehalten werden muss, dass einige Schwächen wie der Vergleich mit Erstgenerations-TKIs und der quantitativ geringe Benefit die klinische Relevanz der Studie beeinträchtigen [5].

Auch die Behandlung mit ALK-Inhibitoren kann bereits auf eine längere Entwicklungsgeschichte zurückblicken. Laut der finalen Analyse der ALTA-1L-Studie legte Brigatinib gegenüber dem Erstgenerations-ALK-TKI Crizotinib anhaltende Wirksamkeit und verbesserte Verträglichkeit an den Tag [6]. Der rezenteste Vertreter dieser Substanzklasse als zugelassene Erstlinientherapie ist Lorlatinib, das sich in der CROWN-Studie bewährte [7].

TABELLE 1
Ansprechen auf Trastuzumab deruxtecan in der DESTINY-Lung01-Studie [14]

	Patienten (n = 91)
Bestätigte Gesamtansprechrate (ORR), n (%)	50 (54,9)
Bestes Gesamtansprechen, n (%)	
Komplettremission	1 (1,1)
Partielle Remission	49 (53,8)
Krankheitsstabilisierung	34 (37,4)
Krankheitsprogression	3 (3,3)
Nicht evaluierbar	4 (4,4)
Krankheitskontrollrate, n (%)	84 (92,3)
Mediane Dauer des Ansprechens, Monate	9,3

© Autor

MET & RET

Für die Behandlung von Tumoren mit MET-Exon-14-Skippingmutationen wurde vor kurzem der MET-Inhibitor Tepotinib zugelassen, nachdem die Substanz in der VISION-Studie über alle Behandlungslinien hinweg zu einem Ansprechen bei rund 50 % der Patienten geführt hatte [8]. Tepotinib ermöglicht zudem eine gute zerebrale Kontrolle, was auch auf den bisher nur in den USA zugelassenen MET-Inhibitor Capmatinib zutrifft. Capmatinib bewirkte in der GEOMETRY-Studie nach 12 Monaten Progressionsfreiheit bei bis zu 50 % der Patienten [9].

Zur Person

© wildbild

OA Dr. Maximilian Hochmair
Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie
Krankenhaus Nord - Klinik Floridsdorf
Brünner Straße 68
1210 Wien
E-Mail: maximilian.hochmair@gesundheitsverbund.at

 © Springer-Verlag

Für die Behandlung des *RET*-fusionspositiven NSCLC stehen die RET-Inhibitoren Selpercatinib und Pralsetinib zur Verfügung. Selpercatinib zeigte in der LIBRETTO-001-Studie langanhaltende Effektivität mit hohen systemischen und intrakraniellen Ansprechraten [10]. Auch unter Real-World-Bedingungen konnte der Benefit der Behandlung dokumentiert werden, wobei 68 % der Patienten Tumorschrumpfungen entwickelten [11]. Das am ASCO 2021 präsentierte Update der ARROW-Studie, die Pralsetinib untersuchte, belegte ebenfalls rasche und dauerhafte klinische Aktivität der Therapie unabhängig von der Vorbehandlung [12]. Insgesamt sprachen 69 % der Patienten an, und 92 % erfuhren eine Krankheitskontrolle.

First-in-class Substanzen Sotorasib und T-DXd

Mit Sotorasib, dem ersten Vertreter der KRAS-Inhibitoren, wurde erstmals eine gezielte Behandlung des vergleichsweise häufigen KRAS^{G12C}-mutierten Lungenkarzinoms möglich. Ebenso wie MET-Exon-14-Skippingmutationen bedingt die KRAS^{G12C}-Mutation per se eine ungünstige Prognose, mit der Therapie lassen sich jedoch überzeugende Benefits erreichen. Die CodeBreaK-100-Studie belegte eine Krankheitskontrolle durch Sotorasib bei über 80 % der Patienten, obwohl es sich um ein massiv vortherapiertes Kollektiv handelte [13].

Einzug in das Behandlungskonzept des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms hat mittlerweile auch die *HER2*-gezielte Therapie gehalten. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab deruxtecan wurde im Rahmen der DESTINY-Lung01-Studie bei 91 Patienten mit *HER2*-Mutation untersucht, die gegen die Standardtherapie refraktär waren oder ein Rezidiv erlitten hatten [14]. In dieser Gruppe konnten 54,9 % als Responder eingestuft werden, und eine Krankheitskontrolle resultierte in 92,3 % (Tab. 1). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,2 Monate, das mediane Gesamtüberleben 17,8 Monate. Laut Subgruppenanalyse sprachen Patienten mit allen *HER2*-Mutationssubtypen auf die Therapie an, aber auch jene ohne detektierbare *HER2*-Expression oder *HER2*-Genamplifikation. ■

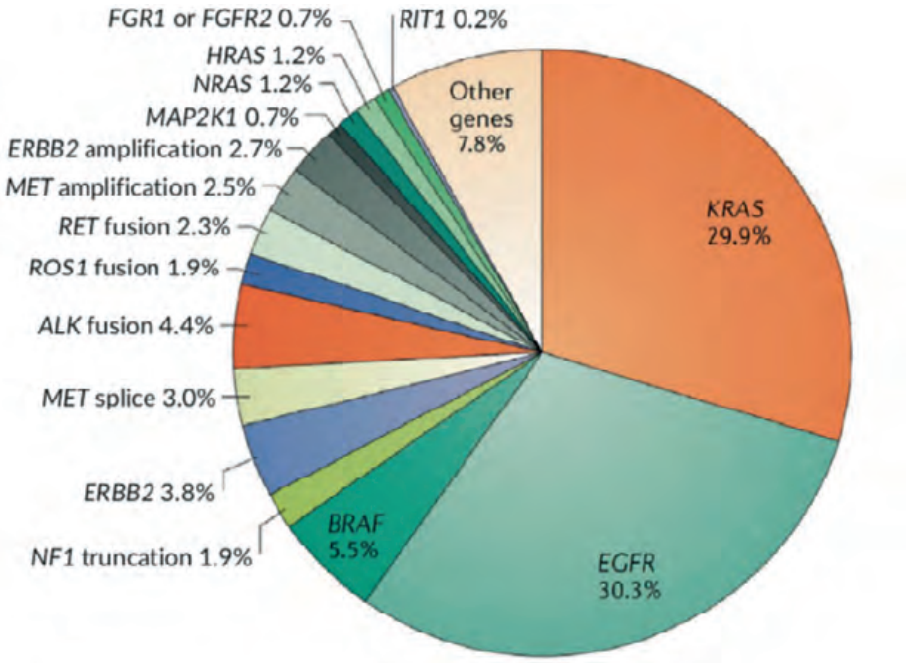


Abb. 1: Verteilung onkogener Driver-Aberrationen beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom. Aus [1]. Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

LITERATUR

1. Skoulidis F, et al (2019) Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. Nat Rev Cancer 19(9):495-509.
2. Kris MG, et al (2014) Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA 311(19):1998-2006.
3. Yang JCH, et al (2014) Overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring common (del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations: pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6) comparing afatinib with chemotherapy. J Clin Oncol 32:5s (suppl; abstr 8004^).
4. Nakagawa K, et al (2019) RELAY: a multinational, double-blind, randomized phase 3 study of erlotinib in combination with ramucirumab or placebo in previously untreated patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol (suppl; abstr 9000).
5. Soria JC, et al (2018) Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 378(2):113-125.
6. Camidge DR, et al (2021) Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. J Thorac Oncol 16(12):2091-2108.
7. Shaw AT, et al (2020) First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 383(21):2018-2029.
8. Paik PK, et al (2020) Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. N Engl J Med 383(10):931-943.
9. Wolf J, et al (2021) Capmatinib in MET exon14-mutated, advanced NSCLC: updated results from the GEOMETRY mono-1 study. J Clin Oncol 39 (suppl 15; abstr 9020).
10. Drilon AE, et al (2020) Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 383(9):813-824.
11. Illini O, et al (2021) Selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (SIREN): a retrospective analysis of patients treated through an access program. Ther Adv Med Oncol 13:17588359211019675.
12. Curigliano G, et al (2021) Safety and efficacy of pralsetinib in patients with advanced RET fusion-positive non-small cell lung cancer: update from the ARROW trial. J Clin Oncol 39 (suppl 15; abstr 9089).
13. Skoulidis F, et al (2021) Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. N Engl J Med 384(25):2371-2381.
14. Li BT, et al (2021) Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med Sep 18. doi: 10.1056/NEJMoa2112431.

Redaktion: Dr. Judith Moser

Rainer Lipp, Graz

PSMA Theranostik

Nuklearmedizinische Bildgebung und Therapie

Die Nuklearmedizin kann durch die bildgebende Darstellung von Tumormetastasen mit hoher PSMA (Prostata spezifische Membran Antigen)-Expression spezifisch die Patienten herausfinden, die am meisten von einer Radioliganden-Therapie mit ^{177}Lutetium-PSMA-617 (β-Strahler mit kurzer Reichweite von ca. 0,5 mm) profitieren können. In der nuklearmedizinischen Bildgebung werden kurzlebige Positronenstrahler wie ^{18}Fluor, ^{64}Kupfer oder ^{68}Gallium stabil mit PSMA markiert. Nach Qualitätskontrolle des Radiopharmakons und i. v. Verabreichung werden Ganzkörperaufnahmen in Rückenlage des Patienten mit einer PET/CT (Positronen-Emissionstomographie/Computertomographie) angefertigt.

Folgende Indikationen für die PSMA-PET/CT Bildgebung sind etabliert:

1. Biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie (RPE) oder nach lokalablativer Strahlentherapie (PSA ≥ 1 ng/ml)
2. Therapieoption für die PSMA-Radioliganden-Therapie nach Ausschöpfung etablierter Therapielinien mit Taxanen (Docetaxel, Cabazitaxel) und Androgen-Rezeptorblockern (Abirateronacetat, Enzalutamid, Apalutamid)
3. Primärstaging bei Verdacht auf Fernmetastasierung und negativer radiologischer Bildgebung mit CT/MRT

Zur Beurteilung des pelvinen Lymphknotenbefalles vor geplanter RPE oder einer lokalen Strahlentherapie konnte im **OSPREY-Trial** (prospektive Phase 2/3 Multicenter Studie) mit ^{18}F-DCFPyL PET/CT gezeigt werden, dass die Sensitivität mit 40 % für histologisch verifizierte pelvine Lymphknotenmetastasen und 60 % bei pelvinen Lymphknoten > 0,5 cm zu gering ist, um den PSMA-PET/CT Einsatz routinemäßig zu empfehlen [1]. Der wahre Stellenwert der PSMA-Diagnostik konnte im **CONDOR-Trial** (prospektiven Phase III Multicenter Studie) gezeigt werden, wo bei Prostatakarzinompatienten mit biochemischem Rezidiv und negativer oder fraglich positiver radiologischer Bildgebung und einem laborchemischen PSA-Wert ≥ 2 ng/ml – PSMA-PET bei 91 % die histologisch verifizierte Metastasierung bestätigt wurde [2]. Bei 64 % der Patienten wurde auf Grund des PSMA-PET-Ergebnisses die primäre Therapieentscheidung geändert! Zu berücksichtigen ist, dass die PSMA-Expression nicht nur bei Prostatakarzinomen, sondern auch bei anderen Tumoren wie multiplem Myelom, Meningeom, hepatozellulärem Karzinom, Glioblastom, Bronchuskarzinom, Nierenzellkarzinom, Kolonkarzinom und gutartigen Veränderungen wie Prostatahyperplasie, Paraganglion oder Hämangiom zu falsch positiven Ergebnissen führen kann – eine histologische Bestätigung zum Ausschluss eines Zweitmalignoms ist daher unerlässlich.

Therapiestudien

Im Jahr 2021 haben zwei Radioliganden-Therapiestudien größere Aufmerksamkeit in der Behandlung von metastatierten kastrationsresistenten Prostatakarzinomen erlangt. Im **TheraP-Trial**, einer prospektiven randomisierten Multicenter Phase II Studie, wurden 200 Patienten, die bereits Docetaxel und zumindest eine Androgen-Rezeptortherapie erhielten und hohe PSMA-Expression in der PET/CT Untersuchung gezeigt haben, eingeschlossen [3]. Eine Gruppe erhielt ^{177}Lutetium-PSMA-617 und die andere Gruppe erhielt als Standard-Nächstlinien-Chemotherapie Cabazitaxel. Ein definierter primärer Endpunkt war PSA-Abfall von ≥ 50 % und konnte bei 66 % (^{177}Lutetium-PSMA-617) vs. 37 % (Cabazitaxel) (95 % CI 16-42; p < 0,001) bei vorteilhaften Nebenwirkungsprofil (Grad 3-4 Nebenwirkungen) von 33 % (^{177}Lutetium-PSMA-617) vs. 53 % (Cabazitaxel) als messbarer Behandlungserfolg aufgezeigt werden.

Im **Vision-Trial**, einer internationalen prospektiven Multicenter Phase-III-Studie, wurden 831 Patienten mit hoher PSMA-Expression, die bereits Docetaxel (≥ 97 % der Patienten) und teilweise Cabazitaxel (38 % der Patienten), sowie zumindest eine Androgen-Rezeptortherapie erhielten und eine hohe PSMA-Expression in der PET/CT Untersuchung gezeigt haben, eingeschlossen [4]. Die Patienten wurden 2 : 1 zu Gunsten von ^{177}Lutetium-PSMA-617 plus SOC (standard of care) vs. SOC, welche Androgen-deprive Therapie (ADT), Androgen-Rezeptorblockade, Strahlentherapie, Denosumab, Kortison beinhalten konnte, definiert. Primäre Endpunkte waren radiologischer PFS (progression free survival) und OS (overall survival). Das rPFS betrug 8,7 Monate (^{177}Lutetium-PSMA-617) vs. 3,4 Monate (SOC) HR: 0,40 (95 % CI 0,29-0,57; p < 0,001) und das mediane OS betrug 15,3 Monate (^{177}Lutetium-PSMA-617) vs. 11,3 Monate (SOC) HR: 0,62 (95 % CI 0,52-0,74; p < 0,001) und war somit jeweils statistisch signifikant.

In einigen Jahren werden die Ergebnisse einer gerade rekrutierenden internationalen Phase-III-Studie (NCT04720157 PSMAddition-Trial) bei hormonsensitiven

Zur Person

© Foto Furgler

Ao. Univ.-Prof. Dr. Rainer Lipp
Klinische Abteilung für Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
8036 Graz
E-Mail: rainer.lipp@medunigraz.at

 © Springer-Verlag

metastasierten Prostatakarzinomen vorliegen. In dieser Studie werden 1126 Patienten entweder ^{177}Lutetium-PSMA-617 plus SOC oder SOC erhalten. Bei Vorliegen eines rPFs in der SOC Gruppe ist ein „crossover" in die ^{177}Lutetium-PSMA-617 Behandlung erlaubt. Diese Studie wird – sofern sich statistisch signifikante Ergebnisse ergeben – den Stellenwert der nuklearmedizinischen PSMA-Therapie in einer früheren Therapielinie neu definieren.

Zusammenfassung

Da in der nuklearmedizinischen PSMA-Bildgebung nur jene Tumorläsionen mit PSMA-Expression sichtbar gemacht werden, kann die Nuklearmedizin bei gleichzeitigen Ausschluss PSMA negativer Metastasen mittels CT/MRT und ^{18}F-Deoxyglukose (FDG-PET/CT) jene Patienten definieren, die trotz zahlreicher palliativer Vortherapien unter Berücksichtigung von Komorbiditäten am ehesten von einer Radioliganden-Therapie mit ^{177}Lutetium-PSMA-617 profitieren können. Eine Tumorboard-Entscheidung unter Einbringung sämtlicher klinischer Aspekte aus den teilnehmenden Fachdisziplinen wie Urologie, Pathologie, Strahlentherapie, Radiologie, Nuklearmedizin und Onkologie ist eine unabdingbare Vorrausetzung vor der Verabreichung von ^{177}Lutetium-PSMA-617 zur Erzielung des bestmöglichen Therapieerfolges für jeden einzelnen Patienten. ■

LITERATUR

1. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, et al (2021) A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with 18F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPREY). J Urol 206(1):52-61.

2. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, et al; CONDOR Study Group (2021) Diagnostic Performance of 18F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study. Clin Cancer Res 27(13):3674-3682.

3. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al; TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (2021) [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet 397(10276):797-804.

4. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al; VISION Investigators (2021) Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 385(12):1091-1103.

Kathrin Strasser-Weippl, Wien

Neo-/adjuvante Therapiekonzepte beim Mammakarzinom

Weitere Fortschritte

Trotz bereits sehr ausgefeilter Therapiealgorithmen wurden in der neoadjuvanten und adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms auch in den letzten Jahren wieder weitere Fortschritte erzielt. Diese werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Hormonsensibles Mammakarzinom

Eine zumindest fünfjährige antihormonelle Therapie, in Hochrisikosituationen ergänzt durch eine Chemotherapie, stellt weiterhin die Basis der adjuvanten systemischen Therapie des hormonsensiblen Mammakarzinoms dar. Nun hielten die CDK 4/6-Inhibitoren Einzug in die adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen. Dies gilt bislang allerdings nur für Abemaciclib. In der MonarchE-Studie erhielten Patientinnen mit lokalisierter Erkrankung und hohem Rezidivrisiko (> 3 befallene Lymphknoten, Tumorgröße > 5 cm, hohes Ki67, G3) Abemaciclib für zwei Jahre zusätzlich zur endokrinen Therapie. Durch den Zusatz von Abemaciclib konnte das Auftreten von Lokalrezidiven (92,2 % vs. 88,7 %) und von Fernmetastasen (93,6 % vs. 90,3 %) nach zwei Jahren signifikant reduziert werden [1]. In einem kürzlich präsentierten Update mit verlängertem Follow-Up wurden die positiven Ergebnisse der Studie mit einer klaren Reduktion des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS) nach 3 Jahren von 88,8 % auf 83,4 %, (HR 0,70) bestätigt [2]. Der Benefit war ausgeprägter bei Patientinnen mit einer Ki-67 Expression > 20 % (iDFS nach 3 Jahren 86,1 % vs. 79,0 %, HR 0,66), sodass seitens der FDA eine Zulassung bei Patientinnen in Abhängigkeit des Ki-67 Status (> 20 %) erfolgte. Die EMA-Zulassung wird demnächst erwartet.

