



02/20

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift

19. bis 21. März 2020 in der Hofburg in Wien

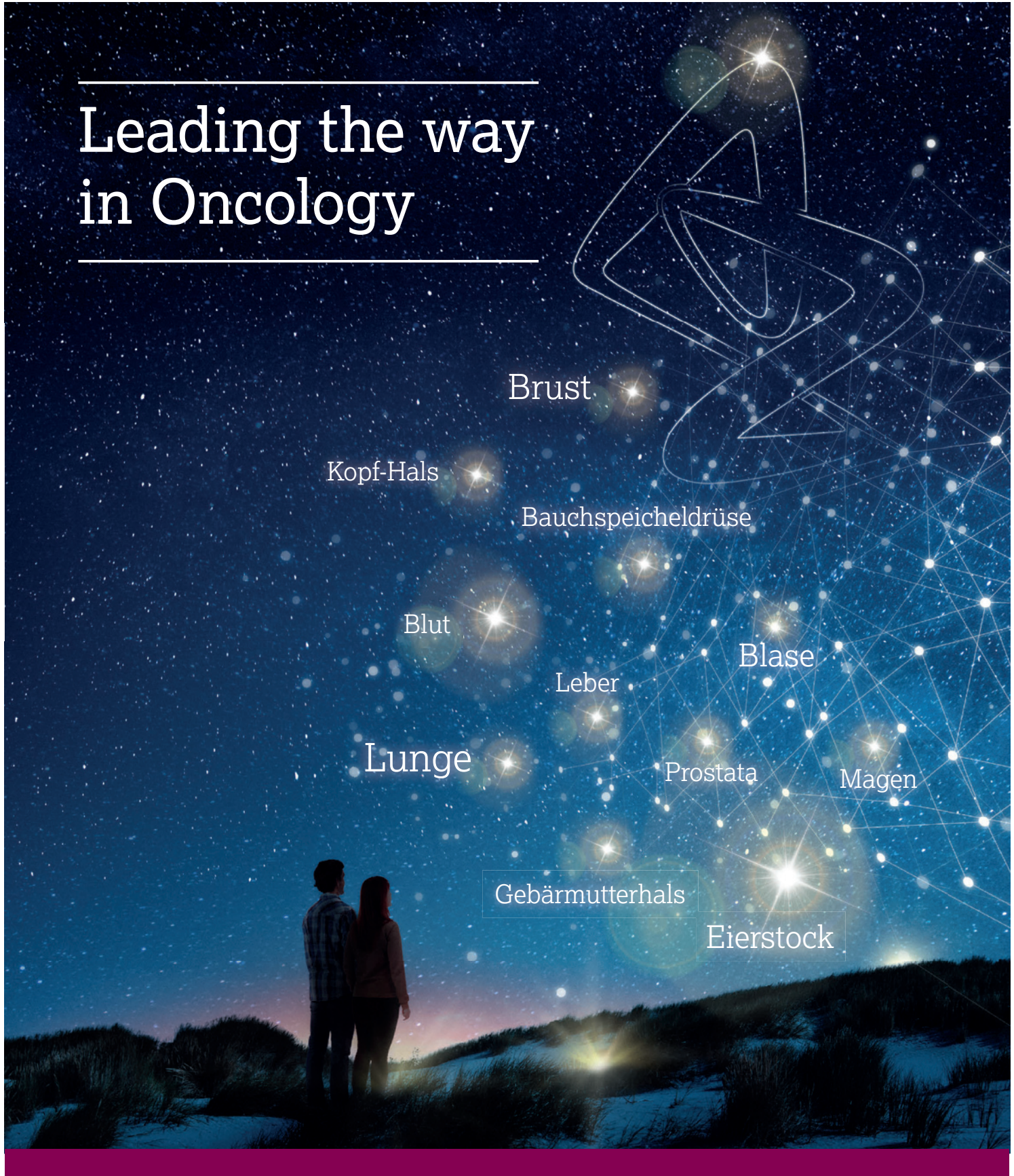
Frühjahrstagung

der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

Arbeitsgemeinschaft hämatologischer
und onkologischer Pflegepersonen
in Österreich



Leading the way in Oncology



AT-3025, 11/2019

AstraZeneca forscht für eine lebenswertere Zukunft!

Die Grenzen der Wissenschaft erweitern – das volle Potenzial der Präzisionsmedizin erschließen: unsere Mission für PatientInnen.

02/20

Inhalt

brief der herausgeber

2 Editorial

Wolfgang Hilbe, Harald Titzer, Wien

beiträge

4 OeGHO 50 Jahre – Geschichte in Geschichten

Michael Pfeilstöcker und Wolfgang Hilbe, Wien

6 Infektiologie in Onkologie und Hämatologie

Gernot Fritsche, Innsbruck

7 Meilensteine der Hämatologie

Klaus Geissler, Wien

11 Urothelkarzinom

Dora Niedersüß-Beke, Wien

13 Hyperinflammationssyndrom

Nadine Tröndle und Felix Keil, Wien

15 Primäre Myelofibrose

Sonja Heibl, Wels

16 Was ist „State of the Art“ in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms?

Gudrun Piringer, Wels

19 Impressum

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

18. – 21. März 2020, in der Hofburg in Wien



OeGHO

Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

AHÖP

Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und onkologischer Pflegepersonen in Österreich

Willkommen in Wien!

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

wir dürfen Sie ganz herzlich zur Frühjahrstagung der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO) von 19. bis 21. März 2020 in der Hofburg in Wien begrüßen. Auch diesmal werden wir die Tagung in bewährter und kooperativer Weise gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und onkologischer Pflegepersonen (AHOP) durchführen.

Wir feiern bei dieser Jahrestagung das 50-jährige Bestehen unserer Fachgesellschaft, die 1970 gegründet wurde und auf eine sehr bewegte Geschichte zurückblickt. Die AHOP feierte im Jahr 2019 ihr 25-jähriges Bestehen, diese beiden Anlässe wollen wir gemeinsam begehen. Auch wenn wir heute über eine gezielte Tumorthherapie sprechen, die Innovationen der Immunonkologie bereits am Krankenbett erfolgreich einsetzen und mit einer Car-T-Cell Therapie beeindruckende Remissionen erzielen, sollten wir nicht vergessen, wie viele kleine und mühsame Schritte notwendig waren, dass wir dieses Ziel erreichen konnten. Wir möchten deshalb auch einen Einblick in die Vergangenheit bieten, die Gegenwart berichten und die Erwartungen an die Zukunft aufzeigen.

Ein weiterer Fokus dieser Tagung richtet sich auf das besondere Rollenbild der HämatologInnen und medizinischen OnkologInnen im Rahmen des interdisziplinären Managements der onkologischen PatientInnen. Es ist uns besonders wichtig, dass die OeGHO als Fachgebiet innerhalb der Inneren Medizin verankert ist. Die umfassende Aus- und Fortbildung sowohl in der allgemeinen Inneren Medizin als auch in der Hämatologie und medizinischen Onkologie hat sich bewährt, insbesondere angesichts der zunehmenden Bedeutung der Systemtherapie und angesichts des zunehmenden Alters der PatientInnen mit multiplen internistischen Komorbiditäten. Daher soll der zweite Schwerpunkt der Tagung diesen Herausforderungen gewidmet sein, Umgang mit älteren und polymorbiden PatientInnen, Herausforderungen der Komorbiditäten und der Polypharmazie.

Als dritten Schwerpunkt möchten wir das Thema „Wissensmanagement“ in der Onkologie beleuchten. Wie gelingt es, den enormen Wissenszuwachs zu erfassen und in die klinische Praxis zu bringen, damit die PatientInnen zeitnahe von der Innovation profitieren können?

Zudem wird erneut ein umfassendes Angebot an diversen Session-Formaten geboten. Wie bereits im letzten Jahr werden auch wieder vermehrt jüngere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in das Programm einbezogen.

Ganz besonders möchten wir auch Studentinnen und Studenten sowie Jungmedizinerinnen und Jungmediziner begrüßen, für die wir einen eigenen Programmpfad entworfen haben, um ihnen einen Überblick über unser immens dynamisches und hoch innovatives Fach zu geben und sie dafür zu begeistern.

Wir freuen uns darauf, Sie in Wien begrüßen zu dürfen.

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

Harald Titzer, BSc, MSc
AHOP-Präsident



© MedMedia Verlag

**PRIM. UNIV.-PROF. DR.
WOLFGANG HILBE**
OeGHO-Präsident



Harald Titzer, BSc, MSc
AHOP-Präsident

**JETZT
NEU¹**

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: 0,490 – 0,830); p < 0,001²

XOSPATA™ als einmal tägliche orale Monotherapie¹:

- 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)^{*,2}
- kann bei Patienten mit FLT3-ITD, FLT3-TKD sowie bei beiden Mutationen eingesetzt werden¹

XOSPATA™ wurde in einer multizentrischen, offenen, 2 : 1 randomisierten klinischen Phase-III-Studie mit 371 erwachsenen Patienten mit R/R FLT3m+ AML (Medianes Alter: 62 Jahre) untersucht und mit der Salvage-Chemotherapie verglichen.²

XOSPATA™
gilteritinib 40mg
tablets

¹XOSPATA™ ist als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten indiziert, die eine rezidivierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation haben.

AML: akute myeloische Leukämie; KI: Konfidenzintervall; 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 Trosinkinasedomäne; HR: Hazard Ratio; OS: Gesamtüberlebenszeit; R/R: rezidiviert/refraktär

Referenzen: 1. XOSPATA™ Fachinformation, aktueller Stand. 2. PerLAE, Martinelli G, Cortes JE et al., Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med 2019; 381:1728-40.

OeGHO 50 Jahre – Geschichte in Geschichten

Buchpräsentation

Der 50. Jahrestag der Gründung der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO) ist ein willkommener Anlass, aber auch ein Zeitpunkt um inne zu halten, Vergangenheit zu reflektieren und in die Zukunft zu schauen. Im Rahmen der verschiedenen Aktivitäten zu diesem Jubiläum entstand im Auftrag des Vorstands der OeGHO eine Buchpublikation, die auf der diesjährigen Frühjahrstagung erstmals einem breiten Publikum vorgestellt wird.

Der Untertitel lautet „Geschichte in Geschichten“, was gleichzeitig das Konzept des Buches beschreibt. Im ersten Teil, der die „OeGHO Jahre“ seit ihrer formellen Gründung 1970 zum Inhalt hat, kommen ihre Mitglieder als Erzähler zu den unterschiedlichsten Aspekten zu Wort. Das Redaktionsteam musste eine Auswahl an Interviewpartnern treffen, dessen Ziel es war, dabei das bunte Spektrum der OeGHO abzubilden: Frauen und Männer, junge und ältere Mitglieder, Abteilungsleiter und Mitarbeiter, Forscher und Kliniker, Funktionäre der OeGHO und einfache Mitglieder, wobei es unmöglich gewesen wäre, alle wichtigen Persönlichkeiten einzubinden. Die Aufgabe des Redaktionsteams



seitens der OeGHO war es, vorhandenes (Bild-) Material und die Beiträge der Erzähler zu sichten sowie einen roten Faden zu formulieren, das Ergebnis wurde dann

geisterung Forschung betrieben und für die Patienten gekämpft wurde. Deutlich wird, wie in vielen Teilbereichen Pionierarbeit geleistet wurde. Meilensteine werden mit

der selbstverständlichen Empathie für unser Fach geschildert, aber auch mit jener Prise Ironie, die sich im Rückblick ergibt.

