



02/24

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift



4. – 6. April 2024, Wien

Frühjahrstagung

der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

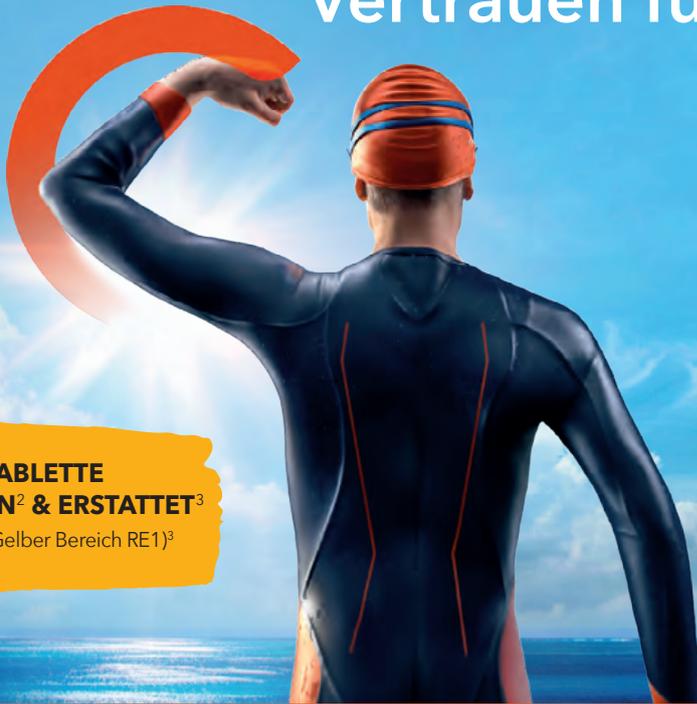
Arbeitsgemeinschaft hämatologischer
und onkologischer Pflegepersonen
in Österreich



Wissenschaftliche Leitung: **Prim.^a Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Birgit Grünberger und Harald Titzer, BSc. MSc**
OeGHO-Präsident: **Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe**

CALQUENCE® –

Vertrauen für die Langstrecke.¹



**JETZT ALS TABLETTE
ZUGELASSEN² & ERSTATTET³**
Für alle Linien (Gelber Bereich RE1)³

• **Starke Wirksamkeit^{2,4},
konsistente Langzeitdaten^{5,*}**

• **Vorteilhafte Formulierung:
CALQUENCE® Tabletten^{2,**}**

• **Überzeugendes
Sicherheitsprofil^{2,4,5,7,8,**}**

**IN DER
ONKOPEDIA-LEITLINIE
EMPFOHLEN⁹**

* 84 % PFS-Rate unter CALQUENCE® + Obinutuzumab nach 60 Monaten vs. 21 % im Vergleichsarm G + Clb (HR = 0,11; p < 0,0001)⁵

** Anwendung mit PPI, Antazida und H2RA möglich²; CALQUENCE® Tabletten und CALQUENCE® Kapseln sind hinsichtlich der Bioverfügbarkeit vergleichbar⁶

*** Signifikant niedrigere Rate an Vorhofflimmern vs. Ibrutinib; p = 0,02; Daten erhoben im Rahmen der ELEVATE-RR-Studie bei vorbehandelten CLL-Patient:innen⁸

Clb = Chlorambucil; CLL = chronische lymphatische Leukämie; G = Obinutuzumab; HR = Hazard Ratio; PFS = progressionsfreies Überleben

1. American Cancer Society: Online verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/about/what-is-ctl.html>. (letzter Abruf: 18.01.2024). 2. Fachinformation CALQUENCE®, Stand: August 2023. 3. Bescheid des Dachverbands der österreichischen Sozialversicherungsträger vom 17. Juli 2023. 4. Sharman JP et al., Lancet. 2020;395:1278–1291 und Supplement. 5. Sharman JP et al., EHA Library P. Sharman J. 06/10/22; 357528 P666; Poster online verfügbar unter www.astrazeneca.at/fachkreise/referenzen.html. 6. Sharma S et al., Clin Pharmacol Drug Dev. 2022;11:1294–1307. 7. Ghia P et al., J Clin Oncol. 2020;38:2849–2861 und Supplement. 8. Byrd JC et al., J Clin Oncol. 2021;39:3441–3452. 9. Wendtner CM et al., Onkopedia-Leitlinie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Stand: Januar 2023. Online verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@guideline/html/index.html> (letzter Abruf: 18.01.2024).

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 Fachinformation.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Calquence 100 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, **ATC Code:** L01EL02. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 100 mg Acalabrutinib (als Acalabrutinibmaleat). **Sonstige Bestandteile:** Tablettkern: Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Mikrokristalline Cellulose (E460), Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (E463), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), Filmüberzug: Hypromellose (E464), Copovidon, Titandioxid (E171), Macrogol (3350, Mittelkettige Triglyceride, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172). **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:** 02/2023. **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; Rechte Wienzeile 223 Tür 16.1, 1120 Wien, 01/71131-0, info.at@astrazeneca.com, www.astrazeneca.at.

AstraZeneca 


CALQUENCE®
Acalabrutinib 100 mg Filmtabletten



onkologie-mit-mut.at

Menschen. Mut. Medizin.

Die Talk-Reihe von AstraZeneca Onkologie – jetzt mit neuen Podcast-Folgen zu vielen spannenden Themen!

Gleich Reinhören
& mehr erfahren!



AT-9295_06/2023

AT-10541 01/2024

02/24

Inhalt

brief der herausgeber

2 Editorial

Birgit Grünberger und Harald Titzer, Wien

beiträge

4 Ernährung, Mikrobiom und Krebs

Elisabeth Fabian, Krems

6 Leichtketten-Amyloidose (AL) Therapie-Optionen

Hermine Agis, Wien

8 Das Potential von ADCs beim Mammakarzinom

Renate Pusch, Linz

10 Überlebensvorteile für Krebspatienten:innen bei der Behandlung in zertifizierten Zentren

Ansgar Weltermann, Linz

11 Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Eva Maria Autzinger, Wien

13 Bispezifische Antikörper beim Multiplen Myelom

Magdalena Anna Benda, Feldkirch

15 CLL Therapie

Jan-Paul Bohn, Innsbruck

Impressum

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

4. – 6. April 2024, Wien



HAUPTPROGRAMM

FRÜHJAHRSTAGUNG 2024

GEMEINSAM STÄRKER – STRÖNGER TOGETHER

04.–06. April 2024 | Hofburg Wien

OeGHO AHÖP

www.oegho.at | www.ahop.at

Anmeldung & Updates unter www.fruehjahrstagung.atOeGHO
Österreichische Gesellschaft für
Hämatologie und Medizinische OnkologieAHÖP
Arbeitsgemeinschaft Hämatologischer und
onkologischer Phlebologinnen und
Phlebologen in Österreich

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 Journals und Redaktionen:** Mag. Birgit Schmidle-Loss; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger; **Produktion und Layout:** K&M Satz und Repro, www.km-satz.de; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Renata Auth. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2024; **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.; **ISSN Print:** 1613-3803: Band 21, Heft 02/2024; **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. **Gendergerechte Sprache:** Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autor*innen gewählten Genderform. Die Verwendung einer angemessenen gendergerechten Sprache, um Menschen in ihrer Vielfalt wertschätzend anzusprechen, wird begrüßt. **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2024 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 5-6/2024.

Willkommen in Wien!

**SEHR GEEHRTE KOLLEGINNEN UND KOLLEGEN!
GESCHÄTZTE VERTRETERINNEN UND VERTRETER DER PFLEGEBERUFE!
LIEBE STUDENTINNEN UND STUDENTEN!**

Wir dürfen Sie ganz herzlich zur Frühjahrstagung der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO) von 04. bis 06. April 2024 in der Hofburg in Wien einladen. Diese wird in traditioneller Weise gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und onkologischer Pflegepersonen (AHOP) durchgeführt und 2024 erstmals von Niederösterreich ausgerichtet werden.

„GEMEINSAM stärker – Stronger together“ ist das Thema unserer Frühjahrstagung 2024. Nicht erst die letzten Jahre haben unser Denken durch die COVID- Pandemie verändert. Wir mussten „neue Wege“ gehen, die das federführende Thema der vergangenen Frühjahrstagung waren. Auch schon davor hat sich immer klarer gezeigt, dass wir GEMEINSAM stärker sind.

GEMEINSAM, was die Erforschung, das Behandeln und schließlich auch in immer mehr Fällen das Besiegen der Erkrankung betrifft. GEMEINSAM ist hier darüber hinaus auch interdisziplinär zu verstehen, und zwar über alle Berufsgruppen hinweg: dazu zählt die Pflege genauso wie die klinische Psychologie und Pharmazie, die Studienkoordinator:innen, Grundlagenforschung und klinische Forschung, aber natürlich auch unsere Patient:innen. Dieses und vieles mehr soll neben hervorragenden edukativen Vorträgen Thema unserer Frühjahrstagung sein.

Wie bereits in den letzten Jahren werden auch heuer wieder vermehrt jüngere Kolleginnen und Kollegen in das Programm miteinbezogen. Ergänzend wird sich eine eigene Schiene der YHOGA (Young Hematologists & Oncologists Group Austria) praxisrelevanter Themen der Ausbildung und Karriereentwicklung annehmen, die auch für Student:innen den Einstieg in unser innovatives Fachgebiet erleichtern und sie dafür begeistern.

Wir sind uns sicher, dass die gemeinsame, wissenschaftliche Frühjahrstagung unserer Fachgesellschaften OeGHO und AHOP reichhaltige Möglichkeiten zur Fortbildung, sozialen Interaktion und zum Wissensaustausch bietet und freuen uns, Sie GEMEINSAM in Wien begrüßen zu dürfen!

Prim.^a Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Birgit Grünberger
OeGHO-Tagungspräsidentin

Harald Titzer, BSc, MSc
AHOP-Präsident



**PRIM.^A DOZ.^{IN} DR.^{IN}
BIRGIT GRÜNBERGER**
OeGHO-Tagungspräsidentin



**HARALD TITZER,
BSC, MSC**
AHOP-Präsident

© privat

FRÜHJAHRSTAGUNG 2025

Die Zukunft von Onkologie und Krebsforschung zwischen Krisen und Chancen

24.-26. April 2025 | Messezentrum Salzburg



Mir träumte das Universum schrumpft... und will über die Milchstraße
in mein Hirn.
K. Schmögner 2022

© Galerie Welz Salzburg
Das Universum schrumpft und will
über die Milchstraße in mein Hirn –
2023 von Walter Schmögner

OeGHO
Österreichische Gesellschaft für
Hämatologie & Medizinische Onkologie

www.oegho.at

AHÖP
Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und
onkologischer Pflegepersonen in Österreich

www.ahop.at

ÖPG
Österreichische
Palliativgesellschaft

www.palliativ.at

Weitere Informationen unter www.fruehjahrstagung.at

Ernährung, Mikrobiom und Krebs

Komplexe Interaktionen

Die Forschung rund um das humane intestinale Mikrobiom zeigte in den vergangenen Jahren, dass eine Vielzahl von Erkrankungen mit einer veränderten Zusammensetzung des Spektrums der Darmbakterien assoziiert ist bzw. dass intestinale Keime einen zum Teil erheblichen Einfluss auf die Entstehung und/oder Progression von Erkrankungen haben können. Hierzu zählen u.a. Adipositas, das metabolische Syndrom, MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease), kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 und Demenzerkrankungen sowie onkologische Erkrankungen [1-4]. Unsere Ernährung liefert nicht nur dem menschlichen Körper Energie und Nährstoffe, sondern stellt auch das Substrat für Darmbakterien dar, wodurch sie das Wachstum einzelner Spezies begünstigt oder hemmt, und somit die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms maßgeblich beeinflusst [5]. Die zahlreichen Mechanismen, die dem komplexen Crosstalk zwischen Mikrobiom und Mensch zugrunde liegen, werden aktuell intensiv beforscht und reichen von der bakterienspezifischen Modulation des Immunsystems bis hin zu Einflüssen auf Ebene der humanen Genexpression durch bakterielle Metaboliten.

