

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Neuroonkologie: Neuroonkologie im Wandel

Pichler J

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2023; 24 (2), 41-42

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

UPDATE

Spezifische Migräneprophylaxe mit CGRP-Antikörpern in der Praxis

VORTRAGENDE

Dr.ⁱⁿ Sonja-Maria Tesar

Medizinische Direktorin des LKH Wolfsberg und Leiterin der Kopfschmerzambulanz am Klinikum Klagenfurt
Präsidentin der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft

Dr. Francis Baudet

Facharzt für Allgemeinmedizin, spezielle Schmerzmedizin und psychotherapeutische Medizin



INHALTE & FORTBILDUNGSZIELE

- Differentialdiagnose Kopfschmerz und Migräne
- Aktueller Wissensstand zur Pathophysiologie der Migräne
- Warum ist Migräneprophylaxe wichtig?
- Wer kann von der modernen Migräneprophylaxe profitieren?
- Wie wirken CGRP-Antikörper und wie werden sie in der Praxis angewendet?
- Welche Bedeutung haben die unterschiedlichen Verabreichungsformen und Verabreichungsintervalle in der Praxis?
- Was sind die Spezifika der neuen Therapie mit Eptinezumab?
- Gatekeeper:in Hausärzt:in: Die wichtige Rolle der Allgemeinmediziner:innen bei der Migränetherapie
- Zahlen, Fakten, Q & A rund um Migräneprophylaxe mit CGRP-Antikörpern



2 DFP-Punkte



LINK ZUM E-LEARNING

[https://learn.meindfp.at/evaluate/
org/44238808/courses/
view-event?item_id=65379886](https://learn.meindfp.at/evaluate/org/44238808/courses/view-event?item_id=65379886)

Fortbildung verfügbar bis 29.2.2026

Neuroonkologie im Wandel

J. Pichler

Leitender Oberarzt am Neuromedizinischen Ambulanzzentrum, Leiter des Konsiliardienstes Innere Medizin mit Neuroonkologie, Kepler Universitätsklinikum, Neuromed Campus, Linz

Die Bedeutung der Neuroonkologie mit seinen seltenen Entitäten nimmt stetig zu und hat sich als Fachgebiet in den letzten Jahrzehnten sicher etabliert. Entsprechend viele Fachgesellschaften sind international jährlich mit eigenen großen Kongressen vertreten. Die EANO (European Association of Neurooncology) als europäische Plattform beweist die enorm rege Forschungstätigkeit in diesem Feld.



OA Dr. Josef Pichler

Exklusivität der Behandlung, gebunden an bestimmte Zentren, ist aufgrund der Komplexität neuroonkologischer Erkrankungen sinnvoll. Doch was haben gut zwei Jahrzehnte Forschung an Fortschritt gebracht?

Die rasante Entwicklung molekularbiologischer Untersuchungsmethoden bewirkte eine neue Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS-Tumore). Bereits 5 Jahre nach der 4. Edition wurde 2021 eine 5. Ausgabe aufgelegt, da sich substantielle Veränderungen ergeben haben. „Next Generation Sequencing“ ist neben anderen molekularbiologischen Untersuchungsmethoden nun mehr Standard in der neuropathologischen Diagnostik der ZNS-Tumore – mündend in eine integrierte Diagnose, welche Information zur histopathologischen Klassifikation, Tumor-Grading und molekulare Information beinhaltet [1].

