

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. April 2024

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Avapritinib
(neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose)**

veröffentlicht am 2. April 2024

Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1011

IQWiG Bericht Nr. 1750

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Avapritinib (Ayvakyt®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Mortalität
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Symptomatik
 - 4.3.2.2. Objektive Krankheitsparameter
 - 4.3.2.3. Lebensqualität
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des G-BA
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist das dritte Verfahren zu Avapritinib (Ayvakyt®) und das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM). Avapritinib ist zugelassen zur Behandlung von Pat. mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) und mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann. Avapritinib hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und G-BA

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Indolente Systemische Mastozytose (ISM) ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung mit systemischer Ausprägung. Ihre genetische Grundlage ist die *KIT* D816V Mutation, die sich bei >90% der Pat. findet. Besonders belastend ist die Stammzellmediator-vermittelte klinische Symptomatik für einen relevanten Patientenanteil. Es gibt bisher kein zugelassenes Arzneimittel für die Therapie der ISM. Standard ist die optimale supportive, symptomorientierte, nicht-kausale Therapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Avapritinib, einem spezifischen Inhibitor von *KIT* D816V, bei der ISM ist die randomisierte Studie PIONEER. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Total Symptom Scores, gemessen mit dem ISM-SAF Fragebogen. Damit wurde als primärer Endpunkt der Studie ein klinisch relevanter Parameter ausgelesen, da laborchemisch messbare Parameter wie z.B. die Tryptase-Bestimmung keine adäquate Korrelation mit der Ausprägung klinischer Symptomatik zeigen.
- Avapritinib führte gegenüber Placebo zu einer signifikant stärkeren Reduktion der klinischen Symptomatik nach 24 Wochen und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Die klinisch relevante Wirksamkeit zeigt sich in der kontinuierlichen Besserung des TSS im Verum-Arm und der Möglichkeit einer Reduktion der Supportivtherapie. Der krankheitsmodulierende/kausale Effekt von Avapritinib wird zudem durch eine signifikante Senkung der Serumtryptase, der *KIT* Mutationslast und der Knochenmarksinfiltration unterstrichen.
- Die Raten schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren in den beiden Studienarmen gleich. Die Therapieabbruchrate im Avapritinib-Arm aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag bei 2,1%.
- Avapritinib wird nicht in Kombinationstherapie eingesetzt.

Avapritinib ist ein hochwirksames, oral applizierbares Arzneimittel zur symptomatischen Therapie der ISM.

2. Einleitung

Die systemische Mastozytose (SM) ist eine seltene hämatologische Stammzellerkrankung [1]. Die WHO-Klassifikation 2022 unterscheidet die Subtypen indolente systemische Mastozytose (ISM), ‚Smoldering SM‘ (SSM), die neu definierte ‚Bone Marrow Mastocytosis‘ (BMM), aggressive systemische Mastozytose (ASM), systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und die Mastzelleukämie (MCL) [2]. In der Literatur werden angesichts von Klinik und Verlauf ISM, BMM und SSM als non-AdvSM zusammengefasst und ASM, SM-AHN und MCL als AdvSM [3].

Mastzellen exprimieren die Rezeptor-Tyrosinkinase KIT (CD117), die den Stammzellfaktor (SCF) bindet, einen für Proliferation und Differenzierung wichtigen hämatopoetischen Wachstumsfaktor, welcher speziell die Differenzierung der Mastzellen fördert. Eine aktivierende *KIT* Mutation (>95% *KIT* D816V) ist in >90% der SM-Patienten nachweisbar und führt zu einer SCF-unabhängigen Rezeptoraktivierung mit klonaler Expansion und zur Akkumulation von Mastzellen [4, 5].

Bei der ISM stehen durch die Ausschüttung der Mastzell-Mediatoren verursachte Beschwerden und Symptome klinisch im Vordergrund, siehe Tabelle 2. Die Symptomatik korreliert hierbei häufig nicht mit objektivierbaren Parametern, welche die Erkrankungslast beschreiben: z.B. Quantifizierung der Serumtryptase, der *KIT* D816V-Mutationslast, und der Mastzell-Knochenmarkinfiltration.

