

Aus dem Inhalt

➤ Schwerpunkt: Mammakarzinom

Fortgeschrittenes Mammakarzinom mit ESR1-Mutation

Neuer SERD erreicht in Phase-II-Studie PFS-Endpunkt nicht..... 3

Therapie durch Abbau des Östrogenrezeptors

Erster oraler SERD verbessert PFS bei ESR1-Mutation..... 4

Progression unter CDK4/6-Inhibitor plus Aromatasehemmer

Zugabe von Palbociclib verbessert PFS nicht..... 6

Verbesserung des DFS

Auch beim frühen Brustkrebs ist Ribociclib von Nutzen..... 6

Adjuvante Therapien beim HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinom im Frühstadium

DFS ist zuverlässiges Surrogat für OS..... 6

Lebensqualität nach Brustkrebsbehandlung

Von Krankenschwestern geleitete Nachsorge hat Vorteile..... 7

Fortgeschrittener HR⁺/HER2⁻ Brustkrebs

Ribociclib plus Letrozol wirkt auch im klinischen Alltag..... 7

BRCA1/2-Sequenzvariation

Prophylaktische Oophorektomie reduziert Gesamt mortalität signifikant..... 9

Zweitlinientherapie beim metastasierten TNBC

Finale Analyse bestätigt Überlegenheit von Sacituzumab-Govitecan..... 10

Neoadjuvante Therapie mit Sacituzumab-Govitecan

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zeigt Wirksamkeit bei TNBC..... 10

➤ Gynäkologische Onkologie

Lokal fortgeschrittenes Hochrisiko-Zervixkarzinom

Pembrolizumab plus Radiochemotherapie verbessert PFS..... 8

Niedrigrisiko-Zervixkarzinom

Einfache Hysterektomie nicht schlechter als radikale Hysterektomie..... 8

Endometriumkarzinom mit und ohne Mismatch-Reparatur-Defizienz

Immuntherapie und Chemotherapie in der Erstlinie kombinieren..... 9

➤ Schwangerschaft und Geburt

Geburtenszahlen sinken immer weiter

GBD-Studie malt düsteres Bild der künftigen Bevölkerungsentwicklung..... 4

Frühgeburt prophylaxe bei Zervixverkürzung

Zervixpessar ist vaginalem Progesteron nicht überlegen..... 4

Schwangerschaftsassozierte Herzinsuffizienz

Scoringssystem identifiziert Frauen mit erhöhtem Risiko..... 8

➤ Forschung, Hochschule und Verbände..... 11

➤ Industrie..... 13

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

anlässlich des im Juni in Dresden bevorstehenden 43. Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Senologie steht in dieser Ausgabe das Mammakarzinom im Fokus. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die eine Mutation im Gen des Östrogenrezeptors (*ESR1*) aufweisen, sind SERDs (Selective Estrogen Receptor Degradier) aktiv. Elacestrant ist der erste orale SERD, der für Patientinnen mit *ESR1*-Mutationen zugelassen wurde, da die Nutzen-Risiko-Bewertung in der Untergruppe mit *ESR1*-Mutation aufgrund einer statistisch signifikanten Verbesserung des PFS im Rahmen eines akzeptablen Sicherheitsprofils positiv ausfiel (S. 4). Ein weiterer oraler SERD ist Giredestrant, der in der acelERA-Studie zwar keine statistische Signifikanz für den primären Endpunkt erreichte, allerdings zeigte sich ein konsistenter Behandlungseffekt von Giredestrant in den meisten wichtigen Untergruppen und ein Trend zu einem günstigen Nutzen bei Patienten mit *ESR1*-mutierten Tumoren (S. 3). Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4/6 (CDK4/6) sind Standard beim fortgeschrittenen HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinom.

Dennoch müssen Strategien bei Progress nach einem CDK4/6-Inhibitor optimiert werden. In der randomisierten PACE-Studie verbesserte die Zugabe von Palbociclib zu Fulvestrant das PFS im Vergleich zu Fulvestrant allein nicht bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinom, deren Erkrankung unter einer früheren Therapie mit CDK4/6-Inhibitor plus Aromataseinhibitor fortgeschritten war (S. 6). CDK4/6-Inhibitoren werden auch beim frühen Mammakarzinom untersucht. In der randomisierten NATALEE-Studie beim frühen HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinom wurde eine adjuvante Therapie mit einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor mit oder ohne 400 mg Ribociclib analysiert. Ribociclib verbesserte signifikant das invasive DFS bei Patientinnen mit HR⁺/HER2⁻ Brustkrebs im Stadium II oder III (HR 0,75; 95%-KI 0,62–0,91; p=0,003) (S. 6). Der Goldstandard zur Beurteilung der Effektivität beim Mammakarzinom ist das OS, das allerdings einen oft sehr langen Nachbeobachtungszeitraum erfordert. In einer Korrelationsanalyse untersuchten Untch et al. das DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bei HR⁺/HER2⁻ Brustkrebs im Frühstadium. Diese Analysen mit



Herausgeberin
Annette
Hasenburg



Herausgeber
Marcus
Schmidt



Herausgeberin
Roxana
Schwab

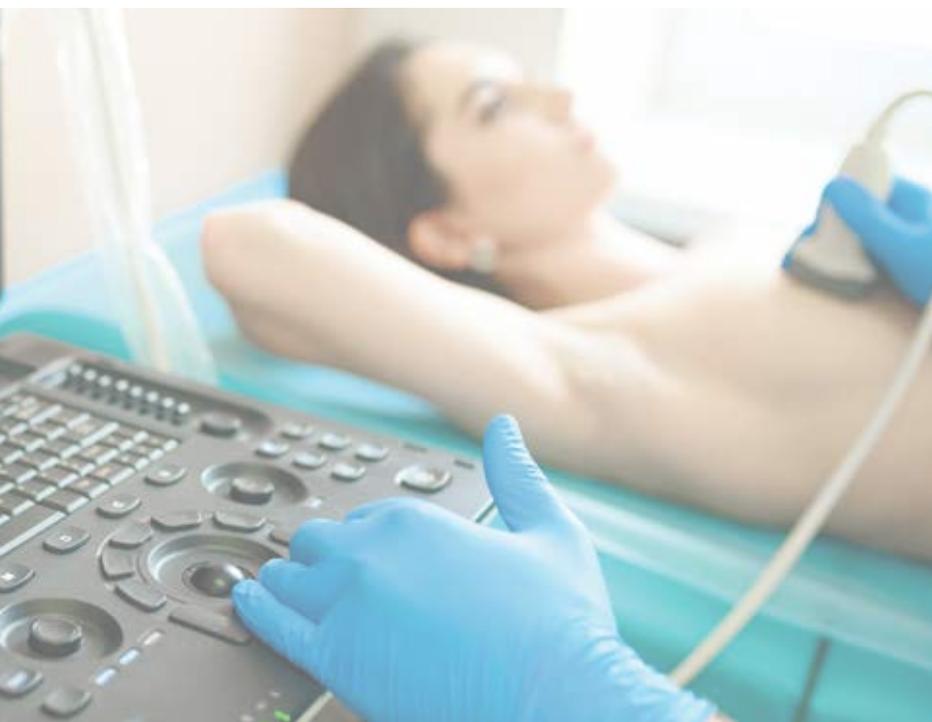


Herausgeber
Joscha
Steetskamp

Korrelationskoeffizient von 0,81 unterstützen das DFS als zuverlässigen Surrogatendpunkt für das OS in Studien zur adjuvanten Behandlung beim frühen Mammakarzinom. Die Autoren schlossen daraus, dass die Verwendung des DFS als Surrogatmaßstab Patientinnen einen schnelleren Zugang zu neuen Behandlungen ermöglichen wird (S. 6).

Natürlich spielt auch die Lebensqualität der Patientinnen nach Mammakarzinombehandlung eine wichtige Rolle. In der randomisierten MyHealth-Studie wurde in der Nachsorge eine von einer Krankenschwester geleitete Intervention mit 3–5 individuellen Selbstmanagement-Sitzungen, der regelmäßigen Meldung von Symptomen und der Vermittlung von Gesundheitsdiensten mit der normalen Kontrolluntersuchung mit regelmäßigen ambulanten Besuchen beim Arzt verglichen. Nach 2 Jahren berichteten die Patientinnen der Interventionsgruppe über eine signifikant und klinisch relevant höhere Lebensqualität als die Patientinnen der Kontrollgruppe sowie über deutlich weniger Angst vor einem Wie-

Fortsetzung auf Seite 2



Fortsetzung von Seite 1

derauftreten, Angst und Depression; sie hatten weniger Arztbesuche, aber mehr Kontakte mit Krankenschwestern und ein unverändertes Muster der diagnostischen Bildgebung. Die Wirkung auf alle Ergebnisse war über 3 Jahre stabil (S. 7).

Randomisierte klinische Studien sind für die Medikamentenzulassung der Goldstandard, bei dem allerdings nicht immer sicher ist, wie sich die Evidenz auf die Behandlung in der täglichen Praxis überträgt. In der RIBecca-Studie zu Ribociclib plus Letrozol bei fortgeschrittenem HR⁺/HER2⁻ Brustkrebs waren 487 Patientinnen für die Wirksamkeit und 502 für die Sicherheit auswertbar. Das mediane PFS betrug 21,8 Monate bei postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinie und 11,0 Monate bei prämenopausalen und vorbehandelten Patientinnen. Das mediane OS wurde nicht erreicht. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Neutropenie (50,0%), Übelkeit (42,0%) und Müdigkeit (39,2%). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib plus Letrozol waren vergleichbar mit denen, die in den Zulassungsstudien beobachtet wurden (S. 7). Das fortgeschrittene TNBC spricht zumeist schlecht auf eine herkömmliche Chemotherapie an. Eine neue und hochwirksame Medikamentenklasse sind die Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC), bei denen die Chemotherapie an einen Antikörper gebunden ist. In der ASCENT-Studie wurde das ADC Sacituzumab-Govitecan (SG) beim vorbehandelten metastasierten Mammakarzinom untersucht. SG führte zu einer Verlängerung des Überlebens. Insgesamt wies SG ein überschaubares Sicherheitsprofil auf mit weniger als 5% der behandlungsbedingten Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und keinen behandlungsbedingten Todesfällen. Diese Daten bestätigen den klinischen Nutzen von SG gegenüber der Chemotherapie und stärken SG als wirksame Behandlungsoption für Patienten mit metastasiertem TNBC ab der Zweitlinie (S. 10).

Aufgrund dieser Effektivität wird SG auch beim frühen TNBC unter Studienbedingungen eingesetzt. In einer neoadjuvanten Studie betrug das pathologische Komplettansprechen (pCR) mit SG allein 30%. Häufige unerwünschte Ereignisse waren Übelkeit (82%), Müdigkeit (76%), Alopezie (76%), Neutropenie (44%) und Hautausschlag (48%). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von

18,9 Monaten (95%-KI 16,3–21,9 Monate) betrug das 2-Jahres-ereignisfreie Überleben (EFS) für alle Teilnehmerinnen 95%. Bei den Teilnehmerinnen mit einem pCR mit SG (n=15) lag das 2-Jahres-EFS bei 100% (S. 10). Beim TNBC spielen auch die Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) seit einigen Jahren eine wesentliche Rolle. Die Zugabe des ICI Pembrolizumab zur Chemotherapie führte zu weniger Ereignissen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Pembrolizumab nicht nur die pCR-Raten erhöht, sondern auch das EFS bei den meisten Patienten, die keine pCR haben, verbessert (S. 10). Insgesamt zeigen die genannten Arbeiten schrittweise Verbesserungen bei Brustkrebs.

Natürlich gab es nicht nur zum Mammakarzinom positive Studienergebnisse. So ließ sich für das Zervixkarzinom eindrücklich nachweisen, dass nach Abschluss der Radiochemotherapie persistierende HPV-ctDNA mit verschlechtertem PFS assoziiert war (S. 11). Die Bestimmung von HPV-ctDNA nach Therapieabschluss könnte so Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko identifizieren und für die Weiterführung in zusätzliche Therapiestudien qualifizieren. Eine Chance dazu könnte eine Immuntherapie sein. Bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom verbesserte die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Radiochemotherapie das PFS deutlich. Nach 17,9 Monaten war das mediane PFS jedoch noch nicht erreicht. Grad 3 oder höhere Toxizitäten traten in 75% in der Pembrolizumab-Radiochemotherapie-Gruppe und in 69% in der Placebo-Radiochemotherapie-Kohorte auf (S. 8). Über medikamentöse Studie hinaus werden operative Studien zunehmend wichtiger, um auch hier unser therapeutisches Vorgehen zu validieren. Die überaus relevante Frage, ob Patientinnen mit niedrigem Risiko mit einer einfachen statt radikalen Hysterektomie plus Lymphknotenevaluation behandelt werden können, wurde in der SHAPE-Studie beantwortet (S. 8). Bei Einhaltung der Einschlusskriterien (Tumor ≤ 2 cm, Stromainvasion < 10 mm im Konisat, < 50% Stromainvasion im MRT und fehlender Lymphknotenbeteiligung) war die reduzierte Radikalität mit weniger Komplikationen und besserer Lebensqualität assoziiert. Unklar bleibt, welcher Zugangsweg gewählt werden soll (Laparotomie oder Laparoskopie), ob die Sentinel-Lymphknotenentfernung ausreicht und welche Bedeutung ein hohes Gra-

ding (G3) oder eine Lymphangiosis haben. Die numerisch höhere Rate extrapelviner Rezidive sowie zervixkarzinombedingter Todesfälle bei der einfachen Hysterektomie müssen kritisch diskutiert werden.

Das Endometriumkarzinom bleibt mit seinen immuntherapeutischen Optionen aktuell der spannendste gynäkologische Tumor. Wie der Review und die Metaanalyse von Bogani et al. zeigen, führte die Hinzunahme einer Immuntherapie sowohl beim primären als auch metastasierten Endometriumkarzinom zu einer eindrücklichen Verbesserung des PFS, insbesondere für Patientinnen in der MMRd/MSI-H-Subgruppe (S. 9). Zum Abschluss noch ein Blick auf Patientinnen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation. Eine große internationale Kohortenstudie konnte für diese Patientinnen eindrücklich den Vorteil einer beidseitigen Adnektomie demonstrieren. Bis zum Alter von 75 Jahren reduzierte eine Adnektomie bis zum 35. Lebensjahr im Vergleich zu Frauen ohne Adnektomie bei BRCA1-Mutation die kumulative Gesamtmortalität von 62% auf 25% und bei BRCA2-Mutation von 28% auf 14% (S. 9).

Selbstverständlich ist die Onkologie nur ein Teil unseres umfassenden Fachgebiets Gynäkologie und Geburtshilfe. Im Rahmen der Global Burden of Disease Study werden weltweit mithilfe internationaler Kollaborationen Ursachen von Morbidität und Mortalität beleuchtet. Im Kontext dieser Erhebung wurden auch die globale Entwicklung der Fertilität und der Lebendgeburtenrate, auch retrospektiv seit 1950, beleuchtet (S. 4). Es ist auffallend, dass ein globaler Rückgang der Fertilität zur Verzeihen ist. Gleichzeitig zeigt sich eine Verschiebung der Lebendgeburtenrate zugunsten der Länder mit dem niedrigsten Bruttoinlandsprodukt. Die Autoren weisen auf die erheblichen sozioökonomischen Folgen dieser Entwicklung bis zum Ende des Jahrhunderts hin. Ebenfalls in einem globalen Kontext werteten Okwaraji et al. die Entwicklung des Anteils der Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht über die letzten 2 Dekaden aus. Das globale Ziel einer Reduktion der Geburten mit niedrigem Geburtsgewicht um 30% bis zum Ende dieses Jahrzehnts erscheint dabei schwierig zu erreichen. Die Autoren unterstreichen, dass es insgesamt mehr Anstrengungen insbesondere in Bezug auf die Primärprävention geben muss (S. 3). Trotz aller Fortschritte in der fetalen Über-

wachung sind die Möglichkeiten der Prädiktion ungünstiger Schwangerschaftsausgänge in Terminnähe immer noch mit Grenzen behaftet. In diesem Zusammenhang erweist sich der Ansatz der RATIO37-Studie als interessant, bei der neben der Erhebung des fetalen Schätzwertes vergleicht auch die cerebroplozentare Ratio in die Entscheidungsfindung bezüglich einer Geburtseinleitung einbezogen wurde (S. 9). Leider zeigte sich in Bezug auf die perinatale Mortalität kein Vorteil gegenüber der Entscheidung anhand der Gewichtspersentile alleine. Die Wahrscheinlichkeit schwerer neonataler Morbidität konnte aber signifikant reduziert werden.

Peripartale Kardiomyopathien sind seltene, aber mit hoher Morbidität und Mortalität vergesellschaftete Entitäten. Im Fall der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ist eine Reihe von Risikofaktoren, wie das maternale Alter, Mehrlingsschwangerschaften, rheumatologische Erkrankungen und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, bekannt. Das von Lee et al. entworfene Scoringssystem soll dabei helfen, in der Risikosituation Schwangere mit einem erhöhten Risiko für dieses Krankheitsbild zu identifizieren und sie gegebenenfalls einer Echokardiographie zuzuführen (S. 8). Nach zunächst ermutigenden Ergebnissen bezüglich der Effektivität einer Pessartherapie bei Zervixinsuffizienz zeigen verschiedene neuere prospektiv-randomisierte Studien Zweifel an der Effektivität der Pessare. Hier reiht sich auch die Arbeit von van Dijk et al. ein, die in einer prospektiv-randomisierten Multicenterstudie die Effektivität von Pessaren gegenüber vaginalem Progesteron bei asymptomatischer Zervixverkürzung und Einlingschwangerschaft untersuchte. Auch in dieser Studie konnte ein Vorteil der Pessartherapie gegenüber vaginalem Progesteron nicht nachgewiesen werden (S. 4).