Im Gegensatz zu MonarchE waren die beiden Studien, die Palbociclib im gleichen Setting evaluierten, negativ: in PALLAS und PENELOPE-B konnte kein Benefit in der adjuvanten Situation für Palbociclib gezeigt werden [3]. Als Gründe kommen die unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien im Vergleich zu MonarchE in Frage, da MonarchE eine Population mit höherem Risiko inkludierte. Außerdem unterschied sich die

Zur Person

© privat

Priv.-Doz.in Dr.in Kathrin Strasser-Weippl, MBA
1. Medizinischen Abteilung – Zentrum für Onkologie und Hämatologie mit Ambulanz und Palliativstation
Klinik Ottakring
Montleartstraße 37
1160 Wien
E-Mail: kathrin.strasser-weippl@gesundheitsverbund.at

 © Springer-Verlag

Therapiedauer der Studien (1 Jahr versus 2 Jahre). Auch die kontinuierliche Einnahme von Abemaciclib gegenüber dem „21 Tage on – 7 Tage off"-Schema von Palbociclib könnte eine Rolle spielen. Mangels jeglichen ‚Head-to-Head'-Vergleichs kann letztlich auch ein Unterschied der Effektivität der Substanzen nicht ausgeschlossen werden.

Eine große Herausforderung liegt neben der Entwicklung neuer Substanzen darin, die Patientenselektion zu verbessern. Insbesondere im adjuvanten Setting werden bislang für kleine Fortschritte oft hohe „Numbers-needed-to-treat" (NNT) in Kauf genommen. So betrug beispielsweise in der MonarchE-Studie für Abemaciclib die NNT ~28 um eine Rezidivfreiheit nach zwei Jahren zu erzielen. Das bedeutet, dass 28 Patientinnen mit Abemaciclib behandelt werden müssten, damit eine Patientin weniger ein Rezidiv erleidet. Zwar kann eine Risikostratifizierung mittels etablierter molekularer Genexpressions-Assays (OncotypeDX, EndoPredict etc.) hier oft helfen (derzeit insbesondere im Zusammenhang mit der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie), noch vorteilhafter, weil präziser, wäre aber die Möglichkeit eines frühzeitigen Therapiemonitorings. Ein interessanter Ansatz wurde in der deutschen ADAPT-Studie vorgestellt: Hier wurde der Ki-67 Response als zusätzliches Entscheidungskriterium für die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie beschrieben [4]. So konnte bei Patientinnen mit frühem hormonsensiblem BC mit mittlerem Risiko (Oncotype DX Recurrence Score 12-25) auf eine Chemotherapie verzichtet werden, wenn es unter dreiwöchiger endokriner Therapie (nämlich zwischen Biopsie und Operation) zu einem Abfall des Ki-67 („Ki67-Response") gekommen war. Dies ist insbesondere für jüngere Patientinnen relevant, denen basierend auf den Daten der TAILORx-Studie in dieser Konstellation eine Chemotherapie empfohlen worden wäre [5].

Triple-negatives Mammakarzinom

In der Gruppe der triple-negativen Mammakarzinome (TNBC) wurde die Klärung der Frage, ob zusätzlich zur etablierten neoadjuvanten Chemotherapie auch Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt werden sollen, mit Spannung erwartet. Mehrere Studien hatten bereits gezeigt, dass die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR-Rate) nach neoadjuvanter Therapie unter Gabe von Checkpoint-Inhibitoren unabhängig vom PD-L1 Status steigt [6, 7]. Rezent wurden nun die Langzeitergebnisse der KEYNOTE-522 Studie präsentiert: Im frühen Setting des TNBC führt die Zugabe von Pembrolizumab im Stadium II oder III der Erkrankung zu einem signifikant längeren rezidivfreien Überleben [8]. Dies ist unabhängig vom Krankheitsstadium oder anderen prädiktiven Parametern. Pembrolizumab wird in diesem Fall zusätzlich zur neoadjuvanten Therapie gegeben und adjuvant fortgeführt. Was den absoluten Benefit der Therapie betrifft, so profitieren insbesondere Patienten ohne pCR nach dem neoadjuvanten Teil der Therapie von der zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab. Patientinnen ohne pCR, die bekanntermaßen eine schlechte Prognose haben, werden derzeit basierend mit post-neoadjuvantem Capecitabine behandelt [9]. Es ist unklar, ob Capecitabine zusätzlich zu Pembrolizumab in Zukunft in dieser Indikation gegeben werden sollte. Ebenso wird langfristig die adjuvante Gabe von PARP-Inhibitoren zusätzlich zu Checkpoint-Inhibitoren bei BRCA-positiven Patientinnen zu klären sein. Neoadjuvantes/adjuvantes Pembrolizumab wird bereits gemäß den NCCN-Richtlinien für Hochrisiko-TNBC empfohlen und wurde von der FDA auch für diese Indikation zugelassen. Die EMA-Zulassung steht noch aus.

HER2-positives Mammakarzinom

Für das HER2-positive (HER2+) Mammakarzinom ist die neoadjuvante Antikörper-Chemotherapie mit Trastuzumab und Pertuzumab etablierter Therapistandard [10,11]. Neben dem Ziel des klinischen Ansprechens steht auch hier das Erreichen einer pCR aufgrund ihrer großen Bedeutung für das Langzeitüberleben im Vordergrund. Im adjuvanten Setting ist für Patientinnen ohne pCR nach neoadjuvanter Therapie die postoperative Gabe von Trastuzumab-Emtasin für insgesamt 14 Zyklen etabliert, im Falle einer pCR erhalten Patientinnen eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab. Bei initial nodal-positiven Patientinnen wird zusätzlich die Gabe von Pertuzumab, extrapolierend aus der APHINITY-Studie, empfohlen [12].

Bei Hochrisiko-Patientinnen kann danach gemäß den positiven Daten der ExteNET-Studie [13] eine sogenannte "extended" Therapie mit Neratinib gegeben werden. ExteNET zeigte, dass ein Jahr Neratinib nach Abschluss der Antikörper-Therapie einen weiteren Vorteil im krankheitsfreien Überleben bringt, insbesondere bei Patientinnen bei HER2+ HR+ Erkrankung. ■

LITERATUR

1. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R. et al; monarchE Committee Members and Investigators (2020) Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol 38(34):3987-3998.

2. J. O'Shaughnessy, J, Rastogi P, Harbeck M, et al (2021) VP8-2021: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET): Updated results from monarchE 2021, ESMO Virtual Plenary, 32(12):P1646-1649.

3. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, et al (2021) Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 22(2):212-222.

4. Loibl S, et al (2020) Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy: First results from PENELOPE-B. SABCS 2020 virtual, Abstr. #GS1-02.

5. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al (2018) Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 379(2):111-121.

6. Loibl S, Untch M, Burchardi N, et al (2019) A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. Ann Oncol 30(8):1279-1288.

7. Harbeck N, Zhang H,Barrios CH, et al (2020) IMpassion031: Results from a phase III study of neoadjuvant (neoadj) atezolizumab + chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). Ann Oncol 31(Suppl_4): S1142-S1215.

8. Schmid, P. et al (2021) KEYNOTE-522: Phase-3-Studie zu Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Pembrolizumab vs. Placebo als adjuvante Behandlung bei frühem dreifach negativem Brustkrebs (TNBC). #VP7_2021, virtuelle ESMO-Plenardebatte, 17.9.2021.

9. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al (2017) Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med 376(22):2147-2159.

10. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al (2012) Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 13(1):25-32.

11. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al (2013) Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 24(9):2278-2284.

12. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al; APHINITY Steering Committee and Investigators (2017) Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 377(2):122-131.

13. Chan A, Moy B, Mansi J, et al; ExteNET Study Group (2021) Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. Clin Breast Cancer 21(1):80-91.

 © Springer-Verlag

Fetcroja®

cefiderocol

Das erste zugelassene Siderophor-Antibiotikum

Das Trojanische Pferd unter den Antibiotika

zur Behandlung multiresistenter gramnegativer Infektionen bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen[1]

Neue Behandlung für 4MRGN.
QR-Code hier scannen
für mehr Informationen.

Du hast deine Resistenz und ich habe meine List.

Troja

SHIONOGI

1 Shionogi. Fachinformation Fetcroja® (Stand: April 2020)

Abgekürzte Verschreibungsinformation für Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung – Wirkstoff: Cefiderocol – bitte konsultieren Sie v. d. Verschreibung d. vollständige Fachinformation.
Zusammensetzung: 1 Durchstechfl. enth. Cefiderocolhemisulfattosilat entspr. 1 g Cefiderocol. **Sonstige Bestandteile:** Sucrose, Natriumchlorid (7,64 mmol, etwa 176 mg), Natriumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Behandl. v. Infektionen bei Erwachsenen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff, einen d. sonstigen Bestandteile, od. Cephalosporin-Antibiotika; schwere Überempfindlichkeit (z.B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gg. andere Arten von Betalactam-Antibiotika (z.B. Penicilline, Monobactame od. Carbapeneme). **Nebenwirkungen:** *häufig:* Candidiasis, einschließl. orale Candidose, vulvovaginale Candidose, Candida i. Urin u. Candida-Infektion, Clostridioides difficile-Kolitis, einschließl. pseudomembranöse Kolitis u. Clostridioides difficile-Infektion, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, einschließl. makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, erythematöser Hautausschlag u. Medikamentenausschlag, Reaktion a. d. Infusionsstelle, einschließl. Schmerzen a. d. Infusionsstelle, Erythem a. d. Infusionsstelle u. Phlebitis a. d. Injektionsstelle, Alaninaminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase u./od. Aspartataminotransferase erhöht, Leberfunktion anomal, einschließl. Leberfunktionstest erhöht, Leberenzym u./od. Transaminasen erhöht und Leberfunktionstest anomal. *gelegentl.:* Überempfindlichkeit, einschließl. Hautreaktionen u. Pruritus. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antibiotika zur systemischen Anwendung. ATC-Code: J01DI04. **Verschreibungspflichtig bzw. rezept- und apothekenpflichtig.** Z.Nr.: EU/1/20/1434/001
Weitere Angaben zu Dosierung, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der „Austria-Codex-Fachinformation" zu entnehmen.
Zulassungsinhaber: Shionogi B.V., Kingsfordweg 151, 1043GR Amsterdam, Niederlande. Weitere Informationen zu Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhalten Sie bei Shionogi GmbH, Berlin, Deutschland, Tel.: + 49 (0) 30 2062 980 10
Stand d. Information: April 2020

Konstantin Schlick, Salzburg

Oberer GI Trakt: PC/CCC

Therapiemöglichkeiten erweitern

Seit der Einführung von nano-liposomalen Irinotecan in Kombination mit 5-FU beim Pankreaskarzinom (PC) (NAPOLI Trial) als auch rezent beim Gallengangskarzinom (NIFTY Trial) als Zweitlinientherapie muss man davon ausgehen, dass in Bezug auf Ansprechraten und Dauer einer palliativen Systemtherapie der sogenannte Plafond erreicht wurde. Weiteres fielen unzählige Studien bei beiden Entitäten in sogenannten „all commer" Studien negativ aus, man denke z. B. an die Immuntherapiestudien. Zuletzt wurde intensiv versucht, mittels NGS Analysen (next generation sequencing) von Tumoren Therapietargets für eine mögliche individualisierte Therapie zu finden. Solche Targets finden sich beim Pankreaskarzoinm reichlich (KRAS Mutation in 94 % aller Patienten nachweisbar, BRCA, SMAD 4 etc.).

Status quo PC

Folgend soll ein kurzer Überblick über den Status quo der zielgerichteten Therapien und mögliche zukünftige Therapieoptionen für ein hochselektioniertes Patientenkollektiv gegeben werden.

Für KRAS mutierte Tumore spielt der Subtyp G12C zunehmend eine wichtige therapeutische Rolle. Hier sind bereits zwei Medikamente Sotorasib und Adagrasib zur Behandlung für KRASG12C mutierte NSCLC zugelassen. Diese Mutation kommt in rund 40 % aller Patienten mit Lungenkrebs vor und konnte nun auch bei gastrointestinalen Tumoren jedoch in deutlich geringerer Zahl nachgewiesen werden. Nur 2 bis 3 % aller Pankreastumore weisen diesen speziellen Subtyp der KRAS Mutation auf. In der CodeBreaK100 Studie, in der 15 Patienten mit GI Tumoren eingeschlossen wurden, fanden sich auch 6 Patienten mit PC, die eine Krankheitsstabilisierung unter Sotorasib zeigten. Ähnliche Resultate lieferte die KRYSTAL-1 Studie mit 30 GI Patienten. Hier zeigten alle 12 PC Patienten eine Stabilisierung des Tumorwachstums, weiters 50 % eine partielle Remission.

Zuletzt wurde vermehrt wissenschaftlicher Fokus auf die KRAS wt Patienten gelegt. Das ist jene Gruppe, in welcher sich Mikrosatelliten instabiler Tumore finden lassen. Hier gibt es bereits eine Zulassung für Pembolizumab (KEYNOTE-181) in der Erstlinienbehandlung. Weiters können Patienten mit einer NTRK Fusion mit Larotrectinib oder Entrektinib therapiert werden. Diese neuen zielgerichteten Substanzen zeigten ORR mit 75 %, wobei in den jeweiligen Studien nur eine Handvoll Pankreas-Patienten inkludiert wurden.

Die neueste Zulassung wurde für Patienten mit NRG1 Mutationen erteilt, die sich vor allem in der KRAS wt Gruppe finden. Hier wurde am letzten ASCO Daten von 12 PC gezeigt, von denen 42 % eine PR und 50 % eine Stabilisierung der Erkrankungen zeigten. Zukünftig könnte es weitere Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einer BRAF V600E Mutation geben. Am letzten AACR wurde eine Studie gezeigt in welcher non-melanoma Patienten angeschaut wurden, die mit Vemurafenib behandelt wurden. Hier war ein PC eingeschlossen, der auf die Therapie auch ansprach.

Interessant sind auch RET Fusionen. Hier gibt es bereits zwei in der 2nd line zugelassene Substanzen für NSCLC Patienten, nämlich Pralsetinib und Selpercatinib, die Ansprechraten von 60 % zeigen. Auch zu dieser Substanzklasse gibt es nun erste Daten für PC (ARROW Trial, LIBRETTO-001).

Gallengangskarzinom (CCC)

Abschließend noch einige Sätze zum Gallengangskarzinom (CCC). Hier finden sich bekanntlich Veränderungen mit FGFR 2 (< 20 %), BRAF (< 5 %), IDH (< 20 %), Her2 (< 15 %), NTRK (< 5 %). Zugelassene Substanzen bzw die kurz vor einer Zulassung stehen sind die beiden FGFR Inhibitoren Erdafitinib, Pemegatinib (FIGHT-202 Trial) sowie der IDH Hemmer Ivosidenib (ClarIDHy Trial). Diese Therapien erweitern das Armentarium zur Behandlung CCC wesentlich. Am ASCO GI 2022 wurden die ersten Ergebnisse des TOPAZ-1 Trial vorgestellt, der die Immuntherapie mit Durvalumab in Kombination mit Gemzitabine/Cisplatin gegen alleinige Chemotherapie verglich. Mediane OS war 12, 8 vs 11,6 Monate (hazard ratio [HR] = 0,80; P = 0,021). Die gesamte Überlebensrate war 54,1 % vs. 48,0 % zu 12 Monaten. Die Ansprechraten betrugen 26,7 % vs. 18,7 % für die kombinierte Immunchemotherapie.

Aktuell finden sich eine Vielzahl an zielgerichteten Substanzen unmittelbar vor dem Einzug in die klinische Routine, die zumindest für eine Minderheit an Patienten mit PC bzw. CCC die bestehenden Therapiemöglichkeiten erweitern. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Zur Person

© privat

Priv.-Doz. OA Dr. Konstantin Schlick
Universitätsklinik für Innere Medizin III mit Hämatologie, internistischer Onkologie, Hämostaseologie, Infektiologie und Rheumatologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Müllner-Hauptstraße 48
5020 Salzburg
E-Mail: K.Schlick@salk.at

 © Springer-Verlag

Daniel Wolff, Regensburg, Germany

Innovative treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease

Increasing therapeutic options

cGVHD is the most relevant cause of late non-relapse morbidity and subsequent mortality (approximately 25%) following allHSCT [1] Its incidence is approximately 50% among all patients following allogeneic HSCT and has increased during the last 2 decades due to increasing patient age, increasing use of unrelated and/or mismatched donors, of dose-reduced conditioning regimens, and of the use of peripheral blood stem cells [2]. While the incidence of cGVHD is lower (20% to 40%) in children, its incidence rises to 60% as age increases [3]. The pathophysiology of cGVHD is different from aGVHD and mainly characterized by impaired immune tolerance mechanisms affecting innate and adaptive immunity. Both autoreactive and alloreactive donor-derived T and B cells play a role [4]. Other pathophysiological factors are indirect presentation of alloantigens through antigen-presenting donor cells and mechanisms of chronic inflammation with subsequent scar formation and fibrosis. PBSCs as donor source, older donor age, female donor into male recipient and the use of total body irradiation [3]. By far the strongest predictor is the history and severity of acute GVHD. In addition to the harm it causes, cGVHD also has a protective effect, as patients with cGVHD have lower rates of recurrence of their underlying malignant disease [1]. Overall survival (OS) of patients transplanted for malignant diseases developing mild cGVHD is therefore better compared to patients without cGVHD. Even OS of patients with moderate cGVHD is not different from patients without cGVHD, as the slightly increased mortality associated with cGVHD is counterbalanced by lower disease-associated mortality [5]. In contrast, the long-term mortality rate of patients with severe cGVHD is as high as 50% taken into account that the severity is less relevant compared to certain risk factors for mortality consisting of low platelets at diagnosis of cGVHD, the direct progression of acute GVHD into cGVHD (progressive onset) and certain organ manifestations (lung, gastrointestinal and cholestatic liver involvement) [1]. One of the most challenging aspects in clinical care of cGVHD is the broad variety of clinical symptoms and the underlying heterogeneous pathophysiology making it impossible to search for a "one fits all" treatment approach and while the number of agents used for treatment of cGVHD is constantly growing predictive biomarker of response are largely absent and the current standard of care remains a "trial and error" approach [6]. The latter is especially problematic in patients with severe cGVHD not responding to treatment-lines since failure results in impairment of organ function and increased risk for death [7].

