



Unabhängige Schweizer Fortbildungs-Zeitschrift & offizielles Organ der **oncosuisse**

info[@]ONCO-SUISSE

info@onkologie & Schweizer Krebsbulletin

FORTBILDUNG

Das molekulare Tumorboard: der anspruchsvolle Weg von Genanalyse bis Therapie

Dr. med. Anna T. Allemann

Status der regionalen Hyperthermie in der Schweiz

Dr. med. Emanuel Stutz, Dr. med. Markus Notter, Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold,
Dr. med. Emsad Puric, Prof. Dr. med. Oliver Riesterer, Dr. med. Boris Hüenthal

Fertilitätserhaltende Therapie bei onkologischen Patienten (Teil 2)

Dr. med. Nina Köhler, Dr. med. Vera Hungerbühler, Dr. med. univ. Natalia Jozsa

FORUM **oncosuisse**

- ▶ PRESSESPIEGEL
- ▶ MITTEILUNG AUS DEM BAG
- ▶ SWISS BRIDGE AWARD 2022
- ▶ FORUM PFLEGE

 FOUNDATIONONE® CDx FOUNDATIONONE® LIQUID CDx FOUNDATIONONE® HEME
IN DER
SCHWEIZ
VERFÜGBAR

PERSONALISIERTE THERAPIE DURCH UMFASSENDES GENOMISCHES TUMORPROFILING

Für alle onkologischen und hämato-onkologischen
Erkrankungen mittels Gewebe- oder Blutbiopsie^{1,2,3}

- Umfassende Analyse des Tumorgenoms^{1-3,5}
- Strukturierter, ausführlicher Bericht unterstützt bei der Therapiewahl^{1,2,3}
- Umfänglicher Kundenservice aus der Schweiz⁴
- All-in-One-Test spart Zeit und Gewebe^{5,6}

1. FoundationOne®Heme Technical Specifications, 2021. www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-heme (accessed Feb 2022). 2. FoundationOne®CDx Technical Specifications, 2021. www.foundationmedicine.com/test/foundationone-cdx (accessed Feb 2022) 3. FoundationOne®LiquidCDx Technical Specifications, 2021. <https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-liquid-cdx> (accessed Feb 2022). 4. Website Universitätsspital Zürich Molekulare Pathologie www.usz.ch/fachbereich/pathologie-molekularpathologie/angebot/molekulares-tumorprofiling (accessed Feb 2022). 5. Frampton GM et al. Nat Biotechnol 2013; 31: 1023-1031. 6. Drilon A et al. Clin Cancer Res 2015; 21: 3631-3639.



Besuchen Sie für weitere Infos
<https://go.roche.com/foundationmedicine-journal>

03/2022 M-CH-00001930

USZ Universitäts
Spital Zürich

 FOUNDATION
MEDICINE®

 Roche

Foundation Medicine® und FoundationOne® sind eingetragene Marken von Foundation Medicine, Inc. Als Lizenznehmer der Foundation Medicine® Dienstleistungen ausserhalb der USA hat Roche die Erbringung dieser Dienstleistungen in der Schweiz an das Universitätsspital Zürich lizenziert.

Roche Pharma (Schweiz) AG, 4052 Basel

Chefredaktor Editoren



Prof. Dr. med.
Thomas Cerny



Prof. Dr. med.
Roger von Moos



Prof. Dr. med.
Daniel Aebersold



Prof. Dr. med.
Jakob R. Passweg



PD Dr. med.
Richard Cathomas



Prof. Dr. med.
Oliver Gautschi



Dr. med.
Silvia Hofer



Prof. Dr. med.
Christoph Renner



Prof. Dr. med.
Beat Thürlimann



Prof. Dr. med.
Wolfram Jochum

Zeit der knappen Ressourcen, was bedeutet das für die Onkologie

Lehmann Pleite, Corona Pandemie und Krieg in Europa. Verschuldete Staaten, unterbrochene Lieferketten, nicht mehr verfügbares Personal. Die Auswirkungen spüren wir in den onkologischen Zentren unmittelbar. Nicht nur dass in vielen Spitälern Abteilungen geschlossen werden müssen wegen Pflegenotstand, auch bei der Rekrutierung neuer Ärzte gibt es auch bei uns Spezialisten mittlerweile Engpässe. Natürlich sind wir nicht die einzigen, welche über Personalmangel klagen. Aber es kommen nun erschwerend weitere Faktoren dazu. In Zeiten von just in time und lean Lagerhaltung kommt es immer mehr zu Lieferengpässen. Dies meist nicht bei der sehr neuen, hochpreisigen Medikamentengruppe, sondern meist bei Medikamenten die nicht mehr patentgeschützt sind. Die «Geiz ist geil» Debatte hat nun die Entscheider im Gesundheitswesen ergriffen. Nur noch das günstigste Generikum soll in Zukunft vergütet werden. Versorgungssicherheit ist ein Luxus, den man sich nicht mehr leisten will. Das Gedächtnis im BAG und bei den Politikern scheint sehr kurz zu sein und das Maskendebakel bereits vergessen. Über 700 Lieferengpässe bestehen am 4.11.2022 gemäss Enea Martinelli. Einer davon, nämlich die Verfügbarkeit von liposomalen Doxorubicin beschäftigte meine Apothekerinnen und mich letzte Woche über Stunden. Über England ist das Medikament verfügbar, allerdings zum fast dreifachen Preis, welcher nach SL vergütet wird.

Eine übermässige Ökonomisierung im Gesundheitswesen hat ihren Preis, den bezahlen in allererster Linie die Kranken in unserer Gesellschaft. Hier muss ein neues Gleichgewicht gefunden werden, denn Geiz ist eben nicht geil.

Prof. Dr. med. Roger von Moos
roger.vonmoos@ksgr.ch

FROHE FESTTAGE

Wieder neigt sich ein Jahr dem Ende zu – was wir zum Anlass nehmen, uns bei unseren Leserinnen und Lesern und allen Chefredaktoren, Herausgebern und Autoren für die vertrauensvolle Zusammenarbeit zu bedanken.

Statt Weihnachtskarten und Aufmerksamkeiten lassen wir dieses Jahr der «**Stiftung Zürcher Lighthouse**» eine Spende zukommen.

Wir wünschen Ihnen ganz herzlich frohe Festtage!
Alles Gute und bleiben Sie gesund

Eleonore E. Droux & Team
Verlegerin & Geschäftsinhaberin



Erste zugelassene orale antivirale Therapie zur Behandlung einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf^{1,2}

- PAXLOVID® wird angewendet für die Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine Sauerstofftherapie oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.¹
- PAXLOVID® ist nicht als Ersatz für eine Impfung gegen COVID-19 vorgesehen.¹
- PAXLOVID® sollte gemäss den offiziellen Empfehlungen und unter Berücksichtigung der lokalen epidemiologischen Daten zu zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten angewendet werden.^{1,3}



Weitere Informationen:



INFORMATIONEN DES BAG
zur Koordination der Versorgung mit wichtigen Covid-19-Arzneimitteln inkl. aktueller Empfehlungen der SSI



FACHINFORMATION
von PAXLOVID®



BAG: Bundesamt für Gesundheit; **SSI:** Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie

Referenzen:

1. Paxlovid® (Nirmatrelvir [PF-07321332]) und Ritonavir: aktuelle Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch.
2. Liste zugelassene Medikamente in der Schweiz https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html, letzter Zugriff: 01.09.2022.
3. Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SSI). Empfehlungen zum frühen Einsatz von Covid-19-Therapien und zu Prophylaxen erstellt von der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI), 04. August 2022. Abrufbar unter https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft/covid19_vo_2.html#-411791961, letzter Zugriff: 01.09.2022.

Die Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

Paxlovid® Filmtabletten (Nirmatrelvir [PF-07321332]) und Filmtabletten (Ritonavir). **Indikationen:** Für die Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine Sauerstofftherapie oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. **Dosierung:** 300 mg Nirmatrelvir [PF-07321332] und 100 mg Ritonavir gleichzeitig alle 12 h über 5 d. Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 30- $<$ 60 ml/min) 150 mg Nirmatrelvir [PF-07321332] und 100 mg Ritonavir gleichzeitig alle 12 h über 5 d. **Kontraindikationen:** Komedikation mit Arzneimitteln mit stark CYP3A4-abhängiger Clearance und Komedikation mit starken CYP3A4-Induktoren, siehe Interaktionstabelle in der Arzneimittel-Fachinformation. Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoff. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Überdosierung mit potenzieller Toxizität bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen. Schwere Leberfunktionsstörungen. Hepatoxizität. Risiko einer HIV-1-Resistenz. Enthält Natrium und Laktosemonohydrat. **Interaktionen:** Erhebliches Interaktionspotential aufgrund CYP3A4- und CYP2D6-Inhibition sowie p-Glykoprotein Hemmung und starker Affinität zu CYP2C9. Zahlreiche Wechselwirkungen und Einfluss von Paxlovid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel, siehe Interaktionstabellen in der Arzneimittel-Fachinformation. CYP3A4 induzierende Arzneimittel können die Plasmakonzentration von Nirmatrelvir [PF-07321332] und Ritonavir verringern und die therapeutische Wirkung reduzieren. **Unerwünschte Wirkungen:** Überempfindlichkeit, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, u.a. **Packungen:** 30 Filmtabletten, entsprechend 5 Tagesdosen. Verkaufskategorie A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (V004)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation/Patienteninformation Paxlovid auf www.swissmedicinfo.ch.



Titelbild: Remo Keist

► Laden Sie unsere
App herunter!

FORTBILDUNG 2 CREDITS SGMO+ SRO

OFFIZIELLE UNABHÄNGIGE FORTBILDUNGS-ZEITSCHRIFT
für Onkologen, Hämato-Onkologen und Radio-Onkologen

medinfo
AERZTEVERLAG

FORTBILDUNG

- 7 **Das molekulare Tumorboard: der anspruchsvolle Weg von Genanalyse bis Therapie**
Dr. med. Anna T. Allemann, Luzern
- 10 **Status der regionalen Hyperthermie in der Schweiz**
Dr. med. Emanuel Stutz, Dr. med. Markus Notter, Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold, Bern
Dr. med. Emsad Puric, Prof. Dr. med. Oliver Riesterer, Aarau; Dr. med. Boris Hübenthal, Zürich
- 15 **Fertilitätserhaltende Therapie bei onkologischen Patienten (Teil 2)**
Dr. med. Nina Köhler, Dr. med. Vera Hungerbühler, Dr. med. univ. Natalia Jozsa, St. Gallen

JOURNAL WATCH

- 20 **Ausgewählte Studien zu soliden Tumoren**
Prof. Dr. med. Beat Thürlimann, St. Gallen
- 23 **Ausgewählte Studien aus der Hämato-Onkologie**
Prof. Dr. med. Jakob Passweg, Basel

SAKK STUDIEN

- 26 **Thermale Laserablation und intratumorale Injektion von IP-001 bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren**
Prof. Dr. Dr. med. Markus Jörger, St. Gallen

SWISSMEDIC INFO

- 29 **Enhertu® (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan)**
Blenrep® (Wirkstoff: Belantamab mafodotin)
DHPC – Imbruvica® (Ibrutinib)
- 33 **Fragebogen**

34 **Pressespiegel**

36 **Mitteilung aus dem BAG**

37 **Swiss Bridge Award 2022**

FORUM oncosuisse

38 **Aktuelle Krebspolitik**

39 **Screening von Risikopersonen soll Zahl der Todesfälle durch Lungenkrebs reduzieren**

FORUM PFLEGE

40 **Research Flash: Auswirkungen von Aeroben- und Kraftübungen auf körperliche Symptome bei Menschen mit Krebs – eine Meta-Analyse**

Prof. Dr. phil. Antje Koller

49 **Impressum**

Zwölf Jahre Ärzteverlag medinfo AG von Verlegerin Eleonore E. Droux

Endlich wieder traditionelle Dankesfeier für Chefredaktoren, Herausgeber und Autoren – Conelli statt Corona

Nach zweijähriger Corona-Pause, der auch das 10-Jahres-Jubiläum zum Opfer fiel, konnte die Tradition wieder aufgenommen werden: Der medinfo-Abend im Circus Conelli, zu dem der **Ärzteverlag medinfo AG** Jahr für Jahr die Chefredaktoren, Herausgeber und Autoren seiner fünf Fortbildungszeitschriften einlädt – und im geselligen Kreis im Cantinetta Antinori ausklingen lässt.

Einmal mehr war das Jahresende damit Anlass für **Verlegerin Eleonore E. Droux**, sich für die Unterstützung und Treue über all diese Jahre, seit sie den Verlag gründete, zu bedanken:

Bei den Chefredaktoren und Herausgebern unserer Fortbildungszeitschriften «**info@onco-suisse**», «**der informierte arzt**», «**info@herz+gefäss**», «**info@gynäkologie**» und «**la gazette médicale**», die die Themen der Beiträge definieren, sie organisieren und bei einigen Ideen selbst zur Feder greifen, beim jeweiligen Advisory-Board versammelter Kollegen und bei den vielen weiteren Autoren, die Ausgabe für Ausgabe mit Leben füllen.

«**info@onco-suisse**» – das offizielle Organ der ONCOSUISSE

Ein besonderes Jahr war 2022 für «**info@onkologie**», die mit dem eingestellten Schweizer Krebsbulletin zur «**info@onco-suisse**» fusionierte. Damit wurde die renommierte Fortbildungszeitschrift zusätzlich das offizielle Organ der ONCOSUISSE und Publikationsplattform aller beteiligten Gesellschaften.

Prof. Reto Krapf jetzt bei medinfo

Auch eine – an anderer Stelle – nicht geglückte Fusion brachte weiteren Rückenwind: «Prof. Reto Krapf verlässt nach 30 Jahren den EMH-Verlag und kommt zu uns», konnte Eleonore Droux am Latenight-Dinner kurz und bündig verkünden. «Besonders freue ich mich, dass Reto Krapf seine Expertise auch als Medizinischer Direktor in unsere Redaktion einbringen wird, und seinen Journal Watch in neuer Form in unseren Fachzeitschriften fortsetzen wird!»

Vom Start weg war Eleonore Droux überzeugt, in ihren medinfo-Titeln die Leserbedürfnisse nicht redaktionell, sondern aus erster Hand von Ärzten selbst bestimmen und umsetzen zu lassen. Gynäkologie-Herausgeberin der ersten Stunde und Freundin **KD Dr. Stephanie von Orelli** brachte es in ihrer Laudatio auf den Punkt: «Du hast mit Deiner genialen Kommunikationsgabe eine so illustre Schar wie uns hier zusammengebracht, um besondere Hefte zu kreieren, die man nicht wegwirft – Danke vielmals!»

Unter grossem Applaus konnte die Verlegerin versichern, dass medinfo auch weiterhin nicht stehen bleibt und am besonderen Konzept und seiner durch die vielen Kollegen gesicherten Qualität festhält: «**Wir bleiben unserer Philosophie treu, Fortbildung und Redaktion von Inseraten und PR klar zu trennen!**»

Wir möchten uns bei Ihnen allen, liebe Chefredaktoren, Herausgeber und Autoren, herzlich für die so vertrauensvolle Zusammenarbeit bedanken und hoffen, auch für unsere Leser, dass Sie uns auch 2023 weiterhin tatkräftig unterstützen werden!

Eleonore E. Droux
Verlegerin

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Wissenschaftliche Leitung

Thomas H. Becker
Chefredaktion





Prof. Dr. med.
Stefan Aebi
Luzern



Dr. med.
Sara Bastian
Chur



Prof. Dr. med.
Daniel Betticher
Fribourg



Prof. Dr. med.
Jörg Beyer
Bern



Prof. Dr. med.
Markus Borner
Bern



PD Dr. med. Alessandra
Curioni-Fontecedro
Zürich/Fribourg



Prof. Dr. med.
Pierre-Yves Dietrich
Genève



Prof. Dr. med.
Christoph Driessen
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Steffen Eychmüller
Bern



Prof. Dr. med.
Silke Gillissen
Bellinzona



Prof. Dr. med. Matthias
Guckenberger
Zürich



Prof. Dr. med.
Ulrich Güller
Thun



Prof. Dr. med.
Viola Heinzlmann
Basel



Dr. med.
Urs Hess
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Viviane Hess
Basel



Dr. med. Andreas F.
Hottinger
Lausanne



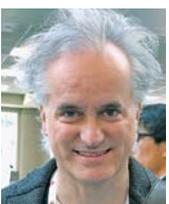
Prof. Dr. med.
Dieter Köberle
Basel



Prof. Dr. med.
Wolfgang Korte
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Markus Manz
Zürich



Prof. Dr. med.
Ulrich Mey
Chur



Prof. Dr. med.
Olivier Michielin
Lausanne/Genève



Prof. Dr. med.
Urban Novak
Bern



Prof. Dr. med.
Adrian Ochsenbein
Bern



Prof. Dr. med.
Bernhard Pestalozzi
Zürich



PD Dr. med. Ulf
Petrausch
Zürich



Prof. Dr. med.
Miklos Pless
Winterthur



Prof. Dr. med.
Oliver Riesterer
Aarau



PD Dr. med. Dr. phil. nat.
Sacha Rothschild
Baden



Prof. Dr. med.
Thomas Ruhstaller
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Katrin Scheinemann
Aarau



PD Dr. med.
Florian Strasser
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Gabriela Studer
Luzern



Prof. Dr. med.
Roger Stupp
Chicago



PD Dr. med.
Arnoud Templeton
Basel



PD Dr. med.
Alexandre
Theoharides
Zürich



KD Dr. med.
Stephanie von Orelli
Zürich



Prof. Andreas Wicki,
MD, PhD
Zürich



Dr. med. Reinhard
Zenhäusern
Brig



Prof. Dr. med.
Alfred Zippelius
Basel



PD Dr. med. Gilbert
Bernard Zulian
Genève



Prof. Dr. med.
Daniel R. Zwahlen
Winterthur

Das molekulare Tumorboard: der anspruchsvolle Weg von Genanalyse bis Therapie



Dr. med.
Anna T. Allemann

Das molekulare Tumorboard ist eine organübergreifende, interdisziplinäre Tumorkonferenz. Das Board hat die Aufgabe, zusätzliche zielgerichtete Therapiemöglichkeiten für Patient*innen nach Ausschöpfung der leitliniengerechten Behandlung aufzuzeigen. Hierzu werden molekularpathologische Untersuchungen auf mögliche prädiktive Biomarker analysiert. Die klinische Klassifikation der Mutationen hilft, rationale, evidenzbasierte, molekular-pathologisch gestützte Behandlungsentscheidungen abzugeben.

The molecular tumourboard is a non-organ-specific, interdisciplinary tumour conference. The board has the task of identifying additional targeted therapy options for patients after guideline-based treatments have been exhausted. For this purpose, molecular pathological examinations are analysed for possible predictive biomarkers. The clinical classification of mutations helps to make rational, evidence-based, molecular pathology-supported treatment decisions.

Key Words: molekulares Tumorboard, ESCAT, Variante, Mutation, Klassifikation

Seit Anfang der 2000er Jahre hat die Onkologie ausserordentliche Veränderungen erfahren. Die Entschlüsselung der menschlichen Genomsequenzen, deren erster Entwurf im Jahr 2001 veröffentlicht wurde, gab der Forschung einen wichtigen Impuls. Seitdem wurden viele Gene, Proteine und Signalwege identifiziert, die an der Krebsentwicklung beteiligt sind. Die Fortschritte beim Verständnis der Krebsbiologie und die technologischen Innovationen erleichtern und beschleunigen fortlaufend die Suche nach Mutationen. Heutzutage können wir mit dem «next generation sequencing» (NGS) 20 bis 500 Gene gleichzeitig untersuchen, die auf Grund ihrer diagnostischen, therapeutischen und prognostischen Bedeutung ausgewählt wurden. Die molekularpathologischen Untersuchungen dienen in erster Linie dazu, prädiktive Biomarker für zugelassene Therapien nachzuweisen. Es ist jedoch unvermeidbar, dass man auch mit Varianten konfrontiert wird, die zwar als prädiktive Biomarker vielversprechend gelten, jedoch für eine Zulassung noch nicht genügend geprüft sind. Es kann zudem vorkommen, dass eine Mutation an Tumorzellen auf eine zugrundeliegende Keimbahnmutation hinweist. Je nach Literatur werde bei der NGS-Untersuchung von Tumoren bei bis zu 15% der Patienten solche pathogene Keimbahnvarianten gefunden (1,2). Die Bestätigung einer hereditären Veranlagung erfolgt dann separat in der Sprechstunde für genetische Beratung.

Es entsteht somit eine grosse Menge an Daten, die auf ihre prädiktive Bedeutung interpretiert werden muss.

Das molekulare Tumorboard

Um der Komplexität der Bedeutung molekularbiologischer Veränderungen gerecht zu werden, haben die University of Michigan (USA) vor etwa 10 Jahren und danach verschiedene universitäre Kliniken weltweit das molekulare Tumorboard (MTB) eingeführt. Das Ziel des MTB ist, auf der Grundlage von molekular-pathologischen Untersuchungen alle potenziellen therapeutischen Strategien zu erkennen und zu diskutieren, die eine zusätzliche Option für den Patienten sein könnten (3,4).

Das MTB besteht aus einem fachärztlichen Kern aus Onkologen und Molekularpathologen. Dazu können auch Genetiker, medizinische Biologen und Bioinformatiker anwesend sein, wobei die personelle Zusammensetzung von Klinik zu Klinik sehr unterschiedlich sein kann. Am häufigsten werden Daten aus NGS-Analysen besprochen. Aber auch Resultate aus Whole Genome Sequencing (WGS), Whole Exome Sequencing (WES), RNA-Sequenzierung, Sanger Sequenzierung, Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH), Immunhistochemie und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) werden in die Diskussion miteinbezogen (3). Da ein internationaler Konsens für die Datenauswertung noch aussteht, stützen sich Interpretation und Empfehlung auf lokale Protokolle, sowie Anwendung von Datenbank- und Literaturrecherchen. Die akribische molekulare Charakterisierung der genomischen Aberrationen und die Kenntnisse über die Zuverlässigkeit der Evidenz der klinischen Studien sind unerlässlich für die therapeutische Entscheidung.

Nomenklatur und funktionelle Klassifikation einer Variante

Die Identifikation von Varianten aus einer NGS-basierten Untersuchung wird heutzutage durch Anwendung von Softwares erleichtert. Jede Variante wird in Bezug auf ihre Genposition und Auswirkung auf die Aminosäuresequenz beschrieben. Die Annotation erfolgt basierend auf einer einheitlichen Standard-Nomenklatur nach Vorgabe der Human Genome Variation Society (HGVS) (5).

Die Auswirkung einer Mutation auf die biologischen und funktionellen Eigenschaften eines Proteins bestimmt die Pathogenität. Bei der Auswertung der Pathogenität werden unter anderem Kriterien wie Häufigkeit der Mutation in der Population, ihre evolutionäre Konservierung, ihr Einfluss auf die Proteinstruktur und

Auswahl von relevanten Database für die Interpretation von somatischen Sequenzvarianten		
Grundlage der Datenbank	Datenbank	URL
Bevölkerung	1000 Genomes Project	http://browser.1000genomes.org
	dbSNP	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp
Sequenzierung	NCBI Genome	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome
	RefSeqGene.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg
Krebsspezifisch	Catalog of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC)	http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic
	My Cancer Genome	http://www.mycancergenome.org
Klinisch	CLinVar	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar
	Varsome	https://varsome.com
	OncoKB	https://www.oncokb.org
	CIVIC	https://civicdb.org

–funktion berücksichtigt. Für die Analyse stehen eine Vielfalt an öffentlichen, privaten oder kommerziellen Datenbanken und «In-silico»-Tools zur Verfügung (Tab. 1). Der Einbezug eines Bioinformatikers ist allgemein empfohlen, aber vor allem bei der Auswertung von komplexeren Varianten indiziert. Basierend auf den Ergebnissen erfolgt die Einteilung nach der international anerkannten American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Klassifikation in (i) pathogen, (ii) wahrscheinlich pathogen, (iii) ungewisse Bedeutung, (iv) wahrscheinlich gutartig, oder (v) gutartig (5,6). Lediglich die Varianten die als pathogen oder wahrscheinlich pathogen klassifiziert werden, sind auch als therapie relevant einzuschätzen. Solche Varianten müssten in jedem molekular-pathologischen Bericht aufgeführt werden.

Klassifikation einer Variante nach der klinischen Evidenz

Die funktionelle Rolle eines Proteins wird durch unzählige Einflüsse reguliert, die sehr gewebespezifisch sind. Deshalb ist die prognostische und prädiktive Relevanz einer Variante von Tumor zu Tumor sehr unterschiedlich und sie wird ausschliesslich von den publizierten genomisch-gestützten

Studien bestimmt. Biomarker-assoziierte Therapien mit einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil in einer klinischen Studie gelten meistens als «standard of care» und werden früh in der Behandlung eingesetzt. Für alle anderen molekularen Biomarker mit einer schwächeren Datenlage gibt es keine Richtlinien für die optimale Behandlungssequenz.

Heutzutage stehen diverse Klassifikationen für die klinische Interpretation von somatischen Varianten zur Verfügung: sie klassifizieren die Varianten in Abhängigkeit der wissenschaftlichen Evidenz und des potentiell klinischen Nutzens. Das erleichtert die Data-interpretation und unterstützt die Therapieauswahl, indem diejenige mit der höchsten Evidenzlage bevorzugt wird. Zu den bekanntesten Klassifikationen zählen:

- Joint Consensus Recommendation (JCR) der Association for Molecular Pathology (AMP), des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des College of American Pathologists (CAP): diese US-amerikanische Klassifikation teilt die pathogenen Varianten in 4 Evidenzlevels (engl. tiers) basierend auf den klinischen und prä-klinischen Daten von Studien und unter Berücksichtigung der FDA (Federal Drug Administration) Zulassung ein (7).

TAB. 2 Vergleichende Übersicht über die vier wichtigsten klinischen Klassifikationssysteme von molekularen Varianten							
ESCAT		JCR		OnkoKB		NCT	
ESCAT I	Bereit für die Routineanwendung A: Prospektive randomisierte Studien B: Prospektive nicht-randomisierte Studien C: Basket-Trials oder Studien in mehreren Tumorentitäten	Tier 1	A: zugelassene Therapien (FDA) B: Konsensus basierend auf Studien mit hoher statistischer Teststärke	Level 1	FDA-anerkannter Biomarker, der das Ansprechen auf ein von der FDA zugelassenes Medikament in dieser Indikation vorhersagt	m1a	Prädiktiver Wert des Biomarkers wurde in prospektiven Studien gezeigt
ESCAT II	Unter klinischer Prüfung A: Retrospektive Studien B: Prospektive Studien ohne endgültige Ergebnisse	Tier 2	C: Zugelassene Therapie (FDA) in anderer Entität / mehrere Studien mit Konsensus D: Präklinische Studien / Fallberichte	Level 2	Biomarker, der das Ansprechen auf ein zugelassenes Arzneimittel vorhersagt A: In dieser Indikation B: In einer anderen Indikation	m1b	Prädiktiver Wert des Biomarkers in retrospektiven Studien gezeigt
ESCAT III	Hypothetische Targets: A: mutmasslicher klinischer Effekt analog der ESCAT I / II, aber in anderem Tumor B: Alteration, die eine ähnliche funktionelle Auswirkung hat wie Stufe I in demselben Gen oder Signalweg, für die jedoch keine unterstützenden klinischen Daten vorliegen			Level 3	Klinische Beweise sprechen dafür, dass die Biomarker das Ansprechen auf ein Arzneimittel vorhersagen können A: Bei dieser Indikation B: Bei einer anderen Indikation	m1c	Fallberichte in der gleichen Tumorentität
ESCAT IV	A: in-vitro / vivo Evidenz B: in-silico Evidenz			Level 4	Biologische Beweise sprechen dafür, dass der Biomarker das Ansprechen auf ein Medikament vorhersagen kann	m2a	Prädiktiver Wert des Biomarkers in prospektiven Studien bei anderer Tumorentität gezeigt
						m2b	Prädiktiver Wert des Biomarkers in retrospektiven Studien bei anderer Tumorentität gezeigt
						m2c	Fallberichte in einer anderen Tumorentität
ESCAT V	Entwicklung von Kombinationstherapien mit Ansprechen, jedoch ohne verbessertes Überleben	Tier 3	Variante mit unbekannter klinischer Signifikanz			m3	Präklinische Evidenz (in-vitro / in-vivo)
						m4	Biologisches Rationale ohne (prä-) klinische Daten, in-silico Evidenz
ESCAT X	Benigne Variante	Tier 4	Benigne Variante				

- ▶ ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT): diese Klassifikation wurde 2018 von der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) eingeführt (8).
- ▶ OnkoKB (Precision Oncology Knowledge Base), die erste FDA- anerkannte Tumormutationsdatenbank, die durch das Memorial Sloan Kettering Cancer Center kuratiert wird und die Varianten basierend auf der klinischen Bedeutung und Resistenzstufe einteilt (9).
- ▶ NCT-Klassifikation, die für die MTBs innerhalb des Deutschen Krebskonsortiums (DKTK) entwickelt wurde und am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg und anderen deutschen Spitälern angewandt wird (10, 11).

Trotz unterschiedlicher Einstufung sind die Klassifikationssysteme vergleichbar (Tab. 2). Von besonderem Interesse ist der ESCAT Score, weil die Einteilung lediglich auf dem klinischen Evidenzgrad und unabhängig vom internationalen Zulassungsstatus aufgebaut ist. Zum Beispiel, eine PIK3CA-Hotspot-Mutation wird bei Brustkrebs als ESCAT I-A, bei Prostatakrebs als ESCAT II-A und bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) als ESCAT III-A eingestuft. Obwohl dieser Score weltweit zunehmend eingesetzt wird, ist seine Anwendung durch das Fehlen eines interaktiven Portals erschwert. Sowohl die Klassifizierung der Varianten als auch die dazugehörige Literatur müssen individuell recherchiert werden, was mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden ist.

In-Label/Off-Label Therapien und klinische Studien

Sowohl die Verfügbarkeit als auch die Kosten müssen bei der therapeutischen Empfehlung im Rahmen des MTB berücksichtigt werden. Bei zielgerichteten Therapien mit nachgewiesenem klinischem Vorteil (z.B. ESCAT I) sind die betroffenen Medikamente im Allgemeinen zugelassen und werden von der Krankenkasse rückvergütet. Für gezielte Therapien mit niedrigerer Evidenzlage (z.B. ab ESCAT II) kann es sein, dass die Substanz nur im «off-label»-Einsatz verfügbar ist. In diesem Fall ist der Patient auf die Gutwilligkeit der Krankenkasse oder der Pharmafirma angewiesen.