Ernährung und Krebs

Eine Vielzahl von epidemiologischen Studien weist darauf hin, dass Ernährungsformen mit günstigem Ernährungsmuster (z.B. die Mediterrane Diät) einen positiven Effekt in Hinblick auf die Prävention

von onkologischen Erkrankungen wie das Kolorektalkarzinom, Brust-, Magen-, hepatozelluläres und Prostatakarzinom haben [6]. Pflanzlichen Lebensmitteln wird dabei vor allem aufgrund ihres Gehalts an verschiedensten sekundären Pflanzeninhaltsstoffen, welche u.a. antioxidative und antiinflammatorische Wirkung besitzen, ein günstiger Effekt zugeschrieben [7]. Verarbeitete Fleischprodukte bzw. rotes Fleisch wurden hingegen unter Berücksichtigung ihres Gehalts an potenziell kanzerogenen Substanzen, die während der Verarbeitung und Zubereitung entstehen (z.B. N-Nitroso-Komponenten, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, polyzyklische aromatische Amine) bereits 2015 von der International Agency for Research on Cancer als kanzerogen bzw. wahrscheinlich kanzerogen klassifiziert [8].

Ernährung und intestinales Mikrobiom

Zunehmend wird auch der modulierende Effekt der Ernährung auf das intestinale Mikrobiom und der daraus resultierende Stellenwert in der Pathogenese von diversen Erkrankungen, so auch Krebserkrankungen, deutlich. Eine eher pflanzlich betonte Kost fördert beispielsweise v.a. durch die Aufnahme von gering verwertbaren und unverdaulichen Polysacchariden (Ballaststoffen) das Wachstum von Spezies wie *Faecalibacterium prausnitzii* und Bakterien der Gattungen *Prevotella*, *Roseburia* und *Akkermansia* [1, 9-11], welche u.a. einen positiven Effekt auf das

darmassoziierte Immunsystem und die Integrität der Darmbarriere haben [1]. In Abhängigkeit der aufgenommenen Ballaststoffart kommt es auch verstärkt zur bakteriellen Synthese von unterschiedlichen SCFAs (short-chain fatty acid, i.e. Acetat, Propionat, Butyrat). Pektine, Xylan, Cellulose und Gummi Arabicum fördern insbesondere die Bildung von Acetat und Propionat, Butyrat entsteht hingegen durch Fermentation von Ballaststoffen wie resistente Stärke und Fructooligosaccharide [12, 13]. Die SCFA Butyrat wirkt immunmodulierend, antiinflammatorisch und supprimiert die Kanzerogene im Kolon [14]. Es gibt allerdings auch Hinweise darauf, dass Butyrat die Hyperproliferation von intestinalen Epithelzellen begünstigt und die Zellsenesenz induziert [15, 16]. Basierend auf den pleiotropen und paradoxen Effekten auf differenzierte und undifferenzierte Zellen des Kolonepithels bleibt die Rolle von Butyrat in der Kanzerogenese jedoch weiterhin zu definieren. Ein ungünstiges Ernährungsmuster (reich an Fett und rotem Fleisch, arm an komplexen Kohlenhydraten) fördert das Wachstum von intestinalen Bakterien (z.B. *Bilophila wadsworthia*), die vermehrt sekundäre Gallensäuren und weniger SCFAs bilden [10]. Mikrobiell modifizierte Gallensäuren gelangen durch den enterohepatischen Kreislauf wiederum in die Leber und die Zirkulation und können über Gallensäurerezeptoren u.a. metabolische Effekte im Körper maßgeblich beeinflussen [17]; darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sie durch ihre immunmodulatorische Wirkung in die Kanzerogenese involviert sind [18].

Mikrobiom und Krebs

Krebspatienten weisen im Vergleich zu gesunden Menschen eine deutlich andere Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms bzw. eine Dysbiose auf [10, 16, 19]. Beim Kolorektalkarzinom ist diese u.a. durch die Zunahme von Bakterien der Gattungen *Bacteroides* und *Fusobacterium*, und die Reduktion von Bakterien der Ordnung *Clostridiales* charakterisiert

Zur Person



Priv.-Doz.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a DDr.ⁱⁿ Elisabeth Fabian, BSc
Klinische Abteilung für Innere Medizin II,
Universitätsklinikum KREMS a.d. Donau
Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften
Mitterweg 10
3500 KREMS a.d. Donau
elisabeth.fabian@krem.s.lknoe.at

[20]. Darüber hinaus finden sich bei den Patienten auch vermehrt *Parvimonas*, *Bilophila wadsworthia* und *Alistipes* spp. [16], wobei für einige *Bacteroides* spp. (z. B. *B. dorei*, *B. vulgatus*, *B. massiliensis*, *E. coli*) und *Alistipes* spp. eine Korrelation mit dem Ausmaß an systemischer Inflammation und dem Tumorstadium erfasst werden konnte [4, 16]. Insgesamt zeigt sich entlang der Adenom-Karzinom-Sequenz eine spezifische Veränderung des intestinalen Mikrobioms mit einer Vermehrung von Bakterien der Phyla *Firmicutes* und *Actinobacteria* sowie der Familie der *Lachnospiraceae* im Stadium von Adenomen und hyperplastischen Polypen, und dem Anstieg von Bakterien aus den Familien *Alcaligenaceae* und *Enterobacteriaceae* (Phylum *Proteobacteria*) bei Vorliegen von Malignomen [4, 21]. Das Vorhandensein der Kombination der vier Bakterien *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides clarus*, *Roseburia intestinalis* und *Clostridium hathewayi* detektiert mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von >80 % ein Kolorektalkarzinom [22]. Basierend auf diesen Kenntnissen wird die Analyse des intestinalen Mikrobioms zunehmend auch als ein ergänzendes nichtinvasives Screening Tool diskutiert.

Die zentrale Rolle des intestinalen Mikrobioms in der Pathogenese von Karzinomen ist komplex. Bakterien können das Tumorwachstum u.a. durch direkte Interaktion mit Krebszellen beeinflussen, produzieren aber auch Stoffwechselprodukte, die ihrerseits das Tumorwachstum fördern oder hemmen bzw. über die Stimulierung oder Unterdrückung der lokalen und systemischen Immunantwort das Tumorwachstum begünstigen oder unterdrücken [15, 16, 23]. Eine durch Dysbiose gestörte intestinale Barriere und das Zusammenwirken von darmassoziiertem und systemischem Immunsystem stellen die Grundlage für den Einfluss des Mikrobioms auf die Pathogenese von Karzinomen auch außerhalb des Kolons dar. Die Analyse von 1526 soliden Tumoren unterschiedlicher Entität (Brust, Lunge, Melanom, Ovar, Pankreas, Knochen, Gehirn) hat dabei das Vorliegen eines intratumoralen Mikrobioms ergeben, dessen Zusammensetzung je nach Art des Primärtumors erheblich variiert und nicht nur die Tumorprogression, sondern auch das Ansprechen auf onkologische Therapien beeinflusst [24]. Vor allem Tumore mit niedriger immunogener Aktivität zeigen ein schlechtes Ansprechen auf T-Zell aktivierende Antitumorthera-pien (anti-PD-1-, anti-PD-L1-Therapie und anti-

CTLA4-spezifische monoklonale Antikörper). Aufgrund der immunmodulatorischen Eigenschaften des intestinalen und intratumoralen Mikrobioms etabliert sich die spezifische Modifikation der Darmbakterien zunehmend als therapeutisches Ziel in der Onkologie. Studien zeigen, dass das Ansprechen auf anti-PD-1-Therapien bei initial therapieresistenten Melanompatien durch fäkale Mikrobiomtransplantation und einen dadurch bedingten Anstieg von CD8+ zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe induziert werden kann [25]. Die Verabreichung von vier *Clostridiales*-Bakterien (*Roseburia intestinalis*, *Eubacterium hallii*, *Faecalibacterium prausnitzii* und *Anaerostipes caccae*) wirkt über diesen Mechanismus im Tiermodell bei Melanomen und Kolorektalkarzinomen sogar als alleinige systemische Immuntherapie. Der Antitumoreffekt kann dabei durch Verabreichung von *Roseburia intestinalis* als Monotherapie im Vergleich zur bakteriellen Vierfachkombination verbessert werden [20]. Auch die nutritive Aufnahme von Ballaststoffen >20 g/Tag zeigt bei Melanompatien einen signifikant positiven Effekt auf die Antitumorimmunität, das Therapieansprechen (auf anti-PD1-Therapie) und das progressionsfreie Überleben, wobei das intestinale Mikrobiom durch das Vorliegen von *Faecalibacterium prausnitzii* charakterisiert ist und die vermehrte Ballaststoffaufnahme in einer erhöhten mikrobiellen Synthese der SCFA Propionat resultiert. Jede zusätzliche 5g-Aufnahme von Ballaststoffen ab 20g/Tag führt dabei zu einer weiteren 30%igen Risikoreduktion der Krankheitsprogression. Im Gegensatz zur Ballaststoffaufnahme hatte die Verabreichung der probiotischen Bakterien *Bifidobacterium longum* 35624 und *Lactobacillus rhamnosus* GG in der genannten Studie keinen Effekt [26]. Die Bedeutung der Ernährung als Einflussfaktor auf das intestinale Mikrobiom wird nicht nur in Hinblick auf die Verbesserung von onkologischen Therapien verdeutlicht. Studien belegen, dass ein durch Malnutrition verändertes Mikrobiom bei Patienten mit Kolorektalkarzinom auch mit spezifischen immunologischen Veränderungen einhergeht, wodurch eine Tumorprogression begünstigt wird [27]. Diese Daten unterstreichen das Potenzial des intestinalen Mikrobioms im therapeutischen Management von Krebspatienten und verdeutlichen den Stellenwert der Ernährung als Mikrobiom-modulierendes Element.

Zusammenfassung

Ernährung versorgt nicht nur den menschlichen Körper mit Energie und Nährstoffen, sondern stellt auch das Substrat und somit einen wesentlichen modulierenden Faktor für das intestinale Mikrobiom dar. Zunehmend wird nicht nur der präventive Effekt von Ernährung auf Krebserkrankungen, sondern auch deren Stellenwert in der Behandlung und im Langzeitmanagement von betroffenen Patienten deutlich. Wesentliche Effekte, wie ein verbessertes Ansprechen auf Immuntherapien oder die Progression der Krebserkrankung werden dabei über komplexe immunologische Mechanismen durch das intestinale Mikrobiom vermittelt. Dessen spezifische Modifikation stellt daher zunehmend ein therapeutisches Ziel in der Onkologie dar. Weitere Forschung wird benötigt um das Potenzial des intestinalen Mikrobioms in Hinblick auf die Prävention und Therapie von onkologischen Erkrankungen und den Stellenwert der Ernährung als Mikrobiom-modulierenden Faktor in die klinische Anwendung zu bringen. ■

LITERATUR

1. Perler BK, Friedman ES, Wu GD. The role of the gut microbiota in the relationship between diet and human health. *Annu Rev Physiol.* 2023;85:449-468.
2. Solch RJ, Aigbogun JO, Voyiadis AG, Talking-ton GM, Darenbourg RM, O'Connell S, et al. Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2022;434:120166.
3. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. The microbiome and human cancer. *Science.* 2021;371(6536):eabc4552.
4. Feng Q, Liang S, Jia H, Stadlmayr A, Tang L, Lan Z, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun.* 2015;6:6528.
5. Malesza J, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, et al. High-fat, Western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: a narrative review. *Cells.* 2021;10(11):3164.
6. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2017;9:1063.
7. Alzate-Yepes T, Pérez-Palacio L, Martínez E, Osorio M. Mechanisms of action of fruit and vegetable phytochemicals in colorectal cancer prevention. *Molecules.* 2023;28(11):4322.
8. Domingo JL, Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision. *Food Chem Toxicol.* 2017;105:256-261.
9. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334(6052):105-8.
10. Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(1):11-20.

11. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14691-6.
12. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett*. 2002;217(2):133-9.
13. Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC, Duncan SH, Stewart CS, Henderson C, Flint HJ. Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66(4):1654-61.
14. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014;40(1):128-39.
15. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*. 2022 Jan;12(1):31-46.
16. Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, Moschen AR. The intestinal microbiota in colorectal cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(6):954-964.
17. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(3):332-8.
18. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. The microbiome and human cancer. *Science*. 2021;371(6536):eabc4552.
19. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, Clancy TE, Zhang X, Cai D, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017;358(6369):1443-1448.
20. Montalban-Arques A, Katkeviciute E, Busenhardt P, Bircher A, Wirbel J, Zeller G, et al. Commensal Clostridiales strains mediate effective anti-cancer immune response against solid tumors. *Cell Host Microbe*. 2021;29(10):1573-1588.e7.
21. Mori G, Rampelli S, Orena BS, Rengucci C, De Maio G, Barbieri G, et al. Shifts of faecal microbiota during sporadic colorectal carcinogenesis. *Sci Rep*. 2018;8(1):10329.
22. Liang Q, Chiu J, Chen Y, Huang Y, Higashimori A, Fang J, et al. Faecal bacteria act as novel biomarkers for noninvasive diagnosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):2061-2070.
23. Xavier JB, Young VB, Skufca J, Ginty F, Tsertman T, Pearson AT, et al. The cancer microbiome: distinguishing direct and indirect effects requires a systemic view. *Trends Cancer*. 2020;6(3):192-204.
24. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 2020;368(6494):973-980.
25. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. 2021;371(6529):602-609.
26. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, McCulloch JA, Vetzou M, Cogdill AP, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science*. 2021;374(6575):1632-1640.
27. Chao X, Lei Z, Hongqin L, Ziwei W, Dechuan L, Weidong D, et al. Faeces from malnourished colorectal cancer patients accelerate cancer progression. *Clin Nutr*. 2022;41(3):632-644.

Hermine Agis, Wien

Leichtketten-Amyloidose (AL) Therapie-Optionen

Beyond Andromeda

Amyloidosen zählen zur Gruppe der „seltenen Erkrankungen“. Bei dieser Entität kommt es zur Überproduktion von fehlgefalteten Proteinen. Diese fehlerhaft aufgebauten Proteine haben die Tendenz, sich zu Fibrillen zusammen zu lagern, dabei verlieren sie ihre Löslichkeit und werden im Extrazellulärraum unterschiedlicher Gewebe als unlösliche Plaques abgelagert. Diese Amyloid-Plaques bewirken, dass der korrekte Aufbau der Gewebe zerstört wird und die betroffenen Organe kontinuierlich ihre Funktion verlieren, bis hin zum Tod des gesamten Organismus. Je

nachdem, welches Protein fehlerhaft gebildet wird und welche Zellen diese pathogenen Proteine bilden, unterscheiden wir derzeit 42 Amyloidosen. Durch die völlig unterschiedlichen Ursprünge und unterschiedlichen Pathomechanismen der 42 Amyloidosen, ergeben sich am gänzlich unterschiedliche Therapien.

Lokalisierte und systemische Leichtketten Amyloidosen

Die derzeit häufigste Amyloidose ist die Leichtketten (AL)-Amyloidose. Bei dieser

Entität werden Immunglobuline mit inkorrekt aufgebauten freien Leichtketten gebildet. Die Produktion der pathologischen freien Leichtketten erfolgt in klonalen Plasmazellen oder in klonalen Lymphozyten. Es ist sehr wichtig, die korrekte Zellpopulation zu identifizieren, da sich auch hier die Therapien grundlegend unterscheiden. Je nachdem, wie und wo sich die pathogenen freien Leichtketten ablagern, unterscheidet man zwischen lokalisierten und systemischen Leichtketten-Amyloidosen.

Die lokalisierten Amyloidosen brauchen nur sehr selten eine Therapie und wenn, dann nur eine Lokaltherapie. Die systemischen Leichtketten-Amyloidosen führen zu lebensbedrohlichen Organschädigungen und brauchen eine Therapie. Je frühzeitiger die Diagnose und je früher die Therapie beginnt, umso besser ist das Überleben.

Wichtig für eine frühe Diagnose ist, dass bei Patient:innen (Pats.) mit vorbekanntem MGUS oder Smouldering Myelom bei ihren regelmäßigen Kontrollen auch die entsprechenden Biomarker erhoben werden. Für die Früherkennung von Organschäden

Zur Person



Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Hermine Agis

Klinik für Innere Medizin I
Abteilung für Hämatologie & Hämostaseologie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
hermine.agis@meduniwien.ac.at

durch Leichtketten-Ablagerungen gibt es 2 sehr einfach zu erfassende und effiziente Biomarker: NTproBNP (> 400) aus dem Blut und Albumin/Kreatinin Quotient (>500) aus dem Spontanharn. Mit diesen beiden Biomarkern kann man eine kardiale und renale Schädigung durch Leichtketten-Ablagerungen erkennen, lange bevor die ersten Symptome auftreten. Zur Sicherung der Diagnose, ist eine Gewebe-Biopsie unbedingte Voraussetzung. An der Gewebe-Biopsie muss durch Immunhistochemie oder durch massenspektrografische Bestimmung eindeutig nachgewiesen werden, dass es sich bei den Ablagerungen um Leichtketten-Amyloid handelt. Gleichzeitig muss durch eine Knochenmark-Biopsie eindeutig geklärt werden, dass die aberranten freien Leichtketten durch klonale Plasmazellen gebildet werden. Erst wenn diese Ergebnisse vorliegen, kann eine zielgerichtete Therapie eingeleitet werden.

Das gleiche gilt auch für PatientInnen mit Lymphomen oder Lymphom-Vorstufen (M- Waldenström, CLL, folliculäres Lymphom, MALT-Lymphome) sobald eine Paraprotein-Produktion vorliegt.

Therapien zur Reduktion von Plasmazellen und Reduktion des Paraproteins

Derzeit gibt es nur ein einziges zugelassenes Therapie-Schema für AL: Daratumumab (Darzalex 1800mg s.c.) in Kombination mit Bortezomib 1,3mg/m², Cyclophosphamid 300mg/m² und Dexamethason (CyBorD). Die Zulassung wurde durch die beeindruckenden Ergebnisse aus dem ANDROMEDA – Trial erreicht. In dieser Studie wurden PatientInnen mit neu diagnostizierter AL entweder in den Arm mit „Standard-Therapie“ (CyBorD) randomisiert oder in den Arm mit Darzalex + Standard-Therapie (CyBorD). Im direkten Vergleich erreichten jene PatientInnen mit Darzalex + Standardtherapie eindrucksvoll bessere Ergebnisse auf allen Ebenen (hämatologisches Ansprechen, Verbesserungen der Organfunktionen) verglichen mit der „Standardtherapie“ mit CyBorD. Im Juni 2021 wurde die Kombinationstherapie aus Darzalex + Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (Dara-CyBorD) als Erstlinien-Therapie für PatientInnen mit neu diagnostizierter AL zugelassen.

Wirkmechanismus

Die Kombinationstherapie aus Darzalex + CyBorD bewirkt eine Reduktion der Immunglobulin-produzierenden Plasmazel-

len im Knochenmark und im gesamten Organismus. Es wird so die Produktion und Konzentration der pathogenen freien Leichtketten reduziert. Bei Erreichen einer kompletten hämatologischen Remission kommt es zu einer Umkehr des Leichtketten- Konzentrationsgefälles und die bereits abgelagerten AL-Fibrillen gehen ganz langsam wieder in Lösung und werden abgebaut. Dieser Vorgang kann nur dann in Gang gesetzt werden, wenn die Organschädigungen den „point of no return“ noch nicht überschritten haben. Diese Form des Amyloid-Abbaus ist ein langsamer und langwieriger Vorgang. Wichtig ist daher die rasche Reduktion der pathogenen freien Leichtketten.

Neue Therapeutika in der Behandlung der Leichtketten-Amyloidose

Die neuen, jetzt in Testung befindlichen Therapien, orientieren sich an den Erfolgen, die bei PatientInnen mit Multiplen Myelom aufgezeigt wurden. Ein wichtiges Therapie-Ziel ist dabei nicht nur das Erreichen einer kompletten Remission, sondern auch eine sehr rasche Reduktion der toxischen freien Leichtketten.

Belantamab-Mafodontin (Blenrep): Antikörper – Drug/Toxin – Konjugat (ADC)

Dieser Antikörper ist gegen BCMA gerichtet. Der konstante Teil dieses Antikörpers ist mit einem Toxin (Mafodontin – MMAF) konjugiert. Dieses Toxin wird erst nach Internalisierung aktiviert. Wenn das Toxin freigesetzt wird, verhindert es die Tubulin-Polymerisation und die Zelle geht in den cell-cycle-arrest und die Apoptose wird eingeleitet.

Blenrep wurde in 2 multizentrischen Studien als Monosubstanz in der Behandlung von PatientInnen mit rezidivierender/refraktärer Leichtketten-Amyloidose eingesetzt. In beiden Studien zeigte sich ein sehr rasches und gutes Ansprechen auf diese Therapie. Allerdings kam es auch zum Auftreten der vorbekannten Nebenwirkungen in Form einer z. T. schweren Keratopathie. Derzeit ist dieser ADC, wieder vom Markt zurückgezogen.

Teclistamab: Bispezifischer anti-BCMA-Antikörper

Dieser Antikörper hat 2 unterschiedliche Bindungsstellen: 1x gegen BCMA und 1x gegen CD3

Dieser Antikörper bringt über BCMA die Plasmazellen und über CD3 die T-Lymphozyten in enge Nachbarschaft. Dadurch werden die T-Zellen aktiviert und es folgt die rasche Zerstörung der Plasmazellen. Dabei kann es zu einer explosiven Freisetzung von Zytokinen kommen – dem Cytokine Release Syndrom.

Es gibt derzeit 2 Publikationen, die insgesamt von 25 PatientInnen berichten, die mit Teclistamab therapiert wurden. Es handelt sich dabei ausschließlich um retrospektive Anwendungsbeobachtungen. Allerdings zeigen diese Anwendungen ein sehr gutes und rasches Ansprechen der freien Leichtketten auf diese Therapie.

Venetoclax bei PatientInnen mit t(11;14)

Ebenfalls von den PatientInnen mit Multiplen Myelomen ist bekannt, dass bei Plasmazell-Erkrankungen, die eine t(11;14) aufweisen, im Rahmen einer Therapie mit Venetoclax eine sehr gute Wirkung entfalten.

Bei jenen PatientInnen mit einer AL weisen ca. 50-60 % eine t(11;14) auf, und Venetoclax zeigt auch eine sehr gute Wirksamkeit.

CAR-T Zell Therapie

Zur Behandlung von PatientInnen mit Multiplem Myelom sind bereits seit 2 Jahren 2 CAR-T-Zellprodukte zugelassen. Inspiriert durch die großen Erfolge von CART Zellen in der Behandlung von PatientInnen mit RRMM hat diese Form der Immun-Therapie großes Interesse in der Amyloidose-Society hervorgerufen.

An der Hadassah University, Jerusalem, wurde ein akademisches anti-BCMA CART-Cell-Produkt (HBI0101) entwickelt. Bisher wurden 11 PatientInnen mit diesem Produkt behandelt.

Diese hatten im median 6 Vortherapien (4-11). 9 von 11 hatten ein CRS. Zu einer Verschlechterung der kardialen Funktion kam es bei 2 PatientInnen, zu einer Verschlechterung der renalen Funktion kam es bei 3. In 7 PatientInnen konnte eine CR erreicht werden, in 2 eine VGPR und in 1 nur eine PR. Bei 6 PatientInnen konnte bereits eine Verbesserung der Organfunktion erreicht werden.