Dieses Buch wurde vor allem für die jetzigen und zukünftigen Hämatologen und Onkologen geschrieben. Die Begeisterung und der Innovationsgeist der älteren Generation, aber auch das Wissen, dass es „früher“ nicht „besser“ war, dass viele Kompromisse gefunden werden mussten, soll die jungen Ärzte



Zur Person



© Oliver Müller-Alchholz

Univ.-Prof. OA Dr. Michael Pfeilstöcker, MBA

3. Medizinische Abteilung
Hanusch-Krankenhaus
Heinrich Collinstraße 30
1140 Wien
E-Mail: michael.pfeilstoecker@oegk.at

Zur Person



© privat

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe

1. Medizinische Abteilung
Zentrum für Onkologie und Hämatologie mit Ambulanz und
Palliativstation
Wilhelminenspital
Montleartstraße 37
1160 Wien
E-Mail: wolfgang.hilbe@wienkav.at

motivieren, voller Tatendrang die Herausforderungen unseres Faches anzunehmen. Die etwas Älteren können in der Rückschau auf die Vergangenheit eigenes Erlebtes wiedererkennen und sich als Teil eines Weges sehen, der wissenschaftliche Innovationen und Fortschritte für die Patienten erbracht hat, auf dem sich das Umfeld im Umgang mit Lehrern, Kollegen und Patienten verändert hat, aber vieles doch gleich geblieben ist, wie die ethische Verantwortung des ärztlichen Handelns

oder das notwendige persönliche Engagement des Einzelnen, um neue Wege zu beschreiten.

Die OeGHO wurde zwar erst 1970 gegründet, die Geschichte der Hämatologie und Onkologie in Österreich beginnt jedoch viel früher. Dieser Zeit bis zur Gründung der OeGHO widmet sich der zweite Teil des Buches. Der Medizinhistoriker Herwig Czech von der Medizinischen Universität Wien (Ethik, Sammlungen und Geschichte der Medizin/Josephinum) wurde

im Rahmen eines von der OeGHO finanzierten Forschungsprojekts dafür gewonnen, in unabhängiger und unbeeinflusster Weise eine Aufarbeitung der Geschichte der Hämatologie und Onkologie vom 19. Jahrhundert, der Zeit der zweiten Wiener medizinischen Schule bis zur Gründung der OeGHO vorzunehmen. So entstand (gemeinsam mit Clemens Jobst) ein umfassender Beitrag für das vorliegende Buch, mit besonderem Fokus auf die Zeit des Nationalsozialismus. Mit Betroffenheit kann der interessierte Leser erfahren, wie ein erheblicher Anteil der akademischen Lehrer in unserem Fachgebiet verfolgt und vertrieben wurde, während gleichzeitig nicht wenige Kollegen in dieses verbrecherische System verwickelt waren.

Die Geschichte der OeGHO ist mit 2020 nicht zu Ende, trotz vieler Fortschritte warten noch viele Aufgaben auf die Hämato-Onkologie der Zukunft. Dem Rechnung tragend, blickt der erste Buchteil nicht nur in die Vergangenheit, sondern bildet auch in den Beiträgen der Erzähler viele Aspekte der Herausforderungen und Chancen in unserem Fachgebiet ab, die von der „jungen Generation“ von Hämatologen und Onkologen (YHOGA) mit viel Freude und Selbstbewusstsein angenommen werden.

Insgesamt soll dieses Buch der vielen Erzähler und vielen unterschiedlichen Inhalte beides, informieren und unterhalten, sodass alle an Hämato-Onkologie Interessierten etwas für sich persönlich mitnehmen können. ■

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der Frühjahrstagung der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

Wann: Donnerstag, 19. März 2020
11.00 – 12.30 Uhr

Wo: Künstlerzimmer

Thema:

Leading the way in Oncology – CLL und PARP-Inhibition

Vorsitz: Philipp Staber, Wien / Peter Krippel, Fürstenfeld

Vorträge:

CLL: What's new?
Thomas Nösslinger, Wien

Clinical Implications: Wie behandelt man unterschiedliche CLL-Patienten heute und morgen
Peter Neumeister, Graz

Lessons learned: PARP-Inhibitoren beim Mamma- und Ovarialkarzinom
Christian Marth, Innsbruck

New horizons: PARP-Inhibitoren beim Prostata- und Pankreaskarzinom
Thomas Bauernhofer, Graz



Infektiologie in Onkologie und Hämatologie

Neues an der Antibiotikafont

PatientInnen mit hämatoonkologischen Neoplasien haben sowohl durch ihre Grundkrankheit, als auch durch deren Therapie, wie beispielsweise aplasierende Chemotherapien, eine kompromitierte Immunabwehr. Daher kommt es bei diesen PatientInnen häufig zu schweren bakteriellen Infektionen bis hin zu Septikämien, welche lebensbedrohliche Komplikationen mit Mortalitätsraten bis zu 40% darstellen.

Während MRSA als Problemkeim in Österreich glücklicherweise bei MRSA-Raten unter 10% im internationalen Vergleich eine geringere Bedeutung aufweist, sorgen multiresistente gramnegative Erreger insbesondere bei hämatoonkologischen PatientInnen für größere therapeutische Probleme, auch aufgrund der in der Vergangenheit geringen Zahl an Antibiotika-Neuzulassungen hierfür. Erfreulicherweise hat sich unser therapeutisches Armamentarium durch die Zulassung neuer Breitspektrumantibiotika in den letzten Jahren aber erweitert, zusätzlich stehen eine Reihe weiterer neuer Substanzen kurz vor der Einführung.

Neue Antibiotika

Gramnegative Erreger haben in den letzten Jahren in der Prävalenz grampositive Pathogene als Verursacher von schweren Infektionen bei immunkompromitierten PatientInnen überholt. Insbesondere ESBL-produzierende Enterobakterien, manchmal auch Carbapenemasebildner, sowie MDR-Nonfermenter (hauptsächlich *Pseudomonas aeruginosa*) sorgen für Pro-

bleme. Betalaktamasen werden üblicherweise anhand molekularer Kriterien gemäß der Ambler-Klassifikation in 4 Gruppen eingeteilt (Ambler Klasse A bis D), was für das Wirkspektrum von Antibiotika gegen Bakterien mit entsprechenden Resistenzmechanismen relevant ist.

Bei den Cephalosporinen hat es in den letzten Jahren eine Reihe von Neuzulassungen gegeben, einerseits von Präparaten mit Wirksamkeit gegen MRSA, andererseits Kombinationspräparate, bei denen durch Zugabe von Betalaktamasehemmern eine erweiterte Wirksamkeit gegen multiresistente gramnegative Pathogene ermöglicht wird.

Ceftarolin war hierbei die erste MRSA-wirksame Substanz am Markt (Zulassung für ambulant erworbene Pneumonie und schwere Haut-Weichteilinfektionen), später kam mit Ceftobiprol ein Vertreter mit Aktivität gegen MRSA und *Pseudomonas* spp. hinzu. Ceftobiprol ist derzeit für die Behandlung ambulant und nosokomial erworbener Pneumonien indiziert, nicht jedoch für beatmungsassoziierte Lungentzündungen.

Kombi Cephalosporin/ Betalaktamasehemmer

Für die Therapie von Infektionen durch multiresistente Enterobakterien und Nonfermenter kommen die neuen Cephalosporin/Betalaktamasehemmer-Kombinationspräparate in Betracht. Ceftolozan/Tazobactam ist ein Präparat mit besonders hoher Aktivität gegenüber *Pseudomonas* Isolaten, ist aber auch wirksam gegen

ESBL-bildende Enterobakterien. Für letztere kommt auch Ceftazidim/Avibactam in Betracht, das Präparat wirkt aber auch bei manchen Carbapenemasebildnern, nicht aber bei Metallobetalaktamaseproduzenten. Beide Kombinationspräparate haben keine gute Wirksamkeit bei grampositiven Kokken, weshalb bei Coinfektionen z. B. durch *S. aureus* eine entsprechende Staphylokokken-wirksame Substanz hinzugegeben werden sollte. Beide Präparate haben eine Zulassung für komplizierte Infektionen der Harnwege und des Abdomens sowie nosokomiale Pneumonien, auch im Rahmen künstlicher Beatmung.

Kombi Meropenem/ Betalaktamasehemmer

Mit Meropenem/Vaborbactam ist mittlerweile die erste Kombination aus einem Carbapenem mit einem Betalaktamasehemmer verfügbar. Vaborbactam ist ein neuartiger Boronsäure-basierter Betalaktamaseinhibitor, welcher Meropenem vor Inaktivierung durch KPC Betalaktamasen schützt. Insofern ist das Medikament eine Behandlungsoption für Infektionen durch ESBL, KPC und AmpC produzierende Enterobakterien, insbesondere für komplizierte Harnwegs- und intraabdominelle Infektionen sowie nosokomial und beatmungsassoziiert aufgetretene Pneumonien.

Testung des Resistenzmechanismus

Keine der neuen Substanzen hat eine spezifische Zulassung für Infektionen bei hämatoonkologischen PatientInnen, manche sind aber auch laut Zulassungstext eine Option für Infektionen durch gramnegative Pathogene mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten.

Wichtig für den sinnvollen Einsatz der neuen Breitspektrum-Betalaktamantibiotika bei MDR-gramnegativen Erregern ist grundsätzlich eine mikrobiologische Austestung mit Bestimmung des zugrundeliegenden Resistenzmechanismus, da das Wirkspektrum von der jeweils

Zur Person



Priv.-Doz. Dr. Gernot Fritsche
 Universitätsklinik für Innere Medizin II –
 Infektiologie, Immunologie, Rheumatologie, Pneumologie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstraße 35
 6020 Innsbruck
 E-Mail: gernot.fritsche@tirol-kliniken.at

Abkürzungen:**ESBL: Extended spectrum betalactamase****MDR: multidrug resistant****MRSA: Methicillin resistenter Staphylococcus aureus**

exprimierten Betalaktamase bzw. Ambler-Klasse abhängt.

Zukunftsaussicht

Mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam wurde ein weiteres Carbapenem mit Betalaktamaseinhibitor in der EU bereits für die Zulassung empfohlen, das Wirkspektrum ist ähnlich der oben angeführten Kombination aus Meropenem/Vaborbactam.

Bei Infektionen durch gramnegative Erreger, welche Metallobetalaktamasen (z. B. NDM, VIM) exprimieren, sind die neuen Cephalosporin- und Carbapenem-Kombinationspräparate unwirksam, auch bei Expression von Enzymen der Ambler-Klasse D (z. B. OXA-48) sind diese Medikamente nicht geeignet, mit Ausnahme von Ceftazi-

dim/Avibactam. Für diese Erreger werden allerdings in Zukunft neue Betalaktame erwartet: Cefiderocol ist ein neuartiges Siderophor-Cephalosporin, welches gegen Betalaktamase-Produzenten der Ambler-Klassen A, B, C und D wirksam ist, sowie gegen *A. baumannii*, *P. aeruginosa* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Durch die Siderophor-Eigenschaft, d. h. Bindung von Eisenionen, wird das Antibiotikum gleichsam wie ein trojanisches Pferd von den Bakterien aktiv als vermeintliche Eisenquelle aufgenommen. Die Substanz befindet sich derzeit im EU-Zulassungsverfahren. Aztreonam/Avibactam ist eine Kombination aus einem Monobaktam (Metallobetalaktamase-stabil) und einem neuen Betalaktamaseinhibitor, welche bei multiresistenten Enterobakterien mit Beta-

laktamasen aus allen Ambler-Klassen wirksam sein soll. Die Substanz-Kombination ist derzeit in Phase-III-Studien in Erprobung.

Neues Aminoglykosid

In den USA bereits zugelassen ist mit Plazomicin ein neues Aminoglykosid, welches sich durch eine geringere Toxizität und Wirksamkeit bei ESBL-Bildnern und manchen Carbapenemaseproduzenten auszeichnen soll.

