


 Dr. Steffen Wagner,
 Saarbrücken

EU-Zulassung für Ribociclib für die Adjuvanz – was bedeutet das für die gynäko-onkologische Praxis?

Interview mit Dr. med. Steffen Wagner, Saarbrücken

Ende November 2024 hat die Europäische Kommission die Zulassung für die Kombination von Ribociclib mit einem Aromatasehemmer zur adjuvanten Behandlung von Patient:innen mit Hormonrezeptor-positivem (HR+), HER2-negativem frühen Brustkrebs und hohem Rückfallrisiko erteilt [1]. Was bedeutet dies für die Therapie in der gynäko-onkologischen Praxis? Was man bei der Verordnung berücksichtigen sollte und wie man durch ein gutes Therapiemanagement zur Adhärenz beitragen kann, erläuterte BNGO-Vorstandsmitglied Dr. Steffen Wagner, Saarbrücken, im Interview.

» Wie haben sich die Heilungsraten beim Mammakarzinom in den letzten Jahren entwickelt?

In den letzten Jahren hat sich die Heilungsraten bei Brustkrebs-Patient:innen deutlich verbessert. Die Sterblichkeitsrate nach 5 Jahren ist im Vergleich zu den 1990er Jahren bis 2015 von 14% auf 5% gesunken [2]. Dies ist sowohl auf die verbesserte Früherkennung durch das Mammographie-Screening als auch auf Fortschritte in der medikamentösen Therapie wie z.B. die anti-HER2-gerichteten Therapien beim HER2-positiven Mammakarzinom zurückzuführen. Neuere Therapieoptionen sowie post-neoadjuvante Therapiekonzepte sind hierbei noch nicht berücksichtigt.

» Wie ist die Situation beim HR+/HER2-negativen Mammakarzinom?

Beim HR+ Mammakarzinom besteht insbesondere bei Luminal-B-Tumoren weiterhin ein relevantes Rezidivrisiko, das sich auch in späten Rückfällen nach bis zu 10 Jahren und mehr zeigt. Risikofaktoren hierfür sind ein positiver Lymphknotenstatus, hohes Ki67, G3 und ein ungünstiges Genexpressionsprofil. Um das erhöhte Risiko zu senken, empfehlen wir seit einiger Zeit die Intensivierung der antihormonellen Therapie z.B. durch Ovarialsuppression und Gabe von Aromatasehemmern auch bei jüngeren Frauen.

» Welche zusätzlichen neuen Therapiemöglichkeiten gibt es für HR+ Hochrisiko-Patient:innen?

Seit 2021 steht uns beim frühen Mammakarzinom der CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib für die adjuvante Therapie zusätzlich zur endokrinen Therapie bei Hochrisiko-Patient:innen mit HR+ Mammakarzinom zur Verfügung, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: ≥ 4 positive Lymphknoten (LK), 1-3 positive LK mit mindestens einem Kriterium: Tumor > 5 cm, G3 oder Ki67 $\geq 20\%$. Im November 2024 wurde nun auch für Ribociclib die europäische Zulassung für die adjuvante Therapie des frühen HR+ Mammakarzinoms erteilt, die auch nodal-negative, HR+ Patient:innen mit erhöhtem Rezidivrisiko einschließt. Dies umfasst folgende Kriterien: Nodal-positiv oder nodal-negativ mit $\geq T3$, T2 G3, T2 G2 mit Ki67 $\geq 20\%$ sowie T2 G2 mit hohem genetischen Risiko. Schätzungsweise fallen 40% aller HR+ Mammakarzinome unter diese Kategorien. Das heißt, wir werden zukünftig sehr viele Patient:innen mit CDK4/6-Inhibitoren behandeln können.

» Worin bestehen die Unterschiede in der Therapie zwischen Abemaciclib und Ribociclib?

Im Unterschied zu Abemaciclib kann Ribociclib auch bei nodal-negativer Erkrankung beim Vorliegen von

Risikokonstellation verwendet werden. Abemaciclib wird über 2 Jahre in einer Dosierung von 150 mg 2x täglich oral eingenommen, zusammen mit einer endokrinen Therapie in der Dosierung laut der jeweiligen Fachinformation. Bei Ribociclib beträgt die Dosierung als adjuvante Therapie über 3 Jahre 400 mg/Tag (200 mg 2x täglich), im Unterschied zur Gabe in der metastasierten Situation mit 600 mg/Tag (200 mg 3x täglich) bis zum Progress. Ribociclib wird mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer zusammen mit ovarieller Suppression bei prämenopausalen Patientinnen eingesetzt. Abemaciclib kann laut Zulassungsstudie auch in Kombination mit Tamoxifen und GnRH-Analoga verwendet werden. Obwohl Aromatasehemmer in Hochrisikosituationen wirksamer sind, halte ich es für wichtig, bei prämenopausalen Patientinnen eine Deeskalationsoption in der Hinterhand zu haben.