Wir hoffen sehr, dass wir auch mit dieser Auswahl wieder Anregungen für spannende, klinisch relevante und manchmal auch kontroverse Lektüre geben konnten.

Ihr(e)

Marcus Schmidt
Roxana Schwab
Joscha Steetskamp
Annette Hasenburg

Glossar

AUC Fläche unter der Kurve
AUROC Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve
BRCA Breast Cancer Gene
CR Komplette Remission
DFS Krankheitsfreies Überleben
ER⁺/ER⁻ Östrogenrezeptor-positiv/

-negativ
ET endokrine Therapie
HER2⁺/HER2⁻ Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positiv/-negativ
HR Hazard Ratio
HR⁺/HR⁻ Hormonrezeptor-positiv/

-negativ
KI Konfidenzintervall
N⁺/N⁻ Nodal-positiv/-negativ
OR Odds Ratio
ORR Objektive Ansprechrate
OS Gesamtüberleben

PFS Progressionsfreies Überleben
R Spannweite
RFS Rezidivfreies Überleben
ROC Receiver Operating Characteristic
TNBC triple-negatives Mammakarzinom

Globales Ernährungsziel in Gefahr

Immer noch zu viele Babys mit niedrigem Geburtsgewicht

LONDON (Biermann) – Ein niedriges Geburtsgewicht (LBW; <2500 g) ist ein wichtiger Prädiktor für die Gesundheit im gesamten Lebensverlauf. Das globale Ernährungsziel sieht vor, LBW von 2012 bis 2030 um 30% zu senken. Aber eine systematische Datenanalyse zeigt, dass die Fortschritte der letzten beiden Jahrzehnte nicht ausreichen, um dieses Ziel zu erreichen.

Dr. Yemisrach B. Okwaraji vom Maternal, Adolescent, Reproductive & Child Health Centre der London School of Hygiene & Tropical Medicine in London, Vereinigtes Königreich, und seine Kollegen analysierten bevölkerungsbasierte, national repräsentative Daten zu LBW vom 1. Januar 2000 bis 31. Dezember 2020 aus 158 Ländern und Territorien. Sie berichten, dass im Jahr

2020 schätzungsweise 19,8 Mio. (95%-Kreditintervall [KrI] 18,4–21,7) oder 14,7% (95%-KrI 13,7–16,1) der lebend geborenen Neugeborenen weltweit ein LBW aufgewiesen hätten, verglichen mit 22,1 Mio. (95%-KrI 20,7–23,9) oder 16,6% (95%-KrI 15,5–17,9) im Jahr 2000 – ein absoluter Rückgang von 1,9 Prozentpunkten zwischen 2000 und 2020.

Unter Verwendung von 2012 als Ausgangspunkt, da dies der Beginn des globalen Ernährungsziels war, betrug die geschätzte durchschnittliche jährliche Reduktionsrate von 2012 bis 2020 weltweit 0,3%, 0,85% in Südasien und 0,59% in Subsahara-Afrika. Fast 3/4 der LBW-Geburten im Jahr 2020 ereigneten sich in diesen beiden Regionen: Von 19.833.900 geschätzten LBW-

Geburten weltweit waren 8.817.000 (44,5%) in Südasien und 5.381.300 (27,1%) in Subsahara-Afrika verortet. Von den 945.300 geschätzten LBW-Geburten in Nordamerika, Australien und Neuseeland, Zentralasien und Europa wogen etwa 35,0% < 2000 g; 5,8% wogen < 1000 g, 9,0% zwischen 1000 g und 1499 g und 19,4% zwischen 1500 g und 1999 g.

Die Autorengruppe um Okwaraji betont, dass Investitionen im gesamten Lebenszyklus erforderlich seien, um den Fortschritt zu beschleunigen. Diese sollten sich auf die Primärprävention konzentrieren und insbesondere auf adoleszente Mädchen und Frauen in den am stärksten betroffenen Ländern. Sie weist auch darauf hin, dass mit einer zunehmenden Anzahl von Geburten

in Krankenhäusern und Fortschritten bei elektronischen Informationssystemen auch Verbesserungen in der Qualität und Verfügbarkeit von administrativen Daten zu untergewichtigen Neugeborenen zu erwarten seien. (nec) ▲

Autoren: Okwaraji YB et al.

Korrespondenz: Joy E. Lawn, joy.lawn@lshtm.ac.uk

Studie: National, regional, and global estimates of low birthweight in 2020, with trends from 2000: a systematic analysis

Quelle: Lancet 2024 Mar 16;403(10431): 1071–1080.

Web: doi.org/10.1016/S0140-6736(23) 01198-4

THE LANCET

Fortgeschrittenes Mammakarzinom mit *ESR1*-Mutation

Neuer SERD erreicht in Phase-II-Studie PFS-Endpunkt nicht

MADRID (Biermann) – Jüngst wurde mit Elacestrant der erste orale SERD (selective estrogen receptor degrader) für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und *ESR1*-Mutation zugelassen. In der Phase-II-Studie acELERA BC wurde ein weiterer oraler SERD, Giredestrant, untersucht. Bezüglich des primären Endpunkts PFS konnte die Studie aber keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Fulvestrant/Aromatasehemmer zeigen.

Studienleiter Dr. Miguel Martín vom Hospital Gregorio Marañón in Madrid, Spanien, und seine Kollegen berichten aber, dass der SERD in den meisten wichtigen Untergruppen einen konsistenten Behandlungseffekt gezeigt habe. Zudem sei

ein Trend zu einem Nutzen bei Tumoren mit *ESR1*-Mutation sichtbar gewesen.

An der Studie nahmen post-, prä- und perimenopausale Frauen sowie Männer im Alter ≥ 18 Jahren mit messbarer Krankheit bzw. auswertbaren Knochenläsionen teil, deren Mammakarzinom nach 1–2 systemischen Therapien (≤ 1 zielgerichtete Therapie, ≤ 1 Chemotherapie, vorheriges Fulvestrant erlaubt) fortgeschritten war. Sie erhielten entweder Giredestrant (30 mg oral 1-mal täglich) oder Fulvestrant/Aromatasehemmer gemäß lokalen Richtlinien (plus LHRH-Agonist bei prä- und perimenopausalen Frauen und Männern). Die Therapie wurde bis zum Krankheitsprogress oder inakzeptab-

ler Toxizität fortgesetzt. Der primäre Endpunkt war das vom Prüf- arzt bewertete PFS.

Beim klinischen Datenschnitt am 18. Februar 2022 waren die 303 Patientinnen und Patienten median 7,9 Monate nachbeobachtet worden. Die HR für das PFS betrug zu diesem Zeitpunkt 0,81 (95%-KI 0,60–1,10; $p=0,1757$). In einer vorab geplanten sekundären Endpunktanalyse wurde das PFS nach *ESR1*-Mutationsstatus bei Patientinnen und Patienten, bei denen die zirkulierende Tumor-DNA auswertbar war ($n=232$), ermittelt. Bei nachweisbarer *ESR1*-Mutation ($n=90$) betrug die HR 0,60 (95%-KI 0,35–1,03) gegenüber 0,88 (95%-KI 0,54–1,42) bei Patientinnen und Patien-

ten ohne *ESR1*-Mutation ($n=142$). Die Raten an assoziierten Nebenwirkungen vom Grad 3–4, schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen waren in beiden Armen ausgeglichen. (nec) ▲

Autoren: Martín M et al.

Korrespondenz: mmartin@geicam.org

Studie: Giredestrant for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative, Previously Treated Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized, Phase II acELERA Breast Cancer Study

Quelle: J Clin Oncol 2024 Mar 27.

Web: doi.org/10.1200/JCO.23.01500

Journal of Clinical Oncology
An American Society of Clinical Oncology Journal

Impressum

Kompakt Gynäkologie

Herausgeber:

Prof. Dr. med. Annette Hasenburg,
Prof. Dr. med. Marcus Schmidt,

Dr. med. Roxana Schwab,
Dr. med. Joscha Steetskamp

Biermann Verlag GmbH
Otto-Hahn-Str. 7, 50997 Köln
Tel.: 02236-376-0, Fax: -999

Geschäftsführung:

Dr. med. Hans Biermann, Michaela Schmid

HRB Bonn 11110 | HRB Köln 78926

Redaktionsleiter: Dieter Kaulard (dk)

CvD: Michaela Schmid (schmid)
Mitarbeit: Anke Struebig (ast)

Redaktion: Nadine Eckert (nec)

Mitarbeit an dieser Ausgabe:

Anne Göttenauer, Dr. Nana Mosler

Zur besseren Lesbarkeit verwenden wir in den Texten das generische Maskulinum. Gemeint sind jeweils alle Geschlechter.

Trotz gründlicher Recherche übernehmen Verlag und Redaktion keine Haftung für die Richtigkeit der Beiträge und vor allem der angegebenen Dosierungen. Die Dosierungen, insbesondere von Neuzulassungen, sollten in jedem Fall mit dem Beipackzettel des verwendeten Medikamentes verglichen werden.

Grafik und Layout:
Heike Dargel

Marketing/Produktmanagement:

Carmen Krumbiegel

Tel.: 02236-376-488, Fax: -999
E-Mail: krumbiegel@biermann.net

Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 9 vom 1. 1. 2024

Vertrieb: Bilquis Stimberg
Tel.: 02236-376-210, Fax: -211

Kompakt Gynäkologie erscheint 6 x jährlich. Der Jahresbezugpreis beträgt 48,00 EUR im Inland und 60,00 EUR im Ausland inkl. MwSt. und Versand. Studenten auf Anfrage

Wir nutzen zum Einschweißen Polyethylen-Folie, die bei der Entsorgung rückstandslos in Wasser und Kohlendioxid zerfällt bzw. dem Recycling zugeführt werden kann.

ISSN 2364-9755

Druck:
Print Media Group, Hamm

Mitglied der
Arbeitsgemeinschaft
LA-MED

Mitglied
der



BIERMANN
MEDIZIN

Geburtenzahlen sinken immer weiter

GBD-Studie malt düsteres Bild der künftigen Bevölkerungsentwicklung

SEATTLE (Biermann) – Weltweit kommen immer weniger Kinder zur Welt – und das wird sich künftig auch nicht ändern. Im Jahr 2021 lagen die Fertilitätsraten bereits in mehr als der Hälfte aller Länder und Territorien unter dem für den Ausgleich der Todesfälle notwendigen Niveau. Es ist außerdem weltweit eine Verschiebung der Geburten zu beobachten, die nun zu einem größeren Teil in den ärmsten Ländern stattfinden. Das sind nur einige der Ergebnisse der Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2021.

Sie basiert auf Daten aus den Jahren 1950–2021, darüber hinaus enthält die Studie Prognosen der künftigen Fruchtbarkeit bis 2100. Im Detail zeigt sie, dass sich die globale Gesamtfertilitätsrate im Zeitraum von 1950–2021 mehr als halbiert hat, von 4,84 auf 2,23. Die jährlichen Geburten erreichten 2016 mit

142 Mio. ihren Höhepunkt und fielen bis 2021 auf 129 Mio. Die Fertilitätsraten gingen in allen Ländern und Territorien seit 1950 zurück, wobei die Gesamtfertilitätsrate 2021 in 94 (46,1%) Ländern und Territorien über 2,1 lag – was kanonisch als Fertilität auf Ersatzniveau betrachtet wird. Dies umfasste 44 von 46 Ländern in Subsahara-Afrika, das die Region mit dem größten Anteil an Lebendgeburten im Jahr 2021 war (29,2%).

Die Studienautoren projizieren, dass die künftigen Fertilitätsraten weltweit weiter zurückgehen und bis 2050 eine globale Gesamtfertilitätsrate von 1,83 und bis 2100 von 1,59 erreichen werden. Die Anzahl der Länder und Territorien mit Fertilitätsraten über dem Ersatzniveau wird im Jahr 2050 bei 49 (24,0%) und im Jahr 2100 bei nur 6 (2,9%) liegen, wobei 3 dieser 6 Länder in die 2021 von der Weltbank definier-

ten Gruppe der Länder mit niedrigem Einkommen fallen, die alle in der übergeordneten Region Subsahara-Afrika liegen. Der Anteil der Lebendgeburten in Subsahara-Afrika wird bis 2100 auf mehr als die Hälfte der weltweiten Lebendgeburten steigen, auf 41,3% im Jahr 2050 und 54,3% im Jahr 2100. Der Anteil der Geburten wird zwischen 2021 und 2100 in den meisten der 6 anderen übergeordneten Regionen abnehmen – beispielsweise in Süd-asien von 24,8% im Jahr 2021 auf 16,7% im Jahr 2050 und 7,1% im Jahr 2100 – soll jedoch in den Regionen Nordafrika und Naher Osten sowie in den Ländern mit hohem Einkommen leicht zunehmen.

„Die zukünftigen Fertilitätsraten werden weltweit weiter zurückgehen und selbst bei erfolgreicher Umsetzung geburtenförderlicher Politik niedrig bleiben“, fassen die Autoren zusammen. „Diese Verän-

derungen werden aufgrund alternativer Bevölkerungen und abnehmender Zahlen an Arbeitskräften in höher entwickelten Ländern in Kombination mit einem zunehmenden Anteil an Geburten in bereits armen Regionen der Welt weitreichende wirtschaftliche und gesellschaftliche Folgen haben.“ (nec) ▲

Autoren: GBD 2021 Fertility and Forecasting Collaborators

Korrespondenz: Simon I. Hay; sihay@uw.edu

Studie: Global fertility in 204 countries and territories, 1950–2021, with forecasts to 2100: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021

Quelle: Lancet 2024 Mar 19.

Web: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00550-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00550-6)

THE LANCET

Therapie durch Abbau des Östrogenrezeptors

Erster oraler SERD verbessert PFS bei *ESR1*-Mutation

SILVER SPRING (Biermann) – Bei Patientinnen oder Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ER⁺/HER2⁻ Mammakarzinom mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist, wurde der SERD (Selective Estrogen Receptor Degradator) Elacestrant zugelassen. SERDs binden an den Östrogenrezeptor, fördern dessen Abbau und hemmen dadurch das östrogenabhängige Tumorwachstum.

Die Zulassung von Elacestrant basiert auf der randomisierten, aktiv

kontrollierten Studie EMERALD, in der es in der *ESR1*-mutierten Untergruppe zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des PFS im Rahmen eines akzeptablen Sicherheitsprofils kam.

An der Studie hatten 478 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ER⁺/HER2⁻ Mammakarzinom teilgenommen, darunter auch 228 Patienten mit *ESR1*-Mutation. Ihre Erkrankung war nach ET mit einem CDK4/6-Inhibitor fortgeschritten. Sie erhielten entweder Elacestrant 345 mg oral 1-mal täglich (n=239) oder eine vom Prüfarzt gewählte ET

(n=239). In der Untergruppe mit *ESR1*-Mutation zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS (HR 0,55; 95%-KI 0,39–0,77; p=0,0005). Der Endpunkt OS wurde nicht erreicht, es gab aber keinen Trend zu einem potenziellen OS-Nachteil (HR 0,90; 95%-KI 0,63–1,30) in der Untergruppe mit *ESR1*-Mutation.

Auch in der Intention-to-treat Population (ITT; n=478) erreichte das PFS statistische Signifikanz (HR 0,70; 95%-KI 0,55–0,88; p=0,0018). Die Verbesserung des PFS in der ITT-Population war jedoch hauptsächlich auf die Ergebnisse in der

Subgruppe mit *ESR1*-Mutation zurückzuführen. (nec) ▲

Autoren: Shah M et al.

Korrespondenz: mirat.shah@fda.hhs.gov

Studie: US Food and Drug Administration Approval Summary: Elacestrant for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, *ESR1*-Mutated Advanced or Metastatic Breast Cancer

Quelle: J Clin Oncol 2024 Apr 1;42(10):1193–1201.

Web: doi.org/10.1200/JCO.23.02112

Journal of Clinical Oncology
An American Society of Clinical Oncology Journal

Frühgeburt prophylaxe bei Zervixverkürzung

Zervixpessar ist vaginalem Progesteron nicht überlegen

AMSTERDAM (Biermann) – In einer randomisiert-kontrollierten Studie mit 635 Schwangeren mit asymptomatischer Zervixverkürzung verhinderte ein Zervixpessar ungünstige perinatale Ergebnisse nicht besser als vaginales Progesteron.

Die Frauen nahmen an 20 Krankenhäusern und 5 geburtshilflichen Ultraschallpraxen in den Niederlanden teil. Sie hatten eine gesunde Einlingsschwangerschaft und einen asymptomatischen kurzen Gebärmutterhals von ≤ 35 mm Länge zwischen der 18. und 22. Schwangerschaftswoche. Ausschlusskriterien waren eine frühere spontane Frühgeburt vor der 34. Schwanger-

schaftswoche, eine bereits gesetzte Zervixcerclage, ein Alter < 18 Jahre, schwere angeborene Fehlbildungen, vorherige Teilnahme an dieser Studie, vaginale Blutungen, Wehen sowie eine Gebärmutterhalslänge < 2 mm oder eine Gebärmutterhalsöffnung ≥ 3 cm. Sie erhielten neben der routinemäßigen geburtshilflichen Versorgung randomisiert entweder ein Arabin-Zervixpessar oder vaginales Progesteron 200 mg täglich bis zur 36. Schwangerschaftswoche (oder bis Membranruptur, Anzeichen einer Infektion oder vorzeitigen Wehen). Der zusammengesetzte Endpunkt ungünstiger perinataler Ergebnisse umfasste typische

Syndrome zu früh geborener Babys, z. B. eine periventrikuläre Leukomalazie oder das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen. Er trat bei 19 (6%) von 303 Teilnehmerinnen mit einem Pessar vs. 17 (6%) von 309 Teilnehmerinnen in der Progesterongruppe auf (Relatives Risiko [RR] 1,1; 95%-KI 0,60–2,2).