Correspondence

© privat

Prof. Dr. Daniel Wolff
Department of Internal Medicine III
University Hospital Regensburg
F.J. Strauss Allee 11
93053 Regensburg
Germany
E-Mail: daniel.wolff@klinik.uni-regensburg.de

Diagnosis & Biomarker

One of the crucial aspects of treatment of cGVHD is correct diagnosis and organ grading. cGVHD is usually diagnosed on the basis of cGVHD symptoms of eight organs, laboratory values (for hepatic manifestations), and PFTs [8]. Each organ is graded between 0 and 3. The overall severity of cGVHD is classified as mild, moderate, or severe based on this organ specific grading (number of organs and severity). Overall severity is based on the number of organs affected and the severity of their involvement. Only in case that functional involvement is solely due to none GVHD causes the impairment is not scored [8]. While classic biomarkers of cGVHD are currently explored and require validation before clinical use [9] some treatment relevant biomarker exist. Low platelets (< 100/nl) at diagnosis of cGVHD have been repetitively associated with increased mortality risk mainly through the first 2 years after transplantation with infectious complications being the leading cause of death [10]. In consequence, combination treatment should be considered in patients with low platelets. In addition, eosinophilia has been repetitively associated with acute and chronic GVHD and persistence indicates insufficient control of GVHD, taking into account that eosinophilia itself is not a risk factor for TRM [11]. With regard to involvement of the B cell system, while no direct proof is available yet, the complete absence of B cells is making its involvement in pathophysiology unlikely, and an absence of relevant immunoglobulin (Ig) production (need for frequent Ig substitution) lowers the possibility of a direct involvement of B cells as well. In consequence, treatment option targeting B cells may be less effective which has been already reported for rituximab [12]. At the other site, the presence of auto-antibodies or expansion of immunoglobulins (in combination with a lack of IgG2) indicates involvement of the B cell system increasing the likelihood of response to B cell depletion. Another "clinical biomarker" with potential impact on treatment decisions is the presence of symptoms of acute GVHD, potentially indicating the need for a treatment option also covering acute GVHD like corticosteroids, calcineurin inhibitors, extracorporeal photopheresis (ECP) or ruxolitinib.

If diagnostic symptoms of cGVHD are absent, histological confirmation of diagnosis may be required. This may be particularly the case in gastrointestinal-, nonspecific cutaneous-, hepatic and pulmonary manifestations to rule out toxic or infectious causes or co-morbidity[8].

© Springer-Verlag

TABLE 1
First line treatment of cGVHD (modified from [16])

Drug	Recommendation grade	Evidence	Side effects in more than 25% of treated patients	response rate	comment
Steroids	A	I	Osteoporosis, osteonecrosis, diabetes mellitus	~30-50% CR	The main drug in cGVHD therapy; strategies to reduce use due to SEs very important
Steroids + CNI	C-1	II	Renal toxicity, Hypertension	~30-50% CR	Reduces steroid use, reduced incidence of osteonecrosis
Steroids + CNI + Rituximab	C-1	III-1	Increased risk for late infectious complications	~75%	Randomized data are lacking
Steroids + CNI + MMF	D	II	GI complaints, infections		No increased efficacy compared to CNI and steroids, increased risk of relapse of malignancy
Steroids + Azathioprin	D	II	Cytopenia, risk of infection		Increased mortality
Steroids + Thalidomid	D	II	Neurotoxicity, drowsiness, constipation		Very little effect in first-line therapy
Steroids + mTOR [21] (Sirolimus/Everolimus)	C-1	III-1	Hypercholesterinemia, thrombocytopenia	~60%	Can be used in case of contraindication for CNI but need for combination treatment
Steroids + CNI + ECP [20]	C-1	III-1	None	~60%	May be used in high-risk patients with contraindication for CNI or progressive onset
Steroids + Bortezomib [22]	C-1	III-1	Polyneuropathy	~70%	May be used in patients transplanted for multiple myeloma or antibody mediated manifestations

A: should always be used; C-1: use in first-line therapy justified; D: moderate evidence of lack of efficacy or unacceptably high risks, should generally not be offered; I: Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trials; II: evidence from more than one well-planned non-randomized clinical trial, from cohort or case-controlled, analytic studies (preferably at several sites); III-1 only one non controlled study; III-2: only one retrospective, non-controlled study or retrospective evaluation. (Evidence and recommendations graded according to the 2005 NIH Consensus.) CNI: calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus); GI: gastrointestinal; CR: complete remission; SE: side effect; NIH: US National Institutes of Health; MMF: mycophenolate mofetil

Clinicopathologic series indicate a significant risk for inappropriate diagnosis and subsequent treatment in cGVHD which diagnosis has been made by solely clinical lacking diagnostic symptoms is solely diagnosed clinically which can result in prolonged exposure to inappropriate immunosuppressive treatment [13-15].

Treatment

First-line therapy

First-line treatment (Table 1) consists of steroids given alone or in combination with calcineurin inhibitors and is based on randomized trials [16]. As mild cGVHD does not impair organ function, the use of topical immunosuppressants (topical steroids, topical calcineurin inhibitors, or phototherapy) should be considered. If this is impossible, prednisone treatment at an initial dose of 0.5 to 1 mg/kg body weight/day is recommended [17]. Topical immunosuppressants can be used in addition to systemic immunosuppression, to improve efficacy, or to reduce systemic immunosuppression, but lack systemic efficacy. For moderate or severe cGVHD, systemic treatment with prednisone or methylprednisolone at an initial dose of 1 mg/kg body weight/day should be used. In individual cases lower doses of 0.5 to 1 mg/kg may be used. The combination of steroids with a calcineurin inhibitor (CNI) (cyclosporine or tacrolimus) is particularly worth considering for severe cGVHD or overlap syndrome manifestations [18]. Rituximab has been explored in first-line treatment of cGVHD in combination with steroids and CNI demonstrating an increased response rate on the expense of an increased risk for late infectious complications and delayed B cell recovery [19]. ECP and ibrutinib have been evaluated in 1st line treatment of cGVHD in unselected patients within randomized clinical trials but did not meet the primary endpoint [20]. One explanation may have been the trial design which included all patients regardless of risk and organ involvement profile. In addition, everolimus and sirolimus have been evaluated in first-line treatment of cGVHD within phase II trials showing a relative high response rate but an evaluation within a randomized trial comparing the effect of an additional mTOR-inhibitor with steroids alone is pending [21]. As cGVHD often takes time to respond to immunosuppressive treatment, response should not be assessed until at least 8 weeks have elapsed, or until 3 to 6 months have elapsed in the presence of deep cutaneous sclerosis. Long-term immunosuppressant treatment lasting at least 3 to 6 months is often required. Dose reduction of immunosuppressive agents should be performed stepwise. Depending on the patient population, first-line therapy achieves complete remission of cGVHD in approximately 30 % (adults) to 50 % (children) of cases. If symptoms progress during the first 4 weeks of first-line therapy or there is no improvement in symptoms within 8 to 12 weeks, second-line therapy should be initiated.

Topical therapy and supportive care

cGVHD is by itself remarkably immunosuppressive intensified by it's treatment (especially high dose corticosteroids) leading to a high risk for infections: a) for viral reactivation like HSV, CMV, EBV, and b) for fungal infection like candida and aspergillosis requiring antiviral and antifungal prophylaxis and monitoring. Functional asplenia with occurrence of Howell-Jolly bodies and a higher incidence of pneumococcal sepsis have to be considered as well and need to be addressed by either stand-by antibiosis or antibiotic prophylaxis. Breakdown of skin and mucosal barriers adds to this risk. Revaccinations with inactivated vaccines are strongly recommended after consolidation of cGVHD [26]. However, live vaccines should be avoided. Ursodeoxycholic acid reduced liver GVHD and improved survival [27]. Supplemental intravenous immunoglobulin (IVIG) replacement is recommended in cGVHD patients with IgG < 400 mg/dl or recurrent infections. In

 © Springer-Verlag

astellas

XTANDI™*

FRÜH starten – LÄNGER GUT leben!**[1]

ZUGELASSEN IN:*[1]		
mHSPC	Hochrisiko nmCRPC	asympt./mild sympt. mCRPC

Ab 1.2.2022 RE1#
Gelbe Box in mHSPC & mCRPC

* XTANDI™ ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit:[1]
- metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT).
- nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC).
- metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.
- metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

** rPFS Verlängerung: **2,3,4** Lebensqualität Daten: **5,6,7**

erstattet in Gelber Box RE1 für mHSPC, mCRPC, EKO 02/2022

Literatur
1. XTANDI™ (Enzalutamid), Fachinformation. [aktuelle Version]. **2.** Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974-86. **3.** Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151-4. **4.** Hussain M et al. N Engl J Med 2018; 378(26): 2465-74. **5.** Loriot Y et al. Lancet Oncol 2015; 16: 509–21 **6.** Tombal B et al. Lancet Oncol 2019; 20: 556–69 **7.** Stenzl A et al. European Urology 78 (2020) 603 – 614

Xtandi™ Enzalutamid

Fachkurzinformation siehe Seite 33

XTD_2021_0186_AT; 12/2021

TABLE 2
Second line treatment of cGVHD (From: [23]; Open access publication under the terms of the Creative Commons CC-BY license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Therapy	Type	Recommendation	Evidence	Overall response	Overall survival	Toxicities	Study type
Ibrutinib	Bruton's tyrosine kinase inhibitor	C-1	III-1	BOR 67% (CR 21%, PR 45%) in 42 patients with cGVHD with median follow-up of 13.9 months	71% at 2 years in cGVHD	Pneumonia, impaired platelet function	Phase 2a trial
Extracorporeal photopheresis	UVA treatment of mononucleated blood cells via leukapheresis	C-1	II	Rates dependent on site and severity-highest responses in skin, liver, mouth, and BOS; 67% (CR 23%, PR 44%) in 48 patients with SR-cGVHD	53–78% at 1 year	Vascular access complications	Phase 2 randomized trial
Mycophenolate mofetil	Antimetabolite immuno-suppressant	C-1	III-1	26–64%	67–96% at 1 year	Viral reactivation, hypertension, pneumonia, post-transplantation lymphoproliferative disease	Retro-spective cohorts
Rituximab	CD20 (B cell surface antigen) monoclonal antibody	C-1	II	~30% in 37 patients with sclerotic cGVHD	72% at 1 year; 76% at 2 years	Infections, infusion-related symptoms, late neutropenia[24]	Phase 2b randomized trial
Ruxolitinib	Janus kinase 1/2 inhibitor	C-1	II	BOR 76% (CR 12%, PR 64%) in 165 patients SR-cGVHD; 85% (CR 7%, PR 78%) in 41 patients with SR-cGVHD	97% at 6 months	Viral reactivation/infection, peripheral neuropathy, anemia, thrombocytopenia, and neutropenia, viral reactivation, cytopenia, malignancy relapse	Phase 3 randomized trial
mTOR inhibitors (sirolimus, everolimus)	Mammalian target of rapamycin inhibitor (mTOR-i)	C-1	III-1	81% (CR 38%, PR 43%) in 47 patients with SR-cGVHD; 94% of 16 patients with cGVHD		Thrombotic microangiopa-thy, renal insufficiency, proteinuria[25]	Phase 2a trials
Pentostati	Adenosine deaminase inhibitor	C-2	II	55% in 58 patients with SR-cGVHD	78% at 1 year; 70% at 2 years	Infections	Phase 2a trials
Imatinib	Multikinase inhibitor	C-1	II	79% (CR 37%, PR 42%) in 19 patients with SR-cGVHD; 26% in 35 patients with sclerotic cGVHD	84% at 1.5 years	Fluid retention, myelosuppression, anemia	Phase IIb trial
IL-2 therapy	Interleukin	C-2	III-1	52%	Under investigation in phase 1 and 2 clinical trials	Injection site induration, infections	Phase 2 trial
Mesenchymal stem cells	Stem cells	C-3	III-2	74% (CR 21%, PR 53%) in 19 patients with SR-cGVHD	78% at 2 years	None reported	Phase 2 trial
Methotrexate	Antimetabolite	C-1	III-1	83% (CR 62%, PR 21%) in 86 patients	96% at 1 year, 90% at 1.5 years	Hepatotoxicity, leukopenia, thrombocytopenia	Retro-spective cohorts
Thalidomide	Glutamic acid derivative, TNF-α inhibitor	C-3	II	38% (CR 3%, PR 35%) of 37 patients with SR-cGVHD	41% at two years in SR-cGVHD	Birth defects, constipation, rash, fatigue, somnolence, and neuropathy	Phase 2 trial

© Springer-Verlag

Therapy	Type	Recommendation	Evidence	Overall response	Overall survival	Toxicities	Study type
Pomalidomide	Glutamic acid derivative, TNF-α inhibitor	C-2	III-1	7 of 13 patients had PR [87]; ORR 47% (PR 100%) in 32 patients with cGVHD	In a phase 1/2 study, all responders were still alive after a median follow-up of 4.6 years	Lymphopenia, neutropenia; thalidomide toxicities not observed; adverse events included infections, muscle cramps, and fatigue; early use after transplant may increase risk for inflammatory flares	Phase 2 trial
Alefacept	T cell activation inhibitor	C-3	III-2	8 of 12 patients showed a response, with 2.25 weeks as median time to response	50% at 30 months	No dose-limiting toxicities	Phase 1 trial
Abatacept	T cell activation inhibitor	C-3	III-2	44% of 16 patients with SR-cGVHD achieved PR, high response rates in lung manifestations	–	No dose-limiting toxicities were identified	Phase 1 trial, results, Phase 2 trial pending (preliminary results confirm results from phase I trial
Low-dose total lymphoid irradiation	Radiation therapy	C-2	III-2	54% of 13 patients with cGVHD achieved PR; 75% of 12 patients achieved clinical response at 6 months	Median 13 months (range, 3-113 months) in responders vs 10 months (range, 0–41 months) in non-responders	Thrombocytopenia, neutropenia	Retrospective cohorts
Tocilizuma	Anti-IL-6 receptor antibody	C-3	III-2	70% of 11 patients achieved PR	82% with median follow-up of 22 months	Infections, granulocytopenia, thrombocytopenia	Retrospective cohorts
Cyclophosphamide (either pulse of low dose)	Alkylating agent	C-3	III-2	100% of 3 patients with cGVHD showed response in treatment of skin and oral cavity; 60% of 15 patients showed improvement after 8–12 monthly cycles	–	Short-term myelosuppression, neutropenia, fatigue, nausea	Retrospective cohorts
Belumosudil	Rho-associated coiled-coil kinase 2 (ROCK2) inhibitor	Available in clinical trials only	III-1	74% (CR 3%, PR 71%) of 132 patients with cGVHD	FFS 77% at 6 months	Pneumonia, hypertension, hyperglycemia, increased gamma-glutamyltransferase	Phase 2 open-label, randomized clinical trial
Baricitinib	Janus kinase 1/2 inhibitor	C-3	III-2	90% of 20 patients with SR-cGVHD at any time during the study	FFS 74% at 1 year, 37% at 2 years	Viral reactivation, neutropenia, hypophosphatemia, hypertriglyceridemia, upper respiratory tract infections	Phase 1/2 single arm clinical trial
Axatilimab	IgG4 antibody targeting the CSF-1 receptor	Available in clinical trials only	III-2	58% of 12 patients with cGVHD across doses	–	Increased gamma-glutamyltransferase, asparatate aminotransferase, and creating phosphokinase, periorbital edema	Phase 1/2 dose-escalation and dose-expansion study

C-1: use in first-line therapy justified; C-2: use after failure of second-line therapy justified; C-3: should only be used in specific circumstances, due to unfavorable risk profile; II: evidence from more than one well-planned non-randomized clinical trial, from cohort or case-controlled analytic studies (preferably at several sites); III-1: several reports from retrospective evaluations or small uncontrolled clinical trials; III-2: only one report from small uncontrolled clinical trial or retrospective evaluations.
BOR, best overall response; *BOS*, bronchiolitis obliterans syndrome; *CR*, complete response; *FFS*, failure-free survival; *ORR*, overall response rate; *PR*, partial response.
[a]Values are given for cGVHD patients (steroid-refractory and steroid-dependent) unless otherwise stated.

© Springer-Verlag

case of long-term substitution or the history of anaphylactic reactions we prefer to substitute subcutaneously.