Neue Tetrazykline

Weiters werden mit Eravacyclin und Omadacyclin neue ultrabreite Tetrazyklin-Abkömmlinge sowie mit Delafloxacin ein neues MRSA-wirksames Fluorchinolon erwartet. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Klaus Geissler, Wien

Meilensteine der Hämatologie

Aus der Sicht und unter Mitbeteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie

In den letzten 50 Jahren hat es in der Hämatologie bei der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen unübersehbare Fortschritte gegeben, die sich in einer verbesserten Heilungsrate, einem längeren Überleben und in einer verbesserten Lebensqualität bei den meisten Krankheitsentitäten objektivieren lassen. In vielen Bereichen konnten Mitglieder unserer Gesellschaft in Forschungseinrichtungen unseres Landes diesen Fortschritt maßgeblich mitgestalten. In dieser Übersicht sollen wesentliche und nachhaltige Beiträge in unterschiedlichen Bereichen der Hämatologie kurz dargestellt werden. Leistungen österreichischer Wissenschaftler, die in ausländischen Institutionen erbracht wurde, werden in diesem Artikel allerdings nicht berücksichtigt. Selbstverständlich kann eine solche Auswahl immer nur subjektiv sein und sie er-

hebt auch nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Neue Erkenntnisse im Bereich der Physiologie der Blutbildung

Das Wissen und Verständnis über die Physiologie und Pathophysiologie der Hämatopoese bilden eine wichtige Basis für die spätere Entwicklung innovativer Therapiekonzepte. Erkenntnisse über die Regulation der normalen Hämatopoese liefern uns dabei vor allem in vitro Kulturen und Beobachtungen in präklinischen Tiermodellen. Beobachtungen im Forschungslabor rund um Peter Bettelheim und Peter Valent haben hier einen wichtigen Einblick in die Physiologie der normalen Hämatopoese geliefert, indem gezeigt wurde, dass Interleukin-3 ein Wachstumsfaktor basophiler Granulozyten und

Stammzellfaktor ein Wachstumsfaktor für Mastzellen ist [1-3]. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde vor allem von Peter Valent in den folgenden Jahren die pathophysiologische Rolle der Mastzelle bei hämatologischen und allergischen Erkrankungen systematisch untersucht und die daraus resultierende Erkenntnisse in zahlreichen Publikationen veröffentlicht.

Neue Erkenntnisse im Bereich der Pathophysiologie hämatologischer Erkrankungen

Mit der Pathophysiologie einer nicht malignen Erkrankung beschäftigte sich eine Wiener Arbeitsgruppe rund um Wolfgang Hinterberger und Klaus Geissler [4-6]. Dabei wurde die zentrale Rolle der beiden Zytokine Interferon-gamma und Tumornekrosefaktor-alpha bei der Entwicklung

einer aplastischen Anämie durch Zytokin-spiegelmessungen dokumentiert. Die kritische Rolle des Immunsystems in der Pathophysiologie dieser Bluterkrankung konnte auch durch den Stellenwert einer immunsuppressiven Konditionierung bei Patienten mit aplastischer Anämie, die mit genetisch identen syngenen Zwillingsgeschwistern transplantiert wurden, untermauert werden.

Andere Gruppen analysierten pathophysiologisch relevante Phänomene bei unterschiedlichen malignen Erkrankungen. Vor allem molekulargenetische Untersuchungen haben dazu beigetragen, Einblick in die Pathophysiologie lymphoproliferativer Erkrankungen zu erhalten. Berthold Streubel und Mitarbeiter konnten erstmals nachweisen, dass Endothelzellen, die für die Gefäßversorgung von Lymphomzellen erforderlich sind, Teil des malignen Klon sind, ein Befund, der für die gesamte Angiogeneseforschung von Krebserkrankungen einen völlig neuen Aspekt darstellte [7]. In der Arbeitsgruppe um Ulrich Jäger und Daniel Heintel wurden Untersuchungen durchgeführt, die belegen, dass die 14/18 Translokation bei follikulärem Non-Hodgkin Lymphom weit komplexer ist als bisher angenommen wurde und bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) Aberrationen bei hypermutationsassoziierten Enzymen und im Bereich des Fettstoffwechsels vorliegen [8-11]. Von der Arbeitsgruppe um Richard Greil und Alexander Egle wurden hingegen Veränderungen des B-Zellrezeptor Signalwegs, der p53 Achse, und des T-Zell Kompartments bei CLL beschrieben [12-17].

Pathophysiologische Untersuchungen vor allem bei sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bildeten wiederum den wissenschaftlichen Schwerpunkt der Forschungsgruppe um Heinz Sill und Armin Zebisch in Graz [18-23]. Insbesondere konnte von dieser Arbeitsgruppe erstmals gezeigt werden, dass Veränderungen des RAF Kinase Inhibitors eine wichtige pathophysiologische Rolle bei behandlungsassoziierteter AML und RAS getriebener myeloischer Leukämogenese spielen.

Für großes wissenschaftliches Aufsehen sorgte die in einer Wiener Forschungseinrichtung entstandenen wissenschaftliche Arbeit von Robert Kralovits, in der die CALR Mutation erstmals als Treibermutation bei Myelofibrose und bei essentieller Thrombozythämie identifiziert wurde [24], nachdem Robert Kralovits bereits in Basel maßgeblich an der

Entdeckung der JAK2 Mutation als Treibermutation für die Polyzythämia vera beteiligt war.

Die Arbeitsgruppe rund um Klaus Geissler beobachtete bereits vor 30 Jahren, dass es bei der chronisch myelomonozytären Leukämie eine Subgruppe von Patienten gibt, die in vitro durch ein Wachstumsfaktor unabhängiges Wachstum myeloischer Zellkolonien charakterisiert ist [25, 26]. Wie spätere Untersuchungen der Wiener und auch anderer Arbeitsgruppen zeigten, war dies der ersten Hinweis für die pathophysiologische Bedeutung von molekularen Aberrationen im RAS Signalweg, die bei CMML-Patienten für Myeloproliferation und Transformation verantwortlich sein dürften [27]. Es ist zu hoffen, dass diese Erkenntnis bei Entwicklung geeigneter RAS Inhibitoren dazu beitragen kann, die infauste Prognose dieser Patienten deutlich zu verbessern.

Entwicklung innovativer Therapiekonzepte

Von österreichischen Forschern wurden auch neue und innovative Therapiekonzepte mit rekombinanten Zytokinen in klinischen Studien federführend untersucht. Vor allem Heinz Gisslinger ist es zu verdanken, dass der Stellenwert von Interferon alpha bei der Behandlung myeloproliferativer Erkrankungen erkannt wurde [28, 29]. Heute wird Interferon auf der ganzen Welt für die Behandlung der PV, der ET und auch der MF eingesetzt. Heinz Ludwig hingegen konnte erstmals die Wirksamkeit von rekombinantem Erythropoetin bei Anämie im Rahmen eines Tumorgeschehens bei Patienten mit multiplem Myelom nachweisen [30].

Ein innovatives Therapiekonzept war auch die Verabreichung von myeloischen Wachstumsfaktoren zum Priming von Leukämiezellen bei Patienten mit AML. Die erste Studie dieser Art wurde von Peter Bettelheim in Wien mit GM-CSF initiiert

und durchgeführt [31]. In Anlehnung an diese Studie verfolgten auch andere Gruppen dieses Konzept, das noch heute in Form bestimmter Chemotherapien bei der Behandlung der AML Anwendung findet.

Sowohl im präklinischen als auch klinischen Bereich konnte das Synergismuskonzept myeloischer Wachstumsfaktoren rund um die Arbeitsgruppe von Klaus Geissler im Sinne eines proof of principles belegt werden [32-34]. Dabei handelt es sich um den Effekt einer synergistischen Wirkungsverstärkung von Wachstumsfaktoren, wenn ein in die Hämatopoese früh eingreifendes mit einem später eingreifenden Zytokin kombiniert wird. Mit solchen Kombinationen können verstärkte Effekte auf Blutbildung und Stammzellmobilisierung im klinischen Setting erreicht werden.

Erst vor kurzer Zeit konnte mithilfe eines neu entwickelten funktionellen in vitro Drug Screenings rund um die Arbeitsgruppe um Philipp Staber das therapeutische Potential von BCL2 Inhibitoren bei T-Prolymphozytenleukämie entdeckt werden [35]. Diese Erkenntnisse geben berechtigten Anlass zur Hoffnung, dass Patienten mit dieser seltenen, aber bisher überaus schwierig zu behandelnden Entität bessere Therapiemöglichkeiten eröffnet werden. Auch das Erkennen des therapeutischen Potentials einer Komplementblockade bei Kälteagglutininhämolysen ist einer Wiener Arbeitsgruppe rund um Bernd Jilma und Ulrich Jäger zu verdanken [36].

Klinische Prüfung von Therapien in neuen Indikationen

Die klinische Überprüfung bestehender Therapien in neuen Indikationen sind weitere Bereiche, in denen Mitglieder unserer Gesellschaft wesentlich beteiligt waren. In dieser Kategorie ist das CEOP-IMVP-Dexa Schema bei aggressiven Lymphomen durch Michael Fridrik [37], die Rituximab Erhaltungstherapie bei

Zur Person

Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Geissler

Professor für Hämatonkologie an der Sigmund Freud Privatuniversität Wien
5. Medizinische Abteilung mit Hämatologie
Onkologie und Palliativstation
Krankenhaus Hietzing der Stadt Wien
Wolkersbergenstraße 1
1130 Wien
E-Mail: klaus.geissler@wienkav.at

FREIHEIT FÜR IHRE CLL PATIENTEN¹

DIE EINZIGE CHEMOFREIE CLL-THERAPIE
MIT BEGRENZTER THERAPIEDAUER¹

EMPFOHLEN
in den aktuellen
Onkopedia-
Leitlinien²

CHEMOFREI¹

THERAPIEFREI¹

¹ Fachinformation Venclixto®, Stand 06/2019

² Wendtner et al, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@view/html/index.html>, 04/2019; Zugriff am 13.02.2020

aggressive B-Zell Lymphomen in erster Remission durch Ulrich Jäger [38], die Rituximab Erhaltungstherapie bei CLL durch Richard Greil [39] und eine Phase II Studie von Rituximab und Lenalidomid bei MALT Lymphomen durch Markus Raderer zu erwähnen [40].

Neue Erkenntnisse im Bereich der Blutgerinnung

Die Erforschung der Blutgerinnung hat seit Erwin Deutsch und Klaus Lechner in Wien große Tradition. Die Bedeutung erhöhter Faktor VIII Spiegel und des männlichen Geschlechts für die Entwicklung von Thromboembolien wurde von der Arbeitsgruppe um Paul Kyrle und Sabine Eichinger erstmals beschrieben und erntete international große Beachtung [41, 42]. Die Wiener Arbeitsgruppe um Ingrid Pabinger und Cihan Ay hingegen etablierte die Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) für die Untersuchung multipler Fragestellungen im Bereich der krebsassoziierten Thromboseneigung [43-47]. Erwähnenswert ist auch die Beschreibung einer neuen Form einer Thrombasthenie durch Herwig Niessner [48].

Neue Erkenntnisse in anderen Bereichen

Der Innsbrucker Arbeitsgruppe um Günter Gastl und Dominik Wolf ist der Nachweis der Bedeutung des spezifischen Immunsystems bei hämatologischen Erkrankungen zu verdanken [49-51]. Die Bedeutung der FISH Analyse bei klonalen Plasmazellerkrankungen wurde wiederum durch eine Wiener Arbeitsgruppe rund um Johannes Drach unterstrichen [52-55]. Untersuchungen über diagnostische Kriterien, Risikoscores und Lebensqualität bei großen Patientenkohorten mit myelodysplastischem Syndrom sind Forschungsschwerpunkt einer Wiener Arbeitsgruppe rund um Michael Pfeilstöcker und Thomas Nösslinger sowie einer Innsbrucker Gruppe rund um Reinhard Stauder [56-58]. ■

LITERATUR

1. Valent P, Schmidt G, Besemer J, et al (1989) Interleukin-3 is a differentiation factor for human basophils. *Blood* 73:1763-1769.
2. Mayer P, Valent P, Schmidt G, et al (1989) The in vivo effects of recombinant human interleukin-3: demonstration of basophil differentiation factor, histamine-producing activity, and priming of GM-CSF-responsive progenitors in nonhuman primates. *Blood* 74:613-621.
3. Valent P, Spanblöchl E, Sperr WR, et al (1992) Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood

mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/kit-ligand in long-term culture. *Blood* 80:2237-2245.

