



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

info[@]ONCO-SUISSE

info@onkologie & Schweizer Krebsbulletin

FORTBILDUNG

Aktuelle Empfehlungen zur Früherkennung des Prostatakarzinoms

Dr. med. Manolis Pratsinis, PD Dr. med. Daniel Engeler

Erleichterter Zugang zu Cannabisarzneimitteln – Was bedeutet das für Verschreibende und Medizinfachpersonen?

Bea Goldman

Journal Watch

Prof. Dr. med. Beat Thürlimann, Prof. Dr. med. Jakob Passweg

Kongressbericht:

St. Galler Fortbildung Klinische Onkologie 2023

FORUM **oncosuisse**

- ▶ PRESSESPIEGEL
- ▶ NEUES PRÄSIDIUM BEI ONCOSUISSE
- ▶ ONCOSUISSE INITIATIVE «ZUGANG ZU KREBSMEDIKAMENTEN»
- ▶ FORUM PFLEGE



Auch wenn die kovalente BTK-Inhibition zerbrochen scheint, kann die Wiederherstellung des Signalweges bei malignen B-Zell Erkrankungen möglich sein^{1,2}

BTK = Bruton-Tyrosinkinase

Literatur:

Diese Literatur kann jederzeit durch medizinisches Fachpersonal vom Unternehmen angefordert werden.

1. Gu D, Tang H, Wu J, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase using non-covalent inhibitors in B cell malignancies. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):40.
2. Molica S, Gianfelici V, Levato L. Emerging bruton tyrosine kinase inhibitors for chronic lymphocytic leukaemia: one step ahead ibrutinib. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2020;25(1):25-35.

Eli Lilly (Suisse) SA, Ch. des Coquelicots 16, 1214 Vernier (GE).

Lilly

Chefredaktor

Editoren



Prof. Dr. med.
Roger von Moos



Prof. Dr. med.
Thomas Cerny



Prof. Dr. med.
Daniel Aebersold



Prof. Dr. med.
Jakob R. Passweg



Prof. Dr. med.
Christoph Renner



Prof. Dr. med.
Beat Thürlimann



PD Dr. med.
Richard Cathomas



Prof. Dr. med.
Alessandra
Curioni-Fontecedo



Prof. Dr. med.
Oliver Gautschi



Dr. med.
Silvia Hofer



Prof. Dr. med.
Wolfram Jochum

Rettet uns der Fachkräftemangel?

Der Fachkräftemangel ist in aller Munde. Das Problem ist echt und existiert nicht nur in den Medien und der Politik. Dort wird es allerdings kräftig bewirtschaftet, auch zur Durchsetzung von Partikularinteressen.

Die Ursachen sind vielfältig und das Gesundheitswesen belegt den Branchenmangel-Rang 1 noch vor der IT-Branche (Adecco in SRF1, 10 vor 10, 28.11.2022). Treiber sind vor allem die Demographie und die hohen Berufsabgänge. Die Arbeitsbedingungen in den Mangelberufen werden als nicht so attraktiv angesehen wie früher und wie in den anderen Berufen, oder andere Arbeitgeber haben schlicht das attraktivere Paket für Mitarbeiter. Die Pflegevertreterverbände fordern denn auch nicht primär mehr Lohn, sondern attraktivere Bedingungen. Dies ist gut nachvollziehbar – auch im Arztberuf, wenn man mit Kollegen spricht und ich mich mit meinen Kindern unterhalte. Auch ein Kollege und ehemaliger Doktorand, der jetzt eine Hausarztpraxis, noch die einzige im Quartier, übernommen hat, schildert fast verzweifelt seine Lage. Er nimmt keine neuen Patientinnen und hat eine Warteliste von 18 Monaten, wenn denn jemand warten will. Er beginnt seine Hausbesuche nach 20 Uhr. So musste er auch meine Bitte abweisen, als ich helfen wollte, einen Hausarzt für Bekannte zu suchen. (MAS-Erhebung SAeZ 2022, 103:28-29).

Man baut jetzt auf Ausbildungsinitiative. Das ist richtig, weil wir Jahrzehnte lang vom anscheinend nie versiegenden, billigen Import (und auf Kosten anderer Länder) gelebt haben, wie übrigens auch bei anderen kritischen Gütern, beispielsweise bei Strom und Arzneimitteln. Mehr Auszubildende genügt nicht, die Arbeitgeber werden bei Arbeitsplatzattraktivität ein paar Briketts in ihren Personalöfen einwerfen müssen, vor allem um die guten Arbeitskräfte in ihrem Betrieb und im Beruf halten zu können. Das ist billiger, einfacher und auch effizienter als das Problem durch neue Ressourcen für zusätzliche Auszubildende bereit zu stellen und zu betreiben, die dann wieder gehen. Wohlverstanden, der Personalofen soll wärmen, zum Bleiben, nicht als Durchlauferhitzer betrieben werden.

Die selbstverschuldete Krise hilft uns aber vielleicht die erkannten, notwendigen Reformen im Gesundheitswesen – und anderswo – endlich an die Hand zu nehmen wie beispielsweise die Versorgungssicherheit von und der gerechte Zugang zu Pharma- und MedTech-Produkten oder das Kompetenzgerangel (oder ist es das Schwarzpeter-Spiel?) zwischen Kantonen und Bund bei den Überkapazitäten zu klären. Oder dort, wo die Umsetzung begonnen hat, richtig vorwärts zu machen wie beispielsweise bei der HSM (Martin Fey SAeZ 2022 103:34-36). Oder beim Elektronischen Patienten Dossier, wo berechtigterweise der Einbezug der Ärzte in die Gestaltung verlangt wird (Saez 2022: 103: 16-19), um nutzerorientiert vorwärts zu machen, damit dieses eine Hilfe wird und nicht nur eine ungeordnete, kaum hilfreiche pdf-Befundsablage bleibt, die mit Zwang eingeführt werden soll. Hier könnte der Fachkräftemangel helfen endlich den Digitalisierungs- und Standardisierungsrückstand im Gesundheitswesen aufzuholen. In all diesen Feldern müssen sich täglich Fachkräfte im Gesundheitswesen mit Problemen abmühen, die nicht ihrer Kernaufgabe entspricht. Dies baut mehr und mehr Frustration auf, bis zur inneren oder tatsächlich realisierten Kündigung. Zudem entzieht dies die fehlende Fachkompetenz dort, wo sie dringend gebraucht würde.

Der Fachkräftemangel könnte auch die längst notwendige Strukturbereinigung im ambulanten Bereich (Hausarztmedizin statt Notfallstationen, Entlastung der Ärzte von Administration und Bürokratie) aber vor allem im Spitalwesen beschleunigen (und erst noch viel Geld sparen): Ungenügende Zusammenarbeit der Kantone, Überkapazität an Betten und Operationssälen und Speziallabore (Koronarangiographie) haben Hunderte von Millionen verdrunsten, gerade auch in meiner geographischen Umgebung, und sind exemplarische Probleme, die vor sich hergeschoben wurden und immer noch werden, wohl weil einfach noch zu viel Geld im System vorhanden ist. Der Abbau von Betten könnte Fachkräfte für die ambulante Versorgung freisetzen und wäre eine Chance für attraktivere Arbeitsbedingungen in den Mangelberufen. Die Thematik wurde auch in der Schweizerischen Ärztezeitung wiederholt behandelt (SAeZ 2022, 103: 26-27).

In einer Umfrage unter 23'000 Ärzten in Deutschland war die Mehrheit über fehlende Wertschätzung durch die Politik und Krankenkassen gestört und 60% denken an einen Berufswechsel in den nächsten 2 Jahren nach. Beanstandet wurden auch die falschen Anreizsysteme, welche die Arbeit für technische Leistungen bevorzugen. Reden mit dem Patienten sei, finanziell gesehen, kontraproduktiv. Geldbegehren liegen bei den Ärzten aber nicht auf den vordersten Rängen der Forderungen (übrigens auch nicht in der Pflege). In ihrer täglichen Arbeit steht als Ursache ihrer Frustration die ausufernde Bürokratie (86%) ganz vorne, gefolgt von Problemen verursacht durch nicht funktionierende oder nicht benutzerfreundliche Digitalisierung. Die langen Arbeitszeiten liegen abgeschlagen auf dem 7. Platz (<https://medizinio.de/blog/frust-in-der-arztpraxis-2022>).

Hier soll jetzt korrigiert werden: Die Strukturreform soll an die Hand genommen und Fehlanreize bei der stationären Versorgung beseitigt werden. Der Bundesminister wurde in der Covid-Pandemie unterschiedlich wahrgenommen, aber wo er recht hat, hat er recht: «Patientinnen und Patienten sollen sich darauf verlassen können, dass sie überall, auch in ländlichen Regionen, schnell und gut versorgt werden, sowie medizinische und nicht ökonomische Gründe ihre Behandlung bestimmen. Dafür müssen wir das Fallpauschalen-System überwinden. Wir haben die Ökonomie zu weit getrieben. Eine gute Grundversorgung für jeden muss garantiert sein und Spezialeingriffe müssen auf besonders gut ausgestattete Kliniken konzentriert werden. Momentan werden zu oft Mittelmass und Menge honoriert. Künftig sollen Qualität und Angemessenheit allein die Kriterien für gute Versorgung sein.» (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/regierungs-kommission-legt-krankenhauskonzept-vor.html>)

Was der fehlende Geldmangel nicht schafft, schafft vielleicht der Fachkräftemangel?

Beat Thürlimann

Prof. Dr. med. Beat Thürlimann

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)



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

- 9 **Aktuelle Empfehlungen zur Früherkennung des Prostatakarzinoms**
Dr. med. Manolis Pratsinis, PD Dr. med. Daniel Engeler, St. Gallen

- 13 **Erleichterter Zugang zu Cannabisarzneimitteln –
Was bedeutet das für Verschreibende und Medizinfachpersonen?**
Bea Goldman, Altenrhein

JOURNAL WATCH

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

SWISSMEDIC INFO

- 24 **DHPC – Januskinase (JAK)-Inhibitoren / Cibinqo® (Abrocitinib), Olumiant® (Baricitinib),
Rinvoq® (Upadacitinib) und Xeljanz® (Tofacitinib)**
- 25 **Zulassung von Arzneimitteln mit neuem Wirkstoff und Indikationserweiterungen 2022**

WISSEN AKTUELL

- 26 **St. Galler Fortbildung Klinische Onkologie 2023**
- 31 **Fragebogen**

FULVESTRANT XIROMED

Fulvestrant füllt die therapeutische Lücke nach Versagen der Aromatase-Hemmer

Fulvestrant bindet mit ähnlicher Affinität wie Estradiol an Östrogenrezeptoren, hemmt die Bindung von Östrogenen und führt zur «Downregulierung» der Rezeptoren.¹ Fulvestrant ist im Unterschied zu Tamoxifen ein reiner Östrogenantagonist. Agonistische Effekte sind bisher nicht bekannt.

Fulvestrant zeigt keine Kreuzresistenz gegenüber zuvor eingesetzten Hormontherapien.²

Damit steht postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Versagen einer Therapie mit nichtsteroidalen Aromatasehemmern mit **Fulvestrant Xiromed** eine effektive und zudem **kostengünstige Option** zur Verfügung.

¹ Fulvestrant for advanced breast cancer. Med Letter 2002, 44, 65–66.

² Robertson JF et al. Endocrine treatment options for advanced breast cancer – the role of fulvestrant. Eur J Cancer 2005, 41, 346–356

- ✓ Fertigspritzen aus Glas mit Safety Device (SafetyGlide™) zur Prävention von Stichverletzungen
- ✓ Packung mit Serialisierung und Blindenschrift
- ✓ Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms
- ✓ 1 Dosierung, 1 Packungsgrösse
- ✓ Produktdatenblatt*
- 🐷 Konkurrenzloser Preisvorteil



Fulvestrant Xiromed

W: Fulvestrantum. **I:** Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, Östrogenrezeptor-positiven, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne endokrine Vortherapie. Kombinationstherapie mit Palbociclib zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. **D:** Monotherapie: Tag 1, 15 und 29 sowie danach monatlich 500 mg i.m. also je eine Fertigspritze in jede Gesässhälfte (Glutealbereich) langsam über 1–2 Minuten injizieren. Kombinationstherapie: empfohlene Dosis von Palbociclib 125 mg einmal täglich während 21 Tagen. Dosierung von Fulvestrant Xiromed analog der Monotherapie. Spezielle Dosierungsanweisungen siehe www.swissmedinfo.ch. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. Leberinsuffizienz Child-Pugh C. Schwangerschaft, Stillzeit. **VM:** Monotherapie: Vorsicht bei Blutungsneigung, Thrombozytopenie oder bei Patienten unter Antikoagulation. Aufgrund des Wirkmechanismus besteht das Risiko einer Osteoporose. Bei der Behandlung mit Fulvestrant an der dorsoglutealen Injektionsstelle ist Vorsicht geboten aufgrund der Nähe des darunterliegenden Ischiassnervs. Dieses Arzneimittel enthält 500 mg Benzylalkohol pro Fertigspritze. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Dieses Arzneimittel enthält 12 Vol% Ethanol entsprechend 480 mg pro Fertigspritze. Es besteht ein gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus, Lebererkrankungen oder Epilepsie leiden. **IA:** Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten von Fulvestrant und Östradiol kann Fulvestrant mit den in den Immunassays verwendeten Antikörpern kreuzreagieren und zu falsch erhöhten Östradiol-Messwerten führen. **NW:** Die am häufigsten angegebenen unerwünschten Wirkungen sind Hitzewallungen, Übelkeit und Reaktionen an der Injektionsstelle, die normalerweise leichter Art sind. Hypersensitivitätsreaktionen, Nausea, Erhöhung der Leberenzyme (mehrfachlich < 2x obere Grenze des Normbereiches), Rash, Schmerzen des Muskel-Skelett-Systems, Reaktionen an der Injektionsstelle, urogenitale Infektionen, reduzierte Thrombozytenzahl, Urtikaria, Angioödem, Anorexie, Kopfschmerz, Schwindel, tiefe Venenthrombose, Dyspepsie, Erbrechen, Diarrhoe, Bilirubinerrhöhung, Pruritus, Arthritis, vaginale Blutungen, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen, periphere Neuropathie, Ischialgie. **P:** Blister mit Fertigspritzen aus Glas mit SafeGlide™ zu 250 mg/5 ml, Packung mit 2 Fertigspritzen. **AK:** B. **ZI:** Xiromed SA, Cham. **Stand Info:** Mai 2021. Ausführliche Informationen siehe www.swissmedinfo.ch

32 **Pressespiegel**

FORUM oncosuisse

- 34 Oncosuisse Initiative «Zugang zu Krebsmedikamenten»
Neues Präsidium bei Oncosuisse
- 35 Oncosuisse publiziert Bericht mit Handlungsempfehlungen für die Schweizer Krebsversorgung
zum Thema «Behandlung, Nachsorge und Qualität»
Neu sollen auch über 70-Jährige zur systematischen Darmkrebsvorsorge

FORUM PFLEGE

- 37 **Junge Angehörige**
Karin Ribi, Zürich; Anja Orschulko, Allschwil; Alwin Abegg, Zürich

41 **Impressum**

www.medinfo-verlag.ch – Alle Beiträge im Heft auch online verfügbar!



Anmeldung mit Ihrer GLN-Nummer

Für die Benutzung unserer Homepage und App ändert sich nichts. Nutzen Sie:

- ▶ alle Fortbildungsbeiträge der medinfo-Titel, die als E-Paper oder PDF zur Verfügung stehen
- ▶ insbesondere auch Ihre gewohnten CME-Fortbildung – nach deren erfolgreichem Absolvieren
Sie direkt Ihr Zertifikat herunterladen und ausdrucken können.
- ▶ ausführliche Literaturlisten der Autoren und die Suchfilter nach Rubriken quer durch alle Ausgaben.

Herzlich, Ihre Eleonore E. Droux



Eleonore E. Droux
Verlegerin

Zudem finden Sie alle Inhalte auch auf unserer App.





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



Prof. Dr. med.
Pierre-Yves Dietrich
Genève



Prof. Dr. med.
Christoph Driessen
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Steffen Eychmüller
Basel



Prof. Dr. med.
Silke Gillissen
Bellinzona



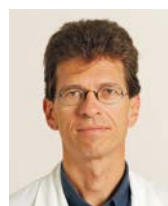
Prof. Dr. med. Matthias
Guckenberger
Zürich



Prof. Dr. med.
Ulrich Güller
Thun



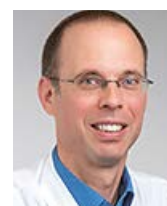
Prof. Dr. med.
Viola Heinzlmann
Basel



Dr. med.
Urs Hess
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Viviane Hess
Basel



Dr. med. Andreas F.
Hottinger
Lausanne



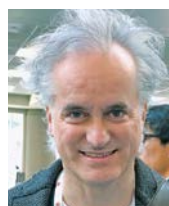
Prof. Dr. med.
Dieter Köberle
Basel



Prof. Dr. med.
Wolfgang Korte
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Markus Manz
Zürich



Prof. Dr. med.
Ulrich Mey
Chur



Prof. Dr. med.
Olivier Michelin
Lausanne/Genève



Prof. Dr. med.
Urban Novak
Bern



Prof. Dr. med.
Adrian Ochsenbein
Bern



Prof. Dr. med.
Bernhard Pestalozzi
Zürich



PD Dr. med. Ulf
Petrusch
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
Theocharides
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

EINFACH STARK
mit signifikantem Überlebensvorteil^{1,2,a}

FREI
in der Therapiesequenz des
Prostatakarzinoms^{1,2,b}

EINFACH FÜR ALLE
mHSPC Patienten^{2,c}
nmCRPC Patienten^{1,d}



¹ Smith MR et al. Apalutamid and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2020 Sep; 79(1):150-158. 6:S0302-2838(20)30628-X, ² Chi K et al. Apalutamid in Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021. 39(20):2294-2303. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488>

^a Gegenüber ADT; TITAN-Studie: HR=0,67; 95% KI: 0,51–0,89; p=0,005; SPARTAN-Studie: HR=0,78; 95% KI: 0,64–0,96; p=0,016, ^b Im späteren Stadium des mCRPC nicht zugelassen, ^c Unabhängig von Ausmass oder Risiko der Erkrankung (high-/low-volume, Gleason Score, neu-/zuvor-diagnostiziert) oder der Vortherapie (Docetaxel, ADT, lokale Therapien), ^d Unter ADT, mit PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate und ohne Fernmetastasen

Referenzen können bei Janssen-Cilag AG angefordert werden.

Erleada[®] Apalutamid 60 mg Filmtabletten. **I:** In Kombination mit einer Androgen-Deprivationstherapie (ADT) für erwachsene Patienten mit einem Prostatakarzinom entweder nicht-metastasiert und kastrationsresistent (nmCRPC), bei denen ein hohes Risiko für eine Entwicklung von Metastasen insbesondere bei PSADT ≤ 10 Monate besteht, oder metastasiert und hormon-sensitiv (mHSPC). **D:** 240 mg (4 Tabletten zu 60 mg), verabreicht als orale, tägliche Einmaldosis; Dosisanpassungen beachten. **KI:** Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung sowie bei Frauen ohne indizierte Erkrankung oder die schwanger sind oder schwanger werden können. **VM:** Vorsicht bei Patienten mit einer Prädisposition oder beim Auftreten von ischämischen Herzkrankheiten, kürzlich aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankungen, Krampfanfällen, Stürzen, Frakturen sowie QT-Verlängerungen; Massnahmen der Kontrazeption für Männer und Frauen beachten (da fötale Entwicklungsstörungen möglich). **UAW:** *Sehr häufig* ($\geq 1/10$): Arthralgie, Diarrhö, Fatigue, Frakturen, Gewichtsabnahme, Hautausschlag, Hitzewallung, Hypertension sowie Sturz. *Häufig* ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Dysgeusia, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypothyreose, ischämische Herzkrankheit, Muskelkrampf sowie Pruritus. **IA:** QT-Intervall verlängernde Arzneimittel, CYP3A4- und CYP2C8-Hemmer oder Induktoren sowie Substrate von BCRP, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8/9/19, OAT3, OATP1B1, P-gp und UGT. Packungen: Bliester mit 112 Filmtabletten (4x 28). **Abgabekat.:** B; ausführliche Informationen: www.swissmedinfo.ch. **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug. (CH_CP-327595)

Aktuelle Empfehlungen zur Früherkennung des Prostatakarzinoms



Dr. med.
Manolis Pratsinis, MSc



PD Dr. med.
Daniel Engeler, MA

Die Früherkennung des Prostatakarzinoms wurde, aufgrund von berechtigten Bedenken vor Überdiagnostik sowie -therapie, lange kontrovers diskutiert. Langzeitdaten der grössten internationalen Studien konnten zeigen, dass das PSA-gesteuerte Screening die Mortalität des Prostatakarzinoms effektiv reduzieren kann, sodass die Europäische Kommission erst kürzlich die Einführung von entsprechenden nationalen Screening-Programmen empfohlen hat. Mittels multiparametrischer Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata können die Anzahl unnötiger Biopsien reduziert und die Erkennungsrate klinisch signifikanter Tumore erhöht werden.

Prostate cancer screening has long been controversial due to legitimate concerns about overdiagnosis and overtreatment. Long-term data from the largest international studies have shown that PSA-guided screening can effectively reduce prostate cancer mortality, and the European Commission has recently recommended the introduction of national screening programs. The multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate can reduce the number of unnecessary biopsies and simultaneously increased the detection of clinically significant prostate tumours.

Key Words: PSA, Prostate Cancer, Screening, Preventive Medicine

Das Prostatakarzinom stellt bei Männern die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste krebisbedingte Todesursache in der Schweiz dar. Seit den frühen 1990er Jahren ist anhand der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum die Prostatakarzinomfrüherkennung möglich (PSA-Screening). Zeitgleich ist die Sterblichkeit aufgrund des Prostatakarzinoms in den meisten westlichen Ländern zurückgegangen (1), jedoch wurde der Nutzen des Prostatakarzinom-Screenings aufgrund der mit Risiken assoziierten invasiven Diagnostik sowie der Gefahr der Übertherapie klinisch nicht relevanter Prostatakarzinome lange kontrovers diskutiert (2, 3). Im Jahr 2012 veröffentlichte die «US Preventive Services Task Force» (USPSTF) die Empfehlung gegen das PSA-basierte Screening (4). Zur selben Zeit wurde der Stellenwert des PSA-basierten Screenings in der Schweiz ebenso intensiv diskutiert, mit divergierenden Empfehlungen des Swiss Medical Boards sowie der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie (5, 6). Seither sind Langzeitdaten der wichtigen europäischen Studie der «European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer» (ERSPC) publiziert worden, welche durch PSA-Screening eine signifikante Reduktion der Prostatakarzinom-assoziierten Mortalität nachweisen konnten (7). Diese Daten waren mitunter ausschlaggebend für die Umkehr der Screening-Empfehlung der USPSTF im Jahr 2017, zur individuellen Besprechung eines PSA-Screening mit Männern im Alter von 55-69 Jahren.

Die Bedeutung der Prostatakarzinomvorsorge wurde kürzlich (am 20. September 2022) von der Europäischen Kommission unterstrichen, indem die Empfehlung zur Förderung organisierter Prostatakarzinom-Screenings bei Männern unter 70 Jahren ausgesprochen wurde (8). Im nachfolgenden Artikel wird auf die aktuellen Empfehlungen zur Prostatakarzinomvorsorge näher eingegangen.

Screening

Die primären Ziele des Prostatakarzinom-Screenings sind die Senkung der Sterblichkeit sowie die Erhaltung der Lebensqualität. Entsprechend den Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) wird empfohlen, ab dem 50. Lebensjahr mit dem Prostatakarzinom-Screening zu beginnen. Bei erhöhtem Risiko wird ein Screening ab dem 45. Lebensjahr empfohlen, dazu gehören Männer mit relevanter positiver Familienanamnese (Vater oder Bruder vor dem 70. Lebensjahr an Prostatakarzinom erkrankt) und

Männer afrikanischer Abstammung. Bei Männern mit BRCA2 Mutation besteht die Empfehlung zum Screening bereits ab dem 40. Lebensjahr (Tab. 1). Da das Prostatakarzinom ein langsam wachsendes Malignom ist, wird das Screening nur bei einer verbleibenden Lebenserwartung von mindestens 10 – 15 Jahren empfohlen. In der Literatur wird daher oftmals die Obergrenze von 70 Jahren aufgeführt, wobei bei biologisch jüngeren, respektive gesünderen Patienten ein Screening auch später sinnvoll sein kann. Umgekehrt sollte bei jüngeren Patienten mit relevanten Komorbiditäten nach entsprechender Abwägung ebenfalls von einer PSA-Bestimmung abgesehen werden (sog. «competing risks»). Diese Überlegungen sollten idealerweise vor einer PSA-Bestimmung durchgeführt werden, um unnötige Tests und die daraus resultierenden Behandlungsentscheidungen zu vermeiden.