Second-line therapy

While first-line therapy is based on randomized trials, second-line therapy mostly is based on phase II trials, and retrospective analyses are available (Table 2). In addition, because the data on disease severity and patient populations are very heterogeneous (in terms of age, conditioning, and stem cell source) the published response rates cannot be fully extrapolated to the majority of patients currently treated for cGVHD. Moreover, many substances have been used almost exclusively in combination with steroids. Recently, a randomized phase III trial showed superiority of ruxolitinib compared to best available therapy in 2nd line treatment of cGVHD defining a new therapy standard although it needs to be taken into account, that ruxolitinib has a number of relative and absolute contraindications which limits it´s unselected use [28]. Of note, 2 additional agents (belumosudil, ibrutinib) have been approved by the FDA but not by the European agencies leading to potential differences in the European vs. Nort American approach and trials hopefully leading to broader evidence and subsequent approval are urgently needed [29, 30]. In addition, new substances targeting new pathways like axatilimab and abatacept [31, 32] are currently evaluated. In general, no more than three immunosuppressive agents should be combined, as combinations of more drugs often does not lead to improved efficacy but results in a significantly increased risk of side effects and infections. Because of the substantial toxicity of long-term steroid treatment, strategies for dose reduction are very important. Since no predictors of response for a single agent in individual patients are yet available, the choice of agent depends mainly on side effect profiles and patients' medical history. As mentioned above, some potential useful biomarker potentially influencing treatment decisions (i. e., expansion of immunoglobulins and B cells vs. no B cells detectable, overlap vs. classic cGVHD, inflammatory vs. sclerotic changes (axatilimab, belomusodil, tocilizumab) exist but prospective evaluation is required, to evaluate the predictive value of these marker. The response rates for specific agents range between 20 % and 70 % (ECP & ruxolitinib). Response is assessed as for first-line therapy. Administration of drugs that have been shown to be ineffective should be stopped. As a rule, drugs shown to be ineffective should be tapered off stepwise with no more than one drug to be changed at a time in order to be able to evaluate their efficacy. ■

REFERENCES

1. Grube M, Holler E, Weber D, et al (2016) Risk Factors and Outcome of Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation-Results from a Single-Center Observational Study. Biol Blood Marrow Transplant 22(10):1781-1791.

2. Arai S, Arora M, Wang T, et al; Graft-vs-Host Disease Working Committee of the CIBMTR (2015) Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant 21(2):266-274.

3. Baird K, Cooke K, Schultz KR (2010) Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. Pediatr Clin North Am 57(1):297-322.

4. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al (2017) The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant 23(2):211-234.

5. Kuzmina Z, Eder S, Bohm A, et al (2012) Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. Leukemia 26(4):746-756.

6. DeFilipp Z, Couriel DR, Lazaryan A, et al (2021) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2020 Treatment of Chronic GVHD Report. Transplant Cell Ther 27(9):729-737.

7. Wolff D, Radojcic V, Lafyatis R, et al (2021) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2020 Highly morbid forms report. Transplant Cell Ther 27(10): 817-835.

8. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al (2015) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 21(3):389-401.

9. Wolff D, Greinix H, Lee SJ, et al (2018) Biomarkers in chronic graft-versus-host disease: quo vadis? Bone Marrow Transplant 53(7):832-837.

10. Grube M, Holler E, Weber D, et al (2016) Risk Factors and Outcome of Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation-Results from a Single-Center Observational Study. Biol Blood Marrow Transplant 22(10):1781-1791.

11. Kim DH, Popradi G, Xu W, et al (2009) Peripheral blood eosinophilia has a favorable prognostic impact on transplant outcomes after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 15(4):471-482.

12. Arai S, Pidala J, Pusic I, et al (2016) A Randomized Phase II Crossover Study of Imatinib or Rituximab for Cutaneous Sclerosis after Hematopoietic Cell Transplantation. Clin Cancer Res 22(2):319-327.

13. Hillen U, Hausermann P, Massi D, A et al (2015) Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 29(5):948-954.

14. Stift J, Baba HA, Huber E, et al (2014) Consensus on the histopathological evaluation of liver biopsies from patients following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Virchows Arch 464(2):175-190.

15. Kreft A, Mottok A, Mesteri I, et al (2015) Consensus diagnostic histopathological criteria for acute gastrointestinal graft versus host disease improve interobserver reproducibility. Virchows Arch 467(3):255-263.

16. Wolff D, Bertz H, Greinix H, et al (2011) The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. Dtsch Arztebl Int 108(43):732-740.

17. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, et al (2010) Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. Biol Blood Marrow Transplant 16(12):1611-1628.

18. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al (2002) Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. Blood 100(1):48-51.

19. Malard F, Labopin M, Yakoub-Agha I, et al (2017) Rituximab-based first-line treatment of cGVHD after allogeneic SCT: results of a phase 2 study. Blood 130(20):2186-2195.

20. Jagasia M, Scheid C, Socie G, et al (2019) Randomized controlled study of ECP with methoxsalen as first-line treatment of patients with moderate to severe cGVHD. Blood Adv 3(14):2218-2229.

21. Carpenter PA, Logan BR, Lee SJ, et al (2018) A phase II/III randomized, multicenter trial of prednisone/sirolimus versus prednisone/ sirolimus/calcineurin inhibitor for the treatment of chronic graft-versus-host disease: BMT CTN 0801. Haematologica 103(11):1915-1924.

22. Herrera AF, Kim HT, Bindra B, et al (2014) A phase II study of bortezomib plus prednisone for initial therapy of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 20(11):1737-1743.

23. Wolff D, Fatobene G, Rocha V, et al (2021) Steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management. Bone Marrow Transplant 56(9):2079-2087.

24. Klobuch S, Weber D, Holler B, et al (2019) Long-term follow-up of rituximab in treatment of chronic graft-versus-host disease-single center experience. Ann Hematol 98(10):2399-2405.

25. Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J, et al (2014) Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: a dual center retrospective analysis. Bone Marrow Transplant 49(11):1412-1418.

26. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, et al (2011) Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. Vaccine 29(16):2825-2833.

27. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, et al (2014) Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. Biol Blood Marrow Transplant 20(1):135-138.

28. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al (2021) Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med 385(3):228-238.

29. Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al (2017) Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood 130(21):2243-2250.

30. Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al (2021) Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. Blood 138(22):2278-2289.

31. Wertheimer T, Dohse M, Afram G, et al (2021) Abatacept as salvage therapy in chronic graft-versus-host disease-a retrospective analysis. Ann Hematol 100(3):779-787.

32. Nahas MR, Soiffer RJ, Kim HT, et al (2018) Phase 1 clinical trial evaluating abatacept in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. Blood 131(25):2836-2845.

 © Springer-Verlag

Dora Niedersüß-Beke, Wien

Therapieoptionen beim Urothelkarzinom der Blase

Spannende Daten zur ÖGHO 2022

Auch im vergangenen Jahr sind beim Urothelkarzinom spannende Daten präsentiert worden, durch die das Gesamtüberleben dieser hoch aggressiv verlaufenden, epithelialen Tumorerkrankung verlängert werden soll. Eine bessere Patientenselektion, um die neuen Therapieformen effizienter einzusetzen, wäre wünschenswert.

Neoadjuvante Therapie

Unumstritten ist nach wie vor eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom. Durch die VESPER-Studie, eine Investigatoren-gesponsorte Phase-III-Studie, wurde die Potenz des dosisintensivierten Ansatzes (6 x ddMVAC versus (vs.) 4 x CG) mit einer kompletten Remissionsrate von 42 vs. 36 % neuerlich bestätigt. Der primäre Endpunkt, das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren, wurde mit 66 vs. 56 % statistisch signifikant verbessert. Ob dieses Konzept durch eine Immuntherapie (IO) alleine oder durch eine Kombination (IO + CHT) abgelöst werden kann, wurde und wird in zahlreichen Studien mit vielversprechenden Ergebnissen untersucht.

Adjuvante Therapie

Bei Patienten nach vorangegangener neoadjuvanter Chemotherapie mit sogenannten Horchrisikotumoren (ypT2-T4a, ypN+) bzw. bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie, ebenfalls mit Hochrisikotumoren (pT3-T4a, pN+), die für eine Cisplatin-haltige adjuvante Therapie nicht in Frage kommen bzw. diese ablehnen, wurde eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab (alle 14 Tage für 1 Jahr) erfolgreich getestet. Der primäre Endpunkt, das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der ITT Population und in der PD-L1+ (definiert als TC ≥ 1) Gruppe, wurde signifikant verbessert. Weitere interessante Endpunkte, wie das metastasenfreie Überleben und das rezidivfreie Überleben außerhalb des Urotheltraktes, haben ebenfalls einen Benefit zugunsten der adjuvanten Therapie gezeigt. Beim ASCO GU-Kongress 2022 wurden die Daten bei der PD-L1+ Gruppe neuerlich, diesmal in der Subgruppe jener Patienten mit einem combined positive score (CPS ≥ 1) im Rahmen einer post-hoc Analyse, bestätigt. Die noch ausstehenden Daten zum Gesamtüberleben (OS) limitieren derzeit noch den Wert dieser Studie.

Palliative Therapie

Erstlinientherapie

Weiterhin ist eine Cisplatin-haltige Therapie bei Cisplatin-fitten Patienten der Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms. Für Cisplatin-unfitte Patienten – immerhin 50 % – soll ein Carboplatin-haltiges Schema verwendet werden. Falls der Patient für dieses Schema auch nicht in Frage kommt, ist eine Immuntherapie das Mittel der Wahl.

Die zuletzt so brennende Frage, ob eine Kombination von Chemotherapie und oder eine alleinige Immuntherapie einen Vorteil bringt, konnte im vergangenen Jahr vorerst geklärt werden: Sowohl in der IMvigor130 als auch in der KEYNOTE-361 Studie – beide Studien haben ein platinhaltiges Chemotherapieschema mit und ohne Immuntherapie (Atezolizumab bzw. Pembrolizumab) versus Immun-Monotherapie untersucht – konnte durch eine Kombination der Immuntherapie mit einer Chemotherapie keine Verbesserung im Gesamtüberleben (OS) erreicht werden. In beiden Studien zeichnete sich zwar ein Trend zugunsten der Kombination, jedoch ohne statistische Signifikanz ab.

Eine weitere negative Studie mit einer Immuntherapiekombination, die DANUBE Studie, hat Durvalumab (ein anti-PD-L1 Antikörper), mit oder ohne Tremelimumab (ein CTLA-4 Inhibitor), mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen. Bei über 1.000 Patienten konnten die co-primären Endpunkte OS mit Durvalumab versus Chemotherapie, in der PD-L1 hoch-exprimierenden Population (#1) und OS für die doppelte Immuntherapie (Durva + Treme) versus die Chemotherapie in der Gesamtpopulation nicht erreicht werden (#2). Hypothese-generierend ist jedoch die Tatsache, dass die kombinierte Immuntherapie bei Patienten mit einer hohen PD-L1 Expression einen signifikanten Vorteil gebracht hat.

Seit der Präsentation der JAVELIN-100 Studie im Jahr 2020 ist eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach einem Therapieansprechen auf eine platinhaltige Therapie als Standard anzusehen. Der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben, wurde unabhängig vom PD-L1 Status hochsignifikant erreicht. Diese Daten wurden erst rezent beim ASCO GU aktualisiert: OS 23,8 vs. 15,0 Monate (p = 0,0036).

Weitere Therapielinien

Die Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms nach Platinversagen war bis zur Einführung der Checkpoint-Inhibitoren wenig erfolgversprechend. Das mediane Überleben mit Vinflunine oder einem Taxan (in Europa nicht zugelassen) lag bei 6 bis 8 Monaten. Diese Zeit konnte durch die Immuntherapie zwar fast ver-

Zur Person

© Roland Unger

OÄ Dr.in Dora Niedersüß-Beke, MBA
I. Medizinische Abteilung
Zentrum für Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin
Klinik Ottakring
Montleartstraße 37
1160 Wien
E-Mail: dora.niedersuess-beke@gesundheitsverbund.at

 © Springer-Verlag

doppelt werden, die Ansprechrate auf Immuntherapie ist mit 20 % bei unselektierten Patienten jedoch weiterhin nicht zufriedenstellend. Durch die Einführung der Immuntherapie als Erhaltungstherapie erscheint der Einsatz einer Immuntherapie in der Zweitlinie allerdings nicht zielführend.

Basierend auf molekularen Markern wie beispielsweise Alterationen im FGF-Rezeptor können Patienten gezielter behandelt werden. Mit Erdafitinib, einem pan-FGFR Inhibitor, der von der FDA bereits zugelassen ist, konnte eine Ansprechrate von 40 % mit einem medianen Überleben vom 13,8 Monaten erreicht werden. Bei uns ist diese Substanz ist im Rahmen eines „Compassionate use" Programms verfügbar. Darüber hinaus halten nun auch ADC (antibody drug conjugates) Einzug in die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms.

Enfortumab Vedotin, ein ADC, das über Nectin-4 in die Tumorzelle geschleust wird, konnte in der EV-301 Phase-III-Studie versus Vinflunine bzw. einem Taxan Ansprechraten von fast 41 % mit einem Gesamtüberleben von 12,8 Monaten erreichen. Die Toxizitäten waren überschaubar mit Hautausschlägen, Polyneuropathie, Hyperglykämie und Diarrhoe. Eine Zulassung in Europa wird sehnlichst erwartet.

Sacituzumab govitecan, ebenfalls ein ADC, wurde in der TROPHY-U-01 Studie, nach Chemotherapie und IO-Versagen untersucht. Dieser Topomerase-1-Inhibitor wird über Trop-2 in die Zelle geschleust und freigesetzt. Bei stark vorbehandelten Patienten konnte in einer einarmigen Phase-II-Studie eine Ansprechrate von 31 % mit einem medianen Gesamtüberleben von 10,5 Monaten erreicht werden. Das Toxizitätsprofil der Substanz – Neutropenien und Diarrhoe – ist mit jenem von Irinotecan vergleichbar.

Weitere neue Ansätze, u.a. mit PARP Inhibitoren, wurden in Phase-II-Studien in unterschiedlichen Therapielinien untersucht. Eine molekulare Selektion (Alteration in den HRR Genen) ist für die Effektivität dieser Inhibitoren, ähnlich wie beim Prostata-, Ovarial- oder Pankreaskarzinom, unerlässlich. ■

LITERATUR

Literatur bei der Verfasserin.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der ÖGHO-Frühjahrstagung

Wann: Samstag 9. April 2022
09.45 – 10.45 Uhr

Wo: Saal 11

Thema:
Immuntherapien – die Zukunft beim Multiplen Myelom

Vorsitz: *Peter Krippl (Feldbach-Fürstenfeld)*

Vorträge:
Peter Neumeister (Graz)
Martin Schreder (Wien)

Podiumsdiskussion
Peter Krippl (Feldbach-Fürstenfeld)
Peter Neumeister (Graz)
Martin Schreder (Wien)

Mini-Symposium

Wann: Samstag 9. April 2022
11.30 – 12.00 Uhr

Wo: Galerie B

Thema:
CLL – einfach UND wirksam therapieren

Vortrag:
Philipp Staber, (Wien)

AT_CP-303378_14Mar2022

 © Springer-Verlag

Martin H. Stradner, Graz

COVID-19 Vakzinierung

Immunstatus und Outcome

Die Entwicklung von wirksamen Impfstoffen gegen SARS CoV-2 innerhalb eines Jahres nach Erstbeschreibung des Virus ist ein eindrucksvoller Beweis für die Leistungsfähigkeit der Wissenschaft. Bereits im zweiten Jahr der Pandemie stand damit eine wirksame Prophylaxe gegen schwere Verläufe von COVID-19 zur Verfügung. Der Impfschutz ergibt sich aus der Kombination von humoraler und zellulärer Immunität. B Zellen, welche das verimpfte SARS CoV-2 Spike (S) Protein erkennen, rekrutieren sich initial aus dem Pool der sogenannten naiven B Zellen. Diese Zellen reifen unter Mithilfe von CD4+ T Zellen zu B Gedächtniszellen und Plasmazellen, welche hoch avide anti-S Protein Antikörper produzieren. Antikörper können zur Neutralisation des Virus und damit steriler Immunität führen. Diese humorale Immunität schwindet jedoch bereits einige Monate nach der Impfung, was weitere Auffrischungsimpfungen nötig macht. Zytotoxische CD8+ T Zellen dienen der Zerstörung von Virus-infizierten Körperzellen, um eine Ausbreitung des Virus einzudämmen. Alle derzeit zugelassenen Impfstoffe gegen SARS CoV-2 zeigen eine robuste Induktion von S Protein spezifischen T Zellen. Die so entstandenen T Gedächtniszellen scheinen über einen längeren Zeitraum vor schweren COVID-19 Verläufen zu schützen.

Trotz Impfung hohes Risiko bei malignen Erkrankungen

Während diese Mechanismen einen schweren COVID-19 Verlauf bei geimpften Gesunden äußerst unwahrscheinlich machen, sind Patient*innen mit malignen Erkrankungen trotz Impfung einem hohen Risiko ausgesetzt. So beträgt das Risiko für einen letalen Verlauf der Erkrankung für einen geimpften 70-jährigen, normalgewichtigen Mann 0,6 % (ungeimpft 5,2 %), während die gleiche Person mit der Diagnose einer maligen hämatologischen Erkrankung, unter aktiver immunsupprimierender Therapie einem Risiko von 1,9 % ausgesetzt ist (ungeimpft 15 %) [1]. Eine rezente Veröffentlichung aus dem internationalen COVID-19 and Cancer Consortium berichtet sogar von einer 13 %igen 30 Tage Mortalität von geimpften hämato-onkologischen Patient*innen, welche sich nicht signifikant von der ungeimpfter Patient*innen unterscheidet [2]. Wenngleich die Zahlen dieser Studie, durch die häufigere Eintragung schwerer Fälle in das Register, sicherlich zu hoch sind, zeigt sie doch deutlich die verminderte Wirkung von Impfungen bei hämato-onkologischen Patient*innen auf. Zahlreiche Studien haben sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunität nach Impfung gegen SARS CoV-2 bei diesen Patient*innen untersucht. Eine S Protein spezifische T Zell Immunität nach vollständiger Impfung fand sich bei 78 % der onkologischen Patient*innen [3]. Eine fehlende T Zellantwort wurde häufiger bei hämatologischen Patient*innen beobachtet, war aber in diesen Analysen nicht Therapie-assoziiert. S Protein spezifische Antikörper fanden sich nach vollständiger Vakzinierung bei 85–95 % aller Patient*innen mit soliden Malignomen, während Patient*innen mit malignen hämatologischen Erkrankungen nur in 54–85 % Antikörper bildeten [4]. Die verminderte humorale Immunität ist auch auf die verwendete Therapie zurückzuführen. So entwickelten 80 % aller Patient*innen unter cytotoxischer Chemotherapie neutralisierende Antikörper, während Patient*innen unter aktiver B Zell deletierender Therapie nur selten Antikörper bilden können (0–7 %) [4]. In der CoVVac Studie, einer prospektiven, offenen, Phase-IV-Studie zur Wirkung von SARS CoV-2 mRNA Impfungen an 368 hämatologischen und immungeschwächten Patient*innen sowie gesunden Probanden, kam es 3 bis 4 Wochen nach der zweiten Teilimpfung bei 86 % der Patient*innen mit hämatologischen Malignomen zur Serokonversion [5]. Bei lymphoiden Neoplasmen und Myelodysplastischem Syndrom waren die Serokonversionsraten am niedrigsten (62 % bzw. 80 %). Bei Patient*innen unter B Zell deletierender Therapie kam es nur in 10 von 41 (24 %) zu einer Serokonversion.

