



01/25

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift



24. – 26. April 2025, Salzburg

Frühjahrstagung

der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

Arbeitsgemeinschaft hämatologischer
und onkologischer Pflegepersonen
in Österreich



Wissenschaftliche Leitung: **Univ.-Prof. Dr. Richard Greil und Harald Titzer, BSc. MSc**

OeGHO-Präsident: **Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe**

IHR EINSATZ FÜR EIN LÄNGERES ÜBERLEBEN*

bei rezidivierter oder refraktärer FLT3m+ AML mit
XOSPATA™ vs. Salvage-Chemotherapie**

* **Mediane Gesamtüberlebenszeit (OS)**

9,3 Monate mit
XOSPATA™ (n=247)

vs. 5,6 Monate mit Salvage-Chemotherapie (n = 124)
HR = 0,64 (95 %-KI: 0,49 – 0,83); p < 0,001¹

XOSPATA™ als einmal tägliche orale Monotherapie²:

- zeigt in der Auswertung eine CR/CRh-Rate von 34,0 % gegenüber 15,3 % im Salvage-Chemotherapie-Arm (Differenz: 18,6 %; 95%-KI: 9,8–27,4)¹
- kann bei Patienten mit FLT3-ITD, FLT3-TKD sowie bei beiden Mutationen eingesetzt werden²

XOSPATA™
gilteritinib 40mg
tablets

¹XOSPATA™ ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation.²

AML: akute myeloische Leukämie; **CR:** Komplette Remission; **CRh:** Komplette Remission mit teilweiser hämatologischer Besserung; **FLT3m+:** FMS ähnliche Tyrosinkinase 3 Mutation positiv; **FLT3-ITD:** FLT3 interne Tandemduplikationen; **FLT3-TKD:** FLT3 Tyrosinkinasedomäne; **HR:** Hazard Ratio; **KI:** Konfidenzintervall; **R/R:** rezidiert/refraktär
OS: Gesamtüberlebenszeit

Referenzen: 1. Perla AE et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med 2019; 381(18): 1728–1740. 2. XOSPATA™ Fachinformation, aktueller Stand.

FACHKURZINFORMATION

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Xospata 40 mg Filmtabletten **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 40 mg Gilteritinib (als Fumarat). Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Mannitol (Ph.Eur) (E421), Hydroxypropylcellulose, Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose, Talkum, Macrogol 8000, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **ANWENDUNGSGEBIETE:** Xospata ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der SmPC). **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX13 **INHABER DER ZULASSUNG:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande **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 **STAND DER INFORMATION:** Juni 2021 **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.“

01/25

Inhalt

briefe der herausgeber

2+4 Editorial

Univ.-Prof. Dr. Richard Greil, Salzburg und Harald Titzer, Wien

beiträge

- 5 Update in der systemischen Behandlung der Weichteilsarkome**
Sonja Hasenschwandtner, Linz
- 7 Neue Therapieansätze beim Glioblastom**
Anna S. Berghoff, Maximilian Mair, Wien
- 10 Therapie- und Unterstützungsoptionen bei maligner intestinaler Obstruktion**
Daniela Jahn-Kuch, Graz
- 12 Infektionsprophylaxe in der Hämatologie**
Magdalena Anna Benda-Beck, Feldkirch
- 16 Mammakarzinom – Biomarker & Therapiestandards 2025**
Simon Udovica, Kathrin Strasser-Weippl, Wien
- 18 CAR-T Zell Therapie**
Jakob Rudzki, Oberwart
- 22 Multiples Myelom: Therapiestrategien 2025**
Irene Strassl, Linz
- 9 Impressum**

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

24. – 26. April 2025, Salzburg



OeGHO
Österreichische Gesellschaft für
Hämatologie & Medizinische Onkologie

AHQP
Arbeitsgemeinschaft Hämatologischer und
onkologischer Pflegepersonen in Österreich

Willkommen in Salzburg!

**SEHR GEEHRTE KOLLEGINNEN UND KOLLEGEN, LIEBE
MITGLIEDER DER OEGHO, DER PALLIATIVMEDIZINISCHEN
GESELLSCHAFT UND DER AHOP, STUDIERENDE UND GÄSTE!**

Das Thema, unter dem die Frühjahrstagung der OeGHO 2025 steht, lautet „Die Zukunft von Onkologie und Krebsforschung zwischen Krisen und Chancen“. Es ist für klinisch tätige Onkolog*innen und Hämatolog*innen erkennbar, dass sich die Betreuungsqualität für Krebspatient*innen verschlechtert. Intra- und extramuraler Ärzt*innen- und Pfleger*innenmangel, reduzierte Betten und diagnostische Kapazitäten sowie wachsende Wartezeiten für schwerstkranke Patient*innen bis zum Eintritt in das Versorgungssystem betreffen eine extrem vernetzte Disziplin wie die Onkologie & Hämatologie stark. Diese strukturellen Defizite sowie die Probleme der extramuralen Versorgung sind auch mit bester Motivation und höchstem Einsatz kaum kompensierbar. Dies alles wird Spuren in den Überlebenszeiten von Tumorpatient*innen hinterlassen.

Noch nie war der frühzeitige Einsatz neuer Medikamente für die Steigerung des Überlebens der Patient*innen so wichtig wie heute und musste die Versorgungsmängel in diesem Ausmaß kompensieren. Nie zuvor aber ist dieser frühe Zugang zu innovativer Medizin so strukturell in Frage gestellt und ist Unsicherheit bei Patient*innen und Ärzt*innen gegenüber dem Versorgungsanspruch von Krebspatient*innen ausgelöst worden. Dies wird auch Auswirkungen auf die Forschungslandschaft in Österreich haben.

Diese Krisen dürfen nicht dazu führen, sich in Gleichgültigkeit einzurichten und unsere jungen Kolleg*innen in diesem Bild zu sozialisieren. Einwirken auf die Gesellschaftspolitik, nicht partikularisierter Interprofessionalismus, Aufzeigen und Umsetzung von Lösungen im unmittelbaren Wirkungsbereich zu Gunsten der Patient*innen gepaart mit hoher Forschungsaktivität und Zukunftsoptimismus ergeben zusammen alle Seiten des Humanismus. Wir und unsere jungen Mitarbeiter*innen sind empathisch und intellektuell gefordert. Das soll bei dieser Frühjahrstagung vorangetragen werden.

Die Presidential-Sessions greifen einige dieser Themen auf. Zukunftsweisende Forschungsthemen wie synthetische Studiendesigns, Connectomics und AI zur Medikamentenentwicklung sprechen den Weg in die Wissenschaftszukunft an. Gemeinsam mit AHOP und Österreichische Palliativgesellschaft (OPG) wird zum assistierten Suizid aus der Perspektive von Recht, Autonomieanspruch des /der Einzelnen, Gesellschaftsentwicklung und Ökonomisierung des Menschen diskutiert werden. Eine Sitzung unter dem Titel „Grenzfälle“ wird der Kunst der Medizin in der Onkologie jenseits von Guidelines und Behandlungspfaden gewidmet sein. Gemeinsam mit der Pharmakologischen Gesellschaft werden Wechselwirkungen von Medikamenten und Therapieoptimierungen abgehandelt. Vorbeugung und Behandlung von Infektionen bei Krebspatient*innen und Immundefizienten sind ein weiteres Thema.

Es war uns ein Anliegen, bei Präsentationen und Vorsitzen eine breite und so weit möglich geschlechterparitätische Verteilung zu finden. Wir sehen auch dies als Beitrag zur erfolgreichen Zukunftsgestaltung der Hämatologie und Onkologie.

Mit den besten Wünschen für einen spannenden und erkenntnisreichen sowie angenehmen Kongress,

Univ.-Prof. Dr. Richard Greil
OeGHO-Tagungspräsident



**UNIV.-PROF. DR.
RICHARD GREIL**
OeGHO-Tagungspräsident

DIE CHANCE

AUF ANHALTENDEN THERAPIEERFOLG

Breyanzi
(Lisocabtagen maraleucel) INFUSIONS-
DISPERSION

Die **EINE**
Infusion für
R/R LBCL (2L+[§])
und FL (3L+)
Patient:innen.¹

EIN ÜBERZEUGENDES SICHERHEITSPROFIL

KOMBINIERT...

... MIT HOHER WIRKSAMKEIT¹



ÜBERLEGEN[#]

Die Wirksamkeit beim **DLBCL** gegenüber SOC* in der 2L^{1-3, #}

Prim. EP: EFS 29,5 vs 2,4 Monate

Die Wirksamkeit beim **FL** in der 3L+

Prim. EP: ORR 97%¹



ÜBERZEUGEND

Das gut kontrollierbare
Sicherheitsprofil beim **DLBCL**^{2, **}

Grad ≥3
CRS 1% | NT 4%

Das gut kontrollierbare
Sicherheitsprofil beim **FL**¹

Grad ≥3
CRS 1% | NT 3%



UMFASSEND

Die Zulassung für das breiteste Patient:innenkollektiv in der 2L[§]
DLBCL | HGBCL | PMBCL | FL3B und für FL Patient:innen 3L+¹

Willkommen in Salzburg!

SEHR GEEHRTE KOLLEGINNEN UND KOLLEGEN, GESCHÄTZTE MITGLIEDER DER OEGHO, DER PALLIATIVMEDIZINISCHEN GESELLSCHAFT UND DER AHOP, STUDIERENDE UND GÄSTE!

Im Hinblick auf die Zukunft unseres Tätigkeitsbereichs widmen wir uns in diesem Jahr dem spannungsvollen Zusammenspiel von Krisen und Chancen in der Pflege und Medizin. Ausgezeichnete Zusammenarbeit erleichtert es uns, Krisen zu bewältigen, Chancen zu erkennen und Stillstand in unserem Fachbereich zu vermeiden.

Dank gemeinsamer Weiterentwicklung und Zuversicht können wir uns heuer auf der Frühjahrstagung der OeGHO, AHOP und erstmals auch der OPG über aktuelle Themen austauschen. Die gemeinsam gestalteten Sitzungen bieten eine wertvolle Gelegenheit, das persönliche und professionelle Blickfeld zu erweitern und das Wissen zu vertiefen, das notwendig ist, um Patientinnen und Patienten in ihren herausforderndsten Zeiten bestmöglich zu begleiten und zu pflegen.

Die thematische Bandbreite der Tagung umfasst Aspekte, die uns alle gleichermaßen betreffen: vom Personalmangel über den wachsenden Bedarf an Behandlungskapazitäten und längeren Behandlungszeiten bis hin zu den damit verbundenen Herausforderungen, unerwünschten Wirkungen und psychosozialen Bedürfnissen. Die diesjährigen Sitzungen bieten ein vielfältiges Spektrum an Vorträgen und Diskussionen.

In bewährter Weise legen wir auch 2025 großen Wert auf die Verstärkung multiprofessioneller Diskussionen und ein Programm, das verschiedene Zielgruppen anspricht. Die zunehmende Spezialisierung im Pflegeberuf, insbesondere am Beispiel der onkologischen Pflege, bietet auch in diesem Jahr ein solides Lernfeld, in dem aktuelles Wissen präsentiert und diskutiert wird.

Ich wünsche Ihnen eine spannende und lehrreiche Tagung sowie viele Möglichkeiten zum Austausch und Netzwerken!

Harald Titzer, BSc, MSc
AHOP-Präsident



© privat

HARALD TITZER,
BSC, MSC
AHOP-Präsident

Update in der systemischen Behandlung der Weichteilsarkome

Voraussetzung für die Therapiewahl ist eine verlässliche histopathologische Diagnose

Weichteilsarkome kommen nur bei ca. 1 % aller bösartiger Tumorerkrankungen im Erwachsenenalter vor. Diese seltene Tumorentität repräsentiert ein breites Spektrum histologischer Subtypen, die sich hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens, ihrer Prognose und ihres Ansprechens auf Therapieverfahren bzw. Systemtherapien teilweise unterscheiden. Voraussetzung für die Auswahl der Systemtherapie ist eine verlässliche histopathologische Diagnosestellung. Dieser Artikel gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der Systemtherapien bei den häufigsten Subtypen.

Systemtherapie – (neo)adjuvant

Patient:innen mit lokal-fortgeschrittenem Hochrisiko-Weichteilsarkom (FNCLCC Grad 2-3, Tumordurchmesser ≥ 5 cm, tiefe Lage) haben ein hohes Risiko, trotz bestmöglicher Lokaltherapie (Operation und in den meisten Fällen zusätzliche Strahlentherapie) an einem Lokalrezidiv oder dem Auftreten von Fernmetastasen zu versterben. Der Stellenwert der perioperativen Systemtherapie wird international seit Jahren unterschiedlich bewertet.

Für Patient*innen, die nach der „SARCULATOR“ Risikoanalyse (retrospektive, risikoadaptierte Subgruppenanalyse der EORTC-Studie 62931) eine 10 Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von ≤ 60 % haben, ergab sich ein signifikanter Vorteil durch die adjuvante Chemotherapie (8-Jahresüberleben 42 % vs. 21 %). In diese Risikoanalyse gingen Patient:innenalter, Tumorgroße, Grading sowie der jeweilige histologische Subtyp ein [1].

Eine randomisierte Phase-III-Studie (ISG-ST5 1001), die verschiedene histologiespezifische, anthracyclinfreie neoadjuvante Therapieschemata bei Patient:innen mit Hochrisiko-Weichteilsarkom (Extremitäten oder Körperstamms) gegenüber dem Standard Anthracyclin/Ifosfamid verglichen hat, zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil der Patient:innen, die innerhalb des Kontrollarms mit drei präoperativen Zyklen Epirubicin/Ifosfamid behandelt wurden. Nur die Therapie des high-grade myxoiden Liposarkoms mit Trabectedin zeigte sich gleichwertig gegenüber der Standardtherapie. Die Ergebnisse der Studie bekräftigen die Empfehlung zur neoadjuvanten Kombinationschemotherapie bei Patient:innen mit Hochrisiko-Weichgewebesarkomen [2].

Systemtherapie – metastasierte Erkrankung

Bis zu 50 % der Patient:innen entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Fernmetastasierung. Das Nebenwirkungsspektrum, der Remissionsdruck, der histologische Subtyp und der Allgemeinzustand bzw. Komorbiditäten sollen in die Substanzwahl einfließen.

Wahl der Erstlinientherapie

Die Wahl der Systemtherapie soll unter Berücksichtigung von Toxizität und Zielsetzung als Doxorubicin-Monotherapie oder Anthracyclin-haltige Kombinationstherapie erfolgen. Standard-Erstlinientherapie ist eine Monotherapie mit Doxorubicin.

Bei Patient:innen mit hohem Behandlungsdruck (hohe Tumorlast, rasche Progression oder symptomatische Erkrankung) ist eine Anthracyclin-basierte Kombination gegenüber einer Monotherapie mit Doxorubicin aufgrund der höheren Remissionswahrscheinlichkeit (26 % vs. 13 %) zu erwägen. Das Gesamtüberleben wird durch eine Doxorubicin/Ifosfamid Kombinationstherapie gegenüber einer sequenziellen Monotherapie nicht verbessert [3]. Sofern das Erreichen einer Tumorstabilisierung im Vordergrund steht, ist die sequenzielle Monotherapie ein sinnvolles und weniger nebenwirkungsreiches Vorgehen. Da unter der Kombinationstherapie eine Erhöhung der Toxizität zu beobachten ist, sollte diese immer unter individueller Berücksichtigung des Alters bzw. Allgemeinzustands des Patienten/der Patientin und dessen/deren Begleiterkrankungen erfolgen. Bei Patient:innen mit undifferenzierten pleomorphen Sarkomen legt eine Subgruppen-Analyse unabhängig von der Ausdehnung der Metastasierung ein Überlebensvorteil durch die Kombination nahe.

Leiomyosarkome zählen nicht zu den Ifosfamid sensitiven Subtypen. In einer retrospektiven Analyse konnte mit einer Kombination aus Doxorubicin und Dacarbazin ein besseres progressionsfreies Überleben gegenüber einer Kombinationstherapie aus Doxorubicin und Ifosfamid gezeigt werden [4]. Kürzlich wurde bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Leiomyosarkomen in einer Phase 3 Studie ein deutlicher Vorteil mit einer Kombination aus Doxorubicin und Trabectedin gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Trabectedin gegenüber einer Doxorubicin Monotherapie in der Erstlinie gezeigt, sodass diese Kombination in Zukunft beim metastasiertem oder nicht resezierbarem Leiomyosarkom eingesetzt werden kann. Die randomisierte LMS04 Studie der French Sarcoma Group zeigte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (33 vs. 24 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (12 vs. 6 Monate) im Vergleich zur alleinigen Doxorubicin-Therapie [5]. Das mögliche Patient:innenkollektiv sollte aufgrund der erhöhten Toxizität sorgfältig

Zur Person



Dr.ⁱⁿ Sonja Hasenschwandtner
Abteilung Hämatologie-Onkologie
Ordensklinikum Linz – Barmherzige Schwestern
Seilerstätte 4
4010 Linz
sonja.hasenschwandtner@ordensklinikum.at

ausgewählt werden. Ein direkter Vergleich mit der Kombination Doxorubicin und Dacarbazin existiert nicht.

Bei Liposarkomen stellen Anthrazykline und Ifosfamid wirksame Zytostatika dar. Vor allem die myxoiden Liposarkome sind chemosensitiv und mit einer höheren Remissionsrate assoziiert.

Synovialsarkome weisen eine vergleichsweise höhere Chemosensitivität auf. Zu den wirksamsten Substanzen zählt neben Doxorubicin vor allem höher dosiertes Ifosfamid. Patienten:innen mit Angiosarkomen sprechen in besonderem Maße auf Paclitaxel an.

Wahl der Folgetherapien

Bei anthrazyklinrefraktärer metastasierter Erkrankung sind mehrere Folgetherapien zugelassen.

Trabectedin ist zugelassen bei Weichteilsarkomen nach Versagen von Doxorubicin. Die Wirksamkeitsdaten basieren vorwiegend auf Patient:innen mit Leiomyo- und Liposarkome. Die Behandlung sollte bis zur Progression erfolgen [6]. Insbesondere myxoide Liposarkome weisen infolge einer Interaktion mit FUS-DDIT3 eine hohe Wirksamkeit auf Trabectedin auf (Remissionsraten bis 50 %).

Durch Eribulin konnte bei Patient:innen mit vortherapierten Liposarkomen eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Therapie mit Dacarbazin erreicht werden [7]. Eribulin wird damit für diese Subgruppe der Weichteilsarkome präferiert.