4. Hinterberger W, Adolf G, Aichinger G, et al (1988) Further evidence for lymphokine overproduction in severe aplastic anemia. *Blood* 72:266-272.
5. Hinterberger W, Adolf G, Bettelheim P, et al (1989) Lymphokine overproduction in severe aplastic anemia is not related to blood transfusions. *Blood* 74:2713-2717.
6. Hinterberger W, Rowlings PA, Hinterberger-Fischer M, et al (1997) Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 126:116-122.
7. Streubel B, Chott A, Huber D, et al (2004) Lymphoma-specific genetic aberrations in microvascular endothelial cells in B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 351:250-259.
8. Jäger U, Böcskör S, Le T, et al (2000) Follicular lymphomas' BCL-2/IgH junctions contain templated nucleotide insertions: novel insights into the mechanism of t(14;18) translocation. *Blood* 95:3520-3529.
9. Heintel D, Kroemer E, Kienle D, et al (2004) German CLL Study Group. High expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) mRNA is associated with unmutated IGHV gene status and unfavourable cytogenetic aberrations in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia* 18:756-762.
10. Heintel D, Kienle D, Shehata M, et al (2005) CLL Study Group. High expression of lipoprotein lipase in poor risk B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 19:1216-1223.
11. Bilban M, Heintel D, Scharl T, et al (2006) Deregulated expression of fat and muscle genes in B-cell chronic lymphocytic leukemia with high lipoprotein lipase expression. *Leukemia* 20:1080-1088.
12. Holler C, Piñón JD, Denk U, et al (2009) PKCbeta is essential for the development of chronic lymphocytic leukemia in the TCL1 transgenic mouse model: validation of PKCbeta as a therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 113:2791-2794.
13. Asslaber D, Piñón JD, Seyfried I, et al (2010) microRNA-34a expression correlates with MDM2 SNP309 polymorphism and treatment-free survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 115:4191-4197.
14. Hofbauer JP, Heyder C, Denk U, et al (2011) Development of CLL in the TCL1 transgenic mouse model is associated with severe skewing of the T-cell compartment homologous to human CLL. *Leukemia* 25:1452-1458.
15. Merkel O, Wacht N, Sift E, et al (2012) Actinomycin D induces p53-independent cell death and prolongs survival in high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 26:2508-2516.
16. Zaborsky N, Gassner FJ, Höpner JP, et al (2019) Exome sequencing of the TCL1 mouse model for CLL reveals genetic heterogeneity and dynamics during disease development. *Leukemia* 33:957-968.
17. Asslaber D, Qi Y, Maeding N, et al (2019) B-cell-specific IRF4 deletion accelerates chronic lymphocytic leukemia development by enhanced tumor immune evasion. *Blood* 134:1717-1729.
18. Zebisch A, Staber PB, Delavar A, et al (2006) Two transforming C-RAF germ-line mutations identified in patients with therapy-related acute myeloid leukemia. *Cancer Res* 66:3401-3408.
19. Zebisch A, Haller M, Hiden K, et al (2009) Loss of RAF kinase inhibitor protein is a somatic event in the pathogenesis of therapy-related acute myeloid leukemias with C-RAF germline mutations. *Leukemia* 23:1049-1053.
20. Zebisch A, Wölfler A, Fried I, et al (2012) Frequent loss of RAF kinase inhibitor protein expression in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 26:1842-1849.
21. Hatzl S, Geiger O, Kuepper MK, et al (2016) Increased Expression of miR-23a

Mediates a Loss of Expression in the RAF Kinase Inhibitor Protein RKIP. *Cancer Res* 76:3644-3654.

22. Caraffini V, Geiger O, Rosenberger A, et al (2020) Loss of RAF kinase inhibitor protein is involved in myelomonocytic differentiation and aggravates RAS-driven myeloid leukemogenesis. *Haematologica* 105:375-386.
23. Wölfler A, Erkeland SJ, Bodner C, et al (2005) A functional single-nucleotide polymorphism of the G-CSF receptor gene predisposes individuals to high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 105:3731-3736.
24. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al (2013) Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 369:2379-2390.
25. Geissler K, Hinterberger W, Bettelheim P, et al (1988) Colony growth characteristics in chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res* 12:373-377.
26. Geissler K, Ohler L, Födinger M, et al (1996) Interleukin 10 inhibits growth and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor production in chronic myelomonocytic leukemia cells. *J Exp Med* 184:1377-1384.
27. Geissler K, Jäger E, Barna A, et al (2016) Chronic myelomonocytic leukemia patients with RAS pathway mutations show high in vitro myeloid colony formation in the absence of exogenous growth factors. *Leukemia* 30:2280-2281.
28. Gisslinger H, Ludwig H, Linkesch W, et al (1989) Long-term interferon therapy for thrombocytosis in myeloproliferative diseases. *Lancet* 1:634-637.
29. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, et al (2015) Ropoginterferon alfa-2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood* 126:1762-1769.
30. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al (1990) Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 322:1693-1699.
31. Bettelheim P, Valent P, Andreeff M, et al (1991) Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in combination with standard induction chemotherapy in de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 77:700-711.
32. Geissler K, Peschel C, Niederwieser D, et al (1996) Potentiation of granulocyte colony-stimulating factor-induced mobilization of circulating progenitor cells by seven-day pretreatment with interleukin-3. *Blood* 87:2732-2739.
33. Geissler K, Valent P, Bettelheim P, et al (1992) In vivo synergism of recombinant human interleukin-3 and recombinant human interleukin-6 on thrombopoiesis in primates. *Blood* 79:1155-1160.
34. Geissler K, Forstinger C, Kalhs P, et al (1992) Effect of interleukin-3 on responsiveness to granulocyte-colony-stimulating factor in severe aplastic anemia. *Ann Intern Med* 117:223-225.
35. Boidol B, Kornauth C, van der Kouwe E, et al (2017) First-in-human response of BCL-2 inhibitor venetoclax in T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 130:2499-2503.
36. Jäger U, D'Sa S, Schörghofer C, et al (2019) Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. *Blood* 133:893-901.
37. Fridrik MA, Hausmaninger H, Linkesch W, et al (1996) CEOP-IMVP-Dexa in the treatment of aggressive lymphomas: an Austrian multicenter trial. *J Clin Oncol* 14:227-232.
38. Jaeger U, Trenny M, Melzer H, et al (2015) AGMT-NHL13 Investigators. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica* 100:955-963.

39. Greil R, Obrtlíková P, Smolej L, et al (2016) Rituximab maintenance versus observation alone in patients with chronic lymphocytic leukaemia who respond to first-line or second-line rituximab-containing chemoimmunotherapy: final results of the AGMT CLL-8a Maintenance randomised trial. *Lancet Haematol* 3:e317-e329.

40. Kiesewetter B, Willenbacher E, Willenbacher W, et al (2016) A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 129:383-385.

41. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al (2000) High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343:457-462.

42. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, et al (2004) The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 350:2558-2563.

43. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al (2008) High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 112:2703-2708.

44. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al (2018) A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 5:e289-e298.

45. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al (2012) Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 30:3870-3875.

46. Ay C, Dunkler D, Simanek R, et al (2011) Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 29:2099-2103.

47. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al (2009) D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 27:4124-4129.

48. Niessner H, Clemetson KJ, Panzer S, et al (1986) Acquired thrombasthenia due to GPIIb/IIIa-specific platelet autoantibodies. *Blood* 68:571-576.

49. Gastl G, Niederwieser D, Marth C, et al (1984) Human large granular lymphocytes and their relationship to natural killer cell activity in various disease states. *Blood* 64:288-295.

50. Gastl G, Werter M, De Pauw B, et al (1989) Comparison of clinical efficacy and toxicity of conventional and optimum biological response modifying doses of interferon alpha-2C in the treatment of hairy cell leukemia: a retrospective analysis of 39 patients. *Leukemia* 3:453-460.

51. Wolf AM, Eller K, Zeiser R, et al (2009) The sphingosine 1-phosphate receptor agonist FTY720 potentially inhibits regulatory T cell proliferation in vitro and in vivo. *J Immunol* 183:3751-3760.

52. Drach J, Angerler J, Schuster J, et al (1995) Interphase fluorescence in situ hybridization identifies chromosomal abnormalities in plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 86:3915-3921.

53. Königsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al (2000) Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 18:804-812.

54. Königsberg R, Ackermann J, Kaufmann H, et al (2000) Deletions of chromosome 13q in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 14:1975-1979.

55. Kaufmann H, Ackermann J, Baldia C, et al (2004) Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are early events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma. *Leukemia* 18:1879-1882.

56. Nösslinger T, Reisner R, Koller E, et al (2001) Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood* 98:2935-2941.

57. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, et al (2016) Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood* 128:902-910.

58. Stauder R, Yu G, Koinig KA, et al (2018) Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia* 32:1380-1392.

Dora Niedersüß-Beke, Wien

Urothelkarzinom

Update und State of the Art 2020

Die Therapie des Urothelkarzinoms wurde in den vergangenen vier Jahren neu definiert: Durch die Einführung der Immuntherapie konnte das Gesamtüberleben bei dieser hoch aggressiv verlaufenden, epithelialen Tumorerkrankung signifikant verlängert werden. Durch neue Substanzen und eine bessere Patientenselektion sollen zukünftig weitere Verbesserungen erreicht werden.

Erstlinientherapie

Weiterhin ist eine Cisplatin-haltige Therapie bei Cisplatin-fitten Patienten der Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms. Für Cisplatin-unfitte Patienten – immerhin 50 % – wird bei hoher PD-L1 Expression eine Immuntherapie mit Pembrolizumab bzw. Atezolizumab empfohlen, während bei niedriger PD-L1 Expression

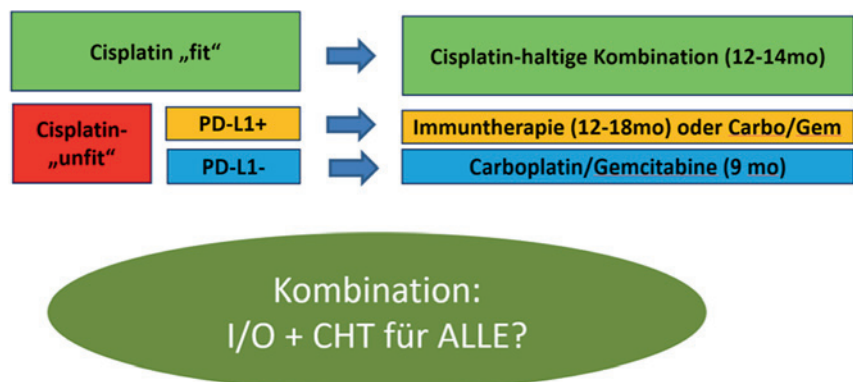


Abb. 1: Erstlinientherapie im metastasierten Setting

ein Carboplatin-haltiges Schema verwendet wird.

Die aktuellste Frage in der Erstlinie beschäftigt sich allerdings mit der Kombination von Chemotherapie und Immuntherapie (Abb. 1).

In der IMvigor 130 Studie wurden > 1200 Patienten in einen von drei Armen randomisiert: Platin/Gemcitabine + Atezolizumab, Atezolizumab alleine oder Platin/Gemcitabine alleine. Einer der primären Endpunkte, das progressionsfreie Überle-

ben, wurde mit einer Hazard Ratio von 0,82 signifikant erreicht. Die Daten für den co-primären Endpunkt, das Gesamtüberleben, sind derzeit noch unreif, es zeichnet sich jedoch ein positiver Trend ab. Das Toxizitätsprofil wurde durch die Zugabe des PD-1 Inhibitors jedenfalls nicht negativ beeinflusst.

Problematisch für eine klare Schlussfolgerung sind an der IMvigor 130 Studie die unreifen Überlebensdaten sowie der niedrige Anteil an Patienten, die mit einer Cisplatin-haltigen Kombination behandelt wurden. In den bisherigen Subgruppenanalysen profitierten Patienten mit hoher PD-L1 Expression und jene, die ein Cisplatin-haltiges Chemotherapieschema erhielten, am ehesten von der Zugabe des Checkpoint-Inhibitors. Weitere Subgruppenanalysen sowie Studien mit unterschiedlichen Ansätzen (Keynote 361: CHT + Pembrolizumab; DANUBE; CA-901: kombinierte Immuntherapie +/- CHT; Javelin: Erhaltungstherapie, mit Avelumab; etc.) werden zu einer besseren Patientenselektion bezüglich Mono- oder Kombinations-Immuntherapie, mit oder ohne Chemotherapie, beitragen.