Tabelle 2: Symptome bei ISM [6]

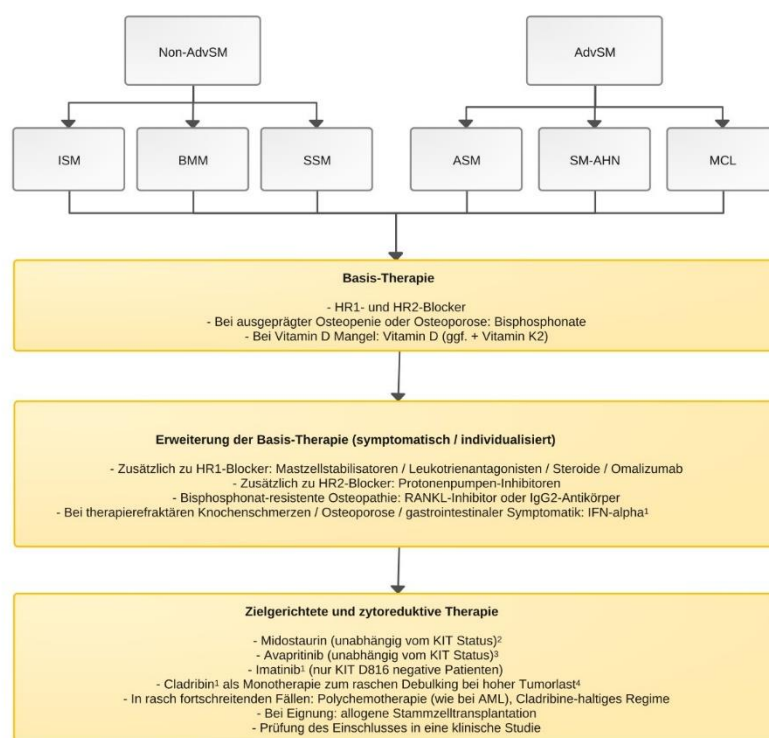
Organ	Symptomatik
Haut	Juckreiz, Flush, Urtikaria
GI-Trakt	Übelkeit, Erbrechen, Ulcera, Diarrhoe, abdominelle Krämpfe, Nahrungsmittelunverträglichkeit v.a. histaminhaltiger Nahrungsmittel wie Käse, Rotwein, Schokolade, Nüsse etc.
Respiratorisches System	Schwellung des Nasen-Rachenraumes, Schwellung des Kehlkopfes, Atemnot, Stridor
Herz/Kreislauf	Synkope, Schwindel, Palpitationen, Tachykardien, Anaphylaxien (v.a. nach Bienen- und Wespenstichen) mit Kreislaufschock bis hin zum Herzkreislauf-Stillstand
Neurologie	Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Depression, Kopfschmerzen, Schlafstörungen
Knochen	Diffuse Knochenschmerzen, Arthralgien, Osteopenie, Osteoporose, osteoporotische Frakturen (v.a. der Wirbelsäule)
Konstitutionell	allgemeine Schwäche, Fatigue

3. Stand des Wissens

Standard bei Pat. mit ISM ist bisher eine Symptom-orientierte und rein supportive Therapie [1]. Ein relevanter Patientanteil ist dabei aufgrund der Schwere der Mastzellmediator assoziierten Symptomatik genötigt, mehrere antihistaminerge und mastzellstabilisierende Therapien zu nutzen. Der Therapie-Algorithmus ist graphisch in Abbildung 1 dargestellt. Eine Krankheitsmodulierende kausale Therapie existiert – abgesehen von der ebenfalls nicht zugelassenen IFN-Therapie – bisher nicht.

Abbildung 1: Therapie-Algorithmus der nicht fortgeschrittenen (non-AdvSM) und der fortgeschritten Systemischen Mastozytose (AdvSM) [6]

Therapiealgorithmus der nicht fortgeschrittenen (non-AdvSM) und fortgeschrittenen SM (AdvSM)



Legende:

ISM, indolente SM; SSM, smoldering SM; ASM, aggressive SM; SM-AHN, SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie; MCL, Mastzell-Leukämie.

¹ nur off-label;

² insbesondere bei hoher KIT D816V Mutationslast, z.B. $\geq 5-10\%$ im peripheren Blut und Nachweis einer AdvSM sollte Midostaurin im Therapiemanagement (ggf. additiv) berücksichtigt werden.

³ zugelassen nach einer systemischen Vortherapie bei der AdvSM in einer Startdosis von 200 mg tgl.; bei der ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (Startdosis von 25 mg tgl.).

⁴ weitere konventionelle Therapiemöglichkeiten zur Zytoreduktion: Hydroxyurea, Interferon-alpha (off-label) u.a., siehe Kapitel 6.2.2.2.