Pazopanib, ein oraler multifunktionaler Tyrosinkinase-Inhibitor wurde im Rahmen einer 2:1 randomisierten Phase 3 Studie unter Einschluss der meisten Sarkomsubgruppen (außer Liposarkomen) gegenüber einer Therapie mit Placebo verglichen [8]. Pazopanib verbesserte dabei das progressionsfreie Überleben (4,6 vs. 1,5 Monate), während das Gesamtüberleben nur einen Trend aufzeigte (11,9 vs. 10,4 Monate). Eine Vielzahl von Subgruppen wurde nur in sehr kleinen Fallzahlen innerhalb der Studie behandelt, so dass keine verlässlichen Wirkdaten daraus abzuleiten sind. Pazopanib stellt für viele Subgruppen mit Ausnahme von Liposarkomen eine Therapieoption dar.

Eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Docetaxel kann bei Patient:innen mit (uterinen) Leiomyosarkomen und undifferenzierten pleomorphen Sarkomen erwogen werden. Aufgrund der höheren Toxizität sollte diese Kombination nur nach sorgfältiger Indikationsstellung eingesetzt werden.

Im Vergleich mit anderen Tumorentitäten nimmt die Immuntherapie bei Weichteilsarkomen weiterhin einen überwiegend experimentellen Stellenwert ein. Ausnahmen sind seltene Entitäten wie z. B. das alveoläre Weichteilsarkom. Hier stellt der PD-L1 Inhibitor Atezolizumab eine zugelassene Therapieoption dar. Bei Patient:innen mit undifferenziert pleomorphen Sarkomen und Angiosarkomen kann in der Folgetherapie eine Immuntherapie (Off-Label-Use) erwogen werden.

Neue und zielgerichtete Substanzen werden auch in Zukunft spannende Therapieoptionen für die seltene Tumorentität der Weichteilsarkome bereithalten. ■

LITERATUR

- [1] Pasquali S, Pizzamiglio, Touati N et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.009
- [2] Pasquali S, Palmerini E, Quagliuolo V et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: A Sarculator-based risk stratification analysis of the ISG-ST5 1001 randomized trial. *Cancer* 2022. doi:10.1002/cncr.33895
- [3] Judson I, Verweij J, Gelderblom H et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamid for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70063-4
- [4] D'Ambrosio L, Touti N, Blay JY et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamid or doxorubicin alone as first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue. *Cancer* 2020. doi:10.1002/cncr.32795
- [5] Pautier P, Italiano A, Neumann S et al. Doxorubicin-Trabectedin with Trabectedin Maintenance in Leiomyosarcoma. *N Engl J Med* 2024; 391:789-99
- [6] Demtri GD, Mehren M, Jones RL et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: Results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2016. doi:10.1200/JCO.2015.62.4734
- [7] Schoffski, P et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: A randomised open-label multicentre phase 3 trial. *Lancet*, 2016. 387(10028): p. 1629-37.
- [8] van der Graaf, W.T. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): A randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2012. 379(9829): p. 1879-86.

▼ 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

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Breyanzi 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel; **ATC-Code:** noch nicht zugewiesen **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Breyanzi (Lisocabtagen maraleucel) ist ein gegen CD19 gerichtetes, genetisch modifiziertes, autologes, zellbasiertes Produkt, bestehend aus aufgereinigten CD8+ und CD4+ T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung, die separat mit einem replikationsunfähigen lentiviralen Vektor ex vivo transduziert wurden, und die einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Der CAR besteht aus einem von einem murinen CD19-spezifischen monoklonalen Antikörper (monoclonal antibody, mAb; FMC63) abgeleiteten variablen Einzelkettenfragment (single-chain variable fragment, scFv) als Bindedomäne, sowie aus der kostimulatorischen Endodomäne 4-1BB, der CD23-zeta (ζ)-Kette als Signaldomäne und einem nicht funktionsfähigen, trankierten epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFRt). Breyanzi enthält lebensfähige CAR+ T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung von CD8+ und CD4+ Zellkomponenten: CD8+ Zellkomponente. Jede Durchstechflasche enthält Lisocabtagen maraleucel in einer chargenspezifischen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (lebensfähige CAR+ T-Zellen) zu exprimieren. Das Arzneimittel ist in eine oder mehrere Durchstechflaschen mit einer Zelldispersion von 5,1 – 322 × 10⁶ lebensfähigen CAR+ T-Zellen (1,1 – 70 × 10⁶ lebensfähige CAR+ T-Zellen/ml) abgefüllt, die in einer kryokonservierten Lösung suspendiert sind. Jede Durchstechflasche enthält 4,6 ml der CD8+ Zellkomponente. CD4+ Zellkomponente. Jede Durchstechflasche enthält Lisocabtagen maraleucel in einer chargenspezifischen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen Anti-CD19 chimären Antigenrezeptor (lebensfähige CAR+ T-Zellen) zu exprimieren. Das Arzneimittel ist in eine oder mehrere Durchstechflaschen mit einer Zelldispersion von 5,1 – 322 × 10⁶ lebensfähigen CAR+ T-Zellen (1,1 – 70 × 10⁶ lebensfähige CAR+ T-Zellen/ml) abgefüllt, die in einer kryokonservierten Lösung suspendiert sind. Jede Durchstechflasche enthält 4,6 ml der CD4+ Zellkomponente. Um die Breyanzi-Dosis zu erreichen, kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8+ Zellkomponente und/oder der CD4+ Zellkomponente notwendig sein. Das zu dosierende Gesamtvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen können bei jeder Zellkomponente unterschiedlich sein. Die quantitativen Angaben für jede Zellkomponente des Arzneimittels sind dem dazugehörigen Infusionsfreigabe-Zertifikat (Release for Infusion Certificate, RfIC) zu entnehmen, welches im Versandbehälter innen angebracht ist. Auf Grundlage der Konzentration der kryokonservierten lebensfähigen CAR+ T-Zellen, beinhaltet das RfIC für jede Komponente das zu dosierende Gesamtvolumen, die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen und das aus jeder Durchstechflasche zu entnehmende Volumen. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 12,5 mg Natrium, 6,5 mg Kalium und 0,35 ml (7,5 % V/V) Dimethylsulfoxid pro Durchstechflasche (siehe Fachinformation, Abschnitt 4.4). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Cryosator CS10, Natriumchlorid, Natriumgluconat, Natriumacetat-Trihydrat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Humanalbumin, N-Acetyl-DL-Tryptophan, Octansäure, Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemioimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden. **INHABER DER ZULASSUNG:** Bristol-Myers Squibb Pharma EIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15, T867, Irland. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig. **STAND:** 08/2024.

Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Neue Therapieansätze beim Glioblastom

Fortschritte in Subgruppen

Das Glioblastom ist der häufigste maligne primäre Hirntumor bei Erwachsenen und durch eine schlechte Prognose charakterisiert. Trotz multimodaler Standardtherapie mittels Resektion und Radiochemotherapie beträgt das mittlere Gesamtüberleben (Overall survival) nur etwa 15 Monate. Während in den vergangenen Jahren wesentliche Erkenntnisse in der Tumorbiologie gewonnen wurden, zeigten klinische Studien häufig leider keine relevante Verbesserung des Outcomes. Dennoch konnten in klar definierten Subgruppen Fortschritte erzielt werden, was die zukünftige Bedeutung präzisionsmedizinischer und personalisierter Ansätze verdeutlicht.

Glioblastome zeigen ein diffus infiltrierendes Wachstum, sodass selbst bei bildgebend kompletter Tumorresektion ein Rezidiv nahezu unvermeidbar ist. Eine postoperative Radiochemotherapie verlängert das Gesamt- und progressionsfreie Überleben gegenüber einer alleinigen Radiotherapie, wie bereits 2005 gezeigt wurde [1]. Die kombinierte Radiochemotherapie basierend auf dem oralen Alkylans Temozolomid stellt damit nach wie vor die Standardtherapie im Glioblastom dar. Im Rezidiv kann einerseits eine erneute Resektion oder Strahlentherapie erwogen werden, andererseits eine erneute Chemotherapie mittels Lomustin (CCNU) [2]. Eine antiangiogenetische Therapie mit dem anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab konnte in Studien das progressionsfreie Überleben verlängern, nicht aber das Gesamtüberleben [3, 4]. Sogenannte radiologische „Pseudoresponses“ durch eine Verringerung des tumorassoziierten Ödems sind hier jedoch sehr häufig, und insgesamt ist daher nur von einer sehr begrenzten antitumoralen Wirkung von Bevacizumab auszugehen. Dennoch wird dieser Antikörper häufig zur Symptomkontrolle eingesetzt und kann dazu beitragen, eine laufende antiödematöse Therapie mit dem häufig verwendeten hochpotenten Steroid Dexamethason zu reduzieren bzw. ganz abzusetzen und dadurch Nebenwirkungen zu minimieren sowie die Lebensqualität zu verbessern.

Zur Person



© privat

Assoc. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Anna Sophie Berghoff

Leiterin Translational Research Unit
Klinische Abteilung für Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
anna.berghoff@meduniwien.ac.at

Zur Person



© Dr. Georg Lejczynski

Dr. med. univ. Dr. scient. med. Maximilian Mair

Arzt in Ausbildung
Klinische Abteilung für Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
maximilian.mair@meduniwien.ac.at

Fortschritte in Molekularpathologie und Tumorklassifizierung

In den letzten Jahren hat der Stellenwert einer eingehenden molekularpathologischen Diagnosestellung deutlich zugenommen. Bereits 2006 wurde gezeigt, dass die Methylierung des O6-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)-Gens sowohl prognostischen Wert hat als auch das Ansprechen auf alkylierende Chemotherapie mit Temozolomid beeinflussen kann [5]. Wenige Jahre später wurde ein prognostischer und prädiktiver Wert des Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-Gens in Gliomen beobachtet, welcher mittlerweile Eingang in die Tumorklassifikation gefunden hat [6, 7]. Während ehemals rein histologische Merkmale (Nekrosen, mikrovaskuläre Proliferation) für die Diagnose eines Glioblastoms ausreichend waren, werden mittlerweile zunehmend molekulare Marker berücksichtigt. Daraus folgt, dass Gliome, die vor der WHO-Klassifikation von 2021 als Glioblastom bezeichnet wurden, die aktuellen Kriterien nicht zwingend erfüllen müssen. Die durch eine bessere

Prognose gekennzeichneten IDH-mutierten Gliome (Astrozytome, Oligodendrogliome) werden beispielsweise nun klar von IDH-Wildtyp-Gliomen, darunter das Glioblastom, abgegrenzt. Umgekehrt können auch histologisch niedriggradige Tumoren (ohne Nekrosen oder Gefäßproliferate) bei Vorliegen bestimmter molekularer Veränderungen als Glioblastom klassifiziert werden.

Die aktuelle Tumorklassifikation hat neben einer treffsichereren prognostischen Relevanz auch therapeutische Bedeutung, nachdem für andere Gliom-Subtypen Therapiemöglichkeiten bestehen. Bei Astrozytomen und Oligodendrogliomen steht mit Vorasidenib ein zielgerichteter IDH-Inhibitor zur Verfügung. Während die Zulassung durch die FDA bereits 2024 erfolgt ist, ist jene durch die EMA noch ausständig [8]. Eine weitere Subgruppe von IDH-Wildtyp-Gliomen stellen diffuse Mittelliniengliome dar, welche definitionsgemäß eine H3 K27M-Mutation zeigen. Vorangegangene Studien haben hier vielversprechende Signale für eine Wirksamkeit des D2-Dopaminrezeptor-

Antagonisten und CIP-Agonisten Dordavipron (ONC-201) gezeigt [9]. Die entsprechende Phase 3-Studie „ACTION“ läuft aktuell in mehreren Ländern, unter anderem in Österreich an der MedUni Wien.

Zielgerichtete Therapien basierend auf genetischen Veränderungen

Im Glioblastom werden in der molekularen Diagnostik zunehmend auch erweiterte Next-Generation-Sequencing (NGS)-Panels durchgeführt. Dadurch können molekulare Veränderungen detektiert werden, die mit zielgerichteten Therapien angreifbar sind [10]. Ein Beispiel hierfür stellen BRAF-Mutationen (allen voran BRAF V600E) dar, die auch in anderen extrakraniellen Tumorentitäten vorkommen und durch kombinierte BRAF/MEK-Inhibition (z. B. Dabrafenib + Trametinib) therapeutisch genutzt werden können. In einer Studie, in welcher sowohl niedriggradige als auch höhergradige rezidierte Gliome (inkl. Glioblastom) eingeschlossen wurden, wurde ein Therapieansprechen in etwa einem Drittel der Studienpopulation beobachtet [11]. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass BRAF-Mutationen nur in 1-2% aller Glioblastome vorkommen. Ähnlich selten sind NTRK-Fusionen, bei denen im Rezidiv ein Therapieversuch mit NTRK-Inhibitoren (z. B. Larotrectinib, Entrectinib) erwogen werden kann [12]. Auch FGFR-Mutationen oder -Fusionen kommen in einem niedrigen Prozentsatz vor und können einem Therapieversuch mit entsprechenden Inhibitoren (z. B. Erdafitinib, Pemigatinib) zugänglich sein. Zu beachten ist jedoch, dass nur für NTRK-Inhibitoren eine tumoragnostische Zulassung vorliegt und die Datenlage insgesamt begrenzt ist, sodass diese Ansätze nur im Rezidiv bzw. bei Ausschöpfung etablierter Therapie-maßnahmen sinnvoll sind.

Viel häufiger sind in Glioblastomen EGFR-Amplifikationen (ca. 50%), und auch Varianten von EGFR mit Deletion bestimmter Exone (sog. EGFRvIII) kommen in 25% der Fälle vor. Theoretisch stellen somit auch diese EGFR-Alterationen ein mögliches Therapieziel dar. Jedoch haben entsprechende Tyrosinkinaseinhibitoren oder monoklonale Antikörper (z. B. Erlotinib oder Cetuximab) in klinischen Studien keine Verbesserung des Outcomes gezeigt [13, 14]. Auch ein EGFR-/EGFRvIII-gezieltes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Depatuzumab mafodotin) wurde in Studien untersucht, zeigte nach vielversprechenden Daten aus frühen Studien aber keinen

therapeutischen Nutzen in Phase 3-Studien [15, 16]. Dies könnte auch mit dem Verlust der subklonalen EGFRvIII-Alteration zusammenhängen, der durch den therapiebedingten Selektionsdruck auftreten kann.

Daher werden auch personalisierte Ansätze, etwa durch „ex vivo“ Testung von Wirkstoffen, untersucht. Auch in Österreich wird diese Strategie im Rahmen einer multizentrischen Phase 2-Studie überprüft, an der neben Wien auch weitere Institutionen in Graz, Linz, Innsbruck und St. Pölten beteiligt sind [20]. Bei Erstdiagnose des Glioblastoms wird nach der Tumorresektion ein Teil des entfernten Tumors in vitro kultiviert und in der Interventionsgruppe mit 28 verschiedenen, in anderen Krebserkrankungen zugelassenen Wirkstoffen behandelt. Die Ergebnisse dieses „Drug Screenings“ werden in einem molekularen Tumorboard diskutiert und eine personalisierte Therapieempfehlung formuliert, der sich der/die Patient/-in im Rahmen eines individuellen Heilversuchs nach Abschluss der konkomitanten Radiochemotherapie anschließen kann. Diese sogenannte ATTRACT-Studie wird durch eine hochdotierte Förderung im Rahmen einer Klinischen Forschungsgruppe von der Ludwig-Boltzmann-Gesellschaft unterstützt. Das Projekt umfasst ebenfalls ein umfassendes Programm an translationaler Forschung – mit dem Ziel, neue therapeutische „Achillesferse“ und Biomarker im Glioblastom zu identifizieren.

Immuntherapie – das Gehirn als immunprivilegiertes Organ?

In der Therapie extrakranieller solider Tumoren haben Immuntherapien mittlerweile einen festen Stellenwert. Die Immunregulation im Gehirn unterscheidet sich jedoch deutlich von anderen Organen. Dieses Paradigma des Gehirns als immunprivilegiertes Organ wird aber zunehmend infrage gestellt, sodass immuntherapeutische Ansätze grundsätzlich denkbar sind. Der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab zeigte jedoch sowohl in der Ersttherapie als auch im Rezidiv keinen Nutzen in unselektierten Kohorten [17–19]. In einem kleinen Prozentsatz (ca. 5%) wurde zwar ein langanhaltendes Ansprechen beobachtet, jedoch sind entsprechende prädiktive Marker noch unklar. Auch Vakzine, etwa basierend auf dendritischen Zellen oder mRNA, könnten einen vielversprechenden Ansatz darstellen. Randomisierte kontrollierte Studien, welche den therapeutischen

Nutzen hinreichend belegen, fehlen hier aber noch.