Leider haben sehr viele in Studien überprüfte Therapieansätze in den vergangenen 15 Jahren keinen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Gliomen gezeigt, insbesondere, wenn wir auf den häufigsten bösartigen Hirntumor, das Glioblastom (GBM), denken. Eine einzige Phase-3-Studie mit dem Einsatz von „Tumor-Treating Fields“ (Optune®) zeigte ein besseres Outcome bezüglich Überleben. Eine weitere Studie von Ulrich Herrlinger aus Bonn war überraschend positiv verlaufen. In dieser konnte eine mediane Überlebenszeit von 31,4 Monaten (95 % CI 27,7–47,1) mit Temodal-Monotherapie versus 48,1 Monate (32,6 months not assessable) mit Lomustin-Temodal-Kombination (hazard ratio [HR] 0,60, 95 % CI 0,35–1,03; $p = 0,0492$ for log-rank analysis) bei GBM-Patienten im First-Line-Setting gezeigt werden. Durch die geringe Patientenzahl sind die beachtlichen Ergebnisse aber mit Vorsicht zu interpretieren. Außerdem wurden in der Studie nur Patienten mit methyliertem O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase- (MGMT-) Promotor eingeschlossen, welche die prognostisch bessere Gruppe darstellen [2]. Benötigt werden aber effizientere Therapien, vor allem bei GBM-Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor, bei

denen alkylierende Chemotherapien kaum Wirkung zeigen.

Intensiv beforscht und interessant sind daher moderne und zukünftige Therapiestrategien. Weiters werden zunehmend komplexe innovative Studiendesigns angewandt. Da viele Phase-2-Studien vielversprechende Ergebnisse zeigten, die aber in Phase 3 nicht bestätigt wurden, versucht man mit letzteren Studiendesigns zu vermeiden, dass große Patientenzahlen mit einer neuen Therapie behandelt werden müssen, um letztendlich ein negatives Ergebnis zu erhalten.

Eine Response-adaptive Randomisierungs-Plattform im Rahmen der AGILE-Studie evaluiert multiple Therapien. Ziel ist es, effektive Therapien zu identifizieren und diese mit Subtypen vom GBM laut deren Biomarker-Profil zu matchen. Adaptiert wird mit Hilfe der Bayes'schen Statistik, in der man vorab mit einer bestimmten Erwartung an statistische Auswertungen herangeht. Diese Erwartung nennt man *a priori*-Wahrscheinlichkeit. Sie besteht also bereits, bevor wir uns die Ergebnisse eines bestimmten Experiments anschauen. Nach Sammeln von Daten wird die angenommene Wahrscheinlichkeit, dass diese Therapie funktioniert, nach bestimmten Algorithmen aktualisiert und danach eine Annahme bestätigt oder verworfen und das nächste Medikament geprüft.

Onkolytische Viren werden schon lange auch bei ZNS-Tumoren beforscht. Als Beispiel soll hier eine Studie genannt werden, bei der ein modifiziertes Poliovirus-Vakzin verwendet wird. PVSRIPO ist eine intratumorale Immuntherapie, gerichtet gegen CD155 auf AG präsentierenden und malignen Zellen solider Tumore. Diese wird intratumoral verabreicht, via „convection enhanced delivery“-System. Drei verschiedene Wirkmechanismen werden kombiniert: direkte Zerstörung von Tumorzellen, systemischer Effekt mit Immunaktivierung in Antigen präsentierenden Zellen und die Reaktivierung von Polio-Vakzin-spezifischen T-Zellen. 149 Patienten (> 90 % mit vorangegangenen 1–2 Progressionen inklusive Bevacizumab-Vortherapie) erhielten die Phase-2-Dosis von PVSRIPO. Das Follow-up der überlebenden Patienten lag bei 51–74 Monaten (aus Phase 1) und 10–44 Monaten (aus Phase 2). Ergebnisse: OS12: 54 %, 50 %; OS24: 18 %, 17 %; mOS: 12,3 (95 % CI 10–15,3), 12 (10,6–13,7) Monate für die Phase-1- bzw. Phase-2-Trials [3].

Selbst Car-T-Zell-basierte Therapien werden versucht, das richtige Antigen dazu scheint aber noch nicht gefunden worden zu sein. Der IL-13 Rezeptor- $\alpha 2$ (IL13Ra2),

welcher in der Mehrzahl der GBMs, aber nicht im normalen Gehirn überexprimiert ist (> 60 %), scheint ein geeignetes Antigen zu sein. Die Wirkung ist aber abhängig von einer hohen Infiltration mit CD3 positiven Immunzellen [4].