Anzahl der zirkulierenden naiven B Zellen als Indikator

Neben der Erkrankung selbst und B-Zell depletierender Therapie wurden in früheren Studien Lymphopenie und hier im Besonderen die CD4+ T Zellzahl und die Anzahl der periphären B Zellen als Risikofaktoren für fehlendes Impfansprechen genannt. In der CoVVac Studie wurden diese Risikofaktoren genauer untersucht: Eine detaillierte Analyse des Immunstatus vor der Impfung wurde mit der SARS CoV-2 spezifischen Antikörperantwort 3 bis 4 Wochen nach der Impfung abgeglichen. Hier zeigte sich, dass die Anzahl der zirkulierenden B Zellen vor Impfung mit dem Antikörperspiegel nach Impfung korrelierte. Eine Analyse der B Zell Subpopulationen zeigte eine starke Korrelation insbesondere der naiven B Zellen mit dem humoralen Impfansprechen. Aufgrund der unklaren klinischen Bedeutung niedriger Anti-S Protein Antikörperspiegel, wurde in weiterer Folge ein Normbereich definiert, der von gesunden Probanden nach Impfung erreicht wurde.

Zur Person

© privat

Assoc. Prof. PD Dr. Martin H. Stradner
Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
8036 Graz
E-Mail: martin.stradner@medunigraz.at

© Springer-Verlag

Die Anzahl von zumindest 61 naiven B Zellen/µl vor Impfung unterschied am besten zwischen jenen Patient*innen die Antikörperspiegel in Höhe des Normbereichs bilden konnten und solchen die niedrigere oder keine Spiegel aufwiesen. Die starke Korrelation zwischen humoralem Impfansprechen und der Anzahl der naiven B Zellen bei Impfung erscheint aus immunologischer Sicht sinnvoll, da S Protein spezifische B Zellen aus dem Pool naiver B Zellen rekrutiert werden müssen. Ist dieser Pool stark vermindert, oder fehlen naive B Zellen gar zur Gänze, können keine oder nur wenige B Zellen heranreifen, um S Protein spezifische Antikörper zu produzieren. Somit könnte sich die Anzahl der zirkulierenden naiven B Zellen als Indikator für einen optimalen Impfzeitpunkt eignen. Unsere Daten zeigen jedoch auch, dass eine T Zellimmunität unabhängig von B Zellzahl und Antikörperspiegel erreicht werden kann. Die Prädiktoren für diese zelluläre Impfantwort, welche vermutlich gegen schwere COVID-19 Verläufe zu schützen im Stande ist, sind Gegenstand der aktuellen Forschung. ■

LITERATUR

1. Tamari R, Politikos I, Knorr DA, et al (2021) Predictors of Humoral Response to SARS-CoV-2 Vaccination after Hematopoietic Cell Transplantation and CAR T-cell Therapy Response to SARS-CoV-2 Vaccination after Cellular Therapies. Blood Cancer Discov [Internet] 2021 Nov 1 [cited 2022 Feb 17];2(6):577–85. Available from: https://aacrjournals.org/bloodcancerdiscov/article/2/6/577/665892/Predictors-of-Humoral-Response-to-SARS-CoV-2

2. Schmidt AL, Labaki C, Hsu C-Y, et al (2022) COVID-19 vaccination and breakthrough infections in patients with cancer. Ann Oncol [Internet] 2022 [cited 2022 Feb 17];33:340–6. Available from: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.006

3. Becerril-Gaitan A, Vaca-Cartagena BF, Ferrigno AS, et al (2022) Immunogenicity and risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vaccination in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer [Internet] 2022 Jan 1 [cited 2022 Feb 17];160:243–60. Available from: http://www.ejcancer.com/article/S0959804921011680/fulltext

4. Corti C, Antonarelli G, Scotté F, et al (2022) Seroconversion rate after vaccination against COVID-19 in patients with cancer—a systematic review. Ann Oncol 33(2):158-168.

5. Schulz E, Hodl I, Forstner P, et al (2021) CD19+IgD+CD27- Naïve B Cells as Predictors of Humoral Response to COVID 19 mRNA Vaccination in Immunocompromised Patients. Front Immunol [Internet] 2021 Dec 7 [cited 2022 Jan 20];0:5245. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.803742/full

Niklas Zojer, Wien

Gibt es eine individualisierte Therapie beim Myelom?

Auswahl aus einem diversifizierten Portfolio

Durch das bessere Verständnis der Biologie von Krebserkrankungen und die Entwicklung neuer therapeutischer (molekular gezielter) Ansätze haben sich Strategien einer individualisierten Therapie etabliert, die, vereinfachend und verkürzt dargestellt, das aberrant biologische Profil des jeweiligen „individuellen" Tumors nützen, um spezifisch für diese Erkrankung eine Behandlung maßzuschneidern. Für die umfassenderen und komplexeren Konzepte der Präzisionsmedizin und personalisierten Medizin seien Interessierte auf einen rezenten Übersichtsartikel verwiesen [1]. Für das Myelom sind rekurrente primäre und auch sekundäre Aberrationen bekannt, die entscheidenden Einfluss auf das Krankheitsgeschehen haben (Übersicht bei [2] und [3]). So ist das Vorliegen spezifischer chromosomaler Aberrationen, etwa 17p Deletion, t(4;14), t(14;20), 1q Amplifikation mit einer aggressiveren Erkrankung und schlechteren Prognose assoziiert (Hochrisiko Erkrankung). Auch rekurrente Mutationen wurden beim Myelom identifiziert, die ebenfalls einen Einfluss auf die Prognose haben können (so sind etwa Mutationen im DNA repair pathway mit einer ungünstigen Prognose assoziiert), in der klinischen Routine aber noch keine große Rolle spielen. Schlechter definiert ist der prädiktive Wert dieser genetischen Marker, also die Information die der jeweilige Marker zur Effizienz einer bestimmten, geplanten therapeutischen Intervention liefern kann. Für Patienten mit Hochrisiko-Genetik wurde frühzeitig nachgewiesen, dass die Inklusion eines Proteasomhemmers (etwa Bortezomib) in den Therapieplan wichtig ist [4, 5], allerdings konnte für den ungünstigsten Marker (17p Deletion) auch dadurch die schlechte Prognose nicht egalisiert werden [4]. Auch gibt es Indizien, dass eine gegen CD38 gerichtete Antikörper-Therapie in der ersten Therapielinie bei Patienten mit Standardrisiko-Genetik einen größeren Vorteil bringt als bei Patienten mit Hochrisiko-Genetik [6, 7]. Dies spielt aktuell etwa in Therapieentscheidungen bei älteren Patienten eine Rolle, wenn zwischen den validen Erstlinienregimen VRd (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) und D-Rd (Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason) gewählt werden muss.

Interklonale Heterogenität

An dieser Stelle wäre auf die mittlerweile gut charakterisierte intraklonale Heterogenität beim Myelom hinzuweisen, d. h. bei jeder individuellen Myelomerkrankung sind mehrere Subklone präsent [8], die sich unter therapeutischem Druck unterschiedlich verhalten können (klonale Evolution; [9, 10]). Gerade für die Hochrisikoerkrankung wurde beschrieben, dass kleine resistente Subklone rasch zu einem Rezidiv Anlass geben könne, auch wenn initial ein sehr gutes Therapieansprechen evident ist (gute Sensitivität des Hauptklons gegenüber der Therapie). Aus diesem Wissen lassen sich nun drei wichtige Therapieprinzipien für das Myelom ableiten.

Kombinationstherapie anstreben

Eine Kombinationstherapie ist in jedem individuellen Fall anzustreben, um möglichst alle Subklone der Erkrankung zu erfassen.

 © Springer-Verlag

CALQUENCE® – BTKi der 2. Generation.

Vertrauen für die Langstrecke.[1]

- **Starke Wirksamkeit: 93 % PFS-Rate** unter CALQUENCE® + Obinutuzumab nach 24 Monaten bei therapienaiven CLL-Patienten vs. 47 % im Vergleichsarm G + Clb (HR = 0,10, p < 0,0001)[3,4]
- **Konsistente Langzeitdaten: 87 % PFS Rate** unter CALQUENCE® + Obinutuzumab nach 48 Monaten vs. 25 % im Vergleichsarm G + Clb (HR=0,10; p<0,0001)[5]
- **Überzeugendes Sicherheitsprofil**[3,4,5,6] Signifikant niedrigere Rate an Vorhofflimmern vs. Ibrutinib[7,*]

AB 1. MÄRZ 2022: ERSTATTET IN ALLEN LINIEN (Gelber Bereich RE1)[2]

* p=0,02; Daten erhoben im Rahmen der ELEVATE-RR Studie bei vorbehandelten CLL-Patient:innen[7]

BTKi = Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; **Clb** = Chlorambucil; **CLL** = chronische lymphatische Leukämie; **G** = Obinutuzumab; **HR** = Hazard Ratio; **PFS** = progressionsfreies Überleben

1. https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/CLL.pdf **2.** Bescheid des Dachverbands der österreichischen Sozialversicherungsträger vom 25. Jänner 2022. **3.** Fachinformation CALQUENCE®, Stand: November 2021. **4.** Sharman JP et al. Lancet. 2020;395: 1278–1291 und Supplement. **5.** Sharman JP et al. Leukemia 2022. https://doi.org/10.1038/s41375-021-01485-x (Letzter Abruf: 11.01.2022) **6.** Ghia P et al. J Clin Oncol. 2020;38:2849–2861 und Supplement. **7.** Byrd JC et al. J Clin Oncol. 2021; JCO2101210. 26 Jul. 2021, doi:10.1200/JCO.21.01210.

FACHKURZINFORMATION

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinfomation.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Calquence 100 mg Hartkapseln, **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC Code: L1EL02, **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acalabrutinib. **Sonstige Bestandteile:** Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (E470b), Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid-hydroxid x H_2O (E172), Indigocarmin (E132), Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520), Ammoniak-Lösung, **ANWENDUNGSGEBIETE:** Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert. Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Schweden **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **STAND DER INFORMATION:** 11/2021, **Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca Österreich GmbH, Landstraßer Hauptstraße 1A, 1030 Wien, 01/71131-0, info.at@astrazeneca.com, www.astrazeneca.at. **Stand:** November 2021.

AT-6132 02/2022

AstraZeneca

CALQUENCE® (acalabrutinib) 100 mg capsules

Um beim obengenannten Beispiel zu bleiben, könnte bei fitten, älteren Patienten neben den erwähnten 3-fach Kombinationen auch die Vierfach-Kombination von anti-CD38 Antikörper und VRd zum Einsatz kommen (siehe die zu der Frage laufende CEPHEUS und IMROZ Studie).

MRD-Negativität als Ziel

Mit den verfügbaren effizienten Therapiemaßnahmen ist die Erzielung einer Negativität für minimale Resterkrankung (MRD-Negativität) ein wesentliches Therapieziel [11], besonders bei Hochrisiko-Erkrankung. Je kompletter kleine, potentiell aggressive Subklone ausgeschaltet sind, desto besser das progressionsfreie Überleben [12, 13]. Für jüngere, transplant-fitte Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung wurde etwa gezeigt, dass eine zweifache (Doppel-) Hochdosistherapie mit autologer Transplantation besonders vorteilhaft ist [14].

Erhaltungstherapie ist Standard

Eine Erhaltungstherapie ist Standard bei der Myelomerkrankung, um ein Milieu zu schaffen, das ein Wiederanwachsen eines Myelomzellklons erschwert. Von aktuell laufenden Studien können Aufschlüsse darüber erwartet werden, ob eine standardmäßige Erhaltungstherapie mit einer immunomodulatorischen Substanz (Lenalidomid) durch Zugabe einer weiteren Medikation (etwa eines therapeutischen Antikörpers) noch verbessert werden kann. Um zur thematischen Frage zurückzukehren, scheint im Sinne der Ausführungen zunächst besser von einer stratifizierten, als von einer individualisierten Therapie zu sprechen.

Molekulares Profiling

Für (mehrfach) relapsierte hämatologische Neoplasien, für die die Standardbehandlung ausgereizt war, konnte gezeigt werden, dass ein molekulares Profiling, und eine entsprechende Therapieauswahl anhand dieses Profils, bei zumindest 50 % der Patienten mit positiven Behandlungsergebnissen verbunden war [15]. Für das Myelom könnte die Detektion einer BRAF V600E Mutation bei fortgeschrittener Erkrankung von therapeutischer Relevanz sein (bei etwa 5 % der Myelompatienten nachweisbar). Bei Vorliegen dieser Veränderung besteht eine Rationale für eine BRAF gezielte Therapie (BRAF Inhibitor +/- MEK Inhibitor) falls standardmäßige Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind [16]. Da es sich bei der BRAF Mutation beim Myelom um eine sekundäre Veränderung handelt, d. h. um eine Veränderung, die nicht in allen Subklonen uniform präsent ist, ist das Ansprechen auf eine solche Therapie durch das Überhandnehmen der Klone ohne BRAF Mutation typischerweise nur kurz. Bessere Voraussetzungen für eine molekular gezielte Therapie in späterer Linie bestehen bei Myelompatienten, deren Erkrankung durch eine t(11;14) charakterisiert ist. Diese Veränderung ist als primärer, d. h. als klonaler, die Erkrankung auslösender Event zu sehen, der in allen Myelomzellen einer individuellen Erkrankung präsent ist. Bei Vorhandensein dieser Translokation besteht meist eine hohe BCL2 Expression bzw. hohe BCL2/MCL1 Ratio und damit eine gute Voraussetzung für eine Therapie mit dem BCL2 Inhibitor Venetoclax. Eine Zulassung für Venetoclax in der Indikation Myelom steht noch aus, die Studienergebnisse für Patienten mit t(11;14) sind aber überzeugend und können einen off-label Einsatz begründen [17]. Für andere, potentiell als therapeutisches Target zu sehende Marker, etwa RAS Mutationen oder den FGFR3 bei t(4;14), letzteres auch wie die t(11;14) eine primäre Aberration beim Myelom, sind bis jetzt keine erfolgreichen Interventionen bekannt geworden.

Andere Marker bisher nicht in der klinischen Routine

Andere Marker für eine Therapiestratifizierung (oder Individualisierung) haben sich in der klinischen Routine nicht durchgesetzt. Initial wurde etwa ein differentielles Ansprechen bzw. ein differentieller Outcome je nach Cereblon Expression unter Therapie mit immunomodulatorischen Substanzen (IMiDs) berichtet [18, 19]. In Folge wurde gezeigt, dass Cereblon in mehreren Splice Varianten vorliegen kann und eine schlechte Korrelation zwischen Cereblon mRNA und Protein Expression besteht [20]. Weiter lassen sich mit zunehmender Exposition gegenüber IMiDs vermehrt Cereblon Aberrationen nachweisen, mit Einfluss auf das Resistenzverhalten der Erkrankung gegenüber einer solchen Therapie [21]. Es zeigt sich jedenfalls die hohe Komplexität in der Interaktion von IMiDS mit Cereblon und es steht kein einfacher Messparameter zur Verfügung, der in der klinischen Routine eine Prädiktion des Erfolges einer IMiD Therapie verlässlich erlauben würde. Noch komplexer und einer Prädiktion unzugänglicher wird die Interaktion, wenn IMiDs in Kombinationsregimen eingesetzt werden [22]. Für andere Substanzen, die in der Myelombehandlung eingesetzt werden, ergibt sich ein ähnliches, wenig kohärentes Bild hinsichtlich potentiell prädiktiver Marker. Erwähnung können hier finden die Daten zur Expression bestimmter Proteasom-Subunits und Ansprechen auf Therapie mit Proteasomhemmern [23, 24] oder die Daten zur CD38, CD55 und CD59 Expression unter Daratumumab Therapie [25], die zwar in vereinfachender Betrachtung Assoziationen nahe legen, aber zu keiner Etablierung eines Markers für die klinischen Routine geführt haben.