Zusammenfassung und Ausblick

Gliome – so auch Glioblastome – weisen eine bemerkenswerte molekulare Heterogenität auf. Folglich stellen personalisierte und präzisionsmedizinische Therapien vielversprechende Ansätze dar. Um die Wirksamkeit zu überprüfen, werden vermehrt innovative Studiendesigns verwendet – etwa die oben beschriebene ATTRACT-Studie. Zudem werden in sogenannten adaptiven „Platform Trials“ Studienteilnehmer:innen teils basierend auf dem Vorliegen molekularer Veränderungen verschiedenen Behandlungsarmen zugeteilt, wobei sich die Wahrscheinlichkeit der Zuteilung zu einem Studienarm durch das Outcome vorheriger Studienteilnehmer ändern kann. Entsprechende Studienergebnisse werden mit Spannung erwartet. ■

LITERATUR

- [1] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al (2005) Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolamide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- [2] Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al (2021) EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 18:170–186. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>
- [3] Chinot OL, Wick W, Mason W, et al (2014) Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370:709–722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308345>
- [4] Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al (2017) Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 377:1954–1963. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707358>
- [5] Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, et al (2005) MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997–1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043331>
- [6] Houillier C, Wang X, Kaloshi G, et al (2010) IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology* 75:1560–1566. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f96282>
- [7] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al (2021) The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol* 23:1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- [8] Mellinghoff IK, Van Den Bent MJ, Blumenthal DT, et al (2023) Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 389:589–601. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304194>
- [9] Arrillaga-Romany I, Gardner SL, Oda Y, et al (2024) ONC201 (Dordaviprone) in Recurrent H3 K27M-Mutant Diffuse Midline Glioma. *J Clin Oncol* 42:1542–1552. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01134>
- [10] Van Den Bent MJ, Franceschi E, Touat M, et al (2025) Updated EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection – Update 1. *Neuro-Oncol* 27:331–337. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae213>

[11] Wen PY, Stein A, van den Bent M, et al (2022) Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol* 23:53–64. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00578-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00578-7)

[12] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al (2018) Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 378:731–739. <https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa1714448>

[13] Raizer JJ, Abrey LE, Lassman AB, et al (2010) A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postirradiation therapy. *Neuro-Oncol* 12:95–103. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop015>

[14] Neyns B, Sadones J, Joosens E, et al (2009) Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma. *Ann*

Oncol 20:1596–1603. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp032>

[15] Van Den Bent M, Eoli M, Sepulveda JM, et al (2020) INTELLANCE 2/EORTC 1410 randomized phase II study of Depatux-M alone and with temozolomide vs temozolomide or lomustine in recurrent EGFR amplified glioblastoma. *Neuro-Oncol* 22:684–693. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz222>

[16] Lassman AB, Pugh SL, Wang TJC, et al (2022) Depatuxizumab mafodotin in EGFR-amplified newly diagnosed glioblastoma: a phase III randomized clinical trial. *Neuro-Oncol* 25:339–350. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac173>

[17] Lim M, Weller M, Idbah A, et al (2022) Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. *Neuro-Oncol* 24:1935–1949. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac116>

[18] Omuro A, Brandes AA, Carpentier AF, et al (2023) Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial. *Neuro-Oncol* 25:123–134. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac099>

[19] Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, et al (2020) Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma. *JAMA Oncol* 6:1003. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1024>

[20] Berghoff AS, Mair MJ, Spiró Z, et al (2025) Personalized targeted glioblastoma therapies by ex vivo drug screening: study protocol of the Advanced brain Tumor TheRApy Clinical Trial (ATTRACT). *Neuro-Oncol Adv* vdafo56. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdaf056>

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Xospata 40 mg Filmtabletten

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jede Filmtablette enthält 40 mg Giliteinitinib (als Fumarat). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettkern: Mannitol (Ph.Eur) (E421), Hydroxypropylcellulose, Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Talkum, Macrogol 8000, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **ANWENDUNGSGEBIETE:** Xospata ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der SmPC). **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, **ATC-Code:** L01EX13 **INHABER DER ZULASSUNG:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande **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 **STAND DER INFORMATION:** Juni 2021 **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.“

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, DI Alexander Barta; **Leitung Journale und Redaktionen:** Mag. Birgit Schmidle-Loss; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Lucas Wertheimer; **Produktion und Layout:** K&M Satz und Repro, www.km-satz.de; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Renata Auth. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2025; **Erscheinungsweise:** 4x 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 Pb.b.; **ISSN Print:** 1613-3803: Band 22, Heft 01/2025; **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:** © 2025 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 7-8/2025.

Produktsicherheit: Bei Fragen zur Produktsicherheit wenden Sie sich bitte an ProductSafety@springernature.com

Offenlegung gem. § 25 Abs. 1 bis 3 Mediengesetz

Unternehmensgegenstand: Verlag von wissenschaftlichen Büchern und Zeitschriften. An der Springer-Verlag GmbH ist beteiligt: Springer Austria Holding GmbH, Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Austria, zu 100 % **Geschäftsführer:** Joachim Krieger, DI Alexander Barta, Juliane Ritt, Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Austria.

Inhaber- und Beteiligungsverhältnisse Springer-Verlag GmbH

Die Springer Austria Holding GmbH ist Alleingeschäftlerin der Springer-Verlag GmbH, die ihrerseits eine Gesellschaft ist, die im Alleineigentum der Springer Nature Finance B.V. steht. Deren alleinige Gesellschafterin ist die Springer Nature International GmbH, die ihrerseits im Alleineigentum der Springer Nature Three GmbH steht. Alleinige Gesellschafterin der Springer Nature Three GmbH ist die Springer Nature Deutschland GmbH, die ihrerseits im Alleineigentum der Springer Nature Two GmbH steht. Alleinige Gesellschafterin der Springer Nature Two GmbH ist die Springer Nature One GmbH. Die Gesellschafter der Springer Nature One GmbH sind die Springer Nature AG & Co. KGaA (99,716 %), eine an der Frankfurter Börse gelistete Gesellschaft sowie die Springer Nature One GmbH (0,284 %). Die Aktionäre der Springer Nature AG & Co. KGaA sind die GvH Vermögensverwaltungsgesellschaft XXXIII mbH (50,6 %), die Springer Science + Business Media Galileo Participation S.á.r.l. (36 %) neben frei handelbaren Aktien im Streubesitz (13,4 %).

Therapie- und Unterstützungsoptionen bei maligner intestinaler Obstruktion

Sicht der Palliativmedizinerin

Die maligne intestinale Obstruktion (MIO) wird definiert als mechanisch oder funktionell bedingte, teilweise oder vollständige Obstruktion des Dün- oder Dickdarms. Die MIO stellt eine relativ häufige Komplikation fortgeschrittener Tumorerkrankungen dar, insbesondere bei Patient:innen mit primär abdominalen oder abdominal metastasierten Karzinomen (Prävalenz: 5–43%). Die höchste Prävalenz (20–50%) weisen Patient:innen mit Ovarialkarzinomen auf, gefolgt von Patient:innen mit kolorektalen Tumoren (10–28%). Mit 61% ist eine MIO am häufigsten im Bereich des Dünndarms lokalisiert. In 33% der Fälle liegt eine Obstruktion des Dickdarms vor, in 20% der Fälle eine simultane Affektion von Dün- und Dickdarm. Dünndarmverschlüsse gehen meist auf eine Peritonealkarzinose zurück, Dickdarmverschlüsse sind häufiger durch eine unilokuläre Obstruktion bedingt.

Ursachen

Als mechanische Ursachen können unter anderem ein intraluminaler Darmverschluss durch Tumorwachstum, eine tumorbedingte Darmkompression von außen, ein intramuraler Verschluss durch Darmwandinfiltration oder eine Strahlenfibrose in Frage kommen. Funktionelle Obstruktionen mit Motilitätsstörung sind häufig Folge einer Tumorf infiltration des Mesenteriums, des Plexus coeliacus oder des Darmwandplexus. Die Nebenwirkungen von Medikamenten, die zur Symptomlinderung bei fortgeschrittener Tumorerkrankung regelmäßig Einsatz finden (z. B.: Anticholinergika, Opioide, Antidepressiva, Neuroleptika) können eine Obstruktion noch aggravieren.

Symptome

Die oft sehr ausgeprägte Symptomlast kann bei den betroffenen Patient:innen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen. Das Spektrum der mit MIO einhergehenden Symptome ist vielfältig und entwickelt sich zumeist langsam über Tage bis Wochen. Zu den we-

sentlichen Symptomen zählen intermittierende oder kontinuierliche Übelkeit und Erbrechen bis hin zur Miserere und krampfartige abdominale Schmerzen.

Bei einem kompletten Darmverschluss wird kein oder nur sehr wenig Stuhl abgesetzt, bei einem inkompletten Verschluss kann es wiederkehrend zu Stuhl- und Windabgängen kommen. Von sogenannten „Überlaufstühlen“ spricht man, wenn sich der Stuhl oberhalb der Engstelle durch eine bakterielle Überwucherung verflüssigt und die Patient:innen trotz MIO an Diarrhoe zu leiden scheinen.

Die komplexe Schmerzsymptomatik bei MIO ist multifaktoriell bedingt. Die oft im Vordergrund stehende kolikartige Komponente ist Folge der kompensatorisch erhöhten Darmmotilität. Verstärkt wird dieser Schmerz durch einen entzündlich bedingten Dauerschmerz als Folge der Darmwandschädigung im Bereich des Darmverschlusses und durch einen Nervenplexus infiltrierendes Tumorstadium.

Management der MIO

Das Management bei Vorliegen einer MIO ist komplex und sollte möglichst multidisziplinär erfolgen.

Operative und interventionelle Maßnahmen

Im palliativen Setting treten operative Maßnahmen aufgrund des häufig bereits reduzierten Allgemeinzustandes, der kurzen Lebenserwartung und des erhöhten

Risikos perioperativer Komplikationen in den Hintergrund. Dennoch sollten die Möglichkeiten operativer Maßnahmen (z. B. Resektion der Obstruktion mit Wiederherstellung der Kontinuität, Anlage eines Bypasses mit Umgehungsanastomose oder Anlage eines Enterostomas) genau geprüft werden. Ziele sind die Verbesserung von Lebensqualität und Symptomkontrolle und die Wiederaufnahme der Nahrungszufuhr. Lebensverlängerung spielt eine untergeordnete Rolle. Alter, Ernährungs- und Funktionsstatus, prognostische Faktoren wie Tumorausdehnung, Anzahl der Obstruktionen, Aszites, Peritonealkarzinose und Komorbiditäten sollten neben Voroperationen und vorangegangenen Chemo- und Strahlentherapien in der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden.

Zu den gängigen palliativmedizinischen Interventionsmöglichkeiten bei inoperablem Darmverschluss zählt das Legen einer Nasogastralsonde. Diese kann zu einer raschen Symptomlinderung beitragen, wird aber von vielen Patient:innen als unangenehm empfunden und daher häufig nicht längerfristig toleriert. Wenn möglich sollte stattdessen zeitnah die Anlage einer Perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) als entlastende Ablaufsonde erfolgen. Übelkeit und Erbrechen können dadurch dauerhaft gut gelindert werden, gleichzeitig ist Trinken und die orale Aufnahme von kleinen Mengen Weichkost im Regelfall möglich.

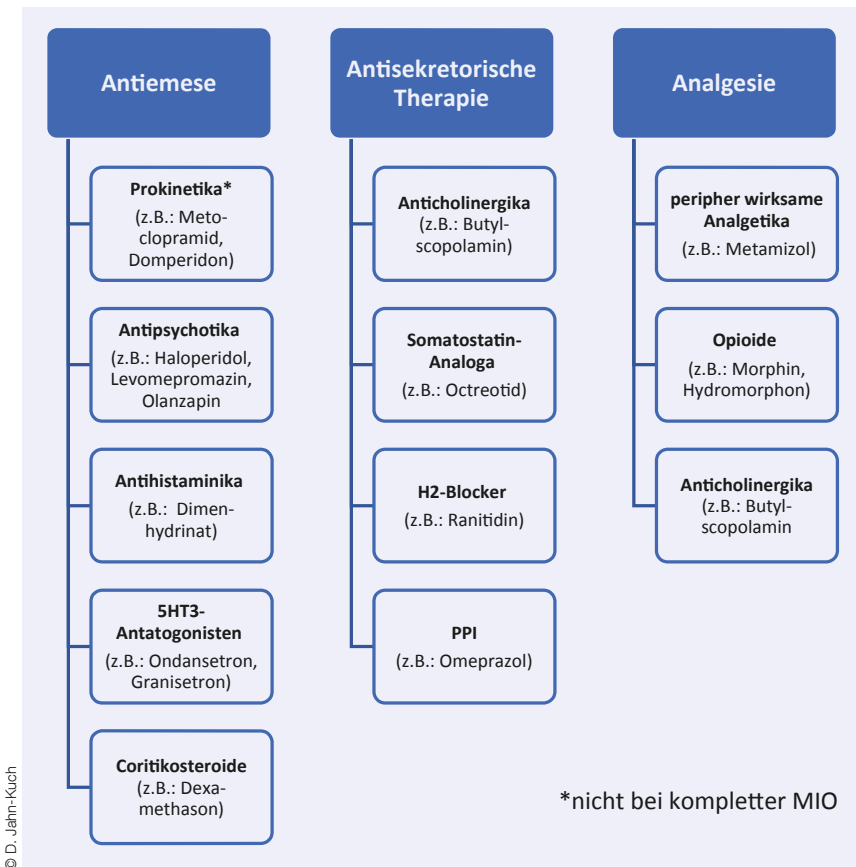
Bei einer isolierten Obstruktion des Magenausgangs/Duodenalbereichs oder des Kolons kann zur Wiederherstellung

Zur Person



Dr.ⁱⁿ Daniela Jahn-Kuch, MSc

FA für Innere Medizin
Spezialisierung in Palliativmedizin
Universitäre Palliativmedizinische Einrichtung (UPE)
LKH-Universitätsklinikum Graz
Auenbruggerplatz 20
8036 Graz Austria
daniela.jahn-kuch@uniklinikum.kages.at



© D. Jahn-Kuch

Abb. Medikamentöse Therapie bei MIO

der Passage die Anlage eines selbstexpandierenden Metallstents (SEMS) in Betracht gezogen werden.

Medikamentöse Symptomkontrolle

Das medikamentöse Management der MIO zielt auf die Linderung von Übelkeit, Erbrechen Schmerzen und auf die Reduktion der intestinalen Sekretion ab. Medikamente sollten bei dauerhaftem Erbrechen, liegender Nasogastral- oder Entlastungssonde parenteral (i.v., s.c.), s.l. oder transdermal verabreicht werden.

Reduktion von Übelkeit und Erbrechen und GI-Sekretion

Der Einsatz von Prokinetika zur Antiemese ist nur bei Vorliegen einer inkompletten MIO bzw. bei Anstreben einer Wiederherstellung der Passage empfohlen. Bei komplettem Darmverschluss sollten Antipsychotika, Antihistaminika oder 5HT3-Antagonisten zum Einsatz kommen. Eine Reduktion der gastrointestinalen Sekretion kann durch den Einsatz von Anticholinergika, H2-Blockern oder Protonenpumpen-Hemmern erzielt werden. Somatostatin-Analoga hemmen Sekretion

und Peristaltik und verbessern dadurch Übelkeit, Erbrechen und Koliken. Glukokortikoiden wird eine zentrale antiemetische Wirkung zugeschrieben, sie können versuchsweise aber auch zur Passagewiederherstellung eingesetzt werden.

Schmerztherapie bei MIO

Die Schmerztherapie richtet sich grundsätzlich nach dem WHO-Stufenschema, d.h. auch Opiode haben trotz ihrer darm-paralytischen Wirkung eine Berechtigung bei MIO. Bei kolikartigen Schmerzen empfiehlt sich zusätzlich der Einsatz von Anticholinergika, ggf. in Kombination mit Metamizol, das als peripher wirksames Analgetikum ebenfalls spasmolytische Eigenschaften aufweist.

Flüssigkeitsgabe und parenterale Ernährung

Die parenterale Gabe von Flüssigkeit und Ernährung wird kontrovers diskutiert. Die Volumengabe hat auf die Obstruktion zwar häufig einen positiven Einfluss, kann aber auch durch Verstärkung von Ödemen (Bein-, Lungenödem, Anasarka) zur zusätzlichen Belastung für Patient:innen

werden. Als Entscheidungsgrundlage für die Einleitung einer parenteralen Ernährung sollte die noch zu erwartende Lebenszeit der Patient:innen in Betracht gezogen werden. Bei Patient:innen mit MIO, die eine erwartete Überlebenszeit von mehreren Wochen oder Monaten haben, soll die Einleitung einer parenteralen Ernährung erwogen werden. Bei Patient:innen mit einer Überlebenszeit von wenigen Wochen ist diesbezüglich Zurückhaltung geboten.

Patient:innenwünsche berücksichtigen

Egal ob ein operativer oder konservativer Behandlungspfad beschritten wird, die Entwicklung einer MIO bei fortgeschrittener Tumorerkrankung ist mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert. Bei Patient:innen, bei denen keine Interventionsmöglichkeiten mehr gegeben oder gewünscht sind, ist die Prognose zumeist auf wenige Tage oder Wochen limitiert. Daher sollte mit allen Patient:innen mit MIO zeitnah zur Diagnosestellung ein Gespräch zur vorausschauenden Versorgungsplanung geführt werden. Allen Patient:innen soll die Möglichkeit eingeräumt werden, die letzte Lebensphase an ihren Wünschen orientiert zu gestalten. In diesem Gespräch sollten daher alle Fragen zu Ist-Situation, möglichem Krankheitsverlauf, Behandlungsziel und -optionen, persönlichen Wertvorstellungen und Präferenzen in der weiteren Versorgung geklärt werden. ■

LITERATUR

Literatur bei der Verfasserin.

Infektionsprophylaxe in der Hämatologie

Im Kontext neuer immun-onkologischer Therapiemodalitäten

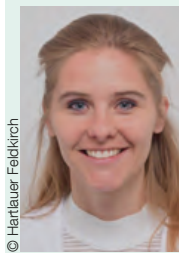
Patienten mit einer hämato-onkologischen Grunderkrankung haben aufgrund der Erkrankung selbst und der intensiven Therapien ein erhöhtes Infektionsrisiko. Insbesondere die neuen Therapieoptionen wie monoklonale Antikörper oder T-Zell-gerichtete Therapien haben einen erheblichen Einfluss auf das Immunsystem, so dass die häufigste nicht-rezidivbedingte Todesursache nach CAR-T-Therapie Infektionen sind. Unsere Patient:innen unter diesen potenten Therapien bestmöglich zu schützen, ist essentiell und das zentrale Thema dieses Artikels [1].

Therapieassoziiertes Infektionsrisiko

Die Therapie hämato-onkologischer Erkrankungen hat sich von der klassischen Chemotherapie hin zu zielgerichteten Therapien entwickelt. Bei der klassischen Chemotherapie stellt vor allem die prolongierte Neutropenie (<500/µl über mehr als 7 Tage) einen Risikofaktor für opportunistische Infektionen dar. Neue B-Zell-gerichtete Therapiekonzepte wie monoklonale Antikörper gegen CD20 oder auch bispezifische Antikörper und CAR-T-Zellen führen zu einer protrahierten B-Zell-Depletion, die über den Therapiezeitraum hinaus anhält [2].

Durch die Aktivierung der T-Zellen mit CAR-T und bispezifischen Antikörpern kommt es häufig zu einem Zytokinfreisetzungssyndrom, das den Einsatz immun-suppressiver Therapien wie Kortison und/oder Tocilizumab erforderlich macht. In dieser Situation sind die Patienten nach der Lymphodepletion mit CAR-T meist zusätzlich zytopen, so dass ein hohes Infektionsrisiko besteht [3]. Es wird im Verlauf der Blutbildungsregeneration ein biphasischer Verlauf beschrieben. Nach initialer Regeneration des Blutbildes kommt es durch die Inflammation zu einem neuerlichen Abfall [4]. Eine prolongierte Zytopenie nach CAR-T-Therapie kann mit dem Hämatotoxizitäts-Score prognostiziert werden [5]. Eine deutsche Analyse zeigte, dass 80 % der Zentren bei schwerer prolongierter Zytopenie nach Gabe von CAR-T-Zellen einen autologen „Stammzell-

Zur Person



© Hartlauer Feldkirch

DDr.ⁱⁿ Magdalena Anna Benda-Beck

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

Boost“ infundieren [6]. Auch bei bispezifischen Antikörpern wurden Zytopenien beschrieben, z. B. 70,9% Neutropenien unter Teclistamab [7].