Neue Substanzen, die sogenannten ADC (antibody drug conjugates), halten ebenfalls rezent Einzug in die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms.

In der Erstlinie spielt die Kombination von Enfortumab Vedotin, einem Konjugat, welches über Nectin-4 in die Urothelzelle eingeschleust wird und dort einen Mikrotubuli-Inhibitor freisetzt, in Kombination mit Pembrolizumab eine spannende Rolle. In Kombination mit Pembrolizumab wird sie in der EV-103 Studie bei Platin-unfitten Patienten derzeit getestet. Beim diesjährigen ASCO GU Kongress wurde eine Ansprechrate von 73,3% mit einer kompletten Remissionsrate von fast 16% bei 45 Patienten mit > 90% viszeralem Metastasierungsmuster berichtet. Diese Ergebnisse waren unabhängig vom PD-L1 Status. Bei adäquater Verträglichkeit sind periphere Neuropathien, Erhöhungen der

Lipase, Hauttoxizitäten wie Exantheme und Fatigue die am häufigsten auftretenden Grad 3 Toxizitäten. Wo diese Platinfreie Kombination letztlich ihren Stellenwert finden wird, ist abzuwarten. Basierend auf den präliminären Daten der EV-103-Studie wurde eine Phase-III-Studie im gleichen Setting bereits gestartet.

Zweitlinientherapie

Die Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms nach Platinversagen war bis zur Einführung der Checkpoint-Inhibitoren wenig erfolgversprechend. Das mediane Überleben mit Vinflunine oder einem Taxan (in Europa nicht zugelassen) lag bei 6 bis 8 Monaten. Diese Zeit konnte durch die Immuntherapie zwar fast verdoppelt werden, die Ansprechrate auf Immuntherapie ist mit 20% bei unselektierten Patienten jedoch weiterhin nicht zufriedenstellend.

Basierend auf molekularen Markern, wie beispielsweise Mutationen im FGF-Rezeptor, können diese Patienten gezielter behandelt werden. Mit Erdafitinib, einem Pan FGFR Inhibitor, der von der FDA bereits zugelassen ist, konnte eine Ansprechrate von 40% mit einem medianen Überleben vom 13,8 Monaten erreicht werden. Bei uns ist diese Substanz im Rahmen eines „Compassionate use“ Programms verfügbar.

Enfortumab Vedotin erreicht als Monotherapie bei vorbehandelten Patienten ebenfalls Ansprechraten von 44% und steigert das mediane Gesamtüberleben auf > 1 Jahr. In der Zweitlinientherapie wurde die Substanz daher bereits von der FDA zugelassen.

Sacituzumab govitecan, ebenfalls ein ADC, wurde in der TROPHY-01 Studie untersucht. Dieser Topomerase-1 Inhibitor wird über Trop-2 in die Zelle geschleust und freigesetzt. Bei schwer vorbehandelten Patienten mit ≥ 3 Vortherapien konnte in einer kleinen Phase-II-Studie eine Responderate von 29% ORR erreicht werden.

Das Toxizitätsprofil der Substanz – Neutropenien und Diarrhoe – ist mit jenem von Irinotecan, das seit langem in der Therapie des Kolorektalkarzinoms im Einsatz ist, vergleichbar.

Eher enttäuschend sind die Ergebnisse der BISCAY, einer sogenannten basket-Studie. Diese Studie verfolgt einen Biomarker-getriggerten Ansatz, bei dem die entdeckte Mutation mit der entsprechenden zielgerichteten Substanz in Kombination mit Durvalumab behandelt wird. Bisher konnte hier kein signifikanter Benefit im Vergleich zur PD-L1 Monotherapie gezeigt werden. Auf der anderen Seite stieg die Rate an schweren Toxizitäten signifikant an, was bei manchen Kombinationen zur Dosisreduktion und Therapieabbruchraten von > 80% führte.

Ob diese Kombinationen tatsächlich synergistisch oder „nur“ additiv wirken, muss in Studien mit sequentieller Therapie oder Therapie(de)eskalation untersucht werden.

Fazit

Zahlreiche neue Ansätze mit unterschiedlichen Therapiekombinationen und neuen Substanzen werden aktuell in multiplen Phase I-III-Studien in den unterschiedlichsten Therapielinien getestet und lassen die Therapie des Urothelkarzinoms weiterhin spannend bleiben. ■

LITERATUR

Literatur bei der Verfasserin.

Zur Person



OÄ Dr. Ina Dora Niedersüß-Beke, MBA

1. Medizinische Abteilung
Zentrum für Onkologie und Hämatologie mit Ambulanz und Palliativstation
Wilhelminenspital
Montleartstraße 37
1160 Wien
E-Mail: dora.niedersuess-beke@wienkav.at

Hyperinflammationssyndrom

Ein Update zur hämophagozytischen Lymphohistiozytose

Bei Patienten mit rasch progredienten Sepsis-ähnlichen Symptomen, Therapieresistenz auf Antinfektiva, hohem Ferritin sowie Zeichen eines Organversagens kann es sich um eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) handeln. Klinisch von herausragender Bedeutung ist die Abgrenzung zu anderen Hyperinflammationssyndromen (SIRS, Sepsis) oder zum Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). Vor allem aufgrund von Diagnoseverzögerungen ist die Mortalität bei der adulten, vor allem der Malignom-assoziierten HLH sehr hoch, wobei dieses Syndrom, wenn rechtzeitig erkannt, höchst erfolgreich behandelt werden kann.

Es liegen für die sekundäre HLH bei Erwachsenen keine epidemiologischen Daten für den deutschsprachigen Raum vor. Allgemeine Übereinkunft besteht in der Annahme, dass sie zu selten diagnostiziert wird und von einer weitaus höheren Inzidenz ausgegangen werden kann.

Pathogenese

Eine HLH kann primär aufgrund hereditärer Zytotoxizitätsdefekte entstehen oder aber viel häufiger sekundär aufgrund einer unspezifischen Immunantwort auf einen aktivierenden Trigger erworben werden. Der genaue Mechanismus ist nicht vollständig geklärt. Durch eine fehlregulierte Immunantwort von aktivierten Makrophagen und zytotoxischen T-Zellen kommt es zu einem Zytokinsturm (u. a. Interferon [IFN]- γ , IL-1, IL-6, IL-10, IL-18, sIL-2R und Tumornekrosefaktor [TNF]- α) und somit zu einer schweren Hyperinflammation und Organdestruktion, welche unbehandelt in Multiorganversagen und mit dem Tod endet. Zusätzlich kann eine Beteiligung der Haut, Nieren oder des Zentralnervensystems vorliegen. Als Auslöser kommen Infektionen, unter anderen Epstein-Barr-Virus (EBV), Cytomegalievirus (CMV) sowie Bakterien, Protozoen und Pilze, Malignome, Medikamente/antineoplastische Therapien, Autoimmunerkrankungen oder chronisch-entzündliche Erkrankungen sowie Transplantationen in Frage. Bei Vorliegen einer rheumatologi-

schen Grunderkrankung, wie systemischem Lupus erythematodes (SLE) oder Morbus Still, spricht man von Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS).

Besonders Hämatonkologen sind mit dieser Form der Erkrankung konfrontiert. Nach unserer Erfahrung kommt es wegen der zunehmend erfolgreichen und länger dauernden Therapien in diesem Feld, die häufig eine immunsuppressive Wirkung aufweisen, zum gehäuftem Auftreten einer HLH. Ein bekannter Trigger sowie Erwachsenenalter schließen das Vorliegen einer erblichen Form nicht aus und diese besteht bei ca. 7 % aller Fälle. Genetische Testung, d. h. Whole Exome bzw. Next-Generation Sequencing oder Gene Panels, muss insbesondere bei positiver Familienanamnese, partiellem Albinismus, sowie bei männlichen Patienten mit einer Erstinfektion mit EBV durchgeführt werden.

Diagnose

Erster validierte Score zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HLH ist der HScore (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>) (Hôpital Saint-Antoine, Paris, Frankreich). Dieser inkludiert gängige und rasch verfügbare Parameter und ist mittels Online-Tool einfach und schnell anwendbar. Der Score besitzt eine hohe Zuverlässigkeit was die Differenzierung zu Infektionen anbelangt und dient zum Monitoring während der Therapiephase. Bei der Diagnosestellung ist immer auch die Dynamik der einzelnen Parameter sowie

die klinische Präsentation entscheidend. Eine Orientierung findet man außerdem in den lang etablierten pädiatrischen Guidelines gemäß der europäischen Studiengruppe HLH-2004, welche allerdings für Erwachsene nicht validiert sind. Die Diagnose wird bei dem Vorliegen von 5/8 Kriterien gestellt (Tab. 1).

Limitierend in Anbetracht der Bedeutsamkeit der raschen Therapieeinleitung sind hier Parameter wie sCD25 sowie NK-Zellaktivität, welche im Alltag nicht immer sofort zur Verfügung stehen. Bei klinischem Verdacht, rascher Verschlechterung trotz intensiver Therapie beziehungsweise unklaren Fällen sollte immer ein Referenzzentrum kontaktiert werden.

Therapie

In erster Linie gilt es, den zugrundeliegenden Trigger zu beseitigen und die Hyperinflammation durch immunsuppressive Therapie zu stoppen. Die Heterogenität der Erkrankung widerspiegelt sich in den unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen, welche in Blood 2019 publiziert wurden [4]. Bei infektiösem Trigger gilt es, diesen zu identifizieren und zielgerichtet zu behandeln. Zusätzlich hat sich der Therapiealgorithmus mit Etoposid und Dexame-thason nach HLH-94-Protokoll etabliert. Dieser basiert zwar auf pädiatrischen Daten, wird aber auch bei adulter HLH empfohlen. Bei einem autoinflammatorischen Trigger beziehungsweise MAS-HLH spielen intravenöse Immunglobuline und auch Anakinra eine wichtige Rolle,

TABELLE 1

Diagnosekriterien nach HLH-2004 Guidelines (mod. nach [2])

Fieber (> 38,5 °C)
Splenomegalie
Erniedrigung von mind. zwei Zellreihen (Hb < 9,0 g/dl, Thrombozyten < 100.000/ μ l, neutrophile Granulozyten < 1000/ μ l)
Hypertriglyzeridämie (\geq 3 mmol/l nüchtern und/oder Hypofibrinogenämie (< 1,5 g/l))
Hämophagozytose im Knochenmark, Milz oder Lymphknoten
Hyperferritinämie (\geq 500 μ g/l)
sCD25 erhöht (> 2400 U/ml)
NK-Zellaktivität erniedrigt oder nicht nachweisbar

Zur Person



Dr.ⁱⁿ Nadine Tröndle (Karenz)
 3. Medizinische Abteilung
 Hämatologisch-Onkologisches Zentrum
 Hanusch-Krankenhaus
 Heinrich-Collin-Straße 30
 1140 Wien

© Dipl.-Ing. Christian Lendl, BA

Zur Person



Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil
 3. Medizinische Abteilung
 Hämatologisch-Onkologisches Zentrum
 Hanusch-Krankenhaus
 Heinrich-Collin-Straße 30
 1140 Wien
 E-Mail: felix.keil@oegk.at

© privat

wodurch die Mortalität auch bei Sepsis-getriggert HLH signifikant reduziert werden konnte. Bei der Malignom-assoziierten HLH, das aufgrund eines Lymphoms auftritt, soll die Zugabe von Etoposid zu einem CHOP-ähnlichen Protokoll erfolgen. Neurologische Symptomatik, welche sich nach zweiwöchiger Therapie nicht zurückgebildet hat, bedarf intrathekaler Verabreichung von Methotrexat. Eine autologe Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie muss in Abhängigkeit der klinischen Einschätzung bedacht werden. Nach unserer Erfahrung ist auch der Einsatz des antiinflammatorisch wirksamen Ruxolitinb eine Option, diesbezüglich gibt es einige Berichte, wobei in der akuten

Erkrankungsphase abgewogen werden muss, ob eine Verzögerung der antineoplastischen Therapie in Kauf genommen werden kann. Bei der therapieassoziierten HLH spielen neue Immuntherapien wie die CAR-T-Zelltherapie, CTLA4- und PD-1/PD-L1-gerichtete Checkpointinhibitoren (Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab, etc.) eine maßgebliche Rolle. Hier hat sich der anti-IL6-Antikörper Tocilizumab als wirksam erwiesen.

