Springer Medizin

WMW Skriptum
Band 18 / Heft 02
www.springermedizin.at/wmw-skriptum
ISSN Print 1613-3803
Österreichische Post AG / PZ 07Z037513 P
Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Austria

02/21

skrip

Kongressjournal

wmw Wiener Medizini

VENCLYXTO®
Venetoclax Filmtabletten

STRENGTH TO STOP[1]

Nach 1 Jahr — 1L CLL — VENCLYXTO® + Obinutuzumab

Nach 2 Jahren — 2L+ CLL — VENCLYXTO® + Rituximab

abbvie

DIE **EINZIGE CHEMOFREIE THERAPIE** MIT BEGRENZTER DAUER[1]

DIE **AKTUELLE ONKOPEDIA GUIDELINE** EMPFIEHLT[2]

- **NEU** **VENCLYXTO®**
  + Obinutuzumab
  als Erstlinientherapie

- **VENCLYXTO®**
  + Rituximab
  ab der 2. Linie
  - Nach einem BTK-Inhibitor
  - Nach einer Chemoimmuntherapie
  - Im Spätrezidiv nach VENCLYXTO® + Obinutuzumab

REFERENZEN **1** Fachinformation VENCLYXTO® Stand 04/2020. **2** CLL Onkopedia-Leitlinie, Stand: 09/2020; https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html#ID0EJRAE; abgerufen am 17.11.2020.

▼ 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 Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder die keine 17p Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat. **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 (ii)). Filmüberzug Venclyxto 10 mg Filmtabletten und Venclyxto 100 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b). Filmüberzug Venclyxto 50 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b). **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland. **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, 1230 Wien. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** sonstige Antineoplastika, ATC-Code: L01XX52. **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. STAND DER INFORMATION:** 03/2020.

AT-VNCCLL-200093-02122020

abbvie

Springer Medizin

WMW Skriptum
Band 18 / Heft 02
www.springermedizin.at/wmw-skriptum
ISSN Print 1613-3803
Österreichische Post AG / PZ 07Z037513 P
Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Austria

SpringerMedizin.at/wmw-skriptum

02/21

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift

VIRTUELL

8. – 10. April 2021

Frühjahrstagung

der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und onkologischer Pflegepersonen in Österreich

ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

AHOP Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und onkologischer Pflegepersonen in Österreich

Wissenschaftliche Leitung: **Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe**

PRÄZISION trifft STÄRKE

NEU

Behandeln Sie *RET*-getriebene Tumoren jetzt zielgerichtet[1,2,3]

ANWENDUNGSGEBIETE[1,#]

Retsevmo® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- fortgeschrittenem *RET*-Fusions-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen
- fortgeschrittenem *RET*-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen

Retsevmo® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen" zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

RET=rearranged during transfection.

Referenzen: 1. Fachinformation Retsevmo 40 [80] mg Hartkapseln. Austria Codex. Stand der Information: Februar 2021. **2.** Drilon A , Oxnard G R, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancer. N Engl J Med. 2020;383:813-824. **3.** Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med. 2020;383:825-835.

PP-SE-AT-0027 / 02.2021

Fachkurzinformation siehe Seite 26.

Retsevmo®
selpercatinib

Lilly Eli Lilly Ges.m.b.H. Erdberger Lände 26A, 1030 Wien

02/21

Inhalt

brief der herausgeber

2 **Editorial**
Wolfgang Hilbe, Harald Titzer, Wien

beiträge

4 **„Best of“ Onkologie – Thorakale Tumore**
Gudrun Absenger, Graz

6 **Meilensteine der Hämatologie**
Klaus Geissler, Wien

10 **Resistenzen bei immunonkologischen Therapien**
Sebastian Schlaweck und Annkristin Heine, Bonn, Deutschland

14 **Skills für PICC und Port**
Maria Röthlin, Linz

17 **Primäre Myelofibrose**
Sonja Heibl, Wels

18 **Fortschritte bei der Polycythemia vera**
Veronika Buxhofer-Ausch, Linz

20 **Urothelkarzinom**
Dora Niedersüß-Beke, Wien

22 **Urothelkarzinom perioperativ**
Irene Resch, Wien

16 Impressum

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

8. – 10. April 2021, VIRTUELL

OeGHO
Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

AHOP
Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und onkologischer Pflegepersonen in Österreich

© Springer-Verlag

Willkommen!

© MedMedia Verlag

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

Harald Titzer, BSc, MSc
AHOP-Präsident

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

bereits 2020 durften wir Sie als Organisationskomitee zur Frühjahrstagung der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO) in die Wiener Hofburg einladen. Sehr kurzfristig mussten wir den Kongress, bei dem wir das 50-jährige Jubiläum der OeGHO und das 25-jährige der AHOP feiern wollten, zuerst verschieben und letztlich absagen.

Es ist nun ein Jahr vergangen und unsere bisher bekannte Welt hat sich verändert. Die SARS-CoV-Pandemie hat unsere Kultur in Bezug auf Kongresse und andere Meetings grundlegend verändert; der Fokus der Politik und der Öffentlichkeit hat sich ganz auf die Beherrschung dieser Viruserkrankung gerichtet.

Wir laden Sie herzlich ein, online an unsere Tagung teilzunehmen und sowie nachlesend die aktuellen Entwicklungen zu verfolgen.

Auch wenn wir heute über eine gezielte Tumortherapie 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 diese Ziele erreichen konnten. Wir möchten deshalb auch einen Einblick in die Vergangenheit bieten, die Gegenwart berichten und die Erwartungen an die Zukunft aufzeigen. – Unsere beiden Jubiläen werden wir heuer in der Plenary Session gebührend reflektieren.

Der zweite Schwerpunkt der Tagung wird die aktuelle COVID-Krise, mit den sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Versorgung von PatientInnen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, in den Mittelpunkt stellen.

Wie bereits im letzten Jahr, werden auch wieder vermehrt jüngere MitarbeiterInnen in das Programm einbezogen. Ganz besonders möchten wir auch StudentInnen sowie JungmedizinerInnen zum Kongress einladen.

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

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

Harald Titzer, BSc, MSc
AHOP-Präsident

Der einzige TKI mit statistisch signifikantem Überlebensvorteil:*

TAGRISSO® FIRST-LINE

Für jeden NSCLC-EGFRm-Patienten zählt:

- DAS GESAMTÜBERLEBEN:
  38,6 Monate medianes OS[2]
- DIE LEBENSQUALITÄT:
  konsistent vorteilhaftes Nebenwirkungsprofil[1] – bei beinah doppelt so langer Exposition**
- DIE WIRKSAMKEIT DER THERAPIE:
  18,9 Monate medianes PFS[1,3]
  52% Risikoreduktion für ZNS-Progression[1,4]

TAGRISSO®
osimertinib

*als Erstlinien-Monotherapie bei Patienten mit EGFRm NSCLC – in diesem setting
**doppelt so lange Exposition: 20,7 Monate vs. 11,5 Monate im TKI Vergleichsarm (Erlotinib/Gefitinib)[1]

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

AstraZeneca

1. Fachinformation Tagrisso 04.2020 **2.** Ramalingam SS et al. N Engl J Med. 2020 Jan 2; 382(1): 41-50
3. Soria JC et al N Engl J Med 2018; 378(2): 113-125; **4.** Reungwetwattana T et al. Article online ahead of print. J Clin Oncol. 2018

AT-3547 06.2020
Fachinformation siehe Seite 26.

Gudrun Absenger, Graz

„Best of“ Onkologie – Thorakale Tumore

Aktuelle Neuerungen und Ausblick

Auch wenn die großen medizinischen Kongresse des letzten Jahres virtuell stattgefunden haben, gibt es beim Lungenkarzinom – und seit langem auch wieder beim Pleuramesotheliom – einiges zu berichten. Ich möchte hier einen Rückblick über die wesentlichen Neuerungen des letzten Jahres geben und einen Ausblick in die (nahe) Zukunft wagen.

NSCLC adjuvant

Mit der Präsentation der französischen Lung-ART-Studie durch Le Pechoux am ESMO 2020 gehört die routinemäßige postoperative mediastinale Bestrahlung (PORT) bei kurativ operierten Patienten mit N2 Situation der Vergangenheit an. Es konnte keine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden, das 3-Jahres Überleben (ÜL) lag mit PORT bei 66,5 % versus 68,5 % in der Kontrollgruppe. Die Rate an Nebenwirkungen und Todesfällen vor allem kardiopulmonaler Genese war unter der Bestrahlung deutlich erhöht.

Beim EGFR mutierten, kurativ operierten NSCLC sorgt die ADAURA Studie bereits vor Zulassung für viel Diskussion. Am ASCO zeigte die frühe, ungeplante Interimsanalyse einen eindrucksvollen Vorteil für die adjuvante Gabe von Osimertinib bei Patienten im Stadium II–IIIA (HR 0,17, CI 0,12–0,23). Am ESMO wurde der protektive zerebrale Effekt von Osimertinib mit deutlicher Verbesserung des ZNS-Rezidiv-freien Überlebens bestätigt, Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus. Dennoch ist zu erwarten, dass Osimertinib als erster TKI auch in der adjuvanten Situation zum Einsatz kommen wird.

Auch die Checkpoint-Inhibitoren werden in Zukunft einen Platz im kurativen Therapiekonzept einnehmen, viele Studien mit unterschiedlichen Substanzen im neoadjuvanten und adjuvanten Setting laufen derzeit. Exemplarisch konnte in der Phase-II-Studie LCMC3 durch die präoperative Gabe von 2 Zyklen Atezolizumab ein Major Pathologic Response (MPR) bei 21 % und eine pCR bei 7 % der Patienten erreicht werden.

NSCLC palliativ: non oncogene driven

Bei metastasiertem NSCLC und hoher PD-L1-Expression (> 50 %) hat sich die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab etabliert, ein Update der Zulassungsstudie KN-024 mit 5-Jahres-Überleben von 31,9 % bestätigt den langanhaltenden Erfolg. Eine Zugabe des CTLA-4 Inhibitors Ipilimumab zu Pembolizumab brachte bei diesem Patientenkollektiv in der rezent am WCLC präsentierten KN-598 keinen zusätzlichen Überlebensvorteil (HR 1,08). Basierend auf den Daten der Studien IMpower 110 und Empower werden in diesem Jahr mit Atezolizumab und – dem bereits beim Plattenepithelkarzinom der Haut zugelassenen – PD-1-Hemmer Cemiplimab zwei weitere Medikamente bei PD-L1 > 50 % zur Zulassung kommen.

Unabhängig des PD-L1-Status ist die Kombination aus Checkpoint-Hemmer und Chemotherapie der Standard in der Erstlinie, vor allem die Kombinationen mit Pembrolizumab haben in die tägliche Praxis Einzug gehalten. Ein Update der KN-189 am WCLC bestätigt beim nonsquamous NSCLC mit einem 3-Jahres-Überleben von 31,3 % unter IO + Chemo versus 17,4 % unter Chemo die langanhaltende Wirkung der Immuntherapie. Mit den Daten der CheckMate-9-LA steht eine neue Therapieoption zur Verfügung, die eine Verkürzung der Chemotherapie auf 2 Zyklen – unabhängig der Histologie – ermöglicht und einen Vorteil im OS gegenüber einer alleinigen Chemotherapie zeigt (medianes Überleben 15,6 vs. 10,9 Monate, HR 0,66). Nun gilt es zu interpretieren, welche Patientengruppe von welcher Kombination am meisten profitiert.

Zur Verstärkung der Immunantwort wird unter anderem die Blockade von TIGIT in Kombination mit PD-L1 Inhibitoren untersucht. In der Phase-II-Cityscape-Studie konnte in der Erstlinie bei metastasiertem NSCLC mit PD-L1 ≥ 1 % für die Kombination des Anti-TIGIT Antikörpers Tiragolumab und Atezolizumab ein Vorteil in der Responserate (RR) und im PFS gegenüber Atezolizumab allein gezeigt werden (medianes PFS 5,6 vs. 3,9 Monate; HR 0,58). Den größten Benefit hatten erwartungsgemäß Patienten mit PD-L1 > 50 %. Auf Basis dieser Daten untersucht die Skyscraper-01 Studie diese Kombination in der Phase III.