Im Verlauf einer solchen T-Zell-aktivierenden Therapie wird eine zunehmende Vermehrung der immunregulatorischen T-Zellen mit zunehmender T-Zell-Erschöpfung beschrieben. Dieser Mechanismus führt nicht nur zu einer verminderten Wirksamkeit z. B. von bispezifischen Antikörpern, sondern auch zu einer erhöhten Infektanfälligkeit [2].

Die berichtete B-Zell-Depletion kann sowohl krankheitsbedingt, z. B. bei der CLL, als auch medikamentös verursacht oder verstärkt sein. Hervorzuheben sind hier monoklonale Antikörper wie CD20 oder CD38, aber auch gegen B-Zellen gerichtete T-Zell-Therapien [8]. So wiesen 74,5% der Patienten in der Phase 1/2-Studie unter Teclistamab eine Hypogammaglobulinämie auf [7].

Prophylaktischer Schutz vor Infektionen

Immunglobulingaben

Gerade hier zeigt die jüngste Entwicklung eine schnelle Lernkurve, so wurden in der MajesTEC 1 Studie nur 11% der Patienten Immunglobuline verabreicht [9]. Immunglobuline zeigen bereits unter monoklonalen Antikörpern und damit auch unter T-Zell-gerichteter Therapie ihre Wirksamkeit zur Reduktion des Infektionsrisikos, so dass sie inzwischen auch prophylaktisch eingesetzt werden [2, 10].

Granulozyten Stimulationsfaktoren:

Es ist bekannt, dass bei einem Risiko von >20% für eine hochgradige Neutropenie >7 Tage die prophylaktische Gabe von G-CSF empfohlen wird [11]. Auch bei protrahierter Zytopenie nach T-Zell-gerichteter Therapie wird die Gabe von G-CSF empfohlen [12].

Antimikrobielle Medikation

Eine Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe und eine antivirale Prophylaxe gegen Herpes simplex und Herpes Zoster wird u. a. nach Stammzelltransplantation, CAR-T-Therapie und bispezifischen B-Zell-Antikörpern bis zur Regeneration von CD4-Zellen >200 Zellen/l empfohlen [12, 13]. Antibiotische und antimykotische Prophylaxen werden nur bei persistierender Zytopenie unter Berücksichtigung des Risikos von Resistenzenentwicklungen und Interaktionen empfohlen. Komplementinhibitoren sind wegen der Gefahr einer Infektion mit bekapselten Bakterien gesondert zu betrachten [11]. *Tabelle 1* zeigt eine Empfehlung einiger häufiger Therapien.

Impfungen

Eine besondere Herausforderung stellen Impfungen bei hämato-onkologischen Patient:innen dar. Unzureichende Impfantworten sind sowohl für CD20-Antikörper als auch für bispezifische Antikörper gegen BCMA beschrieben [2, 14]. Die Impfeempfehlungen orientieren sich an der Art der Therapie und der Immunrekonsti-

Für fitte Patient:innen mit neu diagnostizierter
akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist^{1#}

Die erste spezifische, zielgerichtete Therapie bei FLT3-ITD-positiver AML für alle Behandlungsphasen *1-5



Verdopplung des mOS
von 15,1 auf **31,9**
Monate^{**6}



Verdreifachung der medianen
Dauer der CR von 12,4 auf
38,6 Monate^{**6}



Kontrollierbares
Sicherheits-
profil^{1,6,7}

**ERFAHREN
SIE HIER
MEHR ZU
VANFLYTA®**


VANFLYTA®
quizartinib tablets



vanflyta.eu

Abkürzungen: AML = akute myeloische Leukämie; CR = komplette Remission; FLT3 = Feline McDonough sarcoma (FMS)-like tyrosine kinase 3; HR = hazard ratio ; ITD = interne Tandemduplikation; mOS = median overall survival.

* Von der Induktion bis zur Erhaltung; ** Gegenüber intensiver Standard-Chemotherapie plus Placebo; # Gemäß der Onkopedia-Leitlinien.

mOS HR: 0.78, 95% CI 0.62–0.98, p=0.032; Median duration of complete remission was longer with quizartinib than with placebo (38.6 months, 95% CI 21.9–NE vs 12.4 months, 8.8–22.7; HR 0.62, 0.45–0.86).

Referenzen: 1. VANFLYTA® Fachinformation nach aktuellem Stand. 2. XOSPATA™ Fachinformation, 2023. 3. RYDAPT® Fachinformation, 2023. 4. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33(2):299–312. doi:10.1038/s41375-018-0357-9. 5. Aikawa T, Togashi N, Iwanaga K, et al. Quizartinib, a selective FLT3 inhibitor, maintains antileukemic activity in preclinical models of RAS-mediated midostaurin-resistant acute myeloid leukemia cells. *Oncotarget*. 2020; 11(11):943–955. doi:10.18632/oncotarget.27489. 6. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10388):1571–1583. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00464-6. 7. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandemduplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (supplementary appendix). *Lancet*. 2023;401(10388):1571–1583. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00464-6.

Die VANFLYTA® Fachkurzinformation finden Sie auf Seite 27

VANFLYTA® ist eine eingetragene Marke der Daiichi Sankyo Company, Limited.
© 2024 Daiichi Sankyo, Europe GmbH. AT/QZT/05/24/0002 | Juli 2024

 **Daiichi-Sankyo**

TABELLE 1
antimikrobielle Prophylaxe

Therapie	PJP-Prophylaxe	HSV/VZV-Prophylaxe	CMV-Monitoring	Antibiotische Prophylaxe	Antimykotische Prophylaxe	Immunglobulin-Gabe
CAR-T-Therapie	6-12 Monate nach Therapie bzw. Regeneration der CD4+ Zellen >200/µl	Dauer: bis zu 6-12 Monate nach Therapie bzw. Regeneration der CD4+ Zellen >200/µl	CMV-PCR-Überwachung wöchentlich bis zu 1 Jahr nach CAR-T	Bei <500 Neutrophile/µl bis zur Regeneration	Bei <500 Neutrophile/µl über ≥7 Tage	Bei Infektionen/ IgG <400 mg/dl (In der klinischen Praxis prophylaktisch). Beginn 0-3 Monate nach CAR-T, Dauer je nach Laborverlauf/ Infekt Anamnese (13, 12)
Bispezifische Antikörper	bis zu 6 Monate nach Therapie bzw. Regeneration der CD4+ Zellen >200/µl	Dauer: bis zu 6 Monate nach Therapie bzw. Regeneration der CD4+ Zellen >200/µl	CMV-PCR-Überwachung alle 2 Wochen	Nur in Einzelfällen: <500 Neutrophile/µl über ≥7 Tage	Nur in Einzelfällen: <500 Neutrophile/µl über ≥7 Tage	In Hinblick auf Studienlage prophylaktisch mit Therapiebeginn empfohlen. Frequenz je nach Laborverlauf/ Infekt Anamnese (2)
CD20-Antikörper (23, 11, 24)	3x/Woche, mind. 2 Monate nach Therapie bis zur Immunregeneration	individuelle Risikoabschätzung, mind. 2 Monate nach Therapie bis zur Immunregeneration	Individuelle Entscheidung	Individuelle Entscheidung	Individuelle Entscheidung	Bei wiederholten Infekten und IgG <400 mg/dl: 0.2- 0.4 g/kg alle 3-4 Wochen
CD38-Antikörper (24)	Individuelle Entscheidung	Empfohlen bis zu 3 Monate nach Therapie	Individuelle Entscheidung	Individuelle Entscheidung	Individuelle Entscheidung	Bei Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infekten: 0,4 g/kg alle 3-4 Wochen
CD52-Antikörper (25)	bis mind. 6 Monate nach Therapie	Aciclovir 400 mg 2x/Tag oder Valganciclovir bei CMV-Risiko, bis min. 2 Monaten nach Therapie/ CD4-T-Zellzahl ≥200/µl	CMV-PCR-Überwachung wöchentlich:	Nur in Einzelfällen: <500 Neutrophile/µl über ≥7 Tage	Nur in Einzelfällen: <500 Neutrophile/µl über ≥7 Tage	Individuelle Entscheidung
CD30-Antikörper (26)	Individuelle Entscheidung (Alter, Erkrankung bspw) (27)	Individuelle Entscheidung	Individuelle Entscheidung	Nur in Einzelfällen: <500 Neutrophile/µl über ≥7 Tage	Individuelle Entscheidung	Individuelle Entscheidung
C5-Antikörper	Individuelle Entscheidung	Individuelle Entscheidung	Individuelle Entscheidung	Penicillin V 250 mg 2x/Tag (Meningokokken-Prophylaxe lebenslang bzw bis Wirkeintritt der Impfung)	Individuelle Entscheidung	Individuelle Entscheidung
Hochdosis-Chemotherapie (11, 23, 24)r	Bei hohem Risiko einer Neutropenie >7 Tage (z.B. DHAP)	Aciclovir 400 mg 2x/Tag bis 3-6 Monate nach Therapie	Individuelle Entscheidung	Je nach Risikofaktoren und Neutropenie Dauer (>7 Tage)	Individuell nach Grunderkrankung (AML, ALL) und Dauer der Neutropenie	Individuelle Entscheidung nach Grunderkrankung, Begleiterkrankung, Hypogammaglobulinämie, Infektionsanamnese
Autologe Stammzelltransplantation (28)	Für 6 Monate/ bis zur Immunrestitution mit CD4-T-Zellzahl ≥200/µl	Für 6 Monate/ bis zur Immunrestitution mit CD4-T-Zellzahl ≥200/µl	Individuelle Entscheidung	Je nach Risikofaktoren und bei <500 Neutrophile/µl über ≥7 Tage	Bei <500 Neutrophile/µl über ≥7 Tage bis zur Regeneration und Symptomatik (Mukositis)	Regelmäßig bei IgG <400 mg/dl: 0,4 g/kg alle 3-4 Wochen
Allogene Stammzelltransplantation (11)	Bis 12 Monate/ Immunrestitution	bis 12 Monate/ Immunrestitution	CMV-PCR-Überwachung wöchentlich für 12 Monate. Bei Risikokonstellation prophylaktische Gabe von Leternovir. (29)	bei schwerer protrahierter Neutropenie (11)	<500 Neutrophile/µl über ≥7 Tage bis zur Regeneration (30)	Regelmäßige Gabe bei IgG <400 mg/dl: 0,4 g/kg alle 3-4 Wochen

Tabelle 1: Diese Tabelle zeigt eine mögliche Empfehlung einer antimikrobiellen Prophylaxe unter unterschiedlichen Medikationen. Zur Erstellung dieser Empfehlung wurden die Onkopedia-Leitlinie, die Leitlinien des Tumorzentrums Linz sowie auch der EBMT und der Consensus der IMWG herangezogen. (31, 30, 19, 11, 23, 25, 24, 29, 28, 32)

tution. In jedem Fall sollten Impfungen wie Pneumokokken, Influenza, COVID, Herpes Zoster, Hepatitis, Tetanus-Diphtherie-Per-tussis-Polio, RSV-Impfung entsprechend den gültigen Empfehlungen durchgeführt werden [15, 22]. Zur Beurteilung der Impfantwort können Impftiterkontrollen herangezogen werden. Darüber hinaus ist eine aktive Impfung bei Immundefizienz zu vermeiden.

Screening and Monitoring:

Zusätzlich sollte vor jeder Therapie ein Infektionsscreening (Hepatitisserologie, HIV, CMV, EBV) sowie bei Patienten unter CAR-T-Therapie und bispezifischen Antikörpern ein CMV-Monitoring mittels PCR durchgeführt werden. Die allogene Stammzelltransplantation und Alemtuzumab sind hier gesondert zu betrachten [11].

Nicht zuletzt sollten auch die Kontaktpersonen der Patienten:innen auf einen aktuellen Impfschutz hingewiesen und die Patienten:innen selbst über das Infektionsrisiko aufgeklärt werden.

Zusammenfassung

Eine optimale Infektionsprophylaxe bei hämato-onkologischen Patienten:innen, insbesondere unter modernen immunonkologischen Therapien, erfordert einen ganzheitlichen Ansatz, der B-Zelldepletion, T-Zell-Erschöpfung, Zytopenien und den Einsatz von Immunsuppressiva berücksichtigt. Die Aufklärung des Patienten, eine Kombination aus G-CSF, antimikrobieller Prophylaxe, Immunglobulinen und sorgfältig geplanten Impfstrategien ist entscheidend, um das Infektionsrisiko zu minimieren und die Behandlungsergebnisse dieser potenten Therapien zu maximieren. ■

LITERATUR

1. Cordas Dos Santos DM, Tix T, Shouval R, Gafter-Gvili A, Alberge J-B, Cliff ERS et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nat Med* 2024; 30(9):2667–78.
2. Frerichs KA, Verkley CPM, Mateos MV, Martin TG, Rodriguez C, Nooka A et al. Teclistamab impairs humoral immunity in patients with heavily pretreated myeloma: importance of immunoglobulin supplementation. *Blood Adv* 2024; 8(1):194–206.
3. Xiang Zhou, Johannes M. Waldschmidt, Hermann Einsele, MD. Bispezifische Antikörper in der Therapie hämatologischer Neoplasien und solider Tumoren; 2023 [cited 2025 Feb 23].
4. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20(6):359–71.
5. Rejeski K, Perez A, Iacoboni G, Penack O, Bücklein V, Jentsch L et al. The CAR-HEMATO-TOX risk-stratifies patients for severe infections and disease progression after CD19 CAR-T in

- R/R LBCL. *J Immunother Cancer* 2022; 10(5).
6. Penack O, Dreger P, Ajib S, Ayuk F, Baermann B-N, Bug G et al. Management of Patients Undergoing CAR-T Cell Therapy in Germany. *Oncol Res Treat* 2024; 47(3):65–75.
7. 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.
8. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol* 2019; 10:33.
9. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021; 398(10301):665–74.
10. Reynolds G, Cliff ERS, Mohyuddin GR, Popat R, Midha S, Liet Hing MN et al. Infections following bispecific antibodies in myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2023; 7(19):5898–903.
11. Onkopedia. Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jirovecii Pneumonie - Prophylaxe Inhaltsverzeichnis Zusammenfassung Grundlagen Definition und Basisinformation Risikofaktoren Antibakterielle Prophylaxe Wirksamkeit der antibakteriellen Prophylaxe Dauer der antibakteriellen Prophylaxe Arzneimittel zur antibakteriellen Prophylaxe Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe Wirksamkeit der PJP-Prophylaxe Arzneimittel zur PJP-Prophylaxe Literatur Anschriften der Verfasser Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten Weiterführende Informationen Wissensdatenbank Infektionen und Impfungen Archivierte Versionen Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jirovecii Pneumonie - Prophylaxe (Stand September 2014) Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jirovecii Pneumonie - Prophylaxe; 2021 [cited 2025 Mar 23]. Available from: URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/bakterielle-infektionen-und-pneumocystis-jirovecii-pneumonie-prophylaxe/@@guideline/html/index.html>.
12. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, Bachy E, Balduzzi A, Barba P et al. Immune effector cell-associated hematoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood* 2023; 142(10):865–77.
13. Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, Mateos M-V, Moreau P, Dimopoulos M-A et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol* 2023; 24(6):e255–e269.
14. Benda M, Mutschlechner B, Ulmer H, Grabher C, Severgnini L, Volgger A et al. Serological SARS-CoV-2 antibody response, potential predictive markers and safety of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in haematological and oncological patients. *Br J Haematol* 2021; 195(4):523–31.
15. Kröger N, Gribben J, Chabannon C, et al., editors. *he EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook* [Internet].: Chapter 36, Long-Term Follow-Up and Late Effects; 2022.
16. Österreichisches Ministerium für Gesundheit. Impfpfehlungen des Österreichischen Ministeriums für Gesundheit. Available from: URL: <https://www.impfen.at>.
17. Ständige Impfkommision. STIKO-Empfehlungen für Impfungen bei immungeschwächten Patienten, z. B. nach Stammzelltransplantation oder CAR-T-Therapie. Available from: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/STIKO/STIKO_node.html.
18. Robert Koch- Institut. Empfehlungen zur Impfung bei verschiedenen Risikogruppen, darunter immungeschwächte Patienten. Available from: URL: <https://www.rki.de>.
19. Onkopedia. Leitlinien zu Impfpfehlungen für Patienten mit Onkologischen Erkrankungen, speziell nach Stammzelltransplantation und anderen immunmodulierenden Therapien. Available from: URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/impfungen-bei-tumorpatienten>.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Empfehlungen für Impfungen bei hämatologischen Erkrankungen und Krebsbehandlungen. Available from: URL: <https://www.dgho.de>.
21. DGHO. Impfpfehlungen für Patienten, die einer Stammzelltransplantation oder CAR-T-Therapie unterzogen wurden. [www.dgho.de].
22. Leukämie- und Lymphom-Hilfe. Leitlinien zu Impfpfehlungen für Patienten nach Stammzelltransplantation und bei Krebsbehandlungen. Available from: URL: <https://www.leukaemie-hilfe.de>.
23. Onkopedia. Immundefekte, sekundär [cited 2025 Mar 24]. Available from: URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immundefekte-sekundaer/@@guideline/html/index.html>.
24. Onkopedia. Antivirale Prophylaxe: Herpes simplex Virus Typ 1, Herpes simplex Virus Typ 2, Varicella zoster Virus; 2023 [cited 2025 Mar 24]. Available from: URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antivirale-prophylaxe-herpes-simplex-virus-typ-1-herpes-simplex-virus-typ-2-varicella-zoster-virus/@@guideline/html/index.html>.
25. Onkopedia. T-Prolymphozytenleukämie; 2022. Available from: URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/t-zell-prolymphozytenleukaemie/@@guideline/html/index.html>.
26. Yi JH, Kim SJ, Kim WS. Brentuximab vedotin: clinical updates and practical guidance. *Blood Res* 2017; 52(4):243–53.
27. Scheckel C, Abeykoon JP, Childs DS, Higinis A, Hwang SR, Barreto J et al. PJP pneumonia in brentuximab vedotin recipients. *JCO* 2022; 40(16_suppl):e19533–e19533.
28. Onkopedia. Infektiöse Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation; 2025. Available from: URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/infektiiose-komplikationen-nach-hochdosistherapie-und-autologer-stammzelltransplantation/@@guideline/html/index.html>.
29. Onkopedia. Letemovir; 2019 [cited 2025 Mar 24]. Available from: URL: <https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines/letermovir-prevymis-r-cmv-infektion-prophylaxe-cmv-seropositive-patienten/@@guideline/html/index.html>.
30. Onkopedia. Antimykotische Primärprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien Inhaltsverzeichnis Änderungen gegenüber Vorversion Zusammenfassung Therapie Therapiestruktur Prolongierte Neutropenie (<500 Neutrophile/µl über ≥ 7 Tage) nach Therapie hämatologischer Neoplasien Literatur Anschriften der Verfasser Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten Weiterführende Informationen Archivierte Versionen Antimykotische Primärprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien (Stand Februar 2018) Antimykotische Prophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder nach allogener Stammzelltransplantation (Stand Juli 2015) Antimykotische Prophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder nach allogener Stammzelltransplantation (Stand August 2014) Antimykotische Prophylaxe (Vormals: Invasive Pilzinfektionen-Primärprophylaxe) (Stand: Jan 2012) Antimykotische Primärprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien. Available from: URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antimykotische-primarprophylaxe-bei-patienten-mit-haematologischen-neoplasien/@@guideline/html/index.html>.
31. EBMT. EBMT- Handbook; 2024. Available from: URL: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2024-04/978-3-031-44080-9.pdf>.
32. Tumorzentrum Linz. antimikrobielle Prophylaxen [cited 2025 Mar 28]. Available from: URL: https://www.tumorzentrum.at/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Leitlinie_antimikrobielle_Prophylaxe.pdf.