Fazit

Bei kritisch Kranken mit unklarem therapieresistenten Fieber, Zytopenie, Hyperferritinämie sowie Organversagen kann

mit dem HScore relativ rasch eine Risiko-evaluierung durchgeführt und eine Abschätzung für die Wahrscheinlichkeit einer HLH getroffen werden. Höchste Beachtung sollte der Tatsache gewidmet werden, dass eine Überbehandlung toxisch sein kann, eine Unterbehandlung meist tödlich ist. Der Kontakt zu einem Referenzzentrum ist von großer Relevanz, damit es zu keiner Diagnose- und Therapieverzögerung kommt. ■

LITERATUR

- 1. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W (2016)** Your critical care patient may have HLH (hemophagocytic lymphohistiocytosis). *Crit Care* 20(1):215.
- 2. Henter JL, Horne A, Aricó M, et al (2007)** HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48(2):124-131.
- 3. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al (2011)** Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 118(22):5794-5798.
- 4. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al (2019)** Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 133(23):2465-2477.
- 5. La Rosée P (2015)** Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015:190-196.
- 6. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al (2016)** Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med* 44(2):275-281.
- 7. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al (2018)** Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6(5):1508-1517.
- 8. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al (2014)** Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 66(9):2613-2620.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der Frühjahrstagung der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

Wann: Donnerstag, 19. März 2020
 11.00 – 12.30 Uhr

Wo: Trabantenstube

Thema:

FLT3-mutierte R/R AML – zielgerichtete Therapieoptionen

Vorsitz: Peter Valent, Wien / Dominik Wolf, Innsbruck

Vorträge:

Klonale Stammzellarchitekturen bei MDS und AML
 Peter Valent, Wien

Standardtherapie der FLT3-mutierten AML bei Erstdiagnose und im R/R Setting
 Wolfgang R. Sperr, Wien

Molekulare Marker und diagnostische Algorithmen in der AML
 Torsten Haferlach, München

Neue Therapieansätze in der FLT3-mutierten AML: Status 2020
 Donimik Wolf, Innsbruck



Primäre Myelofibrose

Ist ein frühzeitiger Beginn der Erstlinientherapie sinnvoll?

Die primäre Myelofibrose (PMF) ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz in Österreich wird auf etwa 1,5 Fälle/100.000 Einwohner/Jahr geschätzt. Aufgrund einer früheren Diagnosestellung sowie einem Trend zu besserem Überleben liegt die Prävalenz der Erkrankung bei 5–15/100.000 Einwohner. Über die Häufigkeit der präfibrotischen Myelofibrose liegen keine verlässlichen Angaben vor, die Prävalenz scheint höher zu sein [1].

Die Diagnose der PMF und der Prä-PMF wird anhand der WHO 2016 Diagnosekriterien gestellt [2].

Risikoparameter

Die Behandlung der PMF erfolgt risikoadaptiert. Die Erkrankung wird nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) anhand von 5 Risikoparametern in 4 unterschiedliche Risikogruppen mit einem medianen Überleben zwischen 27 Monaten in der Hochrisikogruppe und 135 Monaten in der Niedrigrisikogruppe unterteilt [3]. Der dynamische IPSS (DIPSS) zeichnet sich dadurch aus, dass das Risiko zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung bestimmt werden kann [4]. Der DIPSS plus integriert zusätzlich zytogenetische Veränderungen – Patienten mit Hochrisikoveränderungen haben eine per se aggressivere Erkrankung mit hohem Risiko für eine Transformation in eine akute Leukämie, verbunden mit einem verkürzten Überleben [5]. Der „mutation-enhanced“ IPSS (MIPSS 70+) integriert zusätzlich molekulare Mutationen wie ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1/2 [6].

Risikoadaptierte Therapie

Die Therapie richtet sich also nach dem Risiko der Erkrankung. Für asymptomatische Niedrigrisikopatienten (low und intermediate-1 risk) wird in den meisten publizierten Empfehlungen eine „Watch and Wait“-Strategie favorisiert. Höherrisikopatienten (intermediate-2 und high risk) werden einer Therapie zugeführt. Für Patienten in entsprechendem Alter und bei verfügbarem Spender wird eine allogene

Zur Person



OÄin Dr. Sonja Heibl

Abteilung für Innere Medizin IV

Schwerpunkt Hämatologie, internistische Onkologie mit Palliativmedizin, Nephrologie und Dialyse

Klinikum Wels-Grieskirchen

Grieskirchner Straße 42

4600 Wels

E-Mail: sonja.heibl@klinikum-wegr.at

Stammzelltransplantation, andernfalls eine systemische Therapie mit dem JAK Inhibitor Ruxolitinib empfohlen [1].

Frühzeitiger Therapiebeginn

Niedrigrisikopatienten werden grundsätzlich als asymptomatisch eingestuft. Rezente Studien haben aber gezeigt, dass die meisten dieser Patienten sehr wohl über Symptome berichten [7]. Die MF wird von vielen als disseminierte hämatologische Erkrankung gesehen, und die Stimmen für einen frühzeitigen Therapiebeginn vermehren sich. Zudem konnte gezeigt werden, dass low dose Interferon alpha in der Lage ist, die Fibrose im Knochenmark zu reduzieren und die Progression der Erkrankung aufzuhalten oder zumindest zu verlangsamen. Dies ist allerdings nur in der frühen Erkrankungsphase möglich. Bei Patienten mit signifikanter Markfibrose, Splenomegalie, Osteomyelosklerose und/oder Transfusionsabhängigkeit ist eine Therapie mit Interferonen nicht wirksam. Deshalb ist zu überlegen, diese Patienten eventuell frühzeitig einer allogenen Stammzelltransplantation zuzuführen [8].

Ein synergistischer Effekt von Ruxolitinib und Interferon konnte in einer Phase-II-Studie an 18 DIPSS low/intermediate 1 MF-Patienten gezeigt werden. In dieser Patientenkohorte konnte eine komplette hämatologische Remission bei 58% der Patienten erreicht werden [9].

Studien, die einen profunden Effekt eines frühzeitigen Therapiebeginns insbesondere auf Fibroseprogression und Trans-

formation in eine akute Leukämie bestätigen, wären wünschenswert. ■

LITERATUR

1. **Sliwa T, Beham-Schmid C, Burgstaller S, et al (2017)** Austrian recommendations for the management of primary myelofibrosis, post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: an expert statement. *Wien Klin Wochenschrift* 129:293-302.
2. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al (2016)** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405.
3. **Hasselbalch HC, Bjørn ME (2015)** MPNs as Inflammatory Diseases: The Evidence, Consequences, and Perspectives. *Mediators Inflamm* 2015:102476.
4. **Tefferi A (2013)** Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 88(2):141-150.
5. **Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al (2009)** New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 113(13):2895-2901.
6. **Vannucchi AMGP, Rotunno G (2014)** Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for primary myelofibrosis: an AGIMM & IWG-MRT project. *American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, San Francisco*. 2014, p Abstract #405.
7. **Hasselbalch HC (2017)** Molecular profiling as a novel tool to predict response to interferon- α 2 in MPNs: The proof of concept in early myelofibrosis. *Cancer* 123:2600-2603.
8. **Cruz NM, Gergis U, Silver RT (2020)** Myelofibrosis: best practices, controversies and 2019 update. *Expert Rev Hematol* 13(1):71-84.
9. **Mikkelsen SU, Kjaer L, Bjørn ME, et al (2018)** Safety and efficacy of combination therapy of interferon- α 2 and ruxolitinib in polycythemia vera and myelofibrosis. *Cancer Med* 7(8):3571-3581.

Was ist „State of the Art“ in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms?

Können wir noch mehr tun?

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach operiertem Kolonkarzinom ist abhängig vom Tumorstadium, verschiedenen klinischen Prognosemarkern und dem Mikrosatellitenstatus. Während im Stadium II von einer 75–80%igen Heilungsrate durch die alleinige Operation ausgegangen werden kann, sinkt diese bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen auf < 50 %. Durch die Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium III und in ausgewählten Fällen auch im Stadium II wird eine Prognoseverbesserung erreicht.

„State of the Art“

UICC-Stadium III (Tx, N1-2, M0)

Seit Etablierung der 5-FU-hältigen adjuvanten Chemotherapie beim Kolonkarzinom in den 90iger Jahren hat sich die Standardchemotherapie aufgrund neuerer Studien mehrfach geändert. Von der anfänglich empfohlenen 12-monatigen 5-FU-hältigen Chemotherapie durch die Veröffentlichung der amerikanischen Intergroup-Studie [1] in den 90iger Jahren hat sich die „State of the Art“-Therapie im Jahr 2020 auf eine 3- bis 6-monatige Kombinationschemotherapie mit CAPOX oder FOLFOX geändert (Tab. 1).

Durch eine 5-FU-hältige Chemotherapie kann eine relative Rezidivrisikoreduktion um 30–40 % erreicht werden und das 5-Jahresüberleben gesteigert werden. Capecitabine, ein orales 5-FU Prodrug, hat sich in der X-ACT-Studie [2] als mindestens genauso effektiv und weniger toxisch wie Bolus 5-FU/LV erwiesen. Die Zugabe

TABELLE 1

Adaptiert nach Onkopedia-Leitlinien Kolonkarzinom: Therapiestruktur des Kolonkarzinoms im Stadium III

Tumorstadium	Empfehlung
T1–3, N1, < 70 Jahre	3 Monate CAPOX
T4 oder N2, < 70 Jahre	6 Monate FOLFOX oder CAPOX
T1–4, N1, 2 > 70 Jahre	6 Monate 5-FU oder Capecitabine

CAPOX: Capecitabine + Oxaliplatin
FOLFOX: infusionales 5-FU/Folinsäure + Oxaliplatin

von Oxaliplatin zur 5-FU-basierten Chemotherapie im adjuvanten Setting zeigte in 3 großen Studien (MOSAIC-, NSABP-C07-, XELOXA-Studie) eine absolute 4–6%ige Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens als auch einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben im Stadium III [3, 4, 5].

Durch die Veröffentlichung der IDEA-Studie [6], in der > 12.800 Patienten auf eine Nichtunterlegenheit der Therapiedauer von 3 Monaten gegen 6 Monate verglichen wurden, änderte sich die Dauer der Chemotherapie von 6 Monaten auf 3 Monate bei Patienten mit einem pT1-3 und N1 Tumor mit gleicher Wirksamkeit, aber weniger Neurotoxizitätsraten. Hier soll präferenziell die Kombination aus Capecitabine und Oxaliplatin (CAPOX) zum Einsatz kommen. Patienten mit einem höherem Risiko (pT4 oder pN2) sollen weiterhin eine adjuvante Chemotherapie über eine Dauer von 6 Monaten erhalten. Bei Risiko für höhere Toxizitäten oder sonstiger Kontraindikation gegen Oxaliplatin sind infusionale 5-FU/LV-Regime (De Gramont) und Capecitabine über

6 Monate Therapiealternativen in der adjuvanten Behandlung.

UICC Stadium II (T3,4 N0, M0)

Im Stadium II beträgt die Rezidivrate mit alleiniger Operation nur 20–25%. Die absolute Reduktion des Rezidivrisikos durch eine 5-FU-hältige Chemotherapie beträgt 3–5% mit einem grenzwertigen signifikanten Überlebensgewinn von 1–5%, welche in der QUASAR-Studie [7] und in der ACCENT-Metaanalyse [8] gezeigt werden konnten. Die Zugabe von Oxaliplatin führt zu keiner signifikanten Verlängerung des PFS oder OS (MOSAIC-Studie) [3]. Es wird daher eine adjuvante Chemotherapie nicht standardmäßig für alle Patienten im Stadium II empfohlen. Bei bestimmten klinischen Risikofaktoren wie Perforation, T4-Stadium, G3-Tumore, < 12 Lymphknoten, Angio-, Lymphgefäß- oder perineurale Infiltration besteht eine schlechtere Prognose und eine adjuvante Chemotherapie soll mit dem Patienten diskutiert werden. Analog zum Stadium III wurde auch im Stadium II eine verkürzte Therapiedauer (3 gegen 6 Monate) in der IDEA-Analyse bei Hochrisikopatienten mit CAPOX oder FOLFOX untersucht. Formal war die Nichtunterlegenheitsstudie negativ. Eine 3-monatige oxaliplatinhaltige Chemotherapie war einer 6-monatigen Gabe unterlegen. Nur in der Subgruppenauswertung erfüllte das verkürzte CAPOX-Regime das Nichtunterlegenheitskriterium, sodass CAPOX als Doublette bei Hochrisikopatienten im Stadium II eine Option darstellt. Bei Patienten im Stadium II soll vor der Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie der