- HBI0101 ist ein sicheres gegen BCMA gerichtetes CART-cell Produkt
- Pat. mit weit fortgeschrittener AL im Stadium 3a & 3b (Stad 4) können behandelt werden

- HBI0101 ist eine hocheffektive Therapie mit rascher und tiefer Reduktion der toxischen freien Leichtketten
- Rasche Verbesserung der Organfunktionen
- Kein Auftreten von Frühmortalität
- ABER Tod durch Herzversagen innerhalb des 1. Jahres nach Therapie ist häufig
- Therapie sollte früher eingesetzt werden – nicht erst nach mehrfach erfolglosen Therapie-Linien

Anti-Fibrilläre Antikörper

Es gibt eine neue Gruppe von Antikörpern, die in der Behandlung von Leichtketten-Amyloidosen untersucht wird: diese Antikörper erkennen die abgelagerten Amyloid-Fibrillen. Durch die Bindung dieser Antikörper an die Amyloid-Fibrillen über

den konstanten Teil der Antikörper wird das Komplement-System aktiviert, ebenso das körpereigene zelluläre Immunsystem. Durch die aktivierten Makrophagen sollte der Abbau der Amyloid-Fibrillen beschleunigt werden. Die Phase I/II Studien erbrachten hoffnungsvolle Ergebnisse. Die Phase III Studien sind gerade im Laufen.

Artificial Intelligence

Die frühzeitige Diagnose einer AL wäre von großer Wichtigkeit, ist aber sehr oft nicht gegeben. Die Mayo Clinic versucht Ärzt:innen aller Sparten mittels AI – Algorithmen bei der frühen Diagnose zu unterstützen. Es wird versucht, über das Erkennen von minimalen AL-typischen EKG-Veränderungen einen Risiko-Score für das Vorliegen einer kardialen Amyloidose zu berechnen. Dafür wurden von der

Mayo Clinic hunderttausende von EKGs eingespeist, um daraus ein Muster zu entwickeln, das dann in den Ordinationen beim Schreiben eines EKGs auf das Risiko einer Amyloidose hinweist.

Weiters versucht man – ebenfalls in der Mayo Clinic – einen Begriffs-Algorithmus zu entwickeln. Dafür wurden und werden Begriffe, die häufig auf Amyloidose-Patient:innen zutreffen, in das AI-System eingespeist. Diese AI kann die elektronische Patienten-Akte in unwahrscheinlicher Schnelligkeit screenen und auf Patient:innen mit erhöhtem Risiko für eine Amyloidose hinweisen.

Insgesamt ist die Leichtketten-Amyloidose eine seltene Erkrankung, aber trotzdem sind die Fortschritte in diesem speziellen Bereich beachtlich. ■

Renate Pusch, Linz

Das Potential von ADCs beim Mammakarzinom

Ein etabliertes Werkzeug im Behandlungsalgorithmus?

Antibody-Drug-Conjugates (ADC) sind eine der praxisverändernden Innovationen der medikamentösen Tumorthherapie der letzten Jahre, manche sprechen deshalb auch von der „magic bullet“.

Dank ihrer speziellen Struktur verbinden sie die Eigenschaften der zielgerichteten Therapie mit denen einer klassischen Chemotherapie.

HER2-gerichtete ADC

Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) war die erste zugelassene Substanz dieser Klasse und gilt als ADC der 1. Generation. T-DM1 zeigte in der EMILIA-Studie im Vergleich zu Lapatinib/Capecitabine bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom in der 2. palliativen Linie ein verbessertes PFS und OS. Mittlerweile wurde es in dieser Position durch Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) abgelöst (s.u.). Aktuell kann es als Option ab der 3. Linie eingesetzt werden, wobei hier die Wirksamkeitsdaten der TH3RESA-Studie nicht mehr direkt zutreffen, da die Sequenz T-DM1 nach T-DXd nicht geprüft

ist. Insbesondere aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils bleibt T-DM1 aber eine Therapieoption.

Im adjuvanten Setting stellt T-DM1 bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom, die nach neoadjuvanter Antikörper-Chemotherapie keine pCR erreicht haben, den Standard mit einer signifikanten Verbesserung des iDFS und OS (KATHERINE-Studie) dar.

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) ist aktueller Therapiestandard beim HER2-positivem Mammakarzinom in der

2 palliativen Linie. Hier konnte in der DESTINY-Breast 03 Studie gegenüber dem Vergleichsarm T-DM1 ein signifikanter Benefit im PFS und OS erzielt werden.

Die DESTINY-Breast 02 Studie schloss Patienten nach T-DM1 ein und hatte als Standardarm Lapatinib/Capecitabine oder Trastuzumab/Capecitabine. Auch hier zeigte sich T-DXd überlegen im PFS und OS.

Dass nicht nur HER2-positive Tumore (IHC 3+ und IHC 2+/ISH positiv) von dieser HER2-gerichteten Therapie profitieren, konnte wiederum in der DESTINY-

ABB. 1
Beispiele für ADC

Antibody-Drug-Conjugate	Target	Linker	Payload
Trastuzumab-Emtansine	HER2	Nicht spaltbar	Emtansine (Microtubule Inhibitor)
Trastuzumab-Deruxtecan	HER2	spaltbar	Deruxtecan (Topoisomerase I Inhibitor)
Trastuzumab-Duocarmazine	HER2	spaltbar	Duocarmazine (Alkylans)
Sacituzumab-Govitecan	TROP2	spaltbar	Govitecan (Topoisomerase I Inhibitor)
Datopotamab-Deruxtecan	TROP2	spaltbar	Deruxtecan (Topoisomerase I Inhibitor)
Ladiratumab-Vedotin	LIV1	spaltbar	Vedotin (Microtubule Inhibitor)
Patritumab-Deruxtecan	HER3	spaltbar	Deruxtecan (Topoisomerase I Inhibitor)

Breast 04 Studie gezeigt werden. Damit wurde auch eine neue Subgruppe des Mammakarzinoms – HER2-low (IHC 2+/ISH neg. oder IHC 1+) definiert. Die Patienten waren mit mindestens 1 Chemotherapielinie und - falls Hormonrezeptor-positiv – auch endokrin vorbehandelt und erreichten mit T-DXd gegenüber einer Standardtherapie ein verbessertes PFS und OS.

TROP2-gerichtete ADC

Sacituzumab-Govitecan (SG) hat die Zulassung für das triple-negative Mammakarzinom ab der 2. palliativen Linie basierend auf der ASCENT-Studie. Hier ergab sich für Patienten nach zumindest 2 Vortherapien für SG im Vergleich zur Standardtherapie (Capecitabine, Eribulin, Gemcitabine, Vinorelbine) ein signifikanter Benefit im PFS und OS.

SG wurde in der TROPICS-02 Studie auch bei Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen stark vorbehandelten Mammakarzinompatienten getestet und zeigte sich hier ebenfalls im PFS und OS überlegen. ADC werden gemäß den Leitlinien je nach Indikation auch sequentiell eingesetzt. Für die Subgruppe HER2low gilt T-DXd vor SG falls HR+, umgekehrt falls HR-.

Studien

Neben den bereits etablierten Daten existiert eine breite Studienlandschaft.

Das betrifft einerseits neue ADC mit anderen Antikörpern und/oder Wirkstoffen. Erwähnt sei hier exemplarisch der TROP2-gerichtete ADC Datopotamab-Dx, wo es schon positive Daten gibt (TROPION Breast 01), weiters Patritumab-Dx mit HER3 als Target. Hier laufen u. a. mit TUXEDO-2 und TUXEDO-3 Studien mit

Zur Person

OÄⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Renate Pusch

Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Hämagologie und Onkologie
Seilerstätte 4
4010 Linz
renate.pusch@ordensklinikum.at

Fokus auf Hirnmetastasen, die immer eine besondere Herausforderung in der Behandlung des Mammakarzinoms darstellen. Als weitere Ansätze sind z.B. ADC mit neuen Targets wie Liv 1, Nectin 4 oder Mesothelin zu nennen. Andererseits werden neue Indikationen in Studien getestet, wo die ADC in frühere Linien vorrücken: so z.B. SG adjuvant bei high-risk Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie (SASCIA) oder in der 1. palliativen Linie triple-negativ (ASCENT 03 und ASCENT 04). Obwohl das Zielantigen zwar der Schlüssel dieser Therapie ist, scheint aufgrund des sogenannten Bystandereffekts bereits eine geringe Konzentration des Antigens für die Wirkung auszureichen. Dies wird gegenwärtig bei Patienten mit HER2-ultralow (HER2 IHC > 0 und < 1+) geprüft (DESTINY-Breast 06). Nicht zuletzt sind Studienkonzepte mit ADC in Kombination mit anderen Wirkstoffen wie z.B. Checkpointinhibitoren, PARP-Inhibitoren oder CDK 4/6-Hemmern in Erprobung. Ein weiterer Fokus der Wissenschaft liegt auf der Erforschung der Resistenzentwicklung.

Fazit

ADC sind also etablierter Standard in der Behandlung des Mammakarzinoms. Gemäß Zulassungsstatus und Leitlinien werden sie für alle Subtypen des metastasierten Mammakarzinoms (HER2+, HER2low,

luminal, triple negativ) und für das frühe Mammakarzinom (HER2+/non pCR) empfohlen. Zahlreiche laufende Studien werden aber die Therapielandschaft in der nächsten Zeit wohl noch verändern. ■

EMILIA: Verma S et al, NEJM 2012; Diéras V et al, Lancet Oncol 2017
TH3RESA: Kropf I et al, Lancet Oncol 2014 und 2017
KATHERINE: v Minckwitz G et al, NEJM 2019; Loibl S et al, SABCS 2023
DESTINY-Breast 03: Hurvitz S et al, SABCS 2022
DESTINY-Breast 02: Kropf I et al, SABCS 2022, André F et al, Lancet 2023
DESTINY-Breast 04: Modi S et al, ASCO 2022 und NEJM 2022
DESTINY-Breast 06: Bardia A et al, SABCS 2021; Yang C et al, Ther Adv Med Oncol 2023
ASCENT: Bardia A et al, ESMO 2020 und NEJM 2021
TROPICS-02: Rugo H et al, SABCS 2022 und JCO 2022
TROPION-Breast 01: Bardia A et al, SABCS 2023
TUXEDO-2: NCT05866432
TUXEDO-3: NCT05865990
SASCIA: EudraCT 2019-004100-35
ASCENT 03: EudraCT 2021-005743-79
ASCENT 04: EudraCT 2021-005742-14

Abkürzungen:
pCR: pathologische Komplettremission
iDFS: invasive disease free survival
OS: overall survival
HR: Hormonrezeptor

⚠ 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 veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation

SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: • 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Isatuximab. Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Isatuximab in 5 ml Konzentrat (100 mg/5 ml). Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Isatuximab in 25 ml Konzentrat (500 mg/25 ml). Isatuximab ist ein monoklonaler Antikörper (mAk) vom Typ Immunglobulin G1 (IgG1), hergestellt in einer Säugtier-Zelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters, CHO). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Saccharose, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke • **Anwendungsgebiete:** SARCLISA ist indiziert - in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. • Zulassungsinhaber: Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich

• **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.
• **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01FC02 • **Stand der Information:** März 2023
Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

MAT-AT-2101222 6.0 12/2023

Überlebensvorteile für Krebspatienten:innen bei der Behandlung in zertifizierten Zentren

Wahrheit oder Mythos?

Dem Thema einer strukturierten Qualitätsverbesserung in der onkologischen Versorgung wird in Österreich seit Jahren beharrlich wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Gemeinsamer Tenor war und ist, dass der Aufwand für Zertifizierungen hoch und der Nutzen gering ist. Und nicht zuletzt hört man in guter Biertisch-Mentalität, dass man hervorragende Qualität liefert, weil man sich ja eh an die medizinischen Leitlinien hält.

Doch die Zeit ist nun vorbei, auch in Österreich muss man sich endlich der Realität stellen: die kürzlich publizierte WiZen-Studie (Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren) zeigt einen hochgradigen Überlebensvorteil für Krebspatienten, die in DKG-zertifizierten Organzentren behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die in Spitälern ohne DKG-Zertifizierung behandelt wurden (DKG = Deutsche Krebsgesellschaft). Der Bericht wurde vom Innovationsausschuss, Gemeinsamer Bundesausschuss veröffentlicht (https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/268/2022-10-17_WiZen_Ergebnisbericht.pdf). In die Studie gingen über eine Million Behandlungsfälle zwischen 2009 und 2017 ein. Untersucht wurden 11 Krebserkrankungen: Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Lungenkarzinom, Pankreaskarzinom, Mammakarzinom, Zervixkarzinom, Prostatakarzinom, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, Kopf-Hals-Malignome und neuroonkologische Tumore. Primärer Endpunkt war das relative (adjustierte) Gesamtüberleben; weitere primäre Zielkriterien waren

das 1- und 5-Jahresüberleben sowie die 30-Tages-Mortalität.

