

IDH1/2-mutierte Gliome

Erweiterung des therapeutischen Arsenal

Erstmals steht mit Vorasidenib für Patienten mit einem diffusen low-grade IDH-mutierten Gliom eine gezielte, orale Behandlung zur Verfügung. Anlässlich eines Medienroundtables von Servier (Suisse) S.A. bot Prof. Dr. Michael Weller, Universitätsspital Zürich, einen Einblick in die Daten der zulassungsrelevanten Studie und die klinische Bedeutung.

Diffus infiltrierende Gliome des adulten Typs sind mit einer Inzidenz von 4,5 auf 100 000 die häufigsten primären Hirntumoren (1). Etwa 18,6% davon – 7,4% Oligodendrogliome und 11,2% Astrozytome – weisen eine Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-Mutation auf. In der Schweiz entspricht das jährlich etwa 60 bis 70 neu diagnostizierten mIDH-Gliomen, wie Prof. Michael Weller, Klinik für Neurologie und Hirntumorzentrum, Universitätsspital und Universität Zürich, ausführte. Diese Low-Grade-Gliome (LGG) werden typischerweise zwischen dem 25. und dem 40. Lebensjahr diagnostiziert, die Überlebenszeit variiert zwischen fünf und 30 Jahren.

Vielfältige Herausforderungen für Patienten und Angehörige

Betroffene Patienten werden mit zahlreichen Symptomen konfrontiert, die ihre Lebensqualität sowie die ihrer Fami-

lien erheblich beeinträchtigen können. Die individuellen Ausprägungen hängen nicht zuletzt auch von der Lokalisation des Tumors ab. Ein Gliom kann mit Kopfschmerzen, Sehstörungen, sensorischen Störungen, Schwäche und Müdigkeit, Dysphasie sowie räumlichen Wahrnehmungsstörungen einhergehen. Besonders belastend können kognitive Veränderungen sein, etwa Persönlichkeitsveränderungen oder Defizite im Kurzzeitgedächtnis. Aber auch epileptische Anfälle stellen oftmals ein Problem dar, wie der Experte berichtete. Schon die Angst davor belastet Patienten und auch Angehörige zusätzlich. Die Therapie der Epilepsie sei in der Neuroonkologie ein wichtiger Aspekt, denn auch Antikonvulsiva können je nach Dosierung kognitive Probleme mit sich bringen, wie Prof. Weller anmerkte.

Neben den Symptomen sind auch die emotionalen Auswirkungen nicht zu unterschätzen (siehe *Kasten*).

Häufig wird die Diagnose bei den jungen Menschen im Kontext der Abklärung eines epileptischen Anfalls oder als Zufallsbefund gestellt (4), wenn es darum geht, eine Migräne oder einen Sturz auf den Kopf im MRT abzuklären. Handelt es sich um ein Gliom, wird, sofern der Patient operabel ist, eine komplette Resektion angestrebt. Die Entscheidung, ob die Operation ausreicht oder nicht, hängt von der postoperativen Risikobewertung ab, die sich an der Histologie und an molekularen Faktoren orientiert. Je nachdem kann eine «Watch-and-wait-Strategie» oder eine kombinierte Strahlen- und Chemotherapie richtig sein – gefolgt von Phasen der Überwachung und Nachsorge. Die Behandlung ist nicht kurativ, es zählt als Erfolg, wenn es gelingt, das Tumorstadium zu bremsen, wie der Experte in Erinnerung rief. Kommt es zur Progression, wird eine neuerliche Intervention erforderlich. Hier haben sich die Optionen durch die Zulassung von Vorasidenib erweitert.

Erste zugelassene zielgerichtete Therapie für IDH1/2-mutierte LGG

Mit der Zulassung von Vorasidenib (Voranigo®) in der Schweiz im November 2024 steht auch hier erstmals ein dualer Inhibitor der mutierten Enzyme IDH1 und IDH2 zur Verfügung. Die orale Substanz wurde speziell für die Gehirngängigkeit entwickelt und für Patienten mit WHO-Grad-2-Astrozyto-

Emotionale Auswirkungen bei IDH-mutierten Gliomen (2,3)

- **Zukunftsplanung trotz unsicherer Prognose**
Der Wunsch, Pläne zu schmieden, steht oft im Widerspruch zur Ungewissheit über den Krankheitsverlauf.
- **Veränderte Beziehungen**
Freundschaften und Partnerschaften können durch die Diagnose und deren Folgen erheblich belastet werden.
- **Unverständnis im sozialen Umfeld**
Viele Betroffene berichten davon, dass Aussenstehende die Krankheit und ihre Auswirkungen nicht nachvollziehen können.
- **Belastungen im Familienleben**
Es fällt schwer, das Familienleben mit den Bedürfnissen der Erkrankung in Einklang zu bringen und gleichzeitig den Kindern gerecht zu werden.
- **Angst vor dem «Was-wäre-wenn»**
Sorgen über mögliche Anfälle, Gedächtnisverlust oder den Verlust der Arbeitsfähigkeit sind allgegenwärtig.
- **Verlust von Selbstständigkeit**
Nach einer Phase der Unabhängigkeit wieder auf Unterstützung angewiesen zu sein, stellt eine grosse emotionale Belastung dar.