NSCLC palliativ: oncogene driven

Auch auf dem Gebiet des Treiber-mutieren Lungenkarzinoms gab es im letzten Jahr zahlreiche neue Daten, es kann hier nur ein Auszug wiedergegeben werden. Für Patienten mit der seltenen EGFR Insertion 20 (4 % aller EGFR Mutationen) eröffnen sich mit Mobocertinib und Amivantanab neue zielgerichtete Optionen. Die Medikamente sind mittlerweile über NPU Programme in Österreich erhältlich. Beim ALK mutierten NSCLC wurde am ESMO 2020 die Interimsanalyse der Crown Studie präsentiert, die den Drittgenerations-TKI Lorlatinib versus Crizotinib in der Erstlinie beim fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC untersucht. Diese sehr frühen Daten zeigen ei-

Zur Person

© privat

Priv.-Doz.in OÄ Dr.in Gudrun Absenger
Klinische Abteilung für Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
8036 Graz
E-Mail: gudrun.absenger@medunigraz.at

 © Springer-Verlag

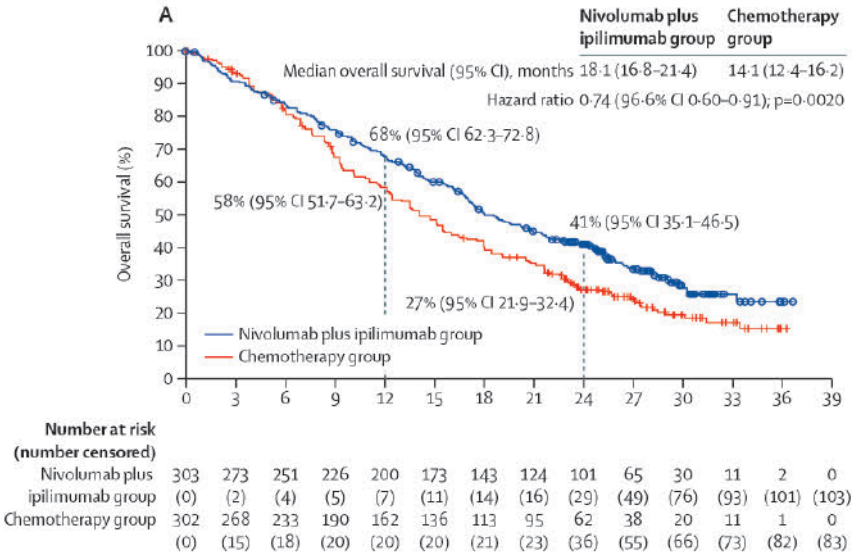

Abb. 1: Gesamtüberlebensvorteil von Nivolumab und Ipilimumab vs. Chemotherapie bei Pleuramesotheliom mit nicht-epitheloider Histologie. Aus: Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al (2021) First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 397(10272):375-386. Reprinted with permission from Elsevier.

nen deutlichen Vorteil im Response und PFS (NR vs. 9,3 Monate, HR von 0,28) zugunsten von Lorlatinib.

Bei Her2-Mutationen und Überexpressionen steht mit dem Antikörper-Drug-Konjugat Trastuzumab Deruxtecan auch hier bald eine neue Behandlungsoption zur Verfügung. Am ASCO wurde die Kohorte 2 (Her2 Mutationen) der DESTINY-Lung01-Studie (open-label, Phase II) präsentiert und zeigt mit einer Ansprechrate von 62 5%, einer Krankheitskontrollrate (DCR) von 90,5 % und einem medianen PFS von 14 Monaten sehr eindrucksvolle Ergebnisse. Auch bei Her2 Überexpression in der Immunhistochemie (ICH 3 und ICH 2) ist Trastuzumab Deruxtecan wirksam, wenngleich mit einer Ansprechrate von 24,5 % und einem medianen PFS von 5,4 Monaten doch deutlich niedriger. An Nebenwirkungen wird hier vor allem auf die interstitiellen Lungenerkrankungen zu achten sein.

Die häufigste Mutation beim nichtplattenpithelialen NSCLC ist jedoch mit 25 % KRAS – unter den verschiedenen Subgruppen ist KRAS G12C am häufigsten (13 %). Mit Sotorasib steht nun erstmals ein selektiver KRAS-G12C-Inhibitor zur Verfügung, die ersten Daten der Codebreak 100 Studie wurden in der Presidental Session am WCLC präsentiert. Die 126 großteils mit Immun- und Chemotherapie vorbehandelten Patienten erreichten in dieser Phase-II-Studie einen Response von 37,1 % und eine DCR von 80,6 %. Die Nebenwirkungen sind vor allem gastrointestinal, jedoch musste nur 7 % der Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen beenden. Auch Sotorasib steht mittlerweile als NPU zur Verfügung und wird in Zukunft in der Phase III und in verschiedenen Kombinationen untersucht.

Mesotheliom

Auch beim Mesotheliom gibt es (endlich wieder) Positives zu berichten. Im Presidential Symposium des WCLC im September wurde die Phase-III-CheckMate-743 präsentiert, die Nivolumab und Ipilimumab vs. Chemotherapie mit Platin und Pemetrexed in der Erstlinie beim metastasieren Mesotheliom untersucht. Der primäre Endpunkt des Gesamtüberlebens war mit 18,1 unter IO vs. 14,1 Monaten unter Chemo deutlich zugunsten der Immuntherapie-Kombination (HR 0,74; Abb. 1). Eindrucksvoll ist, dass besonders Patienten mit nicht-epitheloider Histologie profitieren (ÜL 18,1 vs. 8,8 Monate, HR 0,46). Somit wird es mit der Zulassung hier einen neuen Standard in der Erstlinie geben. ■

LITERATUR

Literatur bei der Verfasserin.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

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

Wann: Donnerstag, 8. April 2021,
17:30 – 18.00

Wo: Künstlerzimmer

Thema:
Leading the Way in Oncology – neue Daten und Updates beim Bronchialkarzinom

Vorträge:

Bewährte Behandlungsmuster und Neuigkeiten für EGFRm NSCLC Patienten
Georg Pall, Innsbruck

Neuigkeiten zu Durvalumab im SCLC und NSCLC
Maximilian Johannes Hochmair, Wien

 © Springer-Verlag

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 erhebt 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 Zytokinspiegelmessungen 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 Klons 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 behandlungsassoziierter 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].

 © Springer-Verlag

SCLC NSCLC

IMFINZI®
durvalumab

IMFINZI® (DURVALUMAB)
Weil jeder Tag zählt.

Jetzt im ED-SCLC* | NEU

*Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Disease); auch bekannt als Extensive Stage SCLC oder ES-SCLC

FACHKURZINFORMATION IMFINZI®

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinfomation. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper. **ATC-Code:** L01XC28. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Durvalumab. Eine Durchstechflasche mit 2,4 ml Konzentrat enthält 120 mg Durvalumab. Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 500 mg Durvalumab. Durvalumab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) gewonnen. **Sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** IMFINZI® ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1% der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). IMFINZI® in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC). **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Schweden. **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **STAND DER INFORMATION:** 08/2020. 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.

AstraZeneca

AT-3765, 09/2020

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 Kälteagglutininhämolyse 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 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]. ■

Zur Person

Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Geissler
Professor für Hämatoonkologie 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@gesundheitsverbund.at

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 IGVH 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

 © Springer-Verlag

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, Sifft 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) Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFNα-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, Schörgenhofer 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, Trneny 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 Mabtenance 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 potently 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.

 © Springer-Verlag

Sebastian Schlaweck und Annkristin Heine, Bonn, Deutschland

Resistenzen bei immunonkologischen Therapien

Verständnis und Behandlung

Durch die Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren (CPI) konnten in den letzten Jahren bei einer Vielzahl von Tumorentitäten beeindruckende Ergebnisse erzielt werden, welche zu einem breiten Einsatz dieser Substanzen geführt haben. Durch Bindung an spezifische Rezeptoren auf Tumor oder T-Zellen verhindern CPI die immunsuppressive Interaktion von Tumorzelle und T-Zelle und ermöglichen so eine immunologische Tumorkontrolle [1]. *Immune Checkpoints* setzten sich aus verschiedenen co-stimulatorischen und inhibitorischen Molekülen zusammen, welche die Aktivierung und die Effektorfunktion von T-Zellen steuern. In der aktuellen täglichen Praxis wird vor allem die Bindung von *programmed cell death protein 1* (PD-1) auf der T-Zelle an *programmed death-ligand 1* (PD-L1) auf der Tumorzelle inhibiert. Zudem kann mit dem von T-Zellen exprimierten cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4 (CTLA-4) ein weiteres Checkpointmolekül, welches bei der Aktivierung von T-Zellen durch dendritische Zellen essentiell ist, durch Antikörper gehemmt werden [2]. Zunächst wurde vermutet, dass ausschließlich hoch PD-L1 positive Tumore auf eine CPI Therapie mit anti-PD-1 Antikörpern ansprechen. Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass die Höhe der PD-L1 Expression zum einen stark variabel ist (z. B. können geringe Mengen IFN-γ bereits zur Expression von PD-L1 führen) und zum anderen auch Tumore mit niedriger PD-L1 Expression gut auf CPI ansprechen können. Nichtsdestotrotz ist eine starke PD-L1-Expression mit einem tendenziell besserem Ansprechen auf CPI assoziiert [3]. Neben PD-1, PD-L1 und CTLA-4 gibt es noch zahlreiche weitere Checkpointmoleküle, wie z. B. TIM-3 und LAG-3, die von Tumor-infiltrierenden T-Zellen exprimiert werden und den Erfolg einer immunonkologische Therapie beeinflussen können [4, 5].

Ziel einer Behandlung mit CPI ist die – durch zytotoxische, CD8+ T Zellen vermittelte – Eliminierung von Tumorzellen. Interessanterweise sprechen einige Patienten langfristig auf eine CPI Therapie an, während bei einigen Tumorentitäten eine primäre Resistenz und bei manchen Patienten nur eine unzureichende Aktivität oder eine erworbene, sekundäre Resistenz gegenüber CPI besteht. Die Gründe für die Entstehung von Resistenzmechanismen gegen eine CPI Behandlung sind vielfältig und Gegenstand aktueller Forschung (Abb. 1). Für eine effiziente Induktion tumorspezifischer CD8+ T-Zellen müssen einige Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Die Tumorzellen müssen über sog. MHC-I Moleküle Antigene präsentieren, die von T-Zellen erkannt werden [6].
2. Die T-Zellen müssen adäquat aktiviert werden, proliferieren und zytotoxische Funktionen ausüben können [7].
3. Die T-Zellen dürfen nicht durch z. B. anti-inflammatorische Zytokine, inhibitorische Oberflächenmoleküle oder immunsuppressive Zellpopulationen gehemmt werden [8].

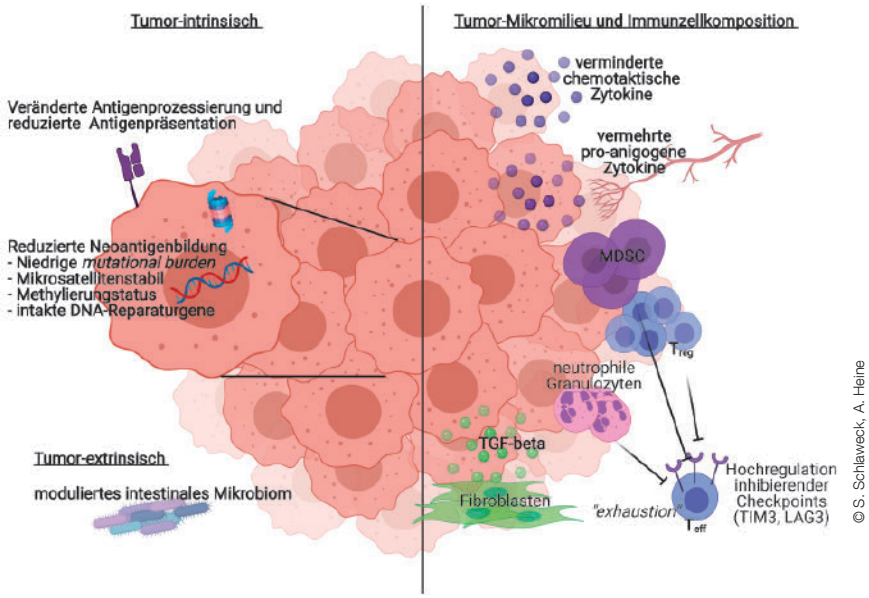

Abb. 1: Schematische Darstellung von ausgewählten Resistenzmechanismen gegenüber CPI Therapie. Erstellt mit BioRender.com