TABELLE 2

Therapiestruktur des Kolonkarzinoms im Stadium II

Tumorstadium	Empfehlung
niedriges Risiko MSS oder MSI-h	Observation
hohes Risiko + MSS	6 Monate 5-FU oder Capecitabine 3 Monate CAPOX 6 Monate FOLFOX
hohes Risiko + MSI-h	Observation 3 Monate CAPOX diskutieren

MSS = Mikrosatellitenstabil, MSI-h = Mikrosatelliteninstabil, hohes Risiko: T4, G3, Obstruktion, Perforation, < 12 Lymphknoten, CAPOX: Capecitabine und Oxaliplatin

Zur Person



Dr.ⁱⁿ Gudrun Piringger, MSc
 Abteilung für Innere Medizin IV
 Schwerpunkt Hämatologie, internistische Onkologie mit
 Palliativmedizin, Nephrologie und Dialyse
 Klinikum Wels-Grieskirchen
 Grieskirchner Straße 42
 4600 Wels
 E-Mail: gudrun.piringger@klinikum-wegr.at

Mikrosatellitenstatus bestimmt werden. Bei nachgewiesener Mikrosatelliteninstabilität (MSI-h) soll aufgrund der guten Prognose [9, 10] auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden. Aktueller Gegenstand der Diskussionen ist, ob bei einem MSI-h Tumor mit Vorliegen von Hochrisikofaktoren eine adjuvante Chemotherapie empfohlen werden soll. Wenn eine Chemotherapie erwogen wird, wird CAPOX für 3 Monate empfohlen, da Daten keinen oder sogar einen negativen Effekt durch eine alleinige 5-FU-hältige Chemotherapie zeigen [11]. Ein möglicher Therapiealgorithmus wird in Tab. 2 dargestellt.

„Können wir noch mehr tun?“

Aktuelle Studien im Stadium III untersuchen unter anderem die Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei MSI-h Tumoren (ATOMIC-Studie) sowie die Rolle der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) als Risikomarker in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Therapie bei Patienten mit UICC II Tumoren (CIRCULATE-Studie). Durch hoch sensitive Sequenzierungstechniken können zirkulierende Tumor-DNA nachgewiesen werden. Bei ca. 10% der Patienten im Stadium II können nach der Operation noch ctDNA nachgewiesen werden.

Mindestens 75% der ctDNA positiven Patienten zeigen ein Rezidiv. ctDNA negative Patienten im Stadium II haben hingegen eine bessere Prognose, welche in etwa mit einer Prognose im Stadium I vergleichbar ist. In der CIRCULATE-Studie wird untersucht, ob die postoperative ctDNA als Selektionskriterium für eine adjuvante Chemotherapie verwendet werden kann.

Körperliche Aktivität

In den letzten Jahren konnten mehrere Beobachtungsstudien eine Reduktion der Rezidivrate und eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens durch körperliche Aktivität nach Beendigung einer adjuvanten Therapie bei Patienten mit Kolonkarzinom aufzeigen [12, 13, 14]. Zwei Kohortenstudien von Meyerhardt et al. [12, 13] zeigten eine relative Reduktion des Rezidivs von 50-60% sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei jenen Patienten, die umgerechnet mindestens 18 metabolische Einheiten pro Woche trainierten im Vergleich zur inaktiven Gruppe. Daten der bisher durchgeführten prospektiven Beobachtungsstudien sprechen für eine therapeutische Wirksamkeit von körperlichem Training. Ergebnisse von prospektiv randomisierten Studien gibt es zu diesem

Thema allerdings bisher nicht. Randomisierte Studien sind jedoch notwendig, um einen klaren kausalen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Verringerung des Rezidivs und Verbesserung des Gesamtüberlebens darstellen zu können. Auch ein jüngst erschienener Roundtable-Report des „American College of Sports Medicine“ berichtet über die zunehmende Evidenz, dass körperliche Aktivität einen präventiven Effekt auf die Entstehung von Kolorektalkarzinom hat [15]. Darüber hinaus weisen die Autoren auf die Prognoseverbesserung beim Kolorektalkarzinom auf Basis von Observationsstudien hin.

Studie zu Ausdauertraining

In der derzeit laufenden randomisierten Phase III „C08 EXERCISE-Studie“ der ABCSG wird die Wirksamkeit eines Ausdauertrainings zur Reduktion der Rezidivrate nach Ende einer adjuvanten Chemotherapie beim lokalisierten Kolorektalkarzinom untersucht. Die Hälfte der Patienten erhält ein pulskontrolliertes Ausdauertraining über ein Jahr (Tab. 3), die andere Hälfte der Patienten soll wie bisher aktiv bleiben. Insgesamt sollen 788 Patienten österreichweit eingeschlossen werden. Der primäre Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte evaluieren unter anderem das Gesamtüberleben, Patient-reported outcomes, kardiovaskuläre Endpunkte sowie die Auswertung von Blutproben und Tumormaterial. Im ersten Schritt werden in einer erweiterten Pilotphase 100 Patienten eingeschlossen, um die Rekrutierung und Compliance zu überprüfen und gegebenenfalls Anpassungen für den Einschluss der weiteren Patienten vornehmen zu können. Es sind bereits 12 Patienten in diese Studie eingeschlossen, und die Studienpatienten sind sehr begeistert über das Sportprogramm.

Fazit

Zusammenfassend besteht im Stadium III eine klare Indikation zur Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie über 3 Monate mit CAPOX für Patienten mit einem niedrigen Risiko (T1-3, N1) und 6 Monate mit FOLOX oder CAPOX bei high-risk Patienten (T4 und/oder N2). Bei Kontraindikationen gegen Oxaliplatin oder bei Patienten > 70 Jahre wird eine 5-FU-hältige Chemotherapie für 6 Monate empfohlen. Im Stadium II wird ein individuelles Vorgehen anhand den Risikofaktoren und Prognosefaktoren empfohlen. Die Zugabe von Immuntherapie bei MSI-h Tumoren im

TABELLE 3
 Ausdauertraining im Rahmen der EXERCISE-C08 Studie der ABCSG

Ergometrie	Ausdauertraining	METS pro Woche
1. Ergometrie	Woche 1-2: 3 x 1 METs mit HF bei 45-55% der HF _{Reserve}	3 METs
	Woche 3-4: 3 x 2 METs mit HF bei 50-60% der HF _{Reserve}	6 METs
	Woche 5-6: 3 x 3 METs mit HF bei 50-60% der HF _{Reserve}	9 METs
	Woche 7-8: 3 x 4 METs mit HF bei 50-60% der HF _{Reserve}	12 METs
	Woche 9-12: 3 x 5 METs mit HF bei 55-65% der HF _{Reserve}	15 METs
2. Ergometrie	Woche 13-26: 2 x 6 METs mit HF bei 55-65% der HF _{Reserve} und 1 x 6 METs mit HF bei 60-70% der HF _{Reserve}	18 METs
3. Ergometrie	Woche 27-52: 2 x 6-7 METs mit HF bei 55-65% der HF _{Reserve} und 1 x 6-7 METs mit HF bei 60-70% der HF _{Reserve}	18-21 METs
4. Ergometrie	Ende des Ausdauertrainings	

METS = Metabolisches Äquivalent
 HF = Herzfrequenz

Stadium III, die Wertigkeit von zirkulierenden Tumorzellen als prädiktiver Marker für eine Chemotherapie im Stadium II und die Prognoseverbesserung durch körperliche Aktivität nach einer adjuvanten Chemotherapie wird derzeit in laufenden Studien untersucht und wird künftig die adjuvante Therapie des Kolorektalkarzinoms weiter individualisieren. ■

LITERATUR

1. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al (1990) Levamisol and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 322:352-358.
2. Twelves CJ (2006) Xeloda in adjuvant colon cancer therapy (X-ACT) trial: overview of efficacy, safety and cost-effectiveness. Clin Colorectal Cancer 6:278-287.
3. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al (2004) Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC). N Engl J Med 350: 2343-2351.

4. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al (2007) Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 25:2198-2204.
5. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al (2009) First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer. Eur J Cancer Suppl 7(3):4-4.
6. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al (2018) Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med 378(13):1177-1188.
7. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al (2007) Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 370(9604):2020-2029.
8. Shi Q, Andre T, Grothey A, et al (2013) Comparison of outcomes after fluorouracil-based adjuvant therapy for stages II and III colon cancer between 1978 to 1995 and 1996 to 2007: evidence of stage migration from the ACCENT database. J Clin Oncol 31(29):3656-3663.
9. Popat S, Hubner R, Houliston RS (2005) systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. J Clin Oncol

- 23:609-618.
10. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, et al (2012) Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. J Natl Cancer Inst 104:1635-1646.
11. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al (2010) Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 28(20):3219-3226.
12. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al (2006) Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. J Clin Oncol 24:3527-3534.
13. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedwiecki D, et al (2006) Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. J Clin Oncol 24:3535-3541.
14. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al (2009) Physical activity and survival in male colorectal cancer survivors. Arch Intern Med 169(22):2102-2108.
15. Patel A, Friedenreich C, Moore S, et al (2019) American college of sports medicine Roundtable Report on physical activity, sedentary behaviour and cancer prevention and control. Med Sci Sports Exerc 51:2391-2402.

⚠ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Fachkurzinformation

Bezeichnung des Arzneimittels: Venclyxto 10 mg Filmtabletten, Venclyxto 50 mg Filmtabletten, Venclyxto 100 mg Filmtabletten. **ZUSAMMENSETZUNG:** Venclyxto 10 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Venetoclax. Venclyxto 50 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 50 mg Venetoclax. Venclyxto 100 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 100 mg Venetoclax. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder die keine 17p Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemotherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung von Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Tablettenkern: Copovidon (K-Wert 28), Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Polysorbat 80 (E433), Natriumstearylfumarat, Calciumhydrogenphosphat (E341 (iii)). Filmüberzug Venclyxto 10 mg Filmtabletten und Venclyxto 100 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b). **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland. **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, 1230 Wien. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** sonstige Antineoplastika, ATC-Code: L01XX52. **STAND DER INFORMATION:** 11/2018. Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

⚠ 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. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gva.at/> und an Roche Austria GmbH, austria.drug_safety@roche.com.

Fachkurzinformation

Bezeichnung des Arzneimittels: Polivy® 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats enthält 140 mg Polatumumab Vedotin. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Polatumumab Vedotin. Polatumumab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bestehend aus dem Mitosehemmstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE), der kovalent an einen gegen CD79b gerichteten monoklonalen Antikörper gebunden ist (rekombinantes humanisiertes Immunglobulin G1 [IgG1]), hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Bernsteinsäure, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Sucrose, Polysorbat 20 (E 432). **Anwendungsgebiete:** Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** antineoplastische Arzneimittel; andere antineoplastische Arzneimittel; monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC37. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Januar 2020

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der Frühjahrstagung der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

Wann: Freitag, 20. März 2020 10.00 – 11.30 Uhr

Wo: Künstlerzimmer

Thema:

Endlich endlich! CLL Therapie: heute und morgen

Vorsitz: Ulrich Jäger, Wien

Vorträge:

CLL Status HEUTE
Ulrich Jäger, Wien

CLL 14 – Venetoclax-Obinutuzumab in der Erstlinienbehandlung der CLL
Othman Al-Sawaf, Köln

CLL Ausblick MORGEN
Alexander Egle, Salzburg

EXPERTENDISKUSSION

Moderation: Ulrich Jäger, Wien

Diskutanten: Sprecher des Panels | Daniel Heintel, Wien | Peter Krippel, Fürstenfeld | Thomas Nösslinger, Wien



Tagrisso® als Erstlinientherapie bei NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation JETZT ERSTATTET*



Mit Jänner 2020 ist Tagrisso® (Osimertinib) als Erstlinientherapie für NSCLC-Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation erstattet. Die Diagnose und Erstverordnung erfolgt durch entsprechende Fachabteilung bzw. Zentrum, mittels Tumorboard. Regelmäßige Kontrolle durch entsprechende Fachabteilung bzw. Zentrum bzw. durch einen/eine onkologisch spezialisierten/spezialisierte Facharzt/Fachärztin. Die bisherige Erstattung von Tagrisso® nach Versagen einer EGFR-TKI-Erstlinientherapie und einer positiven T790M-Mutation bleibt unverändert.

