

EUROPÄISCHE ZENTREN FÜR EXZELLENZ: PERSPEKTIVEN ZU HER2-NIEDRIGEM BRUSTKREBS

<https://www.medscape.org/firstresponse/her2-low-breast-cancer-german>

Abschnitt 1

Fabrice André, MD, PhD: Hallo, ich heiße Fabrice André und bin Professor für medizinische Onkologie am Institut Gustave Roussy. Willkommen bei diesem Programm mit dem Titel „Europäische Zentren der Exzellenz: Perspektiven zu HER2-niedrigem Brustkrebs“.

In diesem Programm werden die Definition des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2), die neuesten Empfehlungen für HER2-Tests und die jüngsten klinischen Studiendaten für die Behandlung von metastasiertem HER2-niedrigem Brustkrebs erörtert. Auch das Management von unerwünschten Ereignissen bei Patientinnen mit HER2-niedrigem Brustkrebs wird im Hinblick auf neue Therapien vorgestellt.

Zunächst möchte ich über die Erforschung von HER2-niedrigem Brustkrebs als einem neuen oder zumindest als eines Krankheitsbilds sprechen, das derzeit im Mittelpunkt der Debatte steht.

Wir bewegen uns jetzt auf ein zukünftiges Paradigma zu, bei dem es zwar immer noch eine HER2-Überexpression gibt, aber es gibt jetzt eine Hormonrezeptor-positive niedrige HER2-Expression. Es gibt rezeptornegative Patientinnen mit niedriger HER2-Expression. Und es gibt Hormonrezeptor-positive oder Hormonrezeptor-negative HER2-Null. Etwa 50 % der Brustkrebspatientinnen haben einen Tumor mit niedriger HER2-Expression.

Wenn man sich auf das Krankheitsstadium 4 konzentriert, wäre das der Schwerpunkt der weiteren Diskussion, und dies ist eine Krankheit, an der die meisten Patientinnen letztendlich sterben werden.

Für diese Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs befinden sich jetzt mehrere Wirkstoffklassen in der Entwicklung. Es gibt Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, die einen mit einer Payload verbundenen Antikörper enthalten und Krebszellen selektiv abtöten. Es stehen Immuntherapie-Kombinationen zur Verfügung. Für Patientinnen, die einen Hormonrezeptor aufweisen, gibt es die neue Generation der endokrinen Therapie. Für Patientinnen, die eine BRCA1/2- oder PALB2-Mutation aufweisen, gibt es die Poly(ADP-ribose)-Polymerase-(PARP-)Inhibitoren. Außerdem gibt es zielgerichtete Therapien, die auf die Phosphoinositid-3-Kinase (PI3-Kinase), die Proteinkinase B (AKT) und das Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)

abzielen. Auch gibt es die CDK-4/6-Inhibitoren. Dies sind also die neuen Therapien für Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs.

Aber um wirklich in die Diskussion über HER2-niedrig in Europa einzusteigen, muss man zunächst verstehen, was HER2-niedrig wirklich bedeutet. Im nächsten Kapitel werden wir uns mit diesem Thema befassen.

Abschnitt 2

Dr. André: Hallo, ich heiße Fabrice André, und ich danke Ihnen, dass Sie auch bei diesem Kapitel über „HER2-niedrig verstehen, Diskussion mit einer Pathologin“ dabei sind. Zu Gast ist Nicola Fusco, Leiterin der Abteilung für Pathologie am Europäischen Institut für Onkologie und Professorin für Pathologie an der Universität Mailand, Italien. Herzlich willkommen, Dr. Fusco.

Nicola Fusco, MD: Vielen Dank, Fabrice.

Dr. André: Nicola, der Begriff „HER2-niedrig“ wird immer häufiger verwendet, aber was versteht man eigentlich darunter?

Dr. Fusco: Ich danke Ihnen für Ihre Frage, Fabrice. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und das College of American Pathologists (CAP) definieren HER2-Positivität als einen immunhistochemischen Score von 3+ oder 2+ mit Genamplifikation, bestätigt durch einen In-situ-Hybridisierungstest. Fälle, die diese Kriterien nicht erfüllen, gelten derzeit als HER2-negativ. Allerdings weisen etwa 60 % der Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebsfälle und 40 % der triple-negativen Brustkrebsfälle eine HER2-Expression auf, die als Score 1+ oder 2+ ohne Genamplifikation eingestuft wird. Bei diesen Fällen handelt es sich um den HER2-niedrigen Brustkrebs, von dem wir sprechen.

Dr. André: Und in Ihrer Praxis, in Ihrem Pathologielabor, haben Sie das über die Jahre beobachten können, bevor das Thema in den Vordergrund rückte?