Avapritinib ist ein niedermolekularer Hemmstoff, der für eine präferentielle Bindung an die aktive Konformation von KIT und PDGFRA entwickelt wurde. Avapritinib wurde im März 2022 für die EU zur Therapie von Pat. mit AdvSM in einer Startdosis von 200 mg/Tag tgl. zugelassen. Die Zulassung wurde im Dezember 2023 auf Patienten mit ISM erweitert. Die tgl. Dosis in dieser Indikation liegt bei 25 mg/Tag. Ergebnisse der Zulassungsstudien mit Avapritinib bei Pat. mit ISM sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Avapritinib bei der indolenten SM (ISM)

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	TSS ²	Serum-Tryptase ³	ÜL ⁴
PIONEER (BLU-285-2203) [7]	ITT	Placebo	Avapritinib	212	-9,2 vs -15,6 ⁵ p < 0,003	0 vs 54 p < 0,001	n. e. ⁶
PIONEER (BLU-285-2203), Dossier	Per Protocol	Placebo	Avapritinib	192	-9,3 vs -16,8 p = 0,002	0 vs 53,7 p < 0,001	n. e.

¹ N – Anzahl Pat.; ² TSS – Total Symptom Score; ³ Reduktion der Serum-Tryptase um $\geq 50\%$, Rate in %; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. e. – nicht erhoben;

Avapritinib wurde in dieser Indikation von der FDA im Mai 2023, von der EMA im Dezember 2023 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Avapritinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Symptom-orientierte und supportive Therapie. Diese muss in beiden Armen durchgeführt werden. Der Ansatz einer Placebo-kontrollierten Studie ist korrekt.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist die Studie PIONEER. Sie bestand im Teil 1 aus einer randomisierten Phase-II-Studie mit 4 Armen zur Dosisfindung (25 mg, 50 mg, 100 mg). Teil 2 ist Basis des Dossiers. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Verum-Armes. In Teil 3 wurden Pat. nach Abschluss von Teil 1 und Teil 2 aufgenommen. Hier fand ein Crossover von Pat. aus dem Placebo- in den Avapritinib-Arm statt.

Daten der Zulassungsstudie wurden publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein relevanter Parameter. Allerdings haben Pat. mit ISM eine lange Lebensdauer, die sich nur im Falle einer Krankheitsprogression von der der gesunden Normalbevölkerung unterscheidet, so dass die Erhebung dieses Endpunktes eine sehr lange Laufzeit der Studie erfordert. In PIONEER wurde in Teil 3 ein Crossover ermöglicht. Zum Zeitpunkt der Publikation hatten 26 Pat. aus dem Placebo-Arm in der Folge Avapritinib erhalten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Symptomatik

Zur Erfassung des Einflusses von Avapritinib auf die Symptomatik wurde der Total Symptom Score verwendet. Pat. mit unkontrollierter Symptomatik (Einschlusskriterium für die PIONEER Studie war ein TSS > 28) unter optimaler supportiver Therapie wurden in die Studie aufgenommen. Primärer Endpunkt war mittlere Veränderung des ISM-SAF Total Symptom Score (TSS) vom Ausgangspunkt bis zu Woche 24, in Protokoll und Dossier als C7D1 bezeichnet.

Avapritinib führte zu einer signifikanten Senkung der Symptomlast mit **-9,3** vs **-16,8** ($p = 0,002$) in der per Protokoll behandelten Patientenpopulation. Der Unterschied in der Gesamtstudie war identisch.

4. 3. 2. 2. Objektive Krankheitsparameter

Tryptase:

Ein geeigneter objektivierbarer Laborparameter zur Bestimmung und zum Monitoring der Krankheitsaktivität ist die Serumtryptase. Diese korreliert allerdings im Hinblick auf die erhobenen Absolutwerte nicht mit der Symptomschwere. Patienten, die unter Avapritinibtherapie einen Abfall der Serumtryptase aufweisen, zeigen allerdings eine korrelierende Symptomlastreduktion. Die Serumtryptase wurde durch Avapritinib signifikant gesenkt.

KIT D816V Mutationslast

In der Avapritinibgruppe wurde im Vergleich zu Placebo ein relevanter Abfall der *KIT* D816V Mutationslast im peripheren Blut um $\geq 50\%$ bis Woche 24 erreicht (68% vs 6%).