Die Raten an spontanen Frühgeburten waren zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. In der Subgruppe mit einer Gebärmutterhalslänge ≤ 25 mm traten spontane Frühgeburten vor weniger als 28 Wochen mit einem Zervixpessar häufiger auf als mit vaginalem Progesteron (10/62

(16%) vs. 3/69 (4%); RR 3,7; 95%-KI 1,1–12,9). (nec) ▲

Autoren: van Dijk CE et al.

Korrespondenz:

c.e.vandijk@amsterdamumc.nl

Studie: Cervical pessary versus vaginal progesterone in women with a singleton pregnancy, a short cervix, and no history of spontaneous preterm birth at less than 34 weeks' gestation: open label, multicentre, randomised, controlled trial

Quelle: BMJ 2024 Mar 12.

Web: doi.org/10.1136/bmj-2023-077033

BMJ

Update März 2024

AGO betont „++“ für die *gBRCA1/2m*-Testung bei therapeutischer Konsequenz

Der PARP^a-Inhibitor Olaparib kann für die adjuvante Behandlung von Patient:innen mit HER2^b-negativem (HER2⁻) frühem Mammakarzinom (early Breast Cancer, eBC) und *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (*gBRCA1/2m*), die ein hohes Rezidivrisiko haben und zuvor mit (neo)adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, eingesetzt werden.¹ Für den Einsatz von Olaparib in dieser Indikation besteht seit dem Jahr 2023 der höchste Empfehlungsgrad „++“ der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO).^{2,c} Im aktuellen AGO-Update vom März 2024 wurde die bereits bestehende „++“-Empfehlung zur Durchführung der *gBRCA1/2*-Diagnostik bei therapeutischer Konsequenz gesondert hervorgehoben, um den hohen Stellenwert des Testanlasses zu verdeutlichen.³

Seit August 2022 kann Olaparib in Deutschland beim HER2⁻*gBRCA1/2m* eBC mit hohem Rezidivrisiko^d auf Basis der OlympiA-Studie eingesetzt werden.^{1,4} Damit alle geeigneten Patient:innen die Chance auf eine zielgerichtete PARP-Inhibitor(PARPi)-Therapie erhalten, sollten sie zur Indikationsstellung bei Erfüllung der weiteren Zulassungskriterien auf eine *gBRCA1/2m* getestet werden. Denn der *BRCA1/2*-Mutationsstatus ist ein prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf einen PARPi und obligat für den Einsatz von Olaparib.¹

Höchster Empfehlungsgrad für *gBRCA1/2*-Testung

Die Zulassung für Olaparib beim eBC sowie der statistisch signifi-

OlympiA-Studie: Signifikante Überlebensvorteile

- In der Phase-III-Studie OlympiA zeigte Olaparib eine statistisch signifikante OS-Verbesserung gegenüber Placebo unabhängig vom Hormonrezeptor-Status.⁵
- Die Überlebensrate verbesserte sich um 3,4% nach 4 Jahren auf 89,8% mit Olaparib vs. 86,4% mit Placebo. (Hazard Ratio [HR]=0,68; 98,5%-Konfidenzintervall [KI] 0,47–0,97; p=0,009).⁵
- Auch der primäre Endpunkt, das invasive krankheitsfreie Überleben, wurde durch den Einsatz des PARPi gegenüber Placebo bereits innerhalb von 3 Jahren auf 85,9% mit Olaparib vs. 77,1% mit Placebo um 8,8% signifikant verbessert (HR=0,58; 99,5%-KI 0,41–0,82; p<0,001).⁴
- Das aus früheren Studien bekannte Verträglichkeitsprofil konnte bestätigt werden.⁴

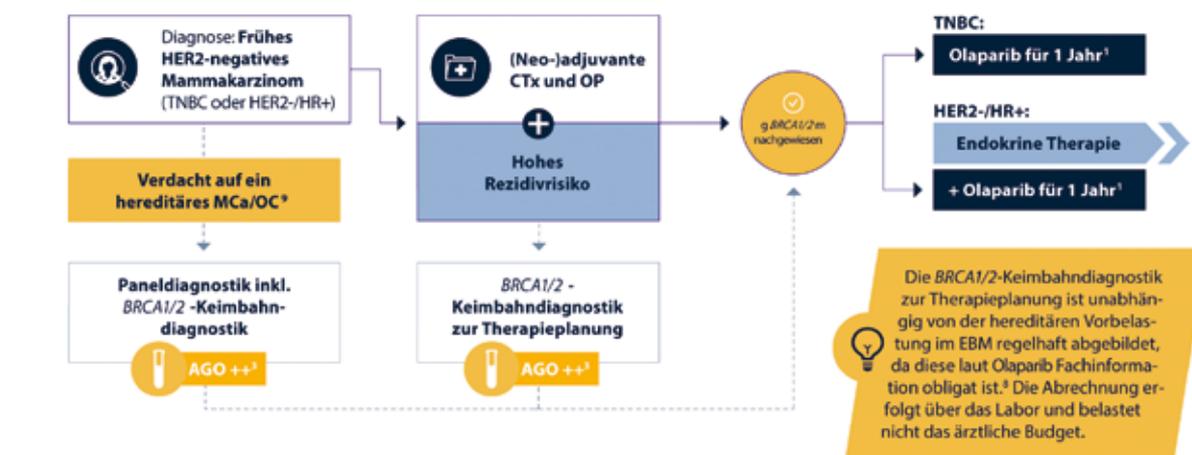


Abb. 1: Übersicht der zwei möglichen Testzeitpunkte für die *BRCA1/2*-Keimbahndiagnostik.

kante Vorteil beim Gesamtüberleben (OS)^e in der OlympiA-Studie⁵ waren die Basis der AGO-Bewertung von 2023, die den adjuvanten Einsatz von Olaparib bei *gBRCA1/2m* und hohem Rezidivrisiko sowohl für das frühe HER2⁻/HR⁺ BC als auch für das TNBC nach abgeschlossener Standardbehandlung gemäß Zulassung mit dem höchsten Empfehlungsgrad (++) einstuft.^{2,c}

In der aktualisierten Version der AGO-Empfehlungen vom März 2024 wird die seit 2018 bestehende „++“-Empfehlung zur Durchführung einer *BRCA1/2*-Keimbahntestung bei therapeutischer Relevanz durch ein zusätzliches Slide an erster Stelle im Kapitel „Brustkrebsrisiko, Genetik und Prävention“ hervorgehoben, um die Bedeutung der *gBRCA1/2*-Testung bei therapeutischer Konsequenz unabhängig von der familiären Risikokonstellation zu verdeutlichen.³

gBRCA1/2m-Test frühzeitig veranlassen

Um diejenigen Patient:innen zu identifizieren, die für eine zielgerichtete Therapie mit Olaparib infrage kommen, sollte daher so früh wie möglich ein diagnostischer *gBRCA1/2*-Test veranlasst werden. Dazu gibt es 2 mögliche Testzeitpunkte (Abb. 1):

- Bei Verdacht auf ein hereditäres Mamma- oder Ovarialkarzinom kann die Testung schon bei Erstdiagnose veranlasst werden. Den Patient:innen steht in diesem Fall eine Paneldiagnostik von mehreren Risikogenen inklusive *BRCA1/2* zu.⁶
- Sind die Kriterien für ein hereditäres Mamma- oder Ovarialkarzinom nicht erfüllt, sollte die Testung zur Therapieplanung nach (neo)adjuvanter Chemotherapie veranlasst werden, wenn bei Patient:innen mit HER2⁻ eBC ein hohes Rezidivrisiko besteht.¹ Dabei handelt es sich um eine reine *BRCA1/2*-Keimbahntestung.

- Beide Testwege erhielten die AGO „++“-Empfehlung.³

gBRCA1/2m-Testung als Kassenleistung

Die *gBRCA1/2*-Diagnostik kann von allen approbierten Behandler:innen initiiert werden und erfordert lediglich eine ärztliche Aufklärung und eine schriftliche Einwilligung der Patient:innen nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG). Bei Nachweis einer *gBRCA1/2m* muss im Anschluss eine genetische Beratung durch eine Fachperson für Humangenetik angeboten werden.⁷

Sowohl die Paneldiagnostik bei einer familiären Vorbelastung, als auch der diagnostische *gBRCA1/2*-Test für die Indikationsstellung einer medikamentösen Behandlung mit Olaparib sind gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) eine Kassenleistung im ambulanten Bereich. Die Kosten für den *gBRCA1/2*-Test werden über das Labor abgerechnet und belasten das ärztliche Budget nicht.

Innerhalb der Konsortialzentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs ist die Abrechnung der *BRCA1/2*- bzw. Paneldiagnostik unabhängig vom EBM über Selektivverträge möglich. Auch in der Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) gibt es Abrechnungsmöglichkeiten für die *BRCA1/2*-Keimbahndiagnostik.

Fazit

Mit der Zulassung von Olaparib in der Adjuvanz hat die *BRCA1/2*-Keimbahndiagnostik eine noch höhere therapeutische Relevanz gewonnen und kann seitdem auch Patient:innen mit eBC die Chance auf eine zielgerichtete Therapie ermöglichen. Eine *gBRCA1/2*-Diagnostik sollte daher bei allen Betroffenen mit einem HER2⁻ eBC mit hohem Rezidivrisiko nach einer (neo)adjuvanten Chemotherapie in Betracht gezogen werden.

- ^a Poly-ADP-Ribose-Polymerase
^b humaner-epidermaler-Wachstumsfaktor-rezeptor-2
^c Gemäß Einschlusskriterien der OlympiA-Studie bzw. Zulassung.
^d Kriterien zur Bewertung des Rezidivrisikos in der OlympiA-Studie: nach neoadjuvanter Chemotherapie: HR⁺/HER2⁻: CPS+EG-Score ≥ 3 zusätzlich zu non-pCR; TNBC: non-pCR. Nach adjuvanter Chemotherapie: HR⁺/HER⁺: ≥ 4 positive Lymphknoten; TNBC: Tumorgröße von ≥ 2 cm ($\geq pT2$) oder Lymphknotenbefall ($\geq pN1$).
^e Das OS war einer der sekundären Studienendpunkte. Als primärer Studienendpunkt war das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS) definiert entsprechend den STEEP-Kriterien. 4-Jahres-OS-Rate unter Olaparib vs. Placebo: 89,8% vs. 86,4% (HR=0,68; 98,5%-KI 0,47–0,97; p=0,009).

Literatur:

1. Fachinformation Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand Oktober 2023.
2. AGO. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Guidelines Breast Version 2023.1D.
3. AGO. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Guidelines Breast Version 2024.1D.
4. Tutt ANJ et al. N Engl J Med 2021;384(25):2394–2405. (inkl. ergänzendem Anhang).
5. Geyer CE et al. Ann Oncol 2022; 33(12):1250–1268 (inkl. ergänzendem Anhang).
6. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/indikationen-gentest/ (Letzter Zugriff: 19.03.2024).
7. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) vom 31. Juli 2009, Bundesgesetzblatt 50:2529–2538. Inkrafttreten der letzten Änderung: 26. November 2019.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Online-Version des EBM, Stand 01.04.2023. www.kbv.de/html/online-ebm.php (Letzter Zugriff: 19.03.2024).
9. OnkoZert, Checkliste Erfassung erbliche Belastung. Stand 08.02.2023. www.onko-zert.de/informationen-zertifizierung/hinweise-downloads/genetische-beratung-familiaeres-mammakarzinom/

Eine Sonderpublikation beauftragt und finanziert durch AstraZeneca GmbH, Hamburg.

Progression unter CDK4/6-Inhibitor plus Aromatasehemmer Zugabe von Palbociclib verbessert PFS nicht

BOSTON (Biermann) – Die Zugabe von Palbociclib zu Fulvestrant verbessert nicht das PFS von Patientinnen mit metastasiertem HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinom, deren Krankheit unter CDK4/6-Inhibitor plus Aromatasehemmer fortgeschritten ist. Allerdings erhöhte sich das PFS durch Zugabe von Avelumab zu Palbociclib plus Fulvestrant, was in dieser Patientinnenpopulation weiter untersucht werden sollte, wie die Autoren schreiben. „Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4/6 (CDK4/6-Inhibitoren) sind ein wichtiger Bestandteil der Therapie von metastasierten HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinomen. Aber es ist nicht bekannt, ob Patientinnen einen Nutzen daraus ziehen, wenn der CDK4/6-Inhibitor mit ET über die initiale Tumorpro-

gression hinaus gegeben wird, oder ob die Zugabe eines Checkpoint-Inhibitors in diesem Setting von Nutzen ist“, erklären Dr. Erica L. Mayer vom Department of Medical Oncology am Dana-Farber Cancer Institute in Boston, USA, und ihre Kollegen. In der randomisierten Phase-II-Studie PACE untersuchten sie dies bei Patientinnen mit metastasiertem HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinom, bei denen die Krankheit unter vorheriger CDK4/6-Inhibitor- und Aromatasehemmer-Therapie fortgeschritten war.

Die Patientinnen erhielten im Verhältnis 1:2:1 Fulvestrant, Fulvestrant plus Palbociclib oder Fulvestrant plus Palbociclib plus Avelumab. Der primäre Endpunkt war das PFS. Zwischen September 2017 und Februar 2022 wurden 220 Pati-

entinnen randomisiert. Sie waren median 57 (25–83 Jahre) Jahre alt. Die meisten waren postmenopausal (80,9%) und bei 40% war ursprünglich de-novo ein metastasiertes Mammakarzinom diagnostiziert worden. Der überwiegende Teil der Patientinnen hatte vorher den CDK4/6-Inhibitor Palbociclib erhalten (90,9%).

Unter Fulvestrant betrug das mediane PFS 4,8 Monate, unter Fulvestrant plus Palbociclib waren es 4,6 Monate (HR 1,11; 90%-KI 0,79–1,55; p=0,62). Das mediane PFS unter Fulvestrant plus Palbociclib plus Avelumab betrug 8,1 Monate (HR vs. Fulvestrant: 0,75; 90%-KI 0,50–1,12; p=0,23). Der Unterschied im PFS mit Fulvestrant plus Palbociclib und Fulvestrant plus Palbo-

ciclib plus Avelumab gegenüber Fulvestrant war bei Patientinnen mit *ESR1*- und *PIK3CA*-Mutationen größer. (nec) ▲

Autoren: Mayer EL et al.

Korrespondenz:

Erica_Mayer@dfci.harvard.edu

Studie: PACE: A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor and Aromatase Inhibitor for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer

Quelle: J Clin Oncol 2024 Mar 21.

Web: doi.org/10.1200/JCO.23.01940

Journal of Clinical Oncology
An American Society of Clinical Oncology Journal

Verbesserung des DFS

Auch beim frühen Brustkrebs ist Ribociclib von Nutzen

LOS ANGELES (Biermann) – Eine Kombinationstherapie aus dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib und einem Aromatasehemmer verbessert das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS) von Patientinnen und Patienten mit frühem HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinom. Das zeigt eine im „New England Journal of Medicine“ veröffentlichte Interims-analyse der NATALEE-Studie.

„Frühere Studien zeigten bereits, dass der CDK4/6-Inhibitor Ribociclib beim fortgeschrittenen HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinom das OS verbessert. Ungeklärt war aber, ob sich dieser Benefit auch auf den frühen Brustkrebs erstreckt“, schreiben die Forschenden um Dr. Dennis Slamon von der David Geffen School of Medicine an der University of Cali-

fornia in Los Angeles, USA. In der randomisierten Phase-III-Studie erhielten Patientinnen und Patienten mit frühem HR⁺, HER2⁻ Mammakarzinom über 3 Jahre entweder eine Kombination aus Ribociclib und einem Aromatasehemmer (Letrozol oder Anastrozol) oder eine Monotherapie mit einem Aromatasehemmer. Männer und prämenopausale Frauen wurden außerdem mit dem Gonadorelin-Analogen Goserelin behandelt.

Die jetzt präsentierten Daten sind die Ergebnisse einer geplanten Interimsanalyse des iDFS, dem primären Endpunkt der Studie, sowie anderer Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse war es bei 426 Patientinnen und Patienten zu einer invasiven

Erkrankung, einem Rezidiv oder zum Tod gekommen. Es war ein signifikanter Nutzen der Kombinationstherapie aus Ribociclib und Aromatasehemmer zu beobachten. Nach 3 Jahren betrug das iDFS bei den mit Ribociclib und Aromatasehemmer behandelten Patientinnen und Patienten 90,4%, während es in der Gruppe mit Aromatasehemmer-Monotherapie bei 87,1% lag (HR für invasive Erkrankung, Rezidiv oder Tod: 0,75; 95%-KI 0,62–0,91; p=0,003).

Der absolute Benefit der Kombinationstherapie aus Ribociclib und Aromatasehemmer lag nach 3 Jahren bei 3,3 Prozentpunkten. Auch die sekundären Endpunkte – Überleben ohne Fernmetastasen und rezidivfreies Überleben – fielen

zugunsten der Kombinationstherapie aus Ribociclib und Aromatasehemmer aus. Die Kombinationstherapie war nicht mit neuen Sicherheitssignalen assoziiert. „Diese Ergebnisse sprechen für den Einsatz von Ribociclib in der Therapie des frühen HR⁺/HER2⁻ Brustkrebs“, so die Forschenden. (nec) ▲

Autoren: Slamon D et al.