In einer deutschen Studie (NOA-20) werden aktuell individualisierte Therapien getestet. Patienten werden nach Biomarkerprofil den einzelnen zielgerichteten Therapien zugeführt. Vorgeschlagene Biomarker/Drugs/Häufigkeit waren ALK-Fusion/Alectinib/2 %, p53 wt und MDM2 amp/Idasanutlin/5 %, SHH amp/Vismodegib/3 %, CDK4,6 amp und RB wt/Palbociclib/20 % und mTOR-Phosphorylierung/Temsirolimus/35 %. Die Häufigkeit dieser Marker auf den GBMs ist sehr gering und daher ist eine Studie mit ausreichender Fallzahl extrem langwierig. Endpunktdaten sind noch ausständig [5].

Seltene Entitäten wie das diffuse Mittelliniengliom werden in Kürze in der Studie „ONC201 for the Treatment of Newly Diagnosed H3 K27M-mutant Diffuse Glioma Following Completion of Radiotherapy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study tumors harboring H3 K27M mutations“ behandelt. ONC201 ist ein oraler Dopaminrezeptor-2- (DRD2-) Antagonist mit einer kaseolytischen Protease-proteolytischen Subunit (ClpP). Die schlechte Prognose dieser Erkrankung, v.a. auch bei Kindern, lässt nach ersten Daten etwas Hoffnung aufkommen.

Ein therapeutischer Ansatz, den wir aus anderen Tumorentitäten schon kennen (z. B. Prostatakarzinom mit Lu-PSMA), wird in der IPAX-Studie getestet. Man bedient sich hier einer molekular zielgerichteten Radiotherapie mit J^{31} -Phenylalanin, welches als Beta- und Gamma-Emitter über den LAT1-Transporter aktiv in die Tumorzellen aufgenommen wird. Mittels SPECT lässt

sich die gezielte Anreicherung im ZNS-Tumor sehr gut darstellen. GBM überexprimieren L-Typ-Aminosäuren-Transporter 1 (LAT-1), was man sich auch diagnostisch bei FET-PET-Untersuchungen zunutze macht. Diese Therapie wird bei rezidierten GBM in Kombination mit externer Re-Bestrahlung (aktuell weltweit nur im Kepler-uniklinikum Linz verfügbar) im Rahmen einer Studie getestet. Eine Phase-I-Studie im First-Line-Setting bei GBM startet in Kürze in Europa und Australien; erste Ergebnisse sind vielversprechend.

Insgesamt zeigt sich eine rege wissenschaftliche Tätigkeit mit vielen neuen Therapiekonzepten, die hoffentlich in nächster Zukunft eine Verbesserung der Prognose bei Patienten mit malignen Hirntumoren bringt.

Literatur:

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology* 2021; 23: 1231–51.
2. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 678–88.
3. Desjardins A. Safety and efficacy of PVSPIRO in recurrent glioblastoma: long-term follow-up and initial multicenter results. *SNO* 2021. *Neuro-Oncology* 2021; 23: vi97 (Abstr. IMMU26).
4. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 2561–9.
5. Wick W, Dettmer S, Berberich A, Kessler T, Karapanagiotou-Schenkel I, Wick A et al. N2M2 (NOA-20) phase I/II trial of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed non-MGMT hypermethylated glioblastoma. *Neuro-Oncology* 2019; 21: 95–105.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Josef Pichler

Konsiliardienst Innere Medizin mit Neuroonkologie
Kepler Universitätsklinikum, Neuromed Campus, Linz
A-4020 Linz, Wager-Jauregg-Weg 15

E-Mail: josef.pichler@kepleruniklinikum.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)