Die Prozessierung eines Tumorantigens, dessen Präsentation durch Antigen-präsentierende Zellen sowie die Erkennung durch eine T-Zelle sind wichtige Säulen der immunologischen Tumorüberwachung. Der Erfolg einer Therapie mit CPI ist zudem eng mit der Expression von Neoantigenen assoziiert [9]. Neoantigene sind vom Tumor abgeleitete Peptidantigene, die über MHC-Moleküle präsentiert und von autologen T-Zellen erkannt werden können. Für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Mutationslast des Tumors (engl. *mutational burden*) mit dem klinischen Ansprechen und der Dauer des Ansprechens korreliert [9]. Eine höhere Mutationslast, also mehr Mutationen im Tumor, sind mit einer gesteigerten Expression von Neoantigenen assoziiert. Ebenso zeigen Tumore, welche Defekte in Reparaturgenen (Mismatch-repair Gene) aufweisen, eine höhere Expression von Neoantigenen und somit ein besseres Ansprechen auf eine Immuntherapie [10]. Ein typisches Beispiel hierfür sind Kolon-Karzinome, die regelhaft nicht gut auf CPI ansprechen. Liegt jedoch eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) vor, profitieren diese Patienten von der CPI Behandlung (ORR 43,8 % (CPI) versus 33,1 % (konventionelle Chemotherapie)) [11, 12]. Die MSI kommt aufgrund defekter DNA-Reparaturgene zustande und führt zu Längenveränderungen innerhalb kurzer, repetitiver DNA-Sequenzen. Interessanterweise funktioniert dieser An-

 © Springer-Verlag

DARZALEX® SC
daratumumab subcutaneous

Lebensverlängernder Therapiebaustein[1]

LKF-PUNKTE[2]

Der einzige monoklonale Antikörper mit OS-Vorteil in der 1. Linie[1,3]

FACHKURZINFORMATION DARZALEX®
Bezeichnung des Arzneimittels: DARZALEX 1.800 mg Injektionslösung **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede 15 ml-Durchstechflasche mit Injektionslösung enthält 1.800 mg Daratumumab (120 mg Daratumumab pro ml). Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ Antikörper gegen das CD38-Antigen, hergestellt in einer Säugetier-Zelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters [CHO]) durch rekombinante DNA Technologie. **Sonstige Bestandteile:** Jede 15 ml-Durchstechflasche mit Injektionslösung enthält 735,1 mg Sorbitol (E420), rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Polysorbat 20, Sorbitol (Ph.Eur.) (E420), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. DARZALEX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Belgien. **Vertrieb für Österreich:** JANSSEN-CILAG Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **ATC-Code:** L01XC24. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. AT_CP-156634_v1.0_20200604

REFERENZEN: 1. Mateos MV et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2020; 395:132-141. **2.** https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Gesundheitssystem/Krankenanstalten/LKF-Modell-2021/Medizinische-Dokumentation-und-LKF-Rundschreiben-2021.html (abgerufen am 12.1.2021) **3.** DARZALEX® 1.800 mg Injektionslösung Fachinformation Jänner 2021

www.darzalex.at

AT_CP-158123_22Mai2020

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

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

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

satz auch bei anderen Entitäten mit einer MSI (36 % ORR) [13]. Neben Mutationen kann auch der Methylierungsstatus von Genen Einfluss auf das Ansprechen einer CPI Therapie haben und ist in vielen Tumoren verändert. Jüngst konnte dies z. B. für das CCL5 kodierende Gene gezeigt werden; CCL5 ist für die Rekrutierung von $CD8^+$ T Zellen erforderlich ist [14].

Eine verminderte endogene Expression von Antigenen durch die Tumorzelle kann zu einer reduzierten Aktivierung Tumorspezifischer T-Zellen führen. Ein Funktionsverlust im beta2 Mikroglobulin-Gen (B2M) vermindert etwa die Antigenpräsentation über MHC-I Moleküle und ist mit einem Nicht-Ansprechen auf CPI vergesellschaftet [15]. Ebenso gehen Mutationen, welche den Tumor-intrinsischen Interferon Signalweg hemmen, mit einer Resistenz gegenüber CPI einher, weil hier Tumorzellen nur unzureichend Antigene über MHC-I Moleküle präsentieren [16–20].

Tumormikromilieu

Neben Tumor-eigenen Faktoren, spielt auch die Umgebung des Tumors, das sogenannte Tumormikromilieu und die Zusammensetzung der vorhandenen Zellpopulationen sowohl im Blut als auch im Tumor eine entscheidende Rolle [21, 22]. Das Fehlen jeglicher Immunzellen im Tumor wird dabei oftmals als immunologisch „kalter" Tumor bezeichnet, wohingegen Tumore mit hoher Infiltration durch inflammatorisch-geprägte Immunzellen, insbesondere an $CD8^+$ T-Zellen, als „heiß" bezeichnet werden [23]. Jedoch ist nicht nur die bloße Anwesenheit von Immunzellen, sondern vielmehr deren funktionellen Eigenschaften entscheidend. Immunsuppressive Zellpopulationen wie myeloische Suppressorzellen (MDSCs; *myeloid-derived suppressor cells*), manche Makrophagen und regulatorische T-Zellen (T_{reg}) können den Erfolg einer immunonkologischen Behandlung durch Hemmung der T-Zell-Aktivierung und -Proliferation schmälern oder sogar ganz verhindern [24, 25]. Patienten, die nicht auf eine CPI Behandlung ansprechen, weisen eine höhere Zahl dieser immunsuppressiven Zellpopulationen im peripheren Blut auf [26, 27]. Zudem können Tumorzellen pro-angiogene Wachstumsfaktoren sezernieren, welche die Akkumulation von T_{reg} und MDSCs im Tumor begünstigen und die Einwanderung von Tumor-spezifischen T-Zellen verhindern [28]. Erhöhte Monozyten und neutrophile Granulozyten im peripheren Blut wurden negativ mit dem Ansprechen auf CPI assoziiert [29]. So können Mutationen im STK11/LKB1, einem Tumorsuppressorgen, welches vor allem in KRAS-mutierten Lungenkarzinomen inaktiviert ist, zu einer vermehrten Infiltration von neutrophilen Granulozyten in den Tumor führen, die wiederum T-Zellen supprimieren und das Tumorwachstum durch Sekretion bestimmter Botenstoffe begünstigen [30]. Neben immunsuppressiven Zellpopulationen gibt es eine Vielzahl an weiteren immunsuppressiven Mediatoren, die eine Therapieresistenz bewirken können: Fibroblasten können durch die Sekretion von TGF-β ein immunsuppressives Milieu erzeugen, welches das Ansprechen auf eine CPI Therapie vermindert [31]; Tumorzellen können Proteine sezernieren, die die zytotoxische Funktion von T-Zellen direkt hemmen [32], oder die Sekretion chemotaktischer oder pro-angiogenetischer Botenstoffe ist verändert. Bei Melanompatienten konnte gezeigt werden, dass der sogenannte WNT/β-Catenin Signalweg bei Tumoren ohne T-Zellinfiltration aktiviert ist. Diese Aktivierung verhindert über eine verminderte Sekretion von chemotaktischen Zytokinen das Einwandern von dendritischen Zellen, welche wiederum normalerweise T-Zellen anlocken [33]. Die Sekretion solcher anti-inflammatorischer Zytokine kann durch Mutationen beispielsweise im PTEN Gen stark erhöht sein [34].

In den letzten Jahren gelang zudem durch das bessere Verständnis des intestinalen Mikrobioms eine weitere Erklärung zur CPI Resistenzentwicklung. Es konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass die Zusammensetzung und Diversität des Mikrobioms das Ansprechen auf eine CPI Therapie definiert [35].

Fazit

Jegliches Versagen einer immunonkologischen Therapie oder das Auftreten neuer

TABELLE 1

Strategien um Resistenzmechanismen gegenüber CPI-Therapie zu umgehen

Therapieansatz (CPI kombiniert mit:)	Wirkmechanismus	Referenz
CDK4/6 Inhibition	Hemmung von T_{reg}, erhöhte Antigenpräsentation durch den Tumor	NCT04360941 (36) (37)
PI3K Inhibition	Inhibition von T_{reg}/MDSC, vermehrter Bildung T_{mem}/T_{eff}, Reprogrammierung der Makrophagen	(38) (39) (40)
BRAF Inhibition	erhöhte Antigenexpression	(41) (42) (43)
fäkaler Mikrobiom Transplantation	Modifikation des Mikrobioms	(44) NCT03772899
TGF beta Blockade	Modifikation des Tumormikromilieus	NCT02423343
ICOS Blockade	Inhibition von T_{reg}	NCT02904226
TIM-3 Antikörper	Blockade inhibierender Signalwege	NCT03489343 NCT02817633
LAG-3 Antikörper	Blockade inhibierender Signalwege	NCT03365791
OX40 mRNA	Aktivierung zytotox. T Zellen/ T Helferzellen, Hemmung von T_{reg}	NCT03323398
Tumorimpfung (Tumorantigen plus co-stimulatorische mRNA)	erhöhte Antigenexpression, Stimulation dendritischer Zellen	NCT02933255
Tumorimpfung (Impfung mit personalisierten mRNA Impfstoffen, die für Patienten-spez. Tumorantigene kodieren)	T Zellaktivierung, Generierung von T_{eff}/T_{mem}	NCT03313778
Intratumoraler Impfung	erhöhte Antigenpräsentation, T Zellaktivierung	NCT02307149 (45)
Hypomethylierender Substanz	erhöhte Antigenpräsentation, Modulation des Tumormikromilieus, Modulation T Zell priming und Aktivierung	NCT04722952 (46)
PARP Inhibitoren	erhöhter Zelltod, vermehrte Expression von Neo-Antigenen	NCT03951415 (47) (48)

© Springer-Verlag

Zur Person

© Johann Saba

Prof.in Dr.in Annkristin Heine
Medizinische Klinik III für Onkologie,
Hämatologie, Immunonkologie, Rheumatologie
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg Campus 1
53127 Bonn
Deutschland
E-Mail: Annkristin.Heine@ukbonn.de

Zur Person

© Maximilian Germer

Dr. Sebastian Schlaweck
Medizinische Klinik III für Onkologie,
Hämatologie, Immunonkologie, Rheumatologie
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg Campus 1
53127 Bonn
Deutschland
E-Mail: Sebastian.Schlaweck@ukbonn.de

Metastasen bei Ansprechen des Primärtumors ist verdächtig auf das Vorliegen einer Resistenz. Erste Therapieansätze und spannende Kombinationen, wie in Tabelle 1 exemplarisch aufgeführt, versuchen die hier beschriebenen Resistenzmechanismen auszuhebeln oder zu umgehen.