Dr. Fusco: Mit dem Aufkommen der HER2-Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (AWK) ist die Unterscheidung zwischen Brustkrebs mit HER2-Score 0 und mit Score 1+ klinisch relevant geworden, was die tägliche Praxis der PathologInnen bei Biomarker-Tests erheblich beeinflusst hat. Jeder Brustpathologe weiß jedoch sehr gut, dass HER2-Brustkrebs in der klinischen Praxis recht häufig vorkommt. Was sich jetzt ändert, ist die klinische Begründung für diesen Test, und PathologInnen müssen sich dieser neuen Möglichkeiten für Brustkrebspatientinnen bewusst sein.

Dr. André: Verwenden PathologInnen die Terminologie HER2-niedrig? Worauf beziehen sich die Testrichtlinien eigentlich?

Dr. Fusco: Das ist eine gute Frage, Fabrice. Es ist zwar verfrüht, die Terminologie über eine niedrigere immunhistochemische HER2-Expression, den HER2-niedrigen Brustkrebs, zu ändern, aber die PathologInnen müssen sich der entscheidenden Rolle dieser Analyse bewusst

sein. Und gemäß den letzten ASCO-CAP-Leitlinien wird die HER2-Untersuchung für Formalin-fixierte, in Paraffin eingebettete Gewebeproben empfohlen, die aus primären invasiven Mammakarzinomen und/oder rezidivierenden metastatischen Tumoren gewonnen wurden.

Bei der Bestimmung des HER2-Status wird die Proteinexpression auf der Tumorzellmembran durch immunhistochemische Verfahren oder die Anzahl der HER2-Genkopien durch In-situ-Hybridisierungstechniken bestimmt. Die immunhistochemischen Ergebnisse sollten auf der Grundlage eines Punktesystems angegeben werden, wobei Score 0 für keine Färbung oder unvollständige, schwache, kaum wahrnehmbare Membranfärbung bei weniger als 10 % der Tumorzellen gilt, während Score 1+ für unvollständige und schwache, kaum wahrnehmbare Membranfärbung bei mehr als 10 % der Tumorzellen verwendet wird. Score 2+ umfasst die Fälle mit schwacher, mäßiger und vollständiger Membranfärbung bei mehr als 10 % der Tumorzellen oder vollständiger und intensiver Membranfärbung bei weniger als 10 % der Tumorzellen.

Der Score 3+ steht für eine vollständige, intensive Membranfärbung bei mehr als 10 % der Tumorzellen. Wir sprechen heute also darüber, dass die Ergebnisse der immunhistochemischen HER2-Scores 1+ oder 0 immer noch als HER2-negativ interpretiert werden. Und in diesen Fällen ist HER2 nach den ASCO-CAP-Score-Kriterien nicht überexprimiert. Wichtig ist auch, dass der semiquantitative immunhistochemische Score immer angegeben werden muss, damit sichergestellt werden kann, dass die Patientinnen, die die Zulassungskriterien für neue Therapien wie Antikörper-Wirkstoff-Konjugate erfüllen, identifiziert werden können.

Dr André: Vielen Dank, Nicola. Und welche Leitlinien werden hier in Europa verwendet? Sie sagen, wir stützen uns hier weitgehend auf die ASCO-CAP-Leitlinien. Wie kompatibel sind diese Leitlinien mit den Praktiken in Europa?

Dr. Fusco: Das ist eine sehr entscheidende Frage, eine sehr wichtige Frage, denn in Europa sind die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) und der Europäischen Gesellschaft der PathologInnen weithin anerkannt und werden von OnkologInnen und PathologInnen auf dem gesamten Kontinent befolgt. Was Ihre Frage nach der Übereinstimmung der ASCO-CAP-Leitlinien mit den Praktiken in Europa betrifft, so ist es wichtig festzustellen, dass es im Allgemeinen ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen diesen Leitlinien und den ESMO-Leitlinien gibt. Auch wenn es aufgrund regionaler Unterschiede im Gesundheitssystem und bei den verfügbaren Ressourcen einige Abweichungen geben kann, sind die zugrunde liegenden Prinzipien und Empfehlungen für HER2-Tests praktisch identisch.

Dr. André: Vielen Dank, Nicola. Welche Testmethoden werden verwendet, um HER2 nachzuweisen? Und hier stellt sich die Frage, ob man nur die Immunhistochemie (IHC) verwendet, oder ob man in Zukunft neue Technologien auf der Grundlage von RNA, digitalen Pathologien und allgemein neuen Technologien für die Diagnose sieht?