Der Überlebensvorteil nach 5 Jahren durch die Behandlung in einem zertifizierten Zentrum war für 9 von 11 untersuchten Tumorerkrankungen nachweisbar. Nach 5 Jahren war der Überlebensvorteil für Patienten in absteigender Reihenfolge: neuroonkologische Tumore 13,0%, Lungenkarzinom 11,1%, Brustkrebs 6,4%, Rektumkarzinom 5,9%, Zervixkarzinom 5,8%, Pankreaskarzinom 5,0%, Prostatakarzinom 3,7%, Kolonkarzinom 2,0%, Endometriumkarzinom 1,7%, Kopf-Hals-Tumore 1,7%. Für letztere beiden Entitäten bestand kein signifikanter Vorteil.

Größerer Benefit in niedrigen Stadien

Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit den niedrigeren Tumorstadien I bis III stärker von der Zentrumsbehandlung profitieren als Patienten mit Stadium IV. Für fast alle Entitäten konnte gezeigt werden, dass die Assoziation von Zentrumsbehandlung zum längerem Gesamtüberleben tendenziell stärker ist, je länger das Zentrum bereits zertifiziert ist. Die Größe des Zentrums ist nur in einigen Tumorentitäten mit einem Überlebensvorteil verbunden.

Die in Deutschland durchgeführte Studie basiert einerseits auf Versicherungsdaten der AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse) und andererseits auf Daten der vier klinischen Krebsregister Regensburg, Dresden, Erfurt und Berlin-Brandenburg. Die niedrigere Mortalität in den zertifizier-

ten Zentren war sowohl in den gepoolten Daten der 4 Krebsregister als auch in den Daten der AOK erkennbar. Die Daten wurden adjustiert nach vielen Gesichtspunkten wie Alter des Patienten, Geschlecht, weitere onkologische Erkrankung des Patienten, Komorbiditäten, Bettenzahl des Krankenhauses, Universitätskrankenhaus, Lehrkrankhaus, Trägerschaft, Beginn der Zertifizierung und Jahr der Erstbehandlung. Die Daten stammten aus den Leistungsbereichen Versicherten-Stammdaten, ambulante Versorgung, stationäre Versorgung und Arzneimittelverordnungen. Hinsichtlich der Patientenmerkmale wie Alter und Geschlechtsstruktur waren keine relevanten Unterschiede zwischen zertifizierten und nicht zertifizierten Zentren zu erkennen. Die Plausibilität der Daten ist hoch. Jedoch gibt es mögliche potenzielle Bias/Confounder: die Daten konnten nicht adjustiert werden in Bezug auf den sozioökonomischen Status, ECOG, Histologie, Grading oder den Schweregrad der Comorbiditäten. Zudem war der Anteil der fehlenden Daten in den nicht zertifizierten Zentren höher.

Klare Qualitätsprozesskette sinnvoll

Die Ergebnisse der Studie lassen keinen Rückschluss auf die Gründe des Ergebnisses zu. Aber es ist plausibel, dass der Überlebensvorteil auf den geforderten Kriterien der Zertifizierung basieren dürfte: diese führen zu höherer Inter- und Multidisziplinarität von Behandlungsteams, einer konsequenteren Vorstellung von Patienten in Tumorboards (Mindestanfordernis >95%) und einer nachweislich geforderten kontinuierlichen Auseinandersetzung mit Prozess-, Strukturqualität und Ergebnisqualität. Für jede zertifizierbare Tumorentität wurden seitens der medizinischen Fachgesellschaften der deutschen Krebsgesellschaft allgemeine und Tumorentitätsspezifische Qualitätskriterien entwickelt, von denen viele auf dem S3-Leitlinienprogramm beruhen. Mindestfallzahlen sowie Mindestvorgaben für den einzelnen Operateur und Pathologen, Outcome-Parame-

Zur Person



Univ.-Doz. Dr. Ansgar Weltermann
Zentrum für Tumorerkrankungen
Ordensklinikum Linz GmbH
Barmherzige Schwestern
Seilerstätte 4
4010 Linz
ansgar.weltermann@ordensklinikum.at

ter wie R1-Resektionsrate und operative Komplikationsraten nach 30 Tagen, supportive Betreuungsangebote wie psychoonkologische Begleitung und niederschwellige soziale Beratung müssen nachgewiesen und mit Fallzahlen belegt werden. Die Messung von Patient Reported Outcomes wie auch das fünfjährige Follow Up der Patienten zur Berechnung des Progressionsfreien und Gesamtüberlebens sind Teil der Qualitätsprozesskette, die mit konkreten Zahlen im Rahmen des Audits belegt werden müssen. Die kontinuierliche Erhebung der vielen Facetten von Diagnostik, Behandlung, unterstützenden Maßnahmen erfordert eine regelmäßige Auseinandersetzung mit den eigenen Daten in interprofessionellen Qualitätszirkeln. Anhand der OnkoZert-Jahresberichte kann man für jede Kennzahl sehen, wie man im Vergleich zu anderen Zentren abschneidet, die ebenfalls

nach OnkoZert zertifiziert sind. Der Benchmark hebt die Motivation des gesamten Teams, nach Verbesserungspotentialen zu suchen. Aus eigener Erfahrung am Ordensklinikum Linz ist es der strukturierte Prozess, d. h. Verbesserungspotentiale zu identifizieren, Maßnahmen abzuleiten und zu evaluieren, welcher die Behandlungsqualität hebt. Ohne die Vorgaben der Zertifizierung würden viele erforderliche Maßnahmen zur Qualitätsverbesserung nicht durchgeführt werden.

Fazit

Die Schlussfolgerung der Autoren der WiZen-Studie ist, dass eine Behandlung von Tumorerkrankten in zertifizierten Zentren ein hohes Potenzial hat, das Überleben von Krebspatienten signifikant zu verbessern und daher gesundheitspolitisch gefördert werden sollte. In Österreich ist der

Anteil an zertifizierten Zentren sehr niedrig. Hierzulande sind nur 2 Spitäler als Onkologisches Zentrum nach OnkoZert zertifiziert. In einzelnen weiteren Spitälern sind einzelne Organzentren zertifiziert (Brustkrebs-, Darmkrebs- oder Lungenkrebszentrum). Vielleicht überzeugen die Ergebnisse der WiZen-Studie auch weitere Behandler Teams, Spitalsträger und die österreichische Gesundheitspolitik, den Weg einer Verbesserung des Überlebens von Krebspatienten durch DKG-Zertifizierungen zu beschreiten. ■

Eva Maria Autzinger, Wien

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Studien bei Myelom-Patient:innen

Im letzten Jahrzehnt haben Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (engl. Antibody-Drug Conjugate, ADC) in der Krebsbehandlung Einzug gehalten. Die meisten Antikörper-Wirkstoff-Konjugate sind Chemoimmun-konjugate, bei denen ein Zytostatikum über einen Peptidlinker an einen Antikörper geknüpft ist. Der Antikörper bindet zunächst hochaffin an einen Oberflächenrezeptor der Zielzelle und wird dann durch Rezeptor-vermittelte Endozytose in die Zielzelle aufgenommen. Bei spaltbaren Linkern wird der Wirkstoff nach Hydrolyse, Proteolyse oder Glutathion-Bindung des Linkers freigesetzt. Bei nicht spaltbaren Linkern erfolgt die Freisetzung des Wirkstoffes nach Proteolyse des Antikörpers.

Belantamab mafodotin

Belantamab mafodotin (Bela-maf; Blenrep®) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, zusammengesetzt aus einem Antikörper, der sich gegen BCMA (B-cell maturation antigen, ein Myelomzell-Antigen)

richtet, und der anti-neoplastischen Substanz Monomethyl Auristatin E, welche die Polymerisation im Tubulusapparat blockiert.

In der für die Zulassung maßgeblichen Phase-II-Studie DREAMM-2 wurden Patienten mit relapsiertem/refraktärem Myelom in zwei Dosisgruppen behandelt, einerseits mit Bela-maf 2,5 mg/kg, andererseits mit Bela-maf 3,4 mg/kg i.v. Die Therapie wurde alle 3 Wochen bis zum Progress verabreicht. Die Patientenpopulation war

stark vorbehandelt mit median sieben Vortherapien in der 2,5 mg/kg-Kohorte und sechs Vortherapien in der 3,4 mg/kg-Kohorte. Die Gesamtansprechrate lag bei 32 % (mit 2,5 mg/kg) bzw. 34 % (mit 3,4 mg/kg), die mittlere Dauer des Ansprechens bei 11 Monaten (2,5 mg/kg) bzw. 6,2 Monaten (3,4 mg/kg). Aufgrund des etwas besseren Nebenwirkungsprofils bei gleich guter Wirksamkeit wurde Bela-maf mit der Dosierung 2,5 mg/kg zugelassen. An Nebenwirkungen von Bela-maf ist neben einer

Zur Person



OÄin Dr. Eva Maria Autzinger
Barmherzige Schwestern Wien
Stumpergasse 13
1060 Wien
evamaria.autzinger@bhs.at

Thrombopenie besonders die Keratopathie hervorzuheben, die bei über 70 % der Patienten in der Studie auftrat (über 20 % Grad 3–4). Des Weiteren kann es zu einer Visusverschlechterung und verschwommenem Sehen kommen. Häufig sind aufgrund dieser Nebenwirkungen Therapieunterbrechungen erforderlich, die Symptome sind dann reversibel. Augenärztliche Kontrollen sind vor Einleitung der Behandlung sowie unter laufender Therapie mit Bela-maf indiziert, zusätzlich ist die regelmäßige Anwendung befeuchtender Augentropfen erforderlich.

In der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie DREAMM-3 wurde Belantamab mafodotin mit Pomalidomid/Dexamethason in einer Randomisierung 2:1 verglichen. Die Patienten mussten zumindest 2 Vortherapien mit Lenalidomid und einem Proteasomeninhibitor erhalten haben. Bela-maf wurde in der Dosierung von 2,5 mg/kg i.v. alle 3 Wochen appliziert, Pomalidomid wurde in der Standard-Dosis mit 4 mg p.o. Tag 1-21 und Dexamethason mit 40 mg (bei Patienten > 75 Jahren mit 20 mg) p.o. wöchentlich in einem 28-tägigen Zyklus verabreicht. Die Therapie wurde bis zur Krankheitsprogression fortgeführt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Das mittlere Follow-up betrug 11,5 Monate (5,5-17,6) für Bela-maf und 10,8 Monate (5,6-17,1) für Pomalidomid/Dexamethason. Das mittlere PFS lag für Bela-maf bei 11,2 Monaten (95% CI: 6,4-14,5) und für Pomalidomid/Dexamethason bei 7,0 Monaten (95% CI: 4,6-10,6) (Hazard Ratio 1,03 [0,72-1,47]; $p=0,56$) und war somit statistisch nicht signifikant. Das Nebenwirkungsprofil in beiden Therapiearmen zeigte sich übereinstimmend mit bereits vorbekannten Daten. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Zulassung von Belantamab mafodotin aufgehoben, sodass die Substanz seit Februar 2024 nicht mehr kommerziell verfügbar ist.

In der Phase-III-Studie DREAMM-7 wurde Belantamab mafodotin in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason (Bvd) mit Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason (Dvd) verglichen. Eingeschlossen wurden relapsierte/refraktäre Patienten mit zumindest einer vorangegangenen Therapie, die 1:1 in einen der beiden Therapiearme randomisiert wurden. Bela-maf wurde in der Dosierung von 2,5 mg/kg i.v. alle 3 Wochen verabreicht, Daratumumab wurde in der Dosierung von 16 mg/kg i.v. während der ersten 3 Zyklen wöchentlich appliziert, dann alle 3 Wochen und ab dem 9. Zyklus alle 4 Wo-

chen. In beiden Studienarmen wurde die Therapie über 8 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bela-maf versus Daratumumab bis zum Progress. Bortezomib wurde in beiden Therapiearmen jeweils in der Dosierung von 1,3 mg/m² s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 appliziert, Dexamethason wurde mit 20 mg (10 mg bei Patienten > 75 Jahren) p.o. an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 verabreicht. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 28,2 Monaten betrug das mediane PFS unter der Belantamab-Mafodotin-Kombination 36,6 Monate (95% CI: 28,4 – nicht erreicht [NR]) im Vergleich zu 13,4 Monaten (95% CI: 11,1-17,5) bei der Daratumumab-Kombination. Der PFS-Benefit wurde in allen vordefinierten Subgruppen beobachtet, auch bei Patienten, die auf Lenalidomid refraktär waren oder eine Hochrisiko-Zytogenetik aufwiesen. Bvd zeigte sich auch in den sekundären Endpunkten wie der Gesamtansprechrate (ORR), der Negativitätsrate der minimalen Resterkrankung (MRD) und der medianen Dauer des Ansprechens (DOR) im Vergleich zu Dvd überlegen. Bei der Interimsanalyse wurde ein bedeutsamer Trend beim Gesamtüberleben (OS) beobachtet, mit einer 43%igen Verringerung des Sterberisikos (HR: 0,57 [95% CI: 0,40-0,80], p -Wert=0,00049), der jedoch noch nicht die Zwischenkriterien für die statistische Signifikanz des OS erreicht hat. Diesbezüglich werden noch weitere Analysen folgen. Die Nebenwirkungen von Bvd stimmten mit dem bekannten Profil der einzelnen Wirkstoffe überein.

In der DREAMM-8, einer weiteren randomisierten Phase-III Studie, wurde bei Myelom-Patienten mit ebenfalls zumindest einer Vortherapie die Kombination Belantamab mafodotin/Pomalidomid/Dexamethason (Bpd) versus Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason (Pvd) untersucht. Primärer Endpunkt ist PFS. Laut einer rezenten Pressemitteilung ist auch diese Studie positiv. Daten hierzu werden in Kürze folgen.

Anlässlich der Ergebnisse der beiden Studien DREAMM-7 und DREAMM-8 ist mit einem Comeback von Belantamab mafodotin zu rechnen.

HDP-101

HDP-101 ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei dem das Toxin Amanitin an einen ebenfalls gegen BCMA-gerichteten Antikörper konjugiert ist. Amanitin blo-

ckiert die RNA-Polymerase II und verhindert so die Bildung der mRNA. Dies führt zur Unterbrechung der Proteinbiosynthese und schließlich zur Apoptose.

Aktuell läuft eine multizentrische Phase I/IIa-Studie für relapsierte/refraktäre Patienten. Die Patienten in der Phase IIa werden anhand des 17p-Deletionsstatus stratifiziert. Präklinische Daten belegen, dass Amanitin besonders effektiv auf durch eine 17p-Deletion genetisch veränderte Tumorzellen wirkt, sodass die damit verbundene primär schlechtere Prognose überwunden werden kann. HDP-101 ist relativ gut verträglich, insbesondere kommt es nicht zum Auftreten einer Keratopathie.

Modakafusp alfa

Bei Modakafusp Alfa (früherer Name TAK-573) handelt es sich um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei dem der Fab-Teil an CD38 bindet, während α -Interferon an den Fc-Teil des Antikörpers konjugiert ist. Dadurch werden sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunität aktiviert und damit ein Anti-Myelom-Effekt induziert.

Eine Phase-I-Studie belegt die klinische Wirksamkeit einer Dosis von 1,5 mg/kg i.v. alle 4 Wochen bei relapsierten/refraktären Patienten. Die Gesamtansprechrate lag bei 43 % und bei jenen mit CD38-Vorbehandlung bzw. Anti-BCMA-Therapie bei 39 % bzw. 27 %. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Neutropenien und Thrombopenien. Des Weiteren traten Infektionen auf. Infusionsbedingte Nebenwirkungen wurden bei 33 % der Patienten dokumentiert, wovon 3 % als Grad 3 eingestuft wurden.

STI-6129

STI-6129, auch bekannt unter dem Namen LNDS1001 ist ein ebenfalls gegen CD38 gerichteter monoklonaler Antikörper, der kovalent an einen Duostatin-Tubulin-Inhibitor gebunden ist. Derzeit wird dieses Antikörper-Wirkstoff-Konjugat beim Multiplen Myelom und der Al-Amyloidose untersucht.

Indatuximab ravtansin

Indatuximab ravtansin ist ein gegen CD138 gerichteter monoklonaler Antikörper, der an ein zytotoxisches Maytansinoid-Derivat konjugiert ist. Durch das Einschleusen des Maytansinoid-Derivats kommt es zu einer Interaktion mit den Mi-

krotubuli, was zu einem Arrest des Zellzyklus führt, und in weiterer Folge tritt eine Apoptose ein.

In einer Phase-I/IIa-Studie wurden relapsierte/refraktäre Patienten mit Indatuximab ravtansin i.v. zunächst mit einer Gabe alle 3 Wochen therapiert. Die maximal tolerierbare Dosis war 160 mg/m². In der Phase I/IIa wurde dann Indatuximab ravtansin an den Tagen 1, 8, und 15 eines 28-tägigen Zyklus appliziert. Die maximal tolerierbare Dosis war 140 mg/m². An Nebenwirkungen sind v.a. Diarrhoe und Fatigue zu nennen, die meist nur mit Grad 1 und 2 auftraten. Es zeigte sich ein rascher Abbau von Indatuximab ravtansin und keine relevante Akkumulation. 14,7% der Patienten zeigten eine minor oder partial Response, die mittlere Zeit zur Progression betrug 3 Monate, und das mitt-

lere Gesamtüberleben lag bei 26,7 Monaten.

In einer weiteren Phase-I/IIa-Studie wurde Indatuximab ravtansin in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason (IrRd) und in Kombination mit Pomalidomid/Dexamethason (IrPd) untersucht. Der primäre Endpunkt in der Phase I war das Erfassen der Dosis-limitierenden Toxizitäten und das Feststellen der maximal tolerablen Dosis. In der Phase II der Studie war der primäre Endpunkt die Ansprechrate. 73% Patienten erhielten IrRd (mittleres Follow-up 24,2 Monate [IQR 19,9-45,4]) und 27% erhielten IrPd (mittleres Follow-up 24,1 Monate [IQR 17,7-36,7]). Die maximal verträgliche Dosis von Indatuximab ravtansin plus Lenalidomid war 100 mg/m², diese wurde dann als empfohlene Dosis in Phase II für Indatu-

ximab ravtansine plus Pomalidomid festgelegt. Die Ansprechrate für IrRd lag bei 71,7% und für IrPd bei 70-6%. Die häufigsten Grad 3 und 4 Nebenwirkungen waren Neutropenien, Anämien und Thrombopenien. Bei 55% der Patienten musste die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen beendet werden.

Darüber hinaus waren noch einige andere Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in Entwicklung, die jedoch aufgrund erheblicher Toxizitäten gestoppt wurden. Aktuell steht in der Behandlung der Myelom-Erkrankung kein ADC zur Verfügung. Aufgrund der rezenten Studienergebnisse wird Belantamab mafodotin jedoch wieder zugelassen werden. Zusätzlich könnten weitere Antikörper-Wirkstoff-Konjugate folgen. ■

Magdalena Anna Benda, Feldkirch

Bispezifische Antikörper beim Multiplen Myelom

Rasante Veränderung der Therapielandschaft

Die Therapielandschaft des Multiplen Myeloms hat sich in den letzten Jahren rasant verändert. Der bispezifische Antikörper (bsABs) hat mit seinen Ansprechraten und Verfügbarkeit rasch Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Durch die Bindung an einen Oberflächenmarker der T-Zelle und eine Bindungsstelle des Myeloms wird die T-Zelle aktiviert und die Tumolyse ermöglicht. Als Bindungsstellen stehen aktuell BCMA (B-Zell-Reifungsantigen) und GPRC5D (G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D) im Vordergrund. Zukünftig könnten weitere Targets wie FcRH5 (Fc Receptor Homolog 5) eine Rolle spielen.

Gegen BCMA

Der erste zugelassene bsAB ist Teclistamab (Tec). Der bsAB richtet sich gegen BCMA. Die MajesTEC-1-Studie mit 165 stark vorbehandelten Patient:innen (medianen 5 Therapielinien) konnte in einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten ein Gesamtansprechen

(ORR) von 63% zeigen (58,8% \geq VGPR, 26,7% MRD-Negativität). Das Ansprechen kann im Median für 18,4 Monate gehalten werden. Ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 11,3 Monaten mit einem Gesamtüberleben (OS) von 22 Monaten wird beschrieben [2].

Ähnliche Ergebnisse werden auch in der MagnestisMM3 Studie beschrieben. Der zweiten BCMA gerichteten bsAB Elranatamab (Elr.) erreicht eine ORR von 61% (\geq VGPR 56,1%, MRD 65% bei kompletter Remission) in einer Kohorte von

123 Patient:innen mit ähnlichen Patientencharakteristika in einem Follow-up von 14,7 Monate (DORR: 70,8% 15 Monate) [3]. Es zeigt sich ein PFS und OS Benefit im Vergleich zur einer Real-World Kontrollgruppe [4].

Das Nebenwirkungsprofil der BCMA-gerichteten ABs ist ähnlich. Es werden bei allen Patient:innen Nebenwirkungen verzeichnet (Grad 3 /4: Tec 94,5%; Elrana.:70,7%). Neben einer häufigen Hämatoxizität werden Zytokin-Freisetzung-Syndrome (CRS) beschrieben (Tec:

Zur Person



© Heitauer Feldkirch

DDr.ⁱⁿ Magdalena Anna Benda

Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie und Infektiologie
Landeskrankenhaus Feldkirch
Innere Medizin II
Carinagasse 47
6800 Feldkirch
magdalena.benda@lkhf.at

72,1 %; Elr.: 57,7 %). Hier werden primär milde Verläufe dokumentiert, die vor allem während des Ramp ups/ der ersten Erhaltungsdosis zu erwarten sind, selten im weiteren Therapieverlauf. Die hohen Infektionsraten (Tec 76,4 %; Elr. 69,9 %) sind eine Herausforderung. Die Anwendung von Prophylaxen sollte bedacht werden. Zudem ist die Hypogammaglobulinämie zu bedenken, die bei Dreiviertel der Patient:innen zu verzeichnen ist, mit der Notwendigkeit regelmäßiger Substitutionen. Neurotoxizität kann im Verlauf der Behandlung in bis zu 14,5 % auftreten.

Die Anwendung erfolgt in beiden Fällen subkutan, wöchentlich nach einer Ramp up Phase, die meist stationär erfolgt. Eine Aufweitung der Dosierungen ist bei beiden BCMA gerichteten bsABs im Verlauf möglich. Das Ansprechen auf Eltrantamab unter zweiwöchentlicher Gabe konnte bei 80 % gehalten und bei 40 % sogar optimiert werden unter Verringerung des Auftretens von Grad 3/4 Toxizität [2, 3].