Korrespondenz:

dslamon@mednet.ucla.edu

Studie: Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer

Quelle: N Engl J Med 2024 Mar 21;390(12):1080–1091.

Web: doi.org/10.1056/NEJMoa2305488

NEW ENGLAND
JOURNAL OF MEDICINE

Adjuvante Therapien beim HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinom im Frühstadium DFS ist zuverlässiges Surrogat für OS

BERLIN (Biermann) – Eine Studie von Berliner Forschenden unterstützt das DFS als zuverlässiges Surrogatendpunkt für das OS in Studien, die adjuvante Therapien beim HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinom im Frühstadium untersuchen. „Die Verwendung des DFS als Surrogatparameter könnte Patientinnen einen früheren Zugang zu neueren Therapien ermöglichen“, schreiben Prof. Michael Untch, Leiter des Brustzentrums am Helios Klinikum Berlin-Buch, und seine Kollegen.

Das OS ist ein allgemein anerkanntes Maß für den klinischen Nutzen einer Therapie beim Mammakarzinom. Jedoch ist ein langer

Nachbeobachtungszeitraum erforderlich, damit ausreichend Ereignisse eintreten können. In Studien wird deshalb oft das DFS als Surrogat für das OS verwendet, da es eine kürzere Nachbeobachtung erfordert. Untch und sein Team untersuchten das DFS als Surrogat für OS unter adjuvanter Therapie beim HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinom im Frühstadium. Sie führten einen systematischen Literaturreview durch, in dem sie nach randomisiert-kontrollierten Studien suchten, in denen verschiedene systemische Therapien evaluiert wurden und sowohl Angaben zum DFS als auch zum OS gemacht wurden. Anschließend

analysierten sie die Korrelation zwischen DFS und OS. Die Basisfall-Korrelationsanalyse basierend auf insgesamt 14 randomisiert-kontrollierten Studien ergab einen ungewichteten Spearman-Koeffizienten von 0,81 zwischen OS und DFS (gewichtet: 0,81), wobei 84% der Variabilität im OS durch DFS-Unterschiede erklärt wurden (R² aus gewichteter Regression).

Der Surrogat-Schwelleneffekt (Burzykowski T, Buyse M. Pharm Stat 2006;5:173–186) betrug 0,82 für die HR von DFS/OS. Eine Analyse von 9 RCTs, die Chemotherapiestudien ausschloss, und eine Analyse auf Patientenebene unter

Verwendung von Daten der FACE-Studie waren mit der Basisfallanalyse konsistent. (nec) ▲

Autoren: Untch M et al.

Korrespondenz:

michael.untch@helios-gesundheit.de

Studie: Disease-free survival as a surrogate for overall survival in HR⁺/HER2⁻ early breast cancer: A correlation analysis

Quelle: Eur J Cancer 2024 Mar 1;202:113977.

Web: doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113977

EJC

Lebensqualität nach Brustkrebsbehandlung Von Krankenschwestern geleitete Nachsorge hat Vorteile

KOPENHAGEN (Biermann) – Nach der Brustkrebsbehandlung hatten Patientinnen eine bessere Lebensqualität, wenn sie statt der normalen Kontrolluntersuchungen beim Arzt an einem individuellen, von Krankenschwestern geleiteten Nachsorgeprogramm teilnahmen. „Die reguläre Nachsorge nach Brustkrebs mit Kontrollen beim Arzt reicht nicht aus, um Rezidive zu erkennen, ist nicht kosteneffektiv und erfüllt nicht die Bedürfnisse der Patientinnen“, schreiben Dr. Lena Saltbæk vom Dänischen Krebsinstitut in Kopenhagen, Dänemark, und ihre Kollegen.

In der MyHealth-Studie erprobten sie ein von Krankenschwestern geleitetes Nachsorgeprogramm,

welches 3–5 individuelle Selbstmanagement-Sitzungen, die regelmäßige Meldung von Symptomen und die Vermittlung von Gesundheitsdiensten umfasste. Als Kontrolle dienten regelmäßige Kontrolluntersuchungen beim Arzt. An der Phase-III-Studie nahmen Patientinnen teil, die kurz zuvor eine Behandlung für Brustkrebs im Stadium I–II abgeschlossen hatten. Sie wurden auf Interventions- oder Kontrollnach-sorge randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie war die brustkrebsbezogene Lebensqualität (QoL), gemessen 2 Jahre nach der Randomisierung. Als Instrument zur Ermittlung der QoL diente der Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast-Summen-Score des

Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast. Von 1101 geeigneten Patientinnen wurden 875 eingeladen und 503 randomisiert der Kontroll- (n=252) oder Interventionsgruppe (n=251) zugewiesen.

Nach 2 Jahren berichteten die Patientinnen in der Interventionsgruppe eine signifikant höhere QoL (Mittelwert 75,69; Standardabweichung [SD] 12,27) als die Patientinnen in der Kontrollgruppe (71,26; SD 14,08), mit einer mittleren Differenz von 5,05 (95 %-KI 3,30–6,79; p<0,001). Die Interventionsgruppe gab außerdem signifikant weniger Angst vor Rückfällen, Angststörungen und Depressionen an; sie hatten weniger Arztbesuche, aber mehr Kontakte zu Krankenschwestern.

Das diagnostische Bildgebungsmuster war unverändert. Die Auswirkungen auf alle Endpunkte blieben über eine 3-jährige Nachverfolgung stabil. (nec) ▲

Autoren: Saltbæk L et al.

Korrespondenz:

lsal@regionsjaelland.dk

Studie: Nurse-Led Individualized Follow-Up Versus Regular Physician-Led Visits After Early Breast Cancer (MyHealth): A Phase III Randomized, Controlled Trial

Quelle: J Clin Oncol 2024 Mar 18: JCO2301447.

Web: doi.org/10.1200/JCO.23.01447

Journal of Clinical Oncology
An American Society of Clinical Oncology Journal

Fortgeschrittener HR⁺/HER2⁻ Brustkrebs Ribociclib plus Letrozol wirkt auch im klinischen Alltag

ERLANGEN (Biermann) – Beim fortgeschrittenen HR⁺/HER2⁻ Brustkrebs werden mit Ribociclib plus Letrozol in einer breiten Patientenpopulation, die der klinischen Routine ähnelt, vergleichbare Ergebnisse erzielt wie in den Zulassungsstudien. Das berichtet eine Forschungsgruppe um Prof. Peter A. Fasching von der Frauenklinik am Universitätsklinikum Erlangen. In der MONALEESA-2-Studie führte die Zugabe von Ribociclib zu Letrozol zu einem signifikant längeren PFS bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem HR⁺/HER2⁻ Brustkrebs.

Die Studie RIBociclib for the treatment of advanCed breast CANcer (RIBECCA) untersuchte Ribociclib

plus Letrozol in einer Patientenpopulation, die die klinische Routine widerspiegelt. In der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-IIIb-Studie erhielten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HR⁺/HER2⁻ Brustkrebs, die nicht für eine kurative Therapie geeignet waren und einen ECOG-Status ≤ 2 aufwiesen, Ribociclib plus Letrozol (Kohorte A: postmenopausale Frauen und Männer in der Erstlinientherapie; Kohorte B: prä- und perimenopausale Frauen in der Erstlinientherapie [B1], Patienten mit vorbehandelter fortgeschrittener Erkrankung [B2]). Der primäre Endpunkt war die klinische Benefitrate (CBR) bis Woche 24. Bei 487 Patienten konnte die Wirksamkeit und bei

502 die Sicherheit bewertet werden. In Woche 24 betrug die CBR 60,8 % (95 %-KI, 56,3–65,1), die Gesamtansprechrate (ORR) lag bei 19,3 % (95 %-KI 15,9–23,1). Das mediane PFS betrug 21,8 Monate (95 %-KI 13,9–25,3) bei postmenopausalen Patienten in der Erstlinientherapie und 11,0 Monate (95 %-KI 8,2–16,4) bei prä- und perimenopausalen sowie vorbehandelten Patienten. Das mediane OS wurde nicht erreicht.

Ein höherer Ausgangs-ECOG-Status, ein höherer histologischer Grad und ein negativer Progesteronrezeptorstatus hatten einen ungünstigen Einfluss auf das PFS. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Neutropenie

(50,0 %), Übelkeit (42,0 %) und Müdigkeit (39,2 %). (nec) ▲

Autoren: Fasching PA et al.

Korrespondenz:

peter.fasching@uk-erlangen.de

Studie: Efficacy, safety, and prognosis prediction in patients treated with ribociclib in combination with letrozole: Final results of phase 3b RIBECCA study in hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer

Quelle: Eur J Cancer 2024 Feb:198: 113480.

Web: doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113480

EJC

Report

Mounjaro®: stark wirksam bei Adipositas

Adipositas ist eine chronische Erkrankung. Seit Kurzem stehen wirksame Medikamente zum Gewichtsmanagement bei Adipositas zur Verfügung. Mounjaro® (Tirzepatid)^{1,a} vereint die Potentiale der Inkretine GIP (Glukose-abhängiges insulinotropes Polypeptid) und GLP-1 (Glucagon-like-Peptide-1) in einem Molekül. Der Wirkstoff besitzt mit seiner signifikanten Gewichtsreduktion von durchschnittlich 22,5%^b und positiven kardiometabolischen Effekten eine hohe therapeutische Relevanz für das Gewichtsmanagement bei Adipositas und den Folgen.^{1,2} Das

innovative Arzneimittel ist als Mounjaro® KwikPen® erhältlich. Der Fertigpen enthält vier Dosen Tirzepatid für die einmal wöchentliche subkutane Injektion. Zudem bietet Mounjaro® mit drei empfohlenen Erhaltungsdosen (5 mg, 10 mg und 15 mg) die Möglichkeit, die Therapie flexibel an die Bedürfnisse von Patientinnen anzupassen. Mehr auf mounjaro.de.

^a Mounjaro® (Tirzepatid) ist angezeigt als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und erhöhter körperlicher Aktivität zum Gewichtsmanagement, einschließlich Gewichtsabnahme und Gewichts-



erhaltung, bei Erwachsenen mit einem Ausgangs-BMI von ≥ 30 kg/m² (Adipositas) oder ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m² (Übergewicht) bei Vorliegen mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe, Herz-Kreislauf-Erkrankung, Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes mellitus).¹

^b Prozentuale Gewichtsreduktion vom Ausgangsgewicht unter Mounjaro® 15 mg nach 72 Wochen. Unter Placebo

Gewichtsreduktion um 2,4% (-2,4 kg) in diesem Zeitraum. Bei kalorienreduzierter Ernährung und erhöhter körperlicher Aktivität.^{1,2}

1. Fachinformation Mounjaro®, aktueller Stand. www.fachinfo.de/pdf/023865
2. Jastreboff AM, et al. Engl J Med 2022; 387(3):205–216.

Mit freundlicher Unterstützung der
Lilly Deutschland GmbH

Lokal fortgeschrittenes Hochrisiko-Zervixkarzinom

Pembrolizumab plus Radiochemotherapie verbessert PFS

ROM (Biermann) – Pembrolizumab verbessert in Kombination mit einer Radiochemotherapie (RCT) signifikant das PFS bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem lokal fortgeschrittenen Hochrisiko-Zervixkarzinom. Das zeigt eine randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie.

In die Studie wurden Frauen im Alter ≥ 18 Jahre an 176 medizinischen Zentren in 30 Ländern eingeschlossen. Sie erhielten 5 Zyklen Pembrolizumab (200 mg) oder Placebo alle 3 Wochen plus RCT, gefolgt von 15 Zyklen Pembrolizumab (400 mg) oder Placebo alle 6 Wochen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Art der geplanten externen Strahlentherapie (intensitätsmodulierte Strahlentherapie oder volumetrisch modulierte Rotationsbestrahlung vs. nicht intensitätsmodulierte Strahlentherapie oder nicht volumetrisch

modulierte Rotationsbestrahlung), dem Stadium des Zervixkarzinoms beim Screening (FIGO-Stadium IB2–IIB knotenpositiv vs. Stadium III–IVA) und der geplanten Gesamtstrahlendosis (externe Strahlentherapie plus Brachytherapie; < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy äquivalente Dosis in 2-Gy-Fraktionen). Primäre Endpunkte waren das PFS gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Version 1.1) – durch den Prüfarzt oder durch histopathologische Bestätigung des Verdachts auf Krankheitsprogression – und das OS.

Die primäre Analyse wurde in der Intention-to-treat-Population durchgeführt, die alle randomisierten Teilnehmerinnen umfasste. Die Sicherheit wurde in der As-treated-Population bewertet, die alle randomisierten Patientinnen umfasste, die ≥ 1 Dosis des Studienmedika-

ments erhalten hatten. Zwischen 2020 und 2022 wurden 1060 Teilnehmerinnen randomisiert, 529 auf Pembrolizumab plus RCT und 531 auf Placebo plus RCT. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (09.01.2023) betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer in beiden Studienarmen 17,9 Monate (IQR 11,3–22,3). Das mediane PFS wurde in keiner der beiden Gruppe erreicht; die PFS-Raten nach 24 Monaten betragen 68% in der Pembrolizumab-RCT-Gruppe und 57% in der Placebo-RCT-Gruppe. Die HR für Krankheitsprogression oder Tod betrug 0,70 (95%-KI 0,55–0,89; $p=0,0020$) und erfüllte das im Studienprotokoll festgelegte Ziel. Das OS nach 24 Monaten lag bei 87% in der Pembrolizumab-RCT-Gruppe und 81% in der Placebo-RCT-Gruppe. Die HR für Tod betrug 0,73 (95%-KI 0,49–1,07). Diese Daten überschrit-

ten die Schwelle zur statistischen Signifikanz nicht. Die Rate an Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher betrug 75% in der Pembrolizumab-RCT-Gruppe und 69% in der Placebo-RCT-Gruppe. (nec) ▲

Autoren: Lorusso D et al.

Korrespondenz:

domenica.lorusso@policlinicogemelli.it

Studie: Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial
Quelle: Lancet 2024 Apr;403(10434): 1341–1350.

Web: doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00317-9

THE LANCET

Niedrigrisiko-Zervixkarzinom

Einfache Hysterektomie nicht schlechter als radikale Hysterektomie

QUÉBEC (Biermann) – Bei Patientinnen mit Niedrigrisiko-Zervixkarzinom ist eine einfache Hysterektomie hinsichtlich der 3-Jahres-Inzidenz von Beckenrezidiven der radikalen Hysterektomie nicht unterlegen und geht darüber hinaus mit einem geringeren Risiko für Harninkontinenz oder Harnverhalt einher. Das berichtet eine Forschungsgruppe vom Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec, Kanada, im „New England Journal of Medicine“.

„Retrospektive Daten legen nahe, dass es bei Patientinnen mit einem Niedrigrisiko-Zervixkarzinom im Frühstadium nur selten zu einer Infiltration des Parametriums kommt“, schreiben Dr. Marie Plante und ihre Kollegen. Das werfe die Frage nach der Notwendigkeit einer

radikalen Hysterektomie bei diesen Patientinnen auf. In einer multizentrischen, randomisierten Nicht-unterlegenheitsstudie verglichen sie die radikale Hysterektomie mit der einfachen Hysterektomie einschließlich Lymphknotenevaluation bei Patientinnen mit Niedrigrisiko-Zervixkarzinom, sprich Tumoren ≤ 2 cm mit begrenzter Stromainvasion.

Der primäre Endpunkt war das Wiederauftreten von Krebs im Bereich des Beckens nach 3 Jahren. Als nicht unterlegen galt die einfache Hysterektomie, wenn der Unterschied in der Rezidivrate nach 3 Jahren < 4 Prozentpunkte war. Von 700 Patientinnen, die randomisiert wurden (350 in jeder Gruppe), hatten die meisten Tumoren, die sich nach FIGO-Kriterien im Stadium IB1

befanden (91,7%), squamöse histologische Merkmale aufwiesen (61,7%) und vom Grad 1 oder 2 waren (59,3%).

Bei einer medianen Follow-up-Dauer von 4,5 Jahren betrug die Inzidenz von Beckenrezidiven nach 3 Jahren 2,17% in der Gruppe mit radikaler Hysterektomie und 2,52% in der Gruppe mit einfacher Hysterektomie – ein absoluter Unterschied von 0,35 Prozentpunkten (90%-KI -1,62 bis 2,32). Die Ergebnisse waren in einer Per-Protokoll-Analyse ähnlich.

Die Inzidenz von Harninkontinenz war in der Gruppe mit einfacher Hysterektomie niedriger als in der Gruppe mit radikaler Hysterektomie – in den 4 Wochen nach der Operation (2,4% vs. 5,5%; $p=0,048$)

und darüber hinaus (4,7% vs. 11,0%; $p=0,003$). Auch Harnverhalt trat in der Gruppe mit einfacher Hysterektomie in den 4 Wochen nach der Operation (0,6% vs. 11,0%; $p<0,001$) und darüber hinaus (0,6% vs. 9,9%; $p<0,001$) seltener auf. (nec) ▲

Autoren: Plante M et al.

Korrespondenz:

marie.plante@crhdq.ulaval.ca

Studie: Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer

Quelle: N Engl J Med 2024 Feb 29;390(9):819–829.

Web: doi.org/10.1056/NEJMoa2308900

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Schwangerschaftsassozierte Herzinsuffizienz

Scoringssystem identifiziert Frauen mit erhöhtem Risiko

SEOUL (Biermann) – Die schwangerschaftsassozierte Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ist mit ungünstigen Schwangerschaftsergebnissen verbunden. Das zeigt eine Studie von Forschenden des Incheon St. Mary's Hospital in Seoul, Südkorea.