Prostatakarzinom

Eine PSA-Elevation, eine suspekta digital-rektale Untersuchung (DRU) oder eine auffällige Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata führen zu einer Prostatabiopsie. Hierbei werden multiple Stanzeln aus der Prostata entnommen und anschliessend zur histopathologischen Untersuchung eingeschickt. Im Falle eines Karzinomnachweises wird dies in den «International Society of Urological Pathology» (ISUP) Grade Group 1 bis 5 eingeteilt, was den vorherigen alleinigen Gleason-Score ablöst. ISUP 1 entspricht einem Gleason-Score 3+3=6 Prostatakarzinom und wird als «Niedrigrisiko-Prostatakarzinom» bezeichnet (Tab. 2). Die allermeisten ISUP 1 Prostatakarzinome können mittels aktiver Überwachung betreut werden, sodass Patienten die potenziellen Nebenwirkungen einer kurativen Therapie erspart werden können. Prostatakarzinome welche ISUP 2 und höher sind, werden als sogenannte «klinisch signifikante Prostatakarzinome» beschrieben, für die eine aktive Therapie oftmals indiziert ist. Zwar können streng selektionierte Patienten mit ISUP 2 Tumoren ebenfalls erfolgreich mittels aktiver Überwachung betreut werden (9), aber die Mehrheit der Patienten sollten einer kurativ intendierten Therapie zugeführt werden (10).

PSA

Das PSA ist eine Peptidase, welche ausschliesslich in den epithelialen Zellen («Drüsenzellen») der Prostata produziert wird und in

| TAB. 1 Empfehlungen für die Prostatakarzinom Früherkennung | |
|--|--|
| Kein PSA-Screening ohne vorherige Besprechung der Nutzen und Risiken | |
| PSA-Screening nur bei Männern mit einer Lebenserwartung von 10 – 15 Jahren | |
| PSA-Screening empfohlen bei Männern ab dem 50. Lebensjahr -ab dem 45. Lebensjahr bei relevanter Familienanamnese* -ab dem 45. Lebensjahr bei Männern afrikanischer Abstammung -ab dem 40. Lebensjahr bei Männern mit BRCA2 Mutationen | |
| Intervalle der PSA-Bestimmungen entsprechend initialem PSA individuell vereinbaren -PSA >2 µg/l beim 60-jährigen Mann, PSA Kontrolle alle 1 – 2 Jahre -PSA >1 µg/l bei 40-jährigen Mann, PSA Kontrolle alle 1 – 2 Jahre -Bei Männern mit tiefem PSA ohne Risiken, PSA Kontrolle alle 8 – 10 Jahre | |
| Empfehlungen angelehnt an die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU)[10]. * Vater oder Bruder vor dem 70. Lebensjahr an Prostatakarzinom erkrankt. | |

| TAB. 2 International Society of Urological Pathology 2014 Grade Group | | |
|---|------------------|---|
| Gleason Score | ISUP Grade Group | Risikogruppe |
| 2 – 6 | 1 | Low Risk |
| 7 (3+4) | 2 | Intermediate Risk (favorable prognosis) |
| 7 (4+3) | 3 | Intermediate Risk (unfavorable prognosis) |
| 8 (4+4 or 3+5 or 5+3) | 4 | High Risk |
| 9 – 10 | 5 | High Risk |
| ISUP ≥ 2 entspricht einem klinisch relevanten Prostatakarzinom. | | |

grösseren Mengen im Ejakulat nachweisbar ist, sowie in geringen Konzentrationen auch im Blut. Das PSA verdünnt das Ejakulat und unterstützt die Motilität der Spermien. Im Blut hat das PSA keine Funktion. Die Erstbeschreibung des PSA erfolgte 1979 (11), und die erste Beschreibung zur Verwendung für das Prostatakarzinom-Screening erfolgte 1991 (12). Da das PSA kein tumorspezifischer, sondern ein organspezifischer Biomarker ist, kann der PSA-Wert nicht nur im Rahmen einer Prostatakreiserkrankung erhöht sein, sondern auch bei einer gutartigen Prostatavergrösserung (benigne Prostatahyperplasie [BPH]), einer (oftmals subklinischen) Prostataentzündung, nach sexueller Aktivität sowie durch perinealen Druck (bspw. exzessives Fahrrad fahren).

Die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms nimmt mit steigendem PSA zu, jedoch ist kein allgemeingültiger PSA-Normwert definiert (13). Der PSA-Wert steigt mit dem Alter, sodass altersspezifische PSA-Normwerte beschrieben sind (bspw. PSA Obergrenze von 2.5 µg/l für Männer im Alter 40 – 49 Jahre, und PSA Obergrenze von 6.5 µg/l für Männer im Alter von 70 – 79 Jahre) (14). Im Falle eines erhöhten PSA-Wertes ist stets eine zweite PSA-Abnahme empfohlen, wobei je nach Empfehlung 3-7 Tage davor auf sexuelle Aktivität oder Fahrrad fahren verzichtet werden sollte, um einen möglichen Einfluss auszuschliessen. In unserer Klinik sprechen wir bei wiederholtem Nachweis eines PSA-Wertes über 3.0 µg/l von einem «erhöhten PSA-Wert» (für Männer bis 50 Jahre: 2.5 µg/l) und empfehlen eine weiterführende Abklärung.

Zusätzlich zu erwähnen ist die PSA-Dichte (PSAD), welche sich aus dem Verhältnis des PSA-Wertes zum Prostatavolumen zusammensetzt. Das Risiko eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms steigt mit zunehmender PSAD, und sinkt mit abnehmender PSAD (4% Risiko eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms bei PSAD <0.09 µg/l/cc) (15).

Digital-rektale Untersuchung

Historisch wurden 18% aller Prostatakarzinome allein aufgrund der digital-rektalen Untersuchung (DRU), unabhängig des PSA-Wertes, diagnostiziert (16). Der positiv-prädiktive Wert eines suspekten Tastbefundes im Falle eines PSA-Wertes <4 µg/l ist 5 – 30% (PSA 0 – 1.0 µg/l: 5%; PSA 1.1 – 2.5 µg/l: 14%; PSA 2.6 – 4.0 µg/l: 30%) (17). Die Daten der ERSPC zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit eines Karzinomnachweises bei Männern mit erhöhtem PSA-Wert und suspektem DRU-Befund, im Vergleich zu erhöhtem PSA-Wert allein, verdoppelt ist (48.6% vs. 22.4%) (18). Im Falle einer suspekten digital-rektalen Palpation der Prostata ist, unabhängig vom PSA-Wert, die Zuweisung an einen Urologen zur erneuten klinischen Beurteilung und Evaluation eines multiparametrischen MRTs zur weiterführenden Abklärung empfohlen.

Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata

Die Einführung der multiparametrischen MRT der Prostata hat im letzten Jahrzehnt die Diagnostik des Prostatakarzinoms revolutioniert. Durch die Beurteilung verschiedener Sequenzen werden suspekte Läsionen der Prostata anhand der «Prostate Imaging Reporting and Data System» (PI-RADS) Klassifikation bewertet. Die Skala reicht von 1 (Prostatakarzinom sehr unwahrscheinlich) bis 5 (Prostatakarzinom sehr wahrscheinlich). In der Praxis wird eine Biopsie von PI-RADS 3 Läsionen und höher empfohlen, wobei bei tiefer PSAD in ausgewählten Situation von einer Biopsie bei PI-RADS 3 Läsionen abgesehen werden kann (10). Durch diese Selektion kann die Anzahl an Biopsien um über 30% reduziert werden, ohne dass es zu einer Reduktion der Detektionsrate von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen kommt (19). In einer Cochrane Metaanalyse hatte die MRT verglichen mit Saturationsbiopsien (>20 Biopsiestanzen) eine gepoolte Sensitivität von 0,91 (95% CI: 0,83-0,95) und eine gepoolte Spezifität von 0,37 (95% CI: 0,29-0,46) für klinisch signifikante Prostatakarzinome (ISUP ≥ 2) (20). Die MRT ist weniger empfindlich bei der Erkennung von ISUP 1 Prostatakarzinomen (21), was ja eigentlich gewollt ist, da diese Karzinome im Normalfall keine Behandlung benötigen. Diese Bildgebung hilft nicht nur bei der Entscheidung, ob eine Biopsie der Prostata notwendig ist, sondern liefert auch wertvolle räumliche Informationen für die anschliessende Durchführung der Biopsie und gegebenenfalls auch Therapie.

Biopsie der Prostata

Klassischerweise erfolgte die Biopsie der Prostata mittels transrektalen Ultraschalls (TRUS) und transrektaler Entnahme von 12 Stanzbiopsien der Prostata (sogenannte «systematische Biopsie»). Im Anschluss an eine Biopsie der Prostata kann es unter anderem zu Hämatospermie, Hämaturie oder einem Harnverhalt kommen. Weiterhin kann es trotz lokaler Desinfektion und antibiotischer Prophylaxe in bis zu 3% der Fälle zu einem postinterventionellen Harnwegsinfekt/Urosepsis kommen (22), was insbesondere aufgrund der immer häufigeren Antibiotikaresistenzen bei E. Coli ein grosses Problem darstellt. Zur Reduktion der Infektionsrate wird daher empfohlen, wenn immer möglich die Biopsien transperineal zu entnehmen. Die diagnostische Sicherheit ist dieselbe wie bei der transrektalen Biopsie bei deutlich niedrigerem Risiko für einen Harnwegsinfekt.

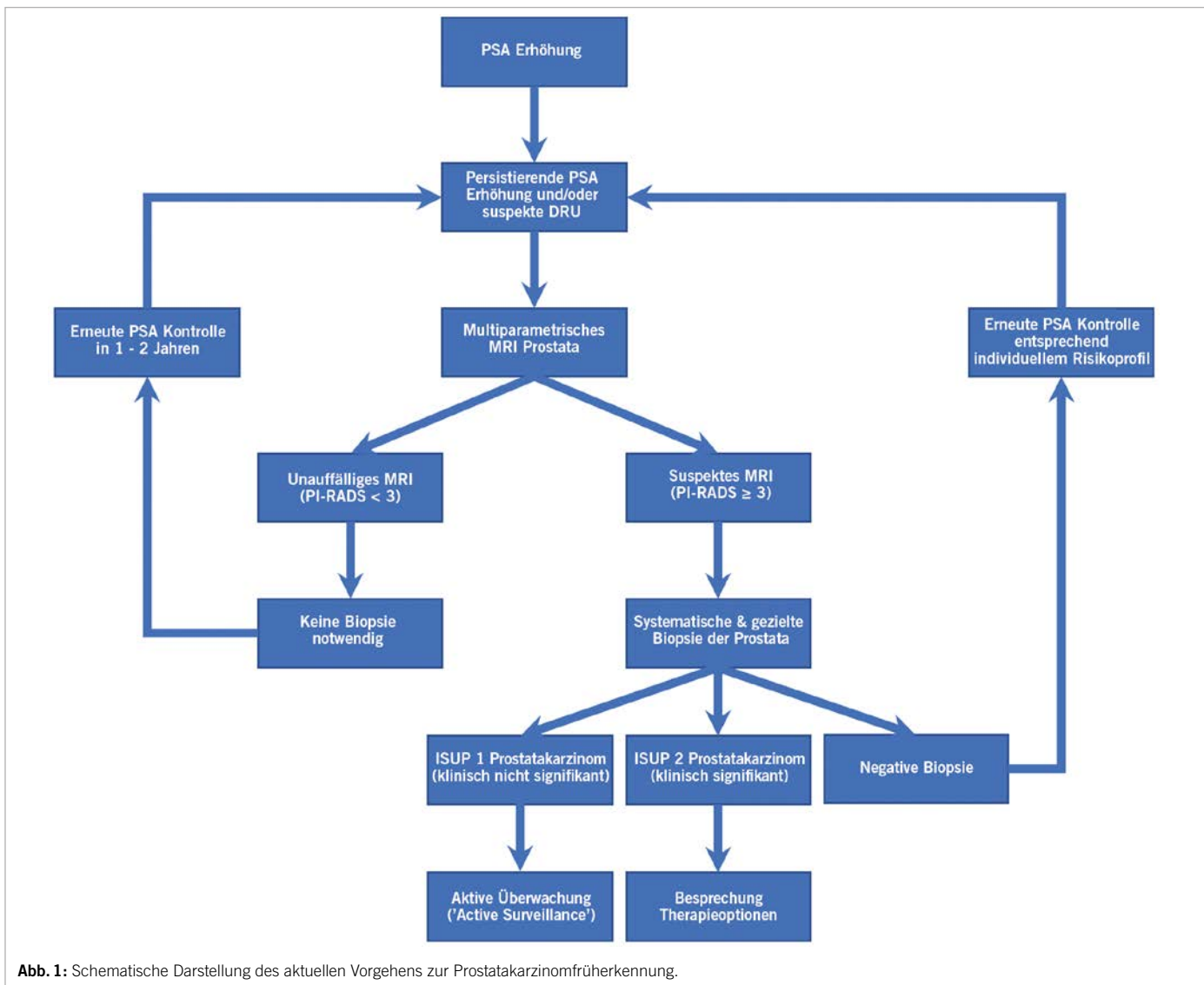


Abb. 1: Schematische Darstellung des aktuellen Vorgehens zur Prostatakarzinomfrüherkennung.

Wie zuvor erwähnt, werden mittels MRT suspekte Veränderungen in der Prostata identifiziert. Um diese Läsionen gezielt biopsieren zu können bestehen heutzutage diverse Möglichkeiten zur Fusion der MRT- und der TRUS-Bilder, beispielsweise mit spezialisierten Geräten (bspw. Artemis oder BiopSee), oder mittels kognitiver Fusionierung. Hierdurch können «gezielte Biopsien» der suspekten Läsionen entnommen werden, was zu einer deutlich höheren Detektionsrate von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (ISUP ≥ 2) führt. Die Leitlinien der EAU empfehlen daher bei der Erstbiopsie die Durchführung einer gleichzeitigen systematischen und gezielten Biopsie der Prostata (10).

Biomarker

Aufgrund der fehlenden Spezifität des PSAs wurden in den letzten drei Jahrzehnten etliche Blut-, Urin- sowie Gewebe-Biomarker entwickelt. Diese Biomarker verwenden oft klinische Variablen (bspw. Prostatavolumen oder Patientenalter) und können bei der Beurteilung zur Notwendigkeit einer Prostatabiopsie helfen, um eine Überdiagnostik und -therapie zu vermeiden (23). Die Verwendung solcher Biomarker hat bisher in der Schweiz noch keine weitverbreitete Verwendung gefunden. Mögliche Gründe dafür sind die teilweise hohen Kosten der Tests, die fehlende Verfügbarkeit oder die fehlende Deckung durch die Krankenkassen. Aktuell ist die Verwendung von Biomarker für Routine Screening Programme noch

nicht empfohlen (10). Für einzelne Patienten können sie jedoch sehr nützlich sein, beispielsweise die Verwendung des SelectMDx® bei Patienten welche nicht mittels MRT untersucht werden können (Klaustrophobie oder Hüftartefakte) (24).

Das freie (f) PSA ist einer der wenigen Biomarker, der verbreitete Verwendung gefunden hat, und in kombinierter Anwendung mit dem totalen (t) PSA hilfreich zur Risikoabschätzung sein kann. Aufgrund der relativen Instabilität des freien PSAs ist die Verwendung der f/t PSA Ratio nur bedingt empfohlen (10). Eine neuere Option, welche auch in der Schweiz verfügbar ist, stellt die Anwendung des Proclarix® Risk Scores dar. Dieser blutbasierte Test schliesst neben Patientenalter, PSA und freiem PSA auch zwei weitere Proteine ein. Es wurde nachgewiesen, dass hiermit die Zahl an notwendigen Biopsien reduziert werden kann (25).

Risikokalkulatoren

Es existieren verschiedene Risikokalkulatoren welche mithilfe von klinischen Parametern (u.a. Alter, DRU und PSA Wert) basierend auf grossen Kohorten (bspw. ERSPC Kohorte (26)) das individuelle Risiko eines Prostatakarzinoms abschätzen können. Der stärkste Prädiktor in den Risikokalkulatoren ist die PSAD (10). Risikokalkulatoren sind sehr nützlich zur Besprechung des individuellen Risikos eines Patienten und können dabei helfen unnötige Biopsien zu vermeiden (27).

Risiken assoziiert mit dem PSA-Screening

Männer müssen über die potenziellen, mit dem PSA-Screening assoziierten Risiken informiert werden. Die unmittelbaren Risiken der PSA-Bestimmung (Blutentnahme) und der digital-rektalen Untersuchung (DRU) sind gering, jedoch können die weiteren Abklärungen Morbidität verursachen. Die Biopsieentnahme zur Gewebeuntersuchung kann zu Komplikationen wie Harnwegsinfekt, Blutung oder Harnverhalt führen (22). Weiter können Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie eines diagnostizierten Prostatakarzinoms auftreten, wie Urininkontinenz, erektile Dysfunktion und Schmerzen sowie eine behandlungsassoziierte Mortalität (28).

Zusammenfassung

Die Früherkennung des Prostatakarzinoms durch PSA-Screening wurde lange kontrovers diskutiert. Die Langzeitdaten der ERSPC Studie konnten inzwischen zeigen, dass das PSA-Screening die Prostatakarzinom-assoziierte Mortalität signifikant senken kann. Durch die MRT der Prostata konnten unnötige Biopsien der Prostata signifikant reduziert und die diagnostische Sicherheit durch gezielte Biopsien zeitgleich verbessert werden. Ebenso wurde die Gefahr der Übertherapie von entdeckten Niedrigrisiko-Prostatakarzinomen durch die weit verbreitete aktive Überwachung reduziert. Im beiliegenden Flussdiagramm ist die Abklärung eines erhöhten PSA-Wertes dargestellt, basierend auf den Empfehlungen der EAU Prostatakarzinom Leitlinien (10) (Abb. 1). Die Pros-

tatakarzinomvorsorge ist evidenzbasiert, die Entscheidung zum Screening soll erst nach vorheriger Besprechung des potenziellen Nutzens sowie der Risiken erfolgen.

Dr. med. Manolis Pratsinis, MSc
PD Dr. med. Daniel Engeler, MA

Klinik für Urologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
9007 St. Gallen



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

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

Zweitabdruck aus «der informierte arzt» 12-2022

Copyright bei Aertzeverlag medinfo AG

Take-Home Message

- ◆ Ein Screening mittels DRU und PSA-Abnahme zur Früherkennung des Prostatakarzinoms ist sinnvoll und evidenzbasiert.
- ◆ PSA ist ein organspezifischer, aber kein tumor-spezifischer Biomarker und kann deswegen auch aufgrund einer gutartigen Prostatavergrößerung oder Prostatentzündung erhöht sein.
- ◆ Neuartige Technologien, wie das multiparametrische MRT sowie Risikokalkulatoren, helfen unnötige Biopsien zu vermeiden und reduzieren hierdurch die Morbidität der Prostatakarzinomfrüherkennung.

Senologie-Arena live vom Bodensee

20. 04. 2023 09³⁰ – 16³⁰ Uhr
Würth Haus Rorschach

Hybrid-
Veranstaltung:
vor Ort oder
per Stream
teilnehmen!

Arena 1: Risiko adaptierte Vorsorge

Die Patientin mit familiär erhöhtem
Brustkrebsrisiko

Arena 2: Radiotherapie nach Neoadjuvanter Systemtherapie:

Was bleibt für die Bestrahlung übrig?

Arena 3: Wie geht es unseren Patientinnen nach der Therapie?

Moderne App-gesteuerte Ambulante
Reha-Programme

Arena 4: Warum steigen unsere Mastektomieraten?

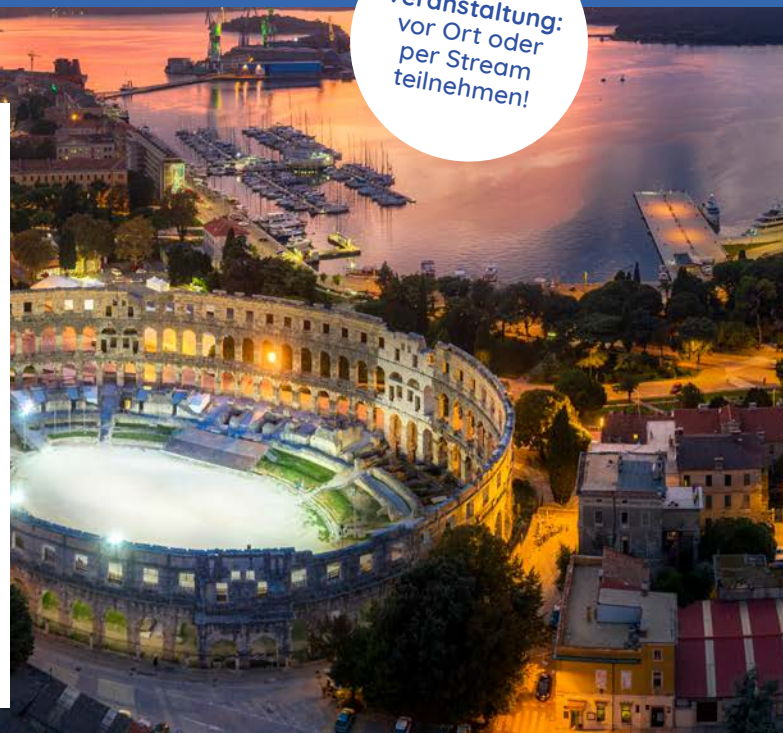
Wie weiter nach Mastektomie:
Rekonstruktion mit Eigengewebe oder
Implantat?

Minisymposium:

Wichtige Systemtherapien 2023

Anmeldung:

dorette.stuessi@tbz-ost.ch | www.tbz-ost.ch



Erleichterter Zugang zu Cannabisarzneimitteln – Was bedeutet das für Verschreibende und Medizinfachpersonen?



Bea Goldman, M.Sc.

Seit August 2022 können Cannabisarzneimittel von Ärztinnen und Ärzten ohne Ausnahmegenehmigung des Bundesamts für Gesundheit (BAG) verschrieben werden. Allerdings ist neben nötigem Fachwissen die Kostenübernahme nach wie vor eines der Hauptprobleme, woran die neue Gesetzgebung leider kaum etwas zu ändern vermag. Der vereinfachte Zugang zu Medizinalcannabis lässt eine höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten erwarten, welche diese Therapieoption in Anspruch nehmen möchten. Verschreibende und Pflegefachpersonen sollten auf die Gesetzesänderung durch gezielten Wissenstransfer, Fortbildungen und interprofessionellen Austausch vorbereitet werden.

Since August 2022, cannabis medicinal products can be prescribed by doctors without an exceptional authorisation from the Federal Office of Public Health (FOPH). However, apart from the necessary expertise, the assumption of costs is still one of the main problems, which the new legislation will unfortunately hardly be able to change. This simplified access to medicinal cannabis leads us to expect a higher number of patients who would like to make use of this therapeutic option. Prescribers and caregivers should be prepared for this change through targeted knowledge transfer, training and interprofessional exchange.

Key Words: medicinal cannabis, legislation, therapeutic option, interprofessional

Was führte zur Gesetzesänderung?

Die Motion Kessler, (nach Margrit Kessler, einer St. Galler Intensivpflegefachfrau und ehemaligen Nationalrätin) ebnete den Weg für das neue Medizinalcannabis Gesetz. Bis August 2022 zählte Cannabis gemäss Betäubungsmittelgesetz zu den verbotenen Substanzen. Cannabis durfte für medizinische Zwecke von Ärztinnen und Ärzten mit einer Ausnahmegenehmigung des BAG verschrieben werden (i.d.R als Formula Magistralis). Vor etwa 5 Jahren gab es gem. BAG ca. 3000 solcher Ausnahmegenehmigungen mit steigender Tendenz. Bei 12'000 Sonderbewilligungen im Jahre 2021 konnte man kaum noch von Ausnahmegenehmigungen ausgehen und eine Gesetzesänderung drängte sich auf, um der Realität besser zu entsprechen. Deshalb wurde ein interprofessionelles Fachgremium eingesetzt, welches durch eine grossangelegte Stakeholderbefragung im Auftrag des BAG einen Handlungsbedarf belegen konnte, dem diese Gesetzesänderung nun auch grösstenteils Rechnung trägt. Ärztinnen und Ärzte können neu Cannabisarzneimittel mit einem Betäubungsmittelrezept verschreiben, ohne zusätzlichen Antrag beim BAG – das bedeutet, Entscheidungsfreiheit (keine limitierten Indikationen mehr) und Therapieregime liegen nun vollständig in den Händen der Ärzteschaft. Die zuständige regulierende Behörde ist neu Swissmedic. Diese hat eine obligatorische Meldepflicht zur verordneten Therapie und zum Therapieverlauf über das im BAG verordnete, digitale Meldesystem MeCanna eingeführt. Man erhofft sich prospektiv Daten generieren zu können, welche langfristig für Forschungsfragen und für etwaige Gesetzesanpassungen wertvoll sein können.

Cannabinoide und ihr Potential

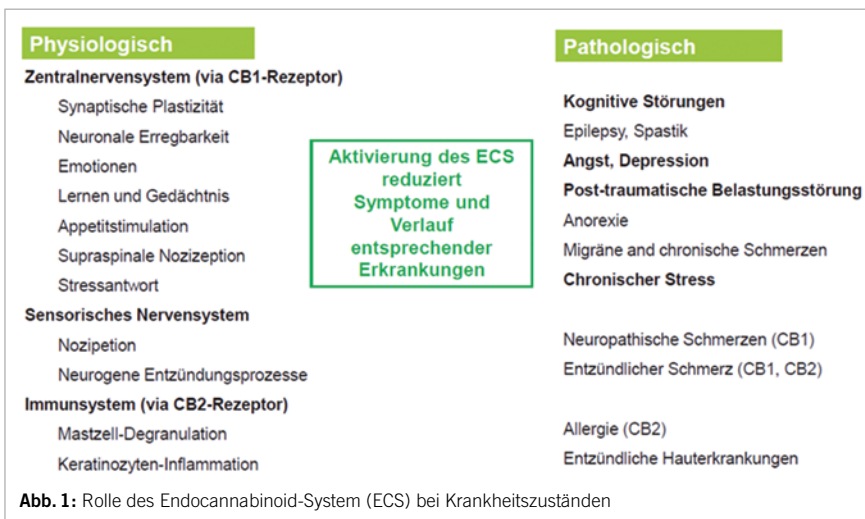
Durch die bahnbrechende Entdeckung des Endocannabinoid-Systems (ECS, Abb. 1) in den 1990er Jahren war es erstmals möglich, Einblick in die Wirkweise des Cannabis, besonders des Hauptwirkstoffes THC (Tetrahydrocannabinol) zu bekommen. Dem folgte ein regelrechter, immer noch anhaltender Forschungsboom. Fankhauser und Eigenmann beschreiben das Endocannabinoidsystem als «ein hochkomplexes körpereigenes Regulationssystem, das im Nervensystem und in vielen weiteren Organen wichtige biologische Funktionen ausübt (Fankhauser und Eigenmann, S. 67). Das ECS ist daran beteiligt, das Gleichgewicht (Homöostase) des Orga-

nismus aufrecht zu erhalten. Es wird bei Bedarf (zum Beispiel bei Stress) aktiviert:

- ▶ um zu entspannen
- ▶ um zu ruhen
- ▶ um sich anzupassen und zu vergessen (Erholung von internem und externem Stress)
- ▶ um zu schützen (Reduktion von Entzündungen und übermässiger Aktivität von Neuronen)
- ▶ um zu essen (Erhöhung von Hunger, Essen, Energiespeicher)

Die Aktivierung des ECS erfolgt durch die Aktivierung von Cannabinoid-Rezeptoren (CB, Abb. 2 und 3) durch körpereigene Substanzen (sogenannte Endocannabinoide), durch von aussen zugeführte Cannabinoide wie THC oder Cannabinoid-Mimetika.

| TAB. 1 | Einsatzgebiete von THC und CBD |
|---|--------------------------------|
| THC | |
| Spastik bzw. Muskelkrämpfe; z.B. bei Multipler Sklerose, amyotropher Lateralsklerose, Querschnittslähmung, Zerebralparese, Morbus, Parkinson, Morbus Alzheimer u.a. | |
| Chronische Schmerzen; z. B. neuropathische Schmerzen, Tumorschmerzen, Schmerzen bei Polyarthrit, Fibromyalgie, Migräne, Kopfschmerzen u.a. | |
| Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Abmagerung (z. B. bei Krebspatienten) | |
| Neurologische Erkrankungen; z.B. Tourette-Syndrom, Restless-Legs-Syndrom, Dyskinesien u.a. | |
| Glaukom (grüner Star) | |
| Schlafstörungen | |
| CBD | |
| Frühkindliche, therapieresistente Epilepsieformen (Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom) | |
| Angststörungen und Panikattacken | |
| Chronische Entzündungen und Schmerzen | |
| Ver-/Anspannungen | |
| Depressive Verstimmungen | |
| Linderung von Symptomen beim Entzug von anderen Medikamenten | |
| (Quelle: Fachinformation der Schweizerischen Fachgesellschaft für Cannabis in der Medizin SGCM, www.sgcm-sscsm.ch) | |



«Medikamente» eine (nicht vollständige) Auswahl an Magistralrezepturen, THC/CBD, *THC only* und *CBD only*)

Die Wirkung von Cannabispräparaten ist sehr individuell und dosisabhängig. Die Non-Responder-Rate für THC-haltige Cannabispräparate beträgt ca. 30%. Gemäss aktuellem Wissensstand resp. der vorhandenen Literatur kann eine Cannabismedikation nicht als First-Line Behandlung empfohlen werden. Jede Anwendung ist zum aktuellen Zeitpunkt als ein individueller Therapieversuch zu betrachten, wenn die Guideline-konforme Behandlung nicht wirksam ist oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht toleriert wird.

Kontraindikationen

Als absolute Kontraindikationen für medizinische Cannabispräparate gelten eine Allergie oder Überempfindlichkeit auf Cannabis, THC bzw. CBD oder herstellungsbedingte Begleitstoffe (z.B. Erdnussöl bei Satiavaöl 1%, Sesamöl bei Epidyolex®).

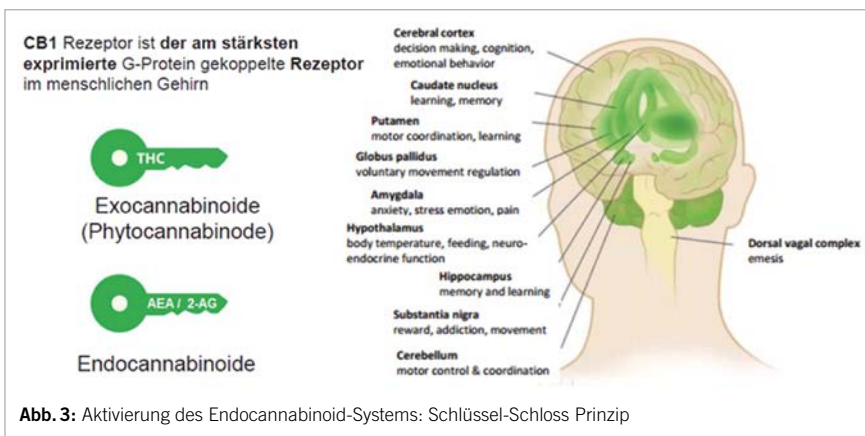
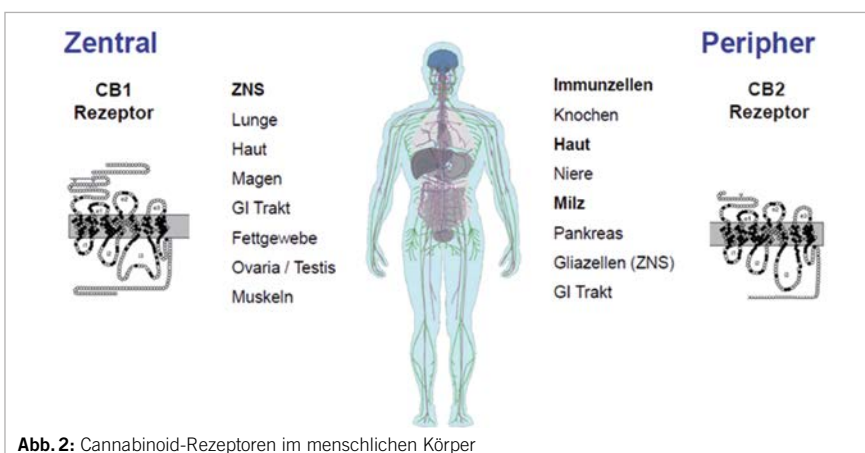
Bei THC ist zudem eine strenge Indikationsstellung angebracht bei:

- ▶ schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen
- ▶ (manifeste koronare Herzkrankheiten, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Herzinfarkt, u.a.)
- ▶ schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen (v. a. Psychosen und Panikattacken, auch in der Anamnese)
- ▶ manifeste oder ehemalige Suchterkrankung
- ▶ Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Von einer Anwendung von THC oder CBD in der Schwangerschaft und Stillzeit wird abgeraten. Die medizinische Fachinformation ist bezüglich Kontraindikationen, Nebenwirkungen etc. zwingend zu konsultieren bei registrierten Präparaten.

Applikationsformen und Eindosierungsregime

Bei der oralen Applikationsform trägt der *first-pass*-Effekt dazu bei, dass dies die kostspieligste Option ist, da ein grosser Teil der Wirksubstanz durch die Leber abfiltriert und inaktiviert wird. Besonders aus Kostengründen und schnellerem Wirkungseintritt wird aktuell tendiert, Cannabislösungen sublingual zu verabreichen. Die Erfahrungen damit sind sehr gut und interessanterweise zeigt sich in der Praxis, v.a. bei Hochaltrigen oder moribunden Patienten, dass Microdosing (tgl. 1-3mg THC pro Tag) schon effektiv sein können. Die Behandlung mit medizinischen Blüten, welche in einigen Ländern bereits zugelassen ist, birgt etliche Fragen und Stolpersteine. Häufig wissen Patienten nicht richtig, wie sie die Cannabisblüten anwenden sollen (Einnahme als Tee oder in Form von Keksen, Einatmen als Dampf wie beim Rauchen oder «Basteln eines Öles»). Dies und der mangelnde Wirkeffekt führen oft dazu, dass ihre behandelnden Ärztinnen und Ärzte diese Option als nutzlos einstufen



Vincenzo di Marzo (Forschungsdirektor am Institute of Biomolecular Chemistry of the National Research Council (ICB-CNR) Pozzuoli, Neapel) fasst es so zusammen: «Das ECS ist lebenswichtig, es vernetzt Prozesse, die steuern, wie wir ausruhen, essen, vergessen und uns schützen.»

Das ECS ist also ein körpereigenes System, welches reguliert, stabilisiert und das Gleichgewicht erhält.

Die bekanntesten der über 140 Cannabinoide, wissenschaftlich untersucht und in der Praxis eingesetzt, sind THC und CBD (Tab. 1). THC und CBD können zur symptomatischen Therapie einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt werden. Die wissenschaftliche Evidenz ist sehr unterschiedlich (siehe dazu Therapieempfehlungen aus der und für die Praxis auf der Webseite der SGCM sowie unter

und davon abraten. Die Option «Blüten verdampfen» kann für eine bestimmte Patientengruppe sehr effizient sein, ist aber meist für ältere Menschen wegen des schnellen Wirkungseintrittes eher mit Nebenwirkungen behaftet. Wichtig zu wissen bei Verdampfen:

- ▶ Wirkungseintritt innert weniger Minuten
- ▶ Max. Wirkung innerhalb 5 Min. (gut bei einschliessender Spastik u/o Muskelkrämpfen, wenn eine Dauertherapie mit Lösungen nicht gewünscht wird oder nicht finanzierbar ist)
- ▶ Schneller Wirkungsabfall nach 2-3 h
- ▶ Beim Rauchen (Kiffen): Inhalation von toxischen Verbrennungsstoffen – Cellulose verbrennt bei ca. 240 Grad
- ▶ Beim Inhalieren: keine Verbrennungsstoffe freigesetzt, da nur verdampft – bei ca. 200 Grad (Lösungstemperatur für Cannabinoide)
- ▶ Es können auch andere Pflanzen «inhaliert» werden (sofern Verdampfungstemperatur bekannt ist)
- ▶ kontrollierte Therapie erschwert – schnelles Anfluten der Cannabinoide, kein konstanter Wirkspiegel, nach 2-3 Std. Wirkung am Abklingen
- ▶ Handling aufwändig
- ▶ kleiner Inhalator oder (medizinisch zugelassener) *Volcano* oder *Mighty* nötig, Kosten ca. 200.- bis 500.-

Bei der Eindosierung von medizinischen Cannabislösungen gilt **«start low, go slow, stay low»**, das heisst, täglich in kleinen Schritten aufdosieren, bis die individuell wirksame Dosis erreicht ist. Es kann auch nach 2-3 Monaten eine «Therapiepause» gemacht werden und danach, falls nötig, wieder wie zu Beginn eindosiert werden. Oft kann dann eine geringere Dosis schon genügen.

Interaktionen

Wichtig sind in der Medizinalcannabis Anwendung eine strenge Indikationsstellung, eine Monitorisierung und der Einbezug der Patienten mit ihren Angehörigen, damit diese gut beobachten können wegen möglicher Interaktionen.

Wichtig zu wissen:

- ▶ Wirkungsverstärkung von Opiaten, sedierenden Substanzen, Antidepressiva, Alkohol
- ▶ Betablocker können Herzfrequenzsteigerung durch THC blockieren
- ▶ THC kann antiepileptische Wirkung der Benzodiazepine verstärken
- ▶ kann augeninnendrucksenkende Medikamente verstärken
- ▶ kann antipsychotische Wirkung von Neuroleptika reduzieren, ev. bessere Ansprechbarkeit durch besseren Wachheitszustand
- ▶ Suchtentwicklung bei medizinisch indizierter Anwendung: vernachlässigbar!

Vorsicht:

- ▶ NSAR und Aspirin können THC-Wirkung beeinträchtigen
- ▶ in Kombination mit Amphetaminen, Adrenalin, Kokain, Atropin → Pulsanstieg möglich
- ▶ INR kann schwerer einstellbar sein unter CBD

Der Einsatz von Medizinalcannabis kann, wie eine Arbeit aus den USA zeigt, dazu beitragen nebenwirkungsbehaftete Medikamente und eventuell deren Abusus zu reduzieren (Abb. 4).

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind dosisabhängig und individuell verschieden. International werden Benommenheit und Schwindel als häufigste Nebenwirkung angegeben. Daneben werden Mundtrockenheit, Übelkeit, Kopfweg, Herzrasen, Zunahme des Appetits, gesteigerte Sinnesempfindungen bis Halluzinationen (individuell variabel), reduzierter oder erhöhter Antrieb, Einschränkung der Fahrtüchtigkeit (bei Cannabis gilt ein formelles Fahrverbot), Euphorie oder Dysphorie, Angst und Panik bei stärkerer Überdosierung als Nebenwirkungen genannt.

Was kann getan werden: bei gleicher Dosierung bleiben, 1-2 Tage mehr ausruhen, ausreichend essen und trinken, wodurch die Nebenwirkungen verschwinden können. Wenn nicht, kann die Tagesdosis um 1mg THC reduziert werden.

Wildwest, Goldgräberstimmung und Gefahren im Cannabismarkt Schweiz

Das Potenzial von Cannabisarzneimitteln, die Lebensqualität vor allem im Kontext chronischer Erkrankungen massiv zu verbessern, haben Patientinnen und Patienten schon vor längerer Zeit entdeckt und Hunderte von Foren zeigen den regen Austausch der verschiedenen Gruppen untereinander. Der bislang erschwerte Zugang sowie die exorbitant hohen Kosten von Medizinalcannabis (Magistralrezepturen) führten allerdings dazu, dass sich Patientinnen und Patienten oftmals notgedrungen illegal mit Cannabis versorgten und in vielen Fällen immer noch versorgen müssen. Die gesundheitlichen Konsequenzen daraus können gravierend sein. In den vergangenen Jahren führte der Bezug über Illegalität/Schwarzmarkt die Patientinnen und Patienten zu Produkten, die oft verunreinigt waren (Pestizide, Fungizide, Herbizide, Schwermetalle) und bei denen es nicht immer möglich war, genau dosieren zu können, da entsprechende Angaben zu Qualität, Inhaltsstoffen und Konzentration medizinisch wirksamer Bestandteile fehlten. Dies weil cannabishaltige Tinkturen unter dem Chemikaliengesetz (günstig) hergestellt wurden und somit nicht für den medizinischen Gebrauch zugelassen waren. Die nötigen Anforderungen für die medizinische Inverkehrsetzung wurden also gar nicht erfüllt und oft konnte man auf den diversen Produktverpackungen auch «Nicht einnehmen» lesen. Ganz davon abgesehen gab es viele Hersteller, welche die schweizerische Limite von 1% THC (relevant für BtM) geringfügig unterschritten und so Tinkturen verkauften, wel-

| MEDICATION TYPE | USE BEFORE INITIATION OF CANNABIS, N/N (%) | USE AFTER INITIATION OF CANNABIS, N/N (%) |
|--|--|---|
| Opioids | 119/184 (65) | 33/184 (18) |
| Nonsteroidal anti-inflammatory drugs | 115/184 (62) | 38/184 (21) |
| Disease-modifying antirheumatic drugs | 15/184 (8) | 3/184 (2) |
| Antidepressants | 72/184 (39) | 25/184 (14) |
| Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors | 13/184 (7) | 3/184 (2) |
| Selective serotonin reuptake inhibitors | 34/184 (18) | 8/184 (4) |
| Other | 69/184 (38) | 40/184 (22) |

Abb. 4: Boehnke K F, Litinas E, Clauwi D J: Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. Journal of Pain 2016, 17(16): 739-744.

che bis zu 0.9% THC enthielten und es gerade bei uninformierter Anwendung in etlichen Fällen zu gesundheitlichen Schäden kam. Es durfte auch nicht informiert werden, da es untersagt war, unter dem Chemikaliengesetz hergestellte Cannabislösungen als Heilmittel/Medikament zu verkaufen und eine Beratung anzubieten. In der Realität geschah genau das, in grossem Stil durch Hunderte von neuen CBD-Firmen und CBD-Shops im Pseudo-Apotheken Outfit. Dies zeigte sich v.a. bei älteren Personen in schwindelbedingten Stürzen mit Oberschenkelfrakturen/Schädelverletzungen, Kopfschmerzen, Übelkeit etc., da sie nicht realisierten (nicht realisieren konnten, da nur deklariert war THC <1%), dass ihr «Schlaf- oder Schmerzöl» THC enthielt und dies bei falscher Dosierung Nebenwirkungen mit Folgen haben könnte.

Diese Gesetzeslücke wurde ebenfalls angegangen, da die unter dem Chemikaliengesetz hergestellten cannabishaltigen Lösungen nun neu vergällt werden müssen – um sie so für den medizinischen Gebrauch ungeniessbar zu machen, was aber nicht bedeutet, dass diese Lösungen nicht wirksam sein können. Sie erfüllen einfach die gesetzliche qualitative und sicherheitstechnische Voraussetzung (GACP, GMP, GDP, genaue Inhaltsangaben) für den medizinischen Einsatz nicht.

Patientinnen und Patienten haben sich organisiert

Der wachsende Wissensstand durch regen Austausch unter Patientinnen und Patienten im Bereich Cannabis als Medizin, gepaart mit der eingeschränkten Verfügbarkeit bedingt durch die hohen Kosten von Medizinalcannabis als Therapieoption und hohem Leidensdruck, führte zur Gründung des Medical Cannabis Vereins Schweiz (MEDCAN). Dieser von Patientinnen und Patienten initiierte und geführte Verein hat zum Ziel, den Austausch zwischen Betroffenen zu fördern, den Zugang und die Anwendung von Cannabisarzneimitteln zu erleichtern, sowie für das Thema gesellschaftlich und politisch zu sensibilisieren und es voranzubringen. Zudem fordert der Verein, dass Gesundheitsfachpersonen umfassend zum Thema Cannabis als Arzneimittel aus- und weitergebildet werden. Der Verein Medcan ist deshalb auch aktiv im Vorstand der SGCM vertreten.

Wer geht zu MEDCAN?

(Quelle: Interview mit Felix Iten, Vorstand MEDCAN Patientenorganisation in ZH, März 2022)

- ▶ Verzweifelte, hoffnungslose Patienten, die sich allein gelassen fühlen, mit enormem Leidensdruck, welchen gesagt wurde «man kann Ihnen nichts mehr bieten», «austherapiert, Sie müssen damit leben ...»
- ▶ letzte Option, um Hilfe zu bekommen bei der Patientenvereinigung, da «sonst niemand Bescheid weiss»
- ▶ Positive Fallbeispiele der Wirksamkeit von Cannabis bei vielen Beschwerden und auch kausale Erfolge bei verschiedenen Krebsarten, «inoffizielle» Informationen wie zum Beispiel «hochdosiert THC als Rektalapplikation bei Prostata Carcinom half», Austausch und Hilfe in Forumdiskussionen, Tipps aus Familie/Bekanntenkreis
- ▶ Grosses Knowhow/Vernetzung/Solidarität vorhanden, meistens Nicht-Medizinalpersonen, welche teilweise erstaunlich wirksame Präparate (illegal) herstellen
- ▶ «leichterer» Zugang zu Cannabis als Medizin mit entsprechenden Risiken (fragliche Qualität, keine Standardisierung, etc.)

Welche Schnittmengen gibt es mit der Onkologie?

Es gibt valide Gründe, die für den Einsatz von Medizinalcannabis bei onkologischen Patienten als Add-on-Therapie sprechen. Bei Chemotherapie kann es symptomatisch/adjuvant eingesetzt werden bei Übelkeit, Brechreiz, Appetitlosigkeit, Schmerzen, Abmagerung, Diarrhoe und Kopfschmerzen. Bei Tumor- oder Durchbruchschmerzen setzt der österreichische Arzt Dr. Kurt Blaas Medizinalcannabis ein. In der Praxis zeigte sich bei Nervenschädigungen und -schmerzen nach Chemotherapie, wie beim «burning hand and feet»-Syndrom, Medizinalcannabis (Tagesdosis 3-6mg THC) als eine der erfolgversprechendsten Optionen. Dies praktisch ohne Nebenwirkungen, was man bei vielen neurologischen Analgetika weniger sagen kann.

Der Einsatz von Medizinalcannabis kann die Lebensqualität vor, während und nach der Chemotherapie/Bestrahlung verbessern helfen. Es kann die Verarbeitung und Bewältigung der Situation erleichtern, durch innere Distanzierung und rationaleren Zugang (THC bedingt), den Schlaf besser initialisieren und die Schlafdauer und -tiefe verbessern, die Muskelentspannung fördern, den Appetit steigern, Übelkeit und Angst reduzieren. Im Vergleich zum potentiellen Benefit ist die Toxizität gering, das Nebenwirkungsprofil günstig und somit ein Therapieversuch gerechtfertigt.

Dr. Ethan B. Russo sieht cannabisbasierte Medikamente sogar als «First Line Treatment» in der Behandlung von Spastik und Chemotherapie-assoziierte Übelkeit und Erbrechen und erwartet, dass Cannabis schnell an Bedeutung in der Behandlung von therapieresistenter Epilepsie gewinnen wird (Fankhauser und Eigenmann, S. 201).

Bei therapiebedingten Hautproblemen (schmerzende Stellen, Rötungen) durch Bestrahlung kann zum Beispiel eine CBD-Creme 20% helfen Schmerzen oder Entzündungen zu reduzieren – dies war am diesjährigen Cannabis-Kongress in Basel zu erfahren.

Auch im Sterbeprozess kann Medizinalcannabis, rechtzeitig eingesetzt, Leiden reduzieren, so etwa bei Muskelkrämpfen, Spastik, Atemnot, Schlaflosigkeit, Angst. Am Basler Kongress beschrieb eine Pädiaterin das hilfreiche Potential von Medizinalcannabis bei sterbenden Kindern. Erfahrungen aus Spanien zeigten, dass der kausale Einsatz (als Add-on) von CBD bei Brusttumoren durch Hemmung von Frühmetastasierung bei bestimmtem Mamma Ca und bei bestimmten Hirntumoren erfolgversprechende Resultate in Pilotstudien präsentierten, welche Anlass zur Hoffnung geben.

Was in der Medizinalcannabis Beratung von onkologischen Patienten oft geäussert wird, ist die Angst, darüber mit den Onkologen zu sprechen. Betroffene verschweigen die Einnahme von Cannabis gegenüber den Onkologen aus Angst keine Therapie mehr zu bekommen bzw. nicht mehr betreut zu werden, weil ihre Behandelnden dagegen sind oder äussern, dass sie nur etwas einsetzen, das sie kennen. Ganz davon abgesehen kann die Einnahme von Cannabis ein Ausschluss-Kriterium für onkologische Studien sein, worauf die Betroffenen ihre ganze Hoffnung setzen. Es gibt in der Literatur jedoch Hinweise, dass Cannabis einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Therapeutika haben kann im Sinne einer Wirkungsverstärkung oder aber, je nach Rezeptormechanismus des Tumors, auch kontraindiziert sein kann. In jedem Fall lohnt es sich, einen erfahrenen Cannabis-Pharmazeuten beizuziehen, um eine seriöse Abklärung vorzunehmen, wie die Praxis zeigt. Dies ergibt eine grössere Therapiesicherheit und beruhigt Betroffene.

Cannabisforschung

Obwohl die Anzahl der medizinischen Cannabis Publikationen in den letzten Jahren explodiert ist, gibt es immer noch enormen Forschungsbedarf. Eine der grossen Herausforderungen ist, dass Forschungsfragen anders gedacht werden müssen. Mechanistisches, binäres Denken führt, wie in der Vergangenheit gesehen, kaum zum Erfolg. Daneben ist das Interesse, in die Cannabisforschung zu investieren, eher gering, begründet auch durch die minime Chance auf einen potentiellen Blockbuster. Forschungsarbeiten zeigen zudem unpassende Designs, nicht standardisierte Lösungen, inhomogene oder zu kleine Populationen, unterschiedliche Applikationsformen und nicht angepasste Dosierungen. Dies führt zu einer Nichtvergleichbarkeit der Daten und steht oft in krassem Gegensatz zu den wachsenden, häufig vielversprechenden «real World Data», welche bisher aber nicht systematisch erfasst wurden. Diese Situation soll sich nun mit dem McCanna-Erfassungstool des BAG zumindest datentechnisch verbessern.

Die Rolle der Pflegefachpersonen

Pflegefachpersonen waren bislang in ihrer klinischen Praxis unregelmässig mit der Anwendung von Cannabisarzneimitteln konfrontiert. Es kommt zwar je nach Setting immer wieder zu Betreuungssituationen, in denen sich Patientinnen und Patienten mit chronischen Erkrankungen mit Cannabis «selbst» therapieren, im Behandlungsplan wird dies aber oftmals ausgeklammert. Ein Grund dafür ist, dass auch Ärztinnen und Ärzte häufig über wenig Wissen zum Anwendungsgebiet sowie zur Indikation und Dosierung von Cannabisarzneimitteln verfügen. Zudem finden sich bei Gesundheitsfachpersonen häufig Vorbehalte zur Anwendung der Substanz. Mit der eingangs erwähnten Gesetzesänderung und der verstärkten Forderung von Patientenseite ist davon auszugehen, dass die Verschreibungsrate von Cannabisarzneimitteln in den nächsten Jahren bedeutend zunehmen wird. Die Rolle der Pflegefachpersonen wird in diesem Kontext zunehmend wichtiger – vor allem in der Beratung von Patientinnen und Patienten und ihren Angehörigen können sie eine Schlüsselposition einnehmen. Aspekte der pflegerischen Beratung können u.a. Fragen rund um die Indikation, Dosierung und Einnahmeform von Cannabisarzneimitteln sein. Ferner können Pflegefachpersonen Verantwortung im Zuge des Monitorings der Cannabistherapie übernehmen, um beispielsweise unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erfassen und frühzeitig entgegen treten zu können. Eine strukturierte interprofessionelle Abstimmung ist hier unerlässlich, sodass das Potenzial der Therapie ausgeschöpft werden kann und gleichzeitig auch die Verschreibenden entlastet werden könnten. Grundlage dafür ist allerdings eine fundierte Fortbildung. Vorstandsmitglieder der Schweizerischen Gesellschaft für Cannabis in der Medizin haben gemeinsam mit Vertreterinnen des Departements Gesundheit der OST-Ostschweizer Fachhochschule eine interprofessionelle Fortbildung entwickelt, die gezieltes Wissen zum Thema Cannabis als Arzneimittel vermittelt: Das Kompetenzzentrum OnkOs der Ostschweizer Fachhochschule bietet in regelmässigen Abständen gemeinsam mit Vorstandsmitgliedern der SGCM-SSCM die **Online-Fortbildung: Cannabis als Arzneimittel «From plant to patient»** an.

Die Fortbildung besteht aus zwölf Videolektionen sowie einem interaktiven Live-Online-Tag. Der Inhalt wird regelmässig auf den

aktuellen Stand adaptiert und hat auch zum Ziel eine Schweizer Unité de Doctrine im Bereich Anwendung von Medizinalcannabis und ein landesweites Netzwerk zu fördern. Zum Zielpublikum gehören Ärztinnen und Ärzte, Apothekerinnen und Apotheker sowie Fachpersonen aus den Bereichen Pflege, Physiotherapie und Psychologie. Die Weiterbildung ist von zahlreichen Fachgesellschaften akkreditiert.

Fazit

Die Therapie mit Cannabisarzneimitteln ist vielversprechend. Bei zahlreichen Erkrankungen und Symptomen konnte bereits eine Wirksamkeit zur Linderung nachgewiesen werden. Zu berücksichtigen ist, dass es sich um kein «Wundermittel» handelt, das bei jeder Patientin und jedem Patienten hilft. Durch die Änderung der Gesetzeslage sowie die zunehmende Forderung von Patientenseite wird die Therapie mit Cannabisarzneimitteln in den nächsten Jahren markant zunehmen. Vertieftes Wissen aller beteiligten Gesundheitsfachpersonen ist daher notwendig.

Bea Goldman, goldman@caregiver-center.ch
MSc, Medical Cannabis Nurse, RN Intensive Care,
ALS Care Expertin
Gründungs-/Vorstandsmitglied SGCM
Ifangweg 5, 9423 Altenrhein



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

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

Danksagung: für die freundliche Überlassung von Informationen und Grafiken von Dr. Simon Nicolussi, Cannabisspezialisierter Pharmazeut, ic-cure.ch, simon.nicolussi@ic-cure.ch, Inputs von Prof. Andrea Kobleder, FH OST, andrea.kobleder@ost.ch

Copyright bei Aertzeverlag medinfo AG

TAB. 2 Nützliche Web-Adressen

- Schweizerische Gesellsch. für Cannabis in der Medizin, Anwendungsempfehlungen zu verschiedenen Krankheitsbildern, Medikamentenübersicht: www.sgcm-sscm.ch
- International Association for Cannabinoid Medicines (Studienübersicht): www.iacm.org
- <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/heilmittel/med-anwend-cannabis.html>
- www.ost.ch/cannabis-fortbildung
- Handbuch Cannabinoide in der Medizin: <https://praxis-suchtmedizin.ch/cannabinoide/index.php>

Take-Home Message

- ◆ Interprofessionalität ist wichtig
- ◆ gute Patienteninformation (auch an Angehörige), Angstreduktion
- ◆ Suchtpotential vernachlässigbar
- ◆ Therapietreue einfordern und Monitorisierung
- ◆ Frühzeitiges Abklären bzgl. Indikationen/Interaktionen
- ◆ Dosierungsregime: «Start low, go slow, stay low»
- ◆ Cannabis hat im Vergleich zur geringen Toxizität enormes Benefit Potential - auch zur Verbesserung der Lebensqualität der verbleibenden Zeit - und noch weiter zu entdeckendes kausales Potential

Für Ihre PatientInnen mit gBRCA-mutiertem, HR+/HER2- oder triple-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs¹


TALZENNA[®]
talazoparib 1mg
Kapseln

erweitert Therapieoptionen

TALZENNA[®]

Kassenvergütet!²

- > signifikante Verlängerung des mPFS*³
- > mehr als Verdoppelung der ORR^{†3}
- > signifikante Verbesserung des GHS/QoL^{\$3,4}

gBRCA = germline breast cancer susceptibility gene; **HER2-** = humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativ; **GHS** = Global Health Status; **HR+** = Hormonrezeptor-positiv; **KI** = Konfidenzintervall; **ORR** = objektive Ansprechrate; **PFS** = progressionsfreies Überleben; **QoL** = Lebensqualität
*von 5.6 auf 8.6 Monate für TALZENNA[®] im Vergleich zur Chemotherapie, p < 0.001; [†]TALZENNA[®] 62.6% vs. Chemotherapie 27.2%, p < 0.001; ^{\$}im Vergleich zur Chemotherapie; Chemotherapie: Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin oder Vinorelbine

Referenzen:

1. Fachinformation TALZENNA[®] (Talazoparib), www.swissmedicinfo.ch 2. Angaben zur Spezialitätenliste des Bundesamts für Gesundheit und der Limitatio finden Sie unter www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=Substance&searchValue=Talazoparibum, Stand 01.09.2021 3. Litton J et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation N Engl J Med. 2018;379:753-63. 4. Ettl J et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial Annals of Oncology 29 2018;1939-1947

Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

Talzenna[®] (Talazoparibum). **Indikationen:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem Mammakarzinom mit einer Keimbahn-BRCA-Mutation, die zuvor mit einem Anthracyclin und/oder einem Taxan (sofern nicht kontraindiziert) entweder in neoadjuvanter, adjuvanter oder lokal fortgeschrittener/metastasierter Situation behandelt wurden. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollen unter angemessener vorangegangener endokriner Therapie eine Progression gezeigt haben, oder für eine endokrine Behandlung als ungeeignet angesehen werden. **Dosierung:** Patienten kommen für eine Behandlung mit Talzenna infrage, wenn sie eine bestätigte deletäre oder vermutete deletäre BRCA-Keimbahnmutation aufweisen. Orale Einnahme von 1 mg einmal täglich mit oder ohne Nahrung. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit wird eine Dosisanpassung oder eine Unterbrechung der Behandlung empfohlen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Talazoparib oder einem der Hilfsstoffe; Stillzeit. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Myelosuppression, myelodysplastisches Syndrom / akute myeloische Leukämie, embryofetale Toxizität, Schwangerschaft. **Interaktionen:** P-gp-Inhibitoren, P-gp-Induktoren; gleichzeitige Anwendung starker BCRP-Inhibitoren ist zu vermeiden. **Unerwünschte Wirkungen:** Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Appetit vermindert, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Geschmackstörung, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Alopezie, Ermüdung, u.a. **Packungen:** Kapseln 0.25 mg: 30; Kapseln 1 mg: 30. Verkaufskategorie: A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (V004)

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

Mepitelfilm zur Prävention von akuter Strahlendermatitis bei Brustkrebs: Eine randomisierte multizentrische offene Phase-III-Studie

Quelle: Behroozian T et al. Mepitel film for the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer: a randomized multicenter open-label phase III study. J Clin Oncol 2022, doi:10.1200/JCO.22.01873, Online ahead of print

Strahlendermatitis (RD) tritt häufig bei Patientinnen auf, die sich einer Bruststrahlentherapie unterziehen. Mepitelfilm (MF) kann RD reduzieren, aber die Ergebnisse von zwei randomisierten kontrollierten Studien sind widersprüchlich. Das Ziel war es, eine bestätigende randomisierte kontrollierte Studie bei Patientinnen mit RD-Risiko durchzuführen.

Methodik

Die Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip MF oder Standardversorgung zugeteilt (Verhältnis 2:1). Patientinnen mit grossen Brüsten nach Lumpektomie (BH-Grösse ≥ 36 Zoll oder Körbchengrösse $\geq C$) oder nach Mastektomie waren berechtigt. Zu den Stratifizierungsfaktoren gehörten die Art der Operation, die Dosisfraktionierung und die Verabreichung von Boost/Bolus. Der primäre Endpunkt war Grad (G) 2 oder 3 RD unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0. Sekundäre Endpunkte waren von Patienten und Ärzten berichtete Ergebnisse.

Resultate

Zwischen Januar 2020 und Mai 2022 wurden 376 Patientinnen in die modifizierte Intention-to-Treat-Analyse eingeschlossen. Die Inzidenz von G2 oder 3 RD war bei MF-Patientinnen im Vergleich zur Standardversorgung signifikant niedriger ($n=39/251$, 15,5%; 95% CI, 11,3 bis 20,6% ν $n=57/125$, 45,6%; 95% CI, 36,7 bis 54,8%, Odds Ratio (OR): 0,20, $P < 0,0001$). Der Nutzen der MF blieb sig-

nifikant bei Patientinnen, die G3 RD ($n=7$, 2,8%; 95% CI, 1,1 bis 5,7% ν $n=17$, 13,6%; 95% CI, 8,1 bis 20,9%, OR: 0,19) und feuchte Desquamation ($n=20$, 8,0%; 95% CI, 4,9 bis 12,0% ν $n=24$, 19,2%; 95% CI, 12,7 bis 27,1%, OR: 0,36) entwickelten. Bei der Bewertung des kombinierten Patientinnen- und Gesundheitsdienstleister-Scores anhand der Radiation-Induced Skin Reaction Assessment Scale hatte der MF-Arm signifikant niedrigere Werte ($P < 0,0001$). Gemäss berichteten Ergebnissen von Patientinnen und von Ärzten wurde der MF auch bei einzelnen Items der Radiation-Induced Skin Reaction Assessment Scale bevorzugt. Blasenbildung/Peeling, Erythem, Pigmentierung und Ödeme waren im MF-Arm signifikant reduziert. Drei Patientinnen entfernten den Film vorzeitig wegen Hautausschlag ($n=2$) und übermässigem Pruritus ($n=1$).

Schlussfolgerung

MF reduziert signifikant RD bei Patientinnen, die sich einer Bruststrahlentherapie unterziehen.

Kommentar

Diese wirksame Massnahme kann vor allem bei Frauen mit grosser Brust, eine bekannte Risikokonstellation für Radiodermatitis, an kritischen Stellen (Umschlagfalte, tangentielle Hautbestrahlung z.B. im axillären Ausläufer) hilfreich sein. Wirksam und billig, wo gibt es das noch in der Krebsmedizin?

Erste Phase-I-Studie am Menschen mit Milademetan, einem MDM2-Inhibitor, bei Patienten mit fortgeschrittenem Liposarkom, soliden Tumoren oder Lymphomen

Quelle: Gounder MM et al. A First-in-Human Phase I Study of Milademetan, an MDM2 Inhibitor, in Patients With Advanced Liposarcoma, Solid Tumors, or Lymphomas. Journal of Clinical Oncology DOI: 10.1200/JCO.22.01285. Published online January 20, 2023.

Diese Studie untersuchte die Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und vorläufige Wirksamkeit von Milademetan, einem niedermolekularen murinen Doppelminuten-2 (MDM2)-Inhibitor, bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen.

Patienten und Methoden

In dieser ersten Phase-I-Studie am Menschen erhielten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren oder Lymphomen Milademetan oral einmal täglich als erweiterte/kontinuierliche (Tage 1-21 oder 1-28 alle 28 Tage) oder intermittierende (Tage 1-7, oder Tage

1-3 und 15-17 alle 28 Tage). Das primäre Ziel war die Bestimmung der empfohlenen Phase-II-Dosis und -Schema zu ermitteln. Zu den sekundären Zielen gehörte das Ansprechen des Tumors gemäss den Standardbewertungskriterien. Es wurden vordefinierte Analysen nach Tumortyp durchgeführt. Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen umfassten alle Patienten, die Milademetan erhielten.

Resultate

Zwischen Juli 2013 und August 2018 wurden 107 Patienten eingeschlossen und erhielten Milademetan. Die häufigsten arznei-

mittelbedingten unerwünschten Ereignisse vom Grad 3/4 waren Thrombozytopenie (29,0%), Neutropenie (15,0%) und Anämie (13,1%). Die entsprechenden Raten bei der empfohlenen Dosis und dem empfohlenen Behandlungsschema (260 mg einmal täglich an den Tagen 1-3 und 15-17 alle 28 Tage, d.h. 3/14 Tage) waren 15%, 5% und 0%. Über alle Kohorten hinweg (n=5107) betrug die Krankheitskontrollrate 45,8% (95% CI, 36,1 bis 55,7) und das mediane progressionsfreie Überleben 4,0 Monate (95% KI 3,4 bis 5,7). In der Untergruppe mit dedifferenzierten Liposarkomen lagen die Krankheitskontrollrate und das mediane progressionsfreie Überleben 58,5 % (95 % KI, 44,1 bis 71,9) und 7,2 Monate insgesamt (n=553) und 62,0 % (95 % KI, 35,4 bis 84,7, CI 35,4 bis 84,8) bzw. 7,4 Monate mit dem empfohlenen intermittierenden Schema (n=516).

Schlussfolgerung

Ein intermittierendes Dosierungsschema von 3/14 Tagen Milademetan mildert dosislimitierende hämatologische Anomalien bei

gleichbleibender Wirksamkeit. Die bemerkenswerte Aktivität von Milademetan als Einzelwirkstoff bei dedifferenzierten Liposarkomen hat zu einer randomisierten Phase-III-Studie (MANTRA) geführt.

Kommentar

Ein Traum für Onkologen taucht am therapeutischen Horizont auf. TP53 ist der häufigste Resistenzmechanismus bei Krebserkrankungen und weil die Aberrationen einen Verlust der Tumorsuppression bewirken, ist die pharmakologische Therapie ein bisher weitgehend erfolgloses Unterfangen geblieben. TP53 galt als «non-drugable». Ein erster, indirekter Schritt mit dieser First-in-Man-Studie ist jetzt gemacht.

Auch beim zweitmeisten verbreiteten Resistenzmechanismus, Aberrationen des RAS (meist K-RAS) Gens, sind lang ersehnte und erstaunliche Fortschritte gemacht worden, die bereits in die Klinik angekommen sind. Wir leben in einer spannenden Zeit.

Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der bildgebenden Überwachung und den Ergebnissen nach einer chirurgischen Behandlung von Lungenkrebs im Frühstadium

Quelle: Heiden BT et al. Association between imaging surveillance frequency and outcomes following surgical treatment of early-stage lung cancer. *J J Natl Cancer Inst* 2022 Nov 29;djac208. doi: 10.1093/jnci/djac208. Online ahead of print

Jüngste Studien deuten darauf hin, dass häufigere postoperative Überwachungsaufnahmen mittels Computertomographie nach einer Lungenkrebsresektion die Ergebnisse nicht verbessern. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde versucht, diese Ergebnisse anhand eines einmalig zusammengestellten Datensatzes der Veterans Health Administration, dem grössten integrierten Gesundheitssystem der Vereinigten Staaten, zu überprüfen.

Methoden

Die Autoren führten eine retrospektive Kohortenstudie von Veteranen mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs im pathologischen Stadium I durch, die sich einer Operation unterzogen hatten (2006-2016). Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen der Überwachungshäufigkeit (Computertomographie der Brust innerhalb von 2 Jahren nach der Operation) und dem rezidivfreien Überleben sowie dem Gesamtüberleben.

Resultate

Von den 6171 Patienten unterzogen sich 3047 (49,4%) und 3124 (50,6%) einer niedrigfrequenten (<2 Scans pro Jahr; alle 6-12 Monate) bzw. hochfrequenten (≥2 Scans pro Jahr; alle 3-6 Monate) Überwachung. Zu den Faktoren, die mit einer hochfrequenten Überwachung assoziiert waren, gehörten: ehemaliger Raucher (vs. aktueller Raucher; bereinigte Odds Ratio (aOR) = 1,18, 95% Konfidenzintervall (CI) = 1,05 bis 1,33), eine Keilresektion (vs. Lobek-

tomie; aOR = 1,21, 95 % KI = 1,05 bis 1,39) und eine Nachsorge durch einen Onkologen (aOR = 1,58, 95 % KI = 1,42 bis 1,77). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit (Interquartilbereich) von 7,3 (3,4-12,5) Jahren wurde bei 1360 (22%) Patienten ein Rezidiv festgestellt. Eine hochfrequente Überwachung war nicht mit einem längeren rezidivfreien Überleben (bereinigte Hazard Ratio = 0,93, 95% CI = 0,83 bis 1,04, P = .22) oder Gesamtüberleben (bereinigte Hazard Ratio = 1,04, 95% CI = 0,96 bis 1,12, P = .35) verbunden.

Schlussfolgerungen

Die Autoren stellten fest, dass eine hochfrequente Überwachung die Ergebnisse bei chirurgisch behandeltem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs im Stadium I nicht verbessert. Künftige Leitlinien für die Behandlung von Lungenkrebs sollten weniger häufige bildgebende Überwachungsuntersuchungen bei Patienten mit einer Erkrankung im Stadium I vorsehen.

Kommentar

Ein weiterer Schritt in Deeskalation scheint fällig. Interessant ist, dass der grösste Risikofaktor überflüssige Bildgebungen zu erhalten dadurch bedingt ist, dass der Patient nach Behandlung (im Stadium I) bei einem Onkologen «in Kontrolle» war. Vielleicht spielen hier die (moderaten) aber bis dahin nicht gesehenen Therapiefortschritte in der metastasierten Situation eine Rolle, aber eben: Was ist das Gegenteil von gut....?

Hemikolektomie versus Appendektomie bei Patienten mit appendizitischen neuroendokrinen Tumoren von 1-2cm Grösse

Quelle: Nest C et al. Hemicolectomy versus appendectomy for patients with appendiceal neuroendocrine tumours 1-2 cm in size: a retrospective, Europe-wide, pooled cohort study. *Lancet Oncol* 2023 Feb;24(2):187-194. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00750-1. Epub 2023 Jan 11.

Das Bewusstsein für die mögliche globale Überbehandlung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Appendix (ANETs) von 1–2 cm Grösse durch onkologische Resektionen nimmt zu. Doch die Seltenheit dieses Tumors hat bisher klare Empfehlungen verhindert. Das Ziel einer kürzlich publizierten Studie war die Beurteilung des malignen Potenzials von ANETs von 1–2 cm Grösse bei Patienten mit oder ohne rechtsseitige Hemikolektomie.

Methodik

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten von 40 Krankenhäusern in 15 europäischen Ländern bei Patienten jeden Alters mit einem histopathologisch bestätigten ANET von 1–2 cm Grösse, die eine vollständige Resektion des Primärtumors zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 31. Dezember 2010 hatten, untersucht. Die Patienten hatten entweder nur eine Appendektomie oder eine Appendektomie mit onkologischer rechtsseitiger Hemikolektomie oder ileozökaler Resektion. Vordefinierte primäre Endpunkte waren die Häufigkeit von Fernmetastasen und die tumorbedingte Mortalität. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Häufigkeit regionaler Lymphknotenmetastasen, der Zusammenhang zwischen regionalen Lymphknotenmetastasen und histopathologischen Risikofaktoren sowie Gesamtüberleben mit oder ohne rechtsseitige Hemikolektomie. Cox proportionale Hazards Regression wurde verwendet, um das relative Gesamtmortalitätsrisiko mit der rechtsseitigen Hemikolektomie im Vergleich zur Appendektomie allein zu schätzen. Diese Studie ist bei [ClinicalTrials.gov, NCT03852693](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03852693), registriert.

Resultate

Es wurden 282 Patienten mit Verdacht auf Blinddarntumoren identifiziert, davon wurden 278 mit einem ANET von 1–2 cm Grösse eingeschlossen. 163 (59%) hatten eine Appendektomie und 115 (41%) hatten eine rechtsseitige Hemikolektomie, 110 (40%) waren Männer, 168 (60%) waren Frauen, und das Durchschnittsalter bei der ersten Operation betrug 36,0 Jahre (SD 18,2). Die mediane Nachbeobachtung betrug 13,0 Jahre (IQR 11,0–15,6). Nach zentralisierter histopathologischer Überprüfung wurden die ANETs bei 2 (1%) von 278 Patienten als möglicher oder wahrscheinlicher Primär-

tumor mit Peritonealmetastasen und bei 2 (1%) von 278 Patienten mit Fernmetastasen in der Leber eingestuft. Alle Metastasen wurden synchron diagnostiziert, ohne tumorbedingte Todesfälle während des Follow-ups. Regionale Lymphknotenmetastasen wurden bei 22 (20%) von 112 Patienten mit rechtsseitiger Hemikolektomie und verfügbaren Daten gefunden. Auf der Grundlage histopathologischer Risikofaktoren schätzten die Autoren, dass 12,8% (95% KI 6,5–21,1) der Patienten, die sich einer Appendektomie unterziehen, wahrscheinlich regionale Restlymphknotenmetastasen hatten. Das Gesamtüberleben war ähnlich zwischen Patienten mit Appendektomie und rechtsseitiger Hemikolektomie (adjustiertes Risiko-Verhältnis 0,88 [95% KI 0,36–2,17]; $p=0,71$).

Schlussfolgerung

Diese Studie liefert Hinweise darauf, dass eine rechtsseitige Hemikolektomie nach vollständiger Resektion eines ANET von 1–2 cm Grösse durch Appendektomie nicht indiziert ist, dass regionale Lymphknotenmetastasen von ANETs klinisch irrelevant sind, und dass ein zusätzlicher postoperativer Ausschluss von Metastasen und histopathologische Beurteilung von Risikofaktoren durch die hier vorgestellten Ergebnisse nicht unterstützt wird. Diese Ergebnisse sollten in den Konsens der Best-Practice-Richtlinien für diese Patientenkohorte einfließen.

Kommentar

Die Frage wurde seit Längerem kontrovers diskutiert (auch im Zusammenhang, ob die Lymphknoten immer entfernt werden müssen). Dies ist ein weiteres Beispiel für Deeskalation, auch und gerade in der Krebsmedizin. Und für gute europäische Zusammenarbeit. Bereits bei der Achsel-Lymphknoten Chirurgie des Mammakarzinoms haben wir diese intuitiv schwierig zu akzeptierende Vorgehensweise seit Längerem eingeführt: Die führende US-Chirurgin Monica Morrow sagte dazu: What we had to learn as surgeons is that it is ok to leave tumor behind in the lymphnodes. Natürlich muss jede Deeskalation sorgfältig untersucht werden, bevor diese in die Praxis übernommen wird. Was uns freut: der Support der Swiss Cancer Foundation, der das möglich machte.



Prof. Dr. med.
Jakob Passweg

Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

P. Rodriguez-Otero, et al. N Engl J Med. 2023 Feb 10. doi: 10.1056/NEJMoa2213614. Online ahead of print. PMID: 36762851

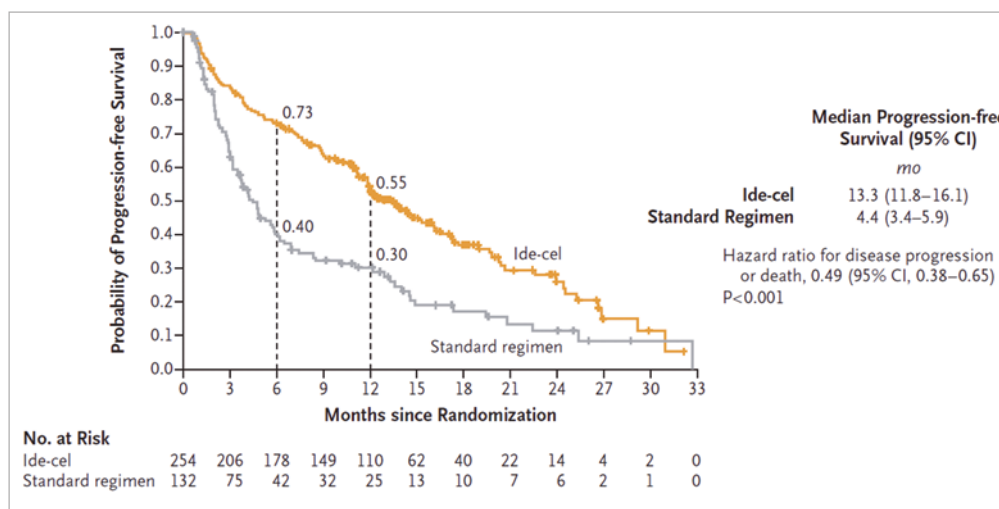
Patienten mit Plasmazellmyelom, nach multiplen Rezidiven, refraktär auf Immunmodulatoren, Proteasom-Inhibitoren und monoklonale Antikörper (tripel refraktäres PZM) haben eine ungünstige Prognose. Idecabtagene vicleucel (Ide-cel) ist eine gegen BCMA (B-cell maturation antigen) gerichtete CAR (chimeric antigen receptor)-T-Zell-Therapie in der autologe T-Lymphozyten des Patienten mit dem CAR-Konstrukt transfiziert, expandiert und nach einer lymphodepletierenden Therapie verabreicht werden.

Die hier vorgestellte Phase III Studie mit rezidierten refraktären PZM-Patienten mit 2-4 Vortherapien, welche unter der zuletzt verabreichten Therapie progredient waren, wurden 2:1 in einen Arm mit Ide-cel oder in einen Arm mit der Auswahl aus fünf verschiedenen Standard-Regimes randomisiert. Die Verbesserung des PFS war das angestrebte Ziel.

Es wurden 386 Patienten randomisiert, 254 Ide-cel und 132 Standard-Regime.

Nach median 18.6 Monaten war das PFS median 13.3 Monate im Ide-cel-Arm im Vergleich zu 4.4 Monaten im Standard-Arm (hazard ratio: 0.49; 95% CI, 0.38 bis 0.65; $P < 0.001$). Ein Ansprechen wurde bei 71% im Ide-cel-Arm und 42%

im Standard-Arm beobachtet ($P < 0.001$); eine komplette Remission in 39% und 5%. Grad 3-4 Nebenwirkungen wurden in 93% im Ide-cel-Arm und in 75% im Standard-Arm beobachtet. Im Ide-cel-Arm wurden die immunologischen Nebenwirkungen Cytokine Release Syndrom in 88% und Neurotoxizitäten (ICANS) in 15% beobachtet. In der Schlussfolgerung zeigt diese Studie, dass Ide-cel das PFS im Vergleich mit Standard-Behandlungen verlängert und dass die bekannten Toxizitäten beobachtet werden und beherrschbar sind. Einigermassen enttäuschend: die PFS-Kurven sind gut separiert, aber zeigen keine Tendenz zu einem Plateau.



Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparovec Therapy for Hemophilia A

J. Mahlangu, et al N Engl J Med. 2023 Feb 23;388(8):694-705.

Hämophilie A ist eine X-Chromosom übertragene Krankheit und betrifft fast ausschliesslich Männer. Der Mangel an Faktor VIII führt zu Blutungen, besonders Gelenkblutungen mit konsekutiver Arthropathie. Zur Behandlung wird Faktor VIII intravenös verabreicht, je nach Schweregrad entweder bei Blutung oder prophylaktisch. Valoctocogene roxaparovec ist eine B-domain-deleted Factor VIII Gentherapie die mittels eines Adeno-assoziierten Virus vector verabreicht wird. Die Therapie soll Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A verhindern.

134 Männer mit schwerer Hämophilie A, welche eine prophylaktische Behandlung mit Faktor VIII benötigten, wurden in dieser Phase III Studie untersucht. Sie erhielten eine Infusion mit einer bestimmten Dosis von Vektor Genomen pro Kg. Das gemessene Resultat war die Anzahl Blutungen innerhalb von 2 Jahren.

Zum Zeitpunkt 2 Jahre war die Blutungsrate um 84.5% tiefer ($P < 0.001$) mit einer medianen Faktor VIII Aktivität wie bei einer milden Hämophilie A (6 - 39% Aktivität). Nach 76 Wochen der Therapie wurde ein Abfall des transgene kodierten Faktors VIII beobachtet, mit einer Halbwertszeit von 132 Wochen. D.h. die weniger guten Nachrichten sind, dass diese Therapie in der Wirksamkeit für die meisten Patienten nicht anhält, sondern langsam abfällt. Die Verträglichkeit wurde als moderat beurteilt mit einer selbstlimitierten hepatischen Entzündung in der Mehrheit der Patienten.

Ein zweiter Artikel in der gleichen Ausgabe des NEJM beschäftigt sich mit der Hämophilie B, dem Mangel an Faktor IX.

Gene Therapy with Etranacogene Dezaparovec for Hemophilia B

S.W. Pipe, et al N Engl J Med. 2023 Feb 23;388(8):706-718.

Faktor IX Mangel (Hämophilie B) wird mittels lebenslänglicher Substitution mit Faktor IX behandelt. Mittels Gentherapie wird versucht die Faktor IX Aktivität zu heben um vor Blutungen zu schützen.

Dies ist eine Phase III Studie, in welcher zuerst während 6 Monaten Faktor IX verabreicht wurde (lead-in Phase), gefolgt von einer Infusion von Adeno-associated virus 5 (AAV5) Vektor mit Expression der Padua Factor IX Variante (etranacogene dezaparovec in einer Dosis pro Kilogramm).

Der Faktor IX Padua ist eine mutierte Variante des Faktors IX, die in Familien mit Thrombophilie gefunden wird, mit einer bis zu 8-fach erhöhten Aktivität.

54 Männer mit Hämophilie B (Faktor IX Aktivität $\leq 2\%$) wurden behandelt mit dem Resultat der jährlichen Blutungsrate 7-18 Monate nach der Gabe.

Die jährliche Blutungsrate fiel von 4.19 (95% CI, 3.22 bis 5.45) während der Einführungsphase auf 1.51 (95% CI, 0.81 to 2.82) 7 bis

18 Monate nach Behandlung (rate ratio of 0.36 (95% CI, 0.20-0.64; $P < 0.001$). Faktor IX Aktivität nahm zu um 36.2% (95% CI, 31.4 - 41.0) 6 Monate nach Behandlung und 34.3% (95% CI, 29.5 to 39.1) 18 Monate nach Behandlung. Die Verwendung von Faktor IX nahm ab um 248,825 IU pro Jahr. Auch Patienten mit AAV5 neutralisierenden Antikörper wenn unter einem bestimmten Titer profitierten von der Behandlung.

In der Schlussfolgerung ist die Gentherapie der prophylaktischen Faktoren Gabe überlegen in der jährlichen Blutungsrate mit gutem Sicherheitsprofil.

Insgesamt ist die Gentherapie für die Hämophilen auf gutem Weg, wie erwartet sind die Probleme beim Faktor VIII (grosses komplexes Protein) grösser als beim Faktor IX. Das Ziel bleibt eine einmalige Gabe der Gentherapie mit einer lebenslänglichen Wirkung auf Genexpression und somit Faktorenproduktion.

Wenn die kovalente BTK-Inhibition nicht mehr wirkt, stehen nur begrenzt Therapieoptionen zur Verfügung, und die Prognose ist ungünstig^{1,2,*}

Retrospektive Untersuchungen von Daten aus dem Praxisalltag zu den landläufig angewendeten MCL-Therapien nach einem Krankheitsfortschritt unter einer kovalenten BTK-Inhibition zeigen, dass die Krankheitsverläufe im Allgemeinen ungünstig sind^{2,3,†}



Krankheitsverläufe von Patienten nach Therapie mit kovalenter BTK-Inhibition^{2-6,‡,°}

Medianes OS < 1 Jahr

Mediane DoR ~5 bis 6 Monate

Eine Progression unter einer kovalenten BTK-Inhibition bedeutete häufig dass der BTK-Signalweg nicht mehr als Ziel infrage kam^{7,8}

*Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib gehören alle zu den kovalenten BTK-Inhibitoren.⁷ †Retrospektive Studien basieren auf studienübergreifenden Vergleichsdaten und nicht auf direktvergleichenden Studiendaten.^{2,3} ‡Kombinierte Outcome-Daten aus 5 Studien (auswertbare Patienten: Martin: n = 61; Cheah: n = 31; Wang: n = 58; Eyre: n = 20; Rai: n = 142, n = 79) mit MCL-Patienten, die mit Anthracyclin, Bendamustin, Bortezomib, Chemotherapie, Cytarabin, Lenalidomid, PI3K-Inhibitor, Rituximab und Venetoclax behandelt wurden. In diesen retrospektiven Studien wurde keine Zelltherapie berücksichtigt.^{2,4} °Basierend auf einer begrenzten Anzahl kleiner Studien mit Praxisdaten. Das Ansprechen in der Praxis kann von dem in klinischen Studien beobachteten Ansprechen abweichen.^{2,4} BTK = Bruton-Tyrosinkinase; DoR = Dauer des Ansprechens; MCL = Mantelzell-Lymphom; OS = Gesamtüberleben; PI3K = Phosphoinositid-3-Kinase.

Referenzen: Diese Literatur kann jederzeit durch medizinisches Fachpersonal vom Unternehmen angefordert werden.

1. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTKinhibitor therapy. Br J Haematol. 2020;189(4):684-688. 2. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. Ann Oncol. 2015;26(6):1175-1179. 3. Wang M, Schuster SJ, Phillips T, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). J Hematol Oncol. 2017;10(1):171. doi:10.1186/s13045-017-0537-5 4. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. Blood. 2016;127(12):1559-1563. 5. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. Haematologica. 2019;104(2):e68-e71. 6. Rai S, Hess LM, Chen Y, et al. Outcomes for patients with mantle cell lymphoma post-covalent BTK inhibitor therapy in the United States and Japan: a study of two real-world databases. Blood. 2021;138(suppl 1):4523. doi.org/10.1182/blood-2021-148265 7. Wen T, Wang J, Shi Y, et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. Leukemia. 2021;35(2):312-332. 8. Gu D, Tang H, Wu J, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase using non-covalent inhibitors in B cell malignancies. J Hematol Oncol. 2021;14(1):40. doi:10.1186/s13045-021-01049-7.

DHPC – Januskinase (JAK)-Inhibitoren / Cibinqo[®] (Abrocitinib), Olumiant[®] (Baricitinib), Rinvoq[®] (Upadacitinib) und Xeljanz[®] (Tofacitinib)

Erhöhtes Risiko für Malignome, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), schwerwiegende Infektionen, Thrombosen und Gesamtmortalität

Zusammenfassung

In einer grossen, randomisierten Sicherheitsstudie nach Markteinführung mit Xeljanz[®] (Tofacitinib), einem JAK-Inhibitor, bei RA-Patienten 50 Jahre und älter mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor wurde bei Patienten, die mit diesem JAK-Inhibitor behandelt wurden, im Vergleich zu mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren behandelten Patienten, Folgendes beobachtet:

- ▶ **Ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen**
- ▶ **Eine höhere Gesamtmortalitätsrate**
- ▶ **Eine höhere Rate von Tumorerkrankungen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphome und nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC).**
- ▶ **Eine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE).**
- ▶ **Ein erhöhtes Auftreten von Lungenembolien, venösen und arteriellen Thrombosen.**

Diese Risiken werden als **Klasseneffekte** und relevant für alle zugelassenen JAK-Inhibitoren für chronisch-entzündliche und dermatologische Erkrankungen betrachtet.

Die **Arzneimittelinformationen** der betroffenen JAK-Inhibitoren wurden wie folgt **aktualisiert**:

- ▶ Einfügen folgender «Boxed Warning»:

WICHTIGER WARNHINWEIS: SCHWERWIEGENDE INFEKTIONEN, MORTALITÄT, MALIGNOME, SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE (MACE) UND THROMBOSEN

- ▶ **Erhöhtes Risiko für schwerwiegende bakterielle, fungale, virale und opportunistische Infektionen**, die zu einem Krankenhausaufenthalt oder Tod führen, einschliesslich Tuberkulose (TB). Unterbrechen Sie die Behandlung mit [Arzneimittelname], wenn eine schwere Infektion auftritt, bis die Infektion unter Kontrolle ist.
- ▶ **Höhere Rate der Gesamtmortalität**, einschliesslich plötzlichem kardiovaskulärem Tod mit einem anderen Januskinase (JAK)-Inhibitor* im Vergleich zu Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA).
- ▶ **Malignome** sind bei mit [Arzneimittelname] behandelten Patienten aufgetreten. Höhere Rate an **Lymphomen und Lungenkrebs** mit einem anderen JAK-Inhibitor* im Vergleich zu TNF-Inhibitoren bei RA-Patienten.
- ▶ **Höhere MACE-Rate (definiert als kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall)** mit einem anderen JAK-Inhibitor* im Vergleich zu TNF-Inhibitoren bei RA-Patienten.
- ▶ **Thromboembolische Ereignisse** sind bei mit [Arzneimittelname] behandelten Patienten aufgetreten. Erhöhtes Auftreten von **Lungenembolien, venösen und arteriellen Thrombosen** mit einem anderen JAK-Inhibitor* im Vergleich zu TNF-Inhibitoren.

Für weitere Informationen konsultieren Sie bitte die Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

* In der Arzneimittelinformation von Xeljanz[®] (Tofacitinib) wird Xeljanz explizit erwähnt, in der Arzneimittelinformation der anderen betroffenen JAK-Inhibitoren erfolgt der Verweis wie hier dargestellt.

- ▶ In der Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» wurden **Empfehlungen für Fachpersonen betreffend Patienten über 65 Jahren und Warnhinweise zu Gesamtmortalität, maligne Tumorerkrankungen, MACE und Thrombosen eingefügt.**
- ▶ Die JAK-Inhibitoren sollten bei folgenden Patientinnen und Patienten nur eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:
 - ▶ Patienten über 65 Jahre,
 - ▶ Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben,
 - ▶ Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen,
 - ▶ Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.
- ▶ Verschreibende Ärztinnen bzw. Ärzte sollten die mit der Anwendung von JAK- Inhibitoren verbundenen Risiken mit ihren Patienten besprechen.

Zulassungen von Humanarzneimitteln mit neuem Wirkstoff und Indikationserweiterungen 2022

47 Humanarzneimittel mit neuen Wirkstoffen zugelassen. Übersicht Neuzulassungen 2022

Im Jahr 2022 hat das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic erneut mehr Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen begutachtet und für den Schweizer Markt zugelassen als in den Vorjahren.

Der gegenüber dem Vorjahr gestiegene Zeitbedarf für die Begutachtungen ist primär auf Gesuche zurückzuführen, welche in den intensiven Pandemie Jahren 2020/2021 bei Swissmedic eingereicht, bearbeitet und im 2022 abgeschlossen wurden. Während dieser Zeit wurden Gesuche für Medikamente und Impfstoffe gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 zu Lasten anderer innovativer Neuanmeldungen priorisiert.

Die Übersicht zeigt die Anwendungsgebiete sowie die Art und Dauer der Zulassungsverfahren. Swissmedic beteiligt sich zusätzlich an zwei Benchmarking-Studien zum Vergleich der Zulassungszeiten mit den führenden Partnerbehörden. Die Resultate dazu werden im Lauf des Jahres 2023 publiziert.

Welche Verfahren die Gesuchstellerinnen nutzen, wie lange die Zulassungsprozesse dauerten und für welche Anwendungsgebiete die Arzneimittel zugelassen wurden, erfahren Sie in der folgenden Übersicht:

www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/2022-zl-ham-nas.html



Eingabe von Forschungs-und Stipendiegesuchen

Anträge können bis spätestens **15. September 2023** eingereicht werden

- Ausschreibung in der Höhe von 1 Million Franken zur Unterstützung der präklinischen und klinischen Forschung und des Gesundheitswesens.
- Die Bedeutung der zu erwartenden Resultate für die Krebsbekämpfung und für die Patienten muss dargelegt werden.
- Das Forschungsgesuch beinhaltet Forschungsplan, Lebenslauf, Publikationsliste und detaillierten Finanzbedarf.
- Die maximale Dauer des Stipendiums ist 3 Jahre.
- Die Sprache für die Gesucheingabe ist Englisch.
- Die formalen Gesuchbedingungen sind auf der Website: www.fondaction.ch.
- Die Gesuche werden von der Wissenschaftlichen Kommission unter Beiziehungen von externen Experten begutachtet.
- Das Forschungsgesuch muss in Papierform an unterstehende Adresse geschickt werden:

Fond'action contre le Cancer, avenue de Rumine 55, 1005 Lausanne, info@fondaction.ch



The deadline
for the submission
of the request is
September 15th 2023

Fond'Action contre le Cancer proposes to identify and support promising young researchers in oncology in Switzerland to enable them to begin their career as independent research faculty. Young Investigator refers to early stage researchers under the age of 40 holding a PhD or an MD degree.

The research proposal can be preclinical, translational or clinical. The amount of support will be CHF 100'000.- for 2 years. A research plan should be provided as well as a short CV and a financial overview. The request should include a support letter from the director of the Institution. The request must be written in English.

The conditions and rules are detailed on the website: www.fondaction.ch. The grant proposal will be assessed by the scientific commission.

The request must be sent directly by mail to contact@fondaction.ch or could be printed on paper and send to the address: **Fond'Action contre le Cancer, avenue de Rumine 55, 1005 Lausanne**

Zum 33. Mal fand die traditionelle St. Galler Fortbildung in Klinischer Onkologie, organisiert durch Prof. Dr. Dr. Markus Jörger, PD Dr. Stefan Diem und Prof. Dr. Christoph Driessen im Kongresszentrum Einstein in St. Gallen statt. Vorträge, Symposien, Challenge the Experts, Pro und Contra sowie die Highlights in der Hämato-/Onkologie 2022 und in der Onkologie 2022 rundeten das hervorragende Programm ab. Der folgende Bericht enthält Ausschnitte aus dem vielfältigen Programm.

Gegenwart und Zukunft moderner Immuntherapien beim Melanom und soliden Tumoren

In den vergangenen ca. 12 Jahren gab es 2 Revolutionen. Die grosse Änderung ist zum einen die zielgerichtete Therapie, auf der anderen Seite die Checkpoint Blockade und insgesamt die kombinierte Checkpoint Blockade mit anti-PD-1, stellte Prof. Dr. Lukas Flatz, St. Gallen /Tübingen fest.



Prof. Dr. L. Flatz

Die Immun Checkpoint Blockade

Der Wirkmechanismus der Immuncheckpoint Inhibitoren ist einerseits die Wirkung auf die Antigen-präsentierende Zelle (anti-CTLA-4, die ohne

Immuntherapie zum Tumor Escape führt, während sie mit Immuntherapie (PD-1 und PD-L1) zur Aktivierung der T-Zelle und Elimination der Tumorzellen führt. Dafür wurde der Nobelpreis 2018 an James P. Allison und Tasuku Honjo, vergeben. Die Beobachtung, dass die durch zytotoxische T-Lymphozyten assoziierte CTLA-4 Blockade mit Ipilimumab, dem ersten CTLA-4 Inhibitor, Krebsregression und Autoimmunität bei Patienten mit metastasiertem Melanom induzierte, führte trotz häufiger Grad 3/4 Toxizität zu weiteren Studien.

Standard beim Melanom ist die kombinierte Therapie mit 2 verschiedenen Checkpoint Inhibitoren, Ipilimumab und Nivolumab (einem PD-L1-Inhibitor). Diese Kombination ging bei einem grösseren Prozentsatz von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die Nivolumab plus Ipilimumab oder Nivolumab allein erhielten, mit einem länger anhaltenden langfristigen Gesamtüberleben nach 5 Jahren einher als bei den Patienten, die Ipilimumab allein erhielten.

Kombinationstherapien

Beim NSCLC ist es Standard, dass man eine kombinierte Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren und Chemotherapie durchführt. Es sind mehrere Kombinationstherapien mit Checkpoint-Inhibitoren möglich: 2 Checkpoint-Inhibitoren, ein Checkpoint-Inhibitor plus Radiotherapie, Checkpoint-Inhibitor plus Chemotherapie oder Checkpoint-Inhibitor kombiniert mit einem onkolytischen Virus.

Die adjuvante Therapie mit Nivolumab versus Ipilimumab wurde erstmals in der Checkmate 238 bei reseziertem Stadium IIIB-C und Stadium IV Melanom untersucht. Bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens vier Jahren zeigte Nivolumab gegenüber Ipilimumab einen anhaltenden Vorteil in Bezug auf das Rezidiv-freie Überleben bei resezierten Melanomen im Stadium IIIB-C oder IV, was auf einen langfristigen Behandlungsvorteil von Nivolumab hindeutet. Bei weniger Todesfällen als erwartet, war das Gesamtüberleben in beiden Gruppen ähnlich. Die Therapie mit adjuvanten Pembrolizumab, einem PD-1-Inhibitor, lieferte eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung im fernmetastasierungsfreien Überleben bei einem medianen Follow-up von 3.5 Jahren, das konsistent war mit der Verbesserung des rezidiv-freien Überlebens. Diese Studie schloss auch Stadium IIIA-Patienten ein. Der Referent gibt aber zu bedenken, dass es auch Patienten gibt, die langfristig Schilddrüsenhormone benötigen oder Hydrocortison, weil sie eine Hyperphysisitis haben oder, wenn ein Diabetes entsteht.

Hier muss man sich fragen ob bei Stadium IIIA man dies, obschon das Risiko gering ist, machen sollte.

Eine weitere Studie mit Kombinationstherapie ist die Relativity-Studie, in welcher Relatlimab, ein LAG-3-blockierenden Antikörper und Nivolumab, ein PD-1-blockierender Antikörper, kombiniert wurden. Die RELATIVITY-47 Studie zeigte einen grösseren Nutzen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben als die Hemmung von PD-1 allein bei Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem oder inoperablem Melanom. Relatlimab und Nivolumab in Kombination zeigten keine neuen Sicherheitssignale.

Lehren aus der Vakzinologie

- ▶ Passive Vakzinierung (Diphtherie, Tetanus) hat sich bei Infektionen mit Diphtherie und Tetanus bewährt. Dabei werden polyklonale Antikörper aus Tieren eingesetzt.
- ▶ Aktive Vakzinierung
 - ▶ Beim Urothelkarzinom wird BCG regelmässig und mit gutem Erfolg eingesetzt
 - ▶ Hepatitis B, HPV: Das Risiko für das hepatozelluläre Karzinom und das Cervixkarzinom kann durch Impfung vermindert werden
 - ▶ mRNA-Vakzinen: Sie haben bei COVID-19 den entscheidenden Durchbruch gebracht. Die mRNA Vakzine von Biontech konnte nur so schnell auf den Markt kommen, weil sich die Firma schon vor Covid mit mRNA Vakzinen in der Onkologie beschäftigt hat.

Die Wirkung von Antikörpern

1. Komplement vermittelte Zytotoxizität
2. Direkte Lyse
3. Antikörper vermittelte zelluläre Zytotoxizität
4. Blockierung eines Rezeptors (anti-PD1 oder Blockierung des Viruseintritts)

Anti-Thymozyten Globulin (ATG)

Es handelt sich um ein polyklonales IgG-Präparat aus dem Serum von verschiedenen Tieren (Kaninchen, Pferd), welche mit humanen Thymozyten oder andern Lymphozyten immunisiert worden waren. Durch die polyklonale Art von ATG gibt es diverse Wirkungen auf das Immunsystem:

- ▶ T Zelldepletion im Blut und in peripherem lymphoidem Gewebe durch Komplement abhängige Lyse und T Zellaktivierung
- ▶ Modulation von Schlüssel-Zelloberflächenmolekülen, die Leukozyten/Endothel Interaktionen vermitteln
- ▶ Induktion von Apoptose in B Zelllinien
- ▶ Interferenz mit funktionellen Eigenschaften von dendritischen Zellen
- ▶ Induktion von regulatorischen T Zellen und natürlichen T Killer-Zellen

ATG wird vor allem zur Immunsuppression verwendet, da diese Antikörper gegen wichtige Moleküle, inkl. CD3 gerichtet sind.

Zugelassene ATG sind

- ▶ ATGAM (Pfizer) (Pferd) bei aplastischer Anämie

- ▶ Thymoglobulin (Sanofi Genzyme) (Kaninchen) Prävention und Behandlung der Abstossung nach allogener Organtransplantation)
- ▶ Grafalon (Neovii Biotech GmbH (Kaninchen) Prävention der Abstossung nach allogener Transplantation, Graft versus Host Disease

Monoklonale und nackte Antikörper

Der Referent wandte sich anschliessend den monoklonalen Antikörpern und ihrer Produktion zu. Monoklonale Antikörper wurden ursprünglich durch Fusion von Maus-Myelomzellen mit humanen Antikörper-produzierenden Zellen (Hybridom) erzeugt (Milstein und Köhler, Nobelpreis 1980). Die Entwicklung von monoklonalen Antikörpern wurde durch die Molekularbiologie vorangetrieben.

