

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H. C. Diener
R. Gugler
F. Lammert
U. Laufs
E. Mutschler
A. Schmidtke
C. Unger

Schwerpunkt Onkologie

Fortschritte in der Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie

Therapie des multiplen Myeloms im Wandel



Rezidiertes multiples Myelom: Elotuzumab verlängert progressionsfreies Überleben

Vorhofflimmern: Ist Digitalis eine Option?

Obinutuzumab bei Non-Hodgkin-Lymphomen

Notizen

10

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
33. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2015

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Achim Schmidtke, Witten/Herdecke
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz †
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. Stefan Fischer
Solvejg Langer
Rika Rausch
Dr. Tanja Saußele
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Prof. Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Martin Griesshammer, Minden

Quo vadis Onkologie?

Krebsbehandlung ohne Chemotherapie?

329

Übersicht

Clemens Unger, Freiburg

Fortschritte in der Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

330

Brigitte Hübner, Halle (Saale)

Therapie des multiplen Myeloms im Wandel

336

Zertifizierte Fortbildung

341

Klinische Studie

Rezidiertes multiples Myelom

Elotuzumab verlängert progressionsfreies Überleben

343

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung

344

Familiäre Hypercholesterolemie: CETP-Hemmer senkt LDL-Cholesteroll, klinischer Nutzen bleibt abzuwarten – Arterielle Hypertonie: Folsäure in der Primärprävention des Schlaganfalls

Therapiehinweise

345

• Patienten mit Vorhofflimmern: Ist Digitalis therapeutische Option oder Risiko? – Duale Thrombozytenfunktionshemmung nach Myokardinfarkt: Ticagrelor wirkt langfristig prophylaktisch, aber erhöht das Blutungsrisiko – Akuter ischämischer Insult: Alteplase versus Tenecteplase zur Thrombolyse – Schlaganfallprävention: Antikoagulation oder Thrombozytenfunktionshemmer bei Patienten mit Dissektionen hirnersorgender Arterien? – Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern: Gastrointestinale Blutungen unter Dabigatran, Rivaroxaban und Warfarin gleich häufig – Frühes Mammakarzinom: Bisphosphonate verbessern Prognose bei postmenopausalen Frauen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

351

HER2-positiver Brustkrebs: Kein PFS-Vorteil für T-DM1 im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard, aber weniger Toxizität – HR⁺ und HER2⁻ fortgeschrittenes Mammakarzinom: Doppelt so lange progressionsfrei leben mit Palbociclib – Rezidiertes und refraktäres multiples Myelom: Doppelt so langes PFS mit Carfilzomib



im Vergleich zu Bortezomib – Rituximab-refraktäre indolente Non-Hodgkin-Lymphome: Obinutuzumab verlängert die Remissionszeit – Fortgeschrittene Weichteilsarkome: Längeres Gesamtüberleben mit Eribulin – Metastasiertes kolorektales Karzinom: Hinweise auf eine Überlebenszeit von vier Jahren unter Anti-EGFR-Therapie – Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie: Dreifachtherapie zur Antiemese bei Carboplatin-haltigen Regimen einsetzen – Nicht-Plattenepithel-NSCLC: Nivolumab verlängert Überleben um 10 Wochen – ALK-positives nichtkleinzelliges Lungenkarzinom: Ceritinib wirkt noch bei TKI-vorbehandelten Patienten – Plattenepithelkarzinom der Lunge: Längeres Überleben mit Afatinib – Hepatitis C: C-EDGE: Grazoprevir/Elbasvir erfolgreich auch bei vorbehandelten, HIV-koinfizierten Zirrhose-Patienten und bei HCV-Patienten mit Niereninsuffizienz

Notizen

367

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum

368

Quo vadis Onkologie?

Krebsbehandlung ohne Chemotherapie?

Unsere Patienten haben es schon immer gewusst: Bei Krebs muss natürlich das Immunsystem gestärkt werden, das offensichtlich nicht wirkungsvoll genug war, die Erkrankung zu verhindern. Also müssen nun Vitamine, gesunde Ernährung, Selen und andere alternative Strategien das Immunsystem wieder ins Lot bringen. Die von uns Onkologen angebotene Chemotherapie scheint aus Sicht der Betroffenen in eine falsche Richtung zu gehen, da diese den Körper schwächt und die Krebserkrankung nur bedingt bekämpft.