Mammakarzinom – Biomarker & Therapiestandards 2025

Frühes Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom: Selektiver Einsatz von Chemotherapie und CDK-4/6 Hemmern

Neben den etablierten Säulen Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie haben in den letzten Jahren CDK4/6- und PARP-Inhibitoren Einzug in die Behandlung des frühen hormonrezeptor-positiven (HR+)/HER2-negativen (HER2-)Mammakarzinoms gehalten. Bei der Entscheidung über den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie müssen die Risikofaktoren der Erkrankung sowie das Alter und die Begleiterkrankungen der Patienten berücksichtigt werden. Im Rahmen der Risikoklassifizierung finden neben Faktoren wie Stadium, Grading, Proliferationsmarker (Ki-67) und Patientenalter seit längerem auch genomische Tests (Oncotype DX®, Endopredict®) Anwendung [1, 2]. In den TAILORx- und RxPonder-Studien wurde in der Gruppe der Patientinnen mit „intermediärem Risiko“ bzw. 1–3 befallenen Lymphknoten und einem Score von 0–25 lediglich in der Subgruppe der prämenopausalen Patientinnen ein Benefit festgestellt [2, 3]. Dies wirft die Frage auf, welchen Anteil die Induktion einer früheren Menopause und damit ein endokriner Effekt der Chemotherapie am Nutzen der adjuvanten Chemotherapie hatte. Bei Patientinnen mit der Indikation zur primären OP ermöglicht der Einsatz einer dreiwöchigen endokrinen Therapie zwischen Biopsie und Operation zudem die Evaluierung des sogenannten ‚Ki-67 Response‘ und damit die Möglichkeit des Abschätzens der Effektivität einer endokrinen Therapie. In der ADAPT Studie konnte damit bei Patientinnen mit frühem HR+/HER2–Mammakarzinom und 0–3 positiven Lymphknoten selbst bei einem mittleren „Recurrence Score“ von 12–25 auf eine Chemotherapie verzichtet werden, wenn es nach dreiwöchiger endokriner Therapie zu einem guten Ki-67 Response gekommen war [4]. Eine adjuvante endokrine Therapie wird in allen Stadien empfohlen, bei höherem Risiko wird diese nun mit CDK4/6 Hemmern kombiniert. Die Zugabe von Abemaciclib für 2 Jahre bei Patientinnen mit Hochrisikosituation (>3 positive LK; oder 1–3 positive LK und einem Risikofaktor wie ≥ T3, einem Ki-67 ≥ 20% oder G3) wurde in der MonarchE Studie untersucht. Die Studie

fiel positiv aus, Abemaciclib führte zu einem signifikant verbesserten krankheitsfreien Überleben mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,68 (95% CI: 0,60–0,77) [5]. In der NATELEE Studie wurde eine adjuvante Therapie mit Ribociclib (400mg/d) über 3 Jahre untersucht. In diese Studie wurden auch nodal-negative Patientinnen mit geringerem Rückfallrisiko eingeschlossen. Nach einem Follow-Up von 36 Monaten führte auch Ribociclib zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (88,5% vs. 83,6%) [6]. Beide Substanzen sind mittlerweile in der adjuvanten Situation zugelassen. Daten zum potenziellen Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der neoadjuvanten Therapie des HR+/HER2-Mammakarzinoms befinden sich noch in einem frühen Stadium. Die bisherigen Analysen der KEYNOTE-756- und CHECKMATE-7FL-Studien deuten jedoch auf einen möglichen Vorteil bei Tumoren mit niedriger Östrogenrezeptor-Expression und hoher PD-L1-Expression hin [7, 8].

Fortgeschrittenes HR+/HER2-Mammakarzinom: Therapieoptionen und Biomarker in der Erst- und Zweitlinie

Die Kombination aus einem CDK 4/6 Hemmer und endokriner Therapie ist der Therapiestandard beim fortgeschrittenem HR+/HER2- Mammakarzinom. Ausschließlich bei drohendem Organversagen („viszeraler Krise“) ist laut Leitlinien immer noch eine Chemotherapie als Erstlinientherapie empfohlen [9]. Die Ergebnisse der RIGHT-Choice Studie zeigen jedoch auch in dieser Situation die Überlegenheit von Ribociclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zur Chemotherapie [10]. In der endokrinbasierten Zweitlinientherapie wurden recently zwei neue Therapieoptionen zugelassen, deren Auswahl vom Nachweis spezifischer Mutationen abhängig ist. Mutationen im *ESR1*-(*estrogen receptor 1*)-Gen entstehen als Resistenzmutation nach endokriner Therapie. Die Testung auf *ESR1*-Mutationen erfolgt damit optimalerweise zum Zeitpunkt des Progresses

und kann in der Form einer „liquid biopsy“ erfolgen. Im Falle des Nachweises einer *ESR1*-Mutation ist mit Elacestrant nun der erste zugelassene orale selektive Östrogenrezeptor-Degrader (SERD) verfügbar. In der EMERALD Studie konnte bei Patientinnen mit Nachweis einer *ESR1*-Mutation im Vergleich zu Fulvestrant ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden (HR: 0,50; 12-Monate-PFS-Rate: 26,8 vs. 8,4 Prozent). Besonders profitierte die Gruppe von Patientinnen, welche nach einer Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Hemmer und einer endokrinen Therapie ein PFS > 12 Monate aufwies, und somit noch als endokrin sensitiv galt [11].

Ebenso wurde letztes Jahr die Zulassung für Capivasertib, einen Pan-AKT-Inhibitor, erteilt. Die Zulassung ist an den Nachweis einer Mutation im *PIK3CA*-, *AKT1*- oder *PTEN*-Gen gebunden. Es handelt sich hierbei um Mutationen, die nicht erst als Resistenzmutation auftreten, sondern bereits bei Diagnosestellung bestehen. Daher kann die Testung aus dem Primärgewebe erfolgen. Im Rahmen der Capitello-291-Studie konnte für Patientinnen mit nachgewiesener Mutation in *PIK3CA*, *AKT1* oder *PTEN* eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant beobachtet werden (7,3 vs. 3,1 Monate). Als Nebenwirkungen sind vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe), aber auch Hauttoxizitäten sowie Hyperglykämien zu nennen, weshalb ein sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement erforderlich ist. Insgesamt scheint die Substanz aber besser verträglich zu sein als der PI3K-Inhibitor Alpelisib, der bei geeigneten Patientinnen mit nachgewiesener *PIK3CA*-Mutation alternativ eingesetzt werden kann. Die frühe Testung auf *PIK3CA*-Mutationen scheint zukünftig möglicherweise noch wichtiger zu werden: In der INAVO120 Studie führte die Kombination von Inovalisib, Palbociclib und Fulvestrant bei Patientinnen mit Nachweis einer *PIK3CA*-Mutation und Progress während oder kurz nach Ab-

schluss einer adjuvanten endokrinen Therapie mit einem Aromatasehemmer zu einem signifikant längeren PFS (15,0 vs. 7,3 Monate). Der Nachweis einer PIK3CA-Mutation erfolgte in 90% aller Patientinnen ctDNA basiert [12].

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) beim HER2-positiven, HER2-low und HER2-ultralow Mammakarzinom

Der Stellenwert des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats (ADC) T-DXd ist beim metastasierten HER2-positiven (HER2+) Mammakarzinom spätestens anhand der Ergebnisse der DESTINY-Breast 03-Studie gesichert. In dieser Studie wurde T-DXd mit dem bisherigen Standard T-DM1 im „Second-line Setting“ verglichen. Das mediane PFS betrug 28,8 Monate in der T-DXd-Gruppe, verglichen mit 6,8 Monaten unter T-DM1 (HR: 0,33; $p < 0.0001$). Ebenso war das Gesamtüberleben signifikant verlängert [13]. Die intrakranielle Aktivität von T-DXd war bereits aus kleineren Studien wie der TUXEDO2-Studie bekannt. In die Phase3b/4 DESTINY-Breast12 Studie wurden auch 263 Patientinnen mit ZNS-Metastasen inkludiert. Etwa 100 Patientinnen wiesen „aktive ZNS-Metastasen“ auf, wobei es sich hierbei entweder um neu diagnostizierte ZNS-Metastasen oder um nach einer Lokaltherapie progrediente ZNS-Metastasen handelte. Die intrakranielle Ansprechrate war hoch und lag je nach Subgruppe zwischen 50 und 80%. Das mediane progressionsfreie Überleben

(PFS) mit ZNS-Metastasierung betrug 17,3 Monate. Diese Daten zeigen eindrucksvoll, dass eine rein systemische Therapie auch „upfront“ bei ZNS-Metastasierung möglich ist [14,15]. Auch bei Tumoren mit geringer HER2-Expression (HER2-low oder HER2-ultralow), bei denen HER2 nicht der „Driver“ der Erkrankung, sondern vielmehr das Zielmolekül für den ADC ist, ist T-DXd hochwirksam. In der DESTINY-Breast06 Studie, in welcher T-DXd als erste zytostatische Therapie nach Ausschöpfung endokriner Therapieoptionen eingesetzt wurde, zeigte sich T-DXd einer Chemotherapie (Capecitabine oder Taxan) im Hinblick auf das PFS überlegen (13,2 Monate vs. 8,1 Monate). In der Subgruppe der Patientinnen mit einer sehr niedrigen HER2-Expression ($n = 153$), d. h. mit einer HER2-Expression von unter 10% der Tumorzellen, waren die Ergebnisse vergleichbar [16].

Triple-negatives Karzinom und ADCs – neue Optionen in Sicht?

Mit dem Trop-2-gerichteten ADC Sacituzumab-Govitecan (SG) auf Basis der Daten der ASCENT-Studie und mit T-DXd auf Basis einer Subgruppenanalyse ($n = 58$) der DESTINY-Breast04-Studie bei Patientinnen mit HR-/HER2low-Tumoren sind derzeit zwei ADCs in der Therapielandschaft des triple-negativen Mammakarzinoms vertreten [17, 18]. Im Vergleich zu anderen Subtypen des Mammakarzinoms weist das triple-negative Mammakarzi-

nom jedoch nach wie vor die ungünstigste Prognose auf, sodass neue Therapieoptionen dringlich nötig sind. Vielversprechend scheinen, ähnlich wie in der Behandlung des Urothelkarzinoms, auch hier Kombinationen eines Checkpoint-Inhibitors mit einem ADC zu sein. In der BEGONIA-Studie wurde für die Kombination aus Durvalumab und Datopotamab-Deruxtecan (Dato-DXd), in der Erstlinientherapie des metastasierten triple-negativen Mammakarzinom, eine Ansprechrate von 79% beobachtet [19]. Spannende Daten zu bispezifischen Antikörpern beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom wurden am ESMO2024 vorgestellt. Als Zielstrukturen dienten PD-L1 und VEGF, der bispezifische Antikörper wurde gemeinsam mit (nab)-Paclitaxel verabreicht. Auch in diesen, noch frühen Studien konnten Ansprechraten um die 80% erzielt werden [20, 21].

Fazit

Die Therapielandschaft des Mammakarzinoms entwickelt sich ständig weiter. Beim fortgeschrittenem HR+/HER2-Mammakarzinom werden anhand genomischer Veränderungen zunehmend zielgerichtete Therapien in Kombination mit endokriner Therapie eingesetzt. Darüber hinaus scheinen ADCs einen unaufhaltsamen Siegeszug zu verzeichnen. ■

LITERATUR

1. Dubsy, P. et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br. J. Cancer* 109, 2959–2964 (2013).
2. Kalinsky, K. et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 385, 2336–2347 (2021).
3. Sparano, J. A. et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379, 111–121 (2018).
4. Harbeck, N. et al. Abstract GS4-04: Endocrine therapy alone in patients with intermediate or high-risk luminal early breast cancer (0-3 lymph nodes), Recurrence Score <26 and Ki67 response after preoperative endocrine therapy: Primary outcome results from the WSG-ADAPT HR+/HER2- trial. *Cancer Res.* 81, GS4-04 (2021).
5. Rastogi, P. et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 42, 987–993 (2024).
6. Fasching, P. A. et al. LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. *Ann. Oncol.* 35, S1207 (2024).
7. Loi, S. et al. Neoadjuvant nivolumab and chemotherapy in early estrogen receptor-positive breast cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat. Med.* 31, 433–441 (2025).

Zur Person



Dr. med. univ. Simon Udovica
1. Medizinische Abteilung
Zentrum für Onkologie und Hämatologie
Klinik Ottakring
Montleartstraße 37
1160 Wien
Simon.Udovica@gesundheitsverbund.at

Zur Person



Priv. Doz. in OÄ Dr. in Kathrin Strasser-Weippl, MBA
1. Medizinische Abteilung
Zentrum für Onkologie und Hämatologie
Klinik Ottakring
Montleartstraße 37
1160 Wien
kathrin.strasser-weippl@gesundheitsverbund.at

8. Cardoso, F. et al. LBA21 KEYNOTE-756: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + chemotherapy (chemo), followed by adjuvant pembro or pbo + endocrine therapy (ET) for early-stage high-risk ER+/HER2- breast cancer. *Ann. Oncol.* 34, S1260–S1261 (2023).
9. Gennari, A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 32, 1475–1495 (2021).
10. Lu, Y.-S. et al. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women With Clinically Aggressive Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 42, 2812–2821 (2024).
11. Bidard, F.-C. et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J. Clin. Oncol.* 40, 3246–3256 (2022).
12. Turner, N. C. et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 391, 1584–1596 (2024).
13. Cortés, J. et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 386, 1143–1154 (2022).
14. Harbeck, N. et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat. Med.* 30, 3717–3727 (2024).
15. Bartsch, R. et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat. Med.* 28, 1840–1847 (2022).
16. Bardia, A. et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* (2024) doi:10.1056/NEJMoa2407086.
17. Bardia, A. et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 384, 1529–1541 (2021).
18. Modi, S. et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 387, (2022).
19. Schmid, P. et al. 379MO Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) + durvalumab (D) as first-line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (a/mTNBC): Updated results from BEGONIA, a phase Ib/II study. *Ann. Oncol.* 34, S337 (2023).
20. Wu, J. et al. 348MO A phase Ib/II study to assess the safety and efficacy of PM8002/BNT327 in combination with nab-paclitaxel for first-line treatment of locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Ann. Oncol.* 35, S361 (2024).
21. Ouyang, Q. et al. 347MO The safety and efficacy of ivonescimab in combination with chemotherapy as first-line (1L) treatment for triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann. Oncol.* 35, S360–S361 (2024).

Jakob Rudzki, Oberwart

CAR-T Zell Therapie

Ist jeder Patient CAR-T fit?

Im Rückblick der letzten Jahre zeichnet sich allmählich immer mehr ab, dass diese damals als Nischenmedizin angesiedelte CAR-T Therapie („Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy“) aus ihrem Schattendasein heraustritt und die Szene der Hämatologie mehr und mehr beherrscht. Anno 2025 stehen bereits 5 Produkte in aller Welt zur Verfügung, um diverse Entitäten der Hämatologischen Neoplasien vorwiegend im relapsiert-refraktären Setting (r/r NHL, Non Hodgkin Lymphome) zu bedienen.

Vergleichsstudien zeigen eindeutig auf, dass Patient:innen, die dieses Schicksal fristen, eindeutig ein sehr schlechtes „Out-

come“ aufweisen. Chemorefraktäre DLBCL Patienten in der SCHOLAR-1 Studie hatten sehr bescheidene Ansprechraten (ORR, overall response rate) zur nächsten Linie der Therapie mit nur 26% (komplette Remission [CR] 7%) und ein medianes Überleben (mOS, medianes overall survival) von lediglich 6,3 Monaten [1].

Abecma (Idecabtagen vicleucel; BMS-Celgene), Breyanzi (Lisocabtagen maraleucel, BMS-Celgene), Carvykti® (Ciltacabtagen autoleucel, J&J), Kymriah® (Tisagenlecleucel, Novartis), Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel, Kite-Gilead), Yescarta® (Axicabtagen ciloleucel, Kite-Gilead) in alphabetischer Reihenfolge er-

wähnt, versorgen r/r NHLs wie großzelliges B-Zell Lymphom, Mantelzelllymphom, adulte akute lymphoblastische Leukämie, Multiples Myelom und nicht in Europa aber auch in den USA von der FDA zugelassen die r/r CLL (Chronisch Lymphatische Leukämie) [2-22]. Wie erwähnt, sind die relapsiert-refraktären Lymphome /Leukämien im Fokus, selbst wenn es Bestrebungen gibt, diese Therapie noch weiter nach vorne zu positionieren. Hier sei die ausrekrutierte ZUMA-23 zu erwähnen, wo erstmalig der Versuch unternommen wurde, in der Erstlinie des High grade Lymphoms des LBCLs im randomisierten Ansatz gegenüber dem aktuellen Standard (SoC-standard of care: R-CHOP, DA-EPOCH) die CAR-T Zelltherapie mit Yescarta zu positionieren [21]. Mit viel Spannung werden die Ergebnisse diesbezüglich erwartet, zumal die präliminäre Studie ZUMA-12 sehr gute Ansprechraten in der 1L Therapie des LBCL demonstrierte [22].

Wer soll alles CAR-T Zell Therapie erhalten?