Die Forschungsgruppe entwickelte basierend auf ihren Studienergebnissen außerdem ein Scoringssystem, welches ein Screening auf HFpEF mittels Echokardiographie ermöglicht. Die Querschnittsanalyse umfasst schwangerschaftsbedingte

Krankenhauseinweisungen von 34.392 Frauen. 258 (0,76%) hatten eine HFpEF.

In einer multivariaten Analyse war HFpEF signifikant mit höherem mütterlichen Alter (OR 1,04; 95%-KI 1,02–1,07), Mehrlingsschwangerschaft (OR 2,22; 95%-KI 1,53–3,23), rheumatischer Erkrankung (OR 2,56; 95%-KI 1,54–4,26), Schwangerschaftshypertonie (OR 6,02; 95%-KI 3,61–10,05), Präeklampsie (OR 24,66; 95%-KI 18,61–32,66), Eklampsie oder Präeklampsie mit vorbestehender Hypertonie (OR

32,74; 95%-KI 21,60–49,64) und Transfusion in der vorherigen Schwangerschaft (OR 3,89; 95%-KI 1,89–8,01) assoziiert. Ein Scoringssystem zur Vorhersage von HFpEF mit diesen Faktoren erreichte eine AUC von 0,78 bei einem Cut-off-Wert von 3.

Frauen mit HFpEF hatten darüber hinaus erhöhte ORs für eine Aufnahme auf der Intensivstation während des perinatalen Zeitraums (OR 5,98; 95%-KI 4,36–8,21) und für postpartale Blutungen (OR 5,98; 95%-KI 2,02–3,64). ▲

Autoren: Lee SU et al.

Korrespondenz: Hyun Sun Ko;

mongkoko@catholic.ac.kr

Studie: Risk factors for pregnancy-associated heart failure with preserved ejection fraction and adverse pregnancy outcomes: a cross-sectional study
Quelle: BMC Pregnancy Childbirth 2024 Mar;24(1):211.

Web: doi.org/10.1186/s12884-024-06402-5

BMC Pregnancy and Childbirth

Endometriumkarzinom mit und ohne Mismatch-Reparatur-Defizienz Immuntherapie und Chemotherapie in der Erstlinie kombinieren

MAILAND (Biermann) – Die Immuntherapie hat die Therapielandschaft des Endometriumkarzinoms stark verändert, dies gilt insbesondere bei Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (MMRd/MSI-H). Eine wachsende Anzahl von Studien spricht dafür, bereits in der Erstlinie Immuntherapie und Chemotherapie zu kombinieren.

Kürzlich wurden Ergebnisse aus den laufenden Phase-III-Studien RUBY, NRG-GY018, AtTend und DUO-E veröffentlicht. Prof. Giorgio Bogani von der Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano in Mailand, Italien, und seine Kollegen führten eine Meta-

analyse der Daten von 2320 Patientinnen aus diesen Studien durch. Sie bestätigt das Vorgehen mit Chemotherapie plus Immuntherapie und zeigt eine signifikante Verbesserung des PFS im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (HR 0,70; 95%-KI 0,62–0,79) in allen Patientinnen-Gruppen. Der PFS-Vorteil war bei MMRd/MSI-H-Tumoren ausgeprägter (n=563; HR 0,33; 95%-KI 0,23–0,43), aber – wenn auch weniger robust – auch in der MMRp/MSS-Gruppe vorhanden (n=1757; HR 0,74; 95%-KI 0,60–0,91). Die Metaanalyse deutet weiterhin darauf hin, dass Chemotherapie plus Immuntherapie im Vergleich zur alleinigen

Chemotherapie das OS bei allen Patientinnen verbessert (HR 0,75; 95%-KI 0,63–0,89). Allerdings ist die Reife der OS-Daten noch gering.

Bogani und seine Kollegen kommen zu dem Schluss, dass die Integration der Immuntherapie in die initiale Behandlung des fortgeschrittenen und des metastasierten Endometriumkarzinoms zu einer erheblichen Verbesserung der onkologischen Ergebnisse führe, insbesondere in der MMRd/MSI-H-Untergruppe. „Diese spezifische Subgruppe ist ein Forschungsschwerpunkt, wenn es um die Evaluation chemotherapiefreier Behandlungsregimes geht. Es laufen verschieden explo-

ratorische Analysen, deren Ziel es ist, nicht ansprechende Patientinnen zu identifizieren, die für die Aufnahme in klinische Studien infrage kommen.“ (nec) ▲

Autoren: Bogani G et al.
Korrespondenz: giorgiobogani@yahoo.it
Studie: Adding immunotherapy to first-line treatment of advanced and metastatic endometrial cancer
Quelle: Ann Oncol 2024 May;35(5):414–428.
Web: doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.006



BRCA1/2-Sequenzvariation

Prophylaktische Oophorektomie reduziert Gesamtmortalität signifikant

TORONTO (Biermann) – Bei Frauen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Sequenzvariation ist eine Oophorektomie mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität assoziiert. Das zeigt eine Kohortenstudie, über deren Ergebnisse kanadische Forschende in „JAMA Oncology“ berichten.

„Zur Prävention von Eierstockkrebs wird Frauen mit hohem Risiko, die eine pathogene Variante von *BRCA1* oder *BRCA2* tragen, eine prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie angeboten“, schreiben Dr. Joanne Kotsopoulos vom Women’s College Research Institute, University of Toronto, Toronto, Kanada, und ihre Kollegen. „Aber die Assoziation zwischen Oophorektomie und Gesamtmorta-

lität ist bislang nicht eindeutig definiert worden.“ In einer longitudinalen Kohortenstudie untersuchten sie noch nicht an Krebs erkrankte Frauen mit *BRCA1*- oder *BRCA2*-Sequenzvariationen. Informationen über beidseitige Oophorektomien (mit oder ohne Salpingektomie) wurden alle 2 Jahre mittels Fragebogen erhoben. Die Frauen wurden von einem Alter von 35–75 Jahre hinsichtlich neu auftretender Krebserkrankungen und Todesfälle nachverfolgt.

In der Kohorte von 4332 Frauen mit *BRCA1*- oder *BRCA2*-Sequenzvariationen entschieden sich 2932 (67,8%) für eine prophylaktische Oophorektomie, im Mittel im Alter von 45,4 Jahren (Spanne 23,0–77,0 Jahre). Nach einer mittleren Nachbe-

obachtungszeit von 9,0 Jahren hatten 851 Frauen Krebs entwickelt und 228 starben; 57 starben an Eierstock- oder Eileiterkrebs, 58 an Brustkrebs, 16 an einem Peritonealkarzinom und 97 an anderen Ursachen.

Die altersadjustierte HR für die Gesamtmortalität assoziiert mit der Oophorektomie betrug 0,32 (95%-KI 0,24–0,42; p<0,001). Für Frauen mit *BRCA1*-Sequenzvariation lag die altersadjustierte HR bei 0,28 (95%-KI 0,20–0,38; p<0,001) und für Frauen mit *BRCA2*-Sequenzvariation bei 0,43 (95%-KI 0,22–0,90; p=0,03). Für Frauen mit *BRCA1*-Sequenzvariationen betrug die geschätzte kumulative Gesamtmortalität bis zum Alter von 75 Jahren 25%, wenn sie im Alter von 35 Jahren eine Oophorektomie hatten

durchführen lassen. Ohne Oophorektomie stieg die geschätzte kumulative Gesamtmortalität auf 62%. Bei Frauen mit *BRCA2*-Sequenzvariationen lagen die entsprechenden Werte bei 14% mit und 28% ohne Oophorektomie. (nec) ▲

Autoren: Kotsopoulos J et al.
Korrespondenz: Steven A. Narod; steven.narod@wchospital.ca
Studie: Bilateral Oophorectomy and All-Cause Mortality in Women With *BRCA1* and *BRCA2* Sequence Variations
Quelle: JAMA Oncol 2024;10(4):484–492.
Web: doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.6937



Entscheidung über Geburtseinleitung

Berücksichtigung der CRP reduziert perinatale Mortalität nicht

BARCELONA (Biermann) – Eine geplante Geburt zu einem Zeitpunkt, der sowohl auf der Wachstumsbeurteilung im Ultraschall als auch der cerebroplazentaren Ratio (CPR) basiert, geht nicht mit einer Verringerung der perinatalen Mortalität einher, ist aber mit einer signifikant reduzierten schweren neonatalen Morbidität assoziiert, wie eine randomisierte Studie zeigt.

An der RATIO37-Studie nahmen in 6 Ländern 11.214 Frauen mit einer Niedrigrisikoschwangerschaft teil. Die Einschlusskriterien waren breit angelegt: Alter ≥18 Jahre, im 1. Trimester ultraschallbestätigte Einlingsschwangerschaft, lebender Fötus ohne angeborene Fehlbildungen bei der routinemäßigen Ultraschalluntersuchung im 2. Trimester,

keine negative medizinische oder geburtshilfliche Vorgeschichte und die Fähigkeit zur Einwilligung.

Die Frauen wurden im Verhältnis 1:1 einer verdeckten oder einer offenen Gruppe zugeteilt. In der offenen Gruppe kannten die behandelnden Ärzte den Wert der CPR. Lag er unter dem 5. Perzentil, wurde eine geplante Geburt nach 37 Wochen empfohlen. In der verdeckten Gruppe waren Schwangere und Ärzte gegenüber dem CPR-Wert verblindet. Alle Teilnehmerinnen unterzogen sich in der 36.–37. Schwangerschaftswoche einem Ultraschall mit Wachstumsbeurteilung und Dopplerevaluation. In beiden Gruppen wurde eine geplante Geburt empfohlen, wenn das geschätzte fetale Gewicht unter dem 10. Per-

zentil lag. Der primäre Endpunkt war die perinatale Mortalität von der 24. Schwangerschaftswoche bis zur Entlassung des Kindes. Er trat bei 13 (0,3%) von 4774 Schwangerschaften in der verdeckten Gruppe und 13 (0,3%) von 4718 Schwangerschaften in der offenen Gruppe auf (OR 1,45; 95%-KI 0,76–2,76; p=0,262). Zu schwerer neonataler Morbidität kam es bei 35 (0,73%) Neugeborenen in der verdeckten Gruppe und 18 (0,38%) in der offenen Gruppe (OR 0,58; 95%-KI 0,40–0,83; p=0,003).

Schwere neurologische Morbidität trat bei 13 (0,27%) Neugeborenen in der verdeckten Gruppe und 9 (0,19%) in der offenen Gruppe auf (OR 0,56; 95%-KI 0,25–1,24; p=0,153). Schwere nicht-neurologische Morbi-

dität war bei 23 (0,48%) Neugeborenen in der verdeckten Gruppe und 9 (0,19%) in der offenen Gruppe zu beobachten (OR 0,58; 95%-KI 0,39–0,87; p=0,009). (nec) ▲

Autoren: Rial-Crestelo M et al.
Korrespondenz:
Studie: Term planned delivery based on fetal growth assessment with or without the cerebroplacental ratio in low-risk pregnancies (RATIO37): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial
Quelle: Lancet 2024 Feb;403(10426):545–553.
Web: doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02228-6



Zweitlinientherapie beim metastasierten TNBC

Finale Analyse bestätigt Überlegenheit von Sacituzumab-Govitecan

BOSTON (Biermann) – Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Sacituzumab-Govitecan zeigte in der internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie ASCENT eine der Mono-Chemotherapie überlegene Wirksamkeit bei Patienten mit metastasiertem TNBC.

Die Patientinnen waren im Verhältnis 1:1 randomisiert worden und hatten Sacituzumab-Govitecan oder Chemotherapie bis zum Eintreten einer inakzeptablen Toxizität oder Progression erhalten. Die Forschenden um Dr. Aditya Bardia vom Massachusetts General Hospital Cancer Center in Boston, USA, berichten im „Journal of Clinical Oncology“ über die Ergebnisse der finalen Analyse:

Das gegen das Oberflächenprotein Trop-2 gerichtete Sacituzumab-Govitecan (n=267) verbesserte demnach das mediane PFS (4,8 vs. 1,7 Monate; HR 0,41; 95 %-KI 0,33–0,52) und das mediane OS (11,8 vs. 6,9 Monate; HR 0,51; 95 %-KI 0,42–0,63) gegenüber der Chemotherapie (n=262).

Trop2 wird von 80–90 % aller TNBC überexprimiert und geht mit einer ungünstigen Prognose, verstärktem Tumorwachstum und schlechterem Überleben einher. In einer nach Trop-2-Expression stratifizierten Post-hoc-Analyse (n=168) verbesserte das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat das PFS gegenüber Chemotherapie in jedem Trop-2-

Expressionsquartil. Es war außerdem ein Trend zu einem verbesserten OS über alle Quartile hinweg zu beobachten. Das Sicherheitsprofil von Sacituzumab-Govitecan habe sich als handhabbar erwiesen, schreiben Bardia und seine Koautoren, mit $\leq 5\%$ therapiebedingten Abbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen und keinen durch die Behandlung verursachten Todesfällen. Das Sicherheitsprofil war in allen Untergruppen konsistent.

Die Forschenden ziehen daraus den Schluss, dass diese Daten den klinischen Nutzen von Sacituzumab-Govitecan gegenüber der Chemotherapie bestätigen und das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat als eine wirksame Behandlungsoption

bei Patienten mit metastasiertem TNBC in der Zweitlinie oder später etablieren. (nec) ▲

Autoren: Bardia A et al.

Korrespondenz:

abardia@mednet.ucla.edu

Studie: Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression

Quelle: J Clin Oncol 2024 Feb 29.

Web: doi.org/10.1200/JCO.23.01409

Journal of Clinical Oncology
An American Society of Clinical Oncology Journal

Neoadjuvante Therapie mit Sacituzumab-Govitecan

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zeigt Wirksamkeit bei TNBC

BOSTON (Biermann) – In der ersten Studie mit einem neoadjuvant eingesetzten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bei lokalisiertem TNBC zeigte Sacituzumab-Govitecan als Einzelwirkstoff Wirksamkeit und die Machbarkeit einer durch das Ansprechen gesteuerten Eskalations- bzw. Deeskalationsstrategie.

Das gegen Trop-2 gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Sacituzumab-Govitecan ist für vorbehandelten metastasierten TNBC zugelassen. Laura M. Spring vom Massachusetts General Hospital Cancer Center in Boston, USA, und ihre Kollegen untersuchten es im neoadjuvanten Setting. Frauen mit frühem TNBC erhielten 4 Zyklen neoadjuvantes Sacituzumab-

Govitecan. Das Hauptziel der Studie bestand darin, die Rate des pathologischen kompletten Ansprechens (pCR) in der Brust und den Lymphknoten (ypT0/isN0) in Reaktion auf Sacituzumab-Govitecan zu bewerten. Es wurde ein durch das Ansprechen geleiteter Ansatz genutzt und nachfolgende Entscheidungen über die systemische Therapie erfolgten nach dem Ermessen des behandelnden Arztes.

Von den 50 eingeschlossenen Teilnehmerinnen absolvierten 49 (98 %) 4 Zyklen Sacituzumab-Govitecan. Sie waren median 48,5 Jahre alt. 13 befanden sich im klinisches Stadium I, 26 im klinisches Stadium II und 11 im klinisches Stadium III. Insgesamt betrug die pCR-

Rate mit Sacituzumab-Govitecan 30 % (n=15; 95 %-KI 18–45). Die ORR gemäß RECIST-Kriterien mit Sacituzumab-Govitecan betrug 64 % (n=32; 95 %-KI 77–98).

Ein höherer Ki-67-Wert und mehr tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) waren prädiktiv für das pCR (p=0,007 für Ki-67 und p=0,002 für TILs), während dies für die Ausgangs-Trop2-Expression nicht der Fall war (p=0,440). Häufige unerwünschte Ereignisse waren Übelkeit (82 %), Müdigkeit (76 %), Haarausfall (76 %), Neutropenie (44 %) und Hautausschlag (48 %). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,9 Monaten (95 %-KI 16,3–21,9 Monate) betrug das ereignisfreie Überleben (EFS) nach 2 Jahren

für alle Teilnehmerinnen 95 %. Unter den Frauen, die mit Sacituzumab-Govitecan pCR erreicht hatten (n=15), betrug das 2-Jahres-EFS 100 %. (nec) ▲

Autoren: Spring LM et al.

Korrespondenz: Aditya Bardia;

abardia@mednet.ucla.edu

Studie: Response-guided neoadjuvant sacituzumab govitecan for localized triple-negative breast cancer: results from the NeoSTAR trial

Quelle: Ann Oncol 2024 Mar;35(3):293–301.

Web: doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.018

ANNALS OF
ONCOLOGY

TNBC im Frühstadium

Pembrolizumab verbessert EFS auch ohne pCR

NEW HAVEN (Biermann) – Eine geplante exploratorische Analyse der KEYNOTE-522-Studie zeigt, dass die Zugabe von Pembrolizumab zur Chemotherapie nicht nur die Raten des pathologischen kompletten Ansprechens (pCR) erhöht, sondern auch bei den meisten Patientinnen, die pCR nicht erreichen, dass ereignisfreie Überleben (EFS) verbessert.