Knochenmarkinfiltration

Eine entsprechende Reduktion der Knochenmarkinfiltration durch Mastzellen um $\geq 50\%$ bis zum Zeitpunkt Woche 24 wurde im Avapritinibarm ebenfalls häufiger erreicht als im Placebo-Arm (53% vs 23%).

Die letztgenannten Daten entsprechen einer relevanten Krankheitsmodulation durch Avapritinib. Die bisherige Dauer der Nachbeobachtungszeit lässt dabei allerdings noch keinen Schluss im Hinblick auf weitere klinisch relevante Krankheitsparameter wie Entwicklung von Osteoporose-/penieoder Übergang in eine fortgeschrittenere SM Form (SSM, AdvSM) zu.

4. 3. 2. 3. Endpunkt Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in beiden Studienarmen gleich häufig auf (21,3 vs 21,1%). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Rötung (Hitzewallungen), Ödeme, Schlafstörungen und eine erhöhte alkalische Phosphatase. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag unter Avapritinib bei 2,1% gegenüber 1,4% im Placebo-Arm.

4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden mit dem generischen SF-12-Fragebogen und dem Mastozytose-spezifischen Instrument MC-QoL erhoben. Im SF-12 fanden sich Unterschiede bei physischen und mentalen Faktoren, die Unterschiede waren deutlicher im Avapritinib-Arm.

Im MC-QoL fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten von Avapritinib bei allen Items einschl. körperlicher Symptomatik, sozialem Leben, psychischen Faktoren und Emotionen.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Beim Endpunkt ‚Serumtrypsinase‘ wird die Patientenrelevanz in Frage gestellt. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens.

5. Kombinationstherapie

Avapritinib wird als Monotherapie eingesetzt.

6. Diskussion

Die indolente Mastozytose ist eine aufgrund der Mastzellmediator vermittelten Symptomatik bei einem relevanten Patientenanteil sehr belastende Erkrankung, die zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität und Einschränkungen im psychosozialen Bereich führt. Deshalb ist ein Studiendesign mit dem primären Endpunkt der Reduktion der Symptomlast sehr zu begrüßen, zumal objektiv messbare Parameter wie Mutationslastreduktion, Tryptasereduktion oder die Reduktion des Knochenmarkbefalls durch Mastzellen nicht mit der Symptomausprägung korrelieren. Die klinisch relevante Reduktion der Belastung durch die ISM-assoziierten Symptome konnte in der Studie mittels eines standardisierten Fragebogens, der die verschiedenen Bereiche der Symptome (gastrointestinale Beschwerden, Hautsymptome, neurologisch/psychiatrische Beschwerden, Knochenbeschwerden) beleuchtet hat, gezeigt werden. Durch die häufig fehlende Korrelation objektiver Krankheitsparameter mit der Symptomlast, die für einige Patienten mit einer massiven Einschränkung der Lebensqualität inklusive sozialer Isolation und Arbeitsunfähigkeit einhergehen kann, ist ein entsprechender Fokus auf eine Symptomverbesserung essentiell. Gleichzeitig ist die Objektivierbarkeit des Ansprechens dadurch erschwert. Dieser Problematik wird durch das Doppelblind-Studiendesign Rechnung getragen. Tatsächlich zeigt sich zu Beginn der Therapie sowohl im Placebo- als auch im Verumarm eine Reduktion der Symptomlast, die aber im weiteren Verlauf auf den Verumarm begrenzt bleibt und sich kontinuierlich im Sinne einer Symptomverbesserung mit zunehmender Dauer der Therapie weiter bessert.

Die objektivierbaren sekundären Endpunkte Tryptasereduktion, Abfall der Knochenmarkinfiltration und der KIT Allellast wurden in der Studie ebenfalls erreicht. Durch die vergleichsweise niedrigen Ausgangswerte der einzelnen Parameter im Vergleich zur fortgeschrittenen SM ist eine Reduktion schneller erreichbar als in der Zulassungsstudie bei der fortgeschrittenen Erkrankung. Hier bleibt zum aktuellen Zeitpunkt die Frage offen, ob eine Reduktion eines dieser Parameter eine entsprechende klinische Relevanz zeigt, da die Symptomlast häufig nicht mit diesen Parametern assoziiert ist. Der erkrankungsmodulierende Effekt im Sinne einer Mastzellreduktion könnte sich allerdings langfristig positiv auf langfristige Komplikationen der ISM wie Osteoporose und/oder Hypenopteraallergien auswirken.