LITERATUR

1. Robert C (2020) A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. Nat Commun 11(1):3801.
2. Nirschl CJ, Drake CG (2013) Molecular Pathways: Coexpression of Immune Checkpoint Molecules: Signaling Pathways and Implications for Cancer Immunotherapy. Clin Cancer Res 19(18):4917-4924.
3. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, et al (2014) Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature 515(7528):563-567.
4. Limagne E, Richard C, Thibaudin M, et al (2019) Tim-3/galectin-9 pathway and mMDSC control primary and secondary resistances to PD-1 blockade in lung cancer patients. Oncoimmunology 8(4):e1564505.
5. Zelba H, Bedke J, Hennenlotter J, et al (2019) PD-1 and LAG-3 Dominate Checkpoint Receptor–Mediated T-cell Inhibition in Renal Cell Carcinoma. Cancer Immunol Res 7(11):1891-1899.
6. Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, et al (2014) Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 14(2):135-146.
7. Carbone FR, Kurts C, Bennett SRM, et al (1998) Cross-presentation: a general mechanism for CTL immunity and tolerance. Immunol Today 19(8):368-373.
8. Bretscher P, Cohn M (1070) A Theory of Self-Nonself Discrimination: Paralysis and induction involve the recognition of one and two determinants on an antigen, respectively. Science 169(3950):1042-1049.
9. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al (2015) Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non–small cell lung cancer. Science 348(6230):124-128.
10. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al (2017) Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 357(6349):409-413.
11. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al (2017) Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 18(9):1182-1191.
12. André T, Shiu K-K, Kim TW, et al (2020) Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 383(23):2207-2218.
13. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et al (2019) Nivolumab Is Effective in Mismatch Repair–Deficient Noncolorectal Cancers: Results From Arm Z1D—A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study. J Clin Oncol 38(3):214-222.
14. Dangaj D, Bruand M, Grimm AJ, et al (2019) Cooperation between Constitutive and Inducible Chemokines Enables T-cell Engraftment and Immune Attack in Solid Tumors. Cancer Cell 35(6):885-900.e10.
15. Sade-Feldman M, Jiao YJ, Chen JH, et al (2017) Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation. Nat Commun 8(1):1136.
16. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al (2016) Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. N Engl J Med 375(9):819-829.
17. Gao J, Shi LZ, Zhao H, et al (2016) Loss of IFN-γ Pathway Genes in Tumor Cells as a Mechanism of Resistance to Anti-CTLA-4 Therapy. Cell 167(2):397-404.e9.
18. Miao D, Margolis CA, Gao W, et al (2018) Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. Science 359(6377):801-806.
19. Ghorani E, Quezada SA (2018) Chromatin regulation and immune escape. Science 359(6377):745-746.
20. Pan D, Kobayashi A, Jiang P, et al (2018) A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell–mediated killing. Science 359(6377):770-775.
21. Hegde PS, Karanikas V, Evers S (2016) The Where, the When, and the How of Immune Monitoring for Cancer Immunotherapies in the Era of Checkpoint Inhibition. Clin Cancer Res 22(8):1865-1874.
22. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al (2018) Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. Nat Med 24(5):541-550.
23. Gajewski TF (2015) The Next Hurdle in Cancer Immunotherapy: Overcoming the Non–T-Cell–Inflamed Tumor Microenvironment. Semin Oncol 42(4):663-671.
24. Heine A, Flores C, Gevensleben H, et al (2017) Targeting myeloid derived suppressor cells with all-trans retinoic acid is highly time-dependent in therapeutic tumor vaccination. Oncoimmunology 6(8):e1338995.
25. Baumann T, Dunkel A, Schmid C, et al (2020) Regulatory myeloid cells paralyze T cells through cell–cell transfer of the metabolite methylglyoxal. Nat Immunol 21(5):555-566.
26. Chesney JA, Mitchell RA, Yaddanapudi K (2017) Myeloid-derived suppressor cells—a new therapeutic target to overcome resistance to cancer immunotherapy. J Leukoc Biol 102(3):727-740.
27. Ouyang Z, Wu H, Li L, et al (2016) Regulatory T cells in the immunotherapy of melanoma. Tumor Biol 37(1):77-85.
28. Voron T, Marcheteau E, Pernot S, et al (2014) Control of the Immune Response by Pro-Angiogenic Factors. Front Oncol 4:70.
29. Gebhardt C, Sevko A, Jiang H, et al (2015) Myeloid Cells and Related Chronic Inflammatory Factors as Novel Predictive Markers in Melanoma Treatment with Ipilimumab. Clin Cancer Res 21(24):5453-5459.
30. Koyama S, Akbay EA, Li YY, et al (2016) STK11/LKB1 Deficiency Promotes Neutrophil Recruitment and Proinflammatory Cytokine Production to Suppress T-cell Activity in the Lung Tumor Microenvironment. Cancer Res 76(5):999-1008.
31. Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, et al (2018) TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. Nature 554(7693):544-548.
32. Xiao Q, Wu J, Wang W-J, et al (2018) DKK2 imparts tumor immunity evasion through β-catenin-independent suppression of cytotoxic immune-cell activation. Nat Med 24(3):262-270.
33. Spranger S, Bao R, Gajewski TF (2015) Melanoma-intrinsic β-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. Nature 523(7559):231-235.
34. Peng W, Chen JQ, Liu C, et al (2016) Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell–Mediated Immunotherapy. Cancer Discov 6(2):202-216.
35. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al (2018) Gut microbiome modulates response to anti–PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science 359(6371):97-103.
36. Zhang J, Bu X, Wang H, et al (2018) Cyclin D–CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3–SPOP to control cancer immune surveillance. Nature 553(7686):91-95.
37. Zaemes J, Alzeer A, Villa K, Atkins M (2020) A patient with melanoma that became sensitized to immunotherapy after treatment with a CDK4/6 inhibitor. Immunotherapy 12(12):861-867.
38. Sai J, Owens P, Novitskiy SV, et al (2017) PI3K Inhibition Reduces Mammary Tumor Growth and Facilitates Antitumor Immunity and Anti-PD1 Responses. Clin Cancer Res 23(13):3371-3384.
39. O'Donnell JS, Massi D, Teng MWL, et al (2018) PI3K-AKT-mTOR inhibition in cancer immunotherapy, redux. Semin Cancer Biol 48:91-103.
40. Sullivan RJ, Hong DS, Tolcher AW, et al (2018) Initial results from first-in-human study of IPI-549, a tumor macrophage-targeting agent, combined with nivolumab in advanced solid tumors. J Clin Oncol 36(15_suppl):3013-3013.
41. Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, et al (2013) BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a

 © Springer-Verlag

more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2013;19(5):1225-1231.
42. Ribas A, Lawrence D, Atkinson V, et al (2019) Combined BRAF and MEK inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in BRAF -mutant melanoma. Nat Med 25(6):936-940.
43. Sullivan RJ, Hamid O, Gonzalez R, et al (2019) Atezolizumab plus cobimetinib and vemurafenib in BRAF -mutated melanoma patients. Nat Med 25(6):929-935.
44. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al (2018) Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science 359(6371):91-97.
45. Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al (2017) Randomized, Open-Label Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec in Combination With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Patients With Advanced, Unresectable Melanoma. J Clin Oncol 36(17):1658-1667.
46. Daver N, Boddu P, Garcia-Manero G, et al (2018) Hypomethylating agents in combination with immune checkpoint inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Leukemia 32(5):1094-1105.
47. Zimmer AS, Nichols E, Cimino-Mathews A, et al (2019) A phase I study of the PD-L1 inhibitor, durvalumab, in combination with a PARP inhibitor, olaparib, and a VEGFR1–3 inhibitor, cediranib, in recurrent women's cancers with biomarker analyses. J Immunother Cancer 7(1):197.
48. Lampert EJ, Zimmer A, Padget M, et al (2020) Combination of PARP Inhibitor Olaparib, and PD-L1 Inhibitor Durvalumab, in Recurrent Ovarian Cancer: a Proof-of-Concept Phase II Study. Clin Cancer Res 26(16):4268-4279.

Maria Röthlin, Linz

Skills für PICC und Port

Geschickt eingefädelt und was nun?

Bei den zentralvenösen Kathetern PICC (Peripherally Inserted Centralvenous Catheter) und dem voll implantierten Port (Unterschiede siehe Tab. 1) liegt das Ende der Katheterspitze in der oberen oder unteren Hohlvene vor dem rechten Vorhof des Herzens. Diese direkte Verbindung ins Herz macht ZVKs zu Herzensangelegenheiten und erfordert ein hohes Maß an bewusstem, hygienischem Umgang bei jedem Handling – das Tragen einer MNS-Maske ist empfohlen, und im Besonderen bei Port-Punktion auch für PatientInnen.

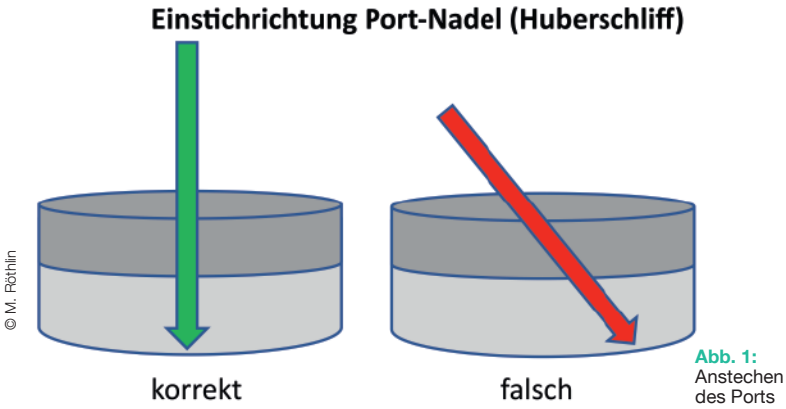

Abb. 1: Anstechen des Ports

Infektionsprophylaxe

Bei Verbandwechsel aller ZVKs ist laut RKI eine Reinigung der Katheteraustrittstelle bzw. Portnadel-Einstichstelle mit NaCl 0,9 % ausreichend. Eine individuelle Entscheidung, eine Desinfektion durchzuführen, ergibt sich im onkologischen Setting häufig auf Grund der Abwehrlage.

- Händehygiene einhalten,
- Anzahl von Dreiwegehähnen auf ein notwendiges Minimum beschränken,
- aseptische Bedingungen im Umgang mit Katheter und Infusionssystem einhalten,
- sichere Fixation (Verband) des Katheters und zusätzliche Zugfixierung des Infusionsschlauches,
- tägliche Inspektion der Austrittsstelle,
- Wechselintervalle von Infusionssystemen und max. Laufzeiten bedenken,
- kein Recapping von „Stöpseln".

PORT-Tipps

Steriles Vorgehen (Arbeitsfläche, Handschuhe) bei der Punktion, großzügige 3-malige Desinfektion der Punktionsstelle von innen nach außen unter Einhaltung der Einwirkzeit sollte in SOPs nachvollziehbar beschrieben sein. Häufig wird das Angebot, vor der Punktion eine anästhesierende Creme vorweg aufzutragen, angenommen.

Punktion

- In Arbeitshöhe und PatientIn, wenn möglich, liegend in Rückenlage,
- „Dreifingertechnik" bei Punktion: Zeigefinger und Daumen fassen den Port und der Mittelfinger stützt zusätzlich,
- Nadelläge und Spülintervalle dokumentieren (z. B. Portpass),
- Wahl der richtigen Nadellänge – Nadelspitze muss den Boden der Portkammer erreichen,

Zur Person

© Stefan Voitl

Maria Röthlin, DGKP
Ordensklinikum Linz
Elisabethinen
Fadingerstraße 1
4020 Linz
E-Mail: maria.roethlin@ordensklinikum.at

 © Springer-Verlag

§ IMBRUVICA® (Ibrutinib) ist der einzige Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) mit bis zu 8 Jahren Langzeiterfahrung[1,2] **1.** IMBRUVICA® Fachinformation Filmtabletten (alle Stärken), Stand Jänner 2021 **2.** Byrd et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase 1b/2 PCYC-1102 Study. Clin Cancer Res March 24, 2020 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2856 [Epub ahead of print] **3.** Rossi et al. 2020, HemaSphere

FACHKURZINFORMATION

Bezeichnung des Arzneimittels: IMBRUVICA 140 mg Hartkapseln. IMBRUVICA 140/280/420/560 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 140 mg Ibrutinib. Jede 140/280/420/560 mg Filmtablette enthält 140/280/420 bzw. 560 mg Ibrutinib. **Sonstige Bestandteile:** Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid (alle Filmtabletten), Lactose-Monohydrat (alle Filmtabletten), Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon (alle Filmtabletten), Natriumdodecylsulfat (E487), Gelatine (Hartkapseln), Macrogol (alle Filmtabletten), Poly(vinylalkohol) (alle Filmtabletten), Talkum (alle Filmtabletten), Titandioxid (E171), Schellack (Hartkapseln), Eisen(II,III)-oxid (E172, Hartkapseln, 140 mg, 280 mg u. 420 mg Filmtabletten), Propylenglycol (E1520, Hartkapseln), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172, 140 mg, 420 mg u. 560 mg Filmtabletten), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172, 280 mg u. 560 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist während der Therapie mit IMBRUVICA kontraindiziert. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. Vertrieb für Österreich: Janssen-Cilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. **Verschreibungspflicht/ Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **ATC-Code:** L01EL01. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. (AT_ CP-205827_v1.0_20Jan2021)

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

IMBRUVICA® ist einlizensiert von Pharmacyclics Inc. (ein Unternehmen der AbbVie Gruppe). JanssenCilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, 1020 Wien, ist der Zulassungsinhaber und für den Inhalt des Dokuments verantwortlich. Stand Jänner 2021

AT_CP-210815_1IFeb2021

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

pharmacyclics®
An AbbVie Company

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

TABELLE 1
PICC versus Port
Unterschiede bei PICC – venöser Port

	PICC	Port
Anlage	lokale Punktion mittels Ultraschalles; nicht angenäht (Halteplatte)	chirurgischer Eingriff
Ausweis	Soll zur Nachvollziehbarkeit ausgefüllt vorliegen (Scheckkartenformat)	Soll zur Nachvollziehbarkeit ausgefüllt vorliegen (Scheckkartenformat)
Liegedauer	max. ein Jahr empfohlen	unbefristet
Lumen	1 – 3 Lumen	Solo oder Doppelkammer
Katheterlänge und Material	Meist 80 cm, individuell kürzbar; aus Silikon oder Polyurethan	50 – 80 cm, individuell kürzbar; Kammer: aus Epoxidharz, Titan oder Polysulfon; abgeschlossen mit einer dicken Silikonmembran; Katheter: Silikon oder Polyurethan
Hochdruckbeständigkeit	Farbkodierung (z.B. lila Katheter bzw. Schenkel); Ausweis	Ausweis
Lokalisation	Oberarm (Mitte zwischen Beuge und Achsel)	Unter der Haut am Brustmuskel oder Miniport am Ober- oder Unterarm
Verband	alle 7 Tage Transparentverband wechseln plus bei Bedarf	nur bei liegender Nadel Verband bzw. Verbandwechsel – Transparentverband alle 7 Tage plus bei Bedarf nach Entfernen der Nadel „Duschpflaster“
Fixiervorrichtung Halteplatte	Halteplattenwechsel 7 tägig empfohlen – „Remove with Alcohol“	----
Spülen	Pulsatil 10 ml Nacl 0,9 % bei jedem Beutelwechsel und Tagestherapieende: Pulsatil 20 ml Nacl 0,9 % nach viskösen Produkten (Blut, Fett, Eiweiß) und nach Blutabnahme	Pulsatil 20 ml Nacl 0,9 % bei jedem Beutelwechsel und Tagestherapieende;
Spülen wenn unbenutzt	pulsatil alle 7 Tage Nacl 0,9 %, je Schenkel mit 10 ml;	Differiert in der Literatur von 4 – 12 Wochen; pulsatil NaCl 0,9 %; je Kammer mit 20 ml
Katheterlock bei Okklusion oder drohender Okklusion	Produkt mit Urokinase; Menge je Modell und Länge	Produkt mit Urokinase; Menge je Modell und Länge
Sichtbarkeit	Katheter Devices sichtbar	Narbe
Konnektion	Luer-Lock Verbindung	Punktion mit Huber-Schliff Nadel
Handhabung durch	Pflegefachperson/Arzt	Pflegefachperson/Arzt
Körperpflege	nur Duschen empfohlen	bei liegende Port-Nadel nur duschen möglich; sonst auch baden/schwimmen
Entfernung	Pflegefachperson/Arzt	operativ

- Vermeiden von kontinuierlichem Druck auf die Stichumgebung (Fixierung; Nadellänge),
- die Einstichstelle in der Haut variieren, um Komplikationen wie Nekrosebildung vorzubeugen (Einstichrichtung siehe Abb. 1)

PICC-Tipps

- Keine RR-Messung am PICC-Arm,
- „Remove with Alcohol“-Vermerk auf der Halteplatte beachten – vermeidet Irritationen,
- Auf Armschwellung achten – Komplikation Thrombose!