Betrachtet man beispielsweise die Einschlusskriterien der ZUMA-1 Zulassungs-

Zur Person



OA Dr. Jakob D. Rudzki

Leiter der Hämatologie
Abteilung für Onkologie/Hämatologie und Palliativmedizin
Klinik Oberwart
Dornburggasse 90
7400 Oberwart
jakob.rudzki@gesundheit-burgenland.at

studie von Yescarta, dann wird schnell bewusst gemacht, dass trotz aller Ausgewogenheit der Studie, dennoch Aspekte verborgen liegen, die das reale Bild des r/r LBCL nicht gänzlich widerspiegelt. So durfte damals keine überbrückende Therapie eingesetzt werden, zudem der ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status) nicht größer 1 sein. In einem Brief an den Editor schreibt Stephen D. Smith (University of Washington), Fred Hutchinson Cancer Research Center), dass jene Patient:innen, die den Kriterien nicht gerecht wurden, letztlich unter realen Bedingungen auch ein schlechteres Ansprechen aufwiesen [23]. Die meisten Patient:innen hatten auch einen ECOG 2 oder höher in ca. 15% der chemorefraktären Patient:innen, die sie in ihrer Vergleichskohorte zur ZUMA-1 herangezogen hatten. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass dieses Patientengut zwar ein niedrigeres Ansprechen ausbilden, aber nicht unbedingt mit mehr Toxizität der CAR-T Zell Therapie zu rechnen ist. Sodass er daraus schloss, dass primär die medizinische Notwendigkeit der überbrückenden Therapie („bridging therapy“), der non-FL-Transformation (non-follikuläres lymphom-) des LBCL (large B-Cell Lymphoma), ein ECOG PS von 2 und ZNS-Beteiligung wohl die meisten Ausschlusskriterien umfassen würden, aber mehr mit dem Faktum einer Hoch-Risiko-Erkrankung und nicht einem relevanten Sicherheitsrisiko für eine CAR-T Zell Therapie einhergehend [23].

In Österreich wurde aus ähnlicher Überlegung 2018 das CAR-T Netzwerk mit umfassender Agenda eingeführt. Die initialen Überlegungen galten einem strukturellen Aufbau der CAR-T Landschaft in Österreich, mit der Definition eines CAR-T Zentrums, der harmonisierten Therapie an allen CAR-T Zentren und des harmonisierten Managements der Nebenwirkungen in allen partizipierenden CAR-T Zentren, um jedem Patient:innen in Österreich den gleichen Zugang, aber auch die gleichen Sicherheitsaspekte der Versorgung zu gewährleisten [24, 25].

Die aktuelle Auswertung der Daten verweist auf einen hohen Anteil an „bridging therapy“ von ~90% (je nach Produktanwendung; Tisagenlecleucel oder Axicabtagen ciloleucel) und am Ende aber auch deutlich bessere Verträglichkeiten mit wesentlich niedrigeren hochgradigen akuten Nebenwirkungen (CRS-cytokine release syndrome; Tisa vs. Axi 0% vs. 5%, ICANS -immune effector associated neurological toxicity syndrome 3% vs. 15%;

unpublished data - in submission, J. Rudzki et al.). Auf diese Weise zeigt sich das analoge Bild, dass selbst bei ausgewähltem Patient:innengut (Österreichischer Selektions-Algorithmus) dennoch durch den strukturierten Einsatz von Bridging-Konzepten bereits damals die Überlegungen angestrebt wurden, die Stabilität der Erkrankung vor Einleitung einer CAR-T Zelltherapie in den Vordergrund zu setzen. Dieses Konzept hat sich bewährt, wenn man bedenkt, dass die Patient:innen sicher durch die Therapie gebracht werden konnten, mit einer therapieassoziierten Mortalität von 0% unabhängig vom Produkt. (unpublished data - in submission, J. Rudzki et al.)

Grundsätzlich geht diese Überlegung mit den neusten Erkenntnissen der CAR-T Therapie einher, die darauf verweisen, dass unter optimaler Stabilisierung der Erkrankung und wenn möglich Elimination des inflammatorischen Hintergrunds optimale Voraussetzungen für ein anhaltendes Ansprechen gegeben sind.

Während des ASH 2023 wurde in diesem Kontext die Evaluation des TME (Tumor Micro Environment) im Beitrag #224 vom MD Andersen Cancer Center diskutiert. Unter Anwendung einer neuen Methode der Erfassung von Inflammation als Biomarker (Inflamix) wurde dessen Einfluss auf die in vivo Kinetik des CAR-T Produkts analysiert und dessen Einfluss auf die Ansprechrate diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Resolution einer Inflammation zum Zeitpunkt der Apherese bis zur CAR-T Infusion, das Ansprechen der CAR-T Therapie nachhaltig positiv beeinflusst, in der Erklärung der immunsuppressiven Wirkung der Entzündung aus das TME. (Sandeep Raj, MD Andersen; ASH2023, #abs224)

Einen weiteren Aspekt, der sich mit der Prädiktion des Ansprechens hier aber im Setting der 2L Therapie des LBCL auseinandersetzte, war die Präsentation vom Abstract #225/ ASH2023, der die Daten der Transform Studie Lisocabtagen- maraleucel - Breyanzi® in Bezug auf die ctDNA (zirkulierende Tumor-DNA) als Surrogatmarker für tumor burden und Ansprechen diskutierte. Die Arbeitsgruppe um A.A. Alizadeh von der Stanford University konnte darauf verweisen, dass eine rapide Reduktion bereits am Tag 15 nach CAR-T Therapie und eine anhaltende Negativität für diese ctDNA am Tag 30 post CAR-T mit anhaltendem Ansprechen korreliert. Die Auswertung des entsprechenden SOC-Arms der 2L dieser Studie (HDCTx und ASCT) war zum

damaligen Zeitpunkt noch nicht verfügbar. (Ash A. Alizadeh Stanford University; ASH2023, #abs225)

Ist Alter ein wichtiger Parameter in der Abwägung der CAR-T Tauglichkeit/Eignung?

Ein weiterer wichtiger Faktor, der die Verfügbarkeit oder die Eignung für eine CAR-T Zelltherapie in den Fokus rücken lässt, ist das Alter.

Während des EHA2024 wurde aus dem DESCART Register berichtet, dass die ältere Population < 75 und > 75 Jahren in Bezug auf die CAR-T Therapie unterschiedliche Ergebnisse lieferte. Blandine Guffroy konnte zeigen, dass lediglich die NRM (non-relapsed mortality) in $\geq 75y$ mit 19.5% bei nahezu deckungsgleichen Kurven in PFS und OS schlechter ausfiel als bei der Gruppe der jüngeren Patient:innen (< 75y) mit 8.1% ($p < 0,0001$). Somit zeigt sich hier ein anderes Bild als bisher bekannt (L. Fitzgerald et., University of Utah, ASH2020), denn die franz. Gruppe verweist im Gegensatz zu den Amerikanern (im Jahre 2020) darauf, dass bei den Sicherheitsdaten die Fälle der höhergradigen CRS > Grad 3 gleich und bei den ICANS > Grad 3 überraschenderweise bei den < 75y höher ausfielen (12.4% vs. 9.8% bei den $\geq 75y$), wobei eine Dysbalance der eingeschlossenen Patient:innenzahlen zwischen beiden Gruppen zu berücksichtigen bleibt (< 75y: n = 1390; $\geq 75y$: n = 123). Zudem konnten sie zeigen, dass die NRM-Rate bei den älteren Patient:innen primär durch Infektionen verursacht wurde. Aber auch final wird dieser Effekt als nicht beeinflussend auf die OS-Rate angesehen, wobei die Autoren des Abstracts auch konkludieren, dass die Anzahl der Patient:innen der älteren Kohorte wohl zu gering war. (B.Guffroy, EHA2024; #absS241).

Wenn es um die Identifikation des idealen Patient:innen für CAR-T Therapie geht, wird es nicht ausreichen, sich mit den Patient:innenspezifischen Faktoren alleine zu beschäftigen. Die Summe an Co-Morbiditäten zu berücksichtigen, ist sicherlich hilfreich gemeinsam in Bedachtnahme des Alters und der Art sowie der Summe an Vortherapien aber auch die Konstellation therapierefraktäre oder relapsierte Erkrankung und „Tumor Burden“ (Lymphommasse) aber auch dynamische Parameter (hohes Ferritin, hohes LDH) und reversible Parameter wie CRP als Surrogatmarker einer möglichen Hintergrundaktivität im Sinne einer Inflammation des Tumormi-

cro-Environment gehören unabdingbar zur Abschätzung dazu.

Ein gewichtiger Aspekt in diesem Zusammenhang ist aber die frühzeitige und adäquate Zuweisung des Patienten an das CAR-T-Zentrum, um Verzögerungen vorzubeugen. Ebenso wichtig und unerlässlich sind Aspekte wie ausreichende Aufklärung des Patienten und der direkt versorgenden Personen (Caregivers) und Risikofaktoren für die möglicherweise auftretenden akuten aber auch chronischen Nebenwirkungen: eine Einschätzung „case by case“ – Patienten-individuell ist der einzig probate Weg, auf diese Weise Risikofaktoren ein- und abschätzen zu können. Wieviel Kno-

chenmarksreserve hat der vor allem ältere Patient, gibt es bereits Ansätze eines MDS oder wie sieht es mit der Infektneigung aus (Infektionen machen den Löwenanteil der NRM – non relapsed mortality) aus. Sind bei funktioneller B-Zell Aplasie mit sekundärer Hypogammglobulinämie Immunglobulin-Substitutionen notwendig oder gar schon am Laufen?

Zusammenfassend lässt sich der ideale CAR-T Patient zukünftig in Analogie zum vielfach eingesetzten Selektions-Algorithmus am besten wohl so umschreiben, indem „case by case“ diese diskutierten Aspekte vollumfänglich berücksichtigt werden und zugleich eine zeitnahe Zuwei-

sung zur Zellapherese erfolgt. Auf diese Weise gelingt es zukünftig nicht aufgrund von Einzelaspekten, sondern in Gesamtschau aller vorliegender Patient:innen-assoziiierter Aspekte, die richtige Entscheidung für und hoffentlich selten gegen eine CAR-T Therapie zu treffen, um so dem einen oder anderen Patient:innen die Möglichkeit auf Heilung einzuräumen.

Die zentrale Frage, die sich ein behandelnder Hämatologe stellt in diesem speziellen Kontext, umfasst im Konkreten wie definiere ich die CART-Eignung eines Patienten analog zu den Überlegungen, wann sich ein Patient für eine autologe Stammzelltransplantation eignet.

TABELLE 1
CAR-T Eignung – Aspekte/ Empfehlungen, die es zu berücksichtigen gilt (adaptiert P.J. Hayden et al.) [33]

Table 1. Pat.- Kriterien für die Einschätzung der Eignung für eine CAR-T Therapie		
CAR-T Eignungskriterien	EBMT/EHA Empfehlung	Kommentar
Limitation durch Alter	Kein Alterslimit	Diese Entscheidung ist im Kontext der biolog. Fitness des Pat. zu treffen und unter Bedacht, ob denn eine Zellsammlung überhaupt möglich ist (Liegt eine ausreichende KM-Reserve vor?)
Performance score	ECOG <2, Karnofsky > 60 % oder Lansky >60 %	Ein ECOG > 1, wenn außerhalb von Studien durchgeführt, stets mit red. OS und PFS korrelierend.
Lebenserwartung	> 6-8 Wochen	Sollte gewissenhaft evaluiert werden, unter Berücksichtigung des Risikos und des zu erwartenden/ resultierenden Benefits
Hohe Tumor Masse (high Tumor Burden)	Risiko/ Benefit Ermessen ist unabdingbar	Eine ausgeprägte Tumormasse ist stets mit reduzierter Lebenserwartung assoziiert, Risk/Benefit ist zu unbedingt zu evaluieren.
Früherer Malignome	Non-Melanoma Hauttumore und CIS (Carcinoma in situ) und keine therapiebedürftigen Malignome sind voraussetzend.	Abwägung Risiko/ Benefit sehr gewissenhaft – idealerweise keine weiteren therapiebedürftigen Malignome.
Zuvor allogene Stammzelltransplantation	Keine Kontraindikation	Keine KI, wenn ohne IS, aber stets ein gewisses Risiko für mögliche CAR-Tasso. Nebenwirkungen.
Zielgerichtete Therapien im Vorfeld (CAR-T, bsAB etc.)	Keine Kontraindikation, jedoch im Relaps Empfehlung der Testung auf Resistenzmechanismen (Antigen-neg. Escape)	Reduzierte CD19- Expression kann den Effekt einer aCD19 gerichteten Therapie (CAR-Tnach BiTE in ALL) reduzieren, ist aber nicht gesichert. Eine 2nd Infusion von aCD19 CAR-T kann sinnvoll sein und in einem Teil der Pat. Ansprechen hervorrufen. In MM Pat ist eine erneute Therapie / Retreatment/ mit anti-BCMA CAR-Tmöglich.
Immunsuppressive Therapie (aus welchem Grund auch immer)	Relative Kontraindikation	Jegliche Form der IS-Behandlung kann die Effektivität der CAR Therapie nachhaltig beeinflussen. Topische, inhalative oder intranasale Kortikosteroide sind grundsätzl. kein Problem.
Infektionen (Bakterien od. Pilze)	Aktive Infektion ist eine Kontraindikation	Infektionen müssen grunds. behandelt werden, wenn vor der Leukapherese stabil, dann stellt dieser Zustand in der Regel nur einen vorübergehenden Aspekt der Ablehnung dar.
Virale Infektion	Virämie ist eine Kontraindikation; Behandlungen sollten bei SARS-Cov2 + verschoben werden.	Bis zur Kontrolle der Viralen Infektion sollte die Therapie mit CAR-Ts verschoben werden. Latente Infektionen z. B. HIV sind Kontraindikationen für manche (nicht alle!) kommerziellen /Studien-anwendungen von CAR-T. Im Falle von latenter HBV-, HCV-, HIV-Infektion, wäre eine prophylaktische antivirale Therapie voraussetzend bevor die CAR-T Therapie eingeleitet wird. SARS-Cov2+ Pat. (qPCR), die asymptomatisch sind sollten, deren T Zellen können dem Manufacturing zugeführt werden, die CAR-T Infusion obliegt letztlich im Ermessen des Behandlers, stets zuvor nur in Rücksprache mit der jeweiligen CAR-T-Firma!
Wenn ZNS-Beteiligung im Raum stand/ steht	Relative Kontraindikation	Sorgsame Risiko/ Benefit Abwägung erforderlich. LBCL: ZUMA-1, Juliet: nicht inkludiert, ausgeschlossen; Transcend-World: kontrollierte SCNSL war gestattet. MCL: ZUMA-2.; ausgeschlossen, B-ALL: Eliana: ausgeschlossen, JEDOCH: RWE-Data von CAR-Tin ZNS-Beteiligung in DLBCL nimmt zu: wird gut toleriert und ist potentiell effektiv; MM: In KarMMA- Cartitude und Legend-Studie ausgeschlossen.

B-ALL, B-cell acute lymphoblastic leukemia; BiTE, bispecific T cell Engager; CAR-T, Chimeric Antigen Receptor T cell; SARS-Cov2; SARS-Corona Virus; CR, complete response; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HBV, Hepatitis B Virus; HCV, Hepatitis C Virus; HIV, Human immunodeficiency virus; LBCL; large B Cell Lymphoma; MM, multiple myeloma; OS, overall survival; PFS, progression free survival; qPCR, quantitative Polymerase chain reaction; SCNSL, secondary central nervous system Lymphoma.

Um diese Frage ausreichend zu beantworten, sind grundsätzlich viele Faktoren gleichzeitig patient:innenindividuell zu berücksichtigen: Alter stets jedoch nicht als alleinige Größe, denn Alter ist keine Kontraindikation für die Durchführung einer CAR-T Zelltherapie, hier besteht offiziell kein Alterslimit. Dennoch macht es sich bezahlt, das Alter des Patienten im Kontext aller übrigen Faktoren zu berücksichtigen: ECOG performance-status, Organfunktionen, Knochenmarksreserve, die Krankheitsgeschichte in Bezug auf aktive maligne Erkrankungen im Vorfeld, das Vorliegen einer aktiven Infektion, ausgeprägte kardiale Vorerkrankungen, die Lungenfunktion, eine zuvor durchgeführte Knochenmarkstransplantation und zu guter Letzt liegt eine Beteiligung des zentralen Nervensystems vor. Der letzte Punkt hat zwar keine Zulassung, da bei einigen Studien nicht eingeschlossen (ZUMA-1, ZUMA-7, Juliet, Belinda) aber bei der Transcend-NHL und Transform [3, 26]. Bei der letztgenannten Studie konnte die Machbarkeit ebenso wie bei anderen mittlerweile in primären ZNS-Lymphomen durchgeführte Studien gezeigt werden, dass dies nicht nur machbar, sondern sogar erfolgreich durchführbar ist [4-6, 27, 28]. Mittlerweile liegt bei der ASTCT sogar die Empfehlung vor, diese Patient:innen vor Evaluation einer allogenen Stammzelltransplantation zuvor mit einer CAR-T Zelltherapie nach Möglichkeit zu versorgen [29].

Die angesprochene Knochenmarksreserve spielt in zweierlei Hinsicht eine weitreichende Rolle. Denn zum einen haben diese Patient:innen oftmals eine intermittierende wiederkehrende Neutropenie post CAR-T, die G-CSF-pflichtig ist – manchmal sogar in zwei Wellen ablaufend und großteils G-CSF responsive, dennoch sind sie zwischenzeitlich infektanfälliger. Zudem kann es auch zu passageren Thrombozytopenien kommen. Zusammengefasst spricht man mittlerweile von ICAHTs (immune effector cell associated hematological toxicities), die auch mittels eines Scores a priori auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieses Phänomens berechnet werden können [30, 31].

Diese Aspekte sind allesamt wichtig, da sie schlussendlich dann auch wieder eine höhere Mortalität der Patient:innen nach durchgeführter CAR-T Therapie mit sich bringen [32]. (Blandine Guffroy EHA2024, #abs241).

Zusammenfassung

Die CAR-T Zelltherapie ist aus der Ver- suchsstrecke in Österreich Fuß zu fassen,

in der Gegenwart nicht mehr weg zu denken. Anfängliche Vorsicht mit systematischer Akribie der Patient:innenauswahl verhalf zu einer sicheren und erfolgreichen Anwendung der Therapie.

Mittlerweile ist bekannt, dass diese Kriterien der Patient:innenauswahl, wenn nötig, nicht mehr so strikt festgemacht werden müssen, dennoch ist es empfehlenswert patient:innenindividuell die Fähigkeit des Patienten, der sich einer CAR-T Zelltherapie unterziehen soll, zu hinterfragen stets mit dem Augenmerk auf klassische Faktoren wie Alter des Patienten stets im Kontext aller übrigen Faktoren, des aktuellen ECOG Performance-Status, der Organfunktionen, der Knochenmarksreserve, der Krankheitsgeschichte in Bezug auf aktive maligne Erkrankungen im Vorfeld und das Vorliegen einer aktiven Infektion, ausgeprägter kardialer Vorerkrankungen, der Lungenfunktion, einer zuvor durchgeführte Knochenmarkstransplantation und zu guter Letzt, ob eine Beteiligung des zentralen Nervensystems vorliegt [33, 34].