Rekombinante Antikörper sind hochspezifische Nachweissonden in Forschung und Diagnostik und haben sich in den letzten zwei Jahrzehnten als die am schnellsten wachsende Klasse therapeutischer Proteine entwickelt. Sie haben die Onkologie wesentlich geprägt. Die Herstellung von Antikörpern wurde durch In-vitro-Selektionssysteme, insbesondere Phagen-Display, drastisch beschleunigt. Die Molekularbiologie hat seine Wurzeln auch ein wenig im Kanton St. Gallen, wie der Referent erklärte. Der Grossvater des Molekularbiologen Kary Mullis, des Erfinders der PCR, war aus dem Kanton St. Gallen in die USA ausgewandert. Mullis ist ein Flumser Geschlecht.

Nackte Antikörper sind monoklonale Antikörper, die man einfach sekretieren lässt, aufreinigt und anschliessend verwendet. Sie sind gegen die folgenden Ziele gerichtet:

- ▶ Spezifische Antigene auf Zelloberflächen von Krebszellen (z.B. CD20) was zu Antikörper vermittelter zellulärer Zytotoxizität (ADCC), Antikörper vermittelter zellulärer Phagozytose (ADCP) oder zellvermittelter Zytotoxizität (CDC) führt
- ▶ Immun Checkpoints (z.B. PD-1)
- ▶ Antigene in der Mikroumgebung (z.B. VEGF)

Antikörper mit zusätzlichen Modifikationen zur Erhöhung der therapeutischen Wirkung

- ▶ **Immunzytokine:** Ausgewählte Zytokine, die mit einem Antikörper fusioniert sind. Der Antikörper führt das Zytokin zur Tumorzelle, wo das Zytokin das Immunsystem in der Bekämpfung des Krebses unterstützt
- ▶ **Antikörper-Medikament-Konjugate:** Sie bestehen aus einem Antikörper, der gegen das Tumor-spezifische Antigen gerichtet ist, konjugiert mit einem niedrig-molekularen Medikament (Chemotherapeutikum). Der Antikörper erhöht die Medikamentenabgabe am Tumorort und erhöht so seine Wirksamkeit.
- ▶ **Bispezifische Antikörper:** Sie bestehen aus 2 Einzelketten variablen Fragmenten von verschiedenen Antikörpern und können so gegen zwei spezifische Antigene gerichtet sein.
- ▶ **Chimäre Antigen-Rezeptor T-Zellen (CAR-T cells):** Genetische veränderte Antigenrezeptoren, die variable Fragmente (ScFV) eines Antikörpers, der gegen ein Tumor-assoziiertes Antigen mit intrazellulärer Signaldomänen von T-Zellen gerichtet ist.
- ▶ **Antikörper-Radionuklid-Konjugate:** Antikörper, der an ein Radionuklid gekoppelt ist, um die Radiotherapie spezifischer gegen die Tumorlokalisierung zu richten.
- ▶ **Immunliposomen:** Fab Fragment, gekoppelt an ein Nano-Medikament-Abgabesystem, wie liposomale Medikamente, um mehr spezifisches Targeting zu erzielen.

Ein Beispiel für ein Antikörper-Medikament-Konjugat ist Trastuzumab-Emtansin, ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch an HER2+ Zellen bindet, gekoppelt an Emtansin, das Krebszellen abtöten kann. Emtansin allein kann nicht verwendet werden, da es viel zu toxisch ist.

Die Kombination mit Trastuzumab hebt diese Toxizität auf. Das Medikament wird sehr erfolgreich bei HER2 positivem Mammakarzinom angewendet.

Ein weiteres Beispiel ist Daromun (Nidlegy®) mit welchem in St. Gallen eine Studie (Duncan-Studie, in Zusammenarbeit mit Tübingen und dem USZ) durchgeführt wird. Daromun ist ein immunonkologisches Medikament in der klinischen Entwicklung zur Behandlung von Melanomen und nicht-Melanom-Hautkrebs. Das Produkt, das intraläsional verabreicht wird, besteht aus zwei Antikörper-Zytokin-Fusionen als Wirkstoffe (L19IL2 und L19TNF), die synergistisch wirken, um Tumorzellen direkt abzutöten und gleichzeitig eine systemische Anti-Tumor-Immunantwort auszulösen. Der eine Antikörper bindet EDB Fibronectin, das vor allem im Tumor vorkommt, der andere TNF.

Solche Antikörper können auch für das Imaging verwendet werden. Eine Studie mit einem Zirkonium CD8 Konjugat wird in St. Gallen und in Tübingen durchgeführt.

Der Krebs-Immunitäts-Zyklus

Der erste Schritt ist die Freisetzung von Krebszellantigenen, der immunogene und der tolerogene Zelltod, gefolgt von der Krebsantigenpräsentation (TNF α , IL-1 etc.). Danach das Priming und die Aktivierung von Antigen präsentierenden Zellen und T-Zellen (CTLA-4 /B7.1, PD-L1/PD-1, PD-L1/B7.1) gefolgt von Trafficking der T-Zellen zum Tumor (CTLs) und der Infiltration der T-Zellen in die Tumoren, der Erkennung von Krebszellen durch die T-Zellen und der Abtötung der Krebszellen durch die zytotoxischen T-Zellen (PD-L1/PD-1, PD-L1/B7.1, IDO, TGF- β , BTLA, VISTA u.a.)

Checkpoint-Inhibitoren – ein zweischneidiges Schwert

Der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren ist begrenzt durch die immunoassoziierten unerwünschten Nebenwirkungen (irAEs). Schwere irAEs (z.B. Myokarditis) können zum Tod führen → Behandlungspause, verlängertes Intervall, Immunsuppression. Die Art der Toxizität der Checkpoint Inhibitoren hängt von der Tumorentität ab, wie bei NSCLC und Melanom mit dem anti-PD-1 Immuncheckpoint- Inhibitor gezeigt wurde. Pneumonitis tritt eher beim Melanom auf, während Colitis, Pruritus, Diarrhoe und Rash eher beim NSCLC auftreten.

Bei den Checkpoint Inhibitoren sind aber die Nebenwirkungen oft mit einer besseren Wirkung assoziiert, sofern sie den Patienten nicht umbringen. Vitiligo ist die häufigste irAE, wobei die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Auftreten von Vitiligo grösser ist. Die Überlebensraten bei Patienten mit toxischen Hauteffekten betrug 76%, während sie bei solchen ohne toxische Hauteffekte nur 38% betrug. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die T-Zellen Melanozytendifferenzierungsantigene erkennen. Diese CD8 Melanozyten-spezifischen Antikörper erkennen MART1, ein Melanom-spezifisches Protein, das von benignen melanozytären Naevi sowie von malignen Melanomen exprimiert wird.

Tumor-assoziierte Antigene

Prototyp von Tumor-assoziierten Antigenen sind die Melanozyten-Differenzierungsantigene

Welche Antigene können T-Zellen in Tumoren erkennen? Man unterscheidet Selbst-Antigene und Neo-Antigene. Neo-Antigene entstehen dadurch, dass der Tumor Mutationen ansammelt. Sie erklären die Assoziation zwischen Tumormutationslast und Ansprechen. Am geringsten ist die somatische Mutationshäufigkeit bei rhabdoidartigen Tumoren am häufigsten beim Melanom. Zwischen Toxizität und Tumororgan gibt es eine Assoziation. Analog zu den Melanozytendifferenzierungsantigenen gibt es die Keratinozytendifferenzierungsantigene, ein Gebiet, auf dem auch in St. Gallen geforscht wird. Es

konnte dabei gezeigt werden, dass Patienten mit NSCLC mit Hauttoxizitäten ein deutlich besseres Survival haben. Die Entdeckung neuer Selbst-Antigene bei Tumoren kann mit DITAS (Discovery of tumor-associated self antigens) einem Werkzeug zur Entdeckung neuer Selbst-Antigene bei Tumoren erfolgen, was auch in St. Gallen entdeckt wurde.

Krebsimpfung mit RNA-basierter Vakzine und ImmTAX-Moleküle

Eine mRNA-Vakzine treibt die Immunität bei mit Checkpoint-Inhibitoren behandelten Melanomen an. Der Vorteil solcher Vakzinierung ist, dass sie nicht MHC restringiert ist.

Der Referent erwähnte ferner die löslichen bispezifischen Biologika, die ImmTAX-Moleküle genannt werden und aus einem T-Zell-Rezeptor (TCR) und einer Anti-CD3-Effektor-Funktion bestehen. Der hochaffine TCR erkennt ein Peptidpitop, das auf der Oberfläche der Zielzellen präsentiert wird, selbst wenn das Antigen nur in sehr geringen Mengen vorhanden ist, und die Effektor-Funktion rekrutiert und T-Zellen aktiviert. Auf diese Weise lenken die Bispecifics T-Zellen jeglicher Spezifität auf die Zielzellen um. ImmTAX-Moleküle haben inhärente Vorteile gegenüber anderen Modalitäten. Die Moleküle erkennen Peptide, die von intrazellulären Proteinen abgeleitet sind, und können so ein weites breiteres Spektrum von Zielen ansprechen als antikörperbasierte Therapeutika. ImmTAX-Moleküle sind handelsübliche Therapien, die in grossem Massstab einfacher herzustellen sind als Zelltherapien.

CAR-T Zellen

Abschliessend wandte sich der Referent der neuesten Therapieoption zu, den CAR-T-Zellen. Gentechnisch veränderte T-Zellen stellen eine leistungsstarke neue Klasse von Therapeutika dar, die Hoffnung auf Heilung bei Krebspatienten machen. Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen werden in der Behandlung von Leukämie und Lymphomen eingesetzt. Synthetische Biologieansätze für zelluläres Engineering bieten ein breit gefächertes Instrumentarium zur Programmierung von Immunzellen für eine verbesserte Funktion.

Erstlinientherapie beim metastasierten, inkurablen kolorektalen Karzinom

Das Prinzip im Management des kastrationsresistenten metastatischen Kolonkarzinoms (mCRC) ist stets ein Strategieentscheid, wie Prof. Dr.



Prof. Dr. D. Arnold

Dirk Arnold, Hamburg, erläuterte

- ▶ Induktive Chemotherapie: Das Therapieziel wird nicht mehr zu Beginn der Therapie bestimmt, sondern je nachdem wie der Patient reagiert.
- ▶ Bei multiplen Lokalisationen «palliative» Intention. Post Indikationsstrategie: →Entscheid zur Deeskalation, Erhaltung oder Abbruch (oder anderes Medikament?), Rechallenge oder

2. Linie.

- ▶ Bei oligometastatischem Kolonkarzinom, «ablative» Intention: Ablationsstrategie: chirurgische Resektion oder «ablation toolbox»).

Resektion des asymptomatischen Primärtumors beim metastatischen inkurablen Kolonkarzinom. Muss der Primärtumor reseziert werden? Dies wurde in einem systematischen Review und Metaanalyse (Weitz et al, ASCO 2022) untersucht.

Optimale systemische Erstlinienbehandlung

Beim Kolonkarzinom ist die molekulare Situation nicht so klar definiert wie z.B. beim Bronchuskarzinom oder beim Mammakarzinom. Es gibt Überlagerungen von molekularen Markern, die möglicherweise nicht die Treiber sind, sondern nur Bystander, die die Krankheit nicht definieren, sondern sie nur phänotypisch charakterisieren. Entscheidung

| TAB. 1 | | | | | |
|--|----------------|---------|----------------------------|--|--|
| Name | Anzahl Studien | N | Primäre Endpunkte | Sekundäre Endpunkte | Konklusionen |
| Cochrane 2012 | ? | 1086 | 2-Jahres OS 5-Jahres OS | 30 Tag Mortalität, Morbidität, QoL, Spitalaufenthalt | PTR nicht mit Verbesserung OS assoziiert |
| Simillis 2019 | 77 | 159'991 | OS | CSS, PFS, Morbidität | PTR verbesserte OS um 7.23 Mte (HR 0.60, p<0.0001, |
| Shu et al 2022 | 6 | 2805 | OS | 2-Jahres, 3-Jahres, 5-Jahres OS | PTR resultierte in OS (p<0.0001) RCT: Kein OS Benefit (p=0.31) NON-RCT: PTR verbesserte OS (p=0.002) |
| Resektion des Primärtumors: Medianes Überleben aller Patienten 17.8 Monate (95% KI 15.6 – 19.6), CTx 18.6 Monate (95% KI 18.2 -22.3), PTR + CTx 16.7 Monate (95% KI 13.2 – 19.2). Beim metastasierten inkurablen Karzinom mit asymptomatischem Primärtumor braucht der Primärtumor nicht reseziert zu werden. | | | | | |

gen werden nach RAS Mutationsstatus und Seitigkeit getroffen. Es gibt die BRAF V600E Mut., eher bei den RAS wt, beim rechten Colon, MSI high/dMMR, spezifische RAS Mut. und die HER2 Mut. Zusätzlich gibt es beim Kolonkarzinom den Einfluss der Siderness. In einer gepoolten Analyse zeigte sich eine schlechtere Prognose für OS, PFS und ORR bei Patienten mit rechtsseitigen Tumoren im Vergleich zu denen mit linksseitigen Tumoren bei RAS wt mCRC und eine prädiktive Wirkung der Tumorseite, mit einer grösseren Wirkung von Chemotherapie plus EGFR-Antikörpertherapie im Vergleich zu Chemotherapie oder Chemotherapie plus Bevacizumab, wobei der Effekt bei Patienten mit linksseitigen Tumoren am grössten war.

Chemotherapie plus anti EGFR oder anti-VEGF bei linksseitigem RAS wt? Medianes Überleben 37.9 Monate (Panituzumab plus FOLFIRI) vs. 34.3 Monate (Bevacizumab plus FOLFIRI). Anti EGFR soll nur bei linksseitigem RAS wt Colonkarzinom gegeben werden.

Wenn wir eine sogenannte Hyperselektion der Gentypen durchführen, dann spielt die Siderness keine Rolle mehr. Sie ist nur eine Krücke, die eingeführt wurde, um das Ganze besser zu verstehen, so der Referent.

Dublettherapie oder Triplet?

Bei RAS wt ist die Dublett-Therapie der Standard. Bei RAS mut wurde die Intensität der Chemotherapie in einer Metaanalyse aus 5 randomisierten Studien CHARTA, OLIVIA, STEAM, TRIBE, TRIBE2 (1.697 RAS mutierte Patienten) untersucht. Es zeigte sich dabei, dass Triplett FOLFOXIRI + Bevacizumab das Überleben von Patienten mit metastasiertem RAS mutiertem Kolonrektalkarzinom im Vergleich zu Irinotecan-basierten Dublett + Bevacizumab signifikant verbessert und einen Vorteil bei PFS, ORR und R0-Resektionsrate zum Preis einer moderaten Zunahme der Toxizität bietet. Bei Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren wurde kein erhöhter Nutzen beobachtet.

ESMO Guidelines 2022

Bei BRAF wt, RAS wt, linkes Colon: ChT Dublett - anti EGFR (I/A)
rechtes Colon: bevorzugt ChT Dublett ± Bevacizumab (II,B) oder ChT Triplett – Bevacizumab (I/B)

| TAB. 2 | CALGB 80405 | Peak | FIRE 3 | PARADIGM | STRATEGIC |
|-------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|---|
| NRAS wt | 325 | 107 | 273 | 604 | 263 |
| Design (1. Endpt) | Chemo Cetux vs. Chemo Beva (OS) | FOLFOX Pani vs. FOLFOX Beva (PFS) | FOLFIRI Cetux vs. FOLFIRI Beva (ORR) | FOLFOX Pani vs FOLFOX Beva (OS) | FOLFIRI CET start vs. OptimoxBev → TML strategy (DCC) |
| HR für OS | 0.77 ; p=0.04 | 0.77 ; n.s. | 0.71 ; p<0.001 | 0.82; p <0.031 | 0.793 ; n.s. |
| Median OS | 32.6 vs. 39.3 | 32vs. 43.4 | 28.2 vs. 38.2 | 34.3 vs. 37.9 | 34.4 vs. 37.8 |
| | | | | All prospectively planned, 1st EP | Left sided 81% |

bekannt in der Erstlinientherapie? Die verschiedenen Untersuchungen ergaben folgendes

- ▶ Chemo Dublett > Chemo Triplett. Chemotherapieintensivierung ist nicht der richtige Schritt
- ▶ Chemo mit Beva > Chemo mit anti-EGFR
- ▶ Phase 2 ANCHOR Erstlinie: Encorafenib, C' mab + Binimetinib: medianes PFS 5.8 Monate; ORR 48%
- ▶ Phase 2 BREAKWATER lead-in: ORR 68% (EC+mFOLFOX6)/67% (EC+ FOLFIRI).

Erhaltungstherapie als Standard of Care

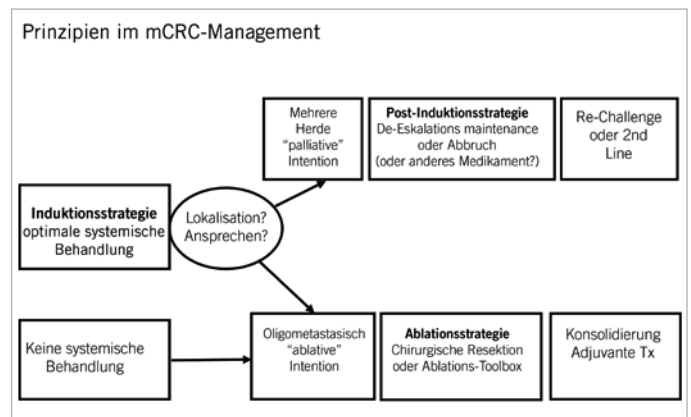
Bei den ablativen Therapien hat sich auch in den Guidelines nichts geändert. Die Postinduktionstherapie muss noch weiter definiert werden. Die Erhaltungstherapie ist ein aktiver und attraktiver Teil der Strategie. Sie bietet die Möglichkeit, die Chemotherapie nach 4-6 Monaten abzubrechen. Eine aktive Erhaltungstherapie verbessert das PFS (und erhält die Lebensqualität), nicht aber das OS.

Bestbewährte Standards: Nach Bevacizumab /Chemo: FP plus Bevacizumab (LOE I/A). Nach anti EGFR/Chemo: FP plus anti-EGFR (LOE I/B). Einzelwirkstoff-Biologika, Immuntherapie und gezielte Ansätze: bisher keine SOC.

Wann ist die Erstlinie zu Ende? Reeskalieren oder 2nd Line?

Verbesserungen für Patienten mit mCRC:

Es geht um die Strategie



▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

✚ **Artikel-Fortsetzung:** am Online-Beitrag unter www.medinfo-verlag.ch

ANKÜNDIGUNG



Vol. 13 – Ausgabe 03 – Mai 2023

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

FORTBILDUNG ▶

- Geriatrische Onkologie
- Sichelzellanämie
- Hormonsensitives Prostatakarzinom

JOURNAL WATCH

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

Für Ihre Patienten mit rezidiviertem und
refraktärem Multiplem Myelom*

VORANGEHEN MIT EINEM ZIELGERICHTETEN ANSATZ

BLENREP
JETZT KASSEN-
PFLICHTIG^{3,**}

* Bitte beachten Sie die untenstehende
vollständige Indikation

** Die Limitatio ist zu beachten

BCMA-GERICHTET THERAPIEREN

BLENREP, das erste zugelassene BCMA-spezifische Antikörper-Wirkstoff-Konjugat.¹

Blenrep (Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) **W:** Belantamab mafodotin. **I:** Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens 4 Therapielinien erhalten haben, und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit vorheriger BCMA-gerichteter CART-Zell-Therapie ist nicht untersucht. **D:** 2,5 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen. Empfohlene Dosisanpassungen aufgrund unerwünschter Wirkungen siehe Fachinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoff. **W/V:** Unerwünschte Wirkungen an der Hornhaut wurden beobachtet. Ophthalmologische Untersuchungen sollten vor Behandlungsbeginn, vor den nachfolgenden 3 Behandlungszyklen sowie im weiteren Behandlungsverlauf bei entsprechender klinischer Indikation durchgeführt werden. Anwendung eines konservierungsmittelfreien Tränensatzmittel empfohlen. Thrombozytopenie-Ereignisse wurden berichtet. Ein grosses Blutbild sollte vor Behandlungsbeginn und, falls klinisch angezeigt, während der Behandlung angefordert werden. Infusionsreaktionen und Fälle von Pneumonitis wurden beobachtet. Empfohlenes Vorgehen bei Grad 2 oder höher siehe Fachinformation. **IA:** Keine formalen Studien durchgeführt. **S/S:** Frauen im gebärfähigen Alter sollten ab Therapiebeginn bis 4 Monate, Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter ab Therapiebeginn bis 6 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Schwangerschaft und Stillzeit: Keine Daten. Blenrep darf nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Blenrep aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Frauen sollte empfohlen werden, vor Beginn der Therapie mit Blenrep abzustillen und bis 3 Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen. **UW:** *Sehr häufig:* Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Keratopathie, Ereignisse von Verschwommensehen, Ereignisse von trockenem Auge, Photophobie, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Fieber, Erschöpfung, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, infusionsbedingte Reaktionen. *Häufig:* Lymphopenie, Leukopenie, Augenirritation, erhöhte Kreatinphosphokinase. *Gelegentlich:* Keratitis, Albuminurie. *Unbekannt:* Pneumonitis. **P:** Durchstechflasche zu 100 mg. **AK:** A. **Stand der Information:** Juni 2022. GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee. Ausführliche Angaben finden Sie unter www.swissmedinfo.ch. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen melden Sie bitte unter pv.swiss@gsk.com. Fachpersonen können die genannten Referenzen bei GlaxoSmithKline AG anfordern.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation Blenrep auf www.swissmedinfo.ch.

Referenzen: **1.** Blenrep Fachinformation, www.swissmedinfo.ch **2.** Lonial S, et al. Longer Term Outcomes With Single-Agent Belantamab Mafodotin in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: 13-Month Follow-Up From the Pivotal DREAMM-2 Study. *Cancer*. 2021 Nov 15;127:4198-421. **3.** www.spezialitätenliste.ch. Accessed November 2022.

Patient*innen in der DREAMM-2-Studie hatten mindestens 3 Vortherapien; die Indikation für Blenrep verlangt mindestens 4 vorherige Therapien.

BCMA: B Cell Maturing Antigen

GlaxoSmithKline AG, Talstrasse 3, CH-3053 Münchenbuchsee, www.glaxosmithkline.ch

Fortbildung 2/2023

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 01.05.2023. Die Auflösung werden wir in Heft 03/2023 angeben.

1 Welche Aussagen zur Diagnostik des Prostatakarzinoms sind richtig?

(eine Antwort richtig)

- A** Ein erhöhter PSA-Wert sollte stets mittels zweiter PSA-Abnahme kontrolliert werden.
- B** Die digital-rektale Untersuchung ist bei tiefem PSA-Wert nicht notwendig.
- C** Anhand des 'Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS)' werden Läsion im MRI beurteilt.
- D** Alle PI-RADS Läsionen sollten mittels Biopsie abgeklärt werden

2 Eine PSA-Erhöhung kann aufgrund der folgenden Faktoren vorliegen?

(mehrere Antworten richtig)

- A** Prostatakarzinom
- B** Gutartige Prostatahyperplasie
- C** Hypogonadismus
- D** Sexuelle Aktivität

3 In der Schweiz ist das Prostatakarzinom bei Männern die ...? (eine Antwort richtig)

(eine Antwort richtig)

- A** häufigste Krebserkrankung und zweithäufigste krebsbedingte Todesursache.
- B** zweithäufigste Krebserkrankung und häufigste krebsbedingte Todesursache.
- C** häufigste Krebserkrankung und häufigste krebsbedingte Todesursache.
- D** zweithäufigste Krebserkrankung und zweithäufigste krebsbedingte Todesursache.

4 Wie sollte das Therapieregime bei Medizinalcannabis sein? (eine Antwort richtig)

(eine Antwort richtig)

- A** 3-mal Fixdosis/Tag
- B** start low, go slow, stay low
- C** Start low, go fast
- D** 0.1mg THC/kg KG pro Tag

5 Welche Aussagen zur Therapie mit Medizinalcannabis sind richtig?

(Mehrere Antworten richtig)

- A** CBD darf bedenkenlos eingesetzt werden.
- B** Unter der Therapie mit Medizinalcannabis dürfen Patienten per Gesetz Auto fahren.
- C** Bei der Therapie mit Medizinalcannabis ist die Gefahr der Suchtentwicklung zu vernachlässigen.
- D** CBD kann die INR-Einstellung erschweren.

6 Welche Kombinationstherapien mit Checkpoint-Inhibitoren kennen Sie?

(Mehrere Antworten richtig)

- A** Checkpoint-Inhibitor + Chemotherapie
- B** Kombination von 2 Checkpoint-Inhibitoren
- C** Checkpoint-Inhibitor + Radiotherapie
- D** Checkpoint-Inhibitor + Onkolytisches Virus

| ANTWORTEN | 02/2023 | | | |
|-----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 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"/> |
| 5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | <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 Aerzteverlag 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 01/23 |
|-----------------------------|
| Die richtigen Lösungen: |
| 1. B |
| 2. D |
| 3. C |
| 4. A, B, C |

Freier Markt mit fatalen Nebenwirkungen

Komplizierte Lieferketten, hohe Margen, fehlende Aufsicht: Die Engpässe bei Medikamenten gefährden die Gesundheitsversorgung. Warum sind Beschaffung und Herstellung eigentlich nicht Aufgaben des Staates?