Diskussionen

Das Ergebnis im Review der Metastudie ergab keinen Unterschied in der Anwendung einer Spülung mit NaCl oder Heparin [1]. Struktur und Prozesskriterien für Port-Systeme sind in der Onkopedia Portkatheter Guideline tabellarisch nach Evidenz aufgezeigt [2]. Auch hier findet man zur Liegedauer von Port-Nadeln lediglich einen Evidenzgrad III nach RKI. ■

LITERATUR

1. López-Briz E, Ruiz Garcia V, Cabello JB, et al (2018) Heparin versus 0.9% sodium chloride locking for prevention of occlusion in central venous catheters in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 7. Art. No.: CD008462. DOI: 10.1002/14651858.CD008462.pub3

2. Uhrig M (2015) Portkatheter. Onkopedia Pflege. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/portkatheter/@@guideline/html/index.html

3. Hennes R, Müller G (Hrsg) (2020) Portpflege. 1. Aufl. 2020, Springer. ISBN 978-3-662-60483-0.

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 Haidenthaller, Gabriele Popernitsch. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2021; **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 18, Heft 02/2021; **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. **Generisches Maskulinum:** Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit der Texte wird in Springer-Publikationen in der Regel das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Dies impliziert immer beide Formen, schließt also die weibliche Form mit ein. Die Verwendung von Ersatzformen ist vom jeweiligen Verwendungszweck abhängig.

Eigentümer und Copyright-Inhaber: © 2021 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature.
Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 5-6/2021.

Sonja Heibl, Wels

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 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 Transformation in eine akute Leukämie bestätigen, wären wünschenswert. ■

Zur Person

© privat

OÄin Dr.in 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

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-α2 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-α2 and ruxolitinib in polycythemia vera and myelofibrosis. Cancer Med 7(8):3571-3581.

 © Springer-Verlag

Veronika Buxhofer-Ausch, Linz

Fortschritte bei der Polycythemia vera

Interferon versus HU in der Erstlinientherapie

Rezente therapeutische Fortschritte bei der Polycythemia vera (PV), die zweithäufigste Entität der Bcr-Abl negativen myeloproliferativen Neoplasien (in der weiteren Folge MPN genannt), sind mit der begründeten Hoffnung verbunden, sowohl die Lebensqualität der Patienten wie auch den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Das mediane Erkrankungsalter bei PV wurde in einer großen Studie mit 61 Jahren berechnet. Das mediane Überleben war mit 14 Jahren deutlich schlechter als in einer nach Alter und Geschlecht angepassten gesunden Kohorte [1]. Als Hauptkomplikationen erleidet etwa ein Fünftel aller Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung ein thromboembolisches Ereignis, 40 % der Patienten erleiden bereits vor Diagnose oder zum Zeitpunkt der Diagnose eine derartige Komplikation [2, 3]. Die Transformationsrate in eine sekundäre Leukämie beträgt beinahe 10 % nach 20 Jahren [4]. Die Mehrheit der Patienten mit PV leidet an krankheitsassoziierten Symptomen verbunden mit eingeschränkter Lebensqualität [5]. Die primäre Therapie konzentrierte sich bislang zumeist lediglich auf die Reduktion thromboembolischer Ereignisse, was entweder durch alleinige Aderlässe und Aspirin oder bei Hochrisikopatienten mit zusätzlicher zytoreduktiver Therapie angestrebt wurde. Hydroxyurea, ein klassisches Chemotherapeutikum, ist bei PV das am häufigsten eingesetzte zytoreduktive Medikament [6]. Eine rezente, große Studie an über 1000 Patienten unter Hydroxyurea hat gezeigt, dass die Therapieeinstellung betreffend stabiler Hämatokrit-Zielwert (< 45 %) bei über der Hälfte der Patienten unzureichend ist und ein Drittel der Patienten weiterhin Phlebotomien benötigt [7]. Zudem mussten beinahe 20 % der Patienten, vornehmlich wegen Intoleranz oder Unwirksamkeit, die Therapie abbrechen. Interferon hingegen ist ein Zytokin, welches unter anderem eine immunmodulatorische, antiapoptotische sowie antiangiogenetische Wirkung aufweist, wodurch auch die Proliferation hämatopoietischer Vorläuferzellen gehemmt wird. Durch die Hemmung von Fibroblasten kann es auch zu einer Hemmung und Rückbildung der Knochenmarkfibrosierung kommen [8]. Interferon wird seit den 1980er Jahren bei Patienten mit MPN mit Erfolg eingesetzt, wobei sich die Datenlage vornehmlich auf kleinere, retrospektive Studien bezog [8]. In den letzten Jahren wurden mehrere randomisierte Studien durchgeführt, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu Hydroxyurea untersuchten [9, 10, 11, 12]. Die bislang größte Studie wurde mit einem neuen, monopegylierten Interferon, Ropeginterferon Alfa 2b, durchgeführt und hat 2019 zur Zulassung von Ropeginterferon bei der Behandlung von Patienten mit Polycythemia vera ohne symptomatischer Splenomegalie geführt. Die Ergebnisse dieser Studie inkl. eines 5-Jahres-Updates, präsentiert am vergangenen ASH Meeting, zeigen eine überlegene hämatologische Wirksamkeit (Rate an kompletten Remissionen, Milzansprechen, Phlebotomiefreiheit), ein signifikant besseres und anhaltendes molekulares Ansprechen (signifikante Reduktion des JAK2V617F Allele Burden) sowie eine signifikant geringere Progressionsrate. Die Rate an Nebenwirkungen sowie Therapieabbrüchen ist vergleichbar mit Hydroxyurea, wobei das Nebenwirkungsprofil bekanntlich unterschiedlich ist. Sekundärmalignome (Haut, Leukämie) traten nur unter Hydroxyurea auf [12]. Eine weitere Analyse dieser Studie konnte die Überlegenheit von Ropeginterferon betreffend Wirksamkeit unabhängig vom Alter (< / ≥ 60) belegen und eine gute Tolerabilität in allen Altersgruppen bestätigen [13]. Eine retrospektive Analyse an einem großen, amerikanischen Hämatologiezentrum konnte erstmals einen Überlebensvorteil für Hochrisiko-Patienten mit PV unter Langzeit-Interferontherapie zeigen [14]. Dass eine Behandlung mit Interferon auch bei Patienten mit niedrigem Risiko einen deutlichen Vorteil bringt gegenüber alleiniger Aderlasstherapie, sowohl was das hämatologische Ansprechen mit Phlebotomiefreiheit als auch die Progression und die Lebensqualität betrifft, belegt erstmals die rezent publizierte „Low-PV-Study“ [15].

Fazit

Zusammenfassend zeigen neue Daten zur Interferontherapie bei PV im Langzeit-Follow Up im Vergleich zu Hydroxyurea ein signifikant besseres hämatologisches Ansprechen verbunden mit einer höheren Rate an Phlebotomiefreiheit, bei vergleichbarer Verträglichkeit. Der signifikant bessere molekulare Response und die deutlich geringere Progressionsrate können als Ausdruck eines Krankheits-modifizierenden Effektes interpretiert werden. Die rezenten Daten bestärken schon frühere Hinweise auf eine Überlegenheit von Interferon gegenüber Hydroxyurea in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit PV und sollten zukünftig in den Behandlungsrichtlinien berücksichtigt werden. Dennoch sind noch viele Fragen offen, wie z. B. die optimale Dosierung im Hinblick auf einen möglichst guten Krankheits-modifizierenden Effekt sowie die Identifikation idealer Kombinationspartner, um diesen zu verstärken, und damit künftig dem

Zur Person

© Foto Engleder

Priv.-Doz.in OÄ Dr.in Veronika Buxhofer-Ausch
Abteilung Interne I
Ordensklinikum Linz
Krankenhaus der Elisabethinen Linz
Fadingerstrasse 1
4020 Linz
E-Mail: Veronika.Buxhofer-Ausch@ordensklinikum.at

 © Springer-Verlag

BESREMi®
(ROPEGINTERFERON alfa-2b)

ALLE 2-4 WOCHEN
ANWENDERFREUNDLICHE
HANDHABUNG [1]

1st
FIRST-IN-CLASS
FIRST LINE

Change PV

KRANKHEITSMODIFIKATION:
Nachhaltiges molekulares Ansprechen [2]

LANGZEIT-WIRKSAMKEIT:
Dauerhaftes hämatologisches Ansprechen [3]

ERWIESENE VERTRÄGLICHKEIT:
Kein leukämogenes &
Kein kanzerogenes Risiko [4]

1) Fachinformation BESREMi®, Stand Jänner 2021
2) Gisslinger et al., Blood 2018 132:579
3) Gisslinger et al., EHA Library. Jun 15, 2019; 267074; PS1457
4) BESREMi® European Public Assessment Report (EPAR) 2019

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Wilhelminenstraße 91/II f, 1160 Wien, Österreich
www.aoporphan.com

AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES

Fachkurzinformation siehe Seite 24

IFN_05_032021_AT

Ziel, einer minimalen Resterkrankung (MRD) oder sogar Heilung näher zu kommen. ■

LITERATUR

1. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al (2013) Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia 27(9):1874-1881.
2. Finazzi G; low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP) (2004) A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). Pathol Biol (Paris) 52(5):285-288.
3. Barbui T, Carobbio A, Rumi E, et al (2014) In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. Blood 124(19):3021-3023.
4. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al (2014) Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood 124(16):2507-2513.
5. Mesa R, Boccia RV, Grunwald MR, et al (2018) Patient-Reported Outcomes Data From REVEAL at the Time of Enrollment (Baseline): A Prospective Observational Study of Patients With Polycythemia Vera in the United States. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 18(9):590-596.
6. Alvarez-Larrán A, Kerguelen A, Hernández-Boluda JC, et al (2016) Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. Br J Haematol 172(5):786-793.
7. Grunwald MR, Kuter DJ, Altomare I, et al (2020) Treatment Patterns and Blood Counts in Patients With Polycythemia Vera Treated With Hydroxyurea in the United States: An Analysis From the REVEAL Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 20(4):219-225.
8. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P (2008) Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. Leukemia 22(11):1990-1998.
9. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al (2018) Results of the Myeloproliferative Neoplasms - Research Consortium (MPN-RC) 112 Randomized Trial of Pegylated Interferon Alfa-2a (PEG) Versus Hydroxyurea (HU) Therapy for the Treatment of High Risk Polycythemia Vera (PV) and High Risk Essential Thrombocythemia (ET). Blood 132 (Suppl 1): 577.
10. Knudsen TA, Lund Hansen D, Ocias LF, et al (2018) Long-Term Efficacy and Safety of Recombinant Interferon Alpha-2 Vs. Hydroxyurea in Polycythemia Vera: Preliminary Results from the Three-Year Analysis of the Daliah Trial – a Randomized Controlled Phase III Clinical Trial. Blood 132 (Suppl 1): 580.
11. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al (2020) Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol 7(3):e196-e208. Erratum in: Lancet Haematol. 2020 Feb 25; PMID: 32014125.
12. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al (2020) Long-Term Use of Ropeginterferon Alpha-2b in Polycythemia Vera: 5-Year Results from a Randomized Controlled Study and Its Extension. ASH abstract 481.
13. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al (2020) Ropeginterferon Alfa-2b: Efficacy and Safety in Different Age Groups. Hemasphere 20;4(6):e485.
14. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, et al (2021) Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival. Leukemia 2021 Mar 2. doi: 10.1038/s41375-021-01183-8. Epub ahead of print.
15. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, et al (2021) Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. Lancet Haematol 8(3):e175-e184. Erratum in: Lancet Haematol 2021 Mar;8(3):e170.