Literatur:

1. Meric-Bernstam F, Brusco L, Daniels M, Wathoo C, Bailey AM, Strong L, et al. Incidental germline variants in 1000 advanced cancers on a prospective somatic genomic profiling protocol. *Ann Oncol.* 2016;27(5):795–800.
2. Lebedeva A, Shaykhtudinova Y, Seriak D, Ignatova E, Rozhavskaia E, Vardhan D, et al. Incidental germline findings during molecular profiling of tumor tissues for precision oncology: molecular survey and methodological obstacles. *J Transl Med.* 2022;20(1):1–14.
3. Luchini C, Lawlor RT, Milella M, Scarpa A. Molecular Tumor Boards in Clinical Practice. *Trends in Cancer.* 2020;6(9):738–44.
4. Koopman B, Anthonie, Van Der Wekken J, Arja Ter Elst, Jeroen ; T, Hiltermann N, et al. Relevance and Effectiveness of Molecular Tumor Board Recommendations for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer With Rare or Complex Mutational Profiles. *JCO Precis Oncol.* 2020. Vol. 4,
5. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May 8;17(5):405–24.
6. Pereira R, Oliveira J, Sousa M. Bioinformatics and Computational Tools for Next-Generation Sequencing Analysis in Clinical Genetics. *J Clin Med* 2020 Jan 1;9(1)
7. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. Vol. 19, *Journal of Molecular Diagnostics.* Elsevier B.V.; 2017. p. 4–23.

Die Teilnahme an klinischen Studien ist grundsätzlich sinnvoll. Auf diese Weise wird die klinische Evidenz erhärtet und der Zugang zu vielversprechenden aber noch nicht erhältlichen Medikamenten kann gewährleistet werden.

Das molekulare Tumorboard ermöglicht unseren Patienten nach Ausschöpfung der Standardtherapien zusätzliche Therapieoptionen. Patient*innen und Therapeut*innen setzen oft viel Hoffnung auf solche Behandlungen, und effektiv scheinen Empfehlungen der MTBs, die klinischen Ergebnisse für Krebspatienten zu verbessern (12–14).

Zusammenfassung

Die klinische Klassifizierung der molekularen Varianten unterstützt die Entscheidungsfindung am molekularen Tumorboard: sie ermöglicht rationale, evidenzbasierte, molekular-pathologisch gestützte Behandlungsempfehlungen abzugeben und bei Vorliegen von mehreren Möglichkeiten die Therapie mit der höchsten Evidenzlage zu bevorzugen.

Dr. med. Anna T. Allemann
 annateresa.allemann@luks.ch
 Luzerner Kantonsspital
 Spitalstrasse, 6000 Luzern 16



Interessenskonflikt: Die Autorin hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

Copyright bei Aerzteverlag medinfo AG

Take-Home Message

- ◆ Die therapeutischen Entscheidungen am molekularen Tumorboard beruhen auf der molekularen Charakterisierung und der klinischen Klassifizierung der molekularen Varianten
- ◆ Für die Auswertung der Pathogenität stehen diverse öffentliche «In-silico»-Tools zur Verfügung
- ◆ Die klinische Klassifikation der molekularen Variante ermöglicht, die therapeutischen Entscheidungen nach der besten Evidenzlage zu steuern
- ◆ Beim ESCAT-Score basiert die Einteilung ausschliesslich auf dem klinischen Evidenzgrad, unabhängig vom internationalen Zulassungsstatus

8. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncolog* 2020. p. 1491–505.
9. With P, Oncokb M, Food US, Comprehensive N, Network C, To R, et al. OncoKB : A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol.* 2017;(1):1–16
10. Leichsenring J, Horak P, Kreutzfeldt S, Heining C, Christopoulos P, Volckmar AL, et al. Variant classification in precision oncology. *Int J Cancer.* 2019 Dec 1;145(11):2996–3010.
11. Horak P, Klink B, Heining C, Gröschel S, Hutter B, Fröhlich M, et al. Precision oncology based on omics data: The NCT Heidelberg experience. *Int J Cancer.* 2017 Sep 1;141(5):877–86.
12. Larson KL, Huang B, Weiss HL, Hull P, Westgate PM, Miller RW, et al. Clinical Outcomes of Molecular Tumor Boards: A Systematic Review. *JCO Precis Oncol.* 2021;(5):1122–32.
13. Kato S, Kim KH, Lim HJ, Boichard A, Nikanjam M, Weihe E, et al. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy. *Nat Commun.* 2020;11(1):1–9.
14. Gambardella V, Lombardi P, Carbonell-Asins JA, Tarazona N, Cejalvo JM, González-Barralío I, et al. Molecular profiling of advanced solid tumours. The impact of experimental molecular-matched therapies on cancer patient outcomes in early-phase trials: the MAST study. *Br J Cancer.* 2021;125(9):1261–9.

Status der regionalen Hyperthermie in der Schweiz



Dr. med.
Emanuel Stutz



Prof. Dr. med.
Oliver Riesterer

Die moderate regionale Hyperthermie wird in der Schweiz als Radiosensitizer in Kombination mit der Radiotherapie angewandt. Mit dem technologischen Fortschritt, zunehmender klinischer Evidenz sowie der erhöhten Nachfrage für Therapieoptionen bei Rezidivsituationen rückt sie erneut in den Fokus. In der Schweiz besteht seit 2017 eine Kostenübernahmepflicht für spezifische Indikationen. Die standardisierte, qualitativ hochstehende Anwendung der Hyperthermie wird durch das Schweizer Hyperthermie Netzwerk und das entsprechende, wöchentliche Hyperthermie-Tumorboard sichergestellt. Die erhöhte Nachfrage führte zu einer breiteren Verfügbarkeit der Hyperthermie in der Schweiz.

Moderate regional hyperthermia is concurrently applied with radiotherapy and thereby acts as a radiosensitizer. Due to advances in technology, increasing preclinical and clinical evidence and the increasing need for additional treatment options for cancer recurrences, hyperthermia is attracting interest in the oncologic society. Since 2017 granted reimbursement for several indications exists. Standardized and high-quality application of hyperthermia is ensured by the Swiss Hyperthermia Network and the corresponding weekly hyperthermia tumorboard. The increased demand for this treatment modality led to a broader availability of hyperthermia in Switzerland.

Key Words: Moderate, regionale hyperthermia, Radiosensitizer, Radiotherapy, Swiss Hyperthermia Network

Die Applikation von Wärme im Bereich der Onkologie, zusammengefasst unter dem Begriff «thermal medicine», hält verstärkt Einzug in die onkologischen Therapiekombinationen. Mögliche Gründe sind die neuen technologischen Errungenschaften mit der Möglichkeit zur präziseren Anwendung und eine erhöhte Nachfrage für Therapieoptionen bei Rezidivsituationen. Dies spiegelt sich einerseits in einer vermehrten Anzahl an registrierten klinischen Studien wider. Beispielsweise haben wir 2015 im Studienregister «ClinicalTrials.gov» 23 registrierte Studien zur Evaluation der Hyperthermie (HT) analysiert (1), wobei das 5-Jahres-Update eine Verdoppelung mit 44 registrierten Studien (+95.6%) zeigt (2). Andererseits führte das steigende Interesse in der Schweiz zur Bildung des Schweizer Hyperthermie Netzwerks (SHN) (3) mit wachsender Anzahl an HT anbietenden Spitälern (4) (Abb. 1).

Bei der HT wird eine moderate Temperaturerhöhung von 39-43°C erzeugt und in enger zeitlicher Beziehung mit einer Radiotherapie (RT) oder Chemotherapie (ChT) angewendet. Sie wirkt nicht primär direkt zytotoxisch auf die Krebszellen, sondern sensibilisiert sie für die Angriffspunkte der RT- oder ChT (Radio-Sensitizer und Chemo-Sensitizer).

Die HT führt zu einer verbesserten Perfusion des Tumors mit besserer Oxygenierung des Gewebes und Reduktion der intrazellulären Azidose. Durch den Sauerstoffeffekt kann die in engem Zeitintervall mit der HT applizierte RT mehr DNA-Doppelstrangbrüche induzieren. Durch die temperaturabhängige Hemmung der DNA-Reparaturmechanismen (z.B. homologe Rekombination und nicht-homologe Rekombination) werden diese weniger effizient repariert. Diese stellen die Hauptmechanismen der HT-induzierten Radiosensibilisierung dar (5).

Wärme kann mit intrakavitärer, hyperthermer, lokaler ChT wie z.B. HIPEC oder von extern mittels radiativer, regionaler HT appliziert werden (6, 7). Die Überlegenheit der kombinierten RT+HT im Vergleich zur alleinigen RT wurde in randomisierten Phase-III-Studien insbesondere bei lokal fortgeschrittenen HNO-Tumoren, lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen und Mammakarzinom-/Thoraxwandrezidiven gezeigt (8-10). Es änderte sich hingegen zeitgleich der Behandlungsstandard von alleiniger Radiotherapie zur kombinierten Radio-Chemotherapie, womit die Aussagekraft dieser Studien eingeschränkt wurde. Der konkomitierenden Chemotherapie

mit ihrer wesentlich einfacheren Applikation und breiteren Verfügbarkeit wurde im klinischen Alltag trotz der höheren Toxizität den Vorzug gegeben. Im vorliegenden Artikel befassen wir uns ausschliesslich mit der regionalen HT, deren Geschichte und den häufigsten Indikationen hierzu in der Schweiz.

Geschichte und Entwicklung der regionalen Hyperthermie in der Schweiz

Die Radio-Onkologie des Kantonsspital Aarau gilt als Pionier der HT in der Schweiz. 1981 wurde das erste Oberflächenhyperthermie-Gerät (OHT) in Betrieb genommen, worauf 1988 ein Tiefenhyperthermie-Gerät (THT) und kurz darauf die erste HT-Publikation in der Schweiz folgte (11). Von 2004 an wurden die HT-Aktivitäten am Kantonsspital Aarau unterbrochen und die OHT ab 2005 an der Radio-Onkologie La Chaux-de-Fonds angeboten. Ab 2006 respektive ab 2010 wurde die OHT und THT am Kantonsspital Aarau wieder mit neuen Gerätschaften relanciert. Seit 2016 wird die OHT an der Radio-Onkologie Lindenhofspital Bern anstelle der Radio-Onkologie La Chaux-de-Fonds angeboten.

Für die HT in Kombination mit RT (RT+HT) musste vor jeder HT ein individuelles Kostenübernahmegesuch bei der Krankenkasse erfolgen. 2015 wurden Metaanalysen für die Indikationen Mammakarzinom (9), HNO Tumore (10) und das lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom (12) erstellt, wobei sich ein signifikant besserer lokaler Effekt der Kombination HT+RT gegenüber der RT alleine, beim Zervixkarzinom zusätzlich ein Benefit im Gesamtüberleben zeigte. Zur Vereinfachung der HT-Zuweisungen und Koordination von Forschungstätigkeiten wurde 2017 das Schweizer Hyperthermie Netzwerk (SHN) gegründet und die HT national organisiert. Dazu gehörte ein wöchentliches, virtuelles HT-Tumorboard. Zusätzlich kam es im selben Jahr zur Aufnahme von 4 OHT und 5 THT-Indikationen in den Pflichtleistungs-Katalog (OKP)(3). Bis zu diesem Zeitpunkt erfolgte noch keine erwähnenswerte Kooperation zwischen nationalen und internationalen HT-Gesellschaften. Dies änderte sich, als im November 2019 ein erstes Treffen des SHN, der Deutschen Hyperthermie-Gesellschaft sowie der European Society of Hyperthermia in Oncology (ESHO) zur Planung von gemeinsamen Studien und Förderprogrammen erfolgte. Ein Durchbruch gelang 2020, als das von den Niederlanden aus initiierte, internationale «HYPERBOOST»

Projekt zur Förderung der Evidenzschaffung in der HT mit einem European Horizon 2020 Grant von 3.7 Mio Euro mit 14 PhD-Kandidaten ausgestattet wurde (13). Dieses Projekt erforscht die biologischen Aspekte der HT, entwickelt und validiert Therapieplanungs-Modelle und führt klinische Studien durch. Ab 2019 wurden die vier OHT-Indikationen definitiv in den Pflichtleistungskatalog aufgenommen, worauf dann 2021 auch zwei THT-Indikationen folgten. Zeitgleich wurden hingegen drei THT-Indikationen, namentlich Rektumkarzinom, Blasenkarzinom und Pankreaskarzinom, nicht mehr als Pflichtleistungen verlängert, da für diese Indikationen noch keine Level 1B Evidenz vorlag. Die Kostenübernahme der THT in Kombination mit RT muss für diese Indikationen erneut wieder per Kostengutsprache gesuch beantragt werden. Mittlerweile wurden aber insbesondere für die Behandlung des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms zwei Phase-II-Studien publiziert (14, 15); eine nachfolgende internationale Phase-III-Studie ist in Planung. Die Nachfrage nach der regionalen HT in der Schweiz stieg, was sich in den aktuell vorhandenen 10 HT-Standorten in der Deutschschweiz, der Romandie und im Tessin zeigt. Die THT wird an 6 dieser Standorten angeboten (Abb. 2).

Eine Patterns-of-care Analyse der in der Zeitspanne von 2017 bis Mitte 2021 zur Evaluation einer RT+THT am Schweizer Hyperthermie Tumorboard vorgestellt und dann mit RT+THT behandelten Patienten zeigte über die Jahre eine leichte kontinuierliche Steigerung der Fallzahlen. Ca. 2/3 der Patienten wurden von externen Spitälern zur THT zugewiesen, wobei die häufigsten Indikationen Lokalrezidive mit Kompressionssymptomatik (20%), Rektum- (14.7%) und Blasenkarzinome (13.7%) waren. Ca. 50% der Patienten wurden in kurativer Intention, 42% im Rahmen einer Re-Bestrahlung und 30% innerhalb oder analog eines laufenden Studienprotokolls behandelt (4).

Indikationen für eine kombinierte RT+HT

Die Effektivität der Kombination aus RT+HT wurde in einer Tumorentitäten-übergreifenden Metaanalyse von 3400 Patienten in 38 randomisierten und nicht-randomisierten 2-Arm Studien gezeigt. Die Kombination RT+HT führte dabei zu einer signifikanten Verbesserung der kompletten Ansprechrate um 15% (54.9% vs. 39.8% mit alleiniger RT; $p < 0.001$) ohne zusätzliche Grad 3-4 Nebenwirkungen (16).

Die kombinierte RT+HT ist somit insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorsituationen, bei denen eine alleinige Radiotherapie wenig erfolgsversprechend ist, sinnvoll. Dies kann einerseits bei intrinsisch strahlenresistenten Tumoren wie z.B. Weichteilsarkomen sein oder in Situationen bei denen die benötigte RT-Dosis

wegen angrenzenden gesunden Gewebe nicht appliziert werden kann; z.B. bei Re-Bestrahlungen oder wenn eine definitive RT mit dem Ziel des Organerhalts (z.B. tiefsitzendes Rektumkarzinom) notwendig ist.

Bei der Re-RT fördert die HT die Durchblutung des radiogen vorbelasteten und fibrosierten Gewebes und somit die lokale Verfügbarkeit von Sauerstoff (Reoxygenierung) (17).

In der Schweiz wird die moderate, regionale Hyperthermie meist mit elektromagnetischen Wellen gemäss den internationalen Richtlinien (18, 19) appliziert. Je nach Frequenz wird zwischen Radiofrequenz (3 Hz – 300 MHz), Mikrowellen (300 MHz – 300 GHz) und Infrarot (300 GHz – 430 THz) differenziert, welche sich insbesondere in der unterschiedlichen Eindringtiefe unterscheiden (6). Die radiativen und kapazitiven THT-Geräte verwenden eine Frequenz von 13.56 MHz, 70 MHz und 100-120 MHz und werden für Tumore in einer Tiefe von > 4 cm ab Körperoberfläche verwendet. Die radiativen OHT-Geräte verwenden 434 MHz und 915 MHz und können Tumore bis 4 cm ab Körperoberfläche erwärmen. Die OHT mit wasserfiltriertem Infrarotlicht (wIRA) kann grosse Haut-

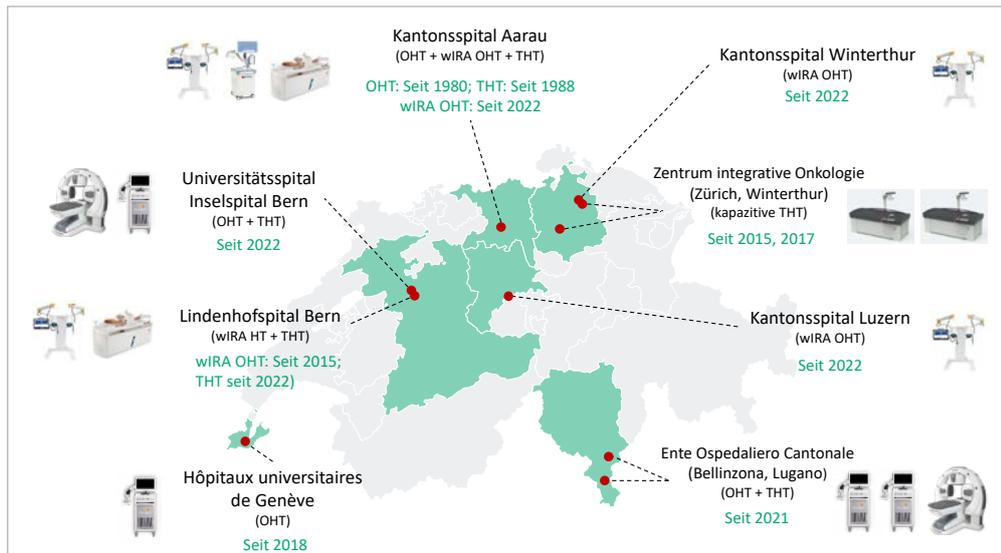


Abb. 1: Aktuelle Verfügbarkeit der regionalen Hyperthermie in der Schweiz

Die Lage des Hyperthermie-Standorts wurde mit dem entsprechenden Kantonsgebiet farblich hervorgehoben. Dies widerspiegelt hingegen nicht das Patienteneinzugsgebiet. Die Publikation dieser Abbildung wurde von den Verantwortlichen der jeweiligen Standorte genehmigt.

Abkürzungen: wIRA-OHT: wasserfiltriertes Infrarotlicht-Oberflächenhyperthermie, OHT: Oberflächenhyperthermie, THT: Tiefenhyperthermie, ZIO: Zentrum für Integrative Onkologie

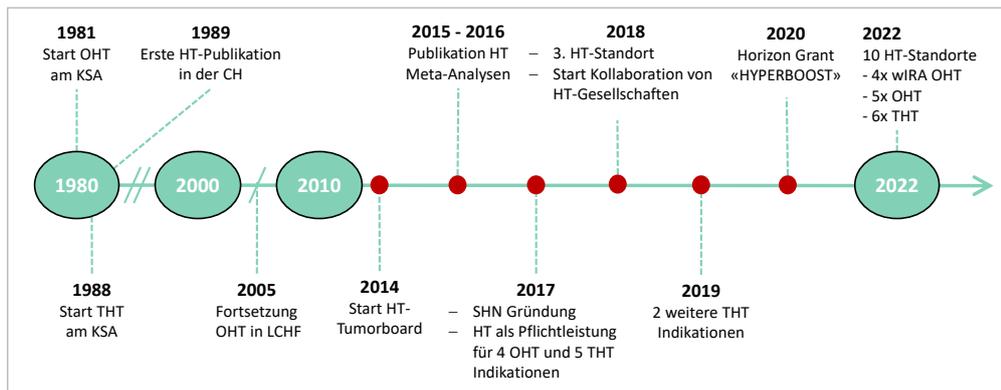


Abb. 2: Zeitstrahl mit den für die Entwicklung der Hyperthermie in der Schweiz prägenden Ereignissen

Details siehe Text.

Abkürzungen: CH: Schweiz, HT: Hyperthermie; KSA: Kantonsspital Aarau, LCHF: La Chaux-de-Fonds, OHT: Oberflächenhyperthermie SHN: Schweizer Hyperthermie Netzwerk, THT: Tiefenhyperthermie, wIRA-OHT: wasserfiltriertes Infrarotlicht-Oberflächenhyperthermie

TAB. 1 Indikationen für die kombinierte Radiotherapie und Oberflächenhyperthermie mit Spezifizierung der Indikation und Vergütungsstatus (modifiziert nach (3))			
OHT Indikation	Spezifikation	Vergütung	Ref
Mammakarzinom	- Inoperable Brust-/Brustwandrezidive in vorbestrahltem Areal	Pflichtleistung	(9, 20, 22)
Mammakarzinom	- Postoperative ReRT+OHT der Brustwand nach Lokalrezidiv der vorbestrahlten Brustwand	KOGU	(23, 24)
Strahleninduziertes Angiosarkom der Mamma/ Brustwand	- Postoperative ReRT+OHT in vorbestrahltem Areal - Definitive Re-RT+OHT in vorbestrahltem Areal	KOGU	(25-27)
HNO Tumore	- Inoperable LK-Metastasen in vorbestrahltem Areal	Pflichtleistung	(10)
HNO Tumore	- Definitive RT von cervikalen Lymphknoten, wenn keine konkomitierende ChT oder Hyperfraktionierung möglich ist.	KOGU	(28, 29)
Malignes Melanom	- Oberflächliche LK-Metastasen - Lokalrezidive mit/ohne Vorbestrahlung	Pflichtleistung	(30)
Tumor-Lokalrezidive	- Kompressionssymptomatik - Mit/ohne Vorbestrahlung - In palliativer Situation	Pflichtleistung	(16, 17, 31)
Malignes Melanom	- Definitive RT+HT bei Inoperabilität	KOGU	(17)
Weichteilsarkome	- Neoadjuvante reRT+OHT bei Tumorrezidiven mit/ohne Vorbestrahlung - Marginal resektable Tumorsituation - Inoperabler Tumor: Definitive RT+OHT	KOGU	(32, 33)
Hauttumore im Kopfbereich	- Definitive RT+HT bei polymorbiden Patienten, inoperablen Tumoren mit/ohne Vorbestrahlung	KOGU	(17, 31)

Abkürzungen: ChT: Chemotherapie, KOGU: Kostengutsprache erforderlich, LK: Lymphknoten, OHT: Oberflächenhyperthermie, RT: Radiotherapie, reRT: Re-Bestrahlung

TAB. 2 Indikationen für die kombinierte Radiotherapie und Tiefenhyperthermie mit Spezifizierung der Indikation und Vergütungsstatus (modifiziert nach(4))			
THT Indikation	Spezifikation	Vergütung	Ref
Zervixkarzinom	- Vorbestrahltes Areal - bei Kontraindikation für konkomitierende ChT	Pflichtleistung	(8, 12)
Schmerzhafte Knochenmetastasen	- Im Bereich des Beckens oder der Wirbelkörper - Herdtiefe > 5cm - Signifikante Weichteilkomponente mit Zerstörung des Knochenkortex	Pflichtleistung	(34)
Weichteilsarkom	- Zum Funktionserhalt - Bei Kontraindikation für ChT	Pflichtleistung	(32, 33, 35)
Tumor-Lokalrezidive	- Kompressionssymptomatik - In palliativer Intention - Herdtiefe > 5cm	Pflichtleistung	(36)
Harnblasenkarzinom	- Organerhaltende Therapie - Kontraindikation für konkomitierende ChT - Bei Inoperabilität	KOGU oder offene Studie*	(36-39)
Rektumkarzinom	- Funktionserhalt - Lokalrezidiv in vorbestrahltem Areal - Kontraindikation für konkomitierende ChT	KOGU	(14, 15, 40)
Pankreaskarzinom	- Lokal fortgeschrittener, primär inoperabler Tumor - Bei Tumorrezidiv	KOGU	(41)
Analkarzinom	- THT zusätzlich zur Standardtherapie (RT+ChT)	Offene Phase III Studie*	(42)

Abkürzungen: ChT: Chemotherapie, KOGU: Kostengutsprache erforderlich, OHT: Oberflächenhyperthermie, RT: Radiotherapie, * = Studie offen im Kantonsspital Aarau

oberflächen erwärmen (20), hat dabei aber eine eingeschränkte Eindringtiefe von ca. 1,5cm (21). Entsprechend der Flächen- und Tiefenausdehnung des Tumors wird die entsprechende HT-Technik am Schweizer Hyperthermie Tumorboard diskutiert.

In den Tabellen 1 und 2 sind die häufigsten Indikationen in der Schweiz für die Kombination RT+HT nach OHT und THT mit der entsprechenden Krankenkassen-Vergütung und entsprechenden Referenzen zusammengefasst.

Zusammenfassung und Diskussion

Unter Führung des Kantonsspitals Aarau konnte durch die strukturierte Zusammenstellung der Evidenz und die Bestrebungen einer nationalen Organisation im Rahmen des Schweizer Hyperthermie Netzwerks die Basis für eine strukturierte Anwendung der HT und Aufnahme einzelner Indikationen als Pflichtleistung in das OKP geschaffen werden. Das wöchentliche SHN-Tumorboard bildet die Grundlage für eine qualitativ hochwertige Indikationsstellung und anschliessende Durchführung der HT in der Schweiz (4). Diese Organisationsstruktur in der HT ist weltweit einzigartig und stellt einen Grund für die nun breitere lokale Verfügbarkeit dieser effektiven und zudem nebenwirkungsarmen onkologischen Therapieoption dar.

- Dr. med. Emanuel Stutz^{1*}
- Dr. med. Markus Notter^{2*}
- Dr. med. Emsad Puric^{3*}
- Dr. med. Boris Hübenthal^{4*}
- Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold¹
- Prof. Dr. med. Oliver Riesterer^{3#}



¹Universitätsklinik für Radio-Onkologie
Inselspital, Universität Bern

²Radio-Onkologie, Lindenhofspital, Bern

³Radio-Onkologie-Zentrum KSA-KSB, Kantonsspital Aarau

⁴Zentrum für Integrative Onkologie, Zürich

*SHN Vorstand

#SHN Präsident

Korrespondenz:

Dr. med. Emanuel Stutz, Oberarzt Radio-Onkologie
Universitätsklinik für Radio-Onkologie Inselspital
Freiburgstrasse, CH-3010 Bern, emanuel.stutz@insel.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

+ **Literatur:** am Online-Beitrag unter www.medinfo-verlag.ch

Danksagung: Ein grosser Dank gebührt den Pionieren der Hyperthermie in der Schweiz, Dr. Markus Notter, Dr. Emsad Puric und Prof. Stephan Bodis, die mit ihrem visionären Ideen und deren praktischen Umsetzungen die Hyperthermie in der Schweiz entscheidend weitergebracht haben.

Copyright bei Aerzteverlag medinfo AG

Take-Home Message

- ◆ Die konkomitierende, regionale Hyperthermie wirkt als Radiosensitizer und verbessert den Effekt der Radiotherapie
- ◆ Für spezifische Indikationen konnte dieser Effekt in randomisierten Studien nachgewiesen werden
- ◆ In der Schweiz wird die Hyperthermie bei verschiedenen Indikationen von den Krankenkassen bezahlt
- ◆ Aufgrund erhöhter Nachfrage wird die Hyperthermie nun an mehreren Standorten angeboten mit somit breiterer Verfügbarkeit in der Schweiz.

1ST LINE
IBRANCE + AI
KASSEN-
VERGÜTET¹

GEMEINSAM MEHR ERREICHEN

BEI FORTGESCHRITTENEM HR+/HER2- BRUSTKREBS²

1st-line

2nd-line

PRÄ-, PERI- UND POSTMENOPAUSAL^{2,3,4}

IBRANCE® ist indiziert zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer, oder, falls sie zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in Kombination mit Fulvestrant. Bei prä-/perimenopausalen Frauen kombiniert mit LHRH Analoga.²

AI = aromatase inhibitor; HR+/HER2- = hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative; LHRH = luteinising hormone-releasing hormone; mBC = metastatic breast cancer; PFS = progression-free survival

Referenzen: **1.** Angaben zur Spezialitätenliste des Bundesamts für Gesundheit und der Limitatio finden Sie unter www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=Substance&searchValue=Palbociclibum, Stand 01.08.2022. **2.** Aktuelle Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib), www.swissmedicinfo.ch. **3.** Finn RS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. **4.** Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-39.

Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

IBRANCE® (Palbociclib). **Indikationen:** Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer, oder, falls sie zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in Kombination mit Fulvestrant. Bei prä-/perimenopausalen Frauen kombiniert mit LHRH Analoga. **Dosierung:** Erwachsene: 125 mg einmal täglich (mit Mahlzeit) während 21 Tagen, gefolgt von einer siebentägigen Pause. Letrozol-, Anastrozol- oder Exemestan-Dosierung gemäss entsprechender Fachinformation; Fulvestrant-Dosierung gemäss Fachinformation. Dosisanpassung abhängig von individueller Sicherheit und Verträglichkeit. Keine Dosisanpassung bei leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung; Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung 75 mg einmal täglich im Schema 3/1. Bei leichter, mässiger oder schwerer Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Ungenügende Daten bei hämodialysepflichtigen Patienten. Behandlungsabbruch bei interstitieller Lungenerkrankung/Pneumonitis. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Palbociclib oder Hilfsstoffen. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Hämatologische Störungen (Blutbildkontrollen erforderlich), Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, Infektionen, Fertilität, QT-verlängernde Co-Medikation, Schwangerschaft/Stillzeit, embryofetale Toxizität. Enthält Lactose, Natrium. **Interaktionen:** CYP3A4 Inhibitoren, Grapefruit, CYP3A4 Induktoren, Johanniskraut, CYP3A4 Substrate. **Unerwünschte Wirkungen:** Infektionen, Neutropenie (häufig febril), Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Appetit vermindert, Geschmacksstörung, Sehen verschwommen, Tränensekretion verstärkt, trockenes Auge, Epistaxis, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, Übelkeit, Stomatitis, Diarrhoe, Erbrechen, ALT bzw. AST erhöht, Alopezie, Ausschlag, trockene Haut, Ermüdung, Asthenie, Fieber, u.a. **Packungen:** 75 mg, 100 mg und 125 mg; 21 Hartkapseln. Verkaufskategorie A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (V018)



mHSPC, nmCRPC or mCRPC

Over 1400 patients treated daily in Switzerland¹

Reference: 1 IQVIA Database CH, XTANDI™ in packs, June 2022.

The referenced Data and publications can be provided upon request.

mHSPC: metastatic hormone sensitive prostate cancer; **nmCRPC:** nonmetastatic castration resistant prostate cancer; **mCRPC:** metastatic castration resistant prostate cancer.

General classification for dispensing: category B.

Indications reimbursed according to speciality list limitation.

For further information, please refer to the full prescribing information published at www.swissmedinfo.ch.

Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen. www.astellas.ch.

07/2022.XTD_2022_0047_CH



Fertilitätserhaltende Therapie bei onkologischen Patienten (Teil 2)



Dr. med.
Nina Köhler



Dr. med.
Vera Hungerbühler



Dr. med. univ.
Natalia Jozsa

Obwohl die Krebsinzidenz mit dem Alter zunimmt und ihren Höhepunkt erst nach dem 50. Lebensjahr erreicht, wird jedes Jahr auch bei Tausenden von jungen Frauen und Männern Krebs diagnostiziert (1). So wird allein in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) bei mehr als 70.000 Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter zwischen 15 und 39 Jahren ein Krebs diagnostiziert. Die Krebsinzidenz bei Kindern unter 15 Jahren beträgt ebenfalls etwa 10.000 Fälle pro Jahr (2). Moderne Krebsbehandlungen haben zu einer deutlichen Senkung der Sterblichkeit und dadurch indirekt auch zu einer Zunahme der unerwünschten Nebenwirkungen wie einer verminderten Fruchtbarkeit geführt.

Although cancer incidence increases with age, peaking after the age of 50, thousands of young women and men are also diagnosed with cancer each year (1). In the United States of America (USA) alone, more than 70,000 adolescents and young adults between the ages of 15 and 39 are diagnosed with cancer. The incidence of cancer in children under the age of 15 is also about 10,000 cases per year (2). Modern cancer treatments have led to a significant reduction in mortality, and thus indirectly to an increase in adverse side effects such as reduced fertility.

Key Words: cancer incidence, modern cancer treatments, reduced fertility

In Kombination mit einem höheren Alter bei der Geburt ihrer Kinder nehmen immer mehr Krebsüberlebende fruchtbarkeitserhaltende Massnahmen in Anspruch, um später ihre Familie vervollständigen zu können (3).

Die Bedrohung oder Erfahrung einer behandlungsbedingten Unfruchtbarkeit kann zu einer psychischen Belastung führen. Viele Patienten sind zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose an der Aufrechterhaltung der Fruchtbarkeit und der zukünftigen Fortpflanzungsfähigkeit interessiert. Darüber hinaus können Bedenken hinsichtlich der gefährdeten Fruchtbarkeit auch ihre Behandlungsentscheidungen erheblich beeinflussen (4–6).

Nationale und internationale Leitlinien zeigen, dass Ärzte so früh wie möglich mit allen Patientinnen im gebärfähigen Alter ihr Risiko einer Unfruchtbarkeit aufgrund der Krankheit und/oder Behandlung und ihren Wunsch, nach einer Krebserkrankung Kinder zu bekommen, besprechen und die Patientin bei der fundierten Entscheidung zur Erhaltung der Fruchtbarkeit unterstützen sollten (7, 8). Wie von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfohlen, stellen heute die Kryokonservierung von Spermien/Eizellen und/oder Embryonen die beiden Standardstrategien zur Erhaltung der Fertilität bei männlichen bzw. weiblichen Patienten dar (9).

Behandlungskosten

Die Patientinnen und Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass seit 01.07.2019 Behandlungen zum Erhalt der Fertilität gemäss dem Eidgenössischen Departement des Innern (EDI) von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) unter spezifischen Bedingungen vergütet werden (siehe Expertenbrief Nr. 59 der SGGG, Aktualisierung September 2020)). Der genaue Beitrag der Rückvergütung (CHF) aber ist noch in Diskussion.

Diese Übernahme der Kosten gilt unter folgenden Bedingungen:

- ▶ bei postpubertären Jugendlichen (weiblich und männlich) sowie weiblichen und männlichen Erwachsenen bis zum vollendeten 40. Lebensjahr (d.h. bis zum letzten Tag vor dem 40. Geburtstag). Die Fertilitätserhaltung bei präpubertären Kindern wird nicht rückerstattet.
- ▶ bei malignen Erkrankungen, die eine gonadotoxische Therapie erfordern, welche mit einem Risiko einer behandlungsinduzierten persistierenden Amenorrhoe/Azoospermie von über 20 % (d.h. mittleres bis hohes Risiko) einhergeht.

- ▶ bei nicht-malignen Erkrankungen, die eine gonadotoxische Therapie erfordern, welche mit einem Risiko einer behandlungsinduzierten persistierenden Amenorrhoe/Azoospermie von über 20 % (d.h. mittleres bis hohes Risiko) einhergeht.
- ▶ Bei Frauen und Männern, die eine Stammzelltransplantation erhalten.

Die Kosten folgender Behandlungen im Rahmen des Fertilitätserhaltens werden rückerstattet:

- ▶ Frauen: Ovarielle Stimulation mit Oozytenentnahme und Kryokonservierung von unbefruchteten Oozyten. Resektion und Kryokonservierung von Ovarialgewebe, sowie spätere Retransplantation bei persistierender II° Amenorrhoe. Ovarielle Downregulation mit GnRH-Analoga.
- ▶ Männer: Kryokonservierung von Spermien, testikuläre Spermienextraktion (TESE) und deren Kryokonservierung.
- ▶ Lagerung: Die Lagerung von Keimzellen (Oozyten/Spermien) und Gonadengewebe wird für bis zu 5 Jahre übernommen. Bei persistierender Ovarialinsuffizienz/Azoospermie werden die Kosten für die Lagerung für weitere 5 Jahre übernommen. Die Kostenübernahme einer weiteren Depotverlängerung erfolgt nur bei weiter bestehender Ovarialinsuffizienz bzw. Azoospermie auf vorgängige besondere Gutsprache des Versicherers, der die Empfehlung des Vertrauensarztes oder der Vertrauensärztin berücksichtigt.

Fertilitätserhalt

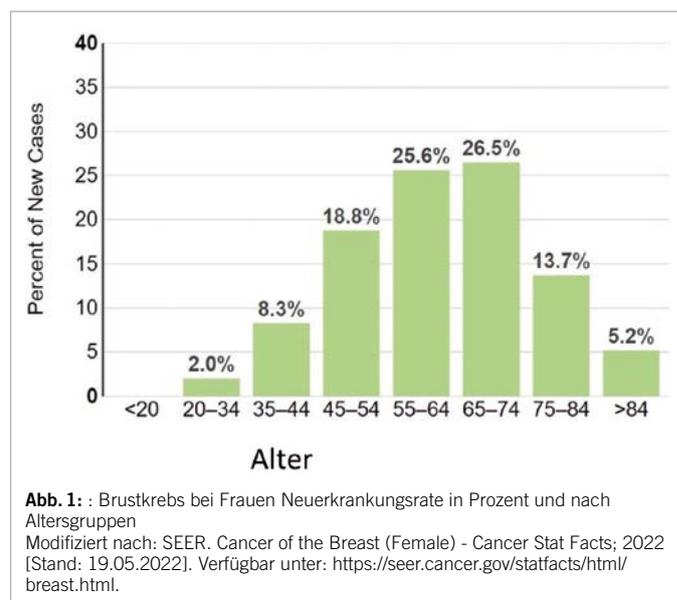
Fertilitätserhaltende Massnahmen bei Frauen vor Krebstherapie

Die Inzidenz von Brustkrebs nimmt zwar vor allem mit dem Alter zu, doch ist er auch die am häufigsten diagnostizierte bösartige Erkrankung bei Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen unter 45 Jahren erkranken in 10,5 % pro Jahr neu an Brustkrebs (12) (Abb. 1). Jüngere Frauen stellen sich häufiger mit einer aggressiveren Art des Brustkrebses vor, der eine gonadotoxische Chemotherapie und anschliessende endokrine Therapie beim Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs erfordert, was die zukünftige Fertilität erheblich beeinträchtigen kann (13).

Während der Schwangerschaft ist die Diagnose Krebs eher ungewöhnlich. Brust-, Melanom- und Gebärmutterhalskrebs werden am häufigsten während der Schwangerschaft diagnostiziert, gefolgt von hämatologischen Malignomen (14, 15). Gewisse Studien deuten dar-

auf hin, dass offensichtlich bei Frauen, die mittels ovariell stimulierenden Medikamenten gegen Unfruchtbarkeit behandelt werden, ein erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken bestehen könnte (16–18). Demgegenüber aber steht eine Studie von Brinton et al. (19), die die Langzeitwirkung von den Medikamenten Clomifen oder Gonadotropinen untersuchte, welche zur ovariellen Stimulation verwendet werden. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 30 Jahren entwickelten 749 von 9.892 Frauen (7.6%), die auf Unfruchtbarkeit untersucht wurden, Brustkrebs. Jegliche Anwendung von Clomifencitrat war nicht mit einem höheren Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, verbunden. Ein signifikant erhöhtes Risiko wurde jedoch bei Frauen beobachtet, die sowohl eine hohe kumulative Dosis als auch mehrere Stimulationszyklen erhielten. Dies steht einer generellen Wahrscheinlichkeit von 12.5% gegenüber, mit welcher eine Frau im Laufe ihres Lebens einen Brustkrebs entwickelt (58). Trotz dieser Resultate aus Studien mit Sterilitätspatientinnen, die sich einem In-vitro-Fertilisations-Verfahren (IVF) unterziehen, ist Vorsicht geboten, da es schwierig ist, das schlussendliche Brustkrebsrisiko in diesem Umfeld einzuschätzen. Ein erheblicher Anteil der Patientinnen mit einer Krebsdiagnose im gebärfähigen Alter (ca. 50 %) wünscht sich zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose eine Schwangerschaft. Krebsüberlebende haben jedoch aufgrund der zytotoxischen Therapie niedrigere Fruchtbarkeitsraten als die allgemeine Bevölkerung (20).

Dabei haben Brustkrebspatientinnen die niedrigste Schwangerschaftsrate unter den Krebsüberlebenden. Bei Ihnen ergibt sich eine um insgesamt 67% geringere Wahrscheinlichkeit, nach der Krebsbehandlung ein Kind zu bekommen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (21). Es zeigte sich jedoch auch, dass Brustkrebspatientinnen, die nach Diagnose und Behandlung schwanger wurden, ein um 41 % geringeres Sterberisiko hatten als Frauen, die nicht schwanger wurden (22). Zu den Hauptsorgen jüngerer Patientinnen im fortpflanzungsfähigen Alter nach einer Krebstherapie zählen auch mögliche Komplikationen für ihren Nachwuchs. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass sich die Ergebnisse von Neugeborenen sowohl bei männlichen wie auch bei weiblichen Überlebenden nach einer Krebsdiagnose nicht von den Ergebnissen der gesunden Bevölkerung unterscheiden (23, 24). Allerdings ist bei Patientinnen, die nach der Brustkrebsdiagnose schwanger wurden, eine hohe Rate von Schwangerschaftsabbrüchen zu beobachten (25). Ebenso konnte eine höhere Inzidenz von Geburtskomplikationen (z.B. Kaiserschnitt, Frühgeburt, Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht) bei Patientinnen nach einer Krebstherapie im Vergleich zu Kontrollen beobachtet werden. Bei Frauen, die sich einer Beckenbestrahlung unterziehen mussten, kann es zu Gebärmutter Schäden mit einem erhöhten Risiko für Fehlgeburten, Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht kommen (26, 27). Krebsbehandlungen (Operation, Strahlentherapie, zytotoxische Chemotherapie und endokrine Therapie) können die männliche und weibliche Fertilität vorübergehend oder dauerhaft beeinträchtigen (8). Eine Operation kann einen direkten Einfluss auf die Fertilität haben und anatomische oder vaskuläre Probleme verursachen (z.B. retrograde Ejakulation oder beeinträchtigte Ejakulation, Veränderungen der Anatomie von Gebärmutter, Gebärmutterhals oder Vagina). Chemotherapie und Strahlentherapie haben eine direkte gonadotoxische Wirkung, indem sie bei der Frau die Ovarialfollikel und damit den ovariellen Reservepool zerstören und beim Mann die Anzahl, Beweglichkeit, Morphologie und DNA-Integrität der Spermien beeinträchtigen (28, 29). So ist die onkologische Beratung bezüglich Fruchtbarkeit stets von Frau zu Frau zu individualisieren und diese persönlich auf ihren Fall spezifisch zu beraten. Dabei ist auch zwischen dem absoluten Nutzen der vorgeschlagenen Krebstherapie und dem Risiko einer



dauerhaften Unfruchtbarkeit abzuwägen (30). Die Wahrnehmung des Risikos für eine Kinderlosigkeit ist immer individuell und auch der eigene Wunsch der Frau ist zu berücksichtigen. Auch ist zu beachten, dass bei Behandlungen mit einer eigentlich nur geringen Gonadotoxizität (z.B. Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin bei Hodgkin-Lymphompatientinnen) die ovarielle Reserve je nach individueller Ausgangslage (weibliches Alter, Ovarielle Reserve) trotzdem reduziert und die Fertilität beeinträchtigt werden kann (31).

Möglichkeiten fertilitätsershaltender Massnahmen bei Frauen

In der 20. Woche der Embryogenese erreichen Frauen mit etwa sechs bis sieben Millionen potenziellen Eizellen, dem sogenannten Primordialfollikelpool, die maximale Anzahl von Keimzellen in ihren Genitalien. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem stetigen atretischen Untergang von Eizellen, sodass bei Geburt noch gut eine Million und bei Eintritt der Pubertät noch ca. 400.000 Eizellen vorhanden sind. Diese Zahl an Eizellen, die sogenannte ovarielle Reserve, nimmt in der fruchtbaren Lebensphase der Frau weiter stetig ab und erreicht zum Zeitpunkt der Menopause, d.h. nach insgesamt ungefähr 450 monatlichen Ovulationszyklen und dem atretischen Zugrundegehen der allermeisten Eizellen, einen Wert von 0 bis 1.000 Eizellen (32). Die Erhaltung der ovariellen Reserve mit ihrer Hormonproduktion bei einer prämenopausalen Frau ist aber auch notwendig, um die allgemeine Gesundheit der Frau zu erhalten. Sie spielt nicht nur bei der Entwicklung der Eizelle im Rahmen der Fruchtbarkeit eine wichtige Rolle, sondern auch durch die Hormonproduktion in anderen Hormonsystemen wie dem Herz-Kreislauf-System und dem Knochenstoffwechsel. Der Grad der Erschöpfung der ovariellen Reserve und damit der Verlust der hormonellen Funktion, unterscheidet sich zwischen Chemotherapie und Strahlentherapie. Die Auswirkung einer Chemotherapie variiert je nach weiblichem Alter (je jünger die Frau, desto geringer das Risiko einer Ovarialinsuffizienz), dem verwendeten Chemotherapeutikum, der Dauer sowie Anzahl der Behandlungszyklen. Eizellen sind sehr empfindlich gegenüber Strahlen. Eine Strahlenbelastung von 20–30Gy im Bereich des Beckens oder eine Ganzkörperbestrahlung von 15Gy führen bereits zum kompletten Verlust der Ovarialfunktion (33). Mittels einer fertilitätsershaltenden Massnahme soll versucht werden, Eizellen/Ovarialgewebe vor einer Chemotherapie/Radiotherapie extrakorporell zu erhalten und sie nicht der zytotoxischen Therapie auszusetzen.

Kryokonservierung von befruchteten Eizellen.

d.h. Embryonen

Die Kryokonservierung von Embryonen ist eine weit verbreitete und zuverlässige Methode. Frauen werden einer kontrollierten ovariellen Stimulation mit Gonadotropin-Injektionen unterzogen, um ein multifollikuläres Wachstum zu erreichen. Nach ca. 10 – 14 Tagen Stimulation erfolgt die Eizellentnahme mittels transvaginaler ultraschallgesteuerter Nadelaspiration und normalerweise unter Analgosedierung (10). Heutzutage werden die Eizellen im IVF-Labor grösstenteils unbefruchtet und denudiert vitrifiziert (Schock-Gefriermethode auf -196° in flüssigem Stickstoff). Eher selten und bei Wunsch des Paares kann bei stabiler Partnerschaft auf deren Wunsch auch eine Befruchtung (Fertilisierung wird nicht von der OKP übernommen) erfolgen, um die dann entstehenden Embryonen im Blastozystenstadium zu vitrifizieren (7, 32, 34). Eine hormonelle ovarielle Stimulation kann dabei zu jedem Zeitpunkt des weiblichen Zyklus erfolgen, sowohl in der frühen Follikelphase (32) als auch in der präovulatorischen oder lutealen Zyklusphase. Es gibt drei Hauptverfahren zur Kryokonservierung: langsames Einfrieren (slow freezing), ultraschnelles Einfrieren und Vitrifikation (7). Langsames Gefrieren beinhaltet eine schrittweise programmierte Temperaturabnahme, wobei ein Gefriergleichgewicht aufgrund des Austauschs der extra- und intrazellulären Flüssigkeiten erreicht wird, ohne bedeutende osmotische und zelluläre Deformationseffekte zu verursachen. Innerhalb der Eizelle können sich jedoch Eiskristalle bilden, die beim Auftau zur Lyse der Zelle führen können. Die Vitrifikation wandelt die Eizelle mit grossem Wassergehalt in feste glasähnliche Zellen um und vermeidet so die Bildung von Eiskristallen, sowohl intrazellulär als auch extrazellulär (7). Die Vitrifikation wird heutzutage als Standardmethode bevorzugt.

Kryokonservierung von unbefruchteten Eizellen

Als Alternative zur Kryokonservierung von Embryonen, ist diese Technik die heute bevorzugte Option für postpubertäre und jugendliche Frauen. Dank der Vitrifikation von unbefruchteten Eizellen können diese später ohne Lyse aufgetaut und mit dem zukünftigen Partner befruchtet werden. So kann sich die Frau ihre Fortpflanzungsautonomie für später bewahren. Eine solche ovarielle Stimulation ist jedoch nicht geeignet für Patienten, die eine sofortige Krebsbehandlung benötigen und somit die Zeit für die Stimulation fehlt, oder bei Frauen mit hormonsensitivem Krebsleiden, da hier ein fragliches Risiko durch die hormonelle Stimulation auf das Verhalten des Primärtumors bestehen könnte. Eizellen können als reife Eizellen oder auch als unreife Eizellen vitrifiziert werden. Unreife Eizellen sind eine mögliche Option für Frauen mit hormonsensitiven Krebserkrankungen, wo keine hormonelle Stimulation möglich ist. Dies ermöglicht eine sofortige Krebsbehandlung (7, 32) ohne Zeitverzögerung. Die Daten bezüglich der Schwangerschaftsraten mittels dieser unreifen Eizellen sind aber aufgrund fehlender Expertise und mangelhafter Technik sehr ernüchternd und die entsprechenden Schwangerschaftschancen sind sehr gering.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Die Methode der Kryokonservierung von Eierstockgewebe zur späteren Replantation ist mittlerweile von einem experimentellen Stadium zu einem Standardprozedere geworden. Nach der S2-Richtlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) ist sie mittlerweile sogar eine etablierte Methode zur temporären Wiederherstellung der Fertilität nach einer Krebstherapie bei Frauen (7). Diese Methode kann unabhängig vom Zyklus sowie auch schon vor der Menarche bei präpubertären Mäd-

chen durchgeführt werden. Eine relevante Verzögerung der Krebstherapie ist somit nicht nötig. Es ist jedoch zu bedenken, dass zur Entnahme des Ovarialgewebes eine Intubationsnarkose erforderlich ist und der Allgemeinzustand der Frau diese erlauben muss. Eine grosse Sorge bei diesem Verfahren ist die Möglichkeit einer potentiellen Replantation karzinogener Zellen oder eine mögliche nachfolgende bösartige Transformation des Eierstockgewebes (7, 35). Das Risiko ovarieller Metastasen ist für keine Tumorentität auszuschliessen. Ein diesbezüglich bekanntes erhöhtes Risiko besteht bei Leukämien, Neuroblastomen, Burkitt-Lymphomen und malignen Ovarialtumoren (7).

Transposition der Ovarien

Die Zahl der Fälle von Gebärmutterhalskrebs bei jungen Frauen nimmt zu. Dies zeigen diverse Studien aus verschiedenen Nationen. So stieg die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs z.B. bei Frauen im Alter von 20–24 Jahren in Neuseeland in den Jahren von 1985 bis 2013 signifikant an (36). In Korea stiegen die Inzidenz- und Mortalitätsraten von Gebärmutterhalskrebs bei jungen Frauen unter 30 Jahren von 1993 bis 2012 signifikant an (37). Laut Statistiken aus dem Jahr 2010 traten in China fast 15,7 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs bei Frauen unter 40 Jahren auf (38). Bei Frauen, bei denen ein lokal fortgeschrittener Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert wurde, beinhaltet die Standardbehandlung die gleichzeitige Strahlentherapie und Chemotherapie des Beckens. Die Bestrahlung des weiblichen Beckens kann in einem hohen Prozentsatz zu einem kompletten Versagen der Eierstockfunktion führen. Eine erloschene Ovarialfunktion kann nicht nur zu menopausalen Symptomen führen, sondern auch Osteoporose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Urogenitalatrophie verursachen (39). Die ovarielle Transposition hat sich als gute Empfehlung für den Erhalt der Ovarialfunktion bei Patientinnen mit malignen Erkrankungen des Beckens vor Radiotherapie erwiesen. Zu den chirurgischen Ansätzen gehören die intra- und retroperitoneale Transposition auf oder lateral des Psoas-Muskels, die perkutane Nadeltransposition der Eierstöcke und die Exteriorisation in das subkutane Fettgewebe. Hier ist zu erwähnen, dass Ovarien und Tuben am Uterusansatz abgesetzt werden müssen. Nach einer späteren Ovar-Reposition müssen dann entweder die Tuben refertilisiert werden, um eine spontane Konzeption wieder zu ermöglichen, oder aber es muss eine IVF/ICSI-Therapie durchgeführt werden. Mittlerweile hat sich die Methode der ovariellen Transposition als eine zuverlässige Methode herausgestellt (40, 41). Die Methodik der ovariellen Transposition ist beschränkt auf junge Patientinnen mit operablen zervikalen Tumoren im Frühstadium, die eine primäre oder adjuvante Strahlentherapie benötigen. Sie kann zusätzlich bei ovariellen Dysgerminomen, Vaginalkarzinomen, aber auch nicht-gynäkologischen Malignomen wie Ependymome, Morbus Hodgkin, Sarkomen und Rektumkarzinomen durchgeführt werden (42).

Weitere Fertilitätsprotektive Massnahmen

Ein weiterer Ansatz zur Erhaltung der Fertilität besteht darin, die ovarielle Aktivität während einer onkologischen Behandlung durch die Gabe von möglicherweise protektiven Medikamenten zu schützen. Dies kann durch die Anwendung von Gonadotropin-Releasing-Hormone Agonisten (GnRHa), die optimal mind. 7 Tage vor Beginn der Chemotherapie verabreicht werden, versucht werden. GnRH-Analoga führen nach initialer Hyperstimulation zu einer Downregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und hemmen die ovarielle Aktivität, indem sie die Gonadotropin-Spiegel unterdrücken. Der Nutzen der GnRH-Analoga wird seit Jahren kontrovers dis-

kutiert. In einer Cochrane-Analyse basierend auf der Auswertung von 4 randomisierten Studien aus den Jahren 1987 bis 2007 zeigten die Autoren, dass die Patientinnen von der Verwendung von GnRH-Analoga profitieren. Es konnten erhöhte Menstruations- (RR 1,90, 95%-KI 1,30–2,79) und Ovulationsraten (RR 2,70, 95%-KI 1,52–4,79) nach abgeschlossener Chemotherapie gezeigt werden. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2011 konnte ebenfalls einen protektiven Effekt durch GnRH-Analoga auf die ovarielle Funktion nachweisen. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 untersuchte insgesamt 1231 prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen. Die temporäre Suppression der Ovarialfunktion durch GnRH-Analoga war mit einem geringeren Risiko eines preterm ovarian failure (POF) assoziiert (OR 0,36, 95%-KI 0,23–0,57; $p < 0,001$). Bei der PROMISE-GIM6-Studie kommt es bei Mammakarzinompatientinnen zur Schlussfolgerung, dass von einem Schutz der Ovarialfunktion durch GnRH-Analoga bei gleichzeitig unveränderter Prognose ausgegangen werden kann. Zu einem anderen Resultat kamen die Autoren Elgindy und Mitarbeiter im Jahr 2015. Die Daten von 907 Patientinnen gingen in die Metaanalyse ein. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den zusätzlich mit GnRH-Analoga und den allein mittels Chemotherapie behandelten Patientinnen (68,4 vs. 59,9%). Die Patientinnen profitierten weder hinsichtlich des FSH-Spiegels ($p = 0,27$), des Anti-Müller-Hormons ($p = 0,40$), noch bez. der Antralfollikelzahl ($p = 0,17$) von der GnRH-Analoga-Gabe. Vor diesem Hintergrund der widersprüchlichen Aussagen bez. der Wirksamkeit von GnRH-Analoga sollte der Einsatz mit der Patientin kritisch und ausführlich diskutiert werden (43,44,45,46,47,48).

Allerdings kommt die AWMF (7) zu dem Ergebnis, dass GnRH alleine zur Fertilitätsprotektion derzeit nicht ausreichend zu sein scheinen.

Mögliche zukünftige Optionen (aktuell experimentell)

Kryokonserviertes Ovarialgewebe von präpubertären Mädchen enthält unreife Primordialfollikel, die später aktiviert werden müssen, um eine hormonelle Produktion und eine Eizellentwicklung bei der pubertären jungen Frau zu erreichen. Dies wird in vivo oder auch in vitro vor der Autotransplantation durch Aktivierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)/Phosphatase und Tensin-Homolog (PTEN)/Proteinkinase B (AKT) versucht (49). Die Möglichkeit eines artifiziellen Ovars für eine Transplantation wird ebenfalls zur Wiederherstellung der Fertilität in Erwägung gezogen. Beide Techniken befinden sich aber derzeit noch im tierexperimentellen Stadium (50). Ebenfalls in der Entwicklung sind Nanopartikel und fertilitätsprotektive Wirkstoffe. Das Ziel wäre, die Ovarialzellen während gonadotoxischer onkologischer Behandlungen zu schützen (28, 33, 51)

Fertilitätserhaltende Massnahmen beim Mann

Bei Männern, die sich einer gonadotoxischen Behandlung unterziehen, sind derzeit sowohl die Spermien- als auch Hodengewebe-Kryokonservierung verfügbar. Vor einer zytotoxischen Therapie ist die Kryokonservierung von ejakulierten Spermien die empfohlene Technik für erwachsene Männer und pubertierende Jungen, die Spermien im Ejakulat produzieren und zur Ejakulation befähigt sind. Für Männer, die eine Strahlentherapie erhalten, kann eine Gonadenabschirmung eine Option sein, wenn eine Spermienengewinnung nicht möglich ist. Bei der Spermienabgabe sind individuell ca. 1-3 Samenproben nach einer Abstinenzzeit von optimal 48 Stunden zwischen den Proben sinnvoll (7). Im Falle eines Ejakulationsversagens oder wenn keine Spermien im Ejakulat gefunden werden, können Spermien durch epididymale oder/und testikuläre Spermienextraktion, selten auch durch

Elektrostimulation, gewonnen werden (52,53). Präpubertäre Knaben durchlaufen noch keine Spermatogenese und haben daher keine reifen Spermien in ihren Hoden. Daher ist hier die Kryokonservierung von Spermien nicht möglich. Die einzige Möglichkeit ist die Kryokonservierung von noch unreifem Hodengewebe, das spermatogene Stammzellen enthält. Analog zur Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei präpubertären Mädchen kann das Hodengewebe durch eine Hodenbiopsie gewonnen und in Form von Spermatogonien oder in Form von Hodengewebe, beides momentan noch rein experimentell, unter Verwendung von Slow-Freeze- oder Ultra-Rapid-Techniken, kryokonserviert werden (54).

Schlussfolgerungen

Die onkologische Gesundheitsversorgung ist heute weit davon entfernt, nur den Krebs zu heilen. Die Hoffnung auf zukünftige Fruchtbarkeit nach einer onkologischen Behandlung erhöht die Lebensqualität der Patienten erheblich und hilft ihnen, die Krebserkrankung emotional besser zu bewältigen. Der Erhalt der Fertilität ist heute sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen onkologischen Patienten möglich und sollte in die onkologische Betreuung integriert werden. Es gibt verschiedene Techniken zum Fertilitätserhalt, wobei die am besten geeignete für den jeweiligen Patienten gewählt werden soll, je nachdem ob dieser weiblich oder männlich und präpubertär oder postpubertär ist. Die Spermienasservierung gilt heute als erste Option zum Erhalt der Fertilität beim Mann. Die Vitrifikation der Eizellen gilt derzeit als Erstlinienoption für postpubertäre Frauen, wenn die entsprechende Zeit zur ovariellen Stimulation trotz Grunderkrankungen vorhanden ist. Sollte aus zeitlichen Gründen diese Stimulation nicht möglich sein, gilt die Kryokonservierung von Ovargewebe als heute etablierte Therapie der Wahl. Die Kryokonservierung von Embryonen gerät beim Erhalt der Fertilität in einen ethischen Konflikt, da das Ziel der autonomen Fertilitätserhalt der Frau sein soll. So werden heute nur noch selten Embryonen des Paares als Fertilitätserhalt für die Frau vitrifiziert. Zudem bestätigt der wachsende Erfolg der Vitrifikationstechnik bez. Sicherheit und Effizienz, dass die Vitrifikation von unbefruchteten Eizellen bevorzugt werden sollte. Der Vorteil der Kryokonservierung von Ovarialgewebe wiederum ist, dass so eine spätere spontane intrakorporelle Fertilisierung möglich gemacht wird, welche gemäss aktueller Datenlage eine selbige kumulative Schwangerschaftsrate von 30 – 35% pro Gewebettransfer (55) erbringt wie diejenige mit Verwendung vitrifizierter Eizellen. Vitrifizierte Eizellen wiederum können später nur mittels einer künstlichen Befruchtung verwendet werden.

Abkürzungen: ASCO American Society of Clinical Oncology, AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, ESMO European Society for Medical Oncology, IVF In-vitro-Fertilisation, GnRH Gonadotropin-Releasing-Hormon

Dr. med. Nina Köhler¹
 Dr. med. Vera Hungerbühler²
 Dr. med. univ. Natalia Jozsa³

^{1,2} Fiore Praxis AG
 Brauerstrasse 95, 9016 St. Gallen
³ Frauenklinik, Kantonsspital St. Gallen
 Rorschacher Str. 95/Haus 06, 9007 St. Gallen



Interessenskonflikt: Die Autorinnen haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

Literatur: am Online-Beitrag unter www.medinfo-verlag.ch

Copyright bei Aertzeverlag medinfo AG

LONG-TERM OVERALL SURVIVAL BENEFIT

IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA³

BAVENCIO[®] + BSC demonstrated superior overall survival vs BSC alone in patients whose disease had not progressed with platinum-containing chemotherapy.^{3,4}

23.8 MONTHS vs **15.0 MONTHS³**

mOS
BAVENCIO[®] + BSC

mOS
BSC alone

Hazard ratio: 0.76 (95% CI: 0.631, 0.915); 2-sided P=0.0036

BSC = best supportive care; CI = confidence interval; mOS = median overall survival; PD-L1 = Programmed death ligand 1

BAVENCIO[®] (20 mg/ml) avelumab, fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody. **I:** For the treatment of patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). As monotherapy for the first-line maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) whose disease has not progressed with first-line platinum based induction chemotherapy. **PO:** 10 mg/kg body weight once every 2 weeks, administered intravenously over 60 minutes until disease progression or unacceptable toxicity. Premedication with an antihistamine and with paracetamol at least prior to the first 4 infusions. Handling instructions and guidelines for withholding or discontinuation of the therapy are to be strictly adhered to. **CI:** Hypersensitivity to avelumab or to any of the excipients. **W:** Immune-related adverse reactions including haemophagocytic lymphohistiocytosis, immune-related pneumonitis, immune-related hepatitis, immune-related colitis, immune-related pancreatitis, immune related myocarditis, immune-related endocrinopathies (hypothyroidism or hyperthyroidism, adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus), immune-related nephritis. Infusion-related reactions which might be severe. Adverse events in transplant recipients, embryofoetal toxicity. **IA:** None known. **Most common UE:** Immune-related adverse reactions and infusion-related reactions. Headache, dizziness, neuropathy peripheral, hypertension, hypotension, dry mouth, increased liver values, fatigue, pyrexia,

NOW REIMBURSED FOR UC⁵

asthenia, chills, influenza like illness, nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, decreased appetite, weight decreased, hyponatraemia, abdominal pain, urinary tract infection, dyspnoea, cough, pneumonitis, dysphonia, rash, pruritus, dry skin, anaemia, lymphopenia, thrombocytopenia, hypothyroidism, hyperthyroidism, back pain, arthralgia, myalgia, creatinine, amylase or lipase increased, peripheral oedema. **P:** 1 + 4 vials of 10 ml (200 mg avelumab). [A] For further information, see www.swissmedicinfo.ch. AUG21

References

1. Current product information. BAVENCIO[®] (avelumab), www.swissmedicinfo.ch.
2. Swissmedic approved human medicines. Available at: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html. Accessed February 2022.
3. Powles T, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. Presented at ASCO GU February 2022.
4. Powles T, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2020;383(13):1218-1230.
5. Limitatio according to www.spezialitätenliste.ch, Accessed June 2022. References are available on request.

Ausgewählte Studien zu soliden Tumoren

vorgestellt und kommentiert von Prof. Dr. med. Beat Thürlimann, Brustzentrum, St. Gallen
beat.thuerlimann@kssg.ch



Prof. Dr. med.
Beat Thürlimann

Absetzen der adjuvanten endokrinen Therapie und Auswirkungen auf Lebensqualität und Funktionszustand bei älteren Patientinnen mit Brustkrebs

Quelle: Lemij A A et al. Discontinuation of adjuvant endocrine therapy and impact on quality of life and functional status in older patients with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2022 June, volume 193 : 567–577

Nebenwirkungen sind der Hauptgrund für das Absetzen der adjuvanten endokrinen Therapie bei älteren Erwachsenen. Ziel dieser Studie war es, geriatrische Prädiktoren für das Absetzen der adjuvanten endokrinen Therapie innerhalb der ersten 2 Jahre nach Beginn der Behandlung zu untersuchen und den Zusammenhang zwischen vorzeitigem Absetzen und funktionellem Status und Lebensqualität (QoL) zu untersuchen.

Methodik

Patienten im Alter von ≥ 70 Jahren mit Brustkrebs im Stadium I-III, die eine adjuvante endokrine Therapie erhielten, wurden eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war das Absetzen der endokrinen Therapie innerhalb von 2 Jahren. Risikofaktoren für ein Absetzen wurden mit univariaten logistischen Regressionsmodellen bewertet. Lineare gemischte Modelle wurden verwendet, um den QoL- und Funktionsstatus im Laufe der Zeit zu bewerten.

Resultate

Insgesamt wurden 258 Patienten eingeschlossen, von denen 36% die Therapie innerhalb von 2 Jahren nach Beginn der Behandlung abbrachen. Es wurden keine geriatrischen prädiktiven Faktoren für das Absetzen der Behandlung gefunden. Das Tumorstadium war umgekehrt mit einem frühen Absetzen verbunden. Patienten, die abbrachen, hatten eine schlechtere Brustkrebs-spezifische QoL ($b = -4,37$; 95% CI $-7,96$ bis $-0,78$; $p = 0,017$) über die ersten 2 Jahre, insbesondere auf der Subskala der Zukunftsperspektive ($b = -11,10$; 95% CI $-18,80$ bis $-3,40$; $p = 0,005$), die sich nach dem Absetzen nicht erholte. Das Absetzen der Behandlung war nicht mit einer funktionellen Verbesserung verbunden.

Schlussfolgerung

Ein grosser Teil der älteren Patienten bricht die adjuvante endokrine Behandlung innerhalb von 2 Jahren nach Beginn der Behandlung ab, aber geriatrische Merkmale sind nicht prädiktiv für ein frühes Absetzen der Behandlung. Das Absetzen der adjuvanten endokrinen Therapie wirkte sich nicht positiv auf die QoL und den funktionellen Status aus, was bedeutet, dass die beobachtete, schlechtere QoL in dieser Gruppe wahrscheinlich nicht durch Nebenwirkungen der endokrinen Therapie verursacht wird.

Kommentar

Ungünstige Lebensaussichten, tumor- oder anderweitig bedingt, sind offenbar Hauptgründe für die fehlende Motivation die adjuvante Therapie einzunehmen. Gut nachvollziehbar, aber vielleicht doch etwas überraschend. Die Resultate erinnern an nicht seltene Begegnungen in der Sprechstunde. Gerade wenn die Symptome nicht medikamenten-spezifisch sind, sehen wir oft keine Besserung mit Absetzen der endokrinen Therapie. «Assumptions, beliefs and illness perceptions (i.e. views, ideas, cognitions and emotions a patient has about the disease) and other factors play an important role». Diese Faktoren werden gegenwärtig in der ADHERE-Studie untersucht.

Ausserdem müssen wir aber in Betracht ziehen, dass viele Patientinnen über 70 quo ad vitam nicht oder nur wenig von einer adjuvanten endokrinen Therapie profitieren. Medikamente können nur wirken, wenn sie bei der Patientin ankommen.

CDK4/6-Inhibitoren versus PI3K/AKT/mTOR-Inhibitoren bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem metastasierendem Brustkrebs

Quelle: Xu H et al. CDK4/6 inhibitors versus PI3K/AKT/mTOR inhibitors in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: An updated systematic review and network meta-analysis of 28 randomized controlled trials. *Front. Oncol.* 2022;12:956464. doi: 10.3389/fonc.2022.956464

Aktualisierte Evidenz war erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6)-Inhibitoren und Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) / Proteinkinase B (AKT) / Säugetier-Ziel von Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren für Patienten mit Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem metastasierendem Brustkrebs zu vergleichen. Ein aktualisierter systematischer Review und Netzwerk-Meta-Analyse von 28 randomisierten kontrollierten Studien füllt diese Lücke.

Methodik

Eine systematische Überprüfung und Netzwerk-Metaanalyse wurde unter Verwendung von Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) durchgeführt, die Interventionen von CDK4/6-Inhibitoren oder PI3K/AKT/mTOR-Inhibitoren enthielten. Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TRAEs) waren primäre Endpunkte von Interesse. Gepoolte Hazard Ratios

(HRs) und Odds Ratios (ORs) mit 95% glaubwürdigen Intervallen (CrIs) wurden verwendet, um die Überlebensergebnisse bzw. Sicherheitsprofile zu bewerten.

Resultate

Insgesamt wurden 28 RCTs mit 12'129 Teilnehmern aufgenommen. Die gepoolte Analyse zeigte, dass CDK4/6-Inhibitoren das PFS signifikant verlängerten als PI3K/AKT/mTOR-Inhibitoren (HR, 0,81; 95% CrI, 0,69–0,94), während keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf OS festgestellt wurden. Nach dem Ausgleich der Behandlungslinien und metastasierten Stellen trat die Überlegenheit der CDK4/6-Inhibitoren nur in den viszeralen und nicht-viszeralen Untergruppen auf. Unter den CDK4/6-Inhibitoren war Abema-

ciclib bei Neutropenie ≥ 3 -Grad signifikant besser als andere (OR, 0,04; 95% CrI, 0,01-0,15). Die Inzidenz von Stomatitis und Verdauungsstörungen war bei verschiedenen Arten von PI3K / AKT / mTOR-Inhibitoren unterschiedlich. In Bezug auf TRAEs von Hepatotoxizität, Durchfall und Hyperglykämie traten Diskrepanzen zwischen verschiedenen Interventionen auf.

Schlussfolgerung

CDK4/6-Inhibitoren zeigten eine bessere Wirksamkeit bei PFS, aber die Vorteile verschwanden unter Berücksichtigung der Behandlungslinie. Spezifische und abweichende Sicherheitsprofile wurden in zwei Kategorien von Wirkstoffen gefunden.

UNICANCER AcSé NIVOLUMAB-Studie

Quelle: Véron M et al. Safety and efficacy of nivolumab, an anti-PD1 immunotherapy, in patients with advanced basal cell carcinoma, after failure or intolerance to sonic hedgehog inhibitors : UNICANCER AcSé Nivolumab trial. Eur J Cancer 2022 ;177 :103-111

Das Basalzellkarzinom (BCC) ist die häufigste Malignität beim Menschen. In den meisten Fällen hat BCC eine langsame Progression und kann definitiv durch Operation oder Strahlentherapie geheilt werden. In seltenen Fällen kann es jedoch lokal fortgeschritten oder, noch seltener, metastasierend werden. Die alternativen empfohlenen Behandlungen sind Sonic Hedgehog Signalweg-Inhibitoren; Die Besserung ist jedoch oft nur von kurzer Dauer.

Die Studie «UNICANCER AcSé Nivolumab» untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab, einer Anti-PD1-Immuntherapie, bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom nach Versagen oder Unverträglichkeit gegenüber Sonic-Hedgehog-Inhibitoren.

In dieser Phase-2-Korbstudie (NCT03012581) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in einer Kohorte von 32 Patienten mit fortgeschrittenem BCC untersucht, nach Therapieversagen von Sonic Hedgehog-Inhibitoren, darunter 29 laBCC (91%) und 3 mBCC (9%).

Resultate

Die Studienpopulation bestand aus Patienten mit schlechter Prognose, die zuvor mehrere Behandlungslinien erhalten hatten: Alle Patienten erhielten zuvor Sonic Hedgehog-Inhibitoren, 53%

der Patienten hatten bereits eine Chemotherapie und 75% eine Strahlentherapie. Nach 12 Wochen hatten 3,1% ein vollständiges Ansprechen, 18,8% ein partielles Ansprechen und 43,8% stabile Erkrankungen. Die beste Ansprechrate auf Nivolumab erreichte 12,5% des vollständigen Ansprechens (vier Patienten), 18,8% des partiellen Ansprechens (drei Patienten) und 43,8% der stabilen Erkrankungen (14 Patienten). Die Nebenwirkungen (AE) waren meist Grad 2 oder 3 und unterschieden sich geringfügig von den unerwünschten Ereignissen, die bei der Behandlung von metastasierendem Melanom beobachtet wurden (höhere Diabetesrate, keine Schilddrüsenfunktionsstörung).

Schlussfolgerung

Nivolumab ist eine relevante Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem schubförmigem/refraktärem BCC.

Kommentar

Nicht-Melanom-Hautkrebs ist endlich erwacht aus dem systemtherapeutischen Dornröschenschlaf.

Diese Resultate samt Komplettremissionen sind ermutigend: There is more to come!



Prof. Dr. med.
Jakob Passweg

HLH MAS (Makrophagenaktivierung, Hämophagozytose mit gemeinsamen Immunaktivierungswegen)

De Matteis A, Colucci M, Rossi MN, et al. Expansion of CD4dimCD81 T cells characterizes macrophage activation syndrome and other secondary HLH. Blood. 2022;140(3):262-273.

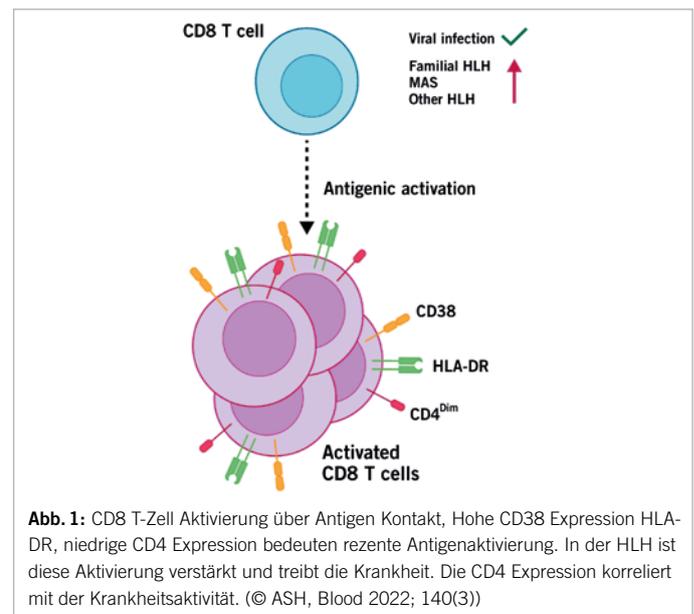
Das Hämophagozytose Syndrom (Hämophagozytische Lymphohistiozytose, HLH) oder Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine seltene Erkrankung, welche im Kindesalter als angeborene Störung des Immunsystems (primäre HLH) oder im Erwachsenenalter als Tumor-Autoimmunität oder Infekt-assoziierte Manifestation auftritt (sekundäres HLH oder MAS). Das Syndrom ist hoch aggressiv und präsentiert sich mit Fieber, Adenopathien, Organomegalien, Organversagen, Panzytopenie und weitere mehr. Diagnosekriterien sind komplex und umfassen unter anderem Zytopenien, den Nachweis von Hämophagozytose im Knochenmark, massive Hyperferritinämie, Dysfunktion von natürlichen Killerzellen, hohe Triglyzeride, hoher löslicher Interleukin-2-Rezeptor.

Die angeborenen Formen der HLH sind in sich wieder vielfältig und umfassen mehrheitlich Veränderungen in den Genen der Immunregulation.

In diesem Artikel beschreiben De Matteis et al. die Expansion von kürzlich aktivierten CD8-positiven T-Zellen mit grosser Ähnlichkeit zwischen der familiären primären HLH und der sekundären HLH. Sie verglichen Patienten mit MAS, mehrheitlich Kinder mit juveniler inflammatorischer Arthritis mit primärer HLH.

Die Autoren beschreiben eine Population von CD8+ T-Zellen mit HLA-DR+ CD4 dim, CD38 bright, als Mass für die Stärke der Makrophagenaktivierung. Diese Befunde zeigen ein gemeinsames Immun-Profil bei der primären familiären HLH und bei Formen der sekundären HLH. Die Befunde werden dadurch erhärtet, dass HLH, primär oder sekundär, eine Störung einer schädigenden akuten CD8 Zellaktivierung darstellt (Abb. 1).

CD8+ T-Zellen, welche HLA-DR und CD38 exprimieren, sind typisch für kürzlich aktivierte Antigen spezifische T-Zellen. Die Bestimmung dieser Zellpopulation ist nicht spezifisch für HLH, kann aber helfen die Differentialdiagnose einzuengen und z.B. gegenüber Septikämien abzugrenzen. Die doppelpositiven CD8 bright CD4 dim Zellen gelten als Marker für T-Zell-Aktivierung und sind interessant als Marker des Schweregrades der Krankheit. Durchflusszytometrisch ist das relativ einfach zu detektieren.



HIT: sind die Alphabet Blutgruppen doch für etwas verantwortlich?

Karnes J, Rollin J, Giles JB, et al. ABO O blood group as a risk factor for platelet reactivity in heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2022;140(3):274-284.

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) ist eine bedrohliche medikamentös induzierte Thrombozytopenie, welche über den Thrombozyten-Verbrauch via Plättchen-Aktivierung abläuft und zu katastrophalen thromboembolischen Komplikationen führen kann. Die Interaktion zwischen Heparinen und plättchengebundenen Anti-Plättchenfaktor-4 Antikörpern gilt als ursächlich für diese Komplikation. Die Identifikation von Patienten, bei welchen diese häufig eingesetzten Medikamente eine HIT auslöst, ist schwierig, ausser eine durchgemachte HIT zeigte sich bereits während einer früheren Hospitalisation.

Die Diagnose erfolgt über die Anti-PF4 Antikörper (wobei nicht alle Patienten mit Anti-PF4 eine HIT entwickeln) sowie den 4T-Score. Weiter diagnostisch unterstützend sind Plättchenaktivierungsuntersuchungen unter Einfluss von Heparin (HIPA, heparin induced platelet activation).

Die Studie präsentiert Daten zu Genome-wide association studies (GWAS) mit an die 106 Markern, welche zeigen, dass Anti-PF4 Antikörper bei Patienten mit der Blutgruppe 0 mit einer HIT assoziiert sind. Es wurden Patienten in 3 Gruppen untersucht: Patienten positiv für Anti-PF4 Antikörper und positiv für funkti-

onelle Assays (n 1269), Anti-PF4 positive Patienten mit negativem funktionellem Assay (n 1131), und negative Kontrollen (n 1766). Eine unabhängige Kohorte auch mit HIT diagnostizierten Patienten wurde mitgeführt. Alle 47 identifizierten Polymorphismen, welche mit positiven funktionellen Assays assoziierten, gehörten zum ABO Locus auf Chromosom 9.

Die rs8176719 C Insertionsvariante in den ABO-Genen war signifikant mit funktionellem HIT Assay assoziiert. Diese Insertionsvariante kodiert für alle Nicht-0-Blutgruppen und führt zu einem protektiven Effekt.

Dies suggeriert, dass die rs8176719 C Deletion und die Blutgruppe 0 HIT-Risikofaktoren sind. Diese Assoziation ist stärker im Vergleich Assay positiv vs Assay negativ Antikörper positive als im Vergleich zu den negativen Kontrollen.

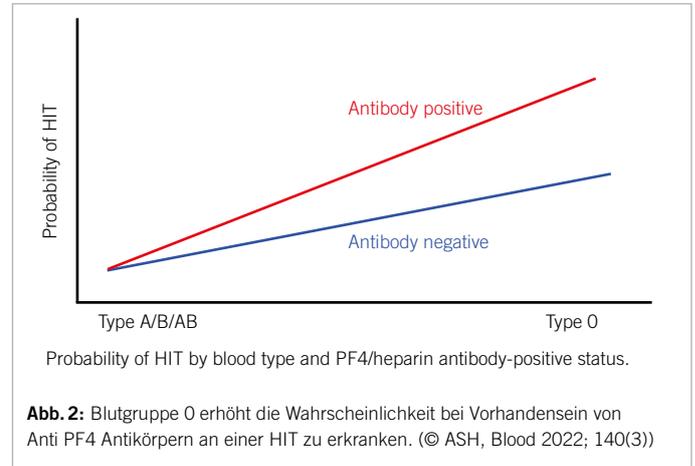
Bei Patienten mit PF4-Antikörpern ist die rs8176719 C Deletion, welche für die Blutgruppe 0 verantwortlich ist ein Risikofaktor für Thrombozyten Reagibilität, d.h. für positiven funktionellen Test und für klinisch manifeste HIT.

Die Autoren schliessen, dass es eine Interaktion gibt zwischen Blutgruppe 0 und PF4-Antikörpern, welche dazu führt, dass der funktionelle HIT-Test positiv wird (Abb. 2).

Es ist unklar, ob diese Abhängigkeit direkt auf die Blutgruppe 0 zurückzuführen ist oder aber auf weitere Faktoren, welche mit der

Blutgruppe 0 assoziiert sind, wie p-Selectin, ein Marker der Thrombozytenaktivierung, von Willebrand Faktor (vWF), Faktor VIII (für den der vWF das Trägerprotein ist) und mit dem IgG Rezeptor FcγRIIa.

Es ist faszinierend, dass dieser Zusammenhang zwischen Blutgruppen und einer nicht allzu seltenen medikamentösen Komplikation über Genome-wide association studies entdeckt wird.



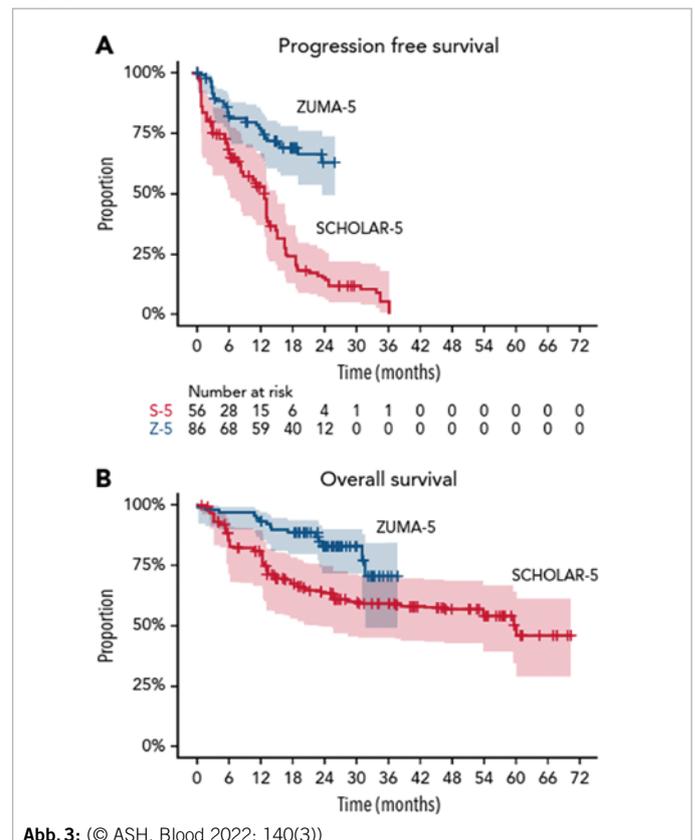
CAR-T Zellen für das folliculäre Lymphom

Ghione P, Palomba ML, Patel AR, et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. Blood. 2022;140(8):851-860.

In der ZUMA-5 Studie wurde das autologe CD19 spezifische CAR-T Produkt (axi-cel) bei Patienten mit rezidiertem refraktärem folliculärem Lymphom untersucht. Da dies eine Phase-II-Studie ohne Kontrollgruppe war, wurde in dieser hier vorliegenden Arbeit die ZUMA-5 Kohorte mit einer vergleichbaren Kohorte (SCHOLAR-5) verglichen, die nicht mit CAR-T behandelt worden war. Diese Patienten bekamen eine Drittlinientherapie oder waren weiter fortgeschritten. Die beiden Kohorten wurden über ein Propensity Score Matching für bekannte Risikofaktoren vergleichbar gemacht. 85 Patienten aus Scholar5 wurden mit 86 Patienten aus Zuma-5 verglichen. Das mediane Überleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) (Abb.3) war 60 und 13 Monate für Scholar5 und nach 18 Monaten nicht erreicht für beide Outcomes für Patienten in ZUMA-5. Die Hazard Ratio for OS und PFS war 0.42 (95% CI, 0.21-0.83) und 0.30 (95% CI, 0.18-0.49). Die Ansprechrate und komplette Remissionsrate war 50% und 30% in SCHOLAR5 und 94% und 79% in ZUMA-5. Zu den Nebenwirkungen der CAR-T Therapie gehörte ein Zytokinreisetzungssyndrom bei 78% der Patienten, das in 6% einen Grad III oder höher betraf. Grad III/IV neurologische Komplikationen wurden in 15% der Patienten beobachtet. Im Vergleich zu bisherigen Therapien bringt die CAR-T Behandlung eine Verbesserung in mehreren wichtigen Endpunkten der Lymphombehandlung bei folliculären Lymphomen im rezidierten/refraktären Zustand.

Bei offenbar eindrücklichen Unterschieden zwischen den CAR-T Patienten und den Scholar5 Patienten muss die Frage gestellt werden, ob die beiden Gruppen vergleichbar sind. Zahlreiche neue Therapien sind verfügbar, einschliesslich Kombinationschemotherapien, Imide, monoklonale und bispezifische Antikörper und weitere mehr. Ein Vergleich wie oben zitiert, ist stark abhängig von

der Qualität des Propensity Score Matchings, d.h. der Simulation einer randomisierten Studie durch die Angleichung der Risikofaktoren in beiden Armen. Die Schwäche dieser Technik ist natürlich, dass nur für bekannte Risikofaktoren, nicht aber für unbekannte angeglichen werden kann.





imbruvica®
(ibrutinib)

IMBRUVICA®
bietet einen Über-
lebensvorteil mit
Beobachtungsdaten
von bis zu
10 Jahren²⁻⁵

ZEIT FÜR NEUE HORIZONTE

Flexible Dosierung
mit nur 1 Tablette
täglich¹

Referenzen*

1. IMBRUVICA® Fachinformation unter [swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) (Stand August 2022)
2. Barr P et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances* 2022 June 14; 6(11), 3440-3450.
3. Shanafelt TD et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood* 2022; 140(2), 112-120.
4. Dreyling M. et al. Long-term outcomes with ibrutinib treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of 3 clinical trials with nearly 10 years of follow-up. *Hemasphere*. 2022 Apr 13;6(5):e712
5. Buske C. et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iINNOVATE Study. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 1;40(1):52-62 5.

* Referenzen können bei Janssen-Cilag AG angefordert werden.

Gekürzte Fachinformation Imbruvica® (Stand Dezember 2021)

Imbruvica® Ibrutinib 140 mg Kapseln. IMBRUVICA 140/ 280/ 420/ 560 mg Filmtabletten. I: Erwachsene mit Mantelzelllymphom (MCL), charakterisiert durch Translokation t(11;14) u./od. Expression von Cyclin D1, in denen kein partielles Ansprechen erreicht wurde mit vorheriger Therapie od. die eine Progression nach der vorherigen Therapie gezeigt haben. Erwachsene mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die nicht vorbehandelt sind u. für die eine Fludarabin-basierte Immunchemotherapie in voller Dosis nicht in Frage kommt, od. die mind. eine vorangehende Therapie erhalten haben, od. die eine 17p-Deletion od. eine TP53-Mutation aufweisen. Erwachsene ≤ 70 Jahre mit nicht vorbehandelter CLL ohne 17p-deletion und ohne TP53 Mutation in Kombination mit Rituximab. Erwachsene mit Morbus Waldenström (MW), die mind. eine vorangehende Therapie erhalten haben od. zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, welche für eine Chemo-Immuntherapie nicht in Frage kommen. Erwachsene mit symptomatischem MW in Kombination mit Rituximab ab der ersten Linie D: 1x tgl., oral. MCL: 560 mg, CLL und MW: 420 mg. KI: Überempfindlichkeit auf Wirkstoff od. einen der Hilfsstoffe. WH: Blutungsbedingte Ereignisse; Leukostase; Tumorlysesyndrom; Milzruptur; Infektionen; Zytopenien; interstitielle Lungenkrankheit; Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz; Zerebrovaskuläre Vorfälle, Nicht-melanomatöser Hautkrebs; Virus-Reaktivierung; arterielle Hypertonie; Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) Keine Anwendung in Schwangerschaft. Weitere WHs. www.swissmedicinfo.ch. Hilfsstoffe: Lactose; Natrium. UAW: *Sehr häufig*: Neutropenie, Thrombozytopenie, Diarrhöe, Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit, Obstipation, periphere Ödeme, Fieber, Infektion d. oberen Atemwege, Pneumonie, muskuloskeletale Schmerzen, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Kopfschmerz, Blutung, Bluterguss, Bluthochdruck, Hautausschlag, Infektion d. Haut, erhöhtes Blutkreatinin, Hyperurikämie, Lymphozytose, Schwindel. *Häufig*: Nicht-melanomatöser Hautkrebs, Basalzellenkarzinom, Plattenepithelkarzinom, febrile Neutropenie, Leukozytose, Nasenbluten, Sinusitis, Petechien, Hypokaliämie, periphere Neuropathie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Herzinsuffizienz, Sepsis, Harnwegsinfektion, Interstitielle Lungenkrankheit, Onychoklasie, Urtikaria, Erythem, Verschwommensehen. Weitere UAW s. Kompendium. IA: u.a. CYP3A-Inhibitoren u. -Induktoren; Grapefruitsaft. **Packungen:** Ibrutinib 140 mg Kapseln à 90, 120 (zurzeit nicht im Handel). IMBRUVICA 140/ 280/ 420/ 560 mg Filmtabletten à 28. **Kassenzulässig:** L. **Abgabekat.:** A. **Ausführliche Informationen:** www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (FKI_CH_CP_220547)



pharmacyclics®
An AbbVie Company

THE POWER OF PURPOSE®

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

SAKK AKTUELLE STUDIEN

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) stellt in dieser Ausgabe eine Studie vor. Die SAKK ist eine Non-Profit-Organisation, die klinische Studien in der Onkologie durchführt. Bei Interesse für die hier vorgestellte Studie oder falls Sie eine Patientin oder einen Patienten zuweisen möchten, kontaktieren Sie bitte den Studienverantwortlichen (Coordinating Investigator) oder den Studienkoordinator (Clinical Project Manager).



Prof. Dr. med.
Miklos Pless
SAKK Präsident
miklos.pless@ksw.ch

[+](#) Weitere Informationen zur SAKK
www.sakk.ch

SAKK 66/17

Thermale Laserablation und intratumorale Injektion von IP-001 bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren

Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hat in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht. Die Therapieoptionen sind aber begrenzt, wenn die Erkrankung trotz medikamentöser Immuntherapie fortschreitet. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom sind die Therapieoptionen nach wie vor auf eine Chemotherapie begrenzt. Es besteht also ein «unmet need» für diese beiden Patientengruppen.

In der Studie SAKK 66/17 wird ein Therapieverfahren geprüft, das einen therapeutischen Benefit verspricht, wenn Immun- und Chemotherapie nicht mehr wirken: die thermale Ablation eines Tumorknotens mit anschliessender intratumoraler Injektion der Substanz IP-001. Dieses Verfahren soll «kalte» zu «heissen» Tumoren

umwandeln, also eine lokale Immunantwort anregen, so dass der behandelte Tumor schrumpft. Zudem besteht die Hoffnung, dass eine systemische Immunreaktion erfolgt, die sich auch gegen Krebszellen fernab vom behandelten Tumorknoten richtet. IP-001 ist ein Immunstimulans, das momentan weder als Monotherapie noch in Kombination mit thermaler Ablation zugelassen ist.

Ablauf des Verfahrens

Die thermale Ablation wird an einem gut zugänglichen Tumor durchgeführt (Primärtumor oder Metastase), der bildgestützt überwacht werden kann, z.B. mittels Ultraschall. Zunächst wird eine Lasersonde in das Tumorgewebe eingebracht und eine Temperatursonde am peripheren Rand des Tumors platziert, anschliessend wird das Tumorgewebe während maximal 30 Minuten so erhitzt, dass am peripheren Rand des Tumors eine Temperatur von 46°C erreicht und der Tumor zerstört wird. Bei der Zerstörung der Tumorzellen werden Antigene frei, welche die Immunantwort aktivieren. Spätestens 30 Minuten nach der thermalen Ablation wird IP-001 in die behandelte Region injiziert, um die antitumorale Immunreaktion weiter anzuregen.

Die Therapie erfolgt ambulant alle vier Wochen, maximal sechs Mal. In bisherigen Studien erlebten 73% der Patienten, die mit thermaler Ablation behandelt wurden, an der behandelten Stelle milde bis mässige Nebenwirkungen wie Rötung, Schwellung, Brennen, lokale Schmerzen oder Blasenbildung.

Im Fokus: Sicherheit und Wirksamkeit

Die Studie ist in zwei Phasen gegliedert:

- Im ersten Teil (Phase Ib, abgeschlossen) wird die Sicherheit des Verfahrens an 6 Patienten überprüft und die Dosierung von IP-001 für den zweiten Teil der Studie festgelegt. Die Dosierung beträgt zunächst 4 ml einer 1%-igen Lösung. Sollten zu starke Nebenwirkungen auftreten, wird die Dosierung von IP-001 auf 2 ml gesenkt.

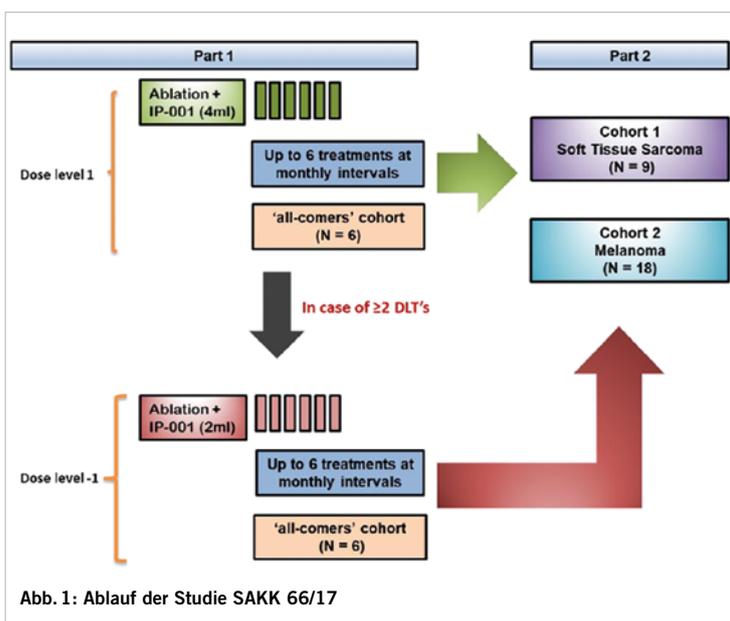


Abb. 1: Ablauf der Studie SAKK 66/17

► Im zweiten Teil (Phase IIa) werden weitere Daten zur Sicherheit und erste Informationen über die Wirksamkeit erhoben. Behandelt werden 10 Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom und 18 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Die IP-001-Dosis entspricht derjenigen, die im ersten Teil der Studie als sicher evaluiert wurde.

Zusätzlich werden im Rahmen der Studie Blut- und Tumorgewebeproben der behandelten Patienten genauer analysiert. Das Ziel besteht darin, die Immunantwort und den Wirkmechanismus der Therapie besser zu verstehen.

Studienname: Intratumoral injection of IP-001 following thermal ablation in patients with advanced solid tumors. A multicenter phase Ib/IIa trial with expansion cohorts in melanoma and soft tissue sarcoma patients.

Teilnehmende Zentren: Kantonsspital Graubünden, Kantonsspital St.Gallen.

Coordinating Investigator: Prof. Dr. Dr. med. Markus Jörger, Kantonsspital St.Gallen, markus.joerger@kssg.ch.

Clinical Project Manager: Farizade Moulfi, farizade.moulfi@sakk.ch

Kommentar zur Studie von Prof. Dr. Dr. med. Markus Jörger:

Die SAKK 66/17 Studie untersucht ein völlig neues immuntherapeutisches Konzept, nämlich die Induktion des sogenannten «immunogenen» Zelltodes durch Laser-Erhitzung mit einem Immunstimulans – IP-001. Durch genaue Temperaturkontrolle können bei StudienpatientInnen gezielt mehrere Tumorstellen erhitzt werden; in einem bestimmten Temperaturfenster führt dies zur Freisetzung von Tumor-Antigenen, welche dem Immunsystem eine tumorspezifische Antwort erlauben können. IP-001 seinerseits unterstützt diesen Prozess, indem es diese Tumor-Antigene am Ort bindet, und Antigen-präsentierenden Zellen damit genügend Zeit für das Einleiten einer Immunabwehr gegen den Tumor verschafft. Zwei kleine Studien in PatientInnen mit fortgeschrittenen Brusttumoren haben die Validität und Sicherheit des Konzeptes bestätigt, mit sehr motivierender Aktivität. Erste PatientInnen wurden innerhalb der Studie SAKK 66/17 behandelt, und das Studienteam ist optimistisch, dass wir unseren PatientInnen in schwierigen klinischen Situationen Hilfe leisten können.

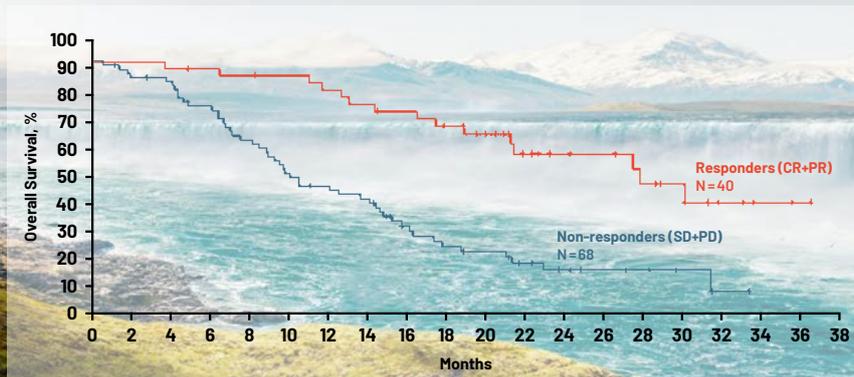


Prof. Dr. Dr. med. Markus Jörger

PEMAZYRE®: Approved for eligible patients with FGFR2 fusion-positive cholangiocarcinoma (CCA)



Overall Survival of Responders vs. Non-Responders¹



CR = complete response
PR = partial response
SD = stable disease
PD = progressive disease

All references are available upon request.
1. Abou-Alfa GK, et al., Pemigatinib for previously treated locally advanced/metastatic cholangiocarcinoma (CCA): Update of FIGHT-202. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 4086)
2. PEMAZYRE® (pemigatinib) Swiss Professional Information, June 2021 (data cutoff: April 2020); <https://swissmedicinfo.ch/>

Figure adapted from Reference 1.

PEMAZYRE® is indicated as monotherapy for the treatment of adults with locally advanced, unresectable or metastatic cholangiocarcinoma with fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement, that have progressed after at least one line of systemic therapy.²

▼ This medicinal product is subject to additional monitorings. For further information, see product information Pemazyre on www.swissmedicinfo.ch.
PEMAZYRE (pemigatinib), tablets of 13.5 mg, 9 mg, 4.5 mg. I: As monotherapy for the treatment of adults with locally advanced, unresectable or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one line of systemic therapy. P: Treatment should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and treatment of patients with biliary tract cancer. FGFR2 fusion positivity status must be confirmed prior to initiation of therapy. Pemazyre 13.5 mg is taken orally once per day for 14 days, followed by 7 days off therapy. For dose adjustments due to adverse reactions, see www.swissmedicinfo.ch. For patients with severe hepatic or renal impairment, the dose should be reduced to the next lower strength. CI: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Concomitant use with St John's wort. W/P: Pemazyre is associated with hyper- and hypophosphatemia, serous retinal detachment, dry eye and blood creatinine increase. Pemazyre can cause fetal harm. Women of childbearing potential should be advised not to become pregnant and men not to father a child during treatment. IA: Concomitant administration with proton pump inhibitors, strong CYP3A4 inhibitors or inducers should be avoided. Administration should be separated by at least 6 hours before or after administration of P-gp substrates with a narrow therapeutic index. Close clinical surveillance is recommended when co-administered with CYP2B6 substrates. UE: The most common adverse reactions (≥ 30%) were hyperphosphatemia, alopecia, diarrhea, nail toxicity, fatigue, nausea, dysgeusia, stomatitis, constipation and dry mouth. The most common serious adverse reactions were hyponatremia and increased blood creatinine. For further information on UE, see www.swissmedicinfo.ch. Dispensing cat.: A. Revision date: June 2021.
Marketing authorisation holder: Incyte Biosciences International Sàrl, CH-1110 Morges. Refer to www.swissmedicinfo.ch for detailed information.



**79,7%
ORR³**

**25,1
Monate
mPFS^{b,3}**

**72%
Risiko-
reduktion^{a,3}**

**Von ESMO
für 2L
empfohlen²**



**Überlegene Wirksamkeit
gegenüber T-DM1^{1,3}**



Monotherapie¹



**Allgemein
gut verträglich^{1*}**

Anwendungsgebiet: ENHERTU[®] wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens ein gegen HER2 gerichtetes Behandlungsregime, einschliesslich Trastuzumab und ein Taxan, erhalten haben und progredient waren entweder im metastatischen Stadium oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie.¹

^a Risikoreduktion einer Krankheitsprogression oder des Todes im Vergleich zu T-DM1 (HR: 0,28; KI 95%: 0,22 – 0,37; p = 7,8 x 10⁻²²)³ ^b Sekundärer Endpunkt: PFS nach Beurteilung durch den Prüfarzt.
^{*} 84,9 % der Patientinnen konnten die Therapie ohne Abbruch fortsetzen.

MBC: Metastatic breast cancer (metastasierter Brustkrebs); **HER2:** human epidermal growth factor receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2); **ORR:** Objective response rate (objektive Ansprechrare); **PFS:** Progression-free survival (progressionsfreies Überleben); **T-DM1:** Trastuzumab-Emtansin

Referenzen: **1.** ENHERTU[®] Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch. **2.** Gennari A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021;32(12):1475-1495. **3.** Cortés J, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;386(12):1143-1154 (incl. supplementary material). Fachpersonen können die genannten Referenzen bei Daiichi Sankyo (Schweiz) AG oder AstraZeneca AG anfordern.

Gekürzte Fachinformation Enhertu[®] 100 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Befristete Zulassung

Es gibt Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis, inklusive tödliche Verläufe. Anzeichen und Symptome müssen umgehend untersucht werden, und Enhertu muss bei ILD/Pneumonitis mit Grad 2 oder höher dauerhaft abgesetzt werden.

Gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. **Z:** Trastuzumab-Deruxtecan 100 mg. **I:** Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens ein gegen HER2 gerichtetes Behandlungsregime, einschliesslich Trastuzumab und ein Taxan, erhalten haben und progredient waren entweder im metastatischen Stadium oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie. **D:** 5.4 mg/kg 1x alle 3 Wochen, bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Für Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen und besonderen Patientengruppen, siehe Fachinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Wirk-/Hilfsstoffe. **VM:** ILD/Pneumonitis; Neutropenie; Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction; embryofetale Toxizität. **IA:** Keine klinisch bedeutsame Wechselwirkung mit Arzneimitteln erwartet, die Inhibitoren von P-Glykoprotein (P-gp)-, MATE2-K-, MRP1- oder BCRP-Transportern oder die Substrate von OAT1- oder OATP1B1-Transportern sind. **Häufige UAW:** Häufigste UAWs: Übelkeit, Erschöpfung, verminderter Appetit, Erbrechen, Neutropenie, Anämie, Alopezie, Obstipation, Diarrhoe, Thrombozytopenie, Leukopenie, Transaminasen erhöht und Muskel-Skelett-Schmerzen. Häufigste schwerwiegende UAWs: ILD, Pneumonie, verminderter Appetit, Erbrechen, Übelkeit, Anämie und Thrombozytopenie. **P:** Packungen mit 1 Durchstechflasche; Liste: A. **Zul-Inh.:** Daiichi Sankyo (Schweiz) AG, Zürich.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für ausführliche Angaben, siehe <http://www.swissmedicinfo.ch>. V2



Scannen Sie den QR Code
und erfahren Sie mehr zu ENHERTU[®]

Public Summary SwissPAR vom 25.10.2022

Enhertu® (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan)

Indikationserweiterung in der Schweiz: 30.06.2022
Arzneimittel (Infusion) zur Zweitlinien-Behandlung von inoperablem und/oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs

Über das Arzneimittel

Enhertu ist ein Krebsmedikament mit dem Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan und wird als Infusion in die Vene verabreicht.

Mit Enhertu werden Erwachsene mit einem speziellen Brustkrebs behandelt, dem sogenannten HER2-positiven Brustkrebs. HER2 ist die Abkürzung für human epidermal growth factor receptor 2 und bezeichnet Bindungsstellen (Rezeptoren) für Wachstumsfaktoren, die die Krebszelle zur Teilung antreiben. Der zu behandelnde Brustkrebs ist entweder soweit fortgeschritten, dass er nicht entfernbar ist (inoperabel) und/oder er hat bereits gestreut und sich auf andere Körperteile ausgebreitet (metastasiert).

Vor der Behandlung mit Enhertu müssen die Patientinnen und Patienten mindestens zwei medikamentöse Vortherapien für die Behandlung des HER2-positiven Brustkrebses erhalten haben, die nicht ausreichend wirksam waren.

Wirkung

Enhertu enthält den Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan. Dieser Wirkstoff kombiniert einen Antikörper (ein Protein), der den HER2-Rezeptor auf den Brustkrebszellen erkennt und sich an ihn binden kann, mit einer gegen bösartige Tumore wirksamen Substanz, einem sogenannten Topoisomerase-1-Inhibitor. So wird die DNA der Tumorzellen geschädigt, was zum Absterben der Krebszellen führt.

Anwendung

Enhertu ist rezeptpflichtig und als Einzeldosis-Durchstechflasche mit 100 mg Trastuzumab-Deruxtecan Pulver zugelassen. Das Pulver wird in sterilem Wasser aufgelöst, mit Glukose-Lösung entsprechend verdünnt und über die Vene langsam verabreicht.

Die empfohlene Dosierung beträgt 5.4 mg/kg Körpergewicht einmal alle drei Wochen. Die erste Dosis sollte als 90-minütige Infusion gegeben werden. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, kann die Infusionsdauer auf 30 Minuten verkürzt werden.

Wirksamkeit

Enhertu zeigte in einer einarmigen (1) Studie U201 klinisch relevante Wirksamkeit bei 184 vielfach vorbehandelten Patientinnen mit inoperablem und/oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs. Der Anteil der Patientinnen mit einer objektiv festgestellten Tumorverkleinerung (objective response rate, ORR) war mit 61% hoch. Bei über der Hälfte der Patientinnen (57 %) blieb dieser Effekt nach 18 Monaten bestehen

Vorsichtsmassnahmen, unerwünschte Wirkungen & Risiken

Unter der Therapie mit Enhertu besteht die Gefahr einer Lungen-erkrankung (interstitielle Lungenerkrankung, ILD), welche potentiell tödlich verlaufen kann. Die Patientinnen und Patienten sind hinsichtlich Atemwegssymptomen zu überwachen.

Einige weitere sehr häufige unerwünschte Wirkungen nach Verabreichung von Enhertu sind Infektionen und Erkrankungen der Atemwege, Veränderungen des Blutbildes, Übelkeit, Erschöpfung, Erbrechen, Haarausfall, Verstopfung, verminderter Appetit und Kopfschmerzen.

Alle Vorsichtsmassnahmen, Risiken und weitere mögliche unerwünschte Wirkungen sind in der Fachinformation aufgeführt.

Begründung des Zulassungsentscheids

Der Bedarf nach einer Behandlungsmöglichkeit für bereits massiv vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit inoperablem und/oder metastasierendem HER2-positivem Brustkrebs ist sehr hoch. Bei der beschriebenen Studie U201 konnte eine klinisch bedeutsame Ansprechraten beobachtet werden, die höher liegt als von historischen Daten mit bisher zugelassenen Medikamenten erwartet werden kann. Eine kontrollierte Studie (U301) mit einem Vergleichsarm läuft bereits.

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Daten überwiegen die Vorteile von Enhertu die Risiken. Das Arzneimittel Enhertu wurde in der Schweiz befristet zugelassen (Art. 9a HMG), da zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht alle klinischen Studien abgeschlossen waren. Die befristete Zulassung ist zwingend an die zeitgerechte Einreichung der von Swissmedic verlangten Daten gebunden. Nach Erfüllung dieser Zulassungsaufgaben kann die befristete Zulassung bei positiver Nutzen-Risiko Beurteilung der Resultate in eine ordentliche Zulassung umgewandelt werden.

Weitere Informationen zum Arzneimittel

Information für medizinisches Fachpersonal: Fachinformation Enhertu® auf www.swissmedicinfo.ch

Weitere Fragen beantworten Gesundheitsfachpersonen.

(1) Einarmig: die Studie wird ohne Vergleichsgruppe (z.B. mit einem anderen Arzneimittel oder einer Placebo therapierten Gruppe) durchgeführt.

Der Stand dieser Information entspricht demjenigen des SwissPAR. Neue Erkenntnisse über das zugelassene Arzneimittel fliessen nicht in den Public Summary SwissPAR ein. In der Schweiz zugelassene Arzneimittel werden von Swissmedic überwacht. Bei neu festgestellten unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder anderen sicherheitsrelevanten Signalen leitet Swissmedic die notwendigen Massnahmen ein. Neue Erkenntnisse, welche die Qualität, die Wirkung oder die Sicherheit dieses Medikaments beeinträchtigen könnten, werden von Swissmedic erfasst und publiziert. Bei Bedarf wird die Arzneimittelinformation angepasst.

Blenrep® (Wirkstoff: Belantamab mafodotin)

Befristete Zulassung in der Schweiz: 20.06.2022

Arzneimittel (Pulver) zur Fünflinien-Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen

Hinweise zur Zulassung

Das Arzneimittel Blenrep enthält den Wirkstoff Belantamab mafodotin und ist ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Blenrep wird eingesetzt zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die bereits mindestens 4 vorangehende Therapien erhalten haben, die nicht ausreichend wirksam waren. Die Krankheit dieser Patientinnen und Patienten ist gegenüber vorangehenden Therapien refraktär(1) und schreitet unter der zuletzt verabreichten Therapie weiter fort.

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene Krebsart, welche etwa 1-2 Prozent aller Krebserkrankungen ausmacht. Die Häufigkeit an Neuerkrankungen an MM liegt in der Schweiz bei 9.6 pro 100'000 Einwohnerinnen und Einwohner. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine übermässige Vermehrung der Plasmazellen, einer Unterart der weissen Blutkörperchen. Die Plasmazellen vermehren sich unkontrolliert im Knochenmark, was häufig zu einer Schädigung der Knochen führt.

DHPC – Imbruvica® (Ibrutinib)

Neuaufnahme von Leitlinien zur Dosisanpassung aufgrund kardialer Toxizitäten sowie Aktualisierung der Leitlinien bei nicht-kardialen Toxizitäten

Die Zulassungsinhaberin informiert:

Zusammenfassung der neu aufgenommenen Leitlinien zur Dosisanpassung bei kardialen Toxizitäten sowie der Aktualisierung der Leitlinien bei nicht-kardialen Toxizitäten

- ▶ Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz vom Grad 2 ist die Behandlung mit IMBRUVICA® mit einer niedrigeren Dosis fortzusetzen (d.h. die Dosis ist um 140 mg pro Tag zu reduzieren).

Für die Beurteilung des Zulassungsgesuchs für das Arzneimittel Blenrep hat Swissmedic bei gewissen Aspekten, wie die klinischen Daten, die Bewertungen der europäischen Arzneimittelagentur (EMA), und teilweise auch der amerikanischen Arzneimittelagentur (FDA) sowie die entsprechenden Produktinformationen berücksichtigt.

Da die Bewertung der klinischen Daten auf Grundlage der Beurteilungsberichte der ausländischen Partnerbehörde erfolgte, liegen die Voraussetzungen für einen SwissPAR (Swiss Public Assessment Report) und einen darauf aufbauenden Public Summary SwissPAR nicht vollständig vor. Swissmedic verweist auf die Zulassung der ausländischen Vergleichspräparate.

www.ema.europa.eu / www.fda.gov

Da es sich bei dieser Krankheit um eine seltene und lebensbedrohende Krankheit handelt, wurde Blenrep als «Orphan Drug» zugelassen. Mit «Orphan Drug» werden wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten bezeichnet.

Das Arzneimittel Blenrep wurde in der Schweiz befristet zugelassen (Art. 9a HMG), da zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht alle klinischen Studien vorliegen oder abgeschlossen waren. Die befristete Zulassung ist zwingend an die zeitgerechte Einreichung der von Swissmedic verlangten Daten gebunden. Nach Erfüllung dieser Zulassungsaufgaben kann die befristete Zulassung bei positiver Nutzen-Risiko Beurteilung der Resultate in eine ordentliche Zulassung umgewandelt werden.

(1) Refraktär: Refraktär bedeutet in Bezug auf eine Krebserkrankung, dass der Krebs gegenüber der Behandlung resistent ist und sich die Erkrankung trotz Behandlung nicht zurückbildet und sogar weiter fortschreiten kann.

- ▶ Bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen vom Grad 3 ist eine Nutzen-Risiko-Bewertung durchzuführen und bei Wiederaufnahme der Behandlung mit IMBRUVICA® ist eine niedrigere Dosis anzuwenden (d.h. die Dosis ist um 140 mg pro Tag zu reduzieren).
- ▶ Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz vom Grad 3 oder 4 oder mit Herzrhythmusstörungen vom Grad 4 ist die Behandlung mit IMBRUVICA® beim ersten Auftreten abbrechen.
- ▶ Bei Patienten mit nicht-kardialen Ereignissen vom Grad 3 oder 4 ist eine Nutzen-Risiko-Bewertung durchzuführen und bei Wiederaufnahme der Behandlung mit IMBRUVICA® ist dieselbe oder eine niedrigere Dosis anzuwenden (d.h. die Dosis ist um 140 mg pro Tag zu reduzieren).

(www.swissmedic.ch | 16.11.2022)

ANKÜNDIGUNG



Vol. 13 – Ausgabe 01 – Februar 2023

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

FORTBILDUNG ▶

Sarkom-Betreuung
Bedeutung von Cannabisarzneimitteln
ASH- und SABCS-News

JOURNAL WATCH

Solide Tumoren: Prof. Dr. med. Beat Thürlimann
Hämato-Onkologie: Prof. Dr. med. Christoph Renner

St.Galler Fortbildung Klinische Onkologie 2023

16. – 18. Februar 2023

Kongresszentrum Einstein, St.Gallen/CH



Kantonsspital
St.Gallen

Kursinformation: Dieser jährliche, intensive Fortbildungskurs ist für onkologisch und hämato-onkologisch tätige Kliniker konzipiert. Mit praxisrelevanten Referaten und interaktiven Challenge the Experts-Sessions werden wichtige Themen aus der Hämato-/Onkologie aufgegriffen.

Kursleitung: Prof. Dr. Dr. M. Jörger, PD Dr. S. Diem und Prof. Dr. Ch. Driessen

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. J. Beyer, Bern, Prof. Dr. W. Eisterer, Klagenfurt/AT, Prof. Dr. O. Gautschi, Luzern, Prof. Dr. S. Gillissen, Bellinzona, Prof. Dr. U. Güller, Thun, Prof. Dr. J. Huober, St.Gallen, Prof. Dr. D. Koeberle, Basel, Prof. Dr. M. Manz, Zürich, Prof. Dr. A. Ochsenbein, Bern, PD Dr. A. Omlin, Zürich, Prof. Dr. L. Plasswilm, St.Gallen

Frühbucherrabatt: bis 18. Dezember 2022

Online-Anmeldung: ab Oktober 2022 unter www.kssg.ch/klinische-onkologie

Akkreditierungen angefragt bei: European CME, SGMO, SRO, SGH-SSH, SGAIM

Weitere Informationen auf: www.kssg.ch/klinische-onkologie



CABOMETRYX® + Nivolumab Als 1st-Line-Therapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom^{1,2}

✓ **Empfohlen in
den Guidelines^{3,4,5}**

✓ **Bekanntes
Verträglichkeitsprofil⁶**

✓ **Überzeugende
Wirksamkeit⁶**

1. Fachinformation CABOMETRYX®. www.swissmedicinfo.ch. Stand Mai 2022. **2.** Fachinformation Nivolumab. www.swissmedicinfo.ch. Stand Mai 2022. **3.** Powles T et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2021;32(12):1511-1519. **4.** Ljungberg B et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2022. **5.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. Version: 4.2022; Jonasch E. NCCN Guidelines Updates: Management of Metastatic Kidney Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(5.5):587-589. **6.** Motzer RJ, et al.: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 23(7):888-898

Die Belege werden auf Anfrage gerne zur Verfügung gestellt.

Kurz-Fachinformation Cabometryx®

W: Cabozantinib, Filmtabletten zu 20mg, 40mg, 60mg; **I:** Behandlung als Monotherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF, Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen in Kombination mit Nivolumab. Behandlung als Monotherapie des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden; **D:** Monotherapie: 60mg 1x täglich, Kombinationstherapie: 40mg oral täglich in Kombination mit 240mg Nivolumab alle 2 Wochen i.v., Dosisanpassungen nach Grad der UW, bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion siehe www.swissmedicinfo.ch; **KI:** Überempfindlichkeit gegen Cabozantinib oder einem Hilfsstoff; **W/VM:** engmaschige Überwachung auf UW, strenge Überwachung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Hepatische Enzephalopathie, Perforationen und Fisteln, GI-Störungen, thromboembolische Ereignisse, Blutungen, Thrombozytopenie, Aneurysmen und Arteriendissektion, Wundheilungsstörungen, Hypertonie, Osteonekrose, Hauttoxizität inkl. palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Proteinurie, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom, Funktionsstörung der Schilddrüse, Verlängerung QT-Intervall, Laktose-Intoleranz, Elektrolytstörungen; **IA:** CYP3A4-Inhibitoren: Ritonavir, Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft und -Induktoren: Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Johanniskrautpräparate, P-Glykoprotein-Substrate: Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan, MRP2-Inhibitoren: Cyclosporin, Efavirenz, Emtricitabin; Gallensalzbinder: Cholestyramin, Cholestagel; **SS/SZ:** nicht anwenden; **UW:** Monotherapie: Sehr häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, Appetitabnahme, Gewichtsabnahme, Hypomagnesiämie, Hypoalbuminämie, Hypokaliämie, Dysgeusie, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypertonie, Hämorrhagie, Dysphonie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Obstipation, Stomatitis, Dyspepsie, AST / ALT erhöht, Hyperbilirubinämie, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom, Hautausschlag, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Erschöpfung, Asthenie, Schleimhautentzündung, periphere Ödeme; Kombinationstherapie: Sehr häufig: Infekt der oberen Atemwege, Lympho-, Thrombo-, Leukozytenzahl vermindert, Hämoglobinwerte vermindert, Neutrophilenzahl vermindert, Hyperglykämie, Hypothyreose, Hypoglykämie, Hypertyreose, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust, Hyperkalzämie, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypertonie, Dysphonie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Schleimhautentzündung, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, ALT / AST / ALP erhöht, Lipase / Amylase erhöht, Gesamtbilirubin erhöht, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Muskelkrämpfe, muskuloskeletale Schmerzen, Kreatinin erhöht, Proteinurie, Fatigue, Ödeme, Pyrexie; **P:** Flasche mit je 30 Filmtabletten; **AK:** A; **Stand Info:** Februar 2022; **Zul-inh.:** Future Health Pharma GmbH, Guyer-Zeller-Strasse 10, 8620 Wetzikon ZH. Ausführliche Informationen siehe Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch.
CBZ-CH-000389 10/22

Fortbildung 8/2022

Die folgenden Multiple-Choice-Fragen beziehen sich auf die Fortbildungsbeiträge in diesem Heft. Bitte geben Sie – je nach Fragetyp – eine oder mehrere richtige Antworten an. Senden Sie Ihre unten angekreuzte Lösung an den Aertzeverlag **medinfo** AG oder füllen Sie den Fragebogen online aus unter www.medinfo-verlag.ch.

▶ **Bitte beachten Sie: Diese Dienstleistung steht Ihnen nur als Abonnent/in zur Verfügung!**

Teilnahmeschluss ist der 30.01.2023. Die Auflösung werden wir in Heft 01/2023 angeben.

1 Welche Aussage stimmt? Die regionale Hyperthermie (eine Antwort richtig)

- A kann als alleinige Tumorbehandlung eingesetzt werden.
- B wird in der Schweiz noch nicht angeboten
- C wirkt als Radiosensitizer
- D ist eine nebenwirkungsreiche Therapiemethode

2 Welche Aussagen stimmen? Bei der regionalen Hyperthermie... (mehrere Antworten richtig)

- A wird eine Temperatur von > 50°C erreicht
- B kann die Erwärmung u.a. mit Mikrowellen erfolgen

- C benötigt der Patient keine Narkose
- D ist ein möglichst kurzes Zeitintervall zur Bestrahlung anzustreben

3 Welche Besonderheit unterscheidet der ESCAT-Score von den anderen Klassifikationssystemen? (eine Antwort richtig)

- A Es wird nur in deutschen Spitäler angewendet
- B Die Einteilung wird durch den FDA Zulassungsstatus beeinflusst
- C Die Klassifikation wird durch das Memorial Sloan Kettering Cancer Center kuratiert
- D Die Einteilung erfolgt ausschliesslich anhand des klinischen Evidenzgrades der somatischen Variante, unabhängig vom internationalen Zulassungsstatus

4 Die klinische Klassifikation einer Variante ist hilfreich: (mehrere Antworten richtig)

- A für die therapeutische Entscheidung am molekularen Tumorboard.
- B um aufzuzeigen, welche Therapie die höchsten Evidenzlage hat
- C um die Kostenübernahme durch die Krankenkassen zu sichern
- D um Keimbahnmutationen zu erkennen

ANTWORTEN	08/2022			
	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ADRESSE
Einsenden per E-Mail an info@medinfo-verlag.ch oder online teilnehmen unter www.medinfo-verlag.ch Aertzeverlag medinfo AG • Seestrasse 141 • 8703 Erlenbach
Name <input type="text"/>
Strasse, Nr. <input type="text"/>
PLZ, Ort <input type="text"/>
Datum <input type="text"/>

LÖSUNG AUS AUSGABE 07/22
Die richtigen Lösungen:
1. B, C
2. B
3. B
4. C

Kantonsspital Graubünden: Roger von Moos kämpft gegen Ungleichbehandlung - Interview

Der Chefarzt Onkologie und Hämatologie des Kantonsspitals Graubünden kritisiert die Revision der Krankenversicherungsverordnung betreffend Off-Label-Medikamente. Er spricht von einer Verschlimmbesserung.

In der Schweiz ist für Patientinnen und Patienten der schnelle und gleichberechtigte Zugang zu neuen innovativen Medikamenten nicht selbstverständlich (Ausgabe vom Montag). Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat dies erkannt und darum eine Revision der Verordnungsbestimmungen in die Vernehmlassung geschickt. Roger von Moos ist Chefarzt für Onkologie und Hämatologie am Kantonsspital Graubünden. Der Fachverband der Schweizer Onkologen hat ihn beauftragt, sich ausführlich mit der Verordnung zu befassen. Und von Moos kommt zum Schluss, dass die vorhandenen Probleme beim Zugang und der Gleichberechtigung von Patientinnen und Patienten zu hoch innovativen Medikamenten mit der Revision verschärft würde.

? Roger von Moos, wann setzen Sie Off-Label-Medikamente ein?

Wir setzen sie dann ein, wenn wir sie als wirksamer erachten als jene Therapien, die schon auf der Spezialitätenliste sind, oder dann, wenn keine Therapien verfügbar sind. Das ist je länger, je häufiger der Fall, weil die Medikamente in der Schweiz oft später zugelassen werden als in anderen Ländern und so auch entsprechend spät auf die Spezialitätenliste kommen. Häufig sind diese neuen Therapien auch sehr viel wirksamer oder nebenwirkungsärmer – dann setzen wir sie ein, weil wir das Beste für unsere Patienten wollen.

? Sie sagen, die neuen Therapien seien besser. Sind sie aber möglicherweise nicht sicher, weil zu wenig geprüft?

Es gibt verschiedene Off-Label-Use-Medikamente. Manche setzen wir dann ein, wenn es keine Alternativen gibt. Diese Medikamente sind in einem frühen Entwicklungsstadium und wir kennen tatsächlich noch nicht alle möglichen Nebenwirkungen. Es gibt aber auch Medikamente, die in Europa und in den USA bereits zugelassen sind. In der Schweiz sind sie aber noch nicht verfügbar, weil sich das BAG und die Industrie bei der Vergütung der Kosten nicht einig sind.

? Laut Krebsliga und dem BAG herrscht bei der Kostenübernahme von Off-Label-Medikamenten eine stossende Ungleichbehandlung. Wo liegt das Problem?

Es gibt diese Ungleichbehandlung. Ein Beispiel: Zwei Frauen, die eine 50, die andere 70, haben das gleiche Leiden im gleichen Stadium. Beide brauchen das gleiche Off-Label-Medikament, sie sind sogar bei der gleichen Versicherung. Einmal gibt es von dieser ein Ja, das andere Gesuch wird abgelehnt. Nun denken Sie vielleicht, die ältere Patientin habe eine Absage bekommen – es war umgekehrt. Ob sie das Medikament schlussendlich bekommen, ist also häufig eine Lotterie.

? So sollte unser Gesundheitssystem aber nicht funktionieren?

Das ist eine Situation, die meiner Meinung nach absolut unhaltbar ist. Mit verschiedenen Massnahmen hat man versucht, Gegensteuer zu geben. Das hat zwar funktioniert, aber nie in dem Umfang, wie es funktionieren müsste.

? Sie sprechen von der Anpassung der Krankenversicherungsverordnung?

Die Ungleichbehandlung von Patienten wurde vom BAG erkannt und darum wurde eine Revision in die Vernehmlassung geschickt. Auch die damit verbundene hohe Bürokratie wurde zur Kenntnis genommen. Aber leider wird mit der Revision alles verschlimmbessert. Darüber hinaus ist die Situation noch verschärft worden, für Patientinnen und Patienten wird es nämlich noch schwieriger, lebensnotwendige Medikamente zu bekommen. Mein Fazit: Alle bekommen noch weniger, Ungleichbehandlung und Bürokratie bleiben. Die Revision ist einzig eine Kostensparübung auf Kosten von schwerkranken Patienten.

? Wie viele Patienten behandeln Sie mit Off-Label-Medikamenten?

Ich behandle sehr viele Patientinnen und Patienten mit schwierigen Diagnosen. Etwa 30 Prozent bekommen Off-Label-Medikamente.

? Und was passiert, wenn Sie diese Medikamente nicht mehr zur Verfügung haben?

Wenn die Revision so kommt, wie es im Entwurf aussieht, gehe ich davon aus, dass ich die Hälfte dieser 30 Prozent nicht mehr behandeln kann. Diesen Patienten steht dann eine solche Behandlung nicht mehr offen. Ausser sie können sie selber bezahlen. Aber dann würden wir mitten in einer Zweiklassenmedizin stehen. Auf unseren Abteilungen geben wir uns Mühe, die notwendigen Off-Label-Medikamente zu bekommen. Oft stellen die Firmen die Medikamente über eine gewisse Zeit auch gratis zur Verfügung, damit man einen Erfolg nachweisen kann. Aber selbst wenn ein Erfolg nachgewiesen wird, ist es nicht so, dass die Kassen die Kosten immer automatisch übernehmen.

? Die Krankenversicherer sagen, Kostenvergütungen für Off-Label-Medikamente würden stetig zunehmen. Was sagen Sie dazu?

Natürlich nehmen die zu. Dies ist weitgehend der Situation geschuldet, dass sich die Preisverhandlungen zwischen der pharmazeutischen Industrie und dem BAG jahrelang hinziehen. All diese Medikamente laufen in dieser Übergangsphase über den Artikel 71, also über den Off-Label-Use. Die Krebsforschung ist sehr innovativ, es entstehen laufend neue Therapien. Bis zur Kassenvergütung vergeht aber sehr viel Zeit. Dieser Stau führt zu übermässig vielen Off-Label-Use-Anfragen. Mit anderen Worten: Der Anstieg der Kostenvergütungen bei Off-Label-Medikamenten ist hausgemacht.

? Innovative Off-Label-Anwendungen sind für schwerkranke Patienten oft der letzte Ausweg. Kritiker machen den Spezialisten den Vorwurf, dass sie den Patienten falsche Hoffnungen machen.

Diesen Vorwurf weise ich zurück. Wir behandeln nicht einfach Patienten, weil wir unangenehmen Gesprächen aus dem Weg gehen wollen. Steht einem Patienten keine Standardtherapie mehr zur Verfügung, probieren wir mit dem besten Wissen, ob es noch eine sinnvolle Behandlung gibt. Wir klären unsere Patienten aber ehrlich über die Möglichkeiten, aber auch über die Grenzen dieser Therapie auf. Wenn das Risiko von Nebenwirkungen grösser ist als der potenzielle Nutzen, empfehle ich, Abstand zu nehmen. Zudem besprechen wir jede Therapie in einem interdisziplinären Tumorboard. Mit dabei sind Spezialisten aller Fachrichtungen. So versuchen wir, für den Einzelpatienten die optimale Behandlung zu evaluieren. Erst wenn das gemacht ist, besprechen wir es mit den Patienten.

? Was sind die Gründe, weshalb die Krankenkassen die Kostengutsprachen abweisen?

Die Vertrauensärzte der Krankenkassen sind dazu da, die Anfragen kompetent zu beurteilen. Es gibt auch bei den Onkologen schwarze Schafe, deshalb ist diese Kontrollinstanz gut. Ob die Rate der übermässigen Rückweisungen aufgrund von Kostendruck, Zeitdruck

bei der Beurteilung oder Mangel an Fachkenntnis zustande kommt, ist schwierig zu sagen. Viele Vertrauensärzte tun ihr Bestes.

? Und schon sind wir wieder beim Glück oder beim Pech ...

Es hängt davon ab, wo sie wohnen, wo sie versichert sind und welcher Vertrauensarzt ihr Gesuch behandelt; wie bei einer Lotterie. Wenn Sie in der Ost- oder Südostschweiz leben, haben sie gegenüber der Westschweiz einen Nachteil. Da kann man schon von Glück oder Pech sprechen.

? Was muss passieren?

Es braucht Vertrauensärzte, aber der Dienst sollte renoviert werden. Es müssen Spezialisten sein, welche die Kostengutsprachen beurteilen. Die onkologische Fachgesellschaft hat mit dem Programm Swiss Patient Access Pilot gezeigt, dass es funktioniert. Zwei Spezialisten haben Dossiers, die von Krankenkassen zweimal abgelehnt wurden, neu beurteilt. Wenn sich die zwei nicht einig waren, traf ein Dritter den Stichentscheid. Die Mehrheit der vorher abgelehnten Entscheide wurde angenommen. Das ist der richtige Ansatz. Man könnte sich aber auch überlegen, ob der vertrauensärztliche Dienst unabhängig sein sollte von den Krankenkassen. Und letztlich wünschen wir uns eine Beschwerdeinstanz, die nicht über die Gerichte geht. Unsere Patienten haben schlicht nicht mehr die Zeit, sich gerichtlich durchzusetzen.

Südostschweiz Bündner Zeitung | Pierina Hassler | 22.11.2022

Elektrische Chemotherapie sorgt im Kantonsspital Winterthur für Hoffnung

Als erstes Spital in der Schweiz behandelt das Kantonsspital Winterthur Wirbelmetastasen mit der neuartigen Elektrochemotherapie.

Krebspatientinnen und -patienten laufen im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krankheit manchmal Gefahr, dass ihr Rücken von Metastasen befallen wird. Solche Tumore werden primär mit neurochirurgischen Operationen und/oder Bestrahlungen behandelt. Kommt es zu Rückfällen, drohte den Erkrankten bislang eine Querschnittslähmung. «Mit der Elektrochemotherapie haben wir nun eine Methode, mit der wir solche schwer zu behandelnden Tumore therapieren und den Patientinnen und Patienten ein gutes Stück Lebensqualität bewahren können», wird Arash Najafi in der Medienmittellung zitiert.

Erste positive Resultate

Der stellvertretende Leitende Arzt für Interventionelle Onkologie an der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin ergänzt: «Das KSW ist eine der wenigen Kliniken weltweit, und die erste in der Schweiz, die diese Therapie bei spinalen Metastasen durchführt.» Man befindet sich zwar noch im experimentellen Stadium, bislang seien jedoch sehr hoffnungsvolle Resultate erzielt worden. «Nach unserem bisherigen Wissensstand kann ein Grossteil der Querschnittslähmungen damit verhindert werden. Interessant ist dabei, dass die Therapie bei einem erneuten Rückfall wiederholt werden kann.»

So geht's

Bei der elektrischen Chemotherapie werden die Poren der Zellmembran eines Tumors mit intensiven elektrischen Impulsen geöffnet und vorübergehend für Medikamente, die sonst eine Zellmembran

nicht durchdringen könnten, durchlässig gemacht. Die Chemotherapeutika werden dabei in einer sehr hohen Konzentration initiiert und die Krebszellen so von innen her zerstört.

Lebensqualität wird verbessert

«Die Elektrochemotherapie wirkt wie eine lokale, hochdosierte Chemotherapie», führt Arash Najafi aus. «Wir setzen sie nur ein, wenn eine Operation oder eine Bestrahlungstherapie nicht mehr in Frage kommen.»

Konkret betrifft es Patienten, die sich in einem palliativen Stadium befinden und nicht mehr auf eine vollständige Heilung ihrer Grunderkrankung hoffen können. «Gerade in einer solch schwierigen Phase ist es für die Patienten besonders wichtig, dass sie so lange als möglich selbstbestimmt bleiben und eine bestmögliche Lebensqualität bewahren können.»

In der Schweiz rechnet man mit 50 bis 100 Patienten pro Jahr, die mit der elektronischen Chemotherapie behandelt werden können.

Erstes Schweizer Spital mit IASIOS-Zertifikat

2021 hat die Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin laut Angaben des Kantonsspitals Winterthur als erste Institution der Schweiz das IASIOS-Zertifikat für interventionelle Onkologie erhalten. Das spezialisierte Expertinnen- und Experten-Team wendet unter Leitung von Christoph Binkert moderne minimalinvasive Therapiemethoden an und bietet eine Expertise, die man sonst nur in den renommiertesten Spitalern findet. «Mit unserem breiten Behandlungsspektrum sind wir am Puls der Zeit und können hinsichtlich Qualität international problemlos mithalten», so Arash Najafi.

medinside | Erna Jonsdottir | 08.12.2022

Mitteilung aus dem BAG

Bundesrat verabschiedet Rahmenvereinbarung zur Vergütung innovativer Krebstherapien

Bern, 09.11.2022 - Der Bundesrat hat an seiner Sitzung vom 9. November 2022 die Rahmenvereinbarung zur Vergütung autologer CAR-T-Zelltherapien verabschiedet. Der Zugang zu diesen Therapien wird damit klarer geregelt und vereinheitlicht.

Die autologe CAR-T-Zelltherapie ist eine innovative Behandlung zur Bekämpfung von Krebs. Dabei werden die weissen Blutkörperchen der Patientinnen und Patienten so verändert, dass sie die Krebszellen erkennen und bekämpfen. Der Bundesrat hatte im Dezember 2021 beschlossen, zwei von verschiedenen Tarifpartnern vorgelegte Tarifvereinbarungen, welche die Vergütung dieser Zelltherapien regeln, bis Ende Dezember 2022 zu verlängern. Gleichzeitig hatte der Bundesrat die Tarifpartner aufgefordert, eine gemeinsame Lösung zur Vergütung dieser sehr kostspieligen Behandlungen zu finden.

Die nun vom Bundesrat verabschiedete Rahmenvereinbarung erfüllt diese Vorgabe. Sie definiert – in Verbindung mit den aktuellen und künftigen Tarifvereinbarungen – die Vergütung der CAR-T-Zelltherapie im stationären Bereich, von ihrer Zulassung bis zu ihrer im Fallpauschalenkatalog SwissDRG bewerteten regulären Tarifierung. Im Vergleich zur aktuellen Situation stellt die Vereinbarung eine Verbesserung bezüglich Einheitlichkeit, Administration und Klarheit dar.

Die Rahmenvereinbarung wurde von den Tarifpartnern H+ Die Spitäler der Schweiz, santésuisse, Einkaufsgemeinschaft HSK AG, CSS Versicherung AG und SWICA Krankenkasse AG eingereicht. Sie wird unbefristet genehmigt.

Der Bundesrat hat gleichzeitig eine Zusatz-Tarifvereinbarung zur Vergütung des CAR-T-Zell-Therapeutikums Brexucabtagen autoleucel verabschiedet.

Adresse für Rückfragen

Bundesamt für Gesundheit, Kommunikation, +41 58 462 95 05
media@bag.admin.ch

Herausgeber

Der Bundesrat
<https://www.admin.ch/gov/de/start.html>

Bundesamt für Gesundheit
<http://www.bag.admin.ch>

SAMO-Jahresprogramm 2023

10.03.2023	SAMO Masterclass I 2023, Hotel Bern, Berne
17./18.03.2023	SAMO Interdisciplinary Workshop on Upper GI Tumors, Hotel Hermitage, Lucerne
16.06.2023	SAMO Masterclass Radio-Oncology 2023, Hotel Bern, Berne
01.09.2023	SAMO Masterclass II 2023, Hotel Bern, Berne
29./30.09.2023	SAMO Interdisciplinary Workshop on Urogenital Tumors, Hotel Hermitage, Lucerne
06./07.10.2023	SAMO Interdisciplinary Workshop on Choosing Wisely In Oncology, Hotel Hermitage, Lucerne
10./11.11.2023	SAMO Interdisciplinary Workshop on Lymphoma, Hotel Hermitage, Lucerne
30.11.2023	SAMO Highlights of the Year 2023, Hotel Bern, Berne

Weitere Informationen auf: www.samo-workshop.ch

Swiss Bridge Award 2022

Infektionen und Krebs: Eine halbe Million Franken für zwei Forschungsprojekte

Dieses Jahr hat sich die Stiftung entschieden, den Swiss Bridge Award 2022 dem Thema Infektionen und Krebs zu widmen. Am 26. Oktober 2022 wurde er an zwei Forschende aus der Schweiz und aus Schweden übergeben und somit konnten die Forschungsvorhaben zu infektionsbedingten Krebserkrankungen unterstützt werden. Das Preisgeld von je 250'000 Franken dient der Umsetzung ihrer vielversprechenden Projekte.

Infektionen mit bestimmten Viren und Bakterien, wie dem humanen Papillomavirus (HPV) oder *Helicobacter pylori*, gelten als Risikofaktoren für die Entstehung von Krebs. Weltweit sind sie für etwa 15% aller Krebsfälle verantwortlich; in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen sogar für bis zu 30% aller Fälle. Doch nicht jede infizierte Person entwickelt Krebs. Warum das so ist, ist jedoch noch wenig verstanden. Um künftig mehr infektionsbedingte Krebserkrankungen zu verhindern oder besser behandeln zu können, muss daher dringend weiter geforscht werden.

Aus diesem Grund hat die Stiftung Swiss Bridge entschieden, die Ausschreibung des Swiss Bridge Award 2022 dem Thema Infektionen und Krebs zu widmen. Insgesamt haben sich 32 junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus ganz Europa in diesem Jahr für den Award beworben. Eine mit angesehenen Experten besetzte Jury hat in einem zweistufigen Evaluationsverfahren schliesslich zwei Forschungsvorhaben den Vorrang gegeben. Die Projektleitenden, **Dr. Michal Bassani-Sternberg vom Universitätsspital CHUV in Lausanne** und **Dr. Sylvain Peugeot vom Karolinska Institut in Stockholm**, erhalten je 250'000 Franken für die Realisierung ihrer Forschungsprojekte:

Auf der Suche nach viralen Antigenen

Michal Bassani-Sternberg und ihr Team beschäftigen sich mit der Entwicklung von personalisierten Immuntherapien gegen Krebs. Grundlage ihrer Forschung sind sogenannte Tumor-Antigene, die auf der Oberfläche von Krebszellen präsentiert werden und vom Immunsystem als fremd erkannt werden können. Im prämierten Projekt konzentriert sich das Team speziell auf die Antigene von Viren, wie dem Epstein-Barr Virus, dem humanen Papillomavirus und dem Merkelzell-Polyomavirus, die mit der Entstehung von Lymphomen, Gebärmutterhalskrebs, dem Merkelzellkarzinom (einer seltenen, aber aggressiven Hautkrebsform) und anderen Krebsarten in Verbindung stehen. Hierbei planen die Forschenden in einem ersten Schritt die Proteinfragmente der einzelnen Viren genauestens zu bestimmen. Sie werden als Antigene auf infizierten Krebszellen zur Schau gestellt. Anschliessend möchten sie spezielle Abwehrzellen des Immunsystems - sogenannte T-Zellen - identifizieren, die über spezifische Rezeptoren verfügen und die viralen Antigene erkennen können. Einmal identifiziert, können diese T-Zellen zu fortschrittlichen Immuntherapien weiterentwickelt werden.



v.l.n.r.: Prof. Dr. Adrian Ochsenbein (Chairman Scientific Jury), Dr. Michal Bassani-Sternberg, Dr. Sylvain Peugeot, Prof. Dr. Jakob Passweg (President), Philipp Lücke (CEO)

Die Funktionsweise krebsfördernder Bakterien besser verstehen

Dr. Sylvain Peugeot und sein Team möchten untersuchen, welche Rolle bestimmte Bakterien in unserer Darmflora beim Entstehen und Fortschreiten von Darmkrebs spielen. Ihre Arbeit konzentriert sich dabei auf ein Tumorsuppressor-Gen namens p53, das normalerweise verhindert, dass gesunde Zellen zu Krebszellen werden. Die Forschenden gehen davon aus, dass bestimmte Bakterien im Darm in der Lage sind, die Funktion von p53 zu stören und so die Entstehung von Darmkrebs fördern können. Ziel des Forschungsvorhabens ist es, diese schädlichen Bakterien genauer zu charakterisieren und zu bestimmen, über welche Signalwege sie das p53 regulieren. Ein besseres Verständnis dieser Mechanismen kann helfen, neue Möglichkeiten für die Behandlung von Darmkrebs zu finden, die entweder direkt auf die Krebszellen oder auf die krebsfördernden Bakterien abzielen.

▼ Eleonore E. Droux

Die **Stiftung SWISS BRIDGE** konnte in den letzten 25 Jahren über 45 Mio. Franken für die weltweite Krebsforschung sammeln und in innovative und qualitativ hochstehende Forschungsprojekte investieren. Zusätzlich wird jährlich der **SWISS BRIDGE AWARD** mit mindestens 500'000 Franken für hervorragende Forschungsprojekte verliehen. Dies ist einer der namhaftesten Preise für zukunftsweisende Krebsforschung und geniesst daher einen hohen nationalen und internationalen Bekanntheitsgrad.



Dr. Michael
Röthlisberger

Aktuelle Krebspolitik

Im Folgenden werden krebspolitisch relevante Entscheide aus der Herbstsession 2022 vorgestellt.

Stärkung Kinder- und Jugendmedizin: Versorgungsforschung und Massnahmenplanung zur Sicherstellung der Behandlung von Kindern und Jugendlichen (19.4134)

Geschäftstyp:	Motion	Urheber/-in:	Herzog, Verena (SVP/TG)
Stand der Beratung:	Überwiesen	Nächster Schritt:	Umsetzung

Der Bund soll periodisch eine spezifische Versorgungsforschung im Bereich der Kinder- und Jugendmedizin in Auftrag geben, wobei der volkswirtschaftliche Nutzen der Kinder- und Jugendmedizin zu evaluieren sei. Nach dem Nationalrat in der Herbstsession 2021 nahm nun auch der Ständerat die Motion an. Der Bundesrat ist beauftragt, das Anliegen umzusetzen.

Die Oncosuisse begrüsst die Förderung der Versorgungsforschung, auch im Bereich der Kinder- und Jugendmedizin. Diese liefert die Grundlagen, damit Bund und Kantone im Rahmen ihrer Kompetenzen geeignete Massnahmen zur Vermeidung einer allfälligen medizinischen Unterversorgung ergreifen können.

Betreuungsentschädigung. Betreuung von schwer kranken Kindern im Spital gewährleisten und die Lücke im Vollzug schliessen (22.3608)

Geschäftstyp:	Motion	Urheber/-in:	Müller, Damian (FDP/LU)
Stand der Beratung:	Behandlung Erstrat	Nächster Schritt:	Kommission Zweitrat

Der Bundesrat soll beauftragt werden, eine Botschaft zur Änderung des EOG bezüglich der Betreuungsentschädigung für erwerbstätige Eltern von Kindern mit schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu unterbreiten. Entgegen dem Antrag des Bundesrates hiess der Ständerat die Motion mit 31 zu 9 Stimmen bei 1 Enthaltung gut.

Die Motion kommt in die zuständige Kommission des Ständerates. Ein Termin ist noch nicht bekannt.

Seit dem 1. Juli 2021 können erwerbstätige Eltern von Kindern mit schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen einen Betreuungsurlaub beziehen. Seither zeigt sich, dass das Gesetz die vorgesehene Entlastung von Eltern und Arbeitgebern vielfach nicht gewährleistet und die Bestimmung ihr ursprüngliches Ziel damit nur zu einem kleinen Teil erreicht. Viele Familien fallen durch die Maschen des Gesetzes. Die derzeit gültigen Kriterien für einen Betreuungsurlaub sind realitätsfern, da schwer kranke Kinder mit guter Prognose (etwa nach schweren Operationen) oder mit vorgeburtlichen Erkrankungen sie kaum erfüllen können. Doch auch diese Kinder brauchen ihre Eltern im Spital.

Die Oncosuisse begrüsst deshalb, dass durch das Festlegen der Anzahl Spitaltage ein objektiveres Kriterium geschaffen wird, mit welchem die heutige Ungleichbehandlung zwischen unterschiedlichen Ausgleichskassen beendet werden kann.

Schutz vor Mobilfunkstrahlung – Fortschritt für Gesundheit und Umwelt (Safer-phone-Initiative)

Geschäftstyp:	Eidg. Volksinitiative	Urheber/-in:	-
Stand der Beratung:	Unterschriftensammlung	Nächster Schritt:	Übergabe

Mit der Volksinitiative soll die Bundesverfassung dahingehend angepasst werden, dass der Bund Vorschriften über den Schutz vor nicht-ionisierender Strahlung erlässt. In diesem Zusammenhang ist im Parlament noch die Motion 20.3237 (Mobilfunknetz – Rahmenbedingungen für einen raschen Aufbau jetzt schaffen) hängig. Die KVF-S hat bei der Verwaltung Abklärung verlangt zu den Messverfahren bezüglich Immissionsgrenzwerte. Ausserdem hat sie die Verwaltung beauftragt, den Bericht zum Monitoring der nichtionisierenden Strahlung vom Juni 2022 in Bezug auf Orte, an denen sich regelmässig besonders schutzbedürftige Personen aufhalten, zu ergänzen.

Die Unterschriftensammlung läuft bis zum 13. März 2024. Die Motion will die KVF-S im Frühling wieder behandeln.

Grundsätzlich ist ein umfassender Strahlenschutz aus Sicht der Krebsprävention wichtig. Für hochfrequente elektromagnetische Strahlung konnte bisher wissenschaftlich jedoch weder eine klare gesundheitliche Gefährdung noch eine klare gesundheitliche Unbedenklichkeit nachgewiesen werden. Dies widerspiegelt sich beispielsweise auch in der Einstufung dieser Strahlung als «möglicherweise krebserregend» durch die Internationalen Krebsforschungsagentur (IARC).

Es empfiehlt sich deshalb, die individuelle Strahlenbelastung durch entsprechende nieder- und hochfrequente Felder im Sinne der Vorsorge niedrig zu halten. Da durchschnittlich über 90% der individuellen Strahlenbelastung durch das eigene Handy verursacht werden, ist ein gutes Netz mit entsprechend hochwertiger Verbindungsqualität und Optimierung auf möglichst tiefe Strahlung zentral.

Entsprechend lehnt Oncosuisse die Forderung der Volksinitiative aufgrund der fehlenden Evidenz und der realitätsfernen Umsetzung ab.

Für weitere Informationen: info@oncosuisse.ch

Screening von Risikopersonen soll Zahl der Todesfälle durch Lungenkrebs reduzieren

Risikopersonen sollen sich in der Schweiz auch ohne Symptome auf Lungenkrebs untersuchen lassen können. Das nationale Expertengremium Früherkennung schlägt vor, ein Lungenkrebs-Screening mittels niedrigdosierter Computertomographie anzubieten. Es kam nach detaillierter Evaluation der klinischen Evidenz, der Wirtschaftlichkeit und der ethischen Argumente zum Schluss, dass die Vorteile überwiegen. Das Gremium verzichtete aber darauf, eine genaue Zielgruppe zu definieren.

Rund 4'700 Menschen erkranken in der Schweiz jährlich an Lungenkrebs, rund 3'300 sterben daran. Damit ist Lungenkrebs in der Schweiz wie auch weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache. Rauchen ist mit Abstand grösste Risikofaktor für Lungenkrebs: über 80% der Diagnosen sind darauf zurückzuführen.

Da Lungenkrebs im Frühstadium oftmals keine oder sehr unspezifische Symptome verursacht, wird er häufig erst in weit fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Eine Heilung ist dann meistens nicht mehr möglich. Dies legt die Idee nahe, gefährdete Personen gezielt auf Lungenkrebs zu untersuchen und so Tumorerkrankungen früher zu erkennen und die Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern. Frühere Versuche eines Screenings mittels konventionellem Thoraxröntgen erwiesen sich jedoch als nicht zielführend.

Screening mit niedrigdosierter Computertomographie

Neuere Studien, die das Lungenkrebs-Screening mittels niedrigdosierter Computertomographie untersuchten, weisen jetzt bessere Resultate auf. International sind deshalb bereits verschiedene entsprechende Studien und Pilotprojekte angelaufen. So bietet Manchester seit 2019 in einem mobilen Bus auf Supermarktparkplätzen den 55- bis 74-Jährigen aktuellen und ehemaligen Raucher:innen einen Lungen-Check und ein Lungenkrebscreening an. Die ersten Erfahrungen damit waren so positiv, dass das Projekt jetzt in England ausgeweitet werden soll.

Das unabhängige Expertengremium Früherkennung hat sich der Frage angenommen, ob auch in der Schweiz ein Lungenkrebscreening eingeführt werden soll. Zehn unabhängige Expertinnen und Experten aus unterschiedlichen Fachrichtungen haben die ethischen Fragen des Lungenkrebscreenings, dessen klinische Wirksamkeit sowie Kosteneffektivität und Budget Impact beurteilt und im vergangenen November eine evidenzbasierte Empfehlung für die Schweiz abgegeben. Sie schlagen vor, für Risikogruppen ein Screening mittels niedrigdosierter Computertomographie anzubieten.

Anzahl Todesfälle durch Lungenkrebs kann verringert werden

Marcel Zwahlen, der Präsident des Gremiums, stellte die Empfehlung an einer Oncosuisse-Session am Swiss Oncology and Hematology Congress (SOHC) am 18. November in Basel vor. «Über einen Zeitraum von 10 Jahren kann ein Lungenkrebscreening wahrscheinlich 43 Lungenkrebs-Todesfälle pro 10'000 Personen verhindern», sagte er. Die Evidenz weise zudem darauf hin, dass mit einem Screening mehr Lungenkrebs in einem früheren Stadium diagnostiziert würden. Dies würde wiederum die Behandlungschancen erhöhen.

Das Expertengremium geht davon aus, dass eine Mehrheit von informierten Personen mit erhöhtem Lungenkrebsrisiko ein Screening zumindest in Betracht ziehen würde. Die Risikopersonen sollten Zugang zum Lungenkrebscreening haben, sagte Zwahlen.

Keine detaillierte Empfehlung zur Zielgruppe

Allerdings verzichtete das Expertengremium auf eine detaillierte Definition der Zielgruppe. Dies etwa im Gegensatz zur EU-Gesundheitskommission, die das Screening für Personen im Alter von 50 bis 75 Jahren empfiehlt, die mindestens 30-Pack-Jahre geraucht haben (ent-

spricht zum Beispiel 30 Jahre lang mindestens ein Pack Zigarette pro Tag). Im Gremium wurden verschiedene Szenarien angeschaut und ihre Kostenfolgen modelliert, sagte Zwahlen. Dabei hätten sich bezüglich Kosteneffizienz keine grossen Unterschiede gezeigt. Praktisch alle Szenarien seien kosteneffizient. Entsprechend habe sich im Gremium nicht ein einziges Szenario als Favorit durchgesetzt. Vielmehr sei die Empfehlung, dass die Zielgruppe so gewählt werde, dass die Implementierung eines Screenings praktikabel und möglichst gerecht sei.

Das Expertengremium schlägt jedoch vor, das Alter für ein Screening eher tief anzusetzen, die Untersuchung bereits moderaten Raucher:innen anzubieten und auch Personen einzuschliessen, die mit dem Rauchen aufgehört haben.

Informierte Entscheidung und organisierte Programme

Wichtig ist für das Expertengremium, dass bei der Implementierung die Zugangsgerechtigkeit einen hohen Stellenwert hat. Rauchen und Lungenkrebs seien in Bevölkerungsgruppen mit einem niedrigeren sozioökonomischen Status häufiger anzutreffen. Ein Screening-Angebot mache nur Sinn, wenn diese Bevölkerungsgruppen erreicht werden könnten. Bei der Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an einem Screening soll entsprechend geschultes Gesundheitspersonal die Risikopersonen unterstützen. Weiter soll Risikopersonen unabhängig davon, ob sie eine Früherkennungsuntersuchung machen, Unterstützung beim Rauchstopp angeboten werden.

Das Expertengremium empfiehlt ausdrücklich, die Früherkennung im Rahmen organisierter Programme anzubieten. Nur solche können die Qualität und Reproduzierbarkeit der nach einem auffälligen Befund angezeigten Folgeuntersuchungen, eine strukturierte und zielgruppenorientierte Einladung der Risikopopulation sowie eine effiziente Überwachung und Evaluierung des Screenings gewährleisten. Ein Programm würde auch die Befreiung von der Franchise nach den üblichen Regeln der gesetzlichen Krankenversicherung ermöglichen, was eine weitere wichtige Voraussetzung für Zugangsgerechtigkeit sei.

Expertengremium für evidenzbasierte Screening-Empfehlungen

Das nationale Expertengremium für Früherkennung ist im Rahmen der 2020 ausgelaufenen Nationalen Strategie gegen Krebs eingesetzt worden. Es setzt sich aus zehn Expertinnen und Experten aus den Bereichen Epidemiologie, Medizin, Gesundheitsökonomie, Ethik und Recht sowie einem Patientenvertreter zusammen. Aufgabe des Gremiums ist es, wissenschaftlich gut begründete, ausgewogene und von Partikular unabhängige Empfehlungen auszuarbeiten. Es berücksichtigt dabei medizinische Indikationen, epidemiologische, ökonomische, rechtliche und ethische Aspekte sowie die Interessen von Patient:innen. Die Empfehlung zum Lungenkrebscreening ist die zweite nach jener zur Zulassung des HPV-Tests für das Gebärmutterhalskrebscreening im vergangenen Jahr. Die Zukunft des Gremiums ist noch unklar, da die Finanzierung ab 2023 nicht gesichert ist.

Weitere Informationen unter <https://cancerscreeningcommittee.ch>

Research Flash: Auswirkungen von Aeroben- und Kraftübungen auf körperliche Symptome bei Menschen mit Krebs – eine Meta-Analyse

Quelle: Nakano, J., Hashizume, K., Fukushima, T., Ueno, K., Matsuura, E., Ikio, Y., ... (2018). Effects of Aerobic and Resistance Exercises on Physical Symptoms in Cancer Patients: A Meta-analysis. *Integrative cancer therapies*, 17(4), 1048–1058. doi:10.1177/1534735418807555

Zielsetzung

Ziel dieser Meta-Analyse war es, die Wirkung von Bewegungsinterventionen auf körperliche Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit/ Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Durchfall bei Menschen mit Krebs zu ermitteln.

Methoden

In dieser Meta-Analyse wurden Studien, die vor April 2017 veröffentlicht wurden, in den folgenden Datenbanken: Cochrane Library, PubMed/MEDLINE, CINAHL, Scopus, PEDro, Health & Medical Collection und Psychology Database gesucht. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zu Bewegungsinterventionen bei Menschen mit Krebs, die krebbsbedingte körperliche Symptome mit dem European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC-C30) bewerteten. Die Daten der Symptomskala wurden für die Meta-Analyse extrahiert. Es wurden Untergruppenanalysen für verschiedene Trainingsarten (Aerobic-, Widerstands- und gemischte Trainingsprogramme) durchgeführt.

Ergebnisse

Von 659 Artikeln wurden schliesslich 10 RCTs in die Meta-Analyse einbezogen. Vier Studien waren in Deutschland, 2 in den USA, und jeweils eine in Dänemark, Südkorea, Australien und der Schweiz durchgeführt worden. Insgesamt wurden die Interventionsübungen für die Metaanalyse in 3 Typen eingeteilt: Aerobic-, Widerstands- und gemischte Übungsprogramme. Aerobe Trainingsprogramme wurden in 4 RCTs durchgeführt, Widerstandstrainingsprogramme in 3 und gemischte Trainingsprogramme in 4 RCTs. In einer RCT wurden Aerobic- und Widerstandstrainingsprogramme in 2 verschiedenen Gruppen miteinander verglichen. Die Bewegungsinterventionen dauerten zwischen 3 und 16 Wochen oder die Dauer des Krankenhausaufenthalts zur Krebsbehandlung. Die häufigste Krebsart war ein hämatologisches Malignom, gefolgt von Brustkrebs. In 2 RCTs wurden Teilnehmer mit verschiedenen Krebsarten eingeschlossen.

Müdigkeit, Schmerzen, Dyspnoe und Schlaflosigkeit waren in der Interventionsgruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Übelkeit/ Erbrechen, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Durchfall wurden bei den Krebspatienten durch die sportliche Intervention jedoch weder verschlechtert noch verbessert. Die Art der Übungen (aerobes oder Krafttraining) hatte keine unterschiedliche Auswirkung auf die einzelnen Symptome.

Schlussfolgerung

Es wurde bestätigt, dass körperliche Betätigung bei Menschen mit Krebs Müdigkeit, Schmerzen und Schlaflosigkeit lindert und zu

einer Verringerung der Dyspnoe führen kann. Die positiven Auswirkungen von Bewegung auf Übelkeit/ Erbrechen, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Durchfall wurden jedoch bei keiner Art von Bewegungsintervention nachgewiesen. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um die Auswirkungen von Bewegungsmassnahmen auf körperliche Symptome bei Krebspatienten zu untersuchen.

Kommentar der Autorin

Die Evidenz, dass Bewegung und Training nützliche Effekte für Menschen mit Krebs haben, ist inzwischen unumstritten. Die beschriebene Meta-Analyse von Nakano et al. (2018) ist nur ein Beispiel dafür.

Warum Bewegung und Training helfen, wird in immer mehr Studien untersucht. So haben Idorn und Straten (2017) in ihrer Untersuchung beschrieben, dass sportliche Betätigung beim Menschen mit einer Reihe von physiologischen Veränderungen verbunden ist, die rechtfertigt, von einem therapeutischen Effekt von Bewegung auf Krebserkrankungen zu sprechen. Das Ausmass der Effekte ist von der Intensität und Dauer der Belastung abhängig. Die Mechanismen, die diesen Trainingseffekten zugrunde liegen, sind vermutlich bedingt durch Veränderungen der Körperzusammensetzung, des Sexualhormonspiegels, von systemischen Entzündungsprozessen und der Funktion der Immunzellen. So steigt beispielsweise die Herzleistung, um den Sauerstoffbedarf zu decken, und es kommt zu einer Veränderung des Blutflusses. Die Stoffwechselrate steigt an, und der Glukoseverbrauch sowie die Leistung nehmen zu, ebenso wie der Laktat Spiegel aufgrund des anaeroben Stoffwechsels in den Muskelzellen. Darüber hinaus spielt das endokrine System eine Schlüsselrolle bei der Integration der physiologischen Reaktionen sowohl in Ruhe als auch bei Belastung. So sind Katecholamine, einschliesslich Adrenalin und Noradrenalin, während der Belastung durch die vermehrte Ausschüttung aus den Nebennieren erhöht. Diese Hormone sind Teil der «Kampf-oder-Flucht»-Reaktion, die mit einem Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks, des Blutzuckerspiegels und der Immunfunktion einhergeht. Zu Letzterem gäbe es zwar widersprüchliche Daten, aber es besteht Einigkeit darüber, dass akute körperliche Anstrengung zu einem raschen Anstieg der Anzahl verschiedener Immunzellen im Blut führt, gefolgt von einem Absinken unter den Ausgangswert, worauf wiederum eine Normalisierung der Zellzahlen folgt. Der Immunzelltyp, der am empfindlichsten auf akute Belastung reagiert, sind die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), die innerhalb von Minuten nach der Belastung mobilisiert werden. Die maximale Mobilisierung von NK-Zellen wird nach 30 Minuten Training erreicht. Ein längeres Training

führt nicht zu einer Erhöhung der NK-Zellkonzentration, aber die maximale NK-Zellkonzentration kann durch fortgesetztes Training bis zu 3 Stunden aufrechterhalten werden. NK-Zellen wurden ursprünglich dadurch charakterisiert, dass sie in der Lage sind, Zielzellen abzutöten, und sie haben normalerweise die Aufgabe, virusinfizierte, gestresste oder transduzierte Zellen zu beseitigen. Diese trainingsinduzierte Mobilisierung von NK-Zellen wird vermutlich hauptsächlich durch einen Anstieg der Katecholamine bewirkt.

Die Evidenz, dass Bewegung auf Menschen mit Krebs sehr nützliche Effekte hat, mehrt sich also rasant. Dies gilt auch und vor allem während der Therapie. Für Menschen mit Krebs stellt sich nun vor allem die Frage, wie Bewegungsinterventionen in den Behandlungsverlauf eingebettet werden können. In den vorliegenden Studien wurde das Thema Adhärenz und Drop-out kaum diskutiert. Es zeigt sich jedoch auch durch häufig geringe Teilnehmendenzahlen, dass Bewegung und Training während der Therapie noch nicht bei der Masse der Betroffenen angekommen zu sein scheinen. Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie ist gerade eine S3 Leitlinie zum Thema Krebstherapie und Bewegung in Arbeit. Pflegende können dabei einen äusserst interessanten Beitrag leisten. Obwohl Pflegefachpersonen in den onkologischen Tageskliniken wahrscheinlich keine begleiteten Trainings wie in den Studien anbieten können, könnten sie unserer Meinung nach aktiv die Botschaft vermitteln, dass Bewegung zur modernen Krebstherapie gehört. Wir denken, dass Pflegende dabei nicht nur eine vermittelnde Rolle spielen sollten, sondern durch ein organisatorisches Bewegungskonzept einfache, niederschwellige Bewegungsübungen in den Therapiealltag der Betroffenen einbauen sollten. Im Rahmen der Studie Onko-Move Nurse an der Ostschweizer Fachhochschule überprüfen wir gerade, welche Übungen sich hierfür eignen würden.

▼ Prof. Dr. phil. Antje Koller

Literatur:

1. Idorn, M. & Thor Straten, P. (2017). Exercise and cancer: from «healthy» to «therapeutic»? *Cancer immunology, immunotherapy* : CII, 66(5), 667–671. doi:10.1007/s00262-017-1985-z

Prof. Dr. phil. Antje Koller, Projektleitung
Institut für Angewandte Pflegewissenschaft, Ostschweizer Fachhochschule
Departement Gesundheit, 9001 St. Gallen

Erstpublikation: Onkologiepflege 4/2022



Weiterbildungslehrgang Dermatologische Reaktionen in der Onkologiepflege

Neue Therapieoptionen – neue Herausforderungen

Veränderungen an Haut, Schleimhaut, Nägeln und Haaren unter medikamentöser Tumortherapie, sowie in Kombination mit Radiotherapie, sind zunehmend, klinisch relevant und fordern einen multidisziplinären Managementansatz. Pflegefachpersonen im Bereich Onkologie nehmen hierbei eine Schlüsselrolle ein.

Damit Onkologiepflegefachpersonen im Management dermatologischer Reaktionen wirksam sowie individuell agieren, unterstützen und begleiten können, werden aktuelle fachliche Kenntnisse und spezifische Kompetenzen benötigt.

Lehrgang 2023

9. – 10. März 2023

5. Mai 2023

11. Mai 2023

9. Juni 2023

15. September 2023

Ort: Zürich

Information und
Anmeldung:

www.onkologiepflege.ch



Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologique Svizzera



ONKOLOGIEPFLEGE KONGRESS
CONGRÈS SOINS EN ONCOLOGIE
CONGRESSO CURE ONCOLOGICHE

Gemeinsam für die Zukunft

Ensemble pour l'avenir

Insieme per il futuro

www.onkologiepflege.ch – www.soinsoncologiesuisse.ch – www.cureoncologiche.ch

23.03.2023
BERN / BERNE / BERNA



Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologique Svizzera



Schweizerischer Verein für Pflegewissenschaft
Association suisse pour les sciences infirmières
Swiss Association for Nursing Science

Akademische Fachgesellschaft
Onkologiepflege



Detaillierte Programme: www.onkologiepflege.ch Programme détaillé: www.soinsoncologiesuisse.ch

01	26.01.2023	Zürich	Förderung der Adhärenz von Betroffenen Grundlagen
02	16.02.2023	Olten	Mammakarzinom – Basiskurs Grundlagen für den Pflegealltag dieser komplexen Erkrankung
	23.02.2023	Zürich	Digitale Medien in der Onkologiepflege Up to date auf allen Kanälen
03	02.03.2023	Zürich	Förderung der Adhärenz von Betroffenen Anwendungen
	9. – 10.03. / 05.05. / 11.05. / 09.06. / 15.09.2023	Zürich	Lehrgang Dermatologische Reaktionen in der Onkologiepflege Neue Therapieoptionen – neue Herausforderungen
	16.03.2023	Webinar	Supportive Care 2 – Schmerzen und Notfallsituationen in der Onkologie
	23. – 24.03. + 10.05.2023	Zürich	Basiskurs in pädiatrischer Onkologiepflege Einstieg in die Arbeit mit krebskranken Kindern
	31.03.2023	Zürich	Pflege bei Radiotherapie Basiskurs für Pflegefachpersonen, FAGE, MPA, MTRA
04	13.04.2023	Webinar	Supportive Care 3 Periphere Neuropathie, Schleimhauttoxizität, Qualität und Sicherheit in der Onkologie
	13.04.2023	Olten	Gynäkologische Tumoren Diagnose – Behandlung – Unterstützung
	19. – 20.04. + 03.05.2023	Olten	Einführungskurs in die Onkologie Basiswissen der onkologischen Behandlung und Pflege
	27.04.2023	Olten	NEU: «Intimität, Fortpflanzung und Partnerschaft» Welchen Einfluss kann eine onkologische Erkrankung darauf haben?
05	04.05.2023	Zürich	Ernährung in der Onkologie Fakten und Trends
	11.05.2023	Zürich	Hämatologische Tumoren I Maligne Lymphome, Multiples Myelom, Stammzelltransplantation und Survivorship
	25.05.2023	Olten	Zusammenarbeit in komplexen Situationen Über Interprofessionalität, Kommunikation, Entscheidungsfindung und Advance Care Planning (ACP)
	25.05.2023	Webinar	Supportive Care 4 – Krebsassoziierte Fatigue & kognitive Dysfunktion, Lymphödem & Narben, maligne Wunden
06	01.06.2023	Zürich	Kolorektale Tumoren und Pankreaskarzinom – Prävention, Therapie, Nachsorge
	15. – 16.06.2023	Zürich	Immunonkologie/ Zielgerichtete Therapien: target-Lernprogramm
	16.06.2023	Basel	Ernährung und Mundgesundheit in der pädiatrischen Onkologie Tagung der pädiatrischen Onkologiepflege Schweiz (Wiederholung v. Herbst 2022)
	22.06.2023	Zürich	Ressourcen stärken und bewahren Wie erkenne und fördere ich meine Resilienz im beruflichen Alltag?
	29.06.2023	Olten	Mammakarzinom – Vertiefung Themen zur Vertiefung
08	24.08.2023	Bern	Supportive Care 7 – Symptommanagement in der Palliation
09	07.09.2023	Zürich	Seltene Tumoren Neuroendokrine Tumoren, Urothel- und Nierenzellkarzinome, Knochen- und Weichteilsarkome inkl. GIST
	14.09.2023	Zürich	Young Cancer Nurses – Netzwerktreffen
	21.09.2023	Zürich	Hämatologische Tumoren II Leukämien – Akut oder Chronisch, Pflegeschwerpunkt Adhärenz
	21.09. + 25. – 26.10.2023	Olten	Einführungskurs in die Onkologie Basiswissen der onkologischen Behandlung und Pflege

Terminänderungen vorbehalten.

Internationale Konsenserklärung zum Management der kardiovaskulären Risiken von Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren bei CLL

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die am weitesten verbreitete Leukämie in den Industrieländern, mit einer weltweit steigenden Inzidenz von 91 pro 1000 im Jahr 2017 (1). Vor dem Hintergrund dieses Anstiegs hat die Entwicklung von Brutons Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKis) die Behandlungslandschaft der CLL verändert. Präklinische Studien zeigten eine Hemmung der BTK durch Ibrutinib, ein erster oraler, nicht reversibler BTK-Inhibitor, der die B-Zell-Antigenrezeptor-Signalübertragung beeinträchtigte und die selektive Apoptose von B-Zellen verursachte, ohne das Überleben der T-Zellen zu beeinträchtigen (2,3). Mehrere klinische Studien der Phase 3 bei CLL-Patienten haben gezeigt, dass Ibrutinib eine deutlich bessere Wirksamkeit als herkömmliche Chemoimmuntherapien (CITs) aufweist und gut verträglich ist (4). Inzwischen befinden sich mehrere irreversible BTKis in der Entwicklung (im Folgenden als BTK der zweiten Generation bezeichnet), darunter Acalabrutinib, das kürzlich von der Europäischen Union, der US Food and Drug Administration und dem japanischen Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales für die Behandlung von Patienten mit CLL zugelassen wurde. Zanubrutinib, ein weiterer irreversibler Inhibitor der zweiten Generation, ist für andere B-Zell-Malignome zugelassen und wird derzeit für die Behandlung von CLL-Patienten geprüft (5, 6). Da sie selektiver sind und weniger «Off-Target»-Effekte haben, hofft man dass diese Wirkstoffe die Vorteile von Ibrutinib beibehalten und weniger CV-AEs aufweisen. Randomisierte Studien zu Ibrutinib und BTKis der zweiten Generation, einschliesslich der Studien ELLEVATE-RR, ALPINE und ASPEN, haben es ermöglicht, die Hypothese von weniger CV-Toxizitäten in Phase-3-Studien erstmals zu testen. Die Veröffentlichung dieser Daten bietet eine gute Gelegenheit, die Standards für die Behandlung von Patienten mit BTKi-Therapie zu überprüfen und neu zu bewerten. Die vorliegende Arbeit präsentiert eine Leitlinie für die Behandlung von BTKi-Toxizitäten, die von einem internationalen Expertengremium entwickelt wurde und sich auf die Behandlung von Patienten mit hämatologischen Malignomen und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD), mit einem Schwerpunkt auf Patienten mit CLL, bezieht.

Die Leistungserbringer sollten das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten vor Behandlung gründlich beurteilen, einschliesslich bereits bestehender Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Risikofaktoren, und von Vorerkrankungen und Risikofaktoren abhängige Untersuchungen durchführen, darunter ein Elektrokardiogramm (EKG). Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine BTKi-Behandlung in Absprache mit einem multidisziplinären Team (MDT) oft angebracht, und selektivere BTKis, einschliesslich Acalabrutinib und Zanubrutinib, werden bevorzugt. Eine BTKi-Behandlung sollte generell bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte vermieden werden. Ibrutinib sollte vermieden wer-

den bei Patienten mit ventrikulären Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte. Das Risiko neuerer Medikamente ist allerdings noch nicht bekannt. Schliesslich ist ein MDT von entscheidender Bedeutung, um aufkommende Toxizitäten in den Griff zu bekommen, mit dem Ziel, die BTKi-Therapie nach Möglichkeit aufrechtzuerhalten. Die Optimierung der Kontrolle von Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Bluthochdruck wird wahrscheinlich die Verträglichkeit und Aufrechterhaltung der BTKi-Therapie verbessern. Insgesamt deuten die verfügbaren Daten darauf hin, dass Bluthochdruck ein Klasseneffekt der BTKi-Therapien sein kann und grösseren kardiotoxischen Ereignissen vorausgeht (7).

Fazit

Die BTKi-Therapie hat die CLL-Behandlung in erheblichem Masse verändert, aber diese Medikamente bergen auch kardiovaskuläre Risiken. Inzwischen wurden neue BTKis der zweiten Generation entwickelt, die selektiver für BTK sind und weniger Off-Target-Effekte zu haben scheinen, so dass die Vorteile der BTK-Hemmung genutzt und gleichzeitig die kardiovaskulären Risiken verringert werden können. Die hier vorgestellten Empfehlungen berücksichtigen die verfügbaren Phase-3-Daten für BTKis, um ihre sichere und effiziente Anwendung zu fördern. Die Optimierung der Herzinsuffizienz, der ventrikulären Arrhythmie und HTN wird wahrscheinlich die Verträglichkeit und Aufrechterhaltung der BTKi-Therapie verbessern.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Awan F.T. et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Adv.* 2022 Sep 27; 6(18): 5516–5525

Literatur:

1. Dong Y, Shi O, Zeng Q, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9(1):14.
2. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood.* 2011;117(23):6287-6296.
3. Herman SE, Sun X, McAuley EM, et al. Modeling tumor-host interactions of chronic lymphocytic leukemia in xenografted mice to study tumor biology and evaluate targeted therapy. *Leukemia.* 2013;27(12):2311-2321.
4. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56.
5. Estupinan HY, Berglof A, Zain R, Smith CIE. Comparative analysis of BTK inhibitors and mechanisms underlying adverse effects. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:630942.
6. Hillmen P, Brown JR, Eichhorst BF, et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol.* 2020;16(10):517-523.
7. Kola-Kehinde O et al.



Find **MET**ex14 skipping. Think **TEPMETKO**[®] 1,2



TEPMETKO[®]
tepotinib

The only once-daily targeted therapy
for metastatic NSCLC with **MET**ex14
skipping mutation^{*2,3}

- **Consistent, rapid and durable** responses in all patient subgroups⁴
- Recommended as **first-line therapy** by **NCCN guidelines** for metastatic NSCLC patients with **MET**ex14 skipping mutation⁵
- Simple **once-daily** dosing²
- Only **one dosage strength**: suitable for adverse event-related down-dosing²



Scan for more information

*The efficacy and safety of Tepmetko have not been studied in patients with other oncogenic driver mutations, including *EGFR* or *ALK* tumour aberrations.² mNSCLC = metastatic non-small cell lung cancer; *MET*ex14 = mesenchymal-epithelial transition exon 14. **1.** Planchard D et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29 (suppl 4): iv192–iv237 (Updated 2020) **2.** Tepmetko SmPC www.swissmedicinfo.ch Status 06.21 **3.** www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html. Accessed 07.22 **4.** Paik et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med 2020;383:931-943 **5.** NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology, NSCLC, v.3.2022. Accessed 07.22 **6.** www.spezialitätenliste.ch, Status 08.22. References are available on request.

Tepmetko[®] (225 mg Tepotinib), selective, reversible, Type I adenosine triphosphate (ATP)-competitive small molecule inhibitor of MET). **I:** treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring a *MET* tyrosine kinase receptor exon 14 (*MET*ex14) skipping mutation. The efficacy and safety of Tepmetko have not been studied in patients with other oncogenic driver mutations, including *EGFR* or *ALK* tumour aberrations. **PO:** 450 mg tepotinib (2 film-coated tablets) taken once daily. Treatment should continue as long as clinical benefit is observed. Guidelines for delaying or discontinuing treatment because of undesirable effects should be followed strictly. **CI:** Hypersensitivity to tepotinib or to any of the excipients. **W:** Interstitial lung disease, hepatotoxicity, embryo-foetal toxicity, QTc prolongation, increase in creatinine, galactose intolerance. **IA:** Co-administration with other medicinal products may increase or decrease the effect of Tepmetko or that of the combination partner and cause increased ADRs. **UE:** Hypoalbuminaemia, decreased appetite, dyspnoea, pleural effusion, ILD/ILD-like reactions, diarrhoea, nausea, vomiting, increase in amylase, lipase, ALT, AST or creatinine. Oedema, fatigue, generalised oedema. **P:** Tepmetko 225 mg: 60 film-coated tablets. [A] ▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. For further information, see information for healthcare professionals/patient information for Tepmetko on www.swissmedicinfo.ch. 06.21

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Robustes und dauerhaftes Ansprechen mit TEPMETKO® (Tepotinib) bestätigt (1, 2)

TEPMETKO® steht in der Schweiz seit Juni 2021 als einzige einmal täglich anzuwendende Therapie für das metastasierte nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) mit einer MET-Tyrosinkinase-Rezeptor-Exon-14-(METex14-)Skipping-Mutation* zur Verfügung und wird seit August 2022 auch von den Krankenkassen vergütet (3-5). Die neuen Daten aus der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie VISION untermauern nun die Wirksamkeit des selektiven MET-Inhibitors (1, 2).

Tab. 1 Wirksamkeit von TEPMETKO® in Erstlinien-, Zweitlinien- und Folgelinien-Therapie bei Patienten, die durch Gewebebiopsie identifiziert wurden. Adaptiert nach (2).

Wirksamkeit, IRC (95% KI)	Patienten der Kohorten A + C, die durch Gewebebiopsie identifiziert wurden (N=208)		
	Erstlinien-Therapie (n=111)	Zweitlinien-Therapie (n=65)	Folgelinien-Therapie (n=97)
ORR, %	56,8 (47,0 – 66,1)	53,8 (41,0 – 66,3)	49,5 (39,2 – 59,8)
mDOR, Monate	46,4 (13,4 – NE)	12,4 (7,0 – 20,8)	10,2 (8,3 – 18,0)
mPFS, Monate	15,3 (11,3 – NE)	13,7 (8,2 – 19,4)	11,5 (8,2 – 16,8)
mOS, Monate	25,9 (17,5 – 36,6)	20,9 (17,7 – 32,5)	20,4 (17,0 – 26,8)

NSCLC ist die häufigste Form des Lungenkarzinoms und bei 3-4% der Patienten von der METex14-Skippping-Treibermutation begleitet (6, 7). Die Prognose der Betroffenen ist ungünstig, da sie unabhängig von ihrem PD-L1-Status oft unzureichend auf Immuntherapien ansprechen (8, 9). Die VISION-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der einmal täglichen oralen Gabe von 450 mg TEPMETKO® bei NSCLC-Patienten mit METex14-Skippping-Mutation. Die Hälfte von ihnen erhielt TEPMETKO® in der Zweit- oder Folgelinie (6, 10).

Beste Wirksamkeit von TEPMETKO® in der Erstlinien-Therapie (1)

Primärer Endpunkt der VISION-Studie war die Gesamtansprechrate (ORR) beurteilt durch einen unabhängigen Prüfausschuss (IRC) (10). Die Primäranalyse der konfirmatorischen Kohorte C, nach einem Follow-Up von mehr als 9 Monaten (Stand 20. Februar 2022), bestätigt die Ergebnisse der primären Kohorte A (1, 11). Eine Analyse,

welche die Wirksamkeit von TEPMETKO® mit Blick auf die Anzahl vorgängiger Therapielinien untersuchte, legt zudem offen, dass insbesondere Erstlinien-Patienten, die durch eine Gewebebiopsie identifiziert wurden, von der Behandlung mit TEPMETKO® profitieren (ORR: 56,8%, Kohorte A + C kombiniert) (Tabelle 1) (2). Gemäss einer explorativen *Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases (RANO-BM)*-Analyse mit 43 von Hirnmetastasen betroffenen Patienten erzielte TEPMETKO® zudem eine intrakranielle Krankheitskontrollrate von 88,4% (95% KI: 74,9 – 96,1) und ein intrakranielles mPFS von 20,9 Monaten (95% KI: 5,7 – nicht erreicht) (1).

Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (6)

Die aktuelle Sicherheitsanalyse (n=313) bestätigt das bekannte Sicherheitsprofil von TEPMETKO®. Als häufigste behandlungsbedingte Neben-

wirkung (TRAE) unter TEPMETKO® trat ein peripheres Ödem bei 66,5% der Patienten auf. 34,2% der Patienten hatten ein TRAE dritten oder höheren Grades. 33,5% der Patienten benötigten eine Dosisreduktion. Mit 14,7% blieb die Rate der Behandlungsabbrüche weiterhin niedrig (1). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb unter TEPMETKO® erhalten (6).