Gegen GPRC5D

Ein anderes Target wird mit Talquetamab in Angriff genommen. Der gegen GPRC5D gerichtete bsAB wurde in der MonumentAL-1 Studie in einer vergleichbaren Kohorte mit 143 Patient:innen in einer wöchentlichen Dosis von 0,4 mg/kg geprüft. Es wurde in einer Nachbeobachtung von 18,8 Monaten eine ORR von 74,1 % (\geq VGPR 59,5 %, MRD neg. 30,8 %) erreicht. Eine zweiwöchentliche Gabe mit 0,8 mg/kg wurde bei 145 Patient:innen analysiert, mit ähnlichem ORR von 71,7 % (\geq VGPR 60,8 %, MRD neg. 29,7 %) bei einer medianen Nachbeobachtung von 12,7 Monaten (DOR in 76,3 % 9 Monate). Es werden in allen Patient:innen Nebenwirkungen beschrieben (Grad 3 / 4 87 % bzw. 86 %). Neben der Hämatotoxizität wird ein CRS in 77-80 % dokumentiert. Auch hier verläuft dies primär milde und im Rahmen des Ramp ups und der ersten Erhaltungsdosis. Da GPRC5D auch auf Kreatin produzierenden Zellen des Körpers exprimiert wird, ist bei GPRC5D bsABs die Toxizität der Haut (bis zu 70 %, Rash 47 %), der Nägel (bis zu 57 %) und des Geschmackes (Dysgeusia bis zu 63 %) zu berücksichtigen. Diese häufigen Nebenwirkungen können belastend sein und sollten mit Lokalmaßnahme (wie Kortison haltigen Mundspüllösungen oder Salben) und gegebenenfalls auch mit systemischem Kortison behandelt

werden. Eine Neurotoxizität wird in 10 % beschrieben [5].

Sowohl Elranatamab als auch Talquetamab zeigt eine Wirksamkeit mit geringeren Ansprechraten nach BCMA gerichteter Vortherapie (inkl. CAR-T/bsABs). So wurde in einer Pooled Analyse von 86 Patient:innen mit Elranatamab und BCMA gerichteter Vortherapie eine ORR-Raten von 45,3 % erreicht. Talquetamab konnte in den BCMA vorthera-pierten Patient:innen Ansprechraten von 50 % erzielen [5, 6].

Extramedulläres Myelom

Patient:innen mit extramedullären Myelom zeigen leider auch unter den drei bsABs als Monotherapien ein geringeres Ansprechen (bspw. 40-45 % unter Talquetamab) [5, 3]. In Zukunft könnten Kombinationsstrategien eine Optimierung der Behandlung für diese Hochrisikogruppe bieten. Erste Ergebnisse der Kombination von Teclistamab und Talquetamab konnte in der RedirecTT-1 Studie eine beeindruckende ORR Rate von 83 % zeigen [7].

Die TRIMM- 2 Studie zeigt zudem die Möglichkeit eines kortisonfreien Therapieprotokolls in der Kombination von Talquetamab und Daratumumab mit ORR von 78 %, ohne wesentlich Zunahme der Infektionsraten (63 %) [8].

Weitere Substanzen wie Cevostamab als FcRH5 gerichteter ABs, aber weitere Substanzen gegen bekannte Targets und Kombinationen wie in der MajesTEC-7 mit Teclistamab- Daratumumab- Revlimid werden wohl in Zukunft die Therapielandschaft weiter aufmischen [9, 10].

Fazit

In jedem Fall haben bsAbs ihre Wirksamkeit bei stark vorbehandelten Patient:innen bewiesen und bieten eine schnell verfügbare Behandlungsoption mit einem überschaubaren Sicherheitsprofil. ■

LITERATUR

1. O'Neill C, van de Donk NWCJ. T-cell redirecting bispecific antibodies in multiple myeloma: Current landscape and future directions. *EJHaem* 2023; 4(3):811–22.
2. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(6):495–505.
3. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023; 29(9):2259–67.

4. Costa LJ, LeBlanc TW, Tesch H, Sonneveld P, Kyle RP, Sinyavskaya L et al. Elranatamab efficacy in MagnetisMM-3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma. *Future Oncol* 2024.
5. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(24):2232–44.
6. Salomon M, Alexander L, Mohamad M, Ruben N, Christopher M, Bertrand A et al. EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA AND PRIOR B-CELL MATURATION ANTIGEN (BCMA)-DIRECTED THERAPIES: A POOLED ANALYSIS FROM MAGNETISMM STUDIES [EHA 2023 Abstract: P870]; 05/11/23
7. Cohen YC, Morillo D, Gatt ME, Sebag M, Kim K, Min C-K et al. First results from the RedirecTT-1 study with teclistamab (tec) + talquetamab (tal) simultaneously targeting BCMA and GPRC5D in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *JCO* 2023; 41(16_suppl):8002.
8. Dholaria BR, Weisel K, Mateos M-V, Goldschmidt H, Martin TG, Morillo D et al. Talquetamab (tal) + daratumumab (dara) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated TRIMM-2 results. *JCO* 2023; 41(16_suppl):8003.
9. Trudel S, Cohen AD, Krishnan AY, Fonseca R, Spencer A, Berdeja JG et al. Cevostamab Monotherapy Continues to Show Clinically Meaningful Activity and Manageable Safety in Patients with Heavily Pre-Treated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Results from an Ongoing Phase I Study. *Blood* 2021; 138(Supplement 1):157.
10. Krishnan AY, Manier S, Terpos E, Usmani S, Khan J, Pearson R et al. MajesTEC-7: A Phase 3, Randomized Study of Teclistamab + Daratumumab + Lenalidomide (Tec-DR) Versus Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone (DRd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Either Ineligible or Not Intended for Autologous Stem Cell Transplant. *Blood* 2022; 140(Supplement 1):10148–9.

CLL Therapie

State of the art

Die Therapiestandards der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) haben sich in der letzten Dekade grundlegend verändert. Neue Substanzklassen, zusammengefasst als sog. zielgerichtete Therapien, haben konventionelle Chemoimmuntherapien aus den aktuellen Leitlinien nahezu gänzlich verdrängt. Vorrangig Inhibitoren der Bruton'schen Tyrosinkinase (BTKi) und des anti-apoptotischen Proteins B cell lymphoma 2 (BCL2i) sind im direkten prospektiven Vergleich nicht nur deutlich effektiver, sondern auch besser verträglich. Primär CLL-Patient:innen mit genetischen Risikofaktoren wie einer TP53-Alteration, einem unmutierten IGHV-Status oder komplex-aberrantem Karyotyp profitieren von diesen neuen Therapieoptionen. Gleichwohl kann das Risiko dieser genetischen Veränderungen für einen aggressiveren klinischen Verlauf nicht gänzlich kompensiert werden. Viele CLL-Patient:innen sind auf mehrere Therapielinien angewiesen. Erworbene Resistenzen, aber auch Nebenwirkungen-geschuldete Therapieabbrüche bleiben relevante Komplikationen im klinischen Alltag. Angesichts mangelnder prospektiver Studiendaten ist auch die optimale Sequenz der einzelnen Therapieoptionen im individuellen Krankheitsverlauf nicht abschließend zu beantworten. Der folgende Review diskutiert die wichtigsten aktuellen Studienergebnisse zum Einsatz der neuen Substanzen in Therapie-naiven und rezidierten CLL-Patient:innen und versucht einen Leitfaden für die optimale Therapiewahl im Einzelfall zu geben.

Wann besteht eine Therapieindikation?

Im Zeitalter der zielgerichteten Therapien wurde die Frage neu gestellt, ob manche CLL-Patient:innen bereits von einem Therapiebeginn im frühen klinischen Stadium Binet A profitieren würden. Die CLL12-Studie randomisierte zu diesem Zweck solche Patient:innen mit erhöhtem Progressionsrisiko entweder zu einer kontinuierlichen Monotherapie mit dem BTKi Ibrutinib oder Placebo. Parallel wurde eine Kohorte mit

niedrigem Progressionsrisiko in einem „Watchful Waiting“-Setting begleitet. Am EHA und ASH 2023 wurden die Daten zum Gesamtüberleben präsentiert: Ein früher Therapiestart mit Ibrutinib war weder bei Patient:innen mit erhöhtem Progressionsrisiko gegenüber Placebo überlegen, noch hatten Patient:innen mit erhöhtem Progressionsrisiko (i.e. TP53-Alteration, unmutierter IGHV-Status) überhaupt einen Nachteil gegenüber solchen mit niedrigem Risiko, die lediglich beobachtet wurden. Damit bleiben die gemäß iwCLL2018 definierten Kriterien für einen Therapiestart aktuell und „Watchful Waiting“ bei asymptomatischen CLL-Patient:innen im frühen Stadium Standard of Care.

Wahl der Erstlinientherapie

Zugelassen für die erste Linie sind drei verschiedene Therapiekonzepte: 1) eine kontinuierliche Therapie mit BTKi +/- Anti-CD20-Antikörper, 2) die auf 12 Zyklen beschränkte Kombination aus dem BCL2i Venetoclax und dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab sowie 3) die auf 15 Zyklen begrenzte Kombination aus dem BTKi Ibrutinib und Venetoclax. Alle genannten Chemotherapie-freien Modalitäten sind in nahezu sämtlichen Subgruppen an Patient:innen (Fitness, Alter, genetische Risikofaktoren) einer konventionellen Chemoimmuntherapie hinsichtlich Effektivität und Toxizität eindeutig überlegen. Für einen ersten direkten Kopf-an-Kopf Vergleich der neuen Substanzen müssen allerdings die Ergebnisse der CLL17-Studie abgewartet

werden. Dementsprechend kommen bis dato grundsätzlich alle drei Therapiekonzepte für alle Therapie-naiven CLL-Patient:innen in Betracht. Die Therapiewahl basiert infolge nicht selten auf der individuell vorgezogenen Strategie (kontinuierliche Therapie versus zeitlich-begrenzte Therapie).

Von ärztlicher Seite gibt es allerdings Einschränkungen, die sich primär von dem unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil der diversen Substanzen ableiten lassen. Bei erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil und fortgeschrittenem Alter (> 65 Jahre) wird von einer Ibrutinib-geleiteten Therapie abgeraten und im Falle eines kontinuierlichen Therapiekonzepts den BTKis der zweiten Generation, Acalabrutinib +/- Obinutuzumab und Zanubrutinib Vorzug gegeben. Diese bestehen im direkten Vergleich durch eine bessere Verträglichkeit bei mindestens gleichwertiger Effektivität. Sollten hingegen eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz, ventrikulären Arrhythmien, eine laufende duale Plättchenaggregationshemmung und/oder höhergradige Blutungskomplikationen vorbeschrieben sein, wird generell von einer BTKi-getriebenen Therapie abgeraten. Meistens würde hier die Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab bevorzugt. Umgekehrt wird bei erhöhtem Tumorlyse-Risiko und eingeschränkter Nierenfunktion eher zu einem BTKi-basierten Therapiekonzept tendiert. Hier kommen neben einer kontinuierlichen Therapie mit BTKi +/- Anti-CD20-Antikörper auch die 2022 zugelassene zeitlich-begrenzte Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax in Be-

Zur Person



Dr. Jan-Paul Bohn, PhD

Universitätsklinik für Innere Medizin V
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
jan-paul.bohn@i-med.ac.at

tracht. Durch den knapp 3-monatigen Lead-in mit Ibrutinib konnte in den Zulassungsstudien das Tumorlyse-Risiko adäquat reduziert werden. So wurde etwa in der GLOW-Studie kein einziges Tumorlyse-Syndrom festgehalten.

Speziell bei TP53-alterierter CLL-Erkrankung gibt es zudem die Empfehlung für eine kontinuierliche Therapie mit BTKi +/- Anti-CD20-Antikörper, die im indirekten Studien-übergreifenden Vergleich das erhöhte Risiko dieser Subgruppe für eine schlechte Prognose am besten abfedern konnte. Liegt hingegen ein günstiges genetisches Risikoprofil mit mutiertem IGHV-Status vor, wird bei nahezu gleichwertigem Therapieansprechen aber potenzieller Vermeidung von Langzeit-Toxizitäten und erworbener Resistenzbildung zu einer zeitlich-begrenzten Kombinationstherapie tendiert. Hier kommen sowohl Venetoclax und Obinutuzumab als auch Ibrutinib und Venetoclax in Betracht.