Eltern eilen auf der Suche nach fiebersenkendem Sirup für ihre kranken Kinder von Apotheke zu Apotheke, Epilepsie- oder Herzpatient:innen warten vergebens auf Medikamente, in Spitätern gehen die Antibiotika aus: Bei immer mehr Medikamenten gibt es Lieferengpässe. Aktuell sind fast tausend Artikel betroffen, wie eine Datenbank des Berner Spitalapothekers Enea Martinelli zeigt – darunter auch lebenswichtige Präparate. «Bis vor wenigen Jahrzehnten gab es für manche Medikamente und Impfungen eine öffentliche oder privat-öffentliche Versorgung, für die private Firmen relativ lokal im direkten Auftrag des Staates produzierten», sagt Patrick Durisch, Experte für Gesundheitspolitik bei der nichtstaatlichen Organisation Public Eye. Dann aber, ab den neunziger Jahren, eröffnete die Globalisierung den Pharmakonzernen ganz neue Möglichkeiten zur Renditesteigerung. Grosse Teile der Produktion wurden nach China und Indien verlegt. Weil die Politik darin kein Problem sah, ist die Wirkstoffproduktion (mit Ausnahme von hochkomplexen Bereichen wie Gentherapien) inzwischen grundsätzlich ausgelagert – was zu höchst komplizierten Lieferketten führt.

Bei einer handelsüblichen Herztablette mit zwei Wirkstoffen könnte das, vereinfacht gesagt, so aussehen: Chemische Rohstoffe werden von einer Firma in China hergestellt, ein anderes chinesisches Unternehmen steuert Hilfsstoffe bei. Daraus wiederum produziert ein drittes Unternehmen in China einen Wirkstoff. Ein zweiter für das Endmedikament benötigter Wirkstoff wird derweil nach demselben Prinzip in Indien produziert. Worauf ein weiterer indischer Anbieter aus den beiden Wirkstoffen das fertige Medikament produziert und nach den Vorgaben eines internationalen Pharmakonzerns verpackt. Dieser wiederum importiert das fertige Medikament unter anderem in die Schweiz, wo er es verkauft.

Ohne Kontrollen kann es in solch komplexen Lieferketten schnell zu Unterbrüchen kommen. Doch während Pharmafirmen bei bestimmten Medikamenten genau hinschauen, überlassen sie andere den Risiken von Lieferketten und Markt. Als entscheidendes Kriterium dafür dient ihnen oft nicht etwa der Grad der Notwendigkeit eines Medikaments – sondern wie gross dessen Profitmarge ist.

Das Geschäft mit den Patenten

Bringt eine Pharmafirma ein neues Medikament auf den Markt, besitzt sie dafür meist ein Patent für die Dauer von zwanzig Jahren, während der sie dieses Mittel konkurrenzlos vertreiben kann. Die Konzerne nutzen das, um immer höhere Preise zu verlangen. Entsprechend hoch fallen die Renditen aus – und damit auch die Belastungen für die Grundversicherungen. Seit 2014 stiegen hierzulande die Arzneimittelkosten in der Grundversorgung um 38 Prozent (gegenüber 24 Prozent bei den restlichen Leistungen). Käme es bei patentierten Medikamenten zu Lieferschwierig-

keiten, würde das den Gewinn der Pharmakonzerne schmälern. «Deshalb kontrollieren die Pharmafirmen die Zuliefer- und Produktionsbetriebe von patentgeschützten Wirkstoffen sehr genau», sagt Durisch. Kein Wunder, sind die für die Herstellung patentgeschützter Produkte notwendigen Zulieferfirmen vereinzelt in der Hand dieser Konzerne.

Nach zwanzig Jahren aber, wenn der Patentschutz abgelaufen ist, können Konkurrenten identische Medikamente, sogenannte Generika, auf den Markt bringen, sodass die Preise immer weiter sinken – und damit auch die Gewinnmargen. Als Reaktion darauf drücken die Pharmafirmen die Preise bei den Lieferanten. Die Folge: Immer mehr Zulieferer stellen die Produktion ein. So kann es auch bei lebensnotwendigen Wirkstoffen vorkommen, dass es letztlich nur noch einen Hersteller in Indien oder China gibt. Tritt in dessen Fabrik ein Problem auf oder wird ein Handelsweg unterbrochen, fehlen plötzlich die Medikamente. Diverse Konzerne nehmen aber auch immer wieder ohne jede Vorwarnung Präparate vom Markt, die schon lange den Patentschutz verloren haben oder nur für eine kleine Patient:innengruppe bestimmt sind – und deshalb weniger Umsatz und Gewinn bringen.

Immer noch keine Kostentransparenz

Die Produzenten schieben die Schuld auf die zu tiefe Vergütung von Generika, deren Verkauf in der Schweiz rund ein Fünftel des Umsatzes mit kassenpflichtigen Medikamenten ausmacht. Die Realität indes sieht in der Regel anders aus: Das Herstellen von Generika ist grundsätzlich ein überdurchschnittlich einträgliches Geschäft. Sandoz etwa, die Generikasparte von Novartis und grösste Generikaherstellerin Europas, verzeichnet hohe Margen von rund zwanzig Prozent. Aktuell plant Novartis, Sandoz abzuspalten, und ist auch zum Verkauf bereit. Der geschätzte Preis: bis zu 25 Milliarden Franken. In der Schweiz ist die Vergütung für Generika gar noch deutlich höher als in den meisten anderen Ländern. Würden die Preise noch weiter angehoben, gelangten tendenziell zwar mehr dieser Medikamente in die Schweiz – diese würden aber verstärkt in finanziell ärmeren Ländern fehlen.

Eine flächendeckende Erhöhung der Generikapreise würde also vor allem die Renditen der Hersteller weiter erhöhen. Punktuell jedoch könnten Erhöhungen durchaus auch sinnvoll sein, findet Spitalapotheker Enea Martinelli, der seit langem vor Lieferengpässen warnt. Doch in der Schweiz versage bisher die Aufsicht, sagt der ehemalige BDP-Politiker: «Niemand sorgt dafür, dass alte, aber wichtige Wirkstoffe erhältlich bleiben.» Solange für solche Medikamente noch drei Anbieter auf dem Markt seien, so Martinelli, seien die Behörden beruhigt. Dabei würden sie allerdings übersehen, dass womöglich alle Hersteller vom gleichen Zulieferer abhängig seien – oder alle ausser einem Hersteller nicht genügend Kapazitäten hätten, um ihre Produktion zu steigern, wenn die Mitbewerber verschwänden. Zu tiefe Medikamentenpreise können in dieser Situation folglich dazu führen, dass der entscheidende Anbieter die Produktion einstellt.

Grundsätzlich schliesst auch Patrick Durisch nicht aus, dass manche ältere Generika punktuell etwas zu günstig sein könnten. Allerdings: «Die Hersteller müssten zuerst endlich Transparenz über die effektiven Kosten herstellen.» Nur so könne geprüft werden, ob manche Preise effektiv zu tief seien. Derweil zeigt eine kürzlich von Public Eye veröffentlichte Untersuchung, dass Hersteller bei patentgeschützten Medikamenten viel zu hohe Entwicklungs- und Produktionskosten ausweisen, um überhöhte Preise zu rechtfertigen und Gewinnmargen von bis zu neunzig Prozent zu erwirtschaften. Durisch schlägt vor, die Produkte im Verbund mit anderen europäischen Staaten wieder unter staatliche Kontrolle zu bringen: «Das wäre die wirkungsvollste Massnahme gegen Engpässe bei alten, aber lebensrettenden Produkten wie etwa Antibiotika.»

Inzwischen hat auch der Bundesrat das Problem erkannt, zwei Taskforces eingesetzt und einen Bericht erstellen lassen. Darin wird empfohlen, die Pflichtlager aufzustocken und den Herstellern von lebenswichtigen Arzneien höhere Preise zu vergüten. Als weitere Massnahme wird aber auch die «Eigenbeschaffung und -herstellung» von Arzneimitteln durch den Bund vorgeschlagen. Gerade Letzteres wäre ein wichtiger Schritt weg vom freien Markt und dessen negativen Folgen. Der Widerstand der Pharmalobbyist:innen dagegen ist gewiss.

WOZ | Basil Weingartner | 23.03.2023

mRNA-Impfstoffe gegen Krebs in nächsten Jahren kassenzulässig

mRNA-Impfstoffe zeigen ermutigende Resultate bei der Behandlung gewisser Krebsarten. In den kommenden Jahren könnten derartige Behandlungen in der Schweiz von den Krankenkassen vergütet werden, wie Solange Peters, Chefin der Onkologie am Waadtländer Universitätsspital (CHUV), annimmt.

Zum ersten Mal zeigten auf Basis von Boten-Ribonukleinsäure hergestellte Impfstoffe der Hersteller Moderna und Merck vielversprechende Erfolge bei der Behandlung von Melanomen (schwarzer Hautkrebs), sagte Peters im Westschweizer Radio RTS.

Das Risiko von Rückfällen sei gemäss einer zur Hälfte abgeschlossenen Studie deutlich rückläufig nach einer Operation des Melanoms und einer Behandlung mit mRNA-Impfstoff. Die US-Arzneimittelbehörde FDA habe der Behandlungsmethode bereits eine vorgezogene Bewilligung erteilt.

In der Schweiz laufen an den fünf Universitätsspitalern Versuche mit mRNA-Impfstoffen gegen Melanome, wie Peters weiter sagte. Gemäss Einschätzung der Krebspezialistin dürfte es bis zu einer Krankenkassenzulassung in der Schweiz und in Europa noch einige Jahre dauern, nicht aber zwei Jahrzehnte.

Watson | (aeg/sda) | 28.02.2023

Das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic kann auch künftig Zulassungen von Arzneimitteln nicht von sich aus erweitern.

Der Nationalrat hatte den Vorstoss in der Frühjahrssession vor einem Jahr gutgeheissen. Nun ist die Motion vom Tisch. Anders als zuvor der Nationalrat hat der Ständerat am Dienstag eine entsprechende Motion von Philippe Nantermod (FDP/VS) abgelehnt. Die kleine Kammer verwarf die Motion mit 26 zu 13 Stimmen bei einer Enthaltung.

Nantermods Motion zielte auf bereits, die aufgrund ihrer Zusammensetzung und Wirkung auch für andere Zwecke als den ursprünglichen eingesetzt werden können. Er verlangte vom Bundesrat, dass dieser eine Änderung des Heilmittelgesetzes vorschlägt. Nach seinem Willen sollte Swissmedic speziell dann eingreifen, wenn die Änderung von Zulassungen bedeutende Einsparungen ermöglichen würde. Tatsächlich hätten Hersteller aus kommerziellen Gründen in der Vergangenheit Zulassungen nur für bestimmte Anwendungen beantragt, sagte Kommissionssprecher Hans Stöckli (SP/BE). Das Anliegen sei jedoch problematisch, obwohl es auf den ersten Blick berechtigt erscheine.

Frage der Haftung offen

Offen sei unter anderem die Frage der Haftung bei unerwünschten Nebenwirkungen, gab Stöckli zu bedenken. Denn werde eine Zulassung gegen den Willen des Herstellers erweitert, komme eine Haftung der Unternehmen nicht infrage. Unklar sei auch, wer Swissmedic bei derartigen Erweiterungen beaufsichtigen würde.

Johanna Gapany (FDP/FR) sagte namens der Minderheit der ständerätlichen Gesundheitskommission, der Rechtsrahmen sei bereits genügend abgesteckt.

Der Bundesrat stellte sich gegen die Motion. Dies, obwohl auch seiner Meinung nach Handlungsbedarf besteht, die Verfügbarkeit von Medikamenten zu erhöhen. Es gebe jedoch im Zusammenhang mit der Motion zu viele offene Fragen. Gesundheitsminister Alain Berset sagte in der Debatte, die Motion sei die falsche Antwort auf eine berechtigte Frage. (sda)

nau.ch | 14.03.2023

 Fortsetzung: am Online-Bertrag unter www.medinfo-verlag.ch



Dr. Michael
Röthlisberger

FORUM ONCOSUISSE

Neues Präsidium bei Oncosuisse



Dr. med. Gilbert B. Zulian
Präsident

Prof. Dr. med. Jakob Passweg
Vize-Präsident

Seit dem 1. Januar 2023 ist das Präsidium von Oncosuisse neu besetzt. Neuer Oncosuisse Präsident wird Dr. med. Gilbert B. Zulian, langjähriger Chefarzt der Palliativmedizin am Universitätsspital Genf, Privatdozent an der medizinischen Fakultät der Universität in Genf und Präsident der Krebsliga Schweiz bis im Mai 2023. Der bisherige Präsident Prof. Dr. med. Jakob Passweg, Chefarzt Hämatologie am Universitätsspital Basel, bleibt dem Präsidium als Vize-Präsident erhalten.

Oncosuisse Initiative «Zugang zu Krebsmedikamenten»

Vor drei Jahren, am 8.11.2019, lancierte Oncosuisse die «Oncosuisse-Initiative» mit einem Ziel: den chancengerechten Zugang zu Krebsmedikamenten zu verbessern. Im Rahmen von fünf Workshops wurde ein Netzwerk von rund 100 Expert:innen aus allen involvierten Bereichen (Ärzte, Patientenorganisationen, Pharmaunternehmen,



Krankenversicherungen, Vertrauensärzte usw.) aufgebaut. Basierend auf den Perspektiven der verschiedenen Expert:innen wurden sieben Projekte konkretisiert und weiterentwickelt. Am 12.12.2022 fand der fünfte Workshop der Initiative in den Räumlichkeiten des Bundesamtes für Gesundheit statt. Da die Projekte nun von den verschiedenen interessierten Expert:innen unabhängig voneinander durchgeführt und weiterentwickelt werden können, markierte der fünfte Workshop das Ende dieser Phase der Initiative.

- ▶ Massnahme 4 «Kosten und Nutzen»
- ▶ Massnahme 5 «Internationale Zusammenarbeit»
- ▶ Massnahme 6 «Empfehlungsliste»
- ▶ Massnahme 7 «Prozess verkürzen – Experten von Anfang an einbeziehen»

Informationen zu den Projekten finden Sie unter <https://www.oncosuisse.ch/gesundheitspolitik/oncosuisse-initiative/>

Die Projekte

Sieben Projekte wurden entwickelt oder befinden sich derzeit in der Umsetzungsphase. Die Problematik des «off-label use» steht im Mittelpunkt, fünf Projekte zu diesem Thema wurden entwickelt. Teilweise hat die Aktualität in der Versorgung diese Projekte insofern eingeholt, als sie nicht mehr in der angedachten Form notwendig sind bzw. sich an neue Bedingungen anpassen müssen. Dieses Jahr wird diesbezüglich daher ein Jahr der Neuausrichtung dieser Aktivitäten darstellen.

- ▶ Massnahme 1 «Erweitertes Antragsrecht»
- ▶ Massnahme 2 «Wissenstransfer gewährleisten»
- ▶ Massnahme 3 «Expertengremium für schwierige Fälle»

Die Ergebnisse der von der Universität Zürich (ZHAW) durchgeführten Evaluation der Initiative zeigen, dass die Initiative in ihrer Gesamtheit ihr Ziel erreicht hat, indem sie dazu beigetragen hat, eine breit abgestützte Diskussion zum Zugang zu Krebsmedikamenten zu lancieren. Darüber hinaus hat sie auch ein gegenseitiges Verständnis für die Positionen aller Akteur:innen gefördert, was die Umsetzung von Projekten in der Zukunft erleichtern wird.

Oncosuisse wird weiterhin die verschiedenen Projekte begleiten sowie das entstandene Netzwerk unterstützen.

▼ Geschäftsstelle Oncosuisse - info@oncosuisse.ch

Oncosuisse publiziert Bericht mit Handlungsempfehlungen für die Schweizer Krebsversorgung zum Thema «Behandlung, Nachsorge und Qualität»

Im Nachgang zum Netzwerkanlass zur Themenplattform «Behandlung, Nachsorge und Qualität» publizierte Oncosuisse den resultierenden Bericht. Dieser nimmt Fragestellungen auf wie beispielsweise die Gewährleistung der Zugangsgerechtigkeit bei onkologischen Therapien, eine punktuelle Implementierung von Psychoonkologie und Palliativ Care entlang des Patientenpfades, die Stärkung der Patientenorientierung und die langfristige Sicherung von Kompetenzen und Qualifikationen in der Versorgungskette. Im Bereich der Nachsorge stellen Themen zum Umgang mit Cancer Survivorship, zur Entwicklung der Selbstkompetenz und Selbstwirksamkeit von an Krebs erkrankten Menschen und Lebensqualität den Schwerpunkt. Der Bereich der Qualität setzt ergänzend zur Qualitäts-Entwicklung und Qualitätssicherung den Fokus auf die Stärkung des schweizerischen onkologischen Netzwerkes, den Wissenstransfer, sowie die Aus-, Weiter- und Fortbildung. Erarbeitet wurde der Bericht im Rahmen eines Netzwerkanlasses mit rund 85 Repräsentant:innen von Onkologie, Patientenorganisationen, Ärzteorganisationen, Forschung, Industrie, Versicherungen, Gesundheitsbehörden. Ziel des Anlasses war es, gemeinsam mit den Stakeholdern der Schweizer Onkologie-Versorgung den Handlungsbedarf im Bereich Behandlung, Nachsorge und Qualität zu definieren und Handlungsempfehlungen zu entwickeln. Die an diesen Workshops erarbeiteten Resultate und daraus



abgeleiteten Handlungsempfehlungen wurden nun im Bericht «**Handlungsempfehlungen für die Schweizer Krebsversorgung zum Thema «Behandlung, Nachsorge und Qualität»**» festgehalten.

Ausblick

Der Inhalt dieses Berichts wird zusammen mit dem ebenfalls erschienenen Bericht zur Themenplattform «Daten und Register» in den Oncosuisse «Masterplan 2030» einfließen. Die nächsten beiden Oncosuisse Netzwerkanlässe sind wie folgt geplant:

- 22. März 2023 – Themenplattform «Prävention und Früherkennung»
- 18. September 2023 – Themenplattform «Forschung»

Die publizierten Berichte sind einsehbar unter:
www.oncosuisse.ch/berichte-themenplattformen/

▼ **Geschäftsstelle Oncosuisse - info@oncosuisse.ch**

Neu sollen auch über 70-Jährige zur systematischen Darmkrebsvorsorge

Etwa 4500 Menschen erkranken jährlich in der Schweiz an Dickdarmkrebs, rund 1650 Personen sterben daran. Früh erkannt, ist Dickdarmkrebs in den meisten Fällen heilbar. Doch aktuell deckt die obligatorische Grundversicherung nur Früherkennungsuntersuchungen bei 50- bis 69-Jährigen. Die Krebsliga reicht deshalb gemeinsam mit weiteren Organisationen bei der zuständigen Kommission einen Antrag zur Erhöhung der Alterslimite auf 74 Jahre ein.

Zur Früherkennung von Dickdarmkrebs empfiehlt die Krebsliga alle zwei Jahre den Blut-im-Stuhl-Test (FIT) oder alle zehn Jahre die Darmspiegelung – idealerweise im Rahmen eines kantonalen Früherkennungsprogramms. Leider haben noch immer nicht alle Kantone in der Schweiz ein systematisches Darmkrebscreening eingeführt und das trotz des belegten Nutzens solcher Programme. Doch die weissen Flecken auf der Karte füllen sich langsam: Im vergangenen Jahr sind Bern und Luzern hinzugekommen, anfangs Jahr Basel-Landschaft und im Kanton Thurgau ist die Einführung geplant. Für die Umsetzung sind in mehreren Kantonen die kantonalen oder regionalen Krebsligen zuständig.

Erhöhung der Alterslimite bis 74 Jahre

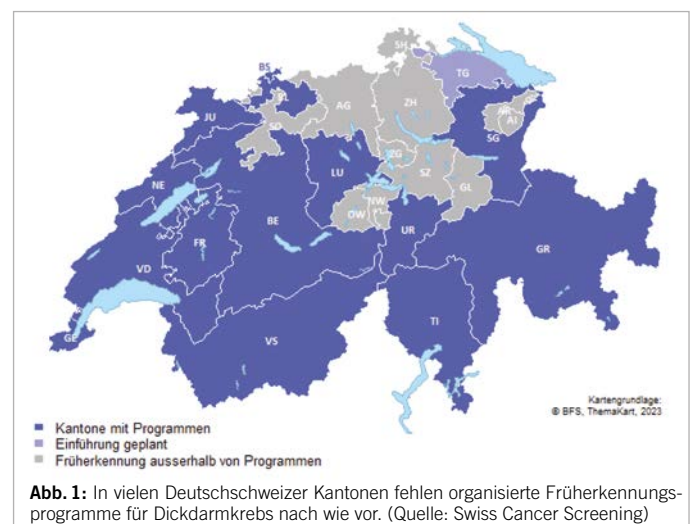
Derzeit ist die Kostenübernahme für Untersuchungen zur Früherkennung von Darmkrebs durch Art.12 der KLV auf die Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen beschränkt. Doch in der Schweiz beträgt die Lebenserwartung bei 70-Jährigen noch mehr als zehn Jahre und



krebsliga schweiz

ein Fortführen des Screenings wäre daher sinnvoll. Um der Bevölkerung in der Schweiz den Zugang bis zum Alter von 74 Jahren zu ermöglichen, unterbreitet die Krebsliga Schweiz nun gemeinsam mit Partnerorganisationen einen entsprechenden Antrag bei der Eidgenössischen Kommission für allgemeine Leistungen und Grundsatzfragen (ELGK). Mit einer Erhöhung der Alterslimite wäre die Schweiz auch im Einklang mit den internationalen Empfehlungen.

Weitere Informationen: www.krebsliga.ch/darmkrebs





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

| | | | |
|----|---------------------------|---------|--|
| 03 | 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 |
| 10 | 25.10.2023 | Olten | Hirnmetastasen und primäre Hirntumoren Wenn das komplexeste Organ betroffen ist |
| | 25.10.2023 | Zürich | Personalisierte Onkologie: Erst recht im Alter! Wie erhalten ältere Betroffene die passende Behandlung und nötige Unterstützung? |
| | 26.10.2023 | Webinar | Supportive Care 5 Verändertes Aussehen, Haut- und Nagelveränderungen, Körperbild und Sexualität |
| | 26.10.2023 | Bern | NEU im Programm: Übergang in die letzte Lebensphase und Kommunikation übers Sterben Übergänge gestalten, Entscheidungsfindung begleiten, Kommunikation übers Sterben |
| 11 | 01.11.2023 | Zürich | Lungentumoren Wenn die Luft wegzubleiben droht. Diagnostik, Behandlung, Symptommanagement |

Terminänderungen vorbehalten.

FORUM PFLEGE

Betreuung Krebsbetroffener durch Kinder und Jugendliche

Junge Angehörige

In der Schweiz betreuen 8% der Kinder und Jugendlichen zwischen 9 und 16 Jahren erkrankte Angehörige (Leu et al. 2019). Sie werden im internationalen Kontext «Young Carers» genannt. Welche Aufgaben, Herausforderungen und Bedürfnisse junge Menschen haben, die Angehörige mit Krebs betreuen, wird anhand internationaler Literatur und einer Sekundäranalyse von Interviews aus zwei Forschungsprojekten der Careum Hochschule Gesundheit nachgegangen.

Gibt es «Young Carers» in der Onkologie?

Menschen mit Krebs sind eine wachsende Bevölkerungsgruppe in der Schweiz. Laut Bundesamt für Statistik waren 2015-2019 rund 17% der ca. 45'000 Neudiagnosen pro Jahr in der Altersgruppe der 20 bis 54-jährigen. Laut internationalen bevölkerungsbasierten Studien haben 14-26 % der Erwachsenen mit Krebs Kinder unter 26 Jahren (Inhestern et al. 2021). Für die Schweiz gibt es keine Angaben. Zahlreiche Studien untersuchten die psychosozialen Auswirkungen der Krebserkrankung eines Elternteils oder Geschwisters auf Kinder und Jugendliche (Walczak et al. 2018). Dabei stand jedoch selten der Betreuungsaspekt im Vordergrund, da kaum explizit nach Unterstützungsaufgaben von jungen Familienmitgliedern gefragt wurde. Eine systematische Übersichtsarbeit mehrheitlich qualitativer Studien zeigte jedoch auf, dass sich in vielen Studien Hinweise zu Betreuungsaufgaben finden (Justin et al. 2021). So übernehmen junge Menschen durch die Krebserkrankung des Familienmitglieds mehr Verantwortung und unterstützen diese in praktischer (z.B. einkaufen), organisatorischer (z.B. Arzttermine koordinieren), pflegerischer (z.B. Medikamentenverabreichung) und emotionaler Hinsicht (z.B. Trost spenden). Die Betreuung ging mit positiven Folgen wie mehr Reife, Unabhängigkeit, Einfühlungsvermögen oder Empathie einher, hatte aber auch negative Auswirkungen auf die körperliche und psychische Gesundheit, das soziale Leben und die Schule (Justin et al. 2021). Die Unterstützungsaufgaben sowie deren Konsequenzen sind also vergleichbar mit denjenigen, die aus der «Young Carers»-Forschung bekannt sind (Leu et al. 2019).