Im Sommer 2018 wurde Tagrisso® (Osimertinib) zur Erstlinientherapie bei NSCLC-Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation zugelassen und mit laufenden Publikationen der Zulassungsstudie FLAURA wurden nun neue Standards

gesetzt und der Kinase-Inhibitor der 3. Generation wird heutzutage in einigen Richtlinien sogar als bevorzugte Erstlinientherapie angeführt.^{1,2}

Eindrucksvolle Wirksamkeit und überzeugende Daten der FLAURA Studie

Bereits der primäre Studienendpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigte einen signifikanten Vorteil unter Osimertinib im Vergleich zu Erlotinib/Gefitinib-Arm von 18,9 Monaten vs. 10,2 Monaten (HR=0,46; 95 %-KI: 0,37–0,57; p<0,001).³ FLAURA zeigte als einzige Zulassungsstudie einen statistisch signifikanten Gesamtüberlebensvorteil im Vergleich zu einem anderen TKI.⁴ Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 38,6 Monate, im Vergleichsarm (Erlotinib/

Gefitinib) 31,8 Monate (HR=0,799; 95,05%-KI: 0,641-0,997; p=0,0462).⁴

Neben einem sehr günstigen und somit gut verträglichem Nebenwirkungsprofil überzeugt Tagrisso® ebenso mit einer außerordentlichen ZNS-Wirksamkeit: 52 % Risikoreduktion für ZNS-Progression (HR=0,48; 95 %-KI: 0,26-0,86); p=0,014).⁵

Für viele Experten ist Tagrisso® (Osimertinib) als Erstlinientherapie neuer standard of care und sollte keinem NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation vorenthalten werden. ■

*NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor



LITERATUR

1. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung-metastaticpatient.pdf>; page 24
2. <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/Management-of-advancedmetastatic-NSCLC#figure-3>
3. Soria JC et al., N Engl J Med 2018; 378: 113-25
4. Ramalingam SS et al., N Engl J Med 2020; 382 (1): 41-50
5. Reungwetwattana T et al., J Clin Oncol 2018; 36 (33): 3290-97. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3118.

⚠ 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: TAGRISSO 40 mg Filmtabletten, TAGRISSO 80 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren. **ATC-Code:** L01XE35. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** TAGRISSO 40 mg Tabletten. Jede Tablette enthält 40 mg Osimertinib (als Mesilat). TAGRISSO 80 mg Tabletten. Jede Tablette enthält 80 mg Osimertinib (als Mesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung. Dieses Arzneimittel enthält 0,3 mg Natrium pro 40-mg-Tablette und 0,6 mg Natrium pro 80-mg-Tablette. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern, Mannitol (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose (5,0-16,0 %) (E463), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), Tablettenschale, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol (3350), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **ANWENDUNGSGEBIETE:** TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Schweden. **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **STAND DER INFORMATION:** 06/2018. **Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.**

IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43/1/330 24 15-0, Fax: +43/1/330 24 26; Internet: www.springer.at, www.SpringerMedizin.at; **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber; **Leitung Journale und Redaktionen:** Gabriele Hollinek; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger; **Produktion und Layout:** K&M Satz und Repro, Wiesbaden; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Dipl.Tzt. Elise Haidenthaler, Gabriele Popernitsch. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2020; **Erscheinungsweise:** 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); Die aktuellen Preise finden Sie auf www.springer.com; **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1040 Wien P.b.b.; **ISSN Print:** 1613-3803; Band 17, Heft 02/2020; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Friedrich Druck & Medien GmbH, Linz, Austria. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte. Mit „Sonderbericht“ oder „Advertorial“ gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz. **Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren:** Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Nature. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. **Hinweise zur Verwertung:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen. **Produkthaftung:** Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2020 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 3-4/2020.

XOSPATA™ – DIE EINMAL TÄGLICHE ORALE MONOTHERAPIE FÜR IHRE R/R FLT3m+ AML – PATIENTEN *2

Seit Ende 2019 in Österreich lieferbar

Seit Ende vergangenen Jahres ist der Tyrosinkinasehemmer Xospata™ in Österreich über das Unternehmen Kwizda Pharmadistribution lieferbar. Xospata™ (Gilteritinib) 40 mg Filmtabletten wurden am 24. Oktober 2019 (1) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3- Mutation zugelassen (2).



Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 120 mg Gilteritinib einmal täglich. Xospata™ kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten dürfen nicht zerbrochen oder zerkleinert werden (2).

1 x täglich 120mg

3 Filmtabletten



Unabhängig von Mahlzeiten



Xospata™ kann cheftätlich aus der „No Box“ bewilligt werden.

Zulassungsnummer: EU/1/19/1399/001
PZN: 4970238



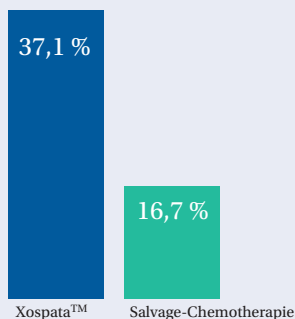
Weitere Informationen

Bei Fragen kontaktieren Sie bitte Ihre zuständige Astellas Außendienstmitarbeiterin Frau Elisabeth Koppe unter: +43 664 8413572, Email: elisabeth.koppe@astellas.com

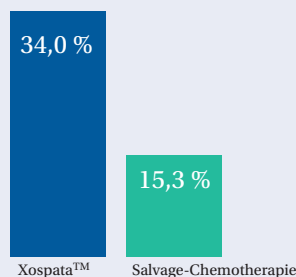
XOS_2020_0010_AT

XOSPATA™ als Monotherapie:

- lieferte eine mediane Gesamtüberlebenszeit (OS) von 9,3 Monaten vs. 5,6 Monate mit Salvage-Chemotherapie in R/R FLT3m+ AML (HR = 0,64 [95 %-KI: 0,490 – 0,830]; p < 0,001)³



Mehr als die doppelte OS-Rate nach 12 Monaten im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie³



Mehr als die doppelte CR/CRh-Rate im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie³

REFERENZEN

- DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 24.10.2019 – C(2019) 7780 (final).
- XOSPATA™ Fachinformation, aktueller Stand. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xospata>
- Peri AE, Martinelli G, Cortes JE et al., Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med 2019; 381:1728-40.

* R/R: relapse/refractory

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: 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, Nierdigs substituierte 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:** L01XE54. **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. **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.“



Call for Abstracts

Abstracteinreichung bis 4. Mai 2020
unter www.haematologie-onkologie-2020.com

Wir laden Sie herzlich ein, Ihre aktuellen wissenschaftlichen Beiträge und Forschungsergebnisse einzureichen. Angenommene Abstracts werden als Vorträge oder Posterpräsentationen in das Programm aufgenommen.

HÄMATOLOGIE

- Akute lymphatische Leukämie
- Akute myeloische Leukämie
- B-Zell-Lymphome, aggressiv
- B-Zell-Lymphome, indolent
- Sonstige B-Zell-Lymphome
- T-Zell-Lymphome
- Hodgkin-Lymphom
- Chronische lymphatische Leukämie
- Chronische myeloische Leukämie
- Chronische myeloproliferative Neoplasien
- Gerinnung und Thrombozyten
- Hämatopoetische Stammzellen
- Multiples Myelom und andere Plasmazellerkrankungen
- Myelodysplastische Syndrome
- Nichtmaligne Hämatologie (exkl. Anämien)
- Nichtmaligne Hämatologie: Anämien, Eisenstoffwechsel
- Sonstige Hämatologie

ONKOLOGIE

- Gynäkologische Malignome (z. B. Ovar, Uterus; exkl. Mammakarzinom)
- Hepatobiliäres Karzinom
- Keimzelltumoren
- Kolon-/ Rektumkarzinom
- Kopf-Hals-Tumoren
- Lungenkarzinom (inkl. Pleura)
- Magenkarzinom (inkl. Kardia)
- Mammakarzinom
- Melanom und andere Hauttumoren
- Neuroendokrine und Endokrine Tumoren **NEU**
- Nierenzellkarzinom
- Ösophaguskarzinom
- Pankreaskarzinom
- Prostatakarzinom
- Sarkome
- Urogenitale Tumoren (z. B. Blase, exkl. Prostatakarzinom)
- ZNS-Tumoren
- Sonstige Onkologie

QUERSCHNITTSTHEMEN

- Adoleszente und junge Erwachsene (AYA)
- Der spezielle Fall
- Diagnose und Therapie der Infektion
- Ethik
- Geriatrische Onkologie
- Immuntherapie
- Intensivmedizin, Notfälle
- Komplementärmedizin
- Langzeitüberlebende
- Palliativmedizin
- Patientensicherheit
- Pflege
- Prävention/Epidemiologie
- Psychoonkologie
- Rehabilitation
- Diagnose und Therapie der Infektionen
- Supportive Therapie (z. B. Antiemetika, exkl. Infektionen)
- Translationale Forschung und neue Substanzen
- Tumor-/ Zellbiologie
- Versorgungsforschung
- Blutstammzelltransplantation und zelluläre Therapien
- Big Data und Digitale Medizin
- Studentische Lehre in der Hämatologie und Onkologie
- Weiterbildungskonzepte in der Hämatologie und Onkologie
- Sonstige Themen

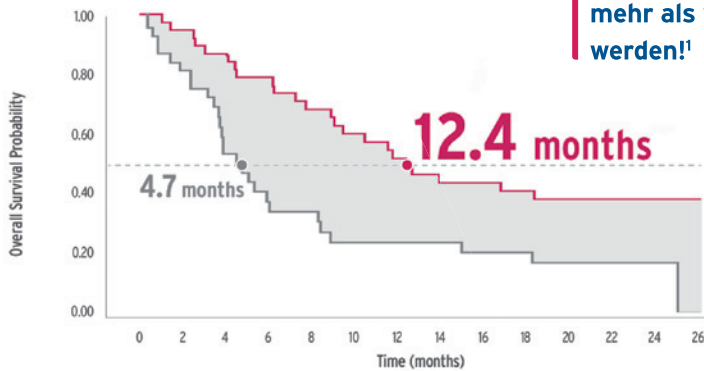
**NEU
ZUGELASSEN**

POWERED FOR SURVIVAL

Ab dem ersten Relaps beim DLBCL

POLIVY® verbessert die Komplettremissionsraten und verlängert das Gesamtüberleben beim R/R DLBCL, wenn HSCT keine Option ist – im ersten Relaps und in späteren Behandlungslinien.^{1,2}

Mit POLIVY®+BR konnte das mediane Gesamtüberleben mehr als verdoppelt werden!



Das mediane Gesamtüberleben für POLIVY+BR betrug 12.4 Monate (vs 4.7 Monate für BR)*

No. of Patients at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26											
— POLIVY+BR (n=40)	40	38	36	34	33	30	30	27	25	24	22	21	19	17	16	16	15	15	13	12	9	5	3	2	1
— BR (n=40)	40	33	27	25	17	15	11	10	10	7	7	7	7	7	7	6	6	6	5	5	4	4	3	3	1

Referenzen:

1 Sehn, L. H. et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Journal of Clinical Oncology JCO.19.00172 (2019) doi:10.1200/jco.19.00172.

2 Fachinformation POLIVY®, erhältlich unter www.ema.europa.eu

* in einer explorativen Analyse

AT/POL/0120/0007