All dies hilft den betreuenden Hämatologen den Patienten zu definieren, der zum einen die Therapie benötigt, diese übersteht und in weitere Folge mit hoher Wahrscheinlichkeit davon profitiert, ohne auf dem Weg einer schweren Komplikation wie beispielsweise einer Infektion zu erliegen (non relapsed mortality). *Tab. 1*

Speziell das Thema der wiederholten Infektionen ist ein sehr wichtiges, da dieses Patient:innengut für diese Aspekte wie geschaffen ist und nur mit einer gut durchdachten und strukturierten Nachsorge mit supportiven Maßnahmen erfolgreich geführt werden kann, beispielsweise mit regelmäßigen Immunglobulinmessungen und im Falle von sekundären Hypogammaglobulinämien, als direkter Spiegel der anhaltenden B-Zell Aplasie, die Substitution von Immunglobulinen einzuleiten (gemäß auch der EBMT und ASTCT Empfehlungen).

Die Überlegungen, die sich mit der Eignung für CAR-T Therapie auseinandersetzen, haben letztlich zu Ziel, die Patient:innen, die es benötigen aufzufinden zu machen, sie sicher zu versorgen und auch bei Ansprechen weiterhin adäquat und sicher nachzusorgen [33, 34].

LITERATUR

- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800–1808.
- Munshi NC, Jr LDA, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel; bb2121), a BCMA-targeted CAR T-cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Initial KarMMa results. *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):8503–8503.

- Abramson JS, Palomba ML, Arnason JE, et al. Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) treatment of patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) and secondary CNS lymphoma: Initial results from TRANSCEND NHL 001. *J Clin Oncol* 2019;37(15 suppl):7515–7515.
- Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet (Lond, Engl)* 2022;399(10343):2294–2308.
- Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood* 2019;134(11):860–866.
- Abramson JS, Palomba L, Gordon LI, et al. Transcend NHL 001: Immunotherapy with the CD19-Directed CAR T-Cell Product JCAR017 Results in High Complete Response Rates in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2016;128(22):4192–4192.
- S. AJ, Brianna M, Sarah N, et al. Anti-CD19 CAR T Cells in CNS Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(8):783–784.
- Usmani SZ, Berdeja JG, Madduri D, et al. Cilicabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM): Updated results from CARTITUDE-1. *J Clin Oncol* 2021;39(15 suppl):8005–8005.
- Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Updated Results from CARTITUDE-1: Phase 1b/2 Study of Cilicabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2021;138:549.
- Jagannath S, Jackson CC, Schecter JM, et al. Cilta-cel, a BCMA-targeting CAR-T therapy for patients with multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther* 2024;24(5):339–350.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine* 2018;380(1):NEJ-Moa1804980-56.
- Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28(2):325–332.
- Dickinson M, Popplewell L, Kolstad A, et al. ELARA: A PHASE 2 TRIAL INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF TISAGENLECLEUCEL IN ADULT PATIENTS WITH REFRACTORY/RELAPSED FOLLICULAR LYMPHOMA. *Hematol Oncol* 2019;37:559–560.
- Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *New Engl J Med* 2020;382(14):1331–1342.
- Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine* 2018;378(5):449–459.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine* 2017;377(26):2531–2544.
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018;20(1):31–42.
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New Engl J Med* [Epub ahead of print].

19. Jacobson C, Locke FL, Ghobadi A, et al. 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 Ciloleucelel (Axi-Cel) in Patients (Pts) with Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *Blood* 2021;138(Supplement 1):1764–1764.

20. Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Primary Analysis of Zuma-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucelel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Blood* 2020;136(Supplement 1):40–41.

21. Westin J, Jacobson CA, Chavez JC, et al. ZUMA-23: A global, phase 3, randomized controlled study of axicabtagene ciloleucelel versus standard of care as first-line therapy in patients with high-risk large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl):TPS7578–TPS7578.

22. Chavez JC, Dickinson M, Munoz J, et al. Three-year follow-up analysis of first-line axicabtagene ciloleucelel in high-risk large B-cell lymphoma (ZUMA-12). *Blood* [Epub ahead of print].

23. Smith SD, Reddy P, Sokolova A, et al. Eligibility for CAR T-cell therapy: An analysis of selection criteria and survival outcomes in chemorefractory DLBCL. *Am J Hematol* 2019;94(4):E117–E116.

24. Greinix HT, Attarbaschi A, Girschikofsky M, et al. Ensuring center quality, proper patient selection and fair access to chimeric antigen receptor T-cell therapy: position statement of the Austrian CAR-T Cell Network. memo - Magazine of European Medical Oncology;13(1):

25. Rudzki JD, Jaeger U, Wolf D, et al. Stringent Nationwide Selection Criteria for CAR-T Cell Therapy Ensure Favourable Outcome of Patients with LBCL - First Data from the Austrian CAR-T Network. *Blood* 2022;140(Supplement 1):6661–6663.

26. Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE, et al. Lisocabtagene Maraleucelel (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* 2021;138(Supplement 1):91–91.

27. Abramson JS, Gordon LI, Palomba ML, et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucelel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):7505–7505.

28. Epperla N, Feng L, Shah NN, et al. Outcomes of patients with secondary central nervous system lymphoma following CAR T-cell therapy: a multicenter cohort study. *J Hematol Oncol* 2023;16(1):111.

29. Epperla N, Kumar A, Abutalib SA, et al. ASTCT Clinical Practice Recommendations for Transplantation and Cellular Therapies in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther* 2023;29(9):548–555.

30. Rejeski K, Perez A, Sesques P, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2021;138(24):2499–2513.

31. Rejeski K, Wang Y, Hansen DK, et al. Applying the EHA/EBMT grading for ICAHT after CAR-T: comparative incidence and association with infections and mortality. *Blood Adv* 2024;8(8):1857–1868.

32. Wiemers TC, Fandrei D, Seiffert S, et al. Persistent Thrombocytopenia and Neutropenia Are Associated with Increased Mortality in Patients Treated with Anti-BCMA CAR T Cells for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2024;144(Supplement 1):7095–7095.

33. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol* 2022;33(3):259–275.

34. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020;105(2):297–316.

Irene Strassl, Linz

Multiples Myelom: Therapiestrategien 2025

Immuntherapie des Multiplen Myeloms in frühen Therapielinien

In der Therapielandschaft des multiplen Myeloms (MM) sind wir laufend mit Änderungen durch die Zulassung neuer Medikamente konfrontiert. So wurden in den letzten zehn Jahren elf neue Medikamente aus sieben unterschiedlichen Substanzklassen zugelassen, die in verschiedenen Kombinationen eingesetzt werden können. Eine neue Generation der Immuntherapien stellen die sogenannten T-Zell rekrutierenden Therapien dar, zu denen Chimäre Antigen Rezeptor (CAR)-T Zellen und bispezifische Antikörper gehören. Aktuell stehen uns fünf zugelassene Vertreter T-Zell rekrutierender Therapien zur Verfügung, die alle bereits in Österreich angewendet werden (Tabelle 1).

Bisheriger Standard in der Erstlinie

Die Grundpfeiler der Therapie des MM sind weiterhin Proteasom-inhibitoren (PIs), immunmodulatorische Substanzen

(IMiDs), anti-CD38 monoklonale Antikörper (CD38-Ak) und Kortikosteroide. Bei transplantablen Patienten wird standardmäßig eine Quadrupel-Kombination dieser vier Substanzklassen in der ersten Therapielinie durchgeführt, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT) sowie einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid und einem CD38-Ak, basie-

rend auf der PERSEUS und GMMG-HD7 Studie [1, 2]. Auch bei älteren Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des MM nicht mehr für eine ASZT in Frage kommen, wird mittlerweile bei entsprechender Fitness primär eine derartige Quadrupeltherapie empfohlen mit begrenzter Dauer des PI und dauerhafter Fortsetzung der anderen Substanzen [3-5].

TABELLE 1

Zugelassene T-Zell rekrutierende Therapien beim multiplen Myelom

Vertreter (EMA-Erstzulassung)	Zielantigen	Indikation
CAR-T Zellen Ide-cel (08/2021) Cilta-cel (05/2022)	BCMA BCMA	≥ 2 Therapien inkl. PI, IMiD, CD38-Ak ≥ 1 Therapielinie inkl. PI und IMiD, Lenalidomid-refraktär
Bispezifische Antikörper Teclistamab (08/2022) Talquetamab (08/2023) Elranatamab (12/2023)	BCMA GPRC5D BCMA	≥ 3 Therapien inkl. PI, IMiD, CD38-Ak

BCMA= B-cell maturation antigen, CAR= Chimärer Antigen Rezeptor, CD38-Ak= CD38-Antikörper, Cilta-cel= Ciltacabtagene autoleucelel, GPRC5D= G protein-coupled receptor class C group 5 member D, Ide-cel= Idecabtagene vicleucelel, IMiD= immunmodulatorische Substanz, PI= Proteasominhibitor

© I. Strassl

Durch diese nun etablierten Standards beim neu diagnostizierten MM wird zukünftig der größte Teil der Patienten beim ersten Krankheitsrezidiv bereits PI, IMiD und CD38-Ak (= Triple-Class) exponiert sein und ein relevanter Anteil auch refraktär gegenüber Lenalidomid und dem CD38-Ak, sofern beide Substanzen bis zum Rezidiv fortgesetzt werden. Die neue Generation zielgerichteter Immuntherapien drängt daher in frühe Therapielinien und gewinnt rasch an Bedeutung bereits ab dem ersten MM Rezidiv.

T-Zell rekrutierende Therapeutika

Seit 2021 wurden fünf T-Zell rekrutierende Therapeutika zugelassen, darunter zwei gegen das B-Cell Maturation Antigen (BCMA) gerichtete CAR-T Zellen und drei bispezifische Antikörper (BCMA x CD3 und GPRC5D x CD3). Cilta-cel kann bereits nach einer Therapielinie und bei Vorliegen von Lenalidomid-Refraktärität eingesetzt werden und konnte in der CARTITUDE-4 Studie neben einem erheblich längeren progressionsfreien Überleben im Vergleich zu einer Standardtherapie auch erstmals im Rahmen der Anwendung eines CAR-T Zell-Konstrukts beim MM ein signifikant längeres Gesamtüberleben zeigen [6]. Der Einsatz in früherer Therapielinie resultiert in einem höheren Anteil MRD-negativer Remissionen bei zugleich weniger Nebenwirkungen im Vergleich zum Einsatz in späteren Therapielinien [7]. Mit zunehmender Erfahrung mehren sich die Daten, dass es nach einer zielgerichteten Therapie – etwa gegen BCMA – zu einem Verlust des Zielantigens kommen kann [8-10], daher sollten bei der Therapieauswahl immer als erstes der potenteste Vertreter genutzt und mögliche Folgetherapien berücksichtigt werden. Wenn mehrfach das gleiche Target bedient werden soll, dann empfiehlt sich ein therapiefreies Intervall bzw. der Einsatz einer Therapie mit anderem Wirkmechanismus für zumindest neun Monate [11].

Für den Einsatz eines bispezifischen Antikörpers müssen Patienten aktuell zumindest Triple-Class exponiert sein und sollten nicht geeignet sein für eine CAR-T Zell-Therapie. Es gibt allerdings bereits erste Daten zum Einsatz bispezifischer Antikörper im Rahmen der Erstlinientherapie, was die Strategien zur Sequenzierung zielgerichteter Therapien zukünftig wieder ändern wird. Die GMMG-HD10/MajesTEC-5 Studie beispielsweise untersucht den Einsatz von Teclistamab in Kombination mit den aktuellen Standard-

Zur Person



OÄ Dr.ⁱⁿ Irene Strassl

Interne 1 – Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und medizinische Onkologie
Ordensklinikum Linz
Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH
Fadingerstraße 1
4020 Linz
Irene.Strassl@ordensklinikum.at

© Ordensklinikum Linz

medikamenten in Induktion und Erhaltungstherapie bei Patienten, die autolog transplantiert werden [12]. Erste Ergebnisse der Sicherheitskohorten (mit kleinen Patientenzahlen) zeigen MRD-Negativitätsraten um 90 % bereits nach drei Therapiezyklen. Ein weiteres vielversprechendes Konzept verfolgt die EMN30/MajesTEC-4 Studie, in der Teclistamab in der Erhaltungstherapie nach Standard-Induktion und ASZT eingesetzt wird [13]. Hier konnten alle evaluierbaren Patienten der drei Sicherheitskohorten (Teclistamab/Lenalidomid oder Teclistamab mono) bis Monat 6 bzw. 12 der Erhaltungstherapie MRD-Negativität erreichen.

Antikörper-Toxin-Konjugat

Neben den T-Zell rekrutierenden Therapien wird Mitte 2025 die Wiederzulassung eines weiteren gegen BCMA gerichteten Medikaments erwartet, des Antikörper-Toxin-Konjugats Belantamab Mafodotin. In den DREAMM-7 und DREAMM-8 Studien konnte ein klarer Vorteil zugunsten von Therapiekombinationen mit Belantamab gezeigt werden [14, 15]. DREAMM-7 hat Belantamab-Vd (Bortezomib/Dexamethason) mit Daratumumab (CD38-Ak)-Vd verglichen, DREAMM-8 Belantamab-Pd (Pomalidomid/Dexamethason) mit PVd, jeweils bei Patienten nach zumindest einer vorangegangenen Therapielinie. Es wird daher mit einer Zulassung für die Kombinationen BVd und BPd ab zweiter Therapielinie gerechnet. Da es sich bei Belantamab ebenfalls um eine gegen BCMA-gerichtete Substanz handelt, spielt die Sequenzierung auch hier eine Rolle, d. h. die Möglichkeit einer CAR-T Zell-Therapie oder Therapie mit bispezifischem Antikörper sollte vor Einsatz berücksichtigt werden.

Ausblick

In den nächsten Jahren erwarten uns beim MM weiterhin große Änderungen in der Therapielandschaft. Die aktuell im rezidi-

vierten/refraktären Setting zugelassenen zielgerichteten Therapien mit den Targets BCMA und GPRC5D werden vermutlich zunehmend in die erste Therapielinie rücken und andere Vertreter der CAR-T Zellen wie Anito-cel (BCMA) und Arlo-cel (GPRC5D) befinden sich bereits in Phase 3 Studien ab der zweiten Therapielinie. Daneben gibt es auch eine neue Generation immunmodulatorischer Substanzen, die sogenannten CELMoDs (Cereblon E3 Ligase Modulatory Drugs) Iberdomid und Mezigdomid, die ebenfalls bereits in diversen Therapielinien inklusive der Erstlinientherapie getestet werden. ■

LITERATUR

1. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. Jan 25 2024;390(4):301-313. doi:10.1056/NEJMoa2312054
2. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplant-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. Nov 2022;9(11):e810-e821. doi:10.1016/s2352-3026(22)00263-0
3. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. Jun 3 2024;doi:10.1056/NEJMoa2400712
4. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nature medicine*. Feb 5 2025;doi:10.1038/s41591-024-03485-7
5. Leleu X, Hulin C, Lambert J, et al. Isatuximab, lenalidomide, dexamethasone and bortezomib in transplant-ineligible multiple myeloma: the randomized phase 3 BENEFIT trial. *Nature medicine*. Jun 3 2024;doi:10.1038/s41591-024-03050-2
6. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. Jul 27 2023;389(4):335-347. doi:10.1056/NEJMoa2303379
7. Popat R, Oriol A, Cavo M, et al. Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel) Vs Standard of Care (SoC) in Patients with Lenalidomide (Len)-Refractory Multiple Myeloma (MM) after 1-3 Lines of Therapy: Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in the Phase 3 Cartitude-4 Trial.