Was berichten junge Menschen krebserkrankter Angehöriger in der Schweiz?

Eine Sekundäranalyse von Interviews aus zwei abgeschlossenen «Young Carers»-Projekten in der Schweiz widerspiegelt die Erkenntnisse aus der Literatur. So zeigten neun Interviews mit jungen Menschen, die eine krebserkrankte Person betreuten, dass sie pflegerische Aufgaben übernehmen, emotionale Unterstützung leisten, im Haushalt und mit jüngeren Geschwistern helfen, mit Fachpersonen kommunizieren und administrative Aufgaben erledigen. Die jungen Betreuenden berichteten von hohen Anforderungen, die an sie gestellt werden, die sie an die Grenzen der eigenen Kompetenzen bringen und die Vereinbarkeit von Ausbildung oder Arbeit und Betreuung erschweren. Ihre Bedürfnisse nach Unterstützung in ihrer Rolle und Verständnis für ihre Situation richten sich daher an das persönliche Umfeld, an Arbeitgebende oder Auszubildende und an Gesundheitsfachpersonen. Sie äussern den Wunsch nach Austausch mit gleichgesinnten Gleichaltrigen und nach einer Aus-

zeit, da durch Stress, Erschöpfung und Überforderung die eigenen Bedürfnisse oft zu kurz kommen. Eine allgemeine Anlaufstelle für Unterstützung verschiedenster Art (z. B. rechtliche Fragen) wäre gemäss den jungen Betreuenden ebenfalls hilfreich.

Welches sind die Herausforderungen in der Kommunikation mit Gesundheitsfachpersonen?

Die personenzentrierte Betreuung stellt die erkrankte Person in den Mittelpunkt – mit der Folge, dass die Betreuungsrolle von jungen Angehörigen oft unzureichend erkannt wird. Die Befragten fühlen sich vom Informationsfluss ausgeschlossen und erleben sogar bewusstes Nicht-Kommunizieren durch Fachpersonen. Offene und ehrliche Gespräche über den Krankheitszustand sind ihnen insbesondere in palliativen Situationen ein Anliegen. Die Befragten berichteten von zu viel wie auch zu wenig Verantwortung, die ihnen übertragen wird. Sie erfuhren aber auch Entlastung durch die Spitex oder Angebote wie die Cancerline der Krebsliga Schweiz. Die Sensibilisierung für die Situation von jungen Angehörigen ist der erste Schritt, um Unterstützung anbieten zu können (Leu et al. 2020). Dennoch fehlt es Fachpersonen im hektischen Alltag häufig an Zeit und Ruhe, die Anliegen von jungen Angehörigen anzuhören bzw. sie zu involvieren. «In der üblichen professionellen Praxis der Onkologiepflege sind sie nicht vorgesehen», «in der häuslichen Pflege bleiben sie im Hintergrund» oder «Kinder wollen von den Eltern durch nicht Einbezug geschützt werden» sind Aussagen in Fokusgruppen mit Fachpersonen im Rahmen der erwähnten Studien. Für interessierte Gesundheitsfachpersonen gibt es unterdessen verschiedene Möglichkeiten, sich über Angebote für junge betreuende Angehörige zu informieren: Der Ratgeber «Young Carers – erkennen und unterstützen», der im Februar 2023 beim Careum Verlag erschienen ist (www.careum-verlag.ch/Young-Carers/A-3196), oder über www.young-carers.ch und www.feel-ok.ch.

▼ Karin Ribl, PhD, MPH¹, Anja Orschulko, M.A.², Alwin Abegg, M.A.³

¹ Senior Researcher, Careum Hochschule Gesundheit, Zürich, karin.ribl@careum-hochschule.ch

² Forschungspraktikantin, Careum Hochschule Gesundheit, Zürich bis Ende September 2022, seit Oktober 2022 Project Associate, Swiss Centre for International Health (SCIH), Schweizerisches Tropen- und Public Health Institut, Allschwil, anja.orsschulko@swisstph.ch

³ Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Careum Hochschule Gesundheit, Zürich bis Ende 2022

Erstpublikation des Artikels in der Zeitschrift Onkologiepflege 1/2023

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



BEI COVID ERWÄGEN SIE PAXLOVID®^{1,2}



☉ Von der SSI als erste Wahl zur Frühbehandlung empfohlen, um einen schweren COVID-19-Verlauf bei Risikopatient:innen zu verhindern.²

SSI: Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie

Darstellung von Test und Tabletten nicht originalgetreu.

1. Paxlovid® (Nirmatrelvir [PF-07321332] und Ritonavir): aktuelle Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch.

2. Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SSI). Empfehlungen zum frühen Einsatz von Covid-19-Therapien und zu Prophylaxen erstellt von der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI), 28. November 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: 13.01.2023.

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. Hepatotoxizität. Risiko einer HIV-1-Resistenz. Enthält Natrium und Laktosemonohydrat. **Interaktionen:** Erhebliches Interaktionspotential aufgrund CYP3A4- und CYP2D6-Inhibierung 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.

PP-PAX-CHE-0173 Jan 2023



Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
8052 Zürich
www.pfizer.ch

Paxlovid®
(PF-07321332 150 mg tablets | ritonavir 100 mg tablets)

Behandlung von COVID-19 bei Risikopatient:innen

Bei COVID-19 erwägen Sie PAXLOVID®^{1, 2}

Antivirale Medikamente können bei COVID-19-Patient:innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf eingesetzt werden (2, 3). Das Virostatikum PAXLOVID® (Nirmatrelvir [PF-07321332] / Ritonavir) ist die einzige orale in der Schweiz zugelassene und empfohlene COVID-19-Therapie (1, 2, 4). Die fünftägige Behandlung kann von allen Apotheken auf Rezept und von selbstdispensierenden Ärzten direkt abgegeben werden und sollte so rasch wie möglich nach einem positiven Virustest auf SARS-CoV-2 eingesetzt werden (1-3).

PAXLOVID® ist zugelassen 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® enthält die Wirkstoffe Nirmatrelvir [PF-07321332], ein Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease, und Ritonavir, welches dem schnellen Abbau von Nirmatrelvir entgegenwirkt (1).

88.9 %* relative Risikoreduktion für Hospitalisierung oder Tod (5)

Dass PAXLOVID® das Risiko für schwere COVID-19-Verläufe signifikant senken kann, belegte eine Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-2/3-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von PAXLOVID® bei 2'246 COVID-19-Patient:innen mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf untersuchte (5). Nach 28 Tagen war bei Patient:innen mit Behandlung innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn das relative Risiko für Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache im PAXLOVID®-Arm um 88.9 %* gegenüber dem Placebo-Arm reduziert. Alle Todesfälle in der Studie (n = 13) traten im Placebo-Arm auf. Die Raten unerwünschter Ereignisse unter PAXLOVID® und Placebo waren vergleichbar (22.6% vs. 23.9%) (5).

Erste Wahl, um schweren COVID-19-Verlauf zu verhindern (2)

PAXLOVID® sollte gemäss den offiziellen Empfehlungen und unter Berücksichtigung

der lokalen epidemiologischen Daten zu zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten angewendet werden (1). Die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SSI) empfiehlt zur Verhinderung eines schweren Verlaufes einer COVID-19-Erkrankung bei Patient:innen der Hochrisikogruppe eine Behandlung mit hoher Priorität. Bei Hochrisikopatient:innen, welche etwa eine vererbte Immunschwäche oder hämatologische Malignitäten aufweisen, ist, nach Ausschluss von Kontraindikationen und Prüfung von Arzneimittelinteraktionen, PAXLOVID® von der SSI als erste Wahl zur Frühbehandlung empfohlen (2). Auch bei Patient:innen mit einem geringen oder mässigen Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf ist eine PAXLOVID®-Behandlung gemäss SSI bei Vorhandensein bestimmter Faktoren (z.B. Alter ab 75 Jahre, unvollständiger Impfstatus, signifikante Begleiterkrankungen) empfohlen (2). Mögliche Wechselwirkungen von PAXLOVID® mit Komplikationen und unmittelbar abgesetzten Medikamenten sollen geprüft werden, beispielsweise mit dem «COVID-19 Drug Interaction Checker» (<https://www.covid19-druginteractions.org/>) (1, 2).

Aktivität auch gegenüber zukünftigen Varianten erwartet (5)

Da die Wirksamkeit von PAXLOVID® auf der Hemmung der hochkonservierten viralen Hauptprotease (M^{pro}) beruht, wird erwartet, dass seine Aktivität auch bei zukünftigen Virusvarianten erhalten bleibt (5). Tatsächlich lieferte eine retrospektive Kohortenstudie, bei welcher die Versichertendaten des Clalit Health Services von 109'254 COVID-19-Patient:innen ausgewertet wurden, bereits Hinweise, dass auch mit der Omicron-Variante Erkrankte von PAXLOVID® profitieren könnten. 3'902 (4%) der Patient:innen hatten PAXLOVID® während der Omicron-Periode erhalten (6).# Die COVID-19 bedingte Hospitalisationsrate lag bei den über 65-jährigen Behandelten bei 14.7 Fällen / 100'000 Personentage und bei den Unbehandelten bei 58.9 Fällen / 100'000 Personentage (6).#

Fazit

PAXLOVID® steht als einzige orale in der Schweiz zugelassene antivirale Therapie zur Behandlung einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patient:innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf zur Verfügung, kann von allen Apotheken und selbstdispensierenden Ärzten bestellt werden und wird von der SSI als erste Wahl zur Frühbehandlung empfohlen (1-4). PAXLOVID® ist nicht als Ersatz für eine Impfung gegen COVID-19 vorgesehen (1).

Fussnoten

* Die gezeigten Ergebnisse basieren auf der Primäranalyse der bis Dezember 2021 erhobenen Daten.

Limitationen von Real-World Evidenz (RWE):

Im Gegensatz zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) wird bei Analysen von RWE oftmals eine gemischte Population von Patient:innen untersucht, bei denen sich die Art der Begleiterkrankungen, die Dauer der Erkrankung, das Ausmass der Krankheitsaktivität und die bisherige Behandlung unterscheiden. RWE beruht auf Designs, Messverfahren und Analysemethoden, die sich von jenen unterscheiden können, welche bei RCT typischerweise vordefiniert werden. RWE zeigt nur Assoziationen zwischen Variablen, keine Kausalität, zudem weist sie häufig eine geringere Datenqualität auf.

Referenzen:

1. PAXLOVID® (Nirmatrelvir [PF-07321332] und Ritonavir): aktuelle Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch.
2. Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SSI). Empfehlungen zum frühen Einsatz von Covid-19-Therapien und zu Prophylaxen erstellt von der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI), 06. Februar 2023 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, letzter Zugriff: 20.02.2023.
3. Bundesamt für Gesundheit BAG, Koordination der Versorgung mit wichtigen Covid-19-Arzneimitteln, 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, letzter Zugriff: 20.02.2023.
4. Liste zugelassene Medikamente in der Schweiz https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html, letzter Zugriff: 20.02.2023.
5. Hammond J et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*, 2022. 386(15): p. 1397-1408.
6. Arbel R et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*, 2022. 387(9): p. 790-798.

Die Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

Die Kurzfachinformation zu PAXLOVID® finden Sie auf Seite 38

Inhaltlich verantwortet und finanziert von: Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 5052 Zürich

+ Weitere Informationen:

Pfizer AG

Schärenmoosstrasse 99
8052 Zürich

Rezidivierendes/refraktäres multiples Myelom (rrMM)

BLNREP im Real-World-Setting

Drei retrospektive Studien, welche am 64. ASH-Kongress präsentiert wurden, zeigten, dass die Wirksamkeit und Sicherheit des BCMA-gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugats belantamab-mafodotin (BLNREP) im Real-World-Setting und in der Zulassungsstudie DREAMM-2 vergleichbar sind (1-4). BLNREP bietet stark vortherapierten erwachsenen Patienten (≥ 4 Therapielinien) mit rrMM und einer Krankheitsprogression während der letzten Therapie eine wirksame Behandlungsoption, die in der Schweiz seit Juni 2022 zugelassen und seit November 2022 kassenzulässig ist (mit Limitatio) (5-7).

Zulassungsstudie DREAMM-2 bei stark vortherapierten rrMM-Patienten (1)

In der multizentrischen, offenen Phase-II-Studie DREAMM-2 wurden 97 Patienten mit rrMM, die ≥ 3 Vortherapien erhalten hatten und refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem Immunmodulator (IMiD) und einem Anti-CD38-Antikörper waren, alle 3 Wochen mit 2,5 mg/kg BLNREP behandelt. Die Gesamtansprechrate (ORR) lag über median ca. 3 Jahre konstant bei 32% (97,5% KI: 21,7–43,6). Die mediane Dauer des Ansprechens (mDOR) betrug 12,5 Monate (95% KI: 4,2–19,3), das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) 2,8 Monate (95% KI: 1,6–3,6) und das mediane Gesamtüberleben (mOS) 15,3 Monate (95% KI: 9,9–18,9). 71% der Patienten entwickelten eine

Keratopathie, die bei 28% aller Probanden zu einem Therapieunterbruch, bei 47% zu einer Dosisreduktion sowie bei 3% zu einem Therapieabbruch führte und in den meisten Fällen reversibel war.

ALFA-Studie aus Frankreich (2)

Die nicht-interventionelle, retrospektive ALFA-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von BLNREP bei 184 Patienten mit rrMM in 46 Zentren in Frankreich. 58% der eingeschlossenen Patienten hatten zuvor ≥ 5 Therapien erhalten. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 7,8 Monaten unter BLNREP betrug die ORR 35%, wobei 21% der Patienten ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) und 39% einen klinischen Benefit (CB) erzielten. Das mPFS in der Gesamtpopulation lag bei 2,7 Monaten (95% KI: 1,9–3,3) und das mOS bei 9,5 Monaten (95% KI: 7,2–11,9). Patienten mit VGPR zeigten ein mPFS von 20,6 Monaten (95% KI: 13,1–nicht erreicht) und eine 1-Jahres-OS-Rate von 96,7% (95% KI: 90,2–100,0). Das Sicherheitsprofil von BLNREP in der ALFA-Studie war vergleichbar mit dem in der DREAMM-2-Studie und es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Spanische Real-World-Evidenz (3)

Eine retrospektive Beobachtungsstudie an 59 Zentren in Spanien schloss 126 Patienten mit rrMM und median 5 Vortherapien ein, die mit BLNREP behandelt wurden. Nach median 13 Monaten

lag die ORR bei 41,3%. 23,8% der Patienten erzielten ein VGPR, 8,7% ein komplettes Ansprechen (CR) und 5,6% ein stringentes CR. Die mDOR betrug 9,6 Monate (95% KI: 3,6–15,7), das mPFS 3,5 Monate (95% KI: 2,4–4,7) und das mOS 11,1 Monate (95% KI: 8,3–13,9). Keratopathie trat bei 50,8% der Patienten auf und resultierte bei 1% in einem Behandlungsabbruch. Insgesamt wurde das Sicherheitsprofil von BLNREP als handhabbar und vergleichbar zu dem in DREAMM-2 eingestuft.

Sloan-Kettering-Studie aus New York (4)

Auch am Memorial Sloan Kettering Cancer Center wurde der Einsatz von BLNREP bei rrMM im Real-World-Setting untersucht. Die 82 eingeschlossenen Patienten hatten median 6 Vortherapien hinter sich. In der Gesamtpopulation betrug die ORR unter BLNREP 45%. 12% der Patienten erzielten ein partielles Ansprechen (PR), 17% ein VGPR und 16% ein CR. Das mPFS lag bei 6 Monaten und das mOS wurde nicht erreicht. Bei den 16 Patienten, die ≥ 1 BCMA-gerichtete Vortherapie erhalten hatten, war das mPFS vergleichbar zu dem in der Gesamtpopulation. Der Anteil der Patienten mit Keratopathie (67%) unter BLNREP entsprach in etwa dem in der DREAMM-2-Studie und auch unter Real-World-Bedingungen konnten die meisten Patienten mit Dosisreduktionen aufgrund okularer Nebenwirkungen die Therapie mit erhaltenem Ansprechen fortsetzen.

Literatur:

1. Nooka A et al. Single-Agent Belantamab Mafodotin in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Analysis of the DREAMM-2 Trial. Abstract 3246, presented at 64th ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2022.
2. Roussel M et al. Effectiveness and Safety of Belantamab Mafodotin in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Real-Life Setting: The ALFA Study. Abstract 1856, presented at 64th ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2022.
3. De La Rubia J et al. Belantamab Mafodotin in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Included in the Compassionate Use or the Expanded Access Program. Experience with a Spanish Cohort. Abstract 1881, presented at 64th ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2022.
4. Hultcrantz M et al. Belantamab Mafodotin in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, a Real-World Single Center Experience. Abstract 3225, presented at 64th ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2022.
5. <https://www.spezialtaetenliste.ch/>. Letzter Zugriff: November 2022.
6. Liste zugelassener Humanarzneimittel. https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html. Letzter Zugriff: 24.1.2023.
7. Aktuelle Fachinformation BLNREP, www.swissmedicinfo.ch.

Fachpersonen können die genannten Referenzen bei GlaxoSmithKline AG anfordern.

Abkürzungen:

BCMA = B cell maturation antigen, Oberflächenprotein ausschliesslich vorkommend auf Myelom-Zellen und Plasmazellen, KI = Konfidenzintervall

Trademarks are property of their respective owners. ©2023 GSK group of companies or its licensor.

Publireportage verantwortet und finanziert von GlaxoSmithKline AG, Talstr. 3, CH-3053 Münchenbuchsee.

Kurzfachinformation BLNREP siehe Seite 30

Fazit

Insgesamt bestätigen die aktuellen Real-World-Daten zu BLNREP bei der Behandlung stark vortherapierter rrMM-Patienten die positiven Ergebnisse der klinischen Zulassungsstudie (1-4). Das BCMA-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bietet nach ≥ 4 Vortherapien und nach Versagen von PIs, IMiDs und Anti-CD38-Antikörpern eine effektive und verträgliche Option (7).

+ Weitere Information:

GlaxoSmithKline AG

Talstrasse 3

3053 Münchenbuchsee

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. Dr. med. Roger von Moos

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 Diagnose und Therapie, insbesondere Dosierungsanweisungen und Applikationsformen, kann seitens der Redaktion und des Verlags keine Garantie/Haftung übernommen 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
Wem/KS-beglaubigte Auflage 2022:

verbreitete Auflage: 2491

Abo/Pflichtabo: 2317

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

Chefredaktor Editoren



Prof. Dr. med.
Roger von Moos



Prof. Dr. med.
Thomas Cerny



Prof. Dr. med.
Daniel Aebersold



Prof. Dr. med.
Jakob R. Passweg



Prof. Dr. med.
Christoph Renner



Dr. Michael
Röthlisberger



Prof. Dr. med.
Beat Thürlimann



PD Dr. med.
Richard Cathomas



Prof. Dr. med. A.
Curioni-Fontecedro



Prof. Dr. med.
Oliver Gautschi



Dr. med.
Silvia Hofer



Prof. Dr. med.
Wolfram Jochum

ONCOSUISSE

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
Dr. med. Geoffrey Delmore, Frauenfeld
Prof. Dr. med. Pierre-Yves Dietrich, Genève
Prof. Dr. med. Christoph Driessen, St. Gallen
Prof. Dr. med. Steffen Eyhmüller, Bern
Prof. em. Dr. med. Martin Fey, Bern
Prof. Dr. med. Silke Gillessen, 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 Petrausch, 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

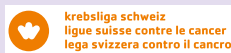
MITHERAUSGEBER:



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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

First on the dance floor. First-line for prolonged survival. #,1-3

Bei erster Gelegenheit mit DARZALEX®, dem ersten CD38-Antikörper
Behandlungsergebnisse im Multiplem Myelom verbessern.*,1,2



OS-Rate nach 5 Jahren:¹

66,3 %

MRD-Negativitäts-Rate vs. Rd:¹

> 3X so hoch

Vergleichbares Sicherheitsprofil
mit einer:

Doublette (Rd)¹

Subkutane Applikation:⁴

3–5 Min.

THE
POWER
OF
PURPOSE®

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF  Janssen

 **DARZALEX® SC**
daratumumab subcutaneous

DRd: DARZALEX® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd); **MRD:** Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); **NTMM:** Nicht-transplantfähiges Multiples Myelom; **OS:** Gesamtüberleben;

Rd: Lenalidomid und Dexamethason; **SC:** Subkutan

* Im NTMM.^{4,5} In zugelassenen Kombinationen im Vergleich zu denselben Kombinationen ohne DARZALEX®.^{1,2}

REFERENZEN

1. Facon T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(11): 1582–1596. 2. Mateos MV, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020 May; 7(5): e370–e380. 3. Mateos MV, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020 Jan 11; 395(10218): 132–141. 4. Fachinformation DARZALEX® SC, Injektionslösung (Juli 2022) unter: <http://www.swissmedinfo.ch/> 5. Fachinformation DARZALEX® (September 2021) unter: <http://www.swissmedinfo.ch/>

Die Belege können bei der Janssen-Cilag AG angefordert werden.

DARZALEX® SC/DARZALEX®: I: Als Monotherapie für Patienten mit multiplem Myelom (MM), die mind. 3 frühere Therapielinien erhalten haben, einschliesslich >1 Proteasomen-Inhibitoren (PI) und >1 immunmodulatorischen Wirkstoffen (IMiD) oder welche gegenüber >1 PI und IMiD doppel-refraktär waren; in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) od. Bortezomib und Dexamethason (DvD) für Patienten mit MM, die mind. 1 frühere Therapielinie erhalten haben; in Kombination mit Pomalidomide und Dexamethason (DPd) für Patienten mit MM, die mit einem PI und IMiD vorbehandelt wurden und bei denen während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression auftrat (s.c.); in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) od. Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) für unbehandelte Patienten mit MM, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. In Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCD) für bisher unbehandelte Patienten mit AL-Amyloidose (Leichtketten-Amyloidose), die keine kardiale Erkrankung NYHA Stadium IIb oder Stadium IV vorweisen (s.c.). **D:** Multiples Myelom: i.v.: Erw. 16 mg/kg KG; s.c.: Erw. 1800 mg. DRd/DPd (4-w. Zyklen) u. Monotherapie: Woche 1–8 qw, Woche 9–24 q2w, ab Woche 25 q4w bis zur Progression; D-VMP (6-w. Zyklen): Woche 1–6 qw, Woche 7–54 q3w, ab Woche 55 q4w bis zur Progression (für VMP-Dos. s. Kompendium); DvD (3-w. Zyklen): Woche 1–9 qw, Woche 10–24 q3w, ab Woche 25 q4w bis zur Progression. AL-Amyloidose: s.c., Erw. 1800 mg. D-VCD (4-w. Zyklen): Woche 1–8 qw, Woche 9–24 q2w, ab Woche 25 q4w bis zur Progression oder bis max. 2 Jahre. **KI:** Überempfindlichkeit auf Wirkstoff o. einen der Hilfsstoffe. **VM:** Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs), Kardiale unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit AL-Amyloidose, Neutropenie bei Patienten mit geringem Körpergewicht, Neutropenie/Thrombozytopenie, Beeinflussung indirekter Coombs-Test, Interferenz Bestimmung vollst. Ansprechens; Verminderte Wirksamkeit bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion; Prophylaxe gegen Reaktivierung von Herpes Zoster Virus; Reaktivierung von Hepatitis B (HBV). Keine Anwendung in Schwangerschaft und während der Stillzeit und in Pat. mit hereditärer Fructoseintoleranz. Weitere VM s. Kompendium. **UAW:** Sehr häufig: Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Pneumonie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphopenie, Leukopenie, Hypogammaglobulinämie, Appetitmangel, Insomnie, Periphere sensorische Neuropathie, Parästhesie (i.v.), Kopfschmerzen, Hypertonie (i.v.), Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Arthralgie, Fatigue, periphere Ödeme, Pyrexie, Asthenie, IRRs. Häufig: Infektion der Harnwege, Influenza, Sepsis, Zytomegalievirus-Infektion (i.v.), Hyperglykämie, Hyperkalzämie, Dehydrierung, Synkope, Schwindel, Parästhesie (s.c.), Vorhofflimmern, Hypertonie (s.c.), Lungenödem, Pankreatitis, Juckreiz, Muskelskeletale Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Reaktionen an der Injektionsstelle. Weitere UAWs, Kompendium. **IA:** Interferenz mit indirektem Coombs-Test und mit SPE- u. IFE-Assays. **Packungen:** I.v. Konzentrat 20 mg/ml in Durchstechflasche zu 5 ml und zu 20 ml. S.c. 1800 mg in Durchstechflasche zu 15 ml. Abgabekatl.: A. Ausführh. **Informationen:** www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch. **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (CH_CP-268758)



Für weiterführende Informationen
besuchen Sie unsere DARZALEX®
Produktseite.