Eine komplette, dauerhafte Remission der Erkrankung erscheint mit der vorliegenden Therapie nicht möglich, eine Dauertherapie erscheint daher notwendig. Aus den vorliegenden Studiendaten lassen sich keine Daten zur Langzeittoxizität ableiten, die bei potentiell normaler Lebenserwartung jedoch wünschenswert wären.

Potentiell lebensbedrohlich ist das Erleiden von anaphylaktischen Reaktionen bei Patienten mit ISM, somit stellt die Prävention von anaphylaktischen Ereignissen einen wichtigen Punkt dar. Neben der Vermeidung von Triggerfaktoren gibt es derzeit kein Medikament, welches entsprechende Ereignisse sicher vermeiden kann. Die Zulassungsstudie war diesbezüglich ebenfalls nicht gepowert, was die Frage offenlässt, ob eine entsprechende Behandlung mit Avapritinib diese schwerwiegende Krankheitskomplikation reduzieren kann, s.o.

Osteoporotische Sinterungsfrakturen stellen bei der ISM eine ebenfalls häufig folgenreiche Komplikation dar, die bisherige Prävention liegt in einer regelmäßigen Überprüfung der Knochendichte sowie, im Falle einer reduzierten Knochendichte, der Gabe von Vitamin D und osteoanabolen/antiresorptiven Therapien. Pathophysiologisch ist eine Degranulation von Mastzellen im Knochenmark für die Verminderung der Knochendichte verantwortlich. Auch hier gibt es bisher keine Daten zum Nutzen der Avapritinibtherapie in diesem Kontext, so dass auch diese Komplikation durch die zielgerichtete Medikation bislang nicht sicher adressiert wird, s.o.

Ein relevanter Anteil symptomatischer Patienten mit ISM kann durch die Gabe antihistaminergere Basistherapeutika (H1/H2-Blocker, Mastzellstabilisatoren wie Cromoglycinsäure oder Ketotifen) oder durch die Hinzunahme von topischen oder systemischen Steroide suffizient behandelt werden. Die Dosis der dabei verwendeten Basistherapeutika überschreitet dabei häufig die verschreibungsfähige Dosis, auch wird in seltenen Fällen eine Rotation der Medikation durch Tachyphylaxie notwendig. Gleichzeitig bleibt ein Teil der Patienten beschwerdebehaftet, nicht selten dadurch auch arbeitsunfähig. Die suffiziente und dauerhafte Reduktion von stark einschränkenden klinischen Symptomen wie z.B. paroxysmale häufige Diarrhoen und Lebensmittelunverträglichkeiten, sowie ggf. eine Wiedereingliederung in die Arbeitswelt bei hochsymptomatischen Patientinnen und Patienten ist daher ein erstrebenswertes Ziel für dieses Patientenkollektiv. Die Belastung von Patienten durch den Hautbefall und damit assoziierte Symptome wie Flush, Juckreiz u.a. wird durch Avapritinib ebenfalls eindrucksvoll gebessert. Durch die Zulassung von Avapritinib bei der ISM wird diesem Zustand Rechnung getragen. Eine Eradikation der Erkrankung ist durch die Therapie nicht möglich, so dass eine Dauertherapie häufig notwendig ist. Auch wenn weitere erstrebenswerte therapeutische Ziele bisher nicht sicher durch die Medikation adressiert werden konnten, sehen wir in der Gesamtschau einen relevanten Nutzen der Behandlung von Patienten mit ISM die unter einer – z. T. sehr polypharmazeutischen – Therapie keine adäquate Symptomreduktion oder –freiheit erreichen.

7. Literatur

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28. [DOI:10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19. [DOI:10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)

3. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere* 2021;5(11):e646. [DOI:10.1097/HS9.0000000000000646](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000646)
4. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:361-86. [DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618](https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618)
5. Erben P, Schwaab J, Metzgeroth G, et al. The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis. *Ann Hematol.* 2014;93(1):81-8. [DOI:10.1007/s00277-013-1964-1](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1964-1)
6. Schwaab J et al.: Systemische Mastozytose, ONKOPEDIA, Januar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>
7. Gotlib J, Castells M, Elberink HO et al.: Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. *NEJM Evid Jun* 2023. DOI: [10.1056/EVIDoa2200339](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200339)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Jens Panse (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Medizinische Klinik IV, Aachen), Prof. Dr. Andreas Reiter und PD Dr. Juliana Schwaab (Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg, III. Medizinische Klinik Hämatologie und Onkologie, Mannheim) erarbeitet.