» Wie lauten die Daten zur Wirksamkeit der adjuvanten CDK4/6-Inhibitor-Therapie?

Nach derzeitiger Datenlage lassen sich durch diese Substanzen etwa 5-8% der Rezidive nach 5 Jahren verhindern, was einer „number needed to treat“ zwischen 13 und 20 entspricht. Zukünftige Studien zeigen vermutlich eine noch größere Reduktion von langfristigen Rezidiven. Wichtig ist, dass

die Patient:innen die Therapie auch regelmäßig und über den gesamten vorgesehenen Zeitraum einnehmen. Bei oralen Therapien ist die Adhärenz nicht gut genug, das betrifft auch andere Oralien. Deshalb müssen wir dies im Patient:innengespräch ansprechen, und auch sollten wir gemeinsam mit den Betroffenen die Daten der Wirksamkeit gegen die mehrjährige Therapie, zusätzliche Kontrolltermine und mögliche Nebenwirkungen abwägen.

» Welche Probleme ergeben sich aus Therapie mit den CDK4/6-Inhibitoren in der adjuvanten Situation?

Wir sind bereits mit den zugelassenen Substanzen sowie ihren Toxizitäts- und Nebenwirkungsprofilen vertraut. Abemaciclib steht ja für das frühe Mammakarzinom schon 3 Jahre zur Verfügung. Ribociclib kennen wir aus den Publikationen der NATALEE-Studie und aus den Daten der MONALEESA-Studien im metastasierten Setting. Man sollte beachten, dass die Dosierung von Ribociclib in der adjuvanten Situation 400 mg/Tag beträgt und in der metastasierten 600 mg/Tag. Ein generelles Problem beim frühen Mammakarzinom, insbesondere bei post-neoadjuvanten Therapieansätzen, besteht darin, dass sich die Patient:innen bereits in belastenden Situationen befinden. Chemotherapie, Operation und Strahlentherapie haben ihre Spuren hinterlassen, und die bevorstehende antihormonelle Therapie bringt erneut Beschwerden mit sich. Die Patient:innen haben verständlicherweise oft Schwierigkeiten damit, sich erneut auf eine Therapie mit weiteren Kontrollterminen und Nebenwirkungen einzulassen. Unsere Aufgabe besteht darin, nach umfassender Aufklärung gemeinsam mit der Patientin oder dem Patienten – auch Männer können betroffen sein und einen CDK4/6-Inhibitor erhalten – zu einer Entscheidung für oder gegen den Einsatz zu gelangen.

» Mit welchen Nebenwirkungen muss man sich auseinandersetzen?

In den Zulassungsstudien betragen die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen bei beiden Substanzen etwa

20%. Dies sollten wir in der Praxis durch ein gutes Management und Monitoring verbessern können. Es ist eine sehr gute Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen notwendig und das Aufzeigen von Optionen zum Therapiemanagement. Bei beiden Substanzen muss auf eine Neutropenie geachtet und ggf. rechtzeitig eingeschritten werden. Bei Abemaciclib sind Strategien bei den häufig auftretenden Diarrhöen notwendig und eventuelle Dosisanpassungen zu berücksichtigen. Außerdem ist unter der Therapie ein erhöhtes Thromboserisiko beschrieben, sodass hier auf die klinischen Zeichen einer Thrombose oder Lungenembolie geachtet werden muss. Bei Ribociclib müssen wir besonders auf Transaminasenerhöhungen aufpassen, die in 20% der Fälle auftreten und in 7% schwerwiegend sein können (Grad 3/4). Außerdem muss eine Verlängerung der QTc-Zeit vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden und eine EKG-Kontrolle nach 14 Tagen erfolgen. Bei QTc-Zeit-verlängernden Ko-Medikationen muss die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden.

» Wie kann die adjuvante Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Zukunft in der täglichen Routine umgesetzt werden?