Patientenspezifische Faktoren wie Alter, Frailty… berücksichtigen

Gerechtfertigt scheint der Begriff individualisierte Therapie beim Myelom jedenfalls aber in Zusammenhang mit Patienten- (zusätzlich zu Krankheits-) spezifischen Faktoren, also dann, wenn Alter, Begleit- und Vorerkrankungen, Fitness bzw. Frailty – und Patientenwünsche – bei der Erstellung des Therapieplans in Betracht gezogen werden. Die zunehmende Zahl an wirksamen und zugelassenen Medikamenten für diese Erkrankung erlaubt eine zunehmende Diversifizierung des Therapieplanes. Beispielhaft sei etwa ein Therapiebeginn mit einer Doublette bei Frail Patienten erwähnt und die optionale

Zur Person

© privat

Priv.-Doz. Dr. Niklas Zojer
1. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie und Hämatologie mit Palliativmedizin
Klinik Ottakring
Montleartstraße 37
1160 Wien
E-Mail: niklas.zojer@gesundheitsverbund.at

© Springer-Verlag

Eskalation auf ein Triplet (Dreifach-Kombination) bei Besserung des Allgemeinzustandes nach erstem Therapieansprechen und verminderter Krankheitslast. Zukünftig könnte eine solche Individualisierung eine noch größere Rolle spielen, etwa wenn die neuen immunologischen Therapiemodalitäten, bispezifische Antikörper und CAR T cells, in früheren Therapielinien verfügbar werden.

Schon jetzt kann im relapsierten Setting aus einem diversifizierten Portfolio eine (relativ) individuelle Therapiestrategie für jeden Patienten entworfen werden. Exemplarisch seien die Möglichkeit einer rein oralen Therapie, die Verfügbarkeit monoklonaler Antikörper in intravenöser oder subkutaner Formulierung, oder die unterschiedlichen Applikationsschemata bei Carfilzomibtherapie (zweimal oder einmal pro Woche) erwähnt. Von einer Individualisierung der Therapiemodalität kann bei relapsierter Erkrankung auch insofern gesprochen werden, als bei Auswahl der Kombinationspartner auf stattgehabte Vortherapie, Erfolg derselbigen und klinisch definierte Refraktärität gegenüber bestimmten Substanzgruppen Rücksicht genommen wird. Zusammengefasst kann im Hinblick auf biologische Marker zunächst von einer Stratifizierung der myelomspezifischen Therapie gesprochen werden, unter Betrachtnahme patientenspezifischer Faktoren von einer zunehmenden Individualisierung der Therapie, die bei relapsierter Erkrankung noch prominenter in den Vordergrund rückt als bei Erstlinientherapie. ■

LITERATUR

1. Valent P, Orfao A, Kubicek S, et al (2021) Precision Medicine in Hematology 2021: Definitions, Tools, Perspectives, and Open Questions. Hemasphere 5(3):e536.

2. Bustoros M, Mouhieddine TH, Detappe A, et al (2017) Established and Novel Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 37:548-560.

3. Wallington-Beddoe CT, Mynott RL (2021) Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. J Hematol Oncol 14(1):151.

4. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al (2010) Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). J Clin Oncol 28(30):4630-4634.

5. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al (2012) Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 120(1):9-19.

6. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al (2019) Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 380(22):2104-2115.

7. Premkumar V, Pan S, Lentzsch S, et al (2020) Use of daratumumab in high risk multiple myeloma: A meta-analysis. eJHaem 1:267–271.

8. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al (2014) Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. Nat Commun 5:2997.

9. Egan JB, Shi CX, Tembe W, et al (2012) Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. Blood 120(5):1060-1066.

10. Keats J, Chesi M, Egan JB, et al (2012), Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. Blood 120(5):1067-1076.

11. Munshi N, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al (2020) A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv 4(23):5988-5999.

12. Goicoechea I, Puig N, Cedena MT, et al (2021) Deep MRD profiling defines outcome and unveils different modes of treatment resistance in standard- and high-risk myeloma. Blood 137(1):49-60.

13. Paiva B, Puig N, Cedena MT, et al (2020) Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. J Clin Oncol 38(8):784-792.

14. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al (2020) Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol 7(6):e456-e468.

15. Kornauth C, Pemovska T, Vladimer GI, et al (2022) Functional Precision Medicine Provides Clinical Benefit in Advanced Aggressive Hematologic Cancers and Identifies Exceptional Responders. Cancer Discov 12(2):372-387.

16. Raje N, Chau I, Hyman DM, et al (2018) Vemurafenib in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma Harboring BRAF (V600) Mutations: A Cohort of the Histology-Independent VE-BASKET Study. JCO Precis Oncol 2:PO.18.00070.

17. Kumar S, Harrison SJ, Cavo M, et al (2020) Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 21(12):1630-1642.

18. Heintel D, Rocci A, Ludwig H, et al (2013) High expression of cereblon (CRBN) is associated with improved clinical response in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. Br J Haematol 161(5):695-700.

19. Broyl A, Kuiper R, van Duin M, et al (2013) High cereblon expression is associated with better survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with thalidomide maintenance. 121(4):624-627.

20. Gandhi AK, Mendy D, Waldman M, et al (2014) Measuring cereblon as a biomarker of response or resistance to lenalidomide and pomalidomide requires use of standardized reagents and understanding of gene complexity. Br J Haematol 164(2):233-244.

21. Gooding S, Ansari-Pour N, Towfic F, et al (2021) Multiple cereblon genetic changes are associated with acquired resistance to lenalidomide or pomalidomide in multiple myeloma. Blood 137(2):232-237.

22. Franssen LE, Nijhof IS, Bjorklund CC, et al (2018) Lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone modulates Ikaros and Aiolos in lymphocytes, resulting in immunostimulatory effects in lenalidomide-refractory multiple myeloma patients. Oncotarget 9(74):34009-34021.

23. Shi CX, Zhu YX, Bruins LA, et al (2020) Proteasome Subunits Differentially Control Myeloma Cell Viability and Proteasome Inhibitor Sensitivity. Mol Cancer Res 18(10):1453-1464.

24. Wu D, Miao J, Hu J, et al (2021) PSMB7 Is a Key Gene Involved in the Development of Multiple Myeloma and Resistance to Bortezomib. Front Oncol 11:684232.

25. Nijhof IS, Casneuf T, van Velzen J, et al (2016) CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma. Blood 128(7):959-970.

RD, 20.01.2021 Imbruvica_FKI_AT_CP-205827_v1.0_20210120

FACHKURZINORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: IMBRUVICA 140 mg Hartkapseln. IMBRUVICA 140/280/420/560 mg Filmtabletten.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 140 mg Ibrutinib. Jede 140/280/420/560 mg Filmtablette enthält 140/280/420 bzw. 560 mg Ibrutinib. **Sonstige Bestandteile:** Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid (alle Filmtabletten), Lactose-Monohydrat (alle Filmtabletten), Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon (alle Filmtabletten), Natriumdodecylsulfat (E487), Gelatine (Hartkapseln), Macrogol (alle Filmtabletten), Poly(vinylalkohol) (alle Filmtabletten), Talkum (alle Filmtabletten), Titandioxid (E171), Schellack (Hartkapseln), Eisen(II,III)-oxid (E172, Hartkapseln, 140 mg, 280 mg u. 420 mg Filmtabletten), Propylenglycol (E1520, Hartkapseln), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172, 140 mg, 420 mg u. 560 mg Filmtabletten), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172, 280 mg u. 560 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist während der Therapie mit IMBRUVICA kontraindiziert. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. Vertrieb für Österreich: Janssen-Cilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **ATC-Code:** L01EL01. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

(AT_ CP-205827_v1.0_20Jan2021)

Jakob D. Rudzki, Innsbruck

Neueste Ergebnisse bzw. Erkenntnisse mit CAR-T-Zellen beim DLBCL

Die CAR-T-Therapie ist deutlich in der Gegenwart angekommen

CAR-T-Zelltherapie und der Stellenwert in der alltäglichen Praxis ist ein stetig an Bedeutung gewinnendes Thema. Ein Grund hierfür ist sicherlich, dass uns jetzt nicht nur Langzeit FU Daten, sondern letztlich auch wichtige ph3 Studien und deren Auswertungen zur Verfügung stehen. Zudem kommt es zu einer steten Zunahme an Indikationen, die jetzt auch für die CAR-T-Zelltherapie zugänglich werden. Dieser Textbeitrag wird sich primär auf die erste Indikation für CAR-T-Zelltherapie, das DLBCL (großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom), konzentrieren.

ZUMA-1

Die Datenanalyse der pivotalen Phase-II-Studie ZUMA-1 mit dem aktuell längsten Follow-up einer CAR-T-Studie von 5 Jahren lässt durchaus aufhorchen. In dieser initial für Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Fa. Gilead-kite) durchgeführten Studie mit der Indikation des relapsiert / refraktären DLBCL gemeinsam mit dem transformierten follikulären Lymphom (tFL) und des primär mediastinalen B-Zell Lymphoms (PMBCL) wurde gezeigt, dass selbst nach 5 Jahren Beobachtungszeit die Überlebenskurve auf einem sehr stabilen Plateau zu liegen kommt [1]. Bei 111 rekrutierten Patienten, wobei am Ende 91 % (101 Patienten) die CAR-T-Therapie erhielten, zeigte sich nach 5 Jahren eine OS-Rate (overall survival, Überleben) von stabilen 42,6 %, wobei rund 92 % der Patienten immer noch am Leben sind. Der Erfolg der Therapie wird in gewisser Weise auch der biologischen Dynamik der CAR-T-Zellen mit einem sehr raschen Anstieg (Expansion) im Körper des Patienten und der daraus resultierenden Immunantwort zwischen CAR-T-Zellen und den Zielzellen (Lymphomzellen) zugesprochen.

Ein weiterer interessanter Aspekt liegt in der Tatsache, dass der Endpunkt des EFS (event free survival) einen prognostisch wichtigen Punkt widerspiegelt [1]. Es zeigte sich, dass Patienten, die zum Zeitpunkt von 12 Monaten ein EFS Event hatten, ein medianes OS von 8,3 Monaten und eine 5 Jahres-OS Rate von 5,3 % (95 %, 1,4–13,2) erreichten, während hingegen diejenigen, die zum Zeitpunkt von 12 Monaten kein EFS Event aufwiesen, das mediane OS nicht erreichten und sich eine 5-Jahres-OS Rate von 90,9 % (95 %CI; 77,6–96,5) ergab. Auch zum Zeitpunkt von 24 Monaten hat sich dieser Trend wiederholt bzw. sogar verstärkt mit einer 5-Jahres-OS Rate mit EFS Event von 11,3 % (95 %CI, 5,0–20,5) versus ohne EFS Event von 92,3 % (Abb. 1). Die Interpretation dieser Daten lässt den Schluss zu, dass sich wohl aus der Stabilität der 5-Jahresdaten ein kurativer Aspekt ablesen lässt und die EFS Daten aufgrund der Korrelation zum LT OS (long term OS, Langzeitüberleben) als Surrogat Endpunkt für Langzeitüberleben fungieren können.

		ZUMA-7	
		Medianes OS, Mo	5-Jahres OS, %
Mit EFS Event	(12 Mo)	8,3	5,3
Ohne EFS Event	(12 Mo)	NR	90,9
Mit EFS Event	(24 Mo)		11,3
Ohne EFS Event	(24 Mo)		92,3

Abb. 1: Korrelation von EFS Events mit medianem OS bzw. 5-Jahres OS

ZUMA-7 & TRANSFORM Trial

Die Präsentation der Auswertung der ZUMA-7 Studiendaten waren ebenso wie die Daten des TRANSFORM Trials überaus interessant. Beides sind Phase III Studien, die sich den Vergleich der Standard of Care (autologe Stammzelltransplantation) versus CAR-T-Therapie in der 2L (zweiten Linie) auf die Fahne geschrieben haben. In randomisierter Form werden hier in beiden Studien diese Daten miteinander verglichen. In der ZUMA 7 Studie (für die Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel; Yescarta®; Fa. Gilead-kite) zeigte sich bei 359 eingeschlossenen Patienten, dass am Ende 94 % der Patienten im experimentellen Arm (CAR-T-Therapie) Axicabtagen-Ciloleucel erhielten, während hingegen im Standardarm nur 36 % der Patienten letztlich wirklich nach HD-CTx (Hochdosis Chemotherapie) einer ASCT (autologen Stammzelltransplantation) zugeführt wurden. Anfänglich waren beide Arme sehr ausgeglichen mit n = 180 (Axi-Cel) und n = 179 (ASCT) bespielt worden (Abb. 2). Der Anteil derer, die auf die Salvage Therapie ansprachen, schrumpfte rasch auf 80 Patienten. Allein diese Tatsache verweist bereits in überlegener Form darauf, dass ein sehr hoher Anteil an Patienten, der refraktär auf die erste Linie der Therapie (R-CHOP in der Regel) entweder auch refraktär auf die danach eingesetzte Chemotherapie blieb

Zur Person

© privat

OA Dr. Jakob D. Rudzki
Department für Innere Medizin
Universitätsklinik für Innere Medizin V – Hämatologie und Onkologie
Clinical CART Coordinator
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
E-mail: jakob.rudzki@tirol-kliniken.at

 © Springer-Verlag

ZUMA-7 eingeschlossene & randomisierte Patientenanzahl: n = 359		TRANSFORM eingeschlossene & randomisierte Patientenanzahl: n = 184	
AXI-CEL (ARM A) n = 180	**SOC** (ARM B) n = 179	**LISO-CEL** (ARM A) n = 92	**SOC** (ARM B) n = 92
Erfolgreiche Leukapherese n = 178	Erhielten ≥ 1 Salvage Therapy n = 168	Erfolgreiche Leukapherese n = 92	Erfolgreiche Leukapherese n = 92
Lymphodepletierende Chemotherapie n = 172	Response auf Salvage Chemotherapie n = 80		
Erhielten Axi Cel Infusion n = 170	Ansprechen auf Salvage Chemotherapie + erhielten Aphärese n = 69	Erhielten Liso Cel Infusion: n = 90	Erhielten HDCT: n = 43 (47 %) + Aphärese
	Erhielten HDT-ASCT n = 64		Erhielten ASCT: n = 42
94 % erhielten die **CAR-T** Zellgabe	36% erhielten die **HDT-ASCT**	97% erhielten die **CAR-T** Zellgabe	46% erhielten die **HDT-ASCT**

Abb. 2: Patienten eingeschlossen in beide Arme der ZUMA-7 / TRANSFORM und die Anzahl der Patienten, die effektiv therapiert wurde pro Arm (in %) – im direkten Vergleich [2, 3]

oder erneut nach kurzem Ansprechen progredient wurde. Final war eine ASCT entweder gar nicht mehr durchgeführt worden oder wurde als aussichtlos eingestuft, da nur 36 % final die ASCT nach HDCTx erhielten. In beiden Armen hatten die Patienten im überwiegenden Anteil einen IPI von III–IV (beide Arme recht ausgeglichen) zu ca. 77 % Arm A (Axi-Cel) vs. 82 % Arm B (SOC). Der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Armen bestand aus primär refraktären Patienten und weniger relapsierten (Progression of disease within 12 months = POD12), wenngleich diese Gruppe in der weiterführenden Analyse aber als benefizär gegenüber der CAR-T-Therapie abschnitt [2]. Ebenso besser auf Yescarta® sprachen auch > 65-Jährige an, so auch höherer sAAIPI (simplified age adjusted IPI) von 2–3, High grade Lymphome (double hit und triple hit), aber interessanterweise auch double expressor Lymphome. Diese stellen zwar keine eigene Subentität dar, aber sind langläufig mit schlechteren Outcome Daten vergesellschaftet. Der primäre Endpunkt des EFS lag bei der Zeitmarke von 24 Monaten im Arm A für Axi-cel bei 40,5 % und im SOC für die ASCT bei 16,3 %. Somit resultiert eine > 2,5fache 2-Jahres EFS Ratenerhöhung zugunsten der CAR-T-Therapie. Des Weiteren ergab sich ein medianes EFS von 8,3 Monaten (Arm A) vs. 2,0 Monaten (Arm B) und damit eine > 4fache Erhöhung des mEFS für Axi-Cel (Abb. 3).

Die ORR (overall response rate; Ansprechrate) für CAR-T ist um 33 % höher und die CR-Rate (komplette Remissionsrate) doppelt so hoch. Zudem erhielten final auch fast dreimal so viele Patienten die CAR-T-Therapie im Vergleich zur ASCT.

In sehr ähnlicher Form fielen die Daten für die experimentelle Therapie im TRANSFORM Trial, einer Phase-III, multizentrischen, randomisierten Studie mit Lisocabtagen-Maraleucel (Breyanzi, Fa. BMS-Celgene) im direkten Vergleich zu Arm B (SOC) aus. Bei insgesamt 184 randomisierten Patienten (jeweils 92 Patienten pro Arm), erhielten auch hier 97 % der Patienten das Produkt, während lediglich 47 % die HDCT (Hochdosis Chemotherapie; n = 43) absolvierten und letztlich 46 % der Patienten die ASCT erhielten (n = 46 %) (3). Nahezu alle Patienten, die keine ASCT erhielten, wurden danach zu 96 % mit einer CAR-T-Zelltherapie im vorliegenden „cross-over design" der Studie versorgt (Abb. 2). Betrachtet man die Baseline Charakteristika dieser Studie, fallen zwei Unterschiede auf. Neben dem klassischen DLBCL lagen auch High grade Lymphome, PMBCL, transformierte follikuläre Lymphome, THRBCL und follikuläre Lymphome vom Grad 3B vor. Ebenso, wenn auch in eindeutiger Minderzahl, wurden Patienten älter als 75 Jahre sowie mit sekundärem ZNS-Lymphom eingeschlossen (n = 4). Die übrigen Punkte decken sich zu einem großen Teil mit der zuvor skizzierten ZUMA 7 Studie [2]. Das EFS-Raten zu den Zeitpunkten von 6 und 12 Monaten verweist auf eine deutliche Separation beider Kurven mit 63,3 % (Arm A = Liso-Cel) vs. 33,4 % (Arm B = SOC) und 44,5 % vs. 23,7 % zum Zeitpunkt von 1 Jahr (Abb. 3). In der Subgruppen-Analyse zeichnete sich ebenso, wie zuvor schon angesprochen, ein eindeutiger Vorteil über alle Subgruppen für Liso-Cel ab. Sogar „Außenseiter des Ansprechens" wie ABC (activated B-Cell type des DLBCL), HG-BCL (high grade B Zell Lymphome) und auch mit ungünstigen Parametern versehene Lymphome (erhöhtes LDH > 500 U/l) kristallisierten sich eindeutig als die Gewinner der CAR-T-Therapie heraus. Somit ergab sich eine 12 Monats PFS Rate von 52,3 % (Liso-Cel-Arm A) vs. 33,9 % (SOC-Arm B). Analog sieht es auch überzeugend für das OS aus: 12-Monats-OS-Rate von 79,1 % vs. 64,2 % (Liso-Cel vs. SOC) mit ebenso eindeutiger Separation der Kurven im zeitlichen Verlauf.