Studienleiter Prof. Lajos Pusztai vom Yale Cancer Center, Yale School of Medicine, New Haven, USA, und seine Kollegen ermittelten den Residual Cancer Burden (RCB) – das Ausmaß der residuellen Krankheit – bei den Studienteilnehmerinnen und verglichen dann das EFS innerhalb der RCB-Kategorien nach Behandlungsgruppe. In KEY-

NOTE-522 waren insgesamt 1174 Patientinnen mit TNBC im Stadium T1c/N1–2 oder T2–4/N0–2 im Verhältnis 2:1 randomisiert worden. Sie erhielten alle 3 Wochen entweder Pembrolizumab 200 mg oder ein Placebo, kombiniert mit 4 Zyklen Paclitaxel plus Carboplatin, gefolgt von 4 Zyklen Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid. Nach der Operation bekamen die Patientinnen 9 Zyklen Pembrolizumab oder Placebo (oder bis zum Rezidiv oder inakzeptabler Toxizität). Die primären Endpunkte waren pCR und EFS. RCB war ein vorab festgelegter exploratorischer Endpunkt.

Im Vergleich zu Placebo verschob Pembrolizumab über das gesamte Spektrum hinweg Patien-

tinnen in niedrigere RCB-Kategorien. In der Pembrolizumab-Gruppe waren mehr Patientinnen mit RCB-0 (pCR) und weniger Patientinnen mit RCB-1, RCB-2 und RCB-3. Die entsprechenden HRs für das EFS waren 0,70 (95 %-KI 0,38–1,31), 0,92 (95 %-KI 0,39–2,20), 0,52 (95 %-KI 0,32–0,82) und 1,24 (95 %-KI 0,69–2,23).

Die häufigsten ersten EFS-Ereignisse waren Fernrezidive, wobei in allen RCB-Kategorien in der Pembrolizumab-Gruppe weniger auftraten. Unter den Patientinnen mit RCB-0/1 waren mehr als die Hälfte (21/38 [55,3 %]) aller Ereignisse ZNS-Rezidive, wobei 13/22 (59,1 %) in der Pembrolizumab-Gruppe und 8/16 (50,0 %) in der Placebo-Gruppe auftraten.

„Diese Ergebnisse unterstützen neoadjuvantes Pembrolizumab plus Chemotherapie/adjuvantes Pembrolizumab als Standardbehandlung beim frühen TNBC“, so Pusztai und seine Kollegen. (nec) ▲

Autoren: Pusztai L et al.

Korrespondenz:

lajos.pusztai@yale.edu

Studie: Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522

Quelle: Ann Oncol 2024 May;35(5):429–436.

Web: doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.002

ANNALS OF
ONCOLOGY

Radiochemotherapie bei Gebärmutterhalskrebs

Persistierende HPV-ctDNA identifiziert hohes Rückfallrisiko

TORONTO (Biermann) – Lässt sich nach einer Radiochemotherapie (RCT) zur Behandlung von Gebärmutterhalskrebs noch zirkulierende DNA (ctDNA) HPV-positiver Tumore nachweisen, ist dies unabhängig mit einem schlechteren PFS assoziiert. Das zeigt eine Studie kanadischer Forscher. Sie berichten, dass eine Testung auf HPV-ctDNA bereits am Ende der RCT Patientinnen identifizieren könne, die ein hohes Rückfallrisiko hätten.

In einer Pilotstudie hatten Dr. Kathy Han vom Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Toronto, Kanada, und ihre Kollegen bereits mittels digitaler PCR gezeigt, dass nachweisbare

HPV-ctDNA am Ende der RCT mit einem schlechteren PFS assoziiert ist, aber auch, dass ein Ansatz mit Next-Generation-Sequencing (HPV-seq) möglicherweise die digitale PCR übertreffen könnte. In der vorliegenden Studie wollten sie HPV-ctDNA prospektiv als Werkzeug zur frühzeitigen Erkennung residueller Krankheit validieren.

Für die Validierungsstudie rekrutierten sie Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs im Stadium IB-IVA, die zwischen 2017 und 2022 eine RCT erhalten hatten. Die Teilnehmerinnen unterzogen sich zur Baseline, am Ende der RCT, 4–6 Wochen nach der RCT und 3 Monate nach der RCT einer Blutabnahme

zur Bestimmung der HPV-ctDNA-Spiegel. Die Plasma-DNA-Spiegel spezifischer HPV-Genotypen wurden sowohl mittels digitaler PCR als auch HPV-seq quantifiziert. Der primäre Endpunkt war das 2-Jahres-PFS.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,2 (Spanne 0,5–5,5) Jahren gab es 24 PFS-Ereignisse unter den 70 Patientinnen mit HPV-positivem Gebärmutterhalskrebs. Patienten mit mittels digitaler PCR nachweisbarer HPV-ctDNA am Ende der RCT, 4–6 Wochen nach der RCT und 3 Monate nach der RCT hatten ein signifikant schlechteres 2-Jahres-PFS im Vergleich zu den Frauen mit nicht nachweisba-

rer HPV-ctDNA (77 % vs. 51 %, $p=0,03$; 82 % vs. 15 %, $p<0,001$ und 82 % vs. 24 %, $p<0,001$). Im Mittel vergingen bis zum Rezidiv 5,9 Monate. (nec) ▲

Autoren: Han K et al.

Korrespondenz: Kathy.Han@rmp.uhn.ca

Studie: Clinical Validation of Human Papilloma Virus Circulating Tumor DNA for Early Detection of Residual Disease After Chemoradiation in Cervical Cancer

Quelle: J Clin Oncol 2024 Feb

1;42(4):431–440.

Web: doi.org/10.1200/JCO.23.00954

Journal of Clinical Oncology
An American Society of Clinical Oncology Journal

Forschung, Hochschule & Verbände

Sexuell übertragbare Infektionen

Trippler, Syphilis und Co. auch bei Älteren auf dem Vormarsch

Sexuell übertragbare Infektionen (STI) nehmen auch bei über 50-Jährigen zu. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und die Deutsche STI Gesellschaft (DSTIG) fordern angesichts steigender Inzidenzen bei Tripper, Syphilis und Co. ein Umdenken im Bereich der Sexualaufklärung, explizit auch für Ältere. „Sexualität im Alter ist in unserer Gesellschaft noch immer ein Tabuthema – mit dramatischen Konsequenzen, wenn man sich die Zahlen zu sexuell übertragbaren Infektionen ansieht“, betont Prof. Norbert Brockmeyer, Präsident der DSTIG.

Der von Experten seit Jahren beobachtete Anstieg bei STI wie beispielsweise Gonorrhoe (Tripper) und Syphilis betrifft nicht nur die Gruppe der jungen Erwachsenen, sondern auch die Altersgruppe der über 50-jährigen Männer und Frauen. Untersuchungen aus den USA zeigen, dass sich die Zahl der STI im letzten Jahrzehnt bei den 55- bis 64-Jährigen verdoppelt hat; in Großbritannien kam es bei über 45-Jährigen zu einer Verdopplung von Gonorrhoe und Syphilis in den Jahren von 2015–2019.

Auch in Deutschland verzeichnet das Robert Koch-Institut mit Blick auf die letzten 20 Jahre bei der Syphilis einen starken Anstieg. Die Neuinfektionen stiegen von 2021 auf 2022 um 23 % auf 8310 gemeldete Fälle. Betroffen sind v. a. Männer (94 %). Der Anteil der „Älteren“ steigt bei der Syphilis auch hierzulande. Wurden 2013 bei den über 60-Jährigen noch etwa 326 Fälle gemeldet, so waren es in derselben Gruppe 2023 dann 930 Fälle. „Verglichen mit den jüngeren Gruppen ist der Inzidenzanstieg von STI ins-

gesamt bei den über 50-Jährigen niedrig. Aber es gibt Gründe, diese Entwicklung genau zu verfolgen“, erklärt Brockmeyer.

Schätzungen, die auf europäischen Zahlen beruhen, gehen von einer *Neisseria gonorrhoe*-Inzidenz (NG) von 20 Fällen/100.000 Einwohnern aus. In Deutschland scheint es eine ähnliche Entwicklung zu geben, jedoch gibt es die Labor-Meldepflicht für den Tripper erst seit kurzem. Erfasst werden allerdings die Erreger mit verminderter Empfindlichkeit gegen bestimmte Antibiotika. „Hier zeichnet sich eine alarmierende Entwicklung ab“, betont Brockmeyer. In Deutschland wurden im Jahr 2022 etwa 700 NG-Infektionen mit verminderter Empfindlichkeit gegen Antibiotika gemeldet. Im Jahr zuvor waren es etwa 400 Fälle. „Die höchste Inzidenz liegt bei Männern und Frauen in der Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen. Es ist aber davon auszugehen, dass die nachlassende Wirksamkeit bestimmter Antibiotika bei allen Altersgruppen zunimmt“, vermutet Brockmeyer.

Wenn man auf die weltweite Entwicklung schaut, werden besorgniserregende Tendenzen sichtbar. Einem von den US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) veröffentlichten Bericht aus China folgend stiegen Resistenzen gegen das Erstlinienantibiotikum Ceftriaxon zur Behandlung der Gonorrhoe in den Jahren 2017–2022 um das Dreifache von 2,95 auf 8,1 % an.

„In Deutschland werden leitliniengerecht für die Erstlinientherapie Ceftriaxon und Azithromycin eingesetzt. Eine Resistenz auf Ceftria-

xon ist hierzulande noch selten“, berichtet Brockmeyer. Bei Azithromycin gibt es aber bereits eine deutliche Zunahme von 3,5 % (2018) auf 25 % (2022). „Wenn immer mehr Antibiotika unwirksam werden, wird die Therapie und Kontrolle der Gonorrhoe immer schwieriger“, so Brockmeyer. Unverzichtbar sind eine umfangreiche Surveillance, niedrighschwellige Testangebote und gute Labornetze.

Sexualverhalten älterer Menschen zu wenig untersucht

„Zum Sexualverhalten älterer Menschen gibt es kaum Untersuchungen, aber wir dürfen davon ausgehen, dass diese Altersgruppe sexuell viel aktiver ist, als gemeinhin vermutet wird“, betont Prof. Julia Welzel, Präsidentin der DDG. Die Berliner Altersstudie II (BASE-II) aus dem Jahr 2019 kam zu dem Schluss, dass zwar der Durchschnitt der älteren Erwachsenen weniger sexuell aktiv ist als junge Menschen. Aber fast 1/3 der 60- bis 80-Jährigen ist nach eigenen Angaben häufiger sexuell aktiv als der Durchschnitt der 20- und 30-Jährigen. „Unzweifelhaft ist eine sexuelle Aktivität bis ins hohe Alter etwas Begrüßenswertes“, betont Brockmeyer. Die Gründe für mehr (ungeschützte) sexuelle Aktivität im Alter liegen laut Brockmeyer daran, dass die Menschen sich sicher vor STI fühlen, bei Männern die Verfügbarkeit von potenzsteigernden Substanzen Sexualität erleichtert und bei postmenopausalen Frauen das Thema ungewollte Schwangerschaft keine Rolle mehr spielt. Bei allen dürfte zudem der Trend des Online-Datings als eine weitere Form des Schließens von Bekannt-

schaften eine Rolle spielen. „In unserer Klinik sehen wir diese Zunahme von STI bei Älteren ebenfalls. Hier ist einmal mehr eine umfassende Anamnese, die auch das Thema sexuelle Aktivität einschließt, wichtig, sonst kann die richtige Diagnose von Hautsymptomen unter Umständen länger dauern“, ergänzt Welzel.

„Aufklärungskampagnen zur sexuellen Gesundheit richten sich häufig an die junge Generation. Das ist grundsätzlich richtig. Es muss aber ein Umdenken stattfinden. Für STI ist man nie zu alt“, erläutert Welzel. Ärzte können dazu beitragen, indem sie mit ihren älteren Patienten über den Schutz vor STI sprechen, meint die DDG-Präsidentin. „Ein weiterer Grund, mehr in die Aufklärung über STI zu investieren, ist die demografische Entwicklung“, ergänzt Brockmeyer. Eine Berechnung des Statistischen Bundesamtes geht davon aus, dass die Zahl der über 67-Jährigen von heute 16 Mio. auf 20 Mio. im Jahr 2030 steigen wird.

„Wenn wir mehr Ältere haben, nimmt auch die Zahl der älteren, sexuell Aktiven zu. Dementsprechend werden die STI-Inzidenzen auch in dieser Gruppe zunehmen, für die dann vielleicht immer weniger wirksame Medikamente zur Verfügung stehen“, mahnt Brockmeyer. Sexuelle Aufklärung für Ältere zum Schutz vor Infektionen, Entwicklung neuer Antibiotika und ein bewusster Umgang mit Antibiotikaverschreibungen sind nötig, fordern die beiden Fachgesellschaften. ▲

Quelle: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2. Mai 2024

Deutscher Ärztetag

Strengere Regeln für Fortbildungs-Sponsoring beschlossen

Der 128. Deutsche Ärztetag in Mainz hat strengere Regeln für das Sponsoring ärztlicher Fortbildungsveranstaltungen beschlossen. Demnach müssen nicht nur die Inhalte frei von wirtschaftlichem Interesse sein, sondern es muss ausgeschlossen werden, dass Ärzte in ihrer unabhängigen Entscheidung beeinflusst werden.

In der überarbeiteten (Muster-) Fortbildungsordnung (MFBO) sollen nun bei den Anerkennungskriterien für ärztliche Fortbildungsveranstaltungen stärker die Gebote von Neutralität, Transparenz und Unabhängigkeit zum Tragen kommen. Es habe sich gezeigt, dass die bisherige Fassung der MFBO nicht mehr aus-

reicht, um dauerhaft die Neutralität und Transparenz von Fortbildungen im notwendigen Umfang sicherzustellen, begründete der Ärztetag die Initiative.

So greife die bisherige Formulierung, wonach die Fortbildungsinhalte frei von wirtschaftlichen Interessen sein müssen, v. a. in der Interpretation einiger erstinstanzlicher Verwaltungsgerichte zu kurz. Aus Sicht der Abgeordneten geht es nicht allein darum, dass die einzelnen Inhalte einer Fortbildungsveranstaltung frei von wirtschaftlichem Interesse sind. Vielmehr müsse aus Gründen des Patientenschutzes auch ausgeschlossen werden, dass Ärzte

im Rahmen der Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen auf andere Weise dahingehend beeinflusst werden, dass sie die Behandlung ihrer Patienten nicht mehr allein an medizinischen Kriterien ausrichten.

In der MFBO heißt es nun konkret: „Die Fortbildungsmaßnahme muss die Unabhängigkeit ärztlicher Entscheidungen wahren und diese darf nicht zugunsten wirtschaftlicher Interessen beeinflusst werden. Dies setzt insbesondere voraus, dass die Fortbildungsmaßnahme weder direkt noch indirekt darauf abzielt oder in Kauf nimmt, medizinische Entscheidungen der Teilnehmenden aufgrund wirtschaftlicher Interessen der

Anbietenden, Mitwirkenden oder Dritter zu beeinflussen.“

Die überarbeitete MFBO stellt zudem das Erfordernis auf, dass in solchen Fortbildungen die vorhandene Evidenz dargestellt wird. Dazu gehören insbesondere die Bewertung in Leitlinien, etwa der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, und die Nutzenbewertung durch unabhängige Institute wie das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. ▲

Quelle: Bundesärztekammer,
10. Mai 2024

Fortpflanzungsmedizin

Expertenkommission empfiehlt Legalisierung der Eizellspende

Die Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA) begrüßt die Empfehlungen zur Legalisierung der Eizellspende und zu einer möglichen eng begrenzten Liberalisierung der altruistischen Leihmutterchaft als wichtiges politisches Signal und drängt auf zügige gesetzgeberische Umsetzung.

In Deutschland ist die Fortpflanzungsmedizin nicht in einem einheitlichen Gesetz geregelt. Neben dem zentralen Embryonenschutzgesetz aus dem Jahr 1990 und dem Transplantationsgesetz sind für die Zulässigkeit von Fortpflanzungstechniken hierzulande weitere gesetzliche Bestimmungen und Richtlinien zu beachten. Eine Leihmutterchaft ist verboten. Im Gegensatz zu nahezu allen anderen europäischen Ländern ist in Deutschland auch die Eizell-

spende untersagt. „Nach jahrelangem gesetzgeberischen Stillstand sehen wir nun das erste politische Signal, das veraltete Embryonenschutzgesetz, das uns international ins Abseits stellt und unter anderem unnötige medizinische Risiken für Mutter und Kind sowie fehlende Rechtsicherheit im Falle einer Eizellspende im Ausland in Kauf nimmt, zu reformieren“, so DGA-Pressesprecher Dr. Jann-Frederik Cremers.

Im März 2023 hatte die Ampelregierung eine interdisziplinäre Expertenkommission zur reproduktiven Selbstbestimmung und Fortpflanzungsmedizin berufen. Sie hatte die Aufgabe, Möglichkeiten der Regulierungen für den Schwangerschaftsabbruch außerhalb des Strafgesetzbuches sowie Möglichkeiten zur Legalisierung der Eizell-

spende und der altruistischen Leihmutterchaft zu prüfen und hat Mitte April 2024 ihren Abschlussbericht vorgelegt.

Bezüglich der Eizellspende sind die Empfehlungen der Kommission eindeutig: Eine Legalisierung der Eizellspende ist zulässig, sofern sie auf einer gesetzlichen Grundlage beruht, die insbesondere den notwendigen Schutz der Spenderinnen und das Kindeswohl gewährleistet.

Weniger eindeutig äußert sich die Kommission zur altruistischen Leihmutterchaft: Aufgrund ethischer, praktischer und rechtlicher Überlegungen sollte die altruistische Leihmutterchaft verboten bleiben oder lediglich unter sehr engen Voraussetzungen (z.B. nahes verwandtschaftliches oder freundschaftliches Verhältnis zwischen Wunscheltern

und Leihmutter) ermöglicht werden. Auch die DGA sieht bezüglich der Liberalisierung der altruistischen Leihmutterchaft bedeutend höhere ethische Herausforderungen und medizinische Risiken als bei der Eizellspende, hält eine Zulassung in engen Grenzen aber für denkbar, wenn sie mit entsprechend tragfähigen Regelungen unterlegt sei.

„Nach dem Votum der Kommission sind die verantwortlichen Handlungsträger zum Wohl der Patientinnen und Patienten gefordert, die notwendige politische Debatte zeitnah zu führen und eine moderne Gesetzgebung für die Reproduktionsmedizin auf den Weg zu bringen“, appelliert Cremers. ▲

Quelle: DGA, 3. Mai 2024

Unfruchtbarkeit

Soziale Medien holen Kinderwunschbehandlung aus der Tabuzone

Frauen und Paare, die sich wegen Kinderlosigkeit behandeln lassen und nicht wissen, ob sich ihr Lebensraum erfüllen wird, finden emotionale Unterstützung von anderen Betroffenen oft in den sozialen Medien, wie Prof. Sarah Köcher von der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel erforscht hat.

„In solchen sensiblen Situationen informieren sich Betroffene gern online und tauschen sich dort aus. Denn in unserer Gesellschaft wird wenig über unerfüllten Kinderwunsch gesprochen – das ist immer noch ein Tabuthema“, erklärt die Professorin für Betriebswirtschaftslehre mit Schwerpunkt Digitales Marketing. Zusammen mit Forschenden aus Dortmund, Magdeburg und Witten/

Herdecke hat Köcher rund 70 YouTube-Videos von Vloggerinnen sowie mehr als 40.000 Kommentare der Nutzerinnen analysiert. Die Vloggerinnen erzählen ganz lebensnah etwa wie eine Kinderwunschbehandlung funktioniert, welche verschiedenen Möglichkeiten es gibt und wie es sich anfühlt, wenn man sich Hormone spritzt. Manche haben Follow-me-arounds gedreht, haben also die Nutzerinnen mit in die Behandlungsräume genommen, ihnen gezeigt, wie es dort aussieht, und in Interviews mit Ärztinnen und Ärzten medizinische Informationen eingesammelt.

„Diese Vlogs erfüllen wichtige Bedürfnisse der Nutzerinnen nach Information, emotionaler Unterstützung und Erfahrungsaustausch“, so

Köcher. „Das stärkt die Betroffenen, denn unerfüllter Kinderwunsch ist eine große emotionale Belastung. Zudem tragen solche Formate zur Enttabuisierung des Themas bei und sensibilisieren die Gesellschaft.“

Eine Vloggerin ermutigt etwa dazu, sich medizinische Hilfe zu suchen: „Und vor allem für Frauen, die sich nicht trauen, in eine Kinderwunschklinik zu gehen, weil ihre Eltern das so sagen, weil die Kultur ihnen das irgendwie beigebracht hat oder ganz allgemein – hört nicht auf sie. Was ist falsch daran, in eine Kinderwunschklinik zu gehen?“ Nach 12 Monaten erfolgloser Versuche, auf natürlichem Weg schwanger zu werden, spricht man von Unfruchtbarkeit. Dann sollten Paare in eine

Kinderwunschklinik gehen. Viele Paare warten allerdings oft Jahre, weil sie Angst haben, die Möglichkeiten nicht kennen und sich die Behandlung nicht vorstellen können – und verringern mit zunehmendem Alter ihre Chancen, Eltern zu werden. Köcher betont: „Soziale Medien können dabei unterstützen, dass Paare sich frühzeitig behandeln lassen. Es wird greifbarer, wenn Personen darüber berichten, die das selbst durchlebt haben.“ Sie empfiehlt daher Anbietern von Kinderwunschbehandlungen, auch mit Influencerinnen zusammenzuarbeiten. ▲

Quelle: Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, 30. Mai 2024

Schwangere brauchen mehr als nur Folat

Neuer Expertenconsens zur Mikronährstoffversorgung beim FOKO vorgestellt

Obwohl in den letzten Jahren die Evidenz für die Bedeutung verschiedener Mikronährstoffe gewachsen ist und klare Empfehlungen zur Folsupplementierung vor der Empfängnis und in den frühen Schwangerschaftsstadien existieren, besteht laut einer Mitteilung von P&G nach wie vor Uneinigkeit bezüglich anderer Mikronährstoffe,

Bei einem Fachsymposium anlässlich des diesjährigen Fortbildungskongresses (FOKO) des Berufsverbandes der Frauenärzte wurde eine von P&G unterstützte Konsensempfehlung von 35 Fachleuten aus Gynäkologie, Forschung, Ernährungswissenschaft, Endokrinologie und Pharmakologie vorgestellt, die diese Diskrepanz überbrücken soll. „Es besteht ein Konsens darüber, dass wichtige Mikronährstoffe wie Folat, Vitamin D, Eisen, Jod und

Docosahexaensäure (DHA) für die Schwangerschaft und zusätzlich Kalzium für die Stillzeit nicht allein durch die Ernährung aufgenommen werden können und daher eine Supplementierung sinnvoll ist“, so Prof. Bernd Kleine-Gunk, Frauenarzt aus Nürnberg. Die Ergebnisse des Delphi-Konsenses betonen insbesondere die Bedeutung der Folsupplementierung vor der Empfängnis und im 1. Trimester. Breiter Konsens herrschte auch über die fortgesetzte Relevanz von Folat im 2. Trimester.

Prof. Rima Obeid vom Universitätsklinikum des Saarlandes präsentierte einen Überblick über neuere Evidenz zur Bedeutung von Cholin. Gemäß einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse besteht eine Verbindung zwischen geringer mütterlicher Cholinaufnahme oder niedrigen Cholinspiegeln und einem

erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte unabhängig von der Folsatzufuhr. Sie verwies zudem auf eine kürzlich positive Bewertung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit, die betont, dass eine ausreichende Cholinzufuhr während der Schwangerschaft und Stillzeit zur normalen Leberfunktion des Fötus sowie ausschließlich gestillter Säuglinge beiträgt. „Während viele Frauen Folat supplementieren, erreichen nur 5–7 % der schwangeren Frauen in Deutschland eine ausreichende Cholinaufnahme“, betonte Obeid.

Prof. Stefan Pilz von der Medizinischen Universität Graz, Österreich, betonte die entscheidende Rolle von Vitamin D für die pränatale und postnatale Gesundheit: „Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft führt zu einem Vitamin-D-Mangel

beim Embryo sowie dem Neugeborenen.“ Auch die Delphi-Experten waren sich einig, dass die Vitamin-D-Versorgung von der Empfängnis bis zur Stillzeit eine wesentliche Rolle spielt, da eine Unterversorgung während mit ungünstigen Schwangerschaftsergebnissen assoziiert ist. Pilz: „Aufgrund rezenter Studiendaten empfehle ich persönlich in der Schwangerschaft eine Vitamin-D-Dosierung zwischen 800 und 2000 IU (20–50 µg) pro Tag.“ Der Delphi-Expertenconsens sieht darüber hinaus die Evidenz gegeben für eine Supplementierung mit Jod von der Empfängnis bis zum 3. Trimester, mit Eisen von der Empfängnis bis zur Stillzeit und mit DHA ab dem 2. Trimester bis zur Stillzeit.

Quelle: P&G Health, 15. März 2024

Auch in der gynäkologischen Praxis kann und sollte geimpft werden

Pertussis-Impfung als entscheidendes Element der Gesundheitsvorsorge bei Schwangeren

Schwangere sollten hinsichtlich der Standardimpfungen up to date sein. Neben dem Schutz vor Influenza und COVID-19 zählt dazu auch die Pertussis-Impfung, wie Dr. Michael Wojcinski, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe aus Steinhausen, bei einem Symposium von GSK im Rahmen des diesjährigen FOKO betonte.

Die Pertussis-Impfung wird allen werdenden Müttern zu Beginn des 3. Trimenons – bzw. bereits im 2. Trimenon bei einer sich abzeichnenden Frühgeburt – von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen und verringert bei Neugeborenen und jungen Säuglingen durch den „Nestschutz“ das Risiko einer Pertussis-Erkrankung samt schwerwiegendem Verlauf. Denn die Säuglinge können erst ab dem vollendeten 2. Lebensmonat mit der 6-Fachimpf-

fung gegen Keuchhusten geimpft werden und bauen in den folgenden Monaten nach und nach einen eigenen Impfschutz auf. Bis dahin besteht eine Schutzlücke, die durch die übertragenen mütterlichen Antikörper geschlossen wird. Mehr als 60% der Säuglinge unter 2 Monaten, die an Pertussis erkranken, müssen stationär aufgenommen werden.

Die Impfung in der Schwangerschaft kann mit einem Tdap- oder Tdap-IPV-Kombinations-Impfstoff erfolgen; empfohlen wird sie für jede Schwangerschaft und unabhängig von einer vorher verabreichten Pertussis-Impfung. Zusätzlich empfiehlt es sich, den Impfstatus des Umfelds des Säuglings in Bezug auf Pertussis zu prüfen – vom werdenden Vater bis zu den Geschwistern und Großeltern. Um bei der Geburt das Neugeborene zu schützen, sollte

die Auffrischimpfung bei Erwachsenen spätestens 4 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin verabreicht werden, sofern die letzte Impfung 10 oder mehr Jahre zurückliegt

Neben Keuchhusten thematisierte Wojcinski weitere empfohlene Standardimpfungen – und plädierte dafür, dass auch Gynäkologinnen und Gynäkologen verstärkt zur Impfaufklärung beitragen und präventiv tätig werden. „Eines ist noch nicht in allen Facharztpraxen angekommen: Seit Änderung der Schutzimpfungsrichtlinie im Jahr 2020 darf jeder Arzt mit Impfvereinbarung zulasten der GKV impfen – unabhängig von der Facharztzugehörigkeit“, erklärte der Experte. „Die einzige Voraussetzung ist, dass die KV eine Impfvereinbarung mit den regionalen Krankenkassenverbänden abgeschlossen haben. Damit können auch

Gynäkologen ihren Teil zur Gesundheitsvorsorge beitragen und die wichtigen Standardimpfungen durchführen.“ Dazu zählt Dr. Lutz Hoins, Bremen, zufolge auch der Schutz vor Herpes zoster. „Gerade bei postmenopausalen Patientinnen sollten die von der STIKO empfohlenen Standardimpfungen nicht vernachlässigt werden. In der gynäkologischen Praxis können sie zum Beispiel im Rahmen der Krebsvorsorge abgefragt werden. Auch oder gerade, wenn es um die Impfung gegen Herpes zoster geht, können wir Gynäkologen, die unsere Patientinnen meist über Jahre kennen und regelmäßig sehen, eine entscheidende Rolle bei der Impfberatung und -aufklärung spielen“, so Hoins.

Quelle: GSK, 20. März 2024

Tirzepatid in neuer Darreichungsform zugelassen

Signifikante Reduktion des Körpergewichts bei Typ-2-Diabetes und Adipositas

Das Pharmaunternehmen Lilly gibt bekannt, dass die Europäische Kommission den Mounjaro® KwikPen® mit dem Wirkstoff Tirzepatid für die Behandlung des Typ-2-Diabetes und der Adipositas zugelassen hat. Tirzepatid ist der erste und bislang einzige Vertreter der neuen Substanzklasse der GIP/GLP-1-Rezeptoragonisten.

Das Medikament ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes als Ergänzung zu Diät

und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist. Ein Indikation besteht außerdem als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und erhöhter körperlicher Aktivität zum Gewichtsmanagement bei Erwachsenen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² oder ≥ 27 kg/m² bei Vorliegen gewichtsbedingter Begleiterkrankungen.

In den Phase-III-Studien erzielte Tirzepatid bei Typ-2-Diabetes

bereits in der ersten Erhaltungsdosis von 5 mg signifikant überlegene Wirkeffekte auf Blutzucker und Körpergewicht gegenüber allen Vergleichssubstanzen. Insgesamt erreichte der GIP/GLP-1-Rezeptoragonist über alle Studien hinweg in der Dosis 15 mg eine mittlere HbA_{1c}-Reduktion von bis zu 2,5% und eine mittlere Körpergewichtsreduktion von bis zu 13% nach 40 Wochen.

Menschen mit Adipositas bzw. einem BMI ≥ 27 kg/m² und gewichtsbedingter Begleiterkrankung erziel-

ten unter Tirzepatid eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von bis zu 22,5%.

Der Mounjaro KwikPen enthält 4 Dosen Tirzepatid für die 1-mal wöchentliche subkutane Applikation und reicht damit bis zu 4 Wochen. Für alle der 6 Dosierstärken (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg) wird es einen eigenen Mounjaro KwikPen® mit eigener Farbkodierung geben.

Quelle: Lilly, 23. April 2024

Bei rezidivierenden bakteriellen Vaginosen lohnt eine Mikrobiomanalyse

Probiotika können beim Erhalt eines gesunden vaginalen Mikrobioms helfen

Eine Sequenzierungsanalyse des vaginalen Mikrobioms kann heute bereits zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden. Bei einem von Dr. Wolff veranstalteten Webinar erklärte der Facharzt für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie, PD Dr. Patrick Finzer, Düsseldorf, dass z. B. eine chronisch-rezidivierende bakterielle Vaginose (BV) eine Indikation für eine Mikrobiomanalyse sei.

Sie gibt Auskunft über die Vielfalt der Mikroorganismen (Alpha-Diversität) sowie deren Häufigkeitsverteilung (Abundance). Zwar hat jede Frau ein einzigartiges Mikrobiom, aber es lassen sich immer 5 Community State Types (CST) unterscheiden: Die von Laktobazillen dominierten CST I, II, und V gelten als gesund. Der auch als „poisoned apple“ bezeichnete CST III wird zwar ebenfalls von einem

Laktobazillus, *L. iners*, dominiert, aber diese Frauen befinden sich oft bereits im Übergang zu einer BV. Der „ungesunde“ CST IV schließlich ist durch eine geringe Abundance von Laktobazillen, aber eine hohe Abundance von obligaten und fakultativen Anaerobiern charakterisiert. Bei diesem Typ spricht man von einer Dysbiose, oft haben die Frauen bereits eine BV. „Üblicherweise haben diese Frauen auch Schwierigkeiten schwanger zu werden und sind anfällig für sexuell übertragbare Krankheiten“, so Finzer. „Etwa 10% der Frauen haben CST IV und etwa ein Viertel den Wackelkandidaten CST III.“

Dass das Mikrobiom relevant für BV ist, zeigen Transplantationsstudien: Die Übertragung eines gesunden, laktobazillusdominierten Mikrobioms (CST I) an Frauen mit rezidivierender BV führte in 4 von

5 Fällen zur kompletten Remission. Die S2-Leitlinie „Bakterielle Vaginose“ empfiehlt für die Therapie verschiedene antibiotische Optionen sowie lokale antiseptische Medikamente. Bei der chronisch-rezidivierenden BV werden zusätzlich vaginale Probiotika empfohlen.

„Zentral bei der Therapie ist der Erhalt der Laktobazillen, das heißt wir dürfen keine Antibiotika einsetzen, die Laktobazillen töten“, betonte Finzer. Je nach Konstellation stünden als Alternativen zum Beispiel bei Streptokokken (Enterokokken) Ampicillin, Amoxicillin oder Clavulansäure zur Verfügung, bei grampositiven Kokken und atypischen Erregern Levofloxacin, auch Doxycyclin und Azithromycin seien laktobazillenschonende Optionen. Die antibiotische Therapie sollte Finzer zufolge am besten in Verbindung mit Probiotika erfolgen, um „die Laktobazillen nicht aus dem Auge zu verlieren“. Diese sind aber nicht erst bei der manifesten BV sinnvoll. „Wenn man mit *L. iners* ein transitorisches Mikrobiom hat, kann man Probiotika schon prophylaktisch geben, dies aber nicht über Tage, sondern eher Monate, betonte Finzer.

Seit Mai 2024 müssen vaginale Präparate mit lebensfähigen Laktobazillen – bisher Medizinprodukte – als Arzneimittel zugelassen sein. Ein Präparat, welches die Umstellung auf den Arzneimittelstatus bereits erfolgreich durchlaufen hat, ist Vagisan ProbioFlora Milchsäure-Bakterien. (nec)

Quelle: Webinar „Veränderungen des vaginalen Mikrobioms im klinischen Kontext – Bedeutung für Diagnose und Therapie“, 10. April 2024; Veranstalter: Dr. Wolff

Data Navigator für Palbociclib erleichtert patientenzentrierte Versorgung

Palumina ermöglicht rasches Auffinden von Studiendaten nach ausgewählten Patientenmerkmalen

Mit über 70.000 Neuerkrankungen im Jahr ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Genau wie jeder Tumor eigene Merkmale aufweise, habe auch jede Patientin und jeder Patient individuelle Eigenschaften und Bedürfnisse, was personalisierte Behandlungskonzepte erforderlich mache, heißt es in einer Pressemitteilung von Pfizer.

Palbociclib biete neben umfangreichen klinischen Daten auch die derzeit umfangreichste Real-World-Evidenz unter den CDK4/6-Inhibitoren beim Einsatz zur Therapie von

lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinomen. Dadurch lägen auch umfangreiche Ergebnisse zu Patienten vor, die in klinischen Studien teilweise unterrepräsentiert seien, wie Ältere oder Betroffene mit Komorbiditäten.

Um bei der umfangreichen Datengrundlage zu Palbociclib schnell und einfach die Studienergebnisse zu finden, die für die individuellen Patientenanforderungen relevant sind, hat Pfizer die interaktive Plattform Palumina ins Leben gerufen. Derzeit bildet die Plattform Daten von ca. 1800 Patientinnen und Patienten aus klinischen Studien und

von ca. 13.000 Patientinnen und Patienten aus Real-World-Studien ab. Der Data Navigator wird regelmäßig um weitere Daten ergänzt.

Das Auffinden der passenden Daten erfolgt bei Palumina durch die Selektion ausgewählter Patientenmerkmale wie beispielsweise Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen oder das krankheitsfreie Intervall. Hinzu kommt die Auswahl verschiedener Studienendpunkte wie das OS, das PFS, die Lebensqualität oder die Sicherheit und Verträglichkeit. So finden Behandler mit nur wenigen Schritten zielgenaue Ergebnisse. „PALUMINA bietet Ärztinnen und

Ärzten einen schnellen und klaren Überblick über die gesamte Evidenz zu Palbociclib aus klinischen und Versorgungsstudien. Die einfache Daten-Filterfunktion ermöglicht es, bei der Versorgung noch stärker auf individuelle Bedürfnisse und Eigenschaften der Patientinnen und Patienten zu fokussieren“, erklärt Miguel Cubas Cordova, Medical Affairs Scientist Field Oncology bei Pfizer in Deutschland, der an der inhaltlichen Entwicklung von Palumina beteiligt ist.

Quelle: Pfizer, 4. April 2024

HPV-Impfabdeckung noch lange nicht ausreichend

Impfung kann vor Zervix-, Vaginal- und Analkarzinomen sowie Genitalwarzen schützen

Seit mehr als 17 Jahren ist die Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) in Deutschland zugelassen. Wie es um die Impfquote bestellt ist und was es aktuell zu beachten gilt, wurde bei einer von MSD Sharp & Dohme veranstalteten Meet the Expert-Session beim Fortbildungskongress (FOKO) des Berufsverbandes der Frauenärzte (BVF) in Düsseldorf erläutert.

Zwar empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) zur Reduktion der Krankheitslast durch HPV-assoziierte Tumore eine generelle Impfung gegen HPV für alle Kinder und Jugendlichen im Alter von 9–14 Jahren, weltweit sieht es mit der Impfabdeckung in WHO-Mitglieds-

staaten aber eher schlecht aus. Das erklärte Prof. Monika Hampl, Köln, anhand einer Untersuchung von 2021, wonach lediglich 15% der Mädchen und 4% der Jungen vollständig geimpft waren.

Die in Deutschland zugelassene Impfung (Gardasil® 9) ist zur aktiven Immunisierung gegen folgende HPV-Erkrankungen indiziert: Vorstufen maligner Läsionen und Karzinome, die Zervix, Vagina und Anus betreffen und durch die Impfstoff-HPV-Typen verursacht werden. Darüber hinaus kann ein Schutz gegen Genitalwarzen (Condylomata acuminata) aufgrund spezifischer HPV-Typen erzielt werden. Durch 2 bzw. 3 Impfdosen werde eine lang-

andauernde Immunprotektion erreicht, so Hampl. Für eine Auffrischungsimpfung gebe es keine Indikation. Zudem seien bislang keine Durchbruchinfektionen beschrieben worden.

Bezüglich der Impfung von Risikogruppen empfahl Hampl die Immunisierung u. a. für Männer, die Sexualverkehr mit Männern haben (MSM). Und auch nach Konisation komme die Impfung infrage. Hier werde in der Dysplasiesprechstunde grundsätzlich empfohlen, bei jungen Frauen mit Zustand nach Konisation mit hohem Wiederansteckungsrisiko bei wechselnden Partnern dringend eine sekundäre HPV-Impfung durchzuführen.

Frauen mit einem geringen Wiederansteckungsrisiko würden weniger profitieren. Auch bei multiplen Condylom-Rezidiven sollte die Impfung in Betracht gezogen werden. Abschließend gab Hampl einen Ausblick zu aktuellen Entwicklungen, wie den Überlegungen der WHO zum „1-Dosis-Impfschema“ sowie zu laufenden Impfstudien bei Oropharynxkarzinomen. (Anne Göttenauer)

Quelle: Meet the Expert „Humane Papillomviren – Aktuelles und Wichtiges“, BVF Fortbildungskongress (FOKO) 2024, 14. März 2024; Veranstalter: MSD Sharp & Dohme

Frühzeitigere Erkennung von Gebärmutterhalskrebsvorstufen

Dual-Stain-Test in US-Leitlinie zum Management auffälliger Ergebnisse beim Screening aufgenommen

Das Pharmaunternehmen Roche weist darauf hin, dass die American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) und andere Mitglieder des Enduring Guidelines for Cervical Cancer Screening and Management Committee neue Leitlinien zum Management von auffälligen Ergebnissen im Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs veröffentlicht haben. Die Aktualisierung erkennt die Dual-Stain-Biomarker p16 und Ki-67 als wichtige Technologie an. Die Ergebnisse mit Doppelfärbung helfen Klinikern bei der Einstufung, ob bei Patientinnen mit HPV-Infektionen Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs vorliegen oder sich entwickeln können.

CINtec® PLUS Cytology von Roche ist der einzige von der US-Arzneimittelbehörde FDA zugelassene Dual-Stain-Test für die weitere

diagnostische Abklärung von HPV-positiven Gebärmutterhalskrebs-Screening-Ergebnissen.

In den Leitlinien wird darauf hingewiesen, dass die Dual-Stain-Biomarker-Testung im Vergleich zur Pap-Zytologie weniger Kolposkopien erfordert und zervikale intraepitheliale Neoplasien des Schweregrads 3 (CIN 3) oder höher früher entdeckt. Bei frühzeitiger Erkennung liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen mit invasivem Gebärmutterhalskrebs bei 92%. In der für die FDA-Zulassung durchgeführten klinischen IMPACT-Studie wurde bei 7 von 10 Frauen mit HPV-positivem und gleichzeitig unauffälligem Pap-Zytologie-Befund eine Gebärmutterhalskrebsvorstufe durch CINtec PLUS Cytology früher erkannt.

Der Roche-Test weist das gleichzeitige Vorliegen der Biomarker p16

und Ki-67 in derselben Zelle nach. „Der Dual-Stain-Test ist als Option für die Triage von HPV-positiven Frauen beim HPV-Primärscreening und bei Co-Testung (HPV Test und Pap-Zytologie) aufgenommen“, so Prof. Dietmar Schmidt, MVZ für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik, Trier. „Diese Entscheidung ist richtungsweisend für Deutschland. Mit fortschrittlichen Technologien wie Dual-Stain, besserem Zugang und mehr diagnostischer Sicherheit können wir durch frühere Erkennung von Gebärmutterhalskrebsvorstufen die Krebsentstehung verhindern, Leben retten und die Erkrankung schließlich eliminieren.“

„Die Daten von großen klinischen Studien belegen, dass der Einsatz eines Dual-Stain-Tests zur Risikostratifizierung und Triage von Patientinnen der Pap-Zytologie

überlegen ist, was ihn zu einem wertvollen Instrument in der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs macht“, so Dr. Rüdiger Ridder, Global Head Clinical Development, Oncology Pathology Lab der Roche Diagnostics Solutions.

„Die CINtec PLUS Cytology Dual Stain-Triage bietet eine hervorragende Unterscheidung zwischen HPV-positiven Personen, die direkt eine weitere diagnostische Abklärung durch eine Kolposkopie benötigen, und solchen, die weiter beobachtet und nach einem Jahr erneut getestet werden können. Diese schnellere diagnostische Abklärung durch den Dual-Stain-Test nimmt Frauen somit unnötige Unsicherheit, die oftmals mit den bisherigen Verfahren verbunden ist.“

Quelle: Roche, 30. April 2024

Das „vergessene Kollektiv“ ist HR⁺ und ohne Familienanamnese

Die Testung auf BRCA1/2-Mutationen kann für Patientinnen mehr Therapieoptionen eröffnen

Die BRCA1/2-Testung in Deutschland schwächelt vor allem bei Patientinnen mit HR⁺ Mammakarzinom ohne Familienanamnese und erzielt statt einer 100%igen Testrate bislang nur eine unter 30%. Prof. Michael Patrick Lux, Paderborn, bezeichnete diese Patientinnen bei einer gemeinsamen Veranstaltung von AstraZeneca und MSD als „das vergessene Kollektiv“ und plädierte für mehr Awareness. Denn bei positiver Testung ist eine gut manageable 1-jährige Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (Lynparza®) 2x300 mg möglich.

Diese kann den Ergebnissen der OlympiA-Studie zufolge bei jeder 10. Patientin mit BRCA1/2-Mutation einen Rückfall vermeiden und

verbessert die 4-Jahres-OS-Rate deutlich: „Dieses Ergebnis finde ich viel relevanter, jeder 30. Patientin konnte Olaparib zusätzlich das Leben retten.“ Lux formuliert deshalb als messerscharfe Botschaft an seine Kolleginnen und Kollegen, dass derjenige, der nicht testet, die Patientin tötet bzw. sie ihrer Überlebenschance beraubt.

In Bezug auf Nebenwirkungen von Olaparib berichtete Lux über die ersten 4 Wochen von Übelkeit, die mit Antiemese gut einstellbar sei, sowie eventuell auch eine Anämie, die mit Blutkonserven in den Griff zu bekommen sei. „Hier kommt kein Diabetes oder eine Pneumonitis wie bei anderen zielgerichteten Therapien dazu, das ist gut zu managen“,

meinte er. Eine genetische BRCA1/2-Testung kann jeder approbierte Arzt initiieren. Klar ist, dass die Patientin, die mit 25 Jahren einen Brustkrebs hat und deren Mutter und Schwester daran erkrankt war, reflexartig getestet wird. Wen aber soll man nun noch testen: 1. TNBC bei Patientinnen < 60 Jahre, 2. Patientinnen mit Ovarialkarzinom vor dem 80. Geburtstag, 3. HR⁺ und HER2⁻ Mammakarzinome ohne Familienanamnese, 4. ältere Patientinnen, bei denen man die Chemotherapie vermeiden möchte – besteht die Mutation, profitieren sie besonders gut von Olaparib und 5. in der metastasierten Situation, hier kann man Olaparib anbieten. In Israel werden die höchsten BRCA1/2-

Testraten erreicht: HR⁺ und HER2⁻ werden dort zu 99%, TNBC zu 100% getestet, die USA testet HR⁺ und HER2⁻ zu 68% und TNBC zu 93%, die EU HR⁺ und HER2⁻ nur zu 37% und TNBC zu 78%. Außerdem werden 75% der HR⁺ Patientinnen, die 65 Jahre und älter sind, in der EU ebenfalls nicht getestet. „Das ist wirklich schlecht, wir sind hier einfach zu schlecht“, schloss Lux. (Dr. Nana Mosler)

Quelle: Virtueller eClassroom „Die therapeutische Relevanz der BRCA1/2-Keimbahnstestung beim frühen HER2-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko“, 30. April 2024; Veranstalter: AstraZeneca und MSD

Neue S2k-Leitlinie ergänzt erstmalig 3-Tages-Therapie als Therapieoption

Bakterielle Vaginosen können mit Clindamycin-Vaginalzäpfchen behandelt werden

Die bakterielle Vaginose ist die weltweit häufigste urogenitale Störung bei Frauen im sexuell aktiven Alter – trotzdem bleibt sie in der Praxis häufig unentdeckt. Denn es gibt viele Patientinnen, die asymptomatische Verläufe haben oder bei denen die Symptome nicht immer klar zuzuordnen sind. Daher versuchen viele Patientinnen auch erst über Selbstmedikation Beschwerden zu lindern, bevor sie einen Arzt oder eine Ärztin aufsuchen. Jedoch können bei fehlender oder falscher Therapie chronisch rezidivierende Verläufe und somit ein hoher Leidens-

druck für die Patientinnen entstehen. Darauf weist das Unternehmen Aristo in einer Mitteilung hin.

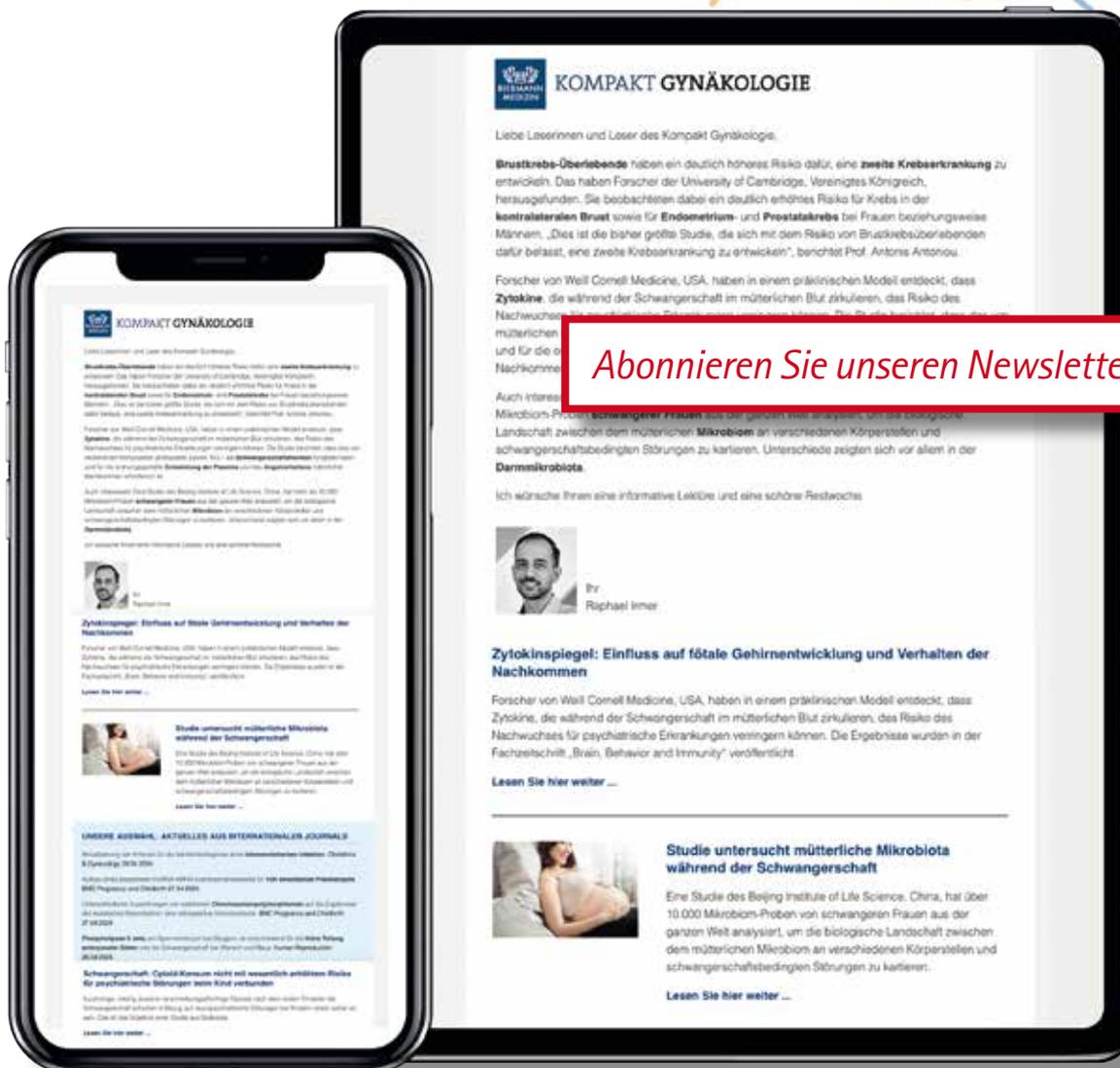
Wichtig ist, nicht nur die richtige Diagnostik, sondern die damit verbundene Therapieempfehlung, die jetzt nach 10 Jahren in der neuen S2k-Leitlinie Bakterielle Vaginose überarbeitet wurde. Besonders hervorzuheben ist hierbei die noch relativ junge Therapieform der Vaginalzäpfchen mit Clindamycin wie Clindamycin Aristo® 100 mg Vaginalzäpfchen, die ab sofort eine leitliniengerechte Therapieform darstellt und besonders während der

Schwangerschaft besser geeignet ist. Vor allem in der Schwangerschaft – bis zu 20% der Schwangeren sind in Deutschland betroffen – oder nach der Geburt kann eine bakterielle Vaginose häufig mit ernsthaften Komplikationen verbunden sein. Betroffene Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko für gynäkologische Komplikationen und Komplikationen während der Schwangerschaft. Zur Reduktion der Beschwerden und von Schwangerschafts- und Wochenbettkomplikationen ist laut neuer Leitlinie die primäre Empfehlung einer Anwendung von (vagina-

lem) Clindamycin. Die Therapie mit Clindamycin in der Schwangerschaft ist als sicher zu bewerten und es wurden nach der Gabe Heilungsraten von 85% berichtet – während die Therapie mit Metronidazol über eine hohe Versagerquote verfügt. Weitere Vorteile gegenüber Metronidazol sind eine geringere Resistenzrate und die anti-inflammatorische, Zytokin-hemmende Wirkung sowie ein breites, antibiotisches Spektrum von Clindamycin.

Quelle: Aristo, März 2024

Gut informiert durch die Woche mit dem Newsletter Kompakt Gynäkologie



Wir liefern Ihnen wertvolle Informationen und einen schnellen Überblick über die TOP-Themen der Woche. Registrieren Sie sich ganz einfach über den QR-Code für den **Newsletter Kompakt Gynäkologie** und erhalten Sie ein informatives, wöchentliches Update über

- Neueste Forschungsergebnisse
- Aktuelle Nachrichten zur Gesundheits- und Berufspolitik
- Neues aus der Klinik- und Praxis-Landschaft
- Links zu ausgewählten Studien
- Termine zu Veranstaltungen sowie nationalen und internationalen Kongressen