Dr. Fusco: Das ist eine sehr wichtige Frage für alle, die in dieser Ära der großartigen Fortschritte im Bereich der künstlichen Intelligenz und des maschinellen Lernens in der

Pathologie tätig sind. Die wachsende Bandbreite der HER2-Expressionspartner hat die HER2-Tests komplexer gemacht. Und jetzt müssen PathologInnen immer niedrigere Werte der HER2-Expression identifizieren, die früher als klinisch irrelevant galten. Um Ihre Frage zu beantworten: Es ist von entscheidender Bedeutung, Assays zu entwickeln, die eine qualitativere Messung der Immunhistochemie bieten, um diese Proben zu untersuchen und potenzielle unterschiedliche Vorteile oder Reaktionen auf der Grundlage der quantifizierbaren Messung des HER2-Proteins zu identifizieren.

In dieser Hinsicht bin ich der Meinung, dass künstliche Intelligenz ein erhebliches Potenzial für die Revolutionierung der HER2-Tests birgt.

Dr. André: Was sind Ihrer Meinung nach die Herausforderungen bei der Integration der Diagnose von HER2-niedrigem Brustkrebs in die tägliche Praxis?

Dr. Fusco: Das ist eine sehr wichtige Frage für die klinische Praxis. Die Bestimmung einer niedrigen HER2-Expression ist keine triviale Aufgabe in der Pathologie, da sie von zahlreichen methodischen und analytischen Variablen abhängt. Diese Variablen können die Empfindlichkeit, die Reproduzierbarkeit und auch die Vorhersagbarkeit der Tests beeinträchtigen, insbesondere bei der Unterscheidung zwischen HER2-niedrigem Score 1+ und HER2-Null, die auch die Kategorie HER2-ultraniedrig umfassen. Die Gewebeprobe, die alle Laborverfahren, Färbepattformen und Assays durchläuft, stellt also eine Variable dar, die zusammen mit der biologischen Heterogenität der HER2-Expression und/oder -Purifikation berücksichtigt werden sollte, was eine echte Herausforderung für die klinische Praxis darstellt. Und auch hier sind Aufklärung und der aufkommende Biomarker HER2-niedrig sowie die Qualitätssicherung im Labor erforderlich. Und Sie, Fabrice, was sehen Sie als Herausforderung bei der Integration der Diagnose von HER2-niedrigem Brustkrebs in die tägliche Praxis in der medizinischen Onkologie?

Dr. André: Vielen Dank, Nicola. Ich sehe keine große Herausforderung, denn der Test ist bereits festgelegt. Das ist die Immunhistochemie. Dieser wird in den Kliniken verwendet. Was wir jetzt erwarten, ist die DESTINY-06-Studie, die Ergebnisse liefern wird, ob man Trastuzumab-Deruxtecan nur bei HER2-Niedrig- und HER2-Überexpression geben sollte oder ob man das Medikament auch bei HER2-ultraniedrig geben kann.

Nicola, ich danke Ihnen sehr für diese großartige Diskussion. Es war äußerst interessant für einen Onkologen, etwas über die Pathologie zu erfahren.

Dr. Fusco: Es war mir ein Vergnügen. Vielen Dank, Fabrice.

Abschnitt 3

Dr. André: In diesem nächsten Kapitel geht es um neue Therapien gegen HER2-niedrigen Brustkrebs und die entsprechenden Daten. Bei mir ist Nadia Harbeck, Leiterin des Brustzentrums in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Professorin an der LMU in München. Hallo, Nadia. Danke, dass Sie hier sind.

Dr. med. Nadia Harbeck: Vielen Dank für die Einladung, Fabrice, zu diesem Programm. Ich denke, wir haben in diesem Kapitel eine Menge zu besprechen. In der Tat gibt es im Moment verschiedene laufende Studien zu HER2-niedrig. Sieht man sich die Zusammenfassung dieser Studien an, gibt es eine Menge interessanter Wirkstoffe, aber ich denke, die ausgereiftesten Daten liegen für Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) in diesem Setting vor. Daher sollten wir uns zu Beginn auf die DESTINY-Breast04-Studie konzentrieren, die die erste HER2-niedrig-Studie war, die Daten vorgelegt hat. Würden Sie uns das Design und die Wirksamkeitsdaten erläutern?

Dr. André: Ja, ich danke Ihnen, Nadia. DESTINY-Breast04 ist also die erste randomisierte Phase-III-Studie zu Trastuzumab-Deruxtecan bei HER2-niedrigem metastasiertem Brustkrebs. Zur Erinnerung: Trastuzumab-Deruxtecan ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei dem der Antikörper gegen HER2 gerichtet ist und die Payload ein Topoisomerase-1-Inhibitor ist. In die Studie wurden Patientinnen mit niedriger HER2-Konzentration aufgenommen, definiert als ICH 1+ oder ICH 2+/ISH- (In-situ-Hybridisierung), metastasierter Brustkrebs, der mit 1 oder 2 vorherigen Chemotherapien behandelt wurde. In der Studie wurde die Behandlung nach Wahl des Arztes mit T-DXd in der üblichen Dosierung verglichen, und der primäre Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Studie umfasste eine große Mehrheit mit HR+, aber auch eine kleine Teilgruppe von Hormonrezeptor-negativen Patientinnen.

Wie lauten die Ergebnisse? Bei den Patientinnen mit Trastuzumab-Deruxtecan wurde das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur Behandlung nach Wahl des Arztes verlängert. Bei der Analyse, die sich auf Hormonrezeptor-positiven metastasierten Brustkrebs konzentrierte, lag die Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben bei 0,51. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,64. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Studie ließ die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die Verwendung von Trastuzumab-Deruxtecan bei Patientinnen mit HER2-niedrigem metastasiertem Brustkrebs zu. Und jetzt wurde dies in die ESMO-Leitlinien aufgenommen, wie Sie in diesem aktualisierten Algorithmus der ESMO-Leitlinien sehen können.

Dr. Harbeck: Ja, ich denke, die derzeitigen Leitlinien sind ein großartiges Instrument, sodass man tatsächlich Dinge außerhalb einer großen Veröffentlichung ändern kann, wenn diese neuen Daten verfügbar werden. Fabrice, wie sehen die Daten bei den Hormonrezeptor-negativen, HER2-niedrigen Patientinnen aus?

Dr. André: In der Tat war die Gruppe der Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung ein explorativer Endpunkt. Sechzig Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen, aber die Ergebnisse stimmen mit der Gesamtpopulation der Patientinnen und der Gruppe der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung überein, mit einer Hazard Ratio für das PFS von 0,46. Beim OS lag die Hazard Ratio bei 0,48 und das mediane OS in dieser Gruppe von Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs betrug 8 Monate in der Kontrollgruppe und 18 Monate in der T-DXd-Gruppe.

Lassen Sie uns für eine Minute den Fokus wechseln, Nadia. Ich möchte Sie fragen, wie die Sicherheitsdaten über Trastuzumab-Deruxtecan bei Patientinnen mit niedriger HER2-Konzentration aussehen. Gibt es irgendwelche Bedenken?

Dr. Harbeck: Ja, ich denke, das ist ein wichtiger Punkt, weil wir alle so begeistert von der Wirksamkeit sind. Aber ich denke, man muss sich darüber im Klaren sein, dass es sich immer noch um eine Chemotherapie handelt. Die Daten zu den Nebenwirkungen besagen, dass es sich um eine intelligente Art der Chemotherapie handelt, die im Hinblick auf das Überleben offenbar wirksamer ist als die Standard-Chemotherapie. Aber dennoch sind die auftretenden Nebenwirkungen chemotherapiebedingt.

Bei der Betrachtung der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse gibt es meiner Meinung nach etwas weniger unerwünschte Ereignisse höheren Grades. Ich denke, dass die reine Statistik nicht das ganze Bild erfasst, da die Patientinnen unter T-DXd offensichtlich eine lange Zeit therapiert werden. Anhand einiger moderner Methoden kann man dies beurteilen und in Bezug auf die Therapiedauer adjustieren, also Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen, gastrointestinale (GI) Toxizität, hämatologische Toxizität. Und dann tritt natürlich auch die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) auf, die in allen T-DXd-Studien auftritt. Sie verläuft meist mild. Die ILD-Raten liegen bei etwa 10 % bis 15 %, aber es gibt auch einige Fälle, die höhergradig sein können. Und leider wurden in einigen der Studien auch einige Todesfälle aufgrund von ILD beobachtet. Ich denke also, dass man darauf achten muss, dass man Patientinnen richtig aufklärt, dass sie sich zu jeder Tageszeit melden sollten, wenn sie pulmonale Symptome aufweisen.

Fabrice, lassen Sie mich auf die ESMO-Leitlinien zurückkommen, da Sie sie zu Beginn so schön erläutert haben. Auf der ersten Folie, die Sie für den Östrogenrezeptor-(ER-)positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs gezeigt haben, ist T-DXd für HER2-niedrig aufgeführt, aber auch Sacituzumab. Wenn Sie gestatten, würde ich gerne die Daten zusammenfassen, die uns veranlasst haben, Sacituzumab für die HER2-Null-Fälle aufzunehmen.

Sacituzumab ist ein gegen TROP2 gerichteter Antikörper. Die Studie, die zu den Leitlinien im Bereich der Hormonrezeptor-positiven Erkrankung führte, was herkömmlich als HER2-negativ bezeichnet wird, was natürlich sowohl HER2-Null als auch HER2-niedrig einschließt, war die TROPiCS-02-Studie, von der gerade ein Update auf dem ASCO 2023 vorgestellt wurde. In die Studie wurden Patientinnen eins-zu-eins zu Sacituzumab-Govitecan im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes mit mindestens 2, aber nicht mehr als 4 Chemotherapielinien randomisiert. Bezüglich der aktualisierten Daten gab es einen großen Vorteil beim progressionsfreien Überleben, das mit 1,5 Monaten Unterschied im medianen PFS-Hazard-Ratio von 0,65 numerisch nicht so lang war. Aber es führte zu einem Vorteil beim Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 0,79 und einem signifikanten P-Wert von 0,013. Betrachtet man die Kurven, sieht man, dass es einen Schwanz der Kurve gibt, und die Sacituzumab-Patientinnen schneiden hier immer besser ab, mit einem signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben. Auch bezüglich der IHC hinsichtlich HER2 konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit in diesen beiden Teilgruppen festgestellt werden. Und wenn man sich das Nebenwirkungsprofil anschaut, dann handelt es sich auch hier um ein Chemotherapeutikum, das ein anderes Schema hat, nämlich Tag 1, Tag 8. Und es hat auch hämatologische Toxizität und gastrointestinale Toxizität.

Ich denke also, dass die Daten für Sacituzumab gut aussehen, und wir haben es in die Studie aufgenommen, weil Sacituzumab aufgrund der TROPiCS-Daten dort seinen Platz hat. Es wurde bereits von der Food and Drug Administration (FDA) in dieser Indikation zugelassen. So Fabrice, bevor wir zum Ende kommen, betrachten wir die Daten zu HER2-Null bzw. HER2-ultraniedrige Fälle. Wie sieht die Situation hier aus?

Dr. André: Ich danke Ihnen, Nadia, für Ihre Frage. Dies ist eine sehr wichtige Frage. In die klinische Studie wurde eine Kohorte von Patientinnen mit HER2-Null anhand von IHC eingeschlossen. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 4 Monate und war damit deutlich niedriger als bei der Gruppe der Patientinnen mit HER2-niedrig. Und die Ansprechrate lag bei 29 %. Richtig? Wir können also sagen, dass eine kleine Anzahl von Patientinnen objektiv anspricht und das PFS kurz ist. Man kann also sagen, dass es bei einigen Patientinnen funktioniert, aber ich bin mir nicht sicher, ob es einen klinisch bedeutsamen Nutzen bringt. Dies wird derzeit in einigen prospektiven Studien untersucht. Aber Sie selbst, Nadia, sagen Sie uns, ob Sie jetzt den HER2-Status der Patientinnen überprüfen, d. h., ob Sie bei Patientinnen, die zuvor HER2-negativ waren, eine neue Biopsie durchführen? Überprüfen Sie generell den Behandlungspfad für diese Patientinnen?

Dr. Harbeck: Ja, auf jeden Fall. Seit wir die Daten auf der ASCO im letzten Jahr gesehen haben, schauen wir uns sogenannte HER2-negative Patientinnen an und versuchen, sie etwas genauer zu klassifizieren, ob sie nun HER2-niedrig oder HER2-Null sind. Und natürlich machen wir immer eine Biopsie, wenn die Patientin sich mit der ersten Metastase vorstellt. Aber wenn die Patientin einen HER2-niedrigen Befund in ihrem Tumorgewebe hat, unabhängig davon, wann das festgestellt wurde, geben wir ihr in der Regel T-DXd gemäß der zugelassenen Indikation, einfach weil wir nicht wissen, wie niedrig HER2 sein kann, wie Sie uns gerade so schön gezeigt haben. Ist das in Frankreich auch so, oder haben Sie andere Erfahrungen gemacht?

Dr. André: Ja, das machen wir auch so. Nur ein kleiner Tipp an die KollegInnen. Ich selbst versuche zum Beispiel, Patientinnen mit niedrigem HER2-Gehalt nicht erneut zu biopsieren, weil man sonst das Risiko eingeht, dass aus der Patientin mit HER2-niedrig HER2-Null wird. Manche Patientinnen bitten um eine neue Biopsie nach 2 oder 3 Therapielinien. Ich versuche wirklich, eine neue Biopsie zu vermeiden, wenn die Patientin HER2-niedrig ist. Aber wenn die Patientin HER2-Null ist, versuche ich vielleicht eine neue Biopsie zu machen.

Dr. Harbeck: Ja, dem stimme ich zu. Fabrice, ich glaube, wir sind am Ende unseres Programms angelangt. Was denken Sie über die Zukunft? Sie können gut voraussehen, was sich am Horizont abzeichnet. Wie werden Patientinnen mit HER2-niedrig in Zukunft behandelt? Glauben Sie, dass sich T-DXd als Standard für die Erstbehandlung abzeichnet? Was ist mit Sacituzumab?

Dr. André: Ich danke Ihnen, Nadia. Bevor wir uns dem hypothetischen neuen Standard zuwenden, denke ich, dass die Studie DESTINY-Breast06 sehr wichtig ist, weil sie Chemotherapie-naive Patientinnen und sowohl HER2-niedrige als auch HER2-ultraniedrige metastasierte Brustkrebspatientinnen einschließt. Mit dieser Studie wird man also herausfinden,

ob die HER2-Expression eine Rolle spielt, und man wird wissen, ob man das Ausmaß des Nutzens verstärken kann, wenn man in die Erstlinie wechselt.

Sobald dies festgestellt ist, kann man zum nächsten Schritt übergehen. Meiner Meinung nach besteht der nächste Schritt darin, auf der Grundlage der Biologie des Krebses festzulegen, welches Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK) die Patientin erhalten sollte. Bei einigen Patientinnen wird T-DXd mehr Wirkung zeigen, bei anderen Patientinnen wirkt vielleicht Sacituzumab-Govitecan besser und bei wieder anderen Patritumab-Deruxtecan usw. Ich denke, der Trend geht in Richtung Personalisierung von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs.

Ich denke, Nadia, es ist an der Zeit, diese sehr interessante Diskussion über ein Thema zu beenden, das natürlich für uns beide von großem Interesse ist.

Dr. Harbeck: Ja. Danke, Fabrice, für die Einladung. Es ist mir immer ein Vergnügen.

Abschnitt 4

Dr. André: Hallo, in diesem nächsten Kapitel geht es um den Umgang mit unerwünschten Ereignissen bei neuen Therapien für metastasierten HER2-niedrigen Brustkrebs. Im Gespräch werde ich mit einer onkologischen Krankenschwester sein, meiner geschätzten Kollegin Jacqueline Deneuve. Sie ist Forschungsschwester in der Onkologie am Institut Gustave Roussy in Villejuif, Frankreich. Herzlich willkommen, Jacqueline. Jacqueline, Sie haben im Rahmen von klinischen Studienprogrammen mit Patientinnen gearbeitet, die als HER2-niedrig eingestuft werden. Wie haben Sie diese Patientinnen in der Praxis auf unerwünschte Ereignisse überwacht?

Jacqueline Deneuve, RN (aus dem Französischen ins Englische übersetzt): Im Allgemeinen treffe ich diese Patientinnen außerhalb der Sprechstunde mit dem Arzt, damit sie für die Informationen, die ich ihnen über die Nebenwirkungen gebe, empfänglicher sind. Ich begleite die Patientin auch während ihrer gesamten Behandlung und bespreche mit ihr alle Nebenwirkungen.

So gibt es zum Beispiel mehrere Nebenwirkungen, die bei diesen beiden Behandlungen, T-DXd und Sacituzumab-Govitecan auftreten, die aber recht unterschiedlich sind. Bei T-DXd stellen wir zum Beispiel Übelkeit und Fatigue fest, die vor allem im ersten Zyklus sehr schwerwiegend sein können, und später werden sie akzeptabler. Das ist anders als bei Sacituzumab-Govitecan, bei dem die Übelkeit akzeptabler ist, aber über die gesamte Behandlungsdauer anhält.

Auf der anderen Seite ist die Alopezie unter Sacituzumab-Govitecan weniger stark ausgeprägt, d. h., die Patientin verliert bis zu 50 % der aktuellen Haarmasse, die aber bis zum zehnten Zyklus wieder nachwächst. Bei T-DXd hingegen tritt der Haarausfall bereits ab dem zweiten Zyklus auf, wächst aber nicht wieder nach.

Dr. André: Vielen Dank, Jacqueline. Im vorigen Kapitel haben wir gesehen, dass die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit den neueren Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, die bei HER2-niedrigen Erkrankungen eingesetzt werden, denen unter

Chemotherapie ähnlich sind. Welche unerwünschte Wirkung ist am häufigsten aufgetreten? Und wie behandeln Sie diese?

Jacqueline Deneuve: Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die ich am meisten hervorheben würde, gehören Übelkeit, insbesondere bei T-DXd, und auch Fatigue. Das sind Gründe, aus denen Patientinnen, wenn sie nicht gewarnt werden, dazu neigen, die Behandlung abbrechen zu wollen.

Man muss also wirklich deutlich machen, dass diese Nebenwirkung sehr stark sein wird. Man muss die Intensität im Laufe der Zeit erklären, aber dass sie beim fünften oder sechsten Zyklus vollständig verschwinden wird. Und man muss wirklich darauf bestehen, dass die Patientin die verschriebenen Antiemetika einnimmt und dass sie sich mit Antiemetika selbst behandeln kann, damit sie sie nicht von sich aus die Behandlung absetzen wird.

Ich denke, dass es sehr wichtig ist, darauf zu bestehen, weil diese Patientinnen im Allgemeinen zu mir sagen: „Wenn ich nicht informiert worden wäre, hätte ich die Behandlung nicht fortsetzen wollen.“ Aber nachdem sie informiert wurden, sagen sie: „Okay, es ist schwierig, aber ich werde weitermachen.“

Andererseits ist die Übelkeit bei Sacituzumab-Govitecan erträglich, aber es müssen trotzdem starke Antiemetika eingesetzt werden. Ich denke, dass man auf diesen Punkt wirklich bestehen muss, damit die Patientin diese Behandlung fortsetzen kann.

Dr. André: Und was die anderen Nebenwirkungen angeht, wie zum Beispiel die Neutropenie, wie haben Sie diese behandelt?

Jacqueline Deneuve: Was die Neutropenie betrifft, so muss man bei Sacituzumab-Govitecan sehr wachsam sein und von Anfang an eine systematische Prophylaxe mit Wachstumsfaktoren [OJ1 und OJ8] einleiten. Informieren Sie die Patientin auch über febrile Neutropenie, da dieses Risiko erheblich sein kann. Sobald Fieber, Schüttelfrost, Husten oder Halsschmerzen auftreten, muss sie das Zentrum benachrichtigen, damit der Arzt sie so schnell wie möglich mit Antibiotika behandeln kann, um die Behandlung nicht zu verzögern.

Es gibt auch eine wichtige Nebenwirkung bei Sacituzumab-Govitecan und das ist Durchfall. Sobald der erste Durchfall auftritt, muss die Patientin das Durchfallmittel Loperamid einnehmen. Und ab dem vierten Durchfall innerhalb von 24 Stunden muss sie ihr Zentrum informieren, um die Durchfallbehandlung zu erhöhen, um einen Krankenhausaufenthalt zu vermeiden.

Dr. André: Vielen Dank, Jacqueline. Im letzten Kapitel haben wir auch gesehen, dass es einige seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen gibt, die bei Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten auftreten können. Jacqueline, was sollten ÄrztInnen ihren Patientinnen sagen, worauf sie bei ILD/Pneumonitis achten sollten?

Jacqueline Deneuve: Das Management von ILD ist heute, wenn man alles berücksichtigt, recht gut umgesetzt. Aber die Patientin muss informiert und für diese Nebenwirkung sensibilisiert werden, damit sie nicht verzweifelt oder verängstigt ist, weil es sich um ein Nebenwirkung handelt, die im Allgemeinen Angst auslöst. Daher ist es notwendig, die Patientin über die Anzeichen zu informieren, d. h. Husten, Atemnot, Fieber, Kurzatmigkeit. Und beim

geringsten dieser Symptome muss sie ihr Zentrum, ihre Krankenschwester oder ihren Arzt benachrichtigen, der die ersten Behandlungsschritte einleitet, indem er eine Bildgebung anfordert.

Manchmal sind diese Symptome wirklich recht mild, und die Patientin schenkt ihnen keine Aufmerksamkeit, und erst bei der Befragung während der Konsultation erwähnt sie einen leichten Husten, und dann entdecken wir zufällig eine ILD.

Dr. André: Vielen Dank, Jacqueline. Wie sollte das Behandlungsteam mit möglichen Infusionsreaktionen auf bestimmte AWK umgehen?

Jacqueline Deneuve: Eine Nebenwirkung, die besonders mit Sacituzumab-Govitecan verbunden ist, ist eine mögliche Reaktion auf die Infusion. Daher werden wir bei den ersten beiden Infusionen im ersten Zyklus eine Prämedikation mit Kortikosteroiden und Antihistaminika durchführen. Bei der ersten Infusion dauert die Behandlung 3 Stunden, wobei Husten, Fieber und Sättigung während der gesamten Dauer der Behandlung sehr genau überwacht werden. Bei der zweiten Infusion dauert die Behandlung eine Stunde bis 2 Stunden, wobei die Überwachung weniger intensiv ist.