Conclusio

Die CAR-T-Therapie ist deutlich in der Gegenwart angekommen. Sie kann als kommerzielle Therapieform an einem CAR-T-Zentrum in Österreich evaluiert und aktuell ab der 3L laut Label an diesen Zentren verabreicht werden. Die Daten der zwei Phase-III-Studien (ZUMA-7 und TRANSFORM) suggerieren aber in sehr

		mEFS 12, Mo (95% CI)	EFS 24 Rate, % (95% CI)		mEFS 12, Mo (95% CI)	EFS 24 Rate, % (95% CI)	mOS, Mo HR (95%CI: 0,730), p: 0,0270	mOS, Mo HR (95%CI: 0,730), p: 0,0270
Medianes FU 24,9 Monate		AXI-CEL			SOC		AXI-CEL	SOC
ZUMA-7		8,3 (4,5-15,8)	40,5 (33,2-47,7)		2,0 (1,6-2,8)	16,3 (11,1-22,2)	NR HR 95%CI: 0,730) (28,3-NR)	35,1 mth (18,5-NR)
TRANSFORM	63,3 (52,0-74,7)	44,5 (29,4-59,6)		33,4 (23,0-43,8)	23,7 (13,4-34,1)		NR (15,8-NR)	16,4 (11,0-NR)
Medianes FU 6.2 Monate	LISO-CEL			SOC			LISO-CEL	SOC
	EFS 6 Rate, %	EFS 12 Rate, %		EFS 6 Rate, %	EFS 12 Rate, %			

Abb. 3: EFS als prognostischer „marker" für OS & im „zeitlichen" Vergleich (ZUMA-7 & TRANSFORM) [2, 3]

© Springer-Verlag

überzeugender Form, dass ein substantieller Anteil an Patienten wohl schon früher mit hoher Effektivität mit einer CAR-T-Therapie versorgt werden könnte. Dies gilt es sicherlich in den nächsten Jahren auch noch genauer zu prüfen und zu diskutieren, zumal die Langzeitdaten der pivotalen Studie ZUMA-1 ein kurativ Potential für gut 42 % der Patienten vermuten lässt [2, 4]. Ein weiterer nicht unwesentlicher Faktor ist sicherlich ein rascher Gewinn an QoL (Quality of Life). In der Auswertung der parallel durchgeführten PROs (Patient reported outcomes) beider Studien (ZUMA-7 & TRANSFORM) zeigte sich, dass bereits ab Tag 50 nach einer CAR-T-Therapie ein deutlicher und anhaltender Gewinn der Lebensqualität zu verzeichnen ist [5, 6]. ■

LITERATUR

1. Jacobson C, Locke FL, Ghobadi, A, et al (2021) Long-Term (≥4 Year and ≥5 Year) Overall Survival (OS) By 12- and 24-Month Event-Free Survival (EFS): An Updated Analysis of ZUMA-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients (Pts) with Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL). Blood 138 (Suppl 1):1764.

2. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al; All ZUMA-7 Investigators and Contributing Kite Members (2022) Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386(7):640-654.

3. Kamdar M, Solomon SR, Arnason, JE, et al (2021) Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. Blood 138 (Suppl 1):91.

4. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al (2017) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 377(26):2531-2544.

5. Elsawy M, Chavez JC, Avivi I, et al (2021) Patient-Reported Outcomes in a Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard of Care Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-7). Blood 138 (Suppl 1):430.

6. Abramson JS, Solomon SR, Arnason JE, et al (2021) Improved Quality of Life (QOL) with Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Compared with Standard of Care (SOC) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Phase 3 Transform Study. Blood 138 (Suppl 1):3845.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der ÖGHO-Frühjahrstagung

Wann: Freitag, 8. April 2022
16.45 – 17.45 Uhr

Wo: Saal 11

Thema:

BCL-2 Blockade als Game Changer Die Kraft der Apoptose bei lymphatischen und myeloischen Erkrankungen

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr.med.univ. Heinz Sill (Graz)

Vorträge:

Venetoclax als Backbone in der Behandlung von CLL
OA Priv. Doz. Dr. Josef Singer, PhD (Krems)

Grenzen verschieben in der Therapie der myeloischen Erkrankungen
Priv.-Doz. Dr. Sonja Heibl (Wels-Grieskirchen)

Myelofibrose Therapielandschaft im Wandel
OA Dr. Thamer Sliwa (Wien)

Wir geben gemeinsame Zeit zum Anhalten.

MOMO
Wiens mobiles Kinderhospiz und Kinderpalliativteam

Wir begleiten schwerstkranke Kinder und ihre Familien medizinisch und psychosozial. Durch individuelle Betreuung in der Geborgenheit ihres eigenen Zuhauses, geben wir mehr gemeinsame Zeit zum Anhalten. Unser Angebot ist kostenlos und zum Großteil spendenfinanziert.

Jetzt spenden.
www.kinderhospizmomo.at

 © Springer-Verlag

»Science statt Fiction«

Springer Medizin

Auf springermedizin.at | Spotify | Get it on iTunes Store

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der ÖGHO-Frühjahrstagung

Wann: Sonntag, 10. April 2022
08.30 – 09.30 Uhr

Wo: Saal 11

Thema:

Klassentreffen – BTKi, PARPi & TKI

Vorsitz: Thamer Sliwa, Wien

Vorträge:

KLASSE BTKi
Mündliche Reifeprüfung in der CLL:
Über Kurz oder Lang – welche Lehre macht Schule?
Thomas Nösslinger, Wien

Klasse PARPi
Bildungsreform im Prostata- und Mamma-Karzinom – was Ärzte und Patienten erwartet!
Simon Gampenrieder, Salzburg

KLASSE EGFR TKI
eGFR TKI Musterschüler Osimertinib – Gestern, Heute, Morgen
Thomas Winder, Feldkirch

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der ÖGHO-Frühjahrstagung

Wann: Freitag, 8. April 2022
10.45 – 11.45 Uhr

Wo: Saal 11

Thema:

MRGN – eine zunehmende Herausforderung in der Hämatoonkologie

Vorsitz: Hildegard Greinix, Graz

Vorträge:

Zunehmendes Problem multiresistenter gramnegativer Keime
Heinz Burgmann, Wien

Neue Therapieoptionen bei multiresistenten gramnegativen Infektionen
Robert Krause, Graz

Klinische Relevanz von Cefiderocol in der Hämatoonkologie –Fallbeispiele
Maximilian Christopeit, Tübingen

FACHKURZINORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Vyxeos® liposomal 44 mg/100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoffe: Daunorubicin und Cytarabin. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 44 mg Daunorubicin und 100 mg Cytarabin. Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 2,2 mg/ml Daunorubicin und 5 mg/ml Cytarabin, im Molverhältnis 1:5 in fester Kombination in Liposomen verkapselt. Liste der sonstigen Bestandteile: Colfoscerilstearat; 1,2-Distearoyl-sn-glycero(3)phospho(3)-snglycerol; Cholesterol; Kupfer(II)-D-gluconat; Trolamin (zur pH Einstellung); Sucrose. **Anwendungsgebiete:** Vyxeos® liposomal ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter therapieassoziierter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (AMLMRC). **Gegenanzeigen:** Schwere Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile in der Vorgeschichte. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Infektion, febrile Neutropenie, Überempfindlichkeit (einschließlich Ausschlag), Schlafstörungen, Angstgefühl, Delir, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Sehverschlechterung, Kardiotoxizität, Arrhythmie (beinhaltet Vorhofflimmern, Bradykardie, Tachykardie), Brustkorbschmerz, Blutung, Hypotonie, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Pleuraerguss, Übelkeit, Diarrhö/Kolitis, Mukositis, Obstipation, Abdominalschmerz, Appetit vermindert, Erbrechen, Pruritus, Hyperhidrosis, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Niereninsuffizienz, Ödem, Ermüdung, Schüttelfrost, Fieber, Hautrötung, niedrige Körpertemperatur. Häufig: Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Tumorlyse-Syndrom, Dyspepsie, nächtliche Schweißausbrüche, Alopezie. Gelegentlich: palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Zytotoxisch. Siehe Fachinformation für weitere Informationen. **Verkaufsabgrenzung: Deutschland:** Verschreibungspflichtig. **Österreich:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antineoplastische Mittel, Kombinationen von antineoplastischen Mitteln, **ATC-Code:** L01XY01. **Weitere Angaben:** Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, sowie Dosierung und Art/Dauer der Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Pharmazeutischer Unternehmer (Inhaber der Zulassung): Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin, D04 E5W7, Irland. **Stand der Information:** Januar 2021.
Unerwünschte Ereignisse sollten gemeldet werden. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem zu melden. Zusätzlich sollten Nebenwirkungen per E-Mail an AEreporting@jazzpharma.com oder per Fax unter +44 (0) 1865 598765 gemeldet werden.

IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43/1/330 24 15-0, Fax: +43/1/330 24 26; Internet: www.springer.at, www.SpringerMedizin.at; **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber; **Leitung Journale und Redaktionen:** Gabriele Hollinek; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger; **Produktion und Layout:** K&M Satz und Repro, Wiesbaden; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Claudia Aigner, Renata Auth. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2022; **Erscheinungsweise:** 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); Die aktuellen Preise finden Sie auf www.springer.com; **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1040 Wien P.b.b.; **ISSN Print:** 1613-3803: Band 19, Heft 02/2022; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Friedrich Druck & Medien GmbH, Linz, Austria. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte. Mit „Sonderbericht" oder „Advertorial" gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz. **Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren:** Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Nature. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. **Hinweise zur Verwertung:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen. **Produkthaftung:** Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2022 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 5-6/2022.

Innovative liposomale Wirkstoffkombination verlängert signifikant das Gesamtüberleben von AML Patienten

Ältere AML Patienten und Hochrisiko-Subgruppen der AML – therapieassoziierten AML (t-AML) und AML mit Myelodysplasieassoziierten Veränderungen (AML-MRC) – zeigen ungünstige Ansprechraten und Langzeitprognosen unter der Standardtherapie [1]. Seit 2018 steht für die intensive Erstlinienbehandlung von Patienten mit t-AML und AML-MRC mit CPX-351 (Vyxeos® Liposomal) [2] eine innovative, wirksamere Chemotherapieoption zur Verfügung. Die liposomale Verkapselung beider Wirkstoffe (Cytarabin und Daunorubicin) ermöglicht durch Anwendung der Nanotechnologie (CombiPlex®-Plattform) ein optimales fixiertes molares Verhältnis von 5:1. Infolge einer verbesserten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik führt dies zu einem optimalen synergistischen antileukämischen Aktivität. In dieser Hochrisikogruppe zeigte die Therapie in klinischen Studien sowohl eine überzeugende Effektivität in Bezug auf das Langzeitüberleben als auch eine gute Verträglichkeit.

In einer Phase-III Zulassungsstudie bei Hochrisiko-AML Patienten (n=309, 60-75 Jahre) wurde mit CPX-351 im Vergleich zu 7+3 Standardtherapie eine signifikant höhere Ansprechrate erreicht (CR oder CR mit inkompletter Neutrophilen- und Thrombozytennormalisierung [CRi], 47,7 vs 33,3 %; ORR, 1,77; p=0,016), sowie ein signifikant längeres Gesamtüberleben (OS, 9,33 vs. 5,95 Monate; HR, 0,69; p=0,005) beobachtet. Darüber hinaus zeigte die 5-Jahres Analyse, dass das Gesamtüberleben auch längerfristig (18 vs. 8 %) aufrecht gehalten werden konnte (Abb). [3]

Eine Stammzelltransplantation HSZT konnte bei 35 vs. 25 % der Patienten durchgeführt werden. Hierbei wurde das mediane OS (mOS) mit CPX-351 noch nicht erreicht, während es mit 7+3 bei 10,25 Monaten lag; nach 3 Jahren lebten noch im CPX-351 Studienarm 56 % der Patienten vs. 23 % mit 7+3.

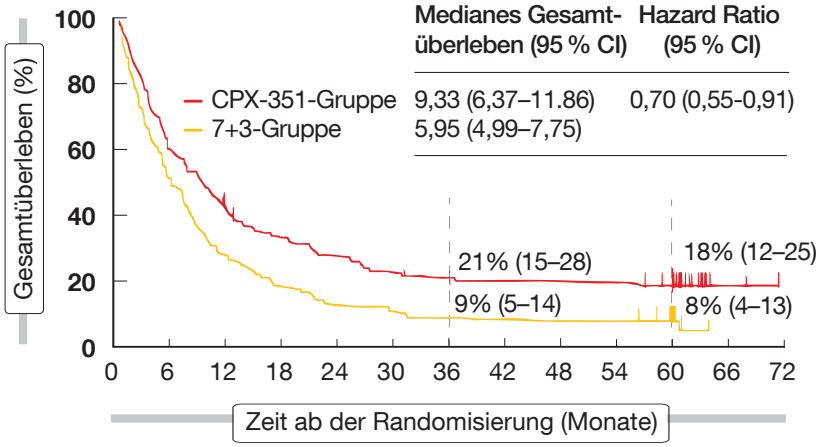


Abb: 3- und 5-Jahres-Gesamtüberleben geschätzt nach Kaplan-Meier

In einer exploratorischen Analyse wurde bei Patienten mit CR oder CRi ein mOS von 21,72 Monaten mit CPX-351 vs. 10,41 Monaten mit 7+3 beobachtet. Folgte nach CR/CRi eine HSZT, verbesserte sich das mOS weiter (ab HSZT, jeweils nicht erreicht vs. 11,65 Monate).

Die Toxizitätsprofile beider Regime waren vergleichbar, mit febrilen Neutropenien als häufigste Nebenwirkung. Unter CPX-351 erholten sich die Neutrophilen und Thrombozyten vergleichsweise langsamer, ohne die frühe 30-Tage Mortalität zu erhöhen (jeweils 6 % vs. 11 %) [4].

Insgesamt bestätigten drei Real-World-Evidence Studien die Wirksamkeit von CPX-351 im klinischen Alltag. Daten aus Frankreich (n=103) zeigten ein mOS von 16,1 Monaten mit einer CR/CRi-Rate von 59 %. Insgesamt wurden 35 % der Patienten transplantiert; [5] diese überlebten signifikant länger als die ohne HSZT (mOS, nicht erreicht vs. 9,3 Monate). In einer italienischen Studie (n=71) erreichten 70 % [6] der Patienten nach Ende der Therapie eine Komplettremission (CR/CRi) und die 12-Monat OS-Rate lag bei 69 %. In einer deutschen Real-World-Studie (n=188) wurde ein mOS von 21 Monaten und eine hohe HSZT-Rate von 62 % nach CPX-351-Therapie beobachtet; die CR/CRi lag bei 47 %, während 64 % dieser Patienten MRD-negativ waren. [7] ■

LITERATUR

[1] Granfeldt Østgård LS et al. J Clin Oncol 2015; 33: 3641–3649
[2] Aktuelle Vyxeos® liposomal Fachinformation, Januar 2021
[3] Lancet JE et al. (2021), Lancet Haematol.; 8(7):e481-e491
[4] Lancet JE et al. (2018), J Clin Oncol; 36(26): 2684-2692
[5] Chiche E et al. (2021), Blood Adv; 5: 176-184
[6] Guolo F et al. (2020), Blood Cancer J; 10(10): 96
[7] Rautenberg C et al. (2021), Blood Cancer J; 11(10): 164

Mit freudlichen Unterstützung von Jazz Pharmaceuticals

AT-VYX-2200008

Fachkurzinformation siehe Seite 28

© Springer-Verlag

Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Waldenström

Im November erhielt Zanubrutinib von BeiGene die Zulassung der Europäischen Kommission zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (WM). Der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor ist für Patienten zugelassen, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, und zur Erstlinienbehandlung von Patienten, die sich nicht für eine Chemotherapie eignen. Die Zulassung gilt für alle 27 Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) sowie für Island und Norwegen. In Österreich steht Zanubrutinib seit Jänner 2022 zur Verfügung.

„In der Behandlung von Patienten mit WM hat sich das Wirkprinzip der BTK-Inhibition etabliert. Mit der Zulassung von Zanubrutinib steht uns nun auch in der EU eine innovative Therapie zur Verfügung, die das Behandlungsspektrum erweitert und es Patienten und Ärzten ermöglichen kann, bessere Ergebnisse zu erzielen", so Assoc.-Prof. PD Dr. Philipp Staber, Programmdirektor für Lymphome und CLL an der MedUni Wien und am AKH. „Die Daten der ASPEN-Studie zeigen, dass die Therapie mit Zanubrutinib zu tiefen und anhaltenden Remissionen führen kann und sehr gut verträglich ist."