Fazit

TEPMETKO® ist der einzige einmal täglich anzuwendende orale MET-Inhibitor, der als Erstlinien-therapie für Patienten mit metastasiertem NSCLC und METex14-Skippping-Mutation* zugelassen ist (3, 4). Seit August 2022 wird er nun auch von den Krankenkassen vergütet (5). Die Zulassung basiert auf der Primäranalyse der VISION-Studie, welche zudem dazu führte, dass TEPMETKO® in den NCCN-Leitlinien als Erstlinien-Therapie empfohlen wird (12). Die neueste Analyse der unabhängigen, konfirmatorischen Kohorte C der VISION-Studie konnte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von TEPMETKO® bestätigen und liefert zudem Hinweise, dass auch Patienten mit Hirnmetastasen von der Behandlung profitieren können (1).

*Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tepmetko® wurde bei Patienten mit weiteren onkogenen Treibermutationen inklusive EGFR- oder ALK-Tumoraberrationen nicht untersucht (3). METex14 = mesenchymal-epithelial transition exon 14

Kurzfachinformation siehe Seite 44

Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

+ Weitere Information:

Merck (Schweiz) AG
Chamerstrasse 174
6300 Zug

Literatur:

1. Thomas, M., et al., OA03.05 Tepotinib in Patients with MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Primary Analysis of the Confirmatory VISION Cohort C. *Journal of Thoracic Oncology*, 2022. 17(9, Supplement): p. S9-S10. Presented at the World Conference on Lung Cancer, 6-9 August, 2022, Vienna, Austria.
2. Smit, E., et al. Tepotinib outcomes according to prior therapies in patients with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. Poster 985P. Presented at the ESMO congress, 9-13 September, 2022, Paris, France.
3. Fachinformation TEPMETKO®. www.swissmedicinfo.ch, aktueller Stand
4. Liste der zugelassenen Humanarzneimittel. www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html. Aktueller Stand. Letzter Zugriff: Oktober 2022.
5. Spezialitätenliste TEPMETKO®. Bundesamt für Gesundheit. www.spezialitaetenliste.ch. Aktueller Stand. Letzter Zugriff: Oktober 2022.
6. Paik, P.K., et al., Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *New England Journal of Medicine*, 2020. 383(10): p. 931-943.
7. Rosell, R. and N. Karachaliou, Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer. *The Lancet*, 2016. 387(10026): p. 1354-1356.
8. Sabari, J.K., et al., PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol*, 2018. 29(10): p. 2085-2091.
9. Socinski, M.A., N.A. Pennell, and K.D. Davies, MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. *JCO Precis Oncol*, 2021. 5: PO.20.00516.
10. Felip, E., et al., Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping NSCLC as identified by liquid or tissue biopsy. World Conference on Lung Cancer, May 2021, Virtual Meeting, Abstract Number 170, Online: <https://bit.ly/3iaZqyP>. Letzter Zugriff: Oktober 2022.
11. Le, X., et al., Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. *Clin Cancer Res*, 2022. 28 (6): p. 1117-1126.
12. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 5.2022). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Letzter Zugriff: Oktober 2022.

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom

AVENANCE-Studie: Erste Real-World-Daten zur Avelumab-Erhaltungstherapie¹

Avelumab (BAVENCIO®) zeigte sich in der JAVELIN Bladder 100-Studie als wirksame Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (la/mUC), die unter der vorangegangenen platinbasierten Chemotherapie nicht progredient waren, und wird von den Behandlungsleitlinien als Standard of Care in diesem Setting empfohlen.²⁻⁶ Eine Interim-Analyse der ambispektiven Studie AVENANCE, die Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie unter Real-World-Bedingungen evaluiert, bekräftigt die Wirksamkeit von Avelumab + Best Supportive Care (BSC) aus der JAVELIN Bladder 100-Studie mit Blick auf das Gesamtüberleben (OS) sowie das progressionsfreie Überleben (PFS).^{1, 3, 7}

Das Urothelkarzinom (UC) ist durch eine hohe Tumormutationslast charakterisiert und führt trotz guten Ansprechens auf die platinbasierte Chemotherapie (ChT) bei vielen Patienten innerhalb weniger Monate zum Krankheitspro-

gress.³ Die Erstlinien-Erhaltungstherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Avelumab + BSC zeigte in der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 mit einem Langzeit-Follow-Up von ≥ 2 Jahren einen OS-Vorteil von 8,8 Monaten im Vergleich zu BSC allein (HR 0,76; 95% KI: 0,631–0,915; $p = 0,0036$). 49,8% der Patienten unter Avelumab + BSC waren beim 2-jährigen Follow-Up noch am Leben, im Vergleich zu 38,4% der Patienten unter BSC allein.⁷ Für Patienten mit la/mUC gilt die platinbasierte ChT gefolgt von Avelumab-Erhaltungstherapie, sofern sich unter der ChT kein Progress zeigte, gemäss Guidelines als Standard of Care.⁴⁻⁶ Die Wirksamkeit und Sicherheit der Avelumab-Erhaltungstherapie werden nun auch in der ambispektiven Real-World Studie AVENANCE untersucht.¹

Fragilere Patientenpopulation in der Real-World Studie AVENANCE¹

In die randomisierte, kontrollierte JAVELIN Bladder 100-Studie wurden Patienten ohne Krankheitsprogression nach 4 bis 6 Zyklen platinbasierter ChT eingeschlossen, die einen ECOG PS*-Wert von 0 oder 1 sowie adäquate Blut-, Leber, und Nieren-Werte aufwiesen.³ In der Real-World-Studie AVENANCE werden la/mUC-Patienten mit Avelumab-Erhaltungstherapie unabhängig von der Anzahl der Chemotherapie-Zyklen oder dem ECOG PS-Wert evaluiert.¹ Die aktuelle Interim-Analyse umfasst 267 Patienten (von geplant 500 Patienten) mit einem medianen Follow-Up von 13,5 Monaten (95% KI: 12,8–14,7) seit Beginn

der Avelumab-Behandlung.¹ Die mediane Behandlungsdauer mit Avelumab war 5,8 Monate (95% KI: 4,9–7,4).¹ 12,6% der Patienten hatten einen ECOG PS 2 und 82,7% zeigten viszerale Metastasen, was auf eine eher unfitness Patientenpopulation hindeutet.¹

Real-World Daten bestärken Wirksamkeit von Avelumab-Erhaltungstherapie¹

Patienten in der Interim-Analyse der AVENANCE-Studie erreichten ein medianes OS von 20,7 Monaten (95% KI: 15,2–NE) und ein medianes PFS von 5,7 Monaten (95% KI: 5,0–7,9).¹ In der JAVELIN Bladder 100-Studie lag das mediane OS unter Avelumab + BSC nach ≥ 2 Jahren Follow-Up bei 23,8 Monaten (95% KI: 19,9–28,8) und das mediane PFS bei 5,5 Monaten (95% KI: 4,2–7,2).⁷ Die 12-monatige OS-Rate ab Beginn der Avelumab-Erhaltungstherapie betrug 66,9% (95% KI: 60,5–72,5%) in der AVENANCE-Studie (Abbildung 1) und 71,3% (95% KI: 66,0–76,0) in der JAVELIN Bladder 100-Studie.^{1,3} Das Sicherheitsprofil in der AVENANCE-Studie war konsistent mit früheren Avelumab-Studien; es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.¹

Fazit

Die ersten Real-World-Daten aus der AVENANCE-Studie zur Avelumab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit la/mUC, die unter ChT nicht progredient waren, bekräftigen die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung. Der OS-Vorteil aus der JAVELIN Bladder 100-Studie scheint auch in einer heterogenen und fragileren Patientenpopulation zu bestehen.¹ Die Studiendaten bekräftigen die Empfehlung von ChT gefolgt von Avelumab-Erhaltungstherapie bei la/mUC-Patienten, die unter ChT nicht progredient waren.⁴⁻⁶

Fussnoten

* ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

➤ Weitere Information:

Merck (Schweiz) AG

Chamerstrasse 174
6300 Zug

Pfizer AG

Schärenmoosstrasse 99
8052 Zürich

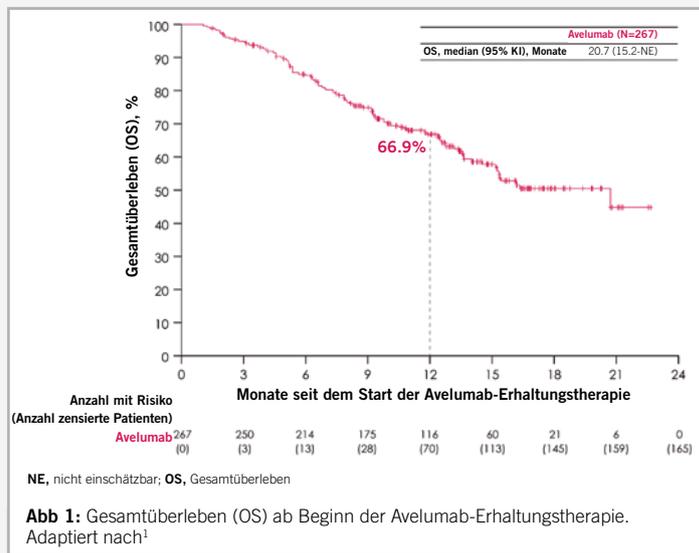


Abb 1: Gesamtüberleben (OS) ab Beginn der Avelumab-Erhaltungstherapie. Adaptiert nach¹

Literatur:

- Barthélémy P et al. Preliminary results from AVENANCE, an ongoing, noninterventional real-world, ambispective study of avelumab first-line maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Presented at the ESMO congress, 9-13 September, 2022; Paris, France; Hybrid Meeting. Poster 1757P.
- Fachinformation BAVENCIO® (Avelumab). www.swissmedicinfo.ch, aktueller Stand.
- Powles T et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *NEJM*, 2020. 383(13): p. 1218-1230.
- Cathomas R et al. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Metastatic Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*, 2022. 81(1): 95-103.
- National Comprehensive Cancer Network® (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer (version 2.2022).

www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Letzter Zugriff: März 2022.

- Powles T, et al.: Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2022. 33(3): 244-258.
- Powles T et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. Presented at ASCO GU February 2022.

Die Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

Dieser Text entstand mit finanzieller Unterstützung von Merck (Schweiz) AG, Zug und der Pfizer AG, Zürich.

Die Kurzfachinformation von BAVENCIO® befindet sich auf Seite 19.

Interaktionsmanagement bei der COVID-19-Behandlung mit Paxlovid®

Paxlovid® (Nirmatrelvir [PF-07321332] und Ritonavir) ist die erste zugelassene orale antivirale Therapie zur Behandlung einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (1,2*). Die Verwendung von Ritonavir zur Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir durch CYP3A4-Inhibition birgt ein hohes Potenzial für klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktionen (3). Der Einsatz von Paxlovid® darf nur nach Ausschluss von Kontraindikationen erfolgen, die sich vorwiegend aus dem Interaktionspotenzial ergeben (1,4).

Die wichtigste Einschränkung für den Einsatz von Paxlovid® sind Arzneimittelinteraktionen (Drug-Drug Interactions) (3). Ritonavir ist ein starker CYP3A4-Inhibitor sowie ein Inhibitor von CYP2D6 und P-Glykoprotein (P-gp) und weist zudem eine starke CYP2C9-Affinität auf (1). Patienten und Patientinnen, die für die Behandlung mit Paxlovid® qualifizieren, nehmen möglicherweise auch andere Arzneimittel ein (3). Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel sollten auch deren Fachinformationen herangezogen werden, um sich über ihre Metabolisierungswege, potentielle Interaktionen, daraus resultierende mögliche Risiken und

eventuell erforderliche Dosisanpassungen (oder andere Massnahmen) zu informieren (1). In allen Fällen sind mögliche Interaktionen auch z.B. mit Hilfe des Liverpool COVID Drug Interactions Checker zu prüfen (www.covid19-druginteractions.org) (4).



Zum Liverpool COVID-19 Drug Interactions Checker

Vier Optionen im Umgang mit DDIs von Paxlovid®:

- 1) präventives Absetzen der Komedikation;
- 2) Monitoring oder Dosisanpassung der Komedikation;
- 3) Patientenberatung mit symptomorientiertem Absetzen von Komedikationen; oder
- 4) Wahl einer alternativen Behandlung der SARS-CoV-2-Infektion (3).

Welcher Weg gewählt wird, hängt von den Patientenmerkmalen und dem Nutzen-Risiko-Verhältnis einer veränderten Komedikation ab (3).

Fussnoten

* Paxlovid® wird angewendet für die Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine Sauerstofftherapie oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht (1). Paxlovid® ist nicht als Ersatz für eine Impfung gegen COVID-19 vorgesehen (1). Paxlovid® sollte gemäss den offiziellen Empfehlungen und unter Berücksichtigung der lokalen epidemiologischen Daten zu zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten angewendet werden (1,4).

Referenzen:

1. Paxlovid® (Nirmatrelvir [PF-07321332] und Ritonavir): aktuelle Fachinformation unter <http://www.swissmedic-info.ch>.
2. Liste zugelassene Medikamente in der Schweiz https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html, letzter Zugriff: 01.09.2022.
3. Marzolini C et al. Prescribing Nirmatrelvir–Ritonavir: How to Recognize and Manage Drug–Drug Interactions. *Ann Intern Med.* 2022 Mar 1: M22-0281.
4. Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SSI). Empfehlungen zum frühen Einsatz von Covid-19-Therapien und zu Prophylaxen erstellt von der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI), 04. August 2022. Abrufbar unter https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft/covid19_vo_2.html#-411791961, letzter Zugriff: 01.09.2022.

Die Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

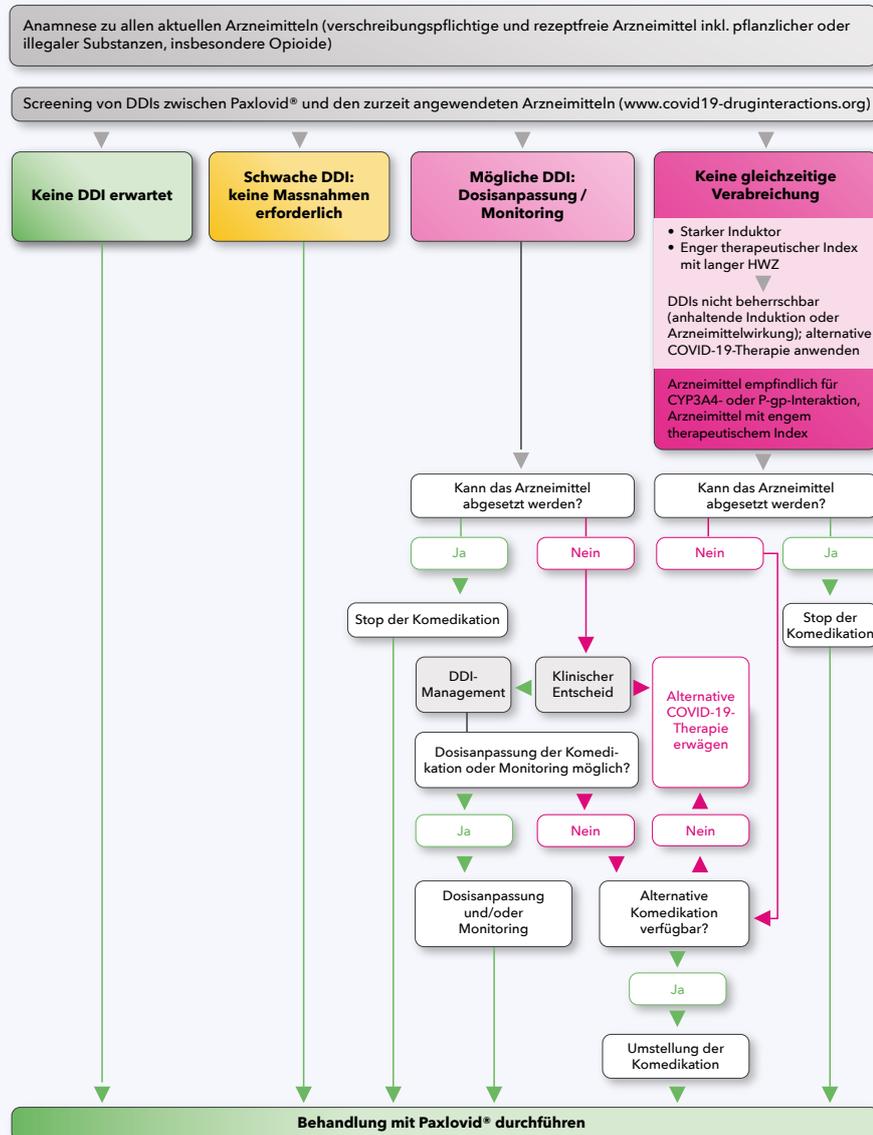
Paxlovid® (Nirmatrelvir [PF-07321332] und Ritonavir): Abgabekategorie A, gekürzte Fachinformation siehe Seite 4

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation/ Patienteninformation Paxlovid® auf www.swissmedicinfo.ch.

+ Weitere Information:

Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
8052 Zürich

Flussdiagramm zum Einsatz von Paxlovid® in Bezug auf mögliche Arzneimittelinteraktionen (adaptiert nach Ref. 3)



Es dauert mehrere Tage, bis die inhibitorische Wirkung von Ritonavir abklingt. Daher sollte eine abgesetzte Komedikation 3 Tage nach der letzten Paxlovid®-Dosis wieder aufgenommen werden. Die gleiche Zeitspanne gilt für Komedikationen, deren Dosierung während der Paxlovid®-Behandlung angepasst wurde.

CYP: Cytochrom P; DDI: Drug-Drug Interaction (Arzneimittelinteraktion); HWZ: Halbwertszeit; P-gp: P-Glykoprotein

LYFE – LYMPHOMA FORUM OF EXCELLENCE

“ What’s new in lymphoid neoplasias? ”

The LyFE course is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME)

The next LyFE course will take place in Bellinzona on 27-29 January 2023, starting mid-morning of Friday 27 January

Registration costs, accommodation, lunches and coffee breaks are covered.

Participants will have to cover only the travelling expenses and dinners.

A limited number of travel grants is available for participants coming from abroad.



Since 2004 the Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI) and the Foundation for the Institute for Oncology Research (IOR) organize a yearly course dedicated to lymphoid neoplasias, including myelomas. The program of the course, designed by lymphoma specialists, gives the participants the possibility to gain in-depth and updated knowledge in this complex field. A particular feature of the course is the fact that each participant has the possibility to present a clinical case, which is consequently discussed by a panel of experts. The limited number of attendees and the familiar environment contribute to create a constructive interaction between the faculty and the participants, which allows ample discussions and exchange of experience and expertise.

Accepted participants: *on a first-come/first-served basis*

For further information and registration (deadline: **30th November 2022**), you may contact:

LyFE Secretariat
Foundation for the Institute of Oncology Research (IOR)
6500 Bellinzona, Switzerland
Tel. +41 (0)58 666 73 00
info@lymphomaforum.ch
www.lymphomaforum.ch

The course is supported by Educational Grants.



LYFE



IMPRESSUM

VERLAG UND HERAUSGEBER
 Aerzteverlag **medinfo** AG
 Seestrasse 141 · 8703 Erlenbach
 Tel. 044 915 7080 · Fax: 044 915 7089
 www.medinfo-verlag.ch

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG
 Eleonore E. Droux

CHEFREDAKTION VERLAG:
 Thomas H. Becker

CHEFREDAKTOR «info@ONCO-SUISSE»:
 Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny

REDAKTION:
 lic. phil. Christoph Sulser
 med. dent. Helena Waser
 Freie Mitarbeiter: Dr. Ines Böhm
 Dr. Therese Schwender
 Dr. med. Susanne Schelosky (SMS)
 Dr. med. Peter Stiefelhagen (PS)

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG
 Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

KORREKTORAT Pierre E. Droux

LAYOUT Nina Hug

MARKETING & VERKAUF
 Claudia Schurtenberger
 Brigitte Niederberger

ANZEIGENREGIE Karin Weilenmann

**MANUSKRIPTEINREICHUNG /
 AUTORENHINWEISE**
 Können bei der Redaktion oder im
 Internet angefordert werden.
 Aerzteverlag **medinfo** AG,
 Seestr. 141 · 8703 Erlenbach
 info@medinfo-verlag.ch
 www.medinfo-verlag.ch

COPYRIGHT
 Aerzteverlag **medinfo** AG Erlenbach.
 Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck,
 Kopien von Beiträgen und Abbildungen,
 auch auszugsweise, nur mit schriftlicher
 Genehmigung des Verlags.

HINWEIS
 Für Preisangaben sowie Angaben zu Dia-
 gnose und Therapie, insbesondere Dosie-
 rungsanweisungen und Applikationsfor-
 men, kann seitens der Redaktion und des
 Verlags keine Garantie/Haftung übernom-
 men werden. Geschützte Warenzeichen
 werden nicht in jedem Fall kenntlich
 gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen
 Hinweises kann nicht geschlossen werden,
 dass es sich um ein nicht geschütztes
 Produkt handelt.

ERSCHEINUNGSWEISE
 «info@ONCO-SUISSE» erscheint 8x im Jahr,
 auch als Beilage von «der informierte arzt»
 Beilagen: Kongresszeitungen der
 «info@ONCO-SUISSE» zu ASH, ASCO, ESMO

ABONNEMENT
 Bestellung beim Verlag, beim Buch- und
 Zeitschriftenhandel. Bezugszeit: Das
 Abonnement gilt zunächst für ein Jahr.
 Es verlängert sich um jeweils ein Jahr,
 wenn die Kündigung nicht 8 Wochen vor
 Ablauf des Abonnements im Verlag vorliegt.
 Bei höherer Gewalt und Streik besteht kein
 Anspruch auf Ersatz.

BEZUGSPREIS
 Einzelheft Fr. 20.– inkl. Porto.
 Jahresbezugspreis Fr. 95.–,
 für Studenten Fr. 50.–

GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGORT Zürich

DRUCK
 Werner Druck & Medien AG
 Leimgrubenweg 9 · 4053 Basel

ISSN
 2813-0782

printed in
switzerland

DRUCKAUFLAGE 4000
 Wemf/KS-beglaubigte Auflage 2022:
 verbreitete Auflage: 2491
 Abo/Pflichtabo: 2317

AGB www.medinfo-verlag.ch/verlag/agb

Chefredaktor Editoren



Prof. Dr. med. Thomas Cerny



Prof. Dr. med. Roger von Moos



Prof. Dr. med. Daniel Aebersold



Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg



Dr. Michael Rötthlisberger



PD Dr. med. Richard Cathomas



Prof. Dr. med. Oliver Gautschi



Dr. med. Silvia Hofer



Prof. Dr. med. Christoph Renner



Prof. Dr. med. Beat Thürlimann



Prof. Dr. med. Wolfram Jochum

ADVISORY BOARD

Prof. Dr. med. Stefan Aebi, Luzern
 Dr. med. Sara Bastian, Chur
 Prof. Dr. med. Daniel Betticher, Fribourg
 Prof. Dr. med. Jörg Beyer, Bern
 Prof. Dr. med. Stephan Bodis, Aarau
 Prof. Dr. med. Markus Borner, Bern
 PD Dr. med. Richard Cathomas, Chur
 PD Dr. med. Alessandra Curioni-Fontecedro, Zürich
 Dr. med. Geoffrey Delmore, Frauenfeld
 Prof. Dr. med. Pierre-Yves Dietrich, Genève
 Prof. Dr. med. Christoph Driessen, St. Gallen
 Prof. Dr. med. Steffen Eychmüller, Bern
 Prof. em. Dr. med. Martin Fey, Bern
 Prof. Dr. med. Silke Gillesen, Bellinzona
 Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger, Zürich
 Prof. Dr. med. Ulrich Güller, Thun
 Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann, Basel
 Dr. med. Urs Hess, St. Gallen
 Prof. Dr. med. Viviane Hess, Basel
 Dr. med. Andreas F. Hottinger, Lausanne
 Prof. Dr. med. Dieter Köberle, Basel
 Prof. Dr. med. Wolfgang Korte, St. Gallen

Prof. Dr. med. Markus Manz, Zürich
 Prof. Dr. med. Ulrich Mey, Chur
 Prof. Dr. med. Olivier Michielin, Lausanne
 Prof. Dr. med. Urban Novak, Bern
 Prof. Dr. med. Adrian Ochsenbein, Bern
 Prof. Dr. med. Bernhard Pestalozzi, Zürich
 PD Dr. med. Ulf Pettrausch, Zürich
 Prof. Dr. med. Miklos Pless, Winterthur
 Prof. Dr. med. Oliver Riesterer, Aarau
 PD Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha Rothschild, Basel
 Prof. Dr. med. Thomas Ruhstaller, St. Gallen
 Prof. Dr. med. Katrin Scheinemann, Aarau
 PD Dr. med. Florian Strasser, St. Gallen
 Prof. Dr. med. Gabriela Studer, Luzern
 Prof. Dr. med. Roger Stupp, Chicago
 PD Dr. med. Arnaud Templeton, Basel
 PD Dr. med. Alexandre Theocharides, Zürich
 KD Dr. med. Stephanie von Orelli, Zürich
 Prof. Dr. med. Andreas Wicki, Zürich
 Dr. med. Reinhard Zenhäusern, Brig
 Prof. Dr. med. Alfred Zippelius, Basel
 PD Dr. med. Gilbert Bernard Zulian, Genève
 Prof. Dr. med. Daniel R. Zwahlen, Winterthur

MITHERAUSGEBER:



Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische
 Krebsforschung/Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer.
 Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Miklos Pless**



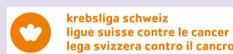
Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie /
 Société Suisse d'Oncologie Médicale
 Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Arnaud Roth**



Nationales Institut für Krebsregisterung und
 -registrierung/ Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du
 Cancer. Direktor: **Dr. Ulrich Wagner**



Scientific Association of Swiss Radiation Oncology
 President: **Prof. Dr. med. Jean Bourhis**



Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer
 Verantwortlich: **Stefanie de Borja**



Schweizer Gesellschaft für Radio-Onkologie
 Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Daniel Zwahlen**



Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation
 Recherche suisse contre le cancer.
 Verantwortlich: **Dr. Peggy Janich**



Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie
 Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Michel A. Duchosal**



c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, 3001 Bern, info@onc@reha.ch
 / Co-Präsidenten: **Med. pract. Peter Lermen/ PD Dr. Florian Strasser**



Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe/
 Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse
 Präsidentin: **Prof. Dr. med. Katrin Scheinemann**



Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de
 Psycho-Oncologie. SGPO Geschäftsstelle: **Dr. phil. Sandra Sieber**



Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse
 Verantwortlich: **Prof. Manuela Eicher**



Schweizerische Gesellschaft für Pathologie / Société Suisse de Pathologie
 Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Chantal Pauli**

POWER UP YOUR AML TREATMENT¹

MYLOTARG® bietet:¹

- Eine signifikante Verlängerung des EFS um 7,8 Monate^{2*}
- Eine mehr als verdoppelte RFS-Rate^{2†}

*In der Kombination MYLOTARG® mit DNR und AraC verglichen mit DNR und AraC alleine (median 17,3 Monate vs. 9,5 Monate [HR 0,56; P = 0,0002], investigator assessed).²

†In der Kombination MYLOTARG® mit DNR und AraC verglichen mit DNR und AraC alleine (median 28,0 Monate vs. 11,4 Monate [HR 0,53; P = 0,0006]).²

AML = Akute myeloische Leukämie, **AraC** = Cytarabin, **DNR** = Daunorubicin, **EFS** = Ereignisfreies Überleben (Ereignisse: Induktionsversagen, Rezidiv oder Tod), **RFS** = Rezidivfreies Überleben

1. Aktuelle Fachinformation MYLOTARG® unter www.swissmedicinfo.ch, Originaltext Indikation: MYLOTARG® wird angewendet für die Kombinations-therapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie, ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie. **2.** Lambert J et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113-119

Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

MYLOTARG® (Gemtuzumabum Ozogamicinum). **Indikationen:** In Kombination mit Daunorubicin (DNR) und Cytarabin (AraC) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL). **Dosierung:** Prämedikationsempfehlungen beachten. 1. Induktionszyklus: 3 mg/m²/Dosis (bis max. 5 mg) an Tag 1, 4, und 7 über 2 h, Kombination mit DNR und AraC. (Dosierungsschemata beachten). Konsolidierung: Patienten mit kompletter Remission: bis zu 2 Konsolidierungszyklen empfohlen. Mylotarg 3 mg/m²/Dosis (bis max. 5 mg), über 2 h am Tag 1 jedes Zyklus, in Kombination mit DNR und AraC (Dosierungsschemata beachten). Dosisanpassung abhängig von individueller Sicherheit und Verträglichkeit. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Gemtuzumab Ozogamicin oder Hilfsstoffen. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Lebertoxizität, einschliesslich VOD/SOS, Infusionsbedingte Reaktionen (einschliesslich Anaphylaxie), Myelosuppression, Tumorlyse-Syndrom, AML mit Hochrisiko-Zytogenetik, Verhütung, Patienten >70 Jahre. **Interaktionen:** geringes Potenzial für Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4; geringes Potenzial für Hemmung von UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, BCRP, BSEP, MRP 2, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 und OATP1B3. **Unerwünschte Wirkungen:** Auftreten je nach Therapieart (Mono- oder Kombinationstherapie): Infektion; febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphopenie, Prothrombinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert; Infusionsbedingte Reaktion; Hyperglykämie, Hyperurikämie, Appetitverlust, Tumorlyse-Syndrom; Kopfschmerzen; Tachykardie; Blutung, Hypotonie; Hypertonie; Dyspnoe; Erbrechen; Diarrhö; Bauchschmerzen; Übelkeit; Stomatitis; Obstipation; Aszites; Dyspepsie; Ösophagitis; Venookklusive Lebererkrankung, Transaminasen, Alkalische Phosphatase und Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Bilirubin und Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Hepatomegalie, Ikterus, Leberfunktion abnormal; Ausschlag, Erythem, Pruritus; Pyrexie, Ödem, Fatigue, Schüttelfrost, Multiorganversagen; u.a. **Packung:** 5 mg; 1 Durchstechflasche. Verkaufskategorie A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (V007)

PP-MYL-CHE-0037/May 2022