Dr. André: Danke Jacqueline. Wie besprechen Sie die Themen, die wir in diesem Kapitel erörtert haben, am besten mit der Patientin? Wie sehen Sie hier die Rolle der Krankenpflegekraft?

Jacqueline Deneuve: Ich denke, es ist wichtig, sich die Zeit zu nehmen, der Patientin alle Nebenwirkungen zu erklären, indem man je nach spezifischer Behandlung die Intensität, Dauer und Schwere der häufigen und wichtigen Nebenwirkungen erläutert. Je besser die Patientin informiert ist, desto mehr hat sie die Kontrolle und akzeptiert die Nebenwirkungen, da sie weiß, was auf sie zukommt, und sich somit besser in der Lage fühlt, etwaige Nebenwirkungen zu bewältigen.

Je sicherer sie sind, desto weniger sind sie in Zukunft überrascht und desto weniger ängstlich sind sie zu Hause. Daher ist es wichtig, sich die Zeit zu nehmen, die häufigsten Nebenwirkungen genau zu erklären, damit sich die Patientin ihrerseits als aktive Teilnehmerin bei der Behandlung ihrer Krankheit fühlt. Und wenn sie auf diese Weise gestärkt wird, kann sie die bekannten Nebenwirkungen akzeptieren und ihre Behandlung besser annehmen. Ich denke also, dass es eine Verbindung zwischen der Krankenschwester und der Patientin gibt, eine Geschichte des Vertrauens, die es der Patientin ermöglicht, ihre Behandlung und ihre Krankheit besser zu managen.

Dr. André: Jacqueline, vielen Dank für diese großartige Diskussion. Ich denke, sie wird für die KollegInnen und auch für die Patientinnen sehr nützlich sein.

Abschnitt 5

Dr. André: Vielen Dank, dass Sie sich diese Sendung angesehen haben. Wir haben viele Themen behandelt, die im Mittelpunkt der Diskussion um HER2-niedrig stehen, und wir hoffen,

dass wir Ihnen helfen konnten, das Thema besser zu verstehen, insbesondere im Kontext der europäischen Praxis.

Wir kommen also zum Schluss. Hier in Europa wie auch in den USA und anderen Teilen der Welt wird diese neue Klasse von Wirkstoffen, diese neuen Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, mehr und mehr in die Behandlungslandschaften integriert, bisher im Setting der Zweit- oder Drittlinien-Chemotherapie. Wir gehen aber davon aus, dass man dank der neuen Studien diese neuen Antikörper-Wirkstoff-Konjugate schrittweise früher in den Krankheitsverlauf integrieren wird, vielleicht schon bald in die Erstlinien-Chemotherapie und vielleicht in naher Zukunft in die adjuvante Behandlung.

Nochmals vielen Dank, dass Sie sich diese Sendung angesehen haben, und beantworten Sie bitte die folgenden Fragen.

Diese Abschrift wurde leicht redigiert.

Besondere Hinweise zu Geltungsbereich und Verwendung

Dieses Dokument ist nur für Schulungszwecke bestimmt. Für die Lektüre dieses Dokuments werden keine CME-Credits (Continuing Medical Education bzw. ärztliche Fortbildung) vergeben. Wenn Sie an diesem Fortbildungsangebot teilnehmen möchten, besuchen Sie bitte www.medscape.org/viewarticle/995149

Bei Fragen zum Inhalt dieser Fortbildungsmaßnahme wenden Sie sich bitte an deren Anbieter unter CME@medscape.net.

Für technische Unterstützung kontaktieren Sie bitte CME@medscape.net

Die oben vorgestellte Fortbildungsmaßnahme kann simulierte, fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in diesen Szenarien dargestellten PatientInnen sind fiktiv, und ein Zusammenhang mit einem tatsächlichen PatientInnen ist nicht beabsichtigt und sollte auch nicht hergestellt werden.

Das hier präsentierte Material spiegelt nicht notwendigerweise die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen wider, die Bildungsprogramme auf medscape.org unterstützen. In diesen Materialien werden möglicherweise therapeutische Produkte besprochen, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (US Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, sowie Off-Label-Anwendungen von zugelassenen Produkten. Vor der Anwendung der besprochenen therapeutischen Produkte sollte eine qualifizierte medizinische Fachkraft konsultiert werden. Die Leser sollten alle Informationen und Daten überprüfen, bevor sie Patienten behandeln oder die in dieser Fortbildung beschriebenen Therapien anwenden.

Medscape Education © 2023 Medscape LLC