Dora Niedersüß-Beke, Wien

Urothelkarzinom

Systemische Therapie im metastasierten Setting – 2021

Die Therapie des Urothelkarzinoms wurde in den vergangenen 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 PatientInnenselektion sollen zukünftig weitere Verbesserungen erreicht werden.

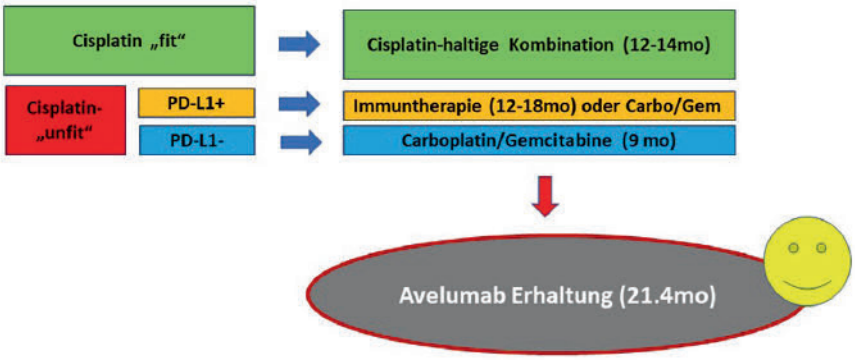

Abb. 1: Erstlinientherapie des Urothelkarzinoms 2021

Erstlinientherapie

Weiterhin ist eine Cisplatin-haltige Therapie bei Cisplatin-fitten PatientInnen der Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms. Für Cisplatin-unfitte PatientInnen – immerhin 50 % – wird bei hoher PD-L1 Expression eine Immuntherapie mit Pembrolizumab bzw. Atezolizumab empfohlen, während bei niedriger PD-L1 Expression ein Carboplatin-haltiges Schema verwendet wird.
Die zuletzt so brennende Frage, ob die Immuntherapie auch bei Cisplatin-fitten PatientInnen einen Stellenwert in der Induktionstherapie hat, wurde im vergangenen Jahr vorerst geklärt:

Sowohl in der IMvigor130 als auch in der KEYNOTE-361 Studie – beide Studien untersuchten ein platin-haltiges Chemotherapieschema mit und ohne Immuntherapie (Atezolizumab bzw. Pembrolizumab) bzw. eine Immun-Monotherapie – konnte im Gesamtüberleben (OS) keine Verbesserung durch den Einsatz der Immuntherapie (statt oder mit Chemotherapie) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie erreicht werden. In beiden Studien zeichnete sich zwar ein Trend zugunsten der Kombination ab, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die dritte, bezüglich des Einsatzes einer Immuntherapie bei platin-fitten PatientInnen negative Studie wurde beim ESMO 2020 präsentiert: Die DANUBE

 © Springer-Verlag

Zur Person

© Roland Unger

OÄ Dr.in 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

Studie untersuchte Durvalumab (ein anti-PD-L1 Antikörper) mit oder ohne Tremelimumab (ein CTLA-4 Inhibitor) im Vergleich zu einer alleinigen platin-basierten Chemotherapie. Bei über 1000 PatientInnen konnte im Vergleich zur Chemotherapie keine Verbesserung des OS erreicht werden, und zwar weder in der PD-L1 hoch exprimierenden Population mittels Durvalumab versus Chemotherapie noch in der Gesamtpopulation mittels doppelter Immuntherapie (Durvalumab plus Tremelimumab). Hypothesen-generierend ist jedoch die Tatsache, dass die kombinierte Immuntherapie bei PatientInnen mit einer hohen PD-L1 Expression einen signifikanten Vorteil brachte.

Das Highlight des Jahres war die Präsentation der JAVELIN Bladder 100 Studie in der Plenary-Session beim virtuellen ASCO 2020. In dieser Studie wurde nach 4–6 Zyklen einer platin-haltigen Chemotherapie, bei der ein Ansprechen erreicht werden musste (CR, PR oder SD), eine Erhaltungstherapie mit Avelumab 10 mg/kg mit best supportive care verglichen. Der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben, konnte mit 14,3 vs. 21,4 Monaten (HR 0,69, $p < 0{,}001$) hochsignifikant verbessert werden, sodass die Erhaltungstherapie mit Avelumab seit der rezenten Zulassung als Standard anzusehen. Die Wirksamkeit war in dieser Studie in der PD-L1 positiven Gruppe noch besonders beeindruckend. Darüber hinaus konnte in einer Subgruppenanalysen gezeigt werden, dass die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie unabhängig von der Wahl der Chemotherapie, dem Ausmaß des Therapieansprechens, dem PD-L1 Status, dem ECOG Status oder der Lokalisation der Metastasierung ist. Die Biomarkeranalysen (PD-L1 mit TC und IC, TMB,...) lassen zwar Trends erkennen, aber kein einzelner Biomarker kann als alleiniger Marker für eine klare Prädiktion des Werts der Erhaltungstherapie verwendet werden. Die Toxizität der Erhaltungstherapie war in dieser Studie überschaubar und auch die Lebensqualität der PatientInnen wurde nicht negativ beeinflusst (Abb. 1).

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 6–8 Monaten. Diese Zeit konnte durch die Immuntherapie zwar fast verdoppelt werden, die Ansprechrate auf Immuntherapie ist mit 20 % bei unselektierten PatientInnen jedoch weiterhin nicht zufriedenstellend. Durch die Einführung der Immuntherapie als Erhaltungstherapie in der Erstlinie ist außerdem der Wert der Immuntherapie in der Zweitlinie nun in Frage zu stellen.

Basierend auf molekularen Markern wie beispielsweise Alterationen im FGF-Rezeptor können PatientInnen allerdings nun 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 von 13,8 Monaten erreicht werden. Bei uns ist diese Substanz ist im Rahmen eines „Compassionate use“ Programms verfügbar.

Darüber hinaus halten neue Substanzen, die sogenannten ADC (antibody drug conjugates), Einzug in die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms. Enfortumab Vedotin, ein ADC, das über Nectin-4 in die Tumorzelle geschleust wird, führte in der Phase-III-Studie EV-301 im Vergleich zu Vinflunine bzw. einem Taxan zu einer Ansprechrate von fast 41 % mit einem Gesamtüberleben von 12,8 Monaten. Die Toxizitäten waren mäßig und inkludierten Hautausschläge, Polyneuropathie, Hyperglykämie und Diarrhoe.

Sacituzumab govitecan, ebenfalls ein ADC, wurde in der TROPHY-U-01 Studie, nach Versagen von Chemotherapie und Immontherapie, untersucht. Dieser Topomerase-1 Inhibitor wird über Trop-2 in die Zelle geschleust und dort freigesetzt. Bei schwer vorbehandelten PatientInnen konnte in dieser einarmigen Phase-II-Studie eine Ansprechrate von 31 % mit einem medianen Gesamtüberleben von 10,5 Monaten erreicht werden. Das Toxizitätsprofil der Substanz – Neutropenien und Diarrhoe – ist mit jenem von Irinotecan, das seit langen in der Therapie des Kolorektalkarzinoms im Einsatz ist, vergleichbar.

Weitere Ansätze mit unterschiedlichen Therapiekombinationen und Substanzen werden in multiplen Phase-I- bis III-Studien in den unterschiedlichsten Therapielinien getestet und lassen für die Zukunft auf weitere Verbesserungen der Therapie des Urothelkarzinoms hoffen. ■

LITERATUR

Literatur bei der Verfasserin.

Irene Resch, Wien

Urothelkarzinom perioperativ

Update 2021

Das Urothelkarzinom ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen in Europa, wobei den größten Anteil Harnblasenkarzinome ausmachen; weniger als 10 % treten im oberen Harntrakt (UTUC) auf.

Muskelinvasives Harnblasenkarzinom

Im Mittelpunkt der Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms steht ein multimodales Therapiekonzept, da rund die Hälfte der Patienten trotz einer radikalen Zystektomie (RC) in kurativer Intention im weiteren Krankheitsverlauf Metastasen entwickeln. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei lediglich 50 % [1]. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren (pT3/4) oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (pN+) entwickeln 40–67 % der Patienten ein Rezidiv, mit einem 5-Jahres-Überleben von 25–30 % nach alleiniger RC [2, 3].

Die Durchführung einer RC nach neoadjuvanter cisplatin-basierter Chemotherapie bei geeigneten Patienten wird als Standard angesehen.

Neoadjuvante Chemotherapie (NAC)

Die angewendeten Kombinationschemotherapien sind MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin) und GC (Gemcitabin/Cisplatin), wobei letzteres bei besserer Verträglichkeit und gleicher Wirksamkeit vor allem in Europa häufig verwendet wird [4]. Um die Therapiedauer bis zur Operation zu verkürzen, kann auch MVAC hochdosiert (dense dose MVAC) verabreicht werden. Durch die NAC kann ein 5-Jahres-Überlebensvorteil von 8 % erzielt werden [5].

In randomisierten Studien konnte bei einem pathologisch kompletten Ansprechen (pCR) von 33 % eine 16 %ige Reduktion des Mortalitätsrisikos und eine Verbesserung des 10-Jahres-Überleben von 30 auf 36 % unter neoadjuvanter Chemotherapie nachgewiesen werden [6]. Das mediane Gesamtüberleben (OS) zeigte sich mit 77 Monaten nach NAC gefolgt von RC gesteigert, im Vergleich zu 46 Monaten nach alleiniger RC [1].

Trotz einheitlicher Leitlinien-Empfehlungen zur Durchführung einer NAC bei cisplatin-geeigneten Patienten, findet sie nach wie vor eine nicht ausreichende Anwendung im klinischen Alltag [7] und erfolgt in nur etwa 12–17 % der geeigneten Patienten [8, 9]. Gründe für die Nichtdurchführung einer NAC sind zum einen die Sorge einer möglichen Übertherapie und Verzögerung einer potentiell kurativen RC bei Patienten, die nicht von einer systemischen Therapie profitieren.

Essentiell hierbei ist die interdisziplinäre Fallbesprechung, unter welcher der Anteil der Durchführung einer NAC auf bis zu über 50 % gesteigert werden kann [10, 11].

Patientenselektion

Jedoch scheinen nicht alle Patienten von einer NAC zu profitieren, weshalb die Entwicklung von prädiktiven Markern essentiell ist, um in Zukunft eine bessere Patientenselektion zur ermöglichen.

Unter den Patienten mit MIBC wurden in retrospektiven Analysen Subgruppen identifiziert; so scheinen insbesondere Patienten mit basalen Tumoren von einer NAC zu profitieren und Patienten mit luminalen Tumore unabhängig von der Exposition zu einer NAC die günstigste Prognose unter den molekularen Subtypen des MIBC zu haben. Hingegen scheinen immuninfiltrierte luminale Tumore weniger von einer NAC zu profitieren, jedoch womöglich von einer neoadjuvanten Therapie mit Checkpointinhibitoren (CPI) [12].

Neoadjuvante Immuntherapie

Rund die Hälfte der Patienten mit einem MIBC sind nicht geeignet für den Erhalt einer cisplatin-basierten NAC, aufgrund von reduzierter Nierenfunktion und anderen Co-Morbiditäten [13].

Die neoadjuvante Gabe von Checkpointinhibitoren (CPI) wurde bereits in nicht-randomisierten Phase-II-Studien untersucht.

In der ABACUS Studie wurde die neoadjuvante Gabe von 2 Zyklen Atezolizumab bei cisplatin-ungeeigneten Patienten mit MIBC (T2-4a N0M0) vor RC

 © Springer-Verlag

Zielgerichtete Therapie

für die essentielle Thrombozythämie [1]

DER BEWÄHRTE STANDARD

THROMBO REDUCTIN®

- **Vorteilhaftes pharmakokinetisches Profil im Vergleich zu wirkstoffgleichen Produkten**
- **1st Line Indikation für die essentielle Thrombozythämie** [1]
- **Selektive Thrombozytenreduktion** [3]
- **Mehr als 15 Jahre klinische Erfahrung, dokumentierte Langzeitsicherheit und Wirksamkeit** [4,5]
- **Nicht leukämogen** [3,6,7]

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Thromboreductin® 0,5 mg Kapseln. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Kapsel enthält 0,5 mg Anagrelid als Anagrelidhydrochlorid-Monohydrat. **SONSTIGER BESTANDTEIL MIT BEKANNTER WIRKUNG:** Jede Kapsel enthält 94 mg Lactose-Monohydrat. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Thromboreductin® ist angezeigt zur Senkung erhöhter Thrombozytenzahlen und Minderung der damit verbundenen klinischen Symptome bei Hochrisikopatienten mit essentieller Thrombozythämie. Als Hochrisikopatient gilt ein Patient mit essentieller Thrombozythämie, der eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweist: Alter ≥ 60 Jahre. Thrombozytenzahl ≥ 1000 x 10^9 /l. Anstieg der Thrombozytenzahl um ≥ 300 x 10^9 /l innerhalb von 3 Monaten. Schwere thrombotisch-hämorrhagische oder ischämische Symptome in der Vorgeschichte. Vaskuläre Risikofaktoren. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Kardiovaskuläre Erkrankungen Grad 3 mit negativer Nutzen/Risiko-Bilanz oder Grad 4 nach den Kriterien der South West Oncology Group. Schwere Nierenfunktionseinschränkungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Mittelschwere bis schwere Leberfunktionseinschränkungen. **LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE:** Kapselinhalt: Lactose-Monohydrat, Povidon K 30, Crospovidon Typ A, mikrokristalline Cellulose (E 460), Magnesiumstearat (E 470b). Kapselhülle: Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132), Gelatine, Wasser. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX35. **INHABER DER ZULASSUNG:** AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wilhelminenstraße 91/IIf, 1160 Wien, Österreich. **ABGABE:** Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten.

Weitere Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

STAND DER INFORMATION: Oktober 2020

Literatur:

[1] Fachinformation Thromboreductin®, Stand: 10/2020
[2] Petrides PE *et al.* Clinical Therapeutics 2009; **31**,:386-98
[3] Hong Y & Erusalimsky JD. Platelets 2002; **13**:381-6
[4] Kellner A et al. Eur J Haematol. 2020; **00**:1-11
[5] Gisslinger H *et al.* Blood 2013; **121**:1720-8
[6] Fruchtman SM *et al.* Leuk Res. 2005; **29**:481-91
[7] Birgegård G. Curr Hematol Malig Rep. 2016; **11**:348-55

AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wilhelminenstraße 91/II f, A-1160 Wien
www.aoporphan.com

AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES

ANAC_01_032021_AT

Zur Person

© MedUni Wien / F. Matern

Dr.in Irene Resch
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: irene.a.resch@meduniwien.ac.at

untersucht. Ein pCR zeigte sich in 31 % der Patienten erreicht, wobei die pCR-Rate bei Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren höher war (37 % vs. 25 %) als für Patienten mit PD-L1 negativen Befunden [14]. In der PURE-01 Studie wurden im Gegensatz zu ABACUS sowohl cisplatin-ungeeignete als auch -geeignete, welche die Durchführung einer NAC ablehnten, inkludiert. Desweiteren wurden Patienten mit variant Histologie eingeschlossen. Eingeschlossene Patienten erhielten insgesamt drei Zyklen Pembrolizumab vor RC. Eine pCR wurde in 37 % der Patienten erzielt; wobei die Raten an pCR bei 39 %, 16 % und 53 % für Patienten mit purem Urothelkarzinom, prädominanter variant Histologie und nicht prädominanter variant Histologie lagen. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte PD-L1 positive Tumore (CPS ≥ 10), in denen die Rate an pCR höher lag, ebenso bei Patienten mit Tumoren mit Defekten in den DNA Reperaturgenen (DNA damage response, DDR) [15,16].

Sowohl ABACUS als auch PURE–01 belegen die Sicherheit für CPIs für die Anwendung im neoadjuvanten Setting. Es zeigten sich keine signifikanten Komplikationen, die einen negativen Einfluss auf die chirurgische Intervention hatten.

Lymphknotenpositives Blasenkarzinom (cN1)

Patienten mit einem Blasenkarzinom mit regionalen Lymphknotenmetastasen haben ein sehr hohes Risiko für eine Fernmetastasierung, können jedoch auch eine potentiell kurativ behandelt werden. Das 5-Jahres-OS von Patienten, die nur Chemotherapie alleine, RC alleine, NAC und RC und RC gefolgt von adjuvanter Chemotherapie hatten, war 14 %, 19 %, 31 % und 26 %. Verglichen mit der alleinigen RC ist die Durchführung einer perioperativen Chemotherapie mit einer signifikanten Verbesserung des OS assoziiert (HR 0,80; 95 %CI 0,66–0,97) [17].

Adjuvante Chemotherapie

Trotz kurativer RC ist ein Rezidiv häufig und das 5-Jahres-Überleben liegt bei 50–60 % [17]. Haben Patienten keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, wird bei Patienten mit einem hohen Risiko für Rezidiventwicklung (≥ pT3 und oder pN+) eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie angeboten. Die Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie (innerhalb von 12 Wochen nach erfolgter RC) basiert auf Meta-Analysen und Beobachtungsstudien, die eine Tendenz hin zum Überlebensvorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie zeigen [18, 19].

Daher wurde bisher bei Patienten, die keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, als Hochrisikopatienten für ein Rezidiv gelten und cisplatinfit sind, die Durchführung einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie (GC oder MVAC) für 3 bis 4 Zyklen nach Abwägen von Nutzen und möglichen Toxizitäten diskutiert (EAU Guidelines), bei fehlenden Daten aus randomisierten Phase-III-Studien.

Eine RC ist eine Operation mit hoher Morbiditätsrate, möglicherweise prolongierten postoperativen Verläufen, einhergehend mit Verschlechterung der Nierenfunktion und des Allgemeinzustandes, weswegen die Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie daraus resultierend häufig nicht möglich ist.

Nach Etablierung von CPIs in der Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms werden diese nun im adjuvanten Setting untersucht, nicht zuletzt auch aufgrund ihrer günstigen Nebenwirkungsprofils, was besonders einem Patientenkollektiv nach großen operativen Eingriffen zu Gute kommt. Zusätzlich gibt es einen dringenden Bedarf an therapeu-

▼ 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.
Fachkurzinformation
Bezeichnung des Arzneimittels: Besremi® 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen; Zusammensetzung: *Wirkstoff:* 250 µg Ropeginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis entsprechen 500 µg/ml. **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, Natriumacetat, Essigsaure 99%, Benzylalkohol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendung:** Als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie nicht mit konventioneller Behandlung kontrolliert werden kann, bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuch, schwere vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung, (d.h. unkontrollierte Hypertonie, kongestive Herzinsuffizienz (≥ NYHA-Klasse 2), schwerwiegende kardiale Arrhythmie, signifikante Koronararterienstenose, instabile Angina pectoris) oder Schlaganfall bzw. Myokardinfarkt in der jüngsten Vergangenheit, Vorgeschichte oder Bestehen einer Autoimmunerkrankung, Immunsupprimierte Transplantatempfänger, Kombination mit Telbivudin (siehe Abschnitt 4.5), dekompensierte Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C), Terminale Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min). **Schwangerschaft:** Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Interferon alfa bei schwangeren Frauen vor. **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko ist für Neugeborene/Kind nicht auszuschließen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Besremi abgebrochen bzw. auf diese verzichtet werden soll. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Leukopenie, Thrombozytopenie., erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Arthralgie, Myalgie, grippale Erkrankung, Fatigue. *Häufig:* Atemwegsinfektion, Rhinitis, Pilzinfektion der Haut, Panzytopenie, Neutropenie, Anämie, Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyroiditis, Hypertriglyzeridämie, verminderter Appetit, Depression, Aggression, Insomnie, Angststörung, veränderte Stimmung, Stimmungsschwankungen, Antriebslosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypästhesie, Somnolenz, Parästhesie, trockenes Auge, Vorhofflimmern, Mikroangiopathie, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Obstipation, abdominale Distension, Mundtrockenheit, Lebererkrankung, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Pruritus, Alopezie, Hautausschlag, Erythem, Psoriasis, Xerodermie, akneiforme Dermatitis, Hyperkeratose, Hyperhidrose, trockene Haut, Sjögren-Syndrom, Arthritis, Schmerzen in Extremitäten, Muskel- Skelett-Schmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Pyrexie, Reaktion an der Injektionsstelle, Asthenie, Schüttelfrost, Verschlechterung des allgemeinen körperlichen Gesundheitszustands, Erythem an der Injektionsstelle, Schilddrüsen-Antikörper positiv, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH) im Blut erhöht, erhöhte Körpertemperatur, antinukleäre Antikörper positiv, Lactatdehydrogenase im Blut erhöht. *Gelegentlich:* Oraler Herpes, Herpes zoster, orale Candidiasis, Sinusitis, ösophageale Candidiasis, vulvovaginale Mykose, Hordeolum, Onychomykose, Morbus Basedow, Sarkoidose, Diabetes mellitus, Suizidversuch, Suizidgedanken, Zustand der Verwirrtheit, akute Belastungsstörung, Halluzinationen, emotionale Belastung, Nervosität, Apathie, Albträume, Reizbarkeit., Polyneuropathie, periphere motorische Neuropathie, Radikulopathie, Migräne, Veränderung des geistigen Zustands, Tremor, Aura, retinale Blutungen, retinale Exsudate, Sehstörungen, reduzierte Sehkraft, verschwommenes Sehen, Augenbeschwerden, Ekzem am Augenlid, Taubheit, Tinnitus, Vertigo, Myokardinfarkt, atrioventrikulärer Block, intrakardialer Thrombus, Aortenklappeninsuffizienz, kardiovaskuläre Störung, Raynaud-Phänomen, Hypertonie, Hämatom, Wärmegefühl, Pneumonitis, Husten, Epistaxis, Reizung im Hals, Gastritis, Erkrankung der Abdominalwand, Flatulenz, häufige Darmentleerungen, Odynophagie, Zahnfleischbluten, Hepatotoxizität, toxische Hepatitis, Hepatomegalie, Photosensibilitätsreaktion, Exfoliation der Haut, Nagel-Dystrophie, Muskelschwäche, Nackenschmerzen, Schmerzen in der Leistengegend, hämorrhagische Zystitis, Dysurie, imperativer Harndrang, Harnverhalt, erektile Dysfunktion, Hämatospermie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Wetterfühligkeit, Thrombozytenzahl erhöht, Harnsäure im Blut erhöht, positiver Coombs-Test, Gewichtsabnahme. *Selten:* bipolare Störung, Manie, Retinopathie, Optikusneuropathie, arterieller retinaler Gefäßverschluss, venöser retinaler Gefäßverschluss, Kardiomyopathie, Angina pectoris, Leberinsuffizienz. *Sehr selten:* idiopathische oder thrombotische thrombozytopenische Purpura, Erblindung, myokardiale Ischämie, Lungeninfiltration. Berichtet als Nebenwirkung während der Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten. *Unbekannte Häufigkeit:* Vogt-Koyanagi- Harada-Erkrankung, akute Überempfindlichkeitsreaktionen. (z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion oder Anaphylaxie), Retinaablösung, Lungenfibrose, Pneumonie, pulmonal-arterielle Hypertonie, Zahnerkrankung, Zahnfleischerkrankung, Depigmentierung der Haut, Hyperpigmentierung der Zunge. **Warnhinweise:** Enthalt 10 mg Benzylalkohol pro ml; enthalt < 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml; im Kühlschrank lagern; nicht einfrieren; vor Licht schützen. Verschreibungspflichtig. *Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation.* **Zulassungsinhaber:** AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wilhelminenstraße 91/II f, 1160 Wien, Österreich. Email: office@aoporphan.com. **Stand der Information:** 01/2021

tischen Optionen für Patienten, die nach erfolgter NAC und RC ein hohes Risiko für Progress haben (ypT2ypN0 or ypN+). Ein Kollektiv, für das bisher noch kein Standard etabliert wurde [20, 21].

Adjuvante Immuntherapie

Drei große randomisierte Phase-III-Studien evaluieren die Wirkung von CPI im adjuvanten Setting, nämlich IMvigor010 (Atezolizumab), AMBASSADOR (Pembrolizumab) und CheckMate 274 (Nivolumab) [22-24].

Im Rahmen der randomisierten und Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie CheckMate 274 wurde die Therapie mit Nivolumab im adjuvanten Setting für Patienten mit hohem Rezidivrisiko sowohl nach NAC als auch ohne vorangegangene systemische Therapie untersucht. Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie (ypT2–4a oder ypN+) sowie Patienten mit lokal-fortgeschrittenem Blasenkarzinom und/oder Vorhandensein von etwaigen lokoregionären Lymphknotenmetastasen ohne vorherhegende Chemotherapie (pT3–4a oder pN+), welche für eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie nicht geeignet waren oder diese ablehnten, wurden randomisiert. Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung und verglichen wurde mit Plazebo. Die primären Endpunkte waren das erkrankungsfreie Überleben (DFS) in der ITT-Population sowie bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (≥ 1 %). In der ITT-Population zeigte sich eine Verbesserung des DFS von 10,9 auf 21,0 Monate (HR 0,70; 95 %CI 0,54–0,89); in der PD-L1+ Population war das mediane DFS der Patienten unter adjuvanter Nivolumab-Gabe noch nicht erreicht, wohingegen es unverändert war für die Patienten, welche Plazebo erhielten (HR 0,53; 95 %CI 0,34–0,84). Ebenso zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung in den sekundären Endpunkten. Die Ergebnisse der CheckMate 274 konnten erstmalig einen signifikanten Vorteil für die adjuvante Therapie nach RC bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Wiederkehren der Tumorerkrankung gezeigt werden – und Nivolumab ist somit die erste Substanz mit Level-1-Evidenz in diesem Krankheitsstadium, welche unabhängig von neoadjuvanter Chemotherapie und PD-L1 Status einen Vorteil im DFS zeigt.

IMvigor010 hat ihren primären Endpunkt nicht erreicht, es zeigte sich im Vergleich zu Plazebo kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des DFS. Das mediane DFS für Atezolizumab lag bei 19,4 Monaten, im Vergleich zu 16,6 Monate zu Plazebo (HR 0,89, P = 0,25).

Ergebnisse der AMBASSADOR-Studie, welche Pembrolizumab im Vergleich zur alleinigen Nachsorge untersucht, stehen noch aus.

UTUC

Das Urothelkarzinom des oberen Harntrakts ist eine seltene Tumorerkrankung und macht ca. 5–10 % der Urothelkarzinome aus. Die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie ist noch nicht durch randomisierte Phase-III-Studien geklärt, wobei die Ergebnisse einer Reihe von retrospektiven Studien für die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie sprechen, da sie betreffend pathologischem Downstagings und kompletten Ansprechen vielversprechende Ergebnisse zeigte [25-28]. Hinsichtlich der adjuvanten Durchführung einer platinbasierten Chemotherapie konnte eine Studie einen klinischen Vorteil für die Durchführung einer systemischen Therapie zeigen. Daten der POUT Studie belegen einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) durch die Verabreichung einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie nach erfolgter Operation eines UTUCS im pT2-T4 N0-3 M0 Stadium. Insgesamt wurden 261 Patienten eingeschlossen. Die rekrutierten Patienten erhielten nach einer Nephroureterektomie entweder 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin-basiert in Abhängigkeit der Nierenfunktion) oder alleinige Nachsorge, mit Initiierung einer Chemotherapie im Falle eines Rezidivs. Auch die Daten der am diesjährigen ASCO GU präsentierten geplanten Follow-Up Analyse der POUT Studie unterstreichen den Vorteil für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens, ohne den Nachweis von außergewöhnlichen Langzeitschäden durch die Chemotherapie bei zufriedenstellenden Daten zur Lebensqualität [29].

Zusammenfassung

- Die Kombination aus neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender radikalen Zystektomie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom wird empfohlen, um die Überlebenschancen der Patienten zu verbessern.
- Checkpointinihibitoren zeigen pathologisches Ansprechen in Phase-II-Studien im neoadjuvanten Setting.
- Nivolumab hat als erste Therapie im adjuvanten Setting einen Überlebensvorteil in einer Phase-III-Studie gezeigt. ■

VERANSTALTUNGSHINWEIS

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

Wann: Donnerstag, 8. April 2021,
15:30 – 16.00

abbvie

Wo: Künstlerzimmer

Thema:
BeCLose2Hematology – Neue Meilensteine in der Therapie der unfitten AML Patienten

Vorträge:

VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in unfit AML
Andrew Wei, Melbourne

How I treat AML?
Wolfgang Reinhard Sperr, Wien

LITERATUR

1. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al (2003) Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 349(9):859-866.

2. Horn T, Schmid SC, Seitz AK, et al (2015) Clinical prognosticators of survival in patients with urothelial carcinoma of the bladder and lymph node metastases after cystectomy with curative intent.
World J Urol 33(6):813-819.

3. Abufaraj M, Gust K, Moschini M, et al (2016) Management of muscle invasive, locally advanced and metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a literature review with emphasis on the role of surgery. T
ransl Androl Urol 5(5):735-744.

4. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al (2005) Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 23(21):4602-4608.

5. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 48(2):202-205.

6. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group, Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK (2011) International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 29(16):2171-2177.

7. Martini T, Gilfrich C, Mayr R, et al (2017) The Use of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Urothelial Carcinoma of the Bladder: Current Practice Among Clinicians. Clin Genitourin Cancer 15(3):356-362.

8. Burger M, Mulders P, Witjes W (2012) Use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer is low among major European centres: results of a feasibility questionnaire. Eur Urol 61(5):1070-1071.

9. Huo J, Ray-Zack MD, Shan Y, et al (2019) Discerning Patterns and Quality of Neoadjuvant Chemotherapy Use Among Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol Oncol 2(5):497-504.

10. Rehman S, Crane A, Din R, et al (2013) Understanding avoidance, refusal, and abandonment of chemotherapy before and after cystectomy for bladder cancer. Urology 82(6):1370-1375.

11. Krabbe L-M, Westerman ME, Margulis V, et al (2015) Changing trends in utilization of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer.
Can J Urol 22(4):7865-7875.

12. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, et al (2017) Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol 72(4):544-554.

13. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al (2011) Treatment of patients with metastatic urothelial cancer „unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 29(17):2432-2438.

14. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, et al (2019) Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. Nat Med 25(11):1706-1714.

15. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al (2018) Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. J Clin Oncol 36(34):3353-3360.

16. Necchi A, Raggi D, Gallina A, et al (2020) Updated Results of PURE-01 with Preliminary Activity of Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients with Muscle-invasive Bladder Carcinoma with Variant Histologies. Eur Urol 77(4):439-446.

17. Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, et al (2016) Comparative Effectiveness of Treatment Strategies for Bladder Cancer With Clinical Evidence of Regional Lymph Node Involvement. J Clin Oncol 34(22):2627-2635.

18. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al (2015) Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 16(1):76-86.

19. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al (2014) Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 66(1):42-54.

20. Seisen T, Jamzadeh A, Leow JJ, et al (2018) Adjuvant Chemotherapy vs Observation for Patients With Adverse Pathologic Features at Radical Cystectomy Previously Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. JAMA Oncol 4(2):225-229.

21. Bhindi B, Frank I, Mason RJ, et al (2017) Oncologic Outcomes for Patients with Residual Cancer at Cystectomy Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Pathologic Stage-matched Analysis.
Eur Urol 72(5):660-664.

22. Apolo AB, Rosenberg JE, Kim WY, et al (2019) Alliance A031501: Phase III randomized adjuvant study of MK-3475 (pembrolizumab) in muscle-invasive and locally advanced urothelial carcinoma (MIBC) (AMBASSADOR) versus observation. J Clin Oncol [Internet].
2019;37(7_suppl):TPS504–TPS504.
Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.TPS504

23. asco_jco38_5001.

24. asco_jco39_391.

25. Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al (2010) Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. Cancer 116(13):3127-3134.

26. Meng X, Chao B, Vijay V, et al (2019) High Response Rates to Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. Urology 129:146-152.

27. Almassi N, Gao T, Lee B, et al (2018) Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Response in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma Undergoing Extirpative Surgery. Clin Genitourin Cancer 16(6):e1237-1242.

28. Martini A, Daza J, Poltiyelova E, et al (2019) Pathological downstaging as a novel endpoint for the development of neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. BJU Int 2019 Feb 23.
doi: 10.1111/bju.14719. Epub ahead of print.

29. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al (2020) Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 395(10232):1268-1277.

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

Fachkurzinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Retsevmo® 40 [80] mg Hartkapseln 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Jede Hartkapsel enthält 40 [80] mg Selpercatinib. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete**: Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit: – fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen – fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen. **4.3 Gegenanzeigen**: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**: Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid. Kapselhülle: Retsevmo 40 mg Hartkapseln Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(II, III)-oxid; Retsevmo 80 mg Hartkapseln Gelatine, Titandioxid (E171), Brillantblau FCF (E133). Kapseln: Zusammensetzung der schwarzen Farbe: Schellack, Ethanol 96 %, 2-Propanol (Ph.Eur.), Butanol, Propylenglycol, gereinigtes Wasser, konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid Eisen(II, III)-oxid. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, **ATC-Code:** L01EX22 **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig, NR **Stand der Information:** Februar 2021
Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. 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. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Fachkurzinformation

Bezeichnung des Arzneimittels: TAGRISSO 40 mg Filmtabletten, TAGRISSO 80 mg Filmtabletten.
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, Hyprolose (5,0-16,0 %) (E463), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), Tablettenhülle: 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.**

Langzeitdaten der MURANO-Studie zeigen anhaltende MRD-Negativitätsraten

CLL. In der MURANO-Studie wurden für die Kombination von Venetoclax und Rituximab (VenR) ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) gegenüber Bendamustin plus Rituximab (BR) bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) erreicht (1). Am ASH Annual Meeting 2020 wurden nun die 5-Jahres-Resultate der multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie präsentiert (2). Die Daten zeigen ein medianes PFS von 53,6 Monaten mit VenR (95 % CI: 48,4 – 57,0) versus 17 Monaten mit BR (95 % CI: 15,5 – 21,7) (HR: 0,19; 95 % CI, 0,15 – 0,26; p < 0,0001). Der Vorteil beim OS blieb bei den mit VenR behandelten Patienten gegenüber BR erhalten, die Reduktion des Risikos zu versterben war im Vergleich von VenR versus BR um 60 % reduziert (HR: 0,40 [95 % CI: 0,26 – 0,62]; p < 0,0001). Für das Gesamtüberleben war der Median nach fünf Jahren in beiden Studienarmen nicht erreicht, die 5-Jahres-OS-Rate betrug 82,1 % unter VenR versus 62,2 % unter BR (2).

Die Mehrheit der Patienten, welche die auf 2 Jahre zeitlich limitierte Therapie mit VenR abgeschlossen hatten, erreichte eine uMRD (undetectable Minimal Residual Disease). Die Wahrscheinlichkeit für einen Progress oder zu versterben war für Patienten mit uMRD um 98 % geringer gegenüber Patienten mit einer Erkrankung mit hoher MRD-Positivität (HR: 0,02; 95 % CI: < 0,01–0,18;p < 0,0001), weshalb sich die MRD-Negativitätsrate somit als starker Prädiktor für einen verbesserten Outcome erweist. In den 3 therapiefreien Jahren nach Beendigung der VenR-Therapie wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet (2).

AT-VNCLY-210006-23032021

REFERENZ

1. Seymour JF et al., N Engl J Med 2018;378: 1107-20
2. Kater A et al.: ASH 2020, Abstr. #125

abbvie

Weitere Informationen

AbbVie GmbH, Wien
www.abbvie.at

Quelle: Onko News AUSTRIA 1-2/21

Springer Medizin

SpringerMedizin.at

SpringerMedizin.at – Das Portal für Ärzte in Österreich

Jetzt registrieren und unsere Inhalte kostenlos nutzen! **SpringerMedizin.at**

STRENGTH TO STOP[1]

Nach 1 Jahr — 1L CLL — VENCLYXTO® + Obinutuzumab

Nach 2 Jahren — 2L+ CLL — VENCLYXTO® + Rituximab

DIE **EINZIGE CHEMOFREIE THERAPIE** MIT BEGRENZTER DAUER[1]

DIE **AKTUELLE ONKOPEDIA GUIDELINE** EMPFIEHLT[2]

- **NEU VENCLYXTO® + Obinutuzumab als Erstlinientherapie**
- **VENCLYXTO® + Rituximab ab der 2. Linie**
  - Nach einem BTK-Inhibitor
  - Nach einer Chemoimmuntherapie
  - Im Spätrezidiv nach VENCLYXTO® + Obinutuzumab

REFERENZEN 1 Fachinformation VENCLYXTO® Stand 04/2020. **2** CLL Onkopedia-Leitlinie, Stand: 09/2020; https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html#ID0EJRAE; abgerufen am 17.11.2020.

AT-VNCCLL-200093-02122020

▼ 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 Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder die keine 17p Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat. **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 (ii)). Filmüberzug Venclyxto 10 mg Filmtabletten und Venclyxto 100 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b). Filmüberzug Venclyxto 50 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b). **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland. **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, 1230 Wien. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** sonstige Antineoplastika, ATC-Code: L01XX52. **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. STAND DER INFORMATION:** 03/2020.

VENCLYXTO®
Venetoclax Filmtabletten

abbvie