Durch die neue Zulassung von Ribociclib kommt eine deutlich größere Anzahl von Patient:innen für die Therapie infrage. Dies führt zu einem erhöhten Aufwand für Brustzentren, gynäko-onkologische und onkologische Schwerpunktpraxen sowie auch hausärztliche Frauenarztpraxen hinsichtlich der Aufklärung, Überwachung und Handhabung möglicher Toxizitäten. Die Erstbehandlung sollte meines Erachtens in den ersten 3-6 Monaten in Brustzentren oder (gynäko-)onkologischen Schwerpunktpraxen mit Erfahrung in der CDK4/6-Inhibitor-Therapie erfolgen. Die Brustzentren könnten aufgrund von Kapazitätsgründen Schwierigkeiten haben, so viel mehr Patient:innen zu betreuen. Der geschätzte Zeitaufwand pro Patient:in in den ersten 3 Monaten der Einstellungsphase beträgt etwa 290 Minuten [3].

Die weitere Betreuung der Patient:innen nach der Einstellungsphase wird



BNGO-Hauptstadtkongress 2025

Der 13. BNGO-Hauptstadtkongress wird am 20. und 21. Juni 2025 traditionsgemäß im Hotel Maritim pro Arte in Berlin stattfinden.

Save the date!

derzeit diskutiert: Es ist wahrscheinlich, dass viele Frauenarztpraxen ohne onkologischen Schwerpunkt diese Aufgabe nicht eigenständig übernehmen wollen oder können. Schätzungsweise kommen auf jede Frauenarztpraxis pro Jahr etwa 3 Patient:innen zu. Die Kosten betragen etwa 2.300 € pro Monat für Ribociclib und rund 2.150 € für Abemaciclib, was das Medikamentenbudget stark belasten und Wirtschaftlichkeitsprüfungen auslösen kann. Hinzu kommt die fehlende Vergütung des Beratungs- und Betreuungsaufwands sowie die Sorge um mögliche Toxizitäten.

Unsere gynäkologischen Schwerpunktpraxen, bei denen ja eine große Erfahrung mit oralen Tumorthérapien besteht, können und werden meines Erachtens hier zukünftig eine noch wichtigere Rolle spielen.

» Für wie wichtig halten Sie die interdisziplinäre und auch interprofessionelle Zusammenarbeit?

Brustzentren, onkologische Schwerpunktpraxen und Frauenarztpraxen müssen zukünftig enger zusammenarbeiten. Falls vorhanden, sollte die

Möglichkeit der Einschreibung in die ambulanten spezialärztlichen Versorgung (ASV) wahrgenommen werden. In der ASV arbeiten die Kooperationspartner bereits eng und ohne Barrieren zusammen; zudem fällt die Verordnung onkologischer Medikamente nicht ins Medikamentenbudget. Schließlich könnten auch die Apotheker:innen zukünftig eine unterstützende Rolle insbesondere bei der Überprüfung von Medikamenteninteraktion und Bewertung von Nebenwirkungen und Toxizitäten übernehmen. Und nicht zu vergessen natürlich die Pflegenden und die Praxismitarbeiter:innen, die oft eine erste Anlaufstelle für die Patient:innen im Falle von Fragen oder Problemen sind.

» Und noch ein kleiner Ausblick – gibt es neue Erkenntnisse zum Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren vom SABCS 2024?

Der SABCS steht zum Zeitpunkt dieses Interviews kurz bevor, und es werden eine ganze Fülle von Studien zum Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren gezeigt. Wir erwarten hier auch Real-world-Daten zur Anwendung der Substanzen außerhalb von Studien und bei speziellen Patient:innenkollektiven. Wir werden in der nächsten Ausgabe der BNGO-Nachrichten dazu berichten.

Sie finden zeitnah zum Kongress zahlreiche Kommentare von deutschen Expert:innen, die vor Ort sind. Schauen Sie dazu in die SABCS-Infothek von JOURNAL ONKOLOGIE unter www.med4u.org/XYZ.

Vielen Dank für das Gespräch!

*Das Interview führte
Dr. rer. nat. Petra Ortner*

1. European Commission (EC) Approval. Abrufbar unter: [https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=C\(2024\)8540&lang=en](https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=C(2024)8540&lang=en) (zuletzt aufgerufen am 04.12.2024).
2. Taylor C et al. BMJ 2023;381:e074684.
3. Dannehl DD, Vortrag Senologiekongress 2024.



Berufsverband Niedergelassener und
ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen
in Deutschland e.V.

BNGO e.V.

Geschäftsstelle
Friedenstraße 58
15366 Neuenhagen
Tel.: 03342/42689 -70
Fax: 03342/42689 -80
E-Mail: info@bngo.de
Internet: www.bngo.de