Die EU-Zulassung für Zanubrutinib folgt auf die positive Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), die im September auf der Grundlage der Ergebnisse der ASPEN-Studie[1] ausgesprochen wurde. (https://www.businesswire.com/news/home/20210917005227/de/)

Zanubrutinib ist ein kleinmolekularer BTK-Inhibitor, der von BeiGene-Wissenschaftlern entdeckt wurde und gegenwärtig als Monotherapie und in Kombination mit anderen Therapien weltweit im Rahmen eines breitgefächerten klinischen Programms bei verschiedenen B-Zell Malignomen geprüft wird. Da neue BTK kontinuierlich synthetisiert wird, wurde Zanubrutinib speziell dafür entwickelt, die vollständige und nachhaltige Hemmung des BTK-Proteins durch Optimierung der Bioverfügbarkeit, Halbwertszeit und Selektivität zu ermöglichen. Dank seiner differenzierten Pharmakokinetik im Vergleich mit anderen zugelassenen BTK-Inhibitoren konnte für Zanubrutinib die Hemmung der Proliferation bösartiger B-Zellen in einer Reihe krankheitsrelevanter Gewebe nachgewiesen werden.

„Die Zulassung von Zanubrutinib ist ein wichtiger Meilenstein", erklärt Dr. Monika Beck, Country Manager für Österreich bei BeiGene. „Für den österreichischen Markt wird derzeit ein Team aufgebaut. Wir freuen uns, dass Zanubrutinib nun auch für Patientinnen und Patienten mit dieser seltenen und unheilbaren Erkrankung in Österreich zur Verfügung steht." ■

REFERENZEN

1. Tam CS, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood. October 2020. 136(18): 2038-2050.

0322-BRU-PRC-026

Kontakt:

BeiGene
www.beigene.at

Fachkurzinformation siehe Seite U2

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der ÖGHO-Frühjahrstagung

Wann: Samstag, 9. April 2022
10.30 – 11.00 Uhr

Wo: Galerie B

Thema:
Therapie des Morbus Waldenström mit Zanubrutinib – eine Expertendiskussion

Vorsitz: Ulrich Jäger, Wien

Vorträge:

Pharmakologische Betrachtung von Zanubrutinib
Michael Freissmuth, Wien

Zanubrutinib – Studiendaten und klinische Erfahrung
Philipp Staber, Wien

 © Springer-Verlag

DARZALEX® SC
daratumumab subcutaneous

Lebensverlängernder Therapiebaustein[1]

LKF-PUNKTE[2]

Lange Infusionszeiten loslassen[3]

DARZALEX® verbessert die Lebensqualität[4]

DRd: Signifikanter OS-Vorteil gegenüber Rd allein in 1. Linie[5]

FACHKURZINFORMATION DARZALEX®
Bezeichnung des Arzneimittels: DARZALEX 1.800 mg Injektionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede 15-ml-Durchstechflasche mit Injektionslösung enthält 1.800 mg Daratumumab (120 mg Daratumumab pro ml). Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen, hergestellt in einer Säugetier-Zelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters [CHO]) durch rekombinante DNA-Technologie. **Sonstige Bestandteile:** Jede 15-ml-Durchstechflasche mit Injektionslösung enthält 735,1 mg Sorbitol (E420), rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Polysorbat 20, Sorbitol (Ph.Eur.) (E420), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. DARZALEX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten (AL)Amyloidose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Belgien. Vertrieb für Österreich: JANSSEN-CILAG Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **ATC-Code:** L01XC24. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Es ist daher wichtig, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Bezug auf DARZALEX® zu melden.

AT_CP-242309_v1.0_20210622

REFERENZEN: 1. Mateos MV et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2020; 395:132-141. **2.** https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Gesundheitssystem/Krankenanstalten/LKF-Modell-2021/Medizinische-Dokumentation-und-LKF-Rundschreiben-2021.html (abgerufen am 30.3.2021) **3.** DARZALEX® 1.800 mg Injektionslösung Fachinformation Juli 2021, **4.** Perrot A et al. Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial. Journal of Clinical Oncology 2020. **5.** Facon T. et al. Overall Survival Results with Daratumumab, Lenlaidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Phase 3 MAIA Study. Abstract LB1901. EHA 2021.

www.darzalex.at

AT_CP-237015_01 Juni 2021

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Springer Medizin

SpringerMedizin.at

Mehr Wissen!

Wiener Medizinische Wochenschrift: aktuelles Wissen für Ihr Fachgebiet

- Gehobene Fortbildung durch Themenschwerpunkthefte
- „Vom Mikroskop zur klinischen Anwendung“
- Schwerpunkte: Klinische Medizin, Sozialmedizin, Medizintheorie, Medizinethik und Medizingeschichte
- Indexiert in: PubMed/Medline

SpringerMedizin.at/wiener-medizinische-wochenschrift

Jetzt bestellen

130306

Phase-3-Studie ARCHES: Enzalutamid

senkt das mediane Sterberisiko bei Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom um 34 Prozent[1]

Enzalutamid (XTANDI™) hat in der ARCHES-Studie bei Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) das mediane Gesamtüberleben (OS) verbessert.[1] Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie verglich Enzalutamid plus Androgendeprivationstherapie (ADT) mit Placebo plus ADT bei Männern mit mHSPC, wobei das OS ein sekundärer Endpunkt war.[2]

In der ARCHES Studie (n=1150) verringerte Enzalutamid plus ADT das Sterberisiko im Vergleich zu Placebo plus ADT um 34 % (Hazard Ratio [HR]=0,66; [95 % Konfidenzintervall (KI): 0,53 - 0,81]; p<0,0001).[1] Das mediane Gesamtüberleben, das die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod angibt, wurde in keiner der beiden Behandlungsgruppen erreicht. Das Sicherheitsprofil in beiden Studienarmen war konsistent mit dem Sicherheitsprofil der primären Analyse.[1]

In der ARCHES-Studie traten unerwünschte Ereignisse (AEs – Adverse Events) von Grad 3 oder höher bei Patienten, die Enzalutamid plus ADT erhielten, in ähnlichem Ausmaß auf, wie bei Patienten, die Placebo plus ADT erhielten (24,3 % vs. 25,6 %). Nebenwirkungen (alle Grade) wie Hitzewallungen, Müdigkeit, Arthralgie, Bluthochdruck, Übelkeit, Schmerzen des Bewegungsapparats, Durchfall, Asthenie und Schwindel, wurden bei Patienten unter Enzalutamid plus ADT öfter berichtet als bei Patienten unter Placebo plus ADT.[2] ■

REFERENZEN

1. Armstrong A, et al. LBA25 - Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Ann Oncol 2021; 32(suppl_5):S1283-S1346.
2. Armstrong A, et al. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): the ARCHES trial. J Clin Oncol. 2019; 37: 2974-2986.

XTD_2022_0021_AT

Kontakt:

Astellas Pharma Österreich
www.astellas.com

FACHKURZINORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Xtandi 40 mg Filmtabletten; Xtandi 80 mg Filmtabletten.
2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Xtandi 40 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 40 mg Enzalutamid. Xtandi 80 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 80 mg Enzalutamid. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Hypromelloseacetatsuccinat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; Tablettenüberzug: Hypromellose, Talkum, Macrogol (8000), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E 172) 3. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Xtandi ist angezeigt: • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC). • zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castrationresistant prostate cancer, CRPC) (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC). • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC). • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. 4. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können (siehe Abschnitte 4.6 und 6.6 der SmPC). 5. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene, **ATC-Code:** L02BB04. 6. **INHABER DER ZULASSUNG:** Astellas Pharma Europe B.V. , Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande 7. **VERTRIEB IN ÖSTERREICH:** Astellas Pharma Ges.m.b.H , Donau-City-Straße 7, A-1220 Wien, Tel: +43 1 877 26 68, E-Mail: office.at@astellas.com 8. **STAND DER INFORMATION:** 04-2021 9. **ABGABE:** Rezept- und apothekenpflichtig. **„Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation."**

Neue Therapieoptionen für unfitte, unbehandelte Patienten mit AML

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination Azacitidin plus Venetoclax gegenüber der Monotherapie mit Azacitidin wurde in der multizentrischen, randomisierten, doppeltverblindeten, placebokontrollierten Phase-III-Studie VIALE-A (NCT02993523) bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML untersucht [1].

Studiendesign

Die Studienteilnehmer mussten entweder 75 Jahre alt oder älter sein oder Komorbiditäten, die eine Standardinduktionstherapie ausschließen, aufweisen. Sie wurden 2 : 1 randomisiert, um Azacitidin plus Venetoclax (oral, 400 mg einmal täglich nach einer Ramp-up-Phase, 28-tägige Zyklen) oder Azacitidin plus Placebo (Kontrollgruppe) zu erhalten.

Azacitidin (75 mg/m^2 Körperoberfläche) wurde subkutan oder intravenös an den Tagen 1 bis 7 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht.

Die primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und die komplette Remission (CR oder CR mit inkompletter hämatologischer Regeneration, CRi) [2].

Wirksamkeit

Von den 431 randomisierten Patienten aus 27 Ländern waren 60 % männlich und das Durchschnittsalter lag in beiden Gruppen bei 76 Jahren (Bereich: 49–91).

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,5 Monaten wurde ein signifikant verbessertes OS (14,7 vs. 9,6 Monate; HR: 0,66; 95 % KI: 0,52–0,85; p < 0,001) mit Azacitidin plus Venetoclax im Vergleich zu alleiniger Azacitidin-Therapie beobachtet.

Insgesamt war die CR-Inzidenz signifikant höher in der Kombinationsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (36,7 % vs. 17,9 %; p < 0,001). Gegenüber der Azacitidin-Monotherapie brachte die Zugabe von Venetoclax eine mehr als doppelt so hohe Rate der zusammengesetzten kompletten Remissionen (CR/CRi) (66,4% vs. 28,3%; p < 0,001), die auch deutlich länger anhielt (im Median 17,5 vs. 13,4 Monate). Vor Beginn des 2. Therapiezyklus wurde eine CR/CRi-Rate von 43,4 % im Venetoclax-Arm und 7,6 % im Kontrollarm erreicht (p < 0,001). Darüber hinaus erreichten in der Kombinationsgruppe mehr Patienten eine signifikante Bluttransfusionsunabhängigkeit als in der Kontrollgruppe (Thrombozyten: 69 % versus 50 %; p < 0,001, Erythrozyten: 60 % vs. 35 %, p < 0,001) [1].

Fazit

In der Phase-III-Studie VIALE-A wurde die Überlegenheit von Azacitidin plus Venetoclax im Vergleich zur Azacitidin-Monotherapie bei vorher unbehandelten unfitten AML-Patienten bewiesen. Eine erhöhte Inzidenz von Neutropenie und febriler Neutropenie wurde in der Kombinationsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe beobachtet.

Nachdem am 22. April 2021 die positive Stellungnahme (CHMP) der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) veröffentlicht wurde, erfolgte die Zulassung von Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz in der AML durch die EMA am 19. Mai 2021.

Die Kombination Venetoclax plus Azacitidin wurde in die aktuellen Onkopedia Leitlinien aufgenommen und wird dort, basierend auf den positiven Ergebnissen der VIALE-A-Studie, als neuer Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie bei unfitten unbehandelten AML-Patienten empfohlen [3]. ■

LITERATUR

1. DiNardo CD et al., N Engl J Med 2020; 383:617-629
2. Fachinformation Venclyxto® Stand 12/2021
3. Onkopedia Leitlinien Akute Myeloische Leukämie (AML) — Onkopedia

AT-VNCAML-220003-15022022

Kontakt:

AbbVie GmbH
www.abbvie.at

FACHKURZINORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL:Venclyxto 10 mg Filmtabletten, Venclyxto 50 mg Filmtabletten, Venclyxto 100 mg Filmtabletten.
ZUSAMMENSETZUNG: Venclyxto 10 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Venetoclax. Venclyxto 50 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 50 mg Venetoclax. Venclyxto 100 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 100 mg Venetoclax. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder die keine 17p Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat. Venclyxto in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Bei CLL-Patienten: gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Bei allen Patienten: gleichzeitige Anwendung von Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Tablettenkern: Copovidon (K-Wert 28), Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Polysorbat 80 (E433), Natriumstearylfumarat, Calciumhydrogenphosphat (E341 (ii)). Filmüberzug Venclyxto 10 mg Filmtabletten und Venclyxto 100 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b). Filmüberzug Venclyxto 50 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b). **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland
VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH: AbbVie GmbH, 1230 Wien
VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** sonstige Antineoplastika, **ATC-Code:** L01XX52 **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. STAND DER INFORMATION:** 05/2021

 © Springer-Verlag

www.vyxeos.de

Vyxeos® Liposomal

44 mg/100 mg Powder for concentrate for solution for infusion

daunorubicin / cytarabine

PARADIGMENWECHSEL DURCH NANOTECHNOLOGIE [1, 2]

GEMEINSAM. MEHR.#

Das innovative Liposom für signifikant verbesserte Wirksamkeit als Basis für einen langfristigen Überlebensvorteil bei Hochrisiko*-AML. [3-6]

AML 5-JAHRES-FOLLOW-UP ERGEBNISSE

LANGFRISTIGER ÜBERLEBENSVORTEIL

>50%

5-Jahres-Gesamtüberlebensvorteil von >50% nach Stammzelltransplantation [3, 4]

VERBESSERTE ÜBERLEBENSRATE

18% **Gesamtüberleben** mit VYXEOS® liposomal

vs.

8% **Gesamtüberleben** mit konventioneller Chemotherapie†

HR: 0.70; 95% KI: 0.55–0.91 ‡, 4

Vyxeos® liposomal ist mit einer verlängerten Neutropenie und Thrombozytopenie assoziiert, daher benötigen die PatientInnen möglicherweise ein zusätzliches Monitoring.[5]

LKF-CODIERUNG[7] BEI AML-DIAGNOSE

Code: XC394

Stationär MEL 22.06 FP A

Ambulant AMG 21.06 FP A

Codierung LE = je Behandlungstag

Signifikant verbessertes Gesamtüberleben vs. konventionelle Chemotherapie † bei PatientInnen mit Hochrisiko-AML*.[1]

* Hochrisiko-AML definiert als neu diagnostizierte t-AML oder AML-MRC

† Konventionelle Chemotherapie ist definiert als 7+3 Primärinduktion, 5+2 Sekundärinduktion und Konsolidierung, wenn notwendig

‡ Nach Kaplan-Meier-Analyse

Referenzen:

1. LeBlanc TW, Erba HP. Semin Hematol. 2019 Apr;56(2):110-117. 2. Mayer LD, et al. Int J Nanomedicine. 2019 May 23;14:3819-3830.
3. Lancet JE et al. Lancet Haematol 2021; 8: e481–91. 4. Lancet JE, et al. Lancet Haematol. 2021 Jul;8(7):e481-e491.
5. Vyxeos® liposomal Fachinformation, Stand Januar 2021. 6. Lancet JE, et al. J Clin Oncol 2018; 36(26): 2684–92.
7. Seit 1. Jänner 2020 im LKF Leistungskatalog aufgenommen. Dies entspricht einer Leistungskomponente von 12.023 Punkten pro Verabreichung (LE = 29–44/65-100 mg/m²) https://www.oegho.at/service/leistungsorientierte-krankenanstalten-finanzierung-lkf/

AT-VYX-2200001

Fachkurzinformation siehe Seite: 28

Jazz Pharmaceuticals

Bieten Sie Ihren CLL- und AML-PatientInnen tiefe und langanhaltende Remission mit VENCLYXTO®[1,2]

1L CLL VENCLYXTO® + Obinutuzumab

- **74,0%** 4-Jahres-PFS (VEN+O vs. 35,4 % Clb+O)[3]
- **85,3%** 4-Jahres-OS (VEN+O vs. 83,1 % Clb+O)[3]

STOPP NACH 1 JAHR[1]

2L+ CLL VENCLYXTO® + Rituximab

- **37,8%** 5-Jahres-PFS (VEN+R vs. BR)[1,*]
- **82,1%** 5-Jahres-OS (VEN+R vs. 62,2 % BR)[1]

STOPP NACH 2 JAHREN[1]

1L AML VENCLYXTO® + HMAs

- **66,4%** Komplette Remission (CR/CRi) (VEN+AZA vs. 28,3 % PBO+AZA)[2]
- **14,7m** Medianes OS (VEN+AZA vs. 9,6 m PBO+AZA)[2]

MEHR FREIHEIT DURCH TRANSFUSIONS-UNABHÄNGIGKEIT[2,#]

AML Akute myeloische Leukämie, **AZA** Azacitidin, **Clb+O** Chlorambucil + Obinutuzumab, **CLL** Chronic Lymphocytic Leukaemia (Chronisch lymphatische Leukämie), **HMAs** Hypomethylierende Substanzen, **OS** Overall Survival (Gesamtüberleben), **PBO** Placebo, **PFS** Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben), **VEN** VENCLYXTO®, **VEN+O** VENCLYXTO® + Obinutuzumab, **VEN+R** VENCLYXTO® + Rituximab.

* NE (BR) not evaluable (nicht evaluierbar), # Transfusionsunabhängigkeit war definiert als eine Zeitspanne von mindestens 56 zusammenhängenden Tagen ohne Transfusion. Die Evaluierungsphase dauerte von der 1. Dosis bis zum letzten Tag der Studienmedikation plus 30 Tage, oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Krankheitsprogression oder bis zum Beginn einer Nachbehandlung, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. 69 % der PatientInnen im VEN+AZA Arm benötigten keine Thrombozytentransfusion versus 50 % im PBO+AZA Arm. 60 % der PatientInnen benötigten keine Erythrozytentransfusion im VEN+AZA Arm versus 35 % im PBO+AZA Arm. 58 % der PatientInnen benötigten weder eine Erythrozyten- noch eine Thrombozytentransfusion im VEN+AZA Arm versus 34 % im PBO+AZA Arm.

REFERENZEN **1** Fachinformation VENCLYXTO®, Stand 12/2021. **2** DiNardo CD et al. N Engl J Med 2020;383(7):617–629. **3** Al Sawaf et al., ASH Annual Meeting 2020, Abstract #127.

Fachkurzinformation siehe Seite 34. AT-VNCLY-210068-02022022

abbvie

EINE ERFOLGSGESCHICHTE
5 JAHRE
IN 4 ZULASSUNGEN!
VENCLYXTO®