men oder -Oligodendrogliomen nach chirurgischer Intervention, jedoch vor Chemo- oder Radiotherapie zugelassen – eine Patientengruppe, die bislang meist aktiv beobachtet wurde (5,6). Zugrunde liegt die Phase-III-Studie INDIGO (7), in der 331 Patienten ≥ 12 Jahre randomisiert entweder 40 mg Vorasidenib (n = 168; 1-mal pro Tag, 28-Tage-Zyklus) oder Placebo (n = 163) erhielten. Die Patienten waren operiert, hatten bereits eine histologisch gesicherte Diagnose sowie eine molekulare Bestätigung einer IDH1- oder IDH2-Mutation, aber noch keine Systemtherapie. Eine zentral bestätigte radiografische Krankheitsprogression ermöglichte ein Entblinden mit anschliessendem Crossover.

Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression (PFS) konnte durch die Therapie signifikant verlängert werden: 27,7 Monate unter Vorasidenib gegenüber 11,1 Monaten unter Placebo (Hazard Ratio: 0,39; $p < 0,001$). Die Behandlung wirkte sich nicht negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus, auch die Neurokognition blieb erhalten (8). Vorasidenib weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf, lediglich die Leberwerte sollten im Auge behalten und eine gleichzeitige Behandlung mit Medikamenten, die sich auf die Leber auswirken, vermieden werden, wie der Experte anmerkte.

Mit Vorasidenib bietet sich also eine Möglichkeit, bei entsprechenden Patienten das Intervall bis zu aggressiveren Therapien gegebenenfalls verlängern, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen. Derzeit unterscheidet man nach Biopsie/Operation mit maximal sicherer Resektion drei Gruppen von Patienten mit einem WHO-Grad-2-Oligodendrogliom/-Astrozytom (9). Je nachdem unterscheiden sich die Empfehlungen:

1. Bei vollständiger Resektion kann abgewartet («watch and wait») oder mit Vorasidenib behandelt werden.
2. Für Patienten mit einer Residual- oder Rezidivkrankung ohne unmittelbaren Bedarf für eine Strahlen- oder Chemotherapie ist Vorasidenib angezeigt.

3. Bei Hochrisikopatienten schliesslich, also etwa bei Patienten, die bereits symptomatisch sind (z.B. Halbseitenlähmung oder Sprachstörung), kommen Strahlentherapie gefolgt von PCV- oder TMZ-Chemotherapie zum Einsatz.

Derzeit laufen klinische Studien zur Kombinationstherapie (z.B. mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor) sowie zur Anwendung bei höhergradigen Gliomen. Parallel werden Real-World-Daten erhoben, um die klinischen Ergebnisse unter Alltagsbedingungen zu evaluieren. □

Christine Mücke

Quelle: Media Round Table mit Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich, 18. Juni 2025: «Aktuelles zu Low-Grade-Gliomen – Von der Epidemiologie über die Diagnostik bis hin zu neuen Erkenntnissen».

Referenzen:

1. Ostrom QT et al.: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl 5):v1-v95. doi:10.1093/neuonc/noac202
2. Rimmer B et al.: «It changes everything»: Understanding how people experience the impact of living with a lower-grade glioma. *Neurooncol Pract.* 2024;11(3):255-265. doi:10.1093/nop/npae006
3. Reuvers MJP et al.: «Aiming at a moving target»-The daily life experiences of adolescents and young adults with a low-grade glioma. *Neurooncol Pract.* 2024;12(1):113-121. doi:10.1093/nop/npae080
4. Sperisen N et al.: Experiences and Needs of Swiss Cancer Survivors in the Domains of Health-Related Information and the Healthcare System. *Cancers (Basel).* 2024;16(24):4177. Published 2024 Dec 15. doi:10.3390/cancers16244177
5. Mellinghoff IK et al.: Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial. *Nat Med.* 2023;29(3):615-622. doi:10.1038/s41591-022-02141-2
6. www.swissmedicinfo.ch
7. Mellinghoff IK et al.: Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2023;389(7):589-601. doi:10.1056/NEJMoa2304194
8. Peters K et al.: QOL-26. A randomized, double-blind phase 3 study of vorasidenib vs placebo in patients with mutant idh1/2 diffuse glioma (indigo): analysis of health-related quality of life, neurocognition and seizures. *Neuro Oncol.* 2023;25(Suppl 5):v254-v255. doi:10.1093/neuonc/noad179.0978
9. de la Fuente MI et al.: The role of vorasidenib in the treatment of isocitrate dehydrogenase-mutant glioma. *Neuro Oncol.* 2025;27(5):1135-1148. doi:10.1093/neuonc/noae259