Kontroverser diskutiert wird hingegen die Therapiewahl bei unmutiertem IGHV-Status. Für eine kontinuierliche Therapie mit BTKi +/- Anti-CD20-Antikörper ist die Datenlage heterogen. So wurde im verlängerten Follow-up der randomisierten iL-LUMINATE-Studie bei unfitten und in der ALLIANCE A041202-Studie bei ko-morbiden Patient:innen ein kürzeres Progressions-freies Überleben (PFS) für IGHV-unmutierte Patient:innen festgehalten. Im rezenten 6-Jahres-Follow-up der ELVATE-TN-Studie zeigte sich hingegen kein Unterschied; hier konnte die Kombination aus Acalabrutinib mit Obinutuzumab das PFS bei IGHV-unmutierten Patient:innen sogar nochmals verlängern. Auch bei jüngeren und fitteren Patient:innen im Rahmen der ECOG-ACRIN-E1912-Studie und der FLAIR-Studie wurde kein signifikanter Unterschied im PFS hinsichtlich des IGHV-Status beobachtet. Angesichts dieser Datenfülle wird an vielen Zentren auch bei Patient:innen mit unmutiertem IGHV-Status präferenziell eine kontinuierliche Therapie mit BTKi +/- Anti-CD20-Antikörper empfohlen. Unter dem Vorbehalt eines zeitlich-unbegrenzten Therapiekonzepts muss allerdings auf das rezent präsentierte 6-Jahres-Update der CLL14-Studie hingewiesen werden, der Zulassungsstudie von Venetoclax und Obinutuzumab. Hier ist das mediane PFS bei Patient:innen mit unmutiertem IGHV-Status zwar bereits erreicht, beträgt aber knapp 5 ½ Jahre. Bei einem medianen Erkrankungsalter von 70 Jahren ist dieses Ansprechen mit einer zeitlich-limitierten Therapie eindrucksvoll, zumal eine Resistenzbildung im Rezi-

div selten und demnach eine Therapiewiederholung möglich erscheint.

Wahl der Therapie im Rezidiv

Die Therapieoptionen im CLL-Rezidiv sind denen der ersten Linie nahezu ident. Die Therapieempfehlung hängt demnach primär von den Vortherapien und deren Verträglichkeit ab.

Bei CLL-Progression nach kontinuierlicher Therapie mit BTKi +/- Anti-CD20-Antikörper ist der Grund für das vorzeitige Therapieende ausschlaggebend. Im Falle BTKi-assoziiierter Nebenwirkungen, i.e. kardiale Toxizität, Arthralgien oder arterielle Hypertonie, scheint ein Medikamentenwechsel innerhalb der Substanzklasse sinnvoll. Eine Folgetherapie mit Acalabrutinib oder Zanubrutinib ist meist mit einer besseren Verträglichkeit bei erhaltener Effektivität gekennzeichnet.

Wird die CLL-Progression hingegen unter laufender kontinuierlicher Therapie mit BTKi +/- Anti-CD20-Antikörpern beobachtet, ist ein Wechsel der Substanzklasse erforderlich. An zugelassenen Optionen bietet sich hier vorrangig Venetoclax +/- Anti-CD20-Antikörper an.

Im Falle eines Rezidivs nach zeitlich-begrenzter Kombination aus Venetoclax und Anti-CD20-Antikörper ist die Dauer des PFS ausschlaggebend für die Folgetherapie. Bei einem PFS von >2 Jahren erscheint die idente Therapiewiederholung vielversprechend, da Resistenzbildungen sehr selten sind. Im Falle eines kürzeren PFS oder gar Toxizität als vorzeitigem Grund für einen Therapieabbruch empfiehlt sich der Substanzklassenwechsel, in der Regel hin zu BTKi.

Kontrovers diskutiert wird die optimale Therapiestrategie bei Patient:innen, die bereits auf beide Substanzklassen (BTKi und BCL2i) refraktär sind. Nach Möglichkeit sollte der Einschluss in eine prospektive klinische Studie erfolgen. Weiterhin erscheint die neue Substanzklasse der nicht-kovalent bindenden BTKi, zunächst Pirtobrutinib, in dieser Situation sehr viel vielversprechend. Die Zulassung der EMA für Pirtobrutinib in diesem Setting wird in Bälde erwartet.

Schlussfolgerung

In den letzten Jahren hat sich die Zahl der zugelassenen Chemotherapie-freien Therapiestrategien bei der CLL vervielfacht. Mangels Daten direkter prospektiver Vergleichsstudien der einzelnen Substanzen wird die Therapiewahl in der ersten Linie

absteigend von Patient:innenpräferenz, Komorbiditäten und CLL-inhärenten genetischen Risikofaktoren getrieben. Um kumulative Nebenwirkungen und potenziell Resistenzbildungen auf ein Minimum zu begrenzen, erscheint nach Abwägung der genetischen Risikofaktoren präferenziell ein zeitlich-begrenztes Therapiekonzept empfehlenswert.

Speziell im Rezidiv bei Patient:innen, die sowohl auf BTKi als auch BCL2i refraktär sind, besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen Therapiestrategien. Diese Patient:innen sollten nach Möglichkeit innerhalb prospektiver klinischer Studien behandelt werden.

Nicht-kovalent bindende BTKi sind in diesem Setting die aktuell vielversprechendste Substanzklasse. ■

LITERATUR

Literatur beim Autor.

Interessante Therapieoption bei 1q21+ MM-Patienten

Trotz großer Fortschritte in der Behandlung des Multiplen Myeloms (MM), gilt sie immer noch als unheilbare Erkrankung. Eine ihrer Eigenschaften sind chromosomale Aberrationen (CA) wie zum Beispiel Translokationen, aber auch Deletionen und Amplifikationen, letztere speziell im langen Arm von Chromosom 1 (1q).¹ Diese betreffen zirka 40% aller neu diagnostizierten MM Patient:innen, mit steigenden Anteilen in späteren Krankheitsstadien.^{1,2}

Trotz der Einführung moderner Therapien wie der IMiDs (immunomodulatory drugs) und Proteasom-Inhibitoren (PI) haben 1q Veränderungen weiter einen negativen Einfluss auf den Therapieerfolg, der bei unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen mit PI und/oder IMiDs sowie autologer Stammzelltransplantation zu beobachten ist.^{1,2} Eine mögliche Erklärung ist, dass die in den zugewonnenen chromosomalen Bereichen befindlichen Onkogene überexprimiert werden.³

Ein Nachweis von 1q+ in mehr als 20% der Plasmazellen wird als möglicher

Schwellenwert für eine Vorhersage einer ungünstigen Prognose angesehen.² Bislang wurde in Studien allerdings kein Schwellenwert angegeben, oder Werte zwischen 5% und 30% verwendet.²

In den beiden Studien IKEMA und ICARIA-MM, in denen Isatuximab mit Carfilzomib/Dexamethason (Isa-Kd) bzw. Pomalidomid/Dexamethason (Isa-Pd) in der Zweit- bzw. Drittlinie bei Patient*innen mit relapsiertem, refraktärem MM (RRMM) untersucht wurde^{4,5}, kam ein Schwellenwert von 30% zur Anwendung. Es konnte in allen untersuchten Subgruppen, unabhängig von der 1q Kopienzahl und dem Vorhandensein weiterer chromosomaler Hochrisiko-Aberrationen (HRCA), ein Vorteil bei progressionsfreiem Überleben und Ansprechen durch die Gabe von Isatuximab gezeigt werden.^{6,7}

In der aktuellen Langzeit Analyse von IKEMA erreichten die mit Isa-Kd behandelten Patient*innen mit 1q+ (≥ 3 Kopien +/- HRCA) ein medianes PFS (mPFS) von 25,8 Monaten, während jene im Kontrollarm im Median nur 16,2 Monate ohne

Progress überlebten (HR:0,58; 95%-KI: 0,37–0,92; Abb.1). Auch erreichten im Isa-Kd-Arm doppelt so viele Patient*innen mit 1q+ eine Minimal Residual Disease (MRD)-Negativität (gemessen mittels Next-Generation-Sequencing, Sensitivität: 10^{-5}) im Vergleich zum Kd-Arm (34,7 vs. 15,4%).⁸

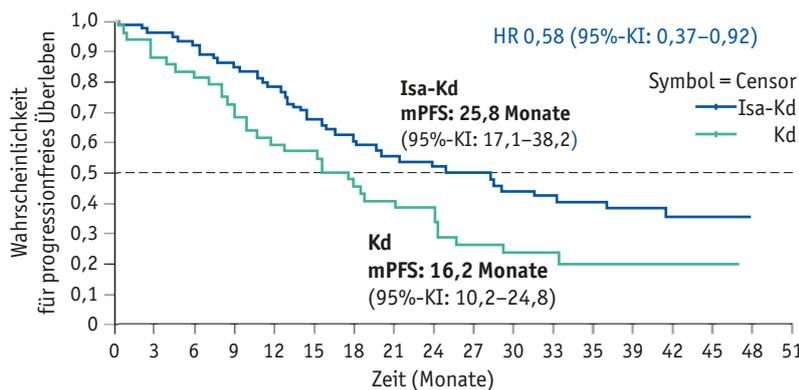
Möglicherweise ist der positive Effekt dem Umstand geschuldet, dass Isatuximab primär über eine direkte Apoptose wirkt. Eine Komplementaktivierung könnte über eine Überexpression des regulatorischen Komplementproteins CD55 in 1q32.2 inhibiert werden.^{1,9,10}

Mit diesen Ergebnissen stellen die Isatuximab Kombinationen eine interessante Option für eine schwer zu behandelnde Subgruppe dar. ■

REFERENZEN

- 1 Bisht K et al. *Exp Rev Haem* 2021; 14:1099-1114
- 2 Hanamura I. *Cancers* 2021; 13:256
- 3 Hassan H, Szalat R. *Appl Clin Genet* 2021; 14: 241–254
- 4 Attal M et al. *Lancet* 2019; 394: 2096–2107
- 5 Moreau P et al. *Lancet* 2021; 397: 2361–2371
- 6 Harrison SJ et al. *Br J Haematol* 2021; 194: 120–131
- 7 Spicka I et al. *J Clin Oncol* 2021; 39 (s15): 8042
- 8 Facon T et al. *Hematological Oncology*. 2024;e3258
- 9 Martin T et al. *Haematologica* 2022; 107: 2485–2491
- 10 Mohan M et al. *Br J Haematol* 2020; 189: 57–71

ABB. 1



Anzahl der Patient:innen unter Risiko

Isa-Kd	75	68	64	57	50	40	37	30	28	26	23	21	20	19	14	7	1	0
Kd	52	41	39	32	27	25	21	17	15	10	10	7	5	3	3	1	1	0

© Facon T et al. *Hematological Oncology*. 2024;e3258





SARCLISA®
(isatuximab)



3 Jahre mPFS mit SARCLISA® + Kd

FOLLOW-UP zur IKEMA Studie

SARCLISA® + Kd beim
relapsierten Multiplen Myelom*

- mehr als 2 Jahre
mPFS Vorteil bei 1q21+
(≥ 3 Kopien mit oder
ohne HRCA)^{1,#}
- eindrucksvolle MRD
Negativitätsrate
von 33,5 %³
- herausragendes
medianes PFS
von 3 Jahren³

SARCLISA® ab
dem 1. Rezidiv
zugelassen²

**3. Jeder
Patient
MRD⁻³**

**mPFS
Vorteil auch
bei 1q21+^{1,#}**

HR: Hazard Ratio; **HRCA:** Hochrisiko zytogenetische Abnormalien; **MRD:** minimale Resterkrankung;
MRD: MRD-Negativität; **mPFS:** medianes progressionsfreies Überleben; **Kd:** Carfilzomib und Dexamethason; **KI:** Konfidenzintervall.
* Die angeführten Daten stellen den Vergleich zwischen SARCLISA® + Kd versus Kd dar.
25,8 Monate mPFS bei Isa-Kd 1q21+ vs. 16,2 Monate mPFS bei Kd 1q21+ (HR: 0,58 [95 %-KI = 0,37 – 0,92])

Referenzen: 1. Facon T, et al. Long-Term Outcomes With Isatuximab-Carfilzomib-Dexamethasone (Isa-Kd) in Relapsed Multiple Myeloma Patients With 1q21+ Status: Updated Results From the Phase 3 IKEMA Study. Präsentiert beim European Hematology Association (EHA), 8.-11. Juni 2023 in Frankfurt. Poster ID: P916. 2. Fachinformation SARCLISA® (Stand März 2023). 3. Martin T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study Blood Cancer J. 2023 May 9;13(1):72