Blood. 2024;144(Supplement 1):1032-1032. doi:10.1182/blood-2024-201533

8. Samur MK, Aktas Samur A, Corre J, et al. Monoallelic deletion of BCMA is a frequent feature in multiple myeloma. Blood advances. Nov 14 2023;7(21):6599-6603. doi:10.1182/bloodadvances.2023010025

9. Truger MS, Duell J, Zhou X, et al. Single- and double-hit events in genes encoding immune targets before and after T cell-engaging antibody therapy in MM. Blood advances. Oct 12 2021;5(19):3794-3798. doi:10.1182/bloodadvances.2021004418

10. Lee H, Ahn S, Maity R, et al. Mechanisms of antigen escape from BCMA- or GPRC5D-targeted immunotherapies in multiple myeloma. Nature medicine. Sep 2023;29(9):2295-2306. doi:10.1038/s41591-023-02491-5

11. Dima D, Vazquez-Martinez MA, Davis JA, et al. Outcomes of Teclistamab (Tec) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) with Prior Exposure to BCMA-Directed Therapy (BCMA-DT): A Multicenter Study from the U.S. Multiple Myeloma Immunotherapy Consortium. Blood. 2024;144(Supplement 1):897-897. doi:10.1182/blood-2024-203409

12. Raab MS, Weinhold N, Kortüm KM, et al. Phase 2 Study of Teclistamab-Based Induction Regimens in Patients with Transplant-Eligible (TE) Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Results from the GMMG-HD10/DSMM-XX (MajesTEC-5) Trial. Blood. 2024;144(Supplement 1):493-493. doi:10.1182/blood-2024-206003

13. Zamagni E, Sitze T, Špička I, et al. Phase 3 Study of Teclistamab (Tec) in Combination with

Lenalidomide (Len) and Tec Alone Versus Len Alone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) As Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): Safety Run-in (SRI) Results from the Majestic-4/EMN30 Trial. Blood. 2024;144(Supplement 1):494-494. doi:10.1182/blood-2024-205608

14. Hungria V, Robak P, Hus M, et al. Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. The New England journal of medicine. Aug 1 2024;391(5):393-407. doi:10.1056/NEJMoa2405090

15. Dimopoulos MA, Beksac M, Pour L, et al. Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. The New England journal of medicine. Aug 1 2024;391(5):408-421. doi:10.1056/NEJMoa2403407

SpringerMedizin.at

Für Ärztinnen und Ärzte in Österreich

Aktuelle Nachrichten aus Wissenschaft und Gesundheitspolitik für Ihren Berufsalltag



Jetzt
kostenlos
registrieren

QR-Code scannen & Beiträge lesen

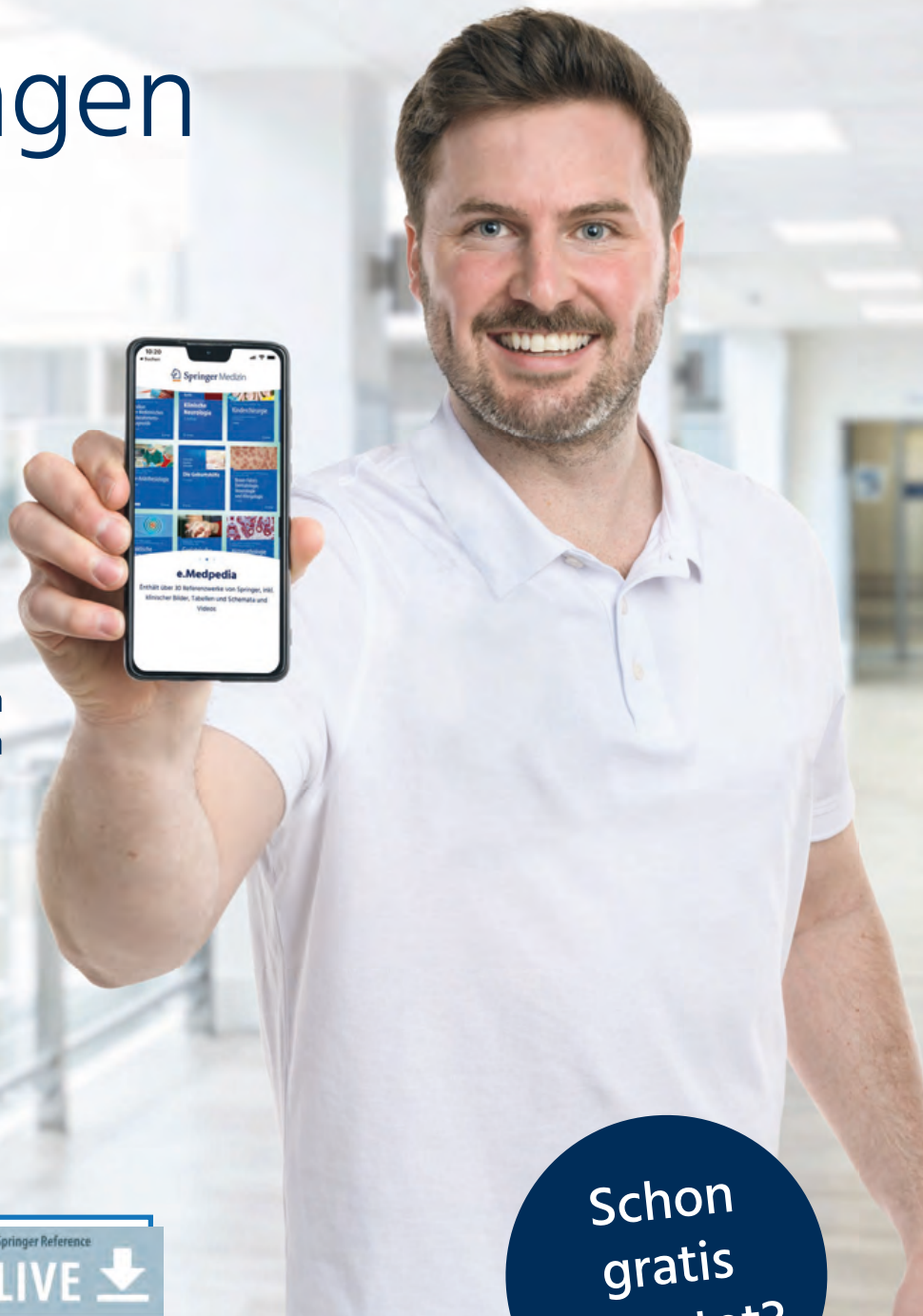
 Springer Medizin



So geht Nachschlagen heute!

e.Medpedia – die digitale Enzyklopädie

- › Vernetztes und vertiefendes Wissen
- › Noch gezielter suchen
- › Aktuelle Suchergebnisse auch aus Springer Fachzeitschriften



Zugriff auf die Inhalte von über 30 Referenzwerken.

Mehr Infos unter:
SpringerMedizin.de/eMedpedia

Schon
gratis
getestet?

*Gleich ausprobieren
und Übersicht
der Werke anschauen*



»Science statt Fiction«

Hörgang
ist exklusiver
Podcast-Partner der
MedUni Wien und MedUni Graz



HÖRGANG

Der Podcast
von
Springer Medizin Wien



SCAN ME

Anmeldung zum Podcast-Newsletter:

1 x pro Monat die aktuellsten Podcasts
gratis per Mail erhalten!



Vanflyta® (Quizartinib) für alle Behandlungsphasen der FLT3-ITD+ AML¹

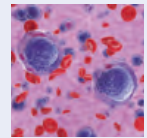
Mit Vanflyta® (Quizartinib) steht die erste spezifische Therapie für erwachsene Patient:Innen mit FLT3-ITD-positiver AML zur Verfügung. Vanflyta® ist für alle drei Behandlungsphasen zugelassen. In der Induktion und der Konsolidierung in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie. In der Erhaltung kann Vanflyta® als Monotherapie verabreicht werden, sowohl nach einer erfolgten Stammzelltransplantation als auch direkt nach der Konsolidierung, wenn keine Stammzell-

transplantation erfolgt.¹ Im Rahmen der QuANTUM-First-Studie konnte das mediane Gesamtüberleben (OS) von 15,1 Monaten mit Standard-Chemotherapie plus Placebo auf 31,9 Monate mit Vanflyta® verdoppelt werden. Zudem wurde eine Verlängerung der CR um 26 Monate im Vergleich zu Standard-Chemotherapie plus Placebo erreicht.² Vanflyta® zeigt darüber hinaus ein handhabbares Sicherheitsprofil.¹ Erfahren Sie mehr zu Vanflyta®. ■



Weitere Informationen

Daiichi Sankyo Europe
www.daiichi-sankyo.eu



© NEMES LASZLO /
SCIENCE PHOTO LIBRARY /
Getty Images // iStock

REFERENZEN

- 1 Vanflyta® Fachinformation
- 2 Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 023;401(10388):1571–1583. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00464-6.

▼ 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

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Vanflyta® 17,7 mg Filmtabletten, Vanflyta® 26,5 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Vanflyta 17,7 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 17,7 mg Quizartinib (als Dihydrochlorid). Vanflyta 26,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 26,5 mg Quizartinib (als Dihydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Vanflyta 17,7 mg Filmtabletten: Tablettkern: Hydroxypropylbetadex, Mikrokristalline Cellulose (E460), Magnesiumstearat, Filmüberzug: Hypromellose (E464), Talkum (E553b), Triacetin (E1518), Titandioxid (E171). Vanflyta 26,5 mg Filmtabletten: Tablettkern: Hydroxypropylbetadex, Mikrokristalline Cellulose (E460), Magnesiumstearat, Filmüberzug: Hypromellose (E464), Talkum (E553b), Triacetin (E1518), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Vanflyta ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Vanflyta als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Angeborenes Long-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, **ATC-Code:** L01EX11. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Dezember 2024. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. In Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0.

„Der Knoten“ von Herbert Meusburger
(* 7. Februar 1953; † 7. Jänner 2023)



TAGUNGSPRÄSIDENT

Prim. Univ.-Doz. Dr.
Thomas Winder, PhD

TAGUNGSSEKRETÄR*INNEN

Priv.-Doz. Dr. Niklas Zojer
OA Dr. Minh Huynh
OA Dr. Bernd Hartmann
FA Dr. Dr. Magdalena Benda-Beck

VERANSTALTER

Österreichische Gesellschaft für
Hämatologie & medizinische Onkologie
✉ fruehjahrstagung@oegho.at
Arbeitsgemeinschaft hämatologischer
und onkologischer Pflegepersonen
in Österreich
✉ office@ahop.at

ALLGEMEINE ORGANISATION, FACHAUSSTELLUNG & SPONSORING

OeGHO Akademie für Aus- und
Fortbildung GmbH
✉ academy@onconovum.at

REGISTRIERUNG, ABSTRACTS & HOTELBUCHUNG

Mondial Congress & Events
✉ oegho@mondial-congress.com

EINLADUNG

FRÜHJAHRSTAGUNG 2026

Verknüpfen. Vernetzen. Knoten lösen – Der Mensch im Mittelpunkt

19.–21. März 2026 | Festspielhaus Bregenz

Weitere Informationen unter www.fruehjahrstagung.at



OeGHO
Österreichische Gesellschaft für
Hämatologie & Medizinische Onkologie

www.oegho.at

AHOP
Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und
onkologischer Pflegepersonen in Österreich

www.ahop.at

In Kooperation mit


ÖSTERREICHISCHES
ASSOCIATION OF
HEALTHCARE PROFESSIONALS
AAHP
aahp.at

Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (IsaVRd) – die erste Quadruplette für nicht transplantierbare Myelom Patient:innen#

Seit Jänner 2025 ist die Quadruplette IsaVRd, basierend auf der IMROZ Studie, in der EU zugelassen¹ und war auch schon zuvor in Leitlinien gelistet.²

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Wichtige sekundäre Endpunkte waren die Ansprechraten (ORR), das Gesamtüberleben und das Erreichen einer MRD-Negativität (MRD-)³.

Von den eingeschlossenen Patient:innen waren 28 % 75-80 Jahre alt, nur 4 % waren unter 65. Basierend auf dem vereinfachten IMWG Frailty Score wurden 29 % als gebrechlich eingestuft.⁴

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von knapp 5 Jahren (59,7 Monate), war das mPFS im Isatuximab Arm noch nicht erreicht, im Vergleichsarm lag es bei 54,3 Monaten (HR 0,60; 95% KI = 0,41-0,88, p<0,001). Die 60 Monate PFS Rate lag im Isa Arm bei 63 %.³ Eine Extrapolation der Daten ergab, dass ein geschätztes medianes PFS von 90 Monaten möglich sein könnte.^{5, §}

Bei ähnlichem ORR war das Ansprechen im Isa Arm tiefer, 75 % ≥CR vs. 64 %. Auch erreichten unter Isatuximab mehr Patient:innen eine MRD-, 58 % vs. 44 %. Die dauerhafte MRD- (≥12 Monate) war ebenfalls im Isatuximab Arm höher (47 % bzw. 24 %).³

Isa-VRd, gefolgt von Isa-Rd, führte zu jedem Zeitpunkt bis zu 60 Monaten zu ei-

ner schnellen und stärkeren MRD- und zeigte einen konsistenten Vorteil gegenüber VRd, was sich letztlich in einem PFS-Vorteil niederschlug, der im Laufe der Zeit erhalten blieb. Der anhaltende MRD-Negativitätsvorteil mit Isa-VRd war 2- bis 3-mal höher und dieser Vorteil blieb über einen längeren Zeitraum (12, 24 und 36 Monate) bei einer Sensitivität von 10⁻⁵ und 10⁻⁶ erhalten. Auch war der Verlust der MRD- zu den verschiedenen Zeitpunkten mit Isa-VRd geringer als mit VRd.⁶

Erfreulicherweise sieht man die positiven Effekte von Isatuximab auch in der Gruppe der gebrechlichen Personen. Hier war im Isa Arm das mPFS ebenfalls noch nicht erreicht, gegenüber 38 Monaten im Vergleichsarm. Auch bei den Ansprechraten, 62 % vs. 51 % ≥CR und bei den MRD-Raten (51 % vs. 23 %) war ein Vorteil für die Zugabe von Isatuximab ersichtlich.⁴

Das Sicherheitsprofil entspricht dem bekannten von Isatuximab, es wurden keine neuen Signale gefunden. Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad ≥3 im Isatuximab-Arm waren Lymphopenie (60 %), Neutropenie (54 %) und Leukopenie (32%). Nebenwirkungen vom Grad 5 wurden bei 11 % der Patient:innen im Isatuximab Arm und 6 % im Vergleichsarm beobachtet³, ein Wert den man auch bei anderen Studien zu vergleichbaren Zeit-

punkten bei diesen Patient:innen sieht.^{7,8}. Der Unterschied lässt sich zu einem großen Teil durch die längere Expositions-dauer im Isatuximab Arm (53 vs. 31 Monate) zurückführen und wurde meist durch Infektionen verursacht.³

Weitere Informationen

sanofi-aventis GmbH
www.sanofi.com

REFERENZEN

- # Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- 1 Sarclisa® Fachinformation, Stand Februar 2025.
- 2 Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom, Stand Oktober 2024, abgerufen am 10.03.2025
- 3 Facon T, et al. N Engl J Med 2024;391:1597-609.
- 4 Manier S, et al. IMS 2024, Poster ID: P-426
- 5 Facon T, et al. ASCO 2024, Oral abstract 7500
- 6 Orłowski RZ, et al. ASH 2024, Oral presentation ID 770
- 7 Facon T, et al. EHA 2024, P968
- 8 Usmani SZ, et al. IMS 2024, OA-63

§ Das mPFS für IsaVRd wurde nach einem Follow up von 60 Monaten nicht erreicht. Nach Extrapolation des derzeitigen Trends um weitere 26 Monate Follow-up ergibt sich ein geschätztes extrapoliertes mPFS von 90 Monaten, was einer geschätzten Verlängerung des mPFS um ca. 2,5 Jahre gegenüber VRd entspricht.⁵

Pflichttext/Fachkurzinformation: Sarclisa 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoffe: Isatuximab. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Durchstechflasche mit 5/25 ml Konzentrat enthält 100/500 mg Isatuximab, entspricht 20 mg/ml. Isatuximab ist ein monoklonaler Antikörper (mAb) vom Typ Immunglobulin G1 (IgG1), hergestellt in einer Säugertierzelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters, CHO). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche mit 5/25 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1/5 mg Polysorbat 80. Sonstige Bestandteile: Saccharose, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 80 (E 433), 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. – in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Nicht schütteln. **Nebenwirkungen Isatuximab mit Pomalidomid:** Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Sehr häufig: Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis; Häufig: Herpes zoster. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) unspezifische Neubildungen: Häufig: Hautkrebs, solider Tumor (Nicht-Hautkrebs). Gelegentlich: hämatologische bösartige Erkrankungen. Blut und Lymphsystem: Sehr häufig: Neutropenie, Thrombozytopenie; Häufig: febrile Neutropenie, Anämie, Nicht bekannt: Lymphopenie. Immunsystem: Gelegentlich: anaphylaktische Reaktion. Stoffwechsel und Ernährungsstörungen: Sehr häufig: verminderter Appetit. Herz: Häufig: Vorhofflimmern. Atemwege, Brustraum, Mediastinum: Sehr häufig: Dyspnoe. Gastrointestinaltrakt: Sehr häufig: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen. Untersuchungen: Häufig: Gewichtsabnahme. Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Sehr häufig: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion. **Nebenwirkungen Isatuximab mit Carfilzomib:** Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Sehr häufig: Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis; Häufig: Herpes zoster. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen): Häufig: Hautkrebs, solide Tumore (Nicht-Hautkrebs). Blut und Lymphsystem: Häufig: Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Nicht bekannt: Lymphopenie. Immunsystem: Gelegentlich: anaphylaktische Reaktionen. Gefäßerkrankungen: Sehr häufig: Hypertonie. Atemwege, Brustraum, Mediastinum: Sehr häufig: Dyspnoe, Husten. Gastrointestinaltrakt: Sehr häufig: Diarrhö, Erbrechen. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Sehr häufig: Ermüdung/Fatigue. Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Sehr häufig: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion. **Nebenwirkungen Isatuximab mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason:** Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Sehr häufig: Pneumonie, Bronchitis, COVID-19. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Häufig: Hautkrebs, solider Tumor (Nicht-Hautkrebs). Gelegentlich: hämatologische bösartige Erkrankungen. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Sehr häufig: Neutropenie, Thrombozytopenie; Häufig: Anämie, Nicht bekannt: Lymphopenie. Immunsystem: Gelegentlich: anaphylaktische Reaktion. Augenerkrankungen: Sehr häufig: Katarakt. Gastrointestinaltrakt: Sehr häufig: Diarrhö, Häufig: Erbrechen. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Sehr häufig: Ermüdung/Fatigue. Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Sehr häufig: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion. **Abgabe/Verschreibungspflicht:** Deutschland: Verschreibungspflichtig. Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper. **ATC-Code:** L01FC02.

Inhaber der Zulassung: Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich.

Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Deutschland. sanofi-aventis GmbH, 1100 Wien, Österreich.

Stand der Information: Februar 2025

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.

WENN SARCLISA[®] SICH GEGEN DAS
MULTIPLE MYELOM STELLT, HEIBT ES

DATEN gegen GOLIATH

63% der
Patient:innen sind
nach 5 Jahren noch
progressionsfrei^{a,1}

prognostiziertes
mPFS von
ca. 7,5 Jahren^{b,2}

SARCLISA[®] + VRd: die **erste** und **einzig**e anti-CD38 + VRd-Therapie im
neu diagnostizierten Multiplen Myelom, das nicht transplantiert wird^{#,1,3-5}

SARCLISA[®] + VRd: Fordern Sie Ihre Erwartungen an Ihre Erstlinientherapie heraus

Referenzen: 1. Facon T, et al. N Engl J Med 2024;391(17):1597-1609. 2. Facon T, et al. Präsentiert beim ASCO 2024. 31. Mai - 4. Juni 2024. J Clin Oncol 2024; 42, suppl. 16; Abstract 7500. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7500. 3. NCCN Guidelines Multiple Myeloma, Version 1.2025, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (Zugriff am 09.12.2024). 4. Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom, Stand Oktober 2024, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> (zugriff am 18.12.2024). 5. Fachinformation SARCLISA[®] (aktueller Stand).

^a SARCLISA[®] + VRd mPFS wurde bei der Zwischenanalyse nach 60 Monaten nicht erreicht, verglichen mit einem mPFS von 54 Monaten für VRd allein (HR 0,596 [98,5 %-KI 0,41–0,88]; p < 0,001).^{1,5} Primärer Endpunkt: PFS (überlebende und progressionsfreie Patient:innen) nach 60 Monaten, basierend auf einer unabhängigen Revision: 63,2 % für SARCLISA[®] + VRd vs. 45,2 % für VRd allein (HR 0,60 [98,5 %-KI 0,41–0,88]; p < 0,001).¹ ^b Das mediane PFS für SARCLISA[®] + VRd wurde nach einem Follow-up von 60 Monaten nicht erreicht. Nach Extrapolation des derzeitigen Trends um weitere 26 Monate Follow-up ergibt sich ein geschätztes extrapoliertes mPFS von 90 Monaten, was einer geschätzten Verlängerung des mPFS um ca. 2,5 Jahre gegenüber VRd entspricht.²

[#] SARCLISA[®] ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.³