[Foto: privat]

Nun hat sich aber gerade die Onkologie in den letzten 20 Jahren zu einem der innovativsten Gebiete der Medizin entwickelt, die basierend auf grundlegenden Erkenntnissen der Krebsentstehung erfolgreiche zielgerichtete Therapien jenseits der Chemotherapie entwickelt hat. In diesem Zusammenhang ist auch das von unseren Patienten so geschätzte Immunsystem von großer Bedeutung. Auf dem diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) in Basel sind die Immuntherapien, die sogenannte Immun-Checkpoints hemmen, das Top-Thema. Diese Kontrollpunkte oder Checkpoints des Immunsystems wie PD1, PDL1 und andere verhindern eine überschießende Abwehrreaktion der T-Lymphozyten. Tumorzellen exprimieren diese „Immunbremsen“ auf ihrer Oberfläche, um das Immunsystem außer Kraft zu setzen. Hier greifen nun die neuen Checkpoint-Inhibitoren an, die als Antikörper gegen diese Strukturen auf den T-Lymphozyten oder Krebszellen diese „Bremsen“ lösen und damit der Körperabwehr ermöglichen, den Tumor zu attackieren. Für die zwei Anti-PD1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab besteht aufgrund überzeugender Daten für das nicht resezierbare oder metastasierte maligne Melanom eine Zulassung für die Monotherapie. Auch für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie liegt eine Zulassung vor. Bei Kopf-Hals-Tumoren, Urothelkarzinomen und anderen sind in aktuellen Studien vielversprechende Ansprechraten zu beobachten.

Nun ist die Behandlung onkologischer Erkrankungen mit Antikörpern nichts Neues, seit fast 20 Jahren behandeln wir erfolgreich CD20-positive maligne Lymphome mit dem Antikörper Rituximab. Mittlerweile gibt es bei fast allen hämato-onkologischen Erkrankungen erfolgreiche Antikörpertherapien. Darüber hinaus haben sich auch andere zielgerichtete Therapien mit sogenannten small molecules erfolgreich in der Onkologie durchgesetzt. Die Modellerkrankung ist hier die chronische myeloische Leukämie (CML) und deren bahnbrechende Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib.

Noch ist die Chemotherapie ein wichtiger Bestandteil vieler onkologischer Therapien. Mit den genannten Entwicklungen ist jedoch ein stetiger Rückgang derselben zu beobachten. Neue Chemotherapeutika werden kaum noch entwickelt und finden sich immer mehr in Kombination mit Antikörpern. Es besteht kein Zweifel, dass zukünftige Therapiestrategien zielgerichteter und effektiver sein werden als die alleinige Chemotherapie. Die Behandlung onkologischer Erkrankungen mit Checkpoint-Inhibitoren ist in diesem Sinne ein Durchbruch in eine neue Ära, nicht nur weil diese das dem Patienten so wichtige Immunsystem adressiert. In vielen Jahren mag daher die alleinige chemotherapeutische Behandlung von Krebserkrankungen vielleicht eher wie eine der Methoden des sagenumwobenen Dr Eisenbarth anmuten.

Prof. Dr. Martin Griesshammer,
Minden

Fortschritte in der Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)



Clemens Unger, Freiburg

Seit Jahrzehnten war die Behandlung der CLL eine Domäne der Chemotherapie, zunächst mit Chlorambucil, später mit Fludarabin und Bendamustin als deren Hauptvertretern. In den letzten Jahren kamen die monoklonalen Antikörper, insbesondere Rituximab, dazu. Heute ist diese Kombination als sogenannte Chemo-Immuntherapie etabliert. Obwohl durch die Kombination von Chemo- und Immuntherapie erhebliche Fortschritte beim Gesamtüberleben erreicht wurden, bleiben die Probleme der Nebenwirkungen der Behandlung, in erster Linie die hämatologische Toxizität und die Infektionen. Eine Heilung dieser Erkrankung ist auch heute nur für eine kleine Gruppe von Patienten durch die allogene Stammzelltransplantation zu erreichen. Erweiterte Erkenntnisse der Molekularbiologie dieser Erkrankung haben zu einem besseren Verständnis der Signalwege und Apoptose und damit zu neuen Zielstrukturen in der Therapieentwicklung der CLL geführt. So sind aktuell Inhibitoren der B-Zell-Rezeptor-Signalwege durch Hemmung von Btk (Ibrutinib) oder PI3K (Idelalisib) sowie die Apoptose-modulierenden Substanzen (ABT-199) und die Anti-CD20-Antikörper (Obinutuzumab und Ofatumumab) neue und ausgesprochen wirksame Substanzen, die zugleich gut verträglich erscheinen. Allerdings wird der wahre Stellenwert dieser neuen Arzneimittel erst in einigen Jahren nach ausreichender Anwendungserfahrung einzuschätzen sein.

Arzneimitteltherapie 2015;33:330–5.

Behandlungsindikation

Da die CLL eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichen Verläufen darstellt, benötigen zum Zeitpunkt der Diagnose nicht alle Patienten eine Behandlung. Behandelt werden Patienten, wenn folgende Krankheitssymptome bestehen:

- Schwäche, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fieber sowie schmerzhafte Lymphadenopathie
- Symptomatische Anämie und/oder Thrombozytopenie (Rai-Stadium III/Binet-Stadium C)
- Autoimmunhämolyse, schnelle Lymphozytenverdopplungszeit (<6 Monate), rasch zunehmende Lymphome bzw. Milz- und/oder Lebervergrößerung, häufig auftretende Infektionen mit und ohne Hypogammaglobulinämie

Erstlinienbehandlung

Die Erstlinientherapie orientiert sich nach wie vor an der Komorbidität, am genetischen Status, an der Nierenfunktion und am Alter des Patienten. Patienten mit einer 17p-Deletion zeigen generell ein schlechtes Therapieansprechen und kurze Überlebenszeiten. Dies gilt ebenso für Patienten mit einer TP53-Mutation [22].

Generell ist zu sagen, dass es keinen Goldstandard zur Therapie der symptomatischen oder fortgeschrittenen CLL gibt. Es existieren mehrere mögliche Therapieoptionen.

Diese betreffen die Purin-Analoga, beispielsweise Fludarabin und Pentostatin, alkylierende Substanzen (z.B. Chlorambucil, Cyclophosphamid und Bendamustin) sowie die monoklonalen Antikörper, (z.B. Rituximab, Alemtuzumab, Ofatumumab und Obinutuzumab).

Für jüngere Patienten (<70 Jahre) mit normaler Nierenfunktion und fehlender körperlicher Komorbidität besteht die Erstlinientherapie außerhalb klinischer Studien in der Kombination Fludarabin, Cyclophosphamid plus Rituximab.

Für ältere Patienten (>70 Jahre) ist die Empfehlung Chlorambucil oder Bedamustin in Kombination mit Obinutuzumab (Gazyvaro®) oder Ofatumumab (Arzerra®). In dieser Patientenpopulation führt Fludarabin zwar zu besseren Ansprechraten, verlängert allerdings nicht das Überleben. Darüber hinaus ist die Toxizität von Fludarabin gegenüber Bendamustin (Levact®) oder Chlorambucil ausgeprägter, insbesondere die deutlich höhere Anzahl opportunistischer Infektionen und die verlängerte Myelosuppression fallen ins Gewicht.

Die Kombination von Bendamustin und Rituximab ist eine gut zu empfehlende Alternative bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder anderen Komorbiditäten. Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation stellen eine besondere Risikogruppe dar, die wenig von der aktuellen

Prof. Dr. Clemens Unger, Zentrum für Krebsmedizin, Breisacher Straße 84 b, 79110 Freiburg, E-Mail: info@zentrum-krebsmedizin.de

Therapie profitiert. Entweder sprechen sie nicht auf eine initiale Behandlung an oder, wenn sie ansprechen, kommt es zu einem frühen Rückfall der Erkrankung. Die allogene Stammzelltransplantation gilt als Standard-Therapieoption für junge und fitte Patienten dieser Risikogruppe.

Behandlung bei Rückfall oder refraktärer CLL

Die Behandlung der CLL im Relapse sollte die Qualität und die Dauer des Ansprechens bei der Erstlinientherapie berücksichtigen. Patienten mit einer Ansprechdauer, die kürzer ist als das zu erwartende progressionsfreie Überleben (PFS), sollten im Rezidiv aggressiver therapiert werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die als refraktär einzuschätzen sind, also eine Ansprechdauer von weniger als sechs Monate aufweisen. Dabei variiert das PFS je nach verwendetem Therapieregime von 16 Monaten (Chlorambucil plus Rituximab) bis zu 52 Monaten (Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab) [13, 23].

Später Rückfall – günstiger Verlauf

Für Patienten, die ein längeres PFS aufweisen als allgemein erwartet, gilt, dass die initial angewendete Therapie erneut durchgeführt werden kann. Dieses gilt beispielsweise für Patienten mit einem PFS > 1 Jahr, die mit Chlorambucil plus Anti-CD20-Antikörper behandelt wurden, PFS > 2 Jahre bei Patienten, die mit Fludarabin oder Bendamustin plus Rituximab behandelt wurden, und PFS > 3 Jahre bei Patienten, die mit Fludarabin/Cyclophosphamid und Rituximab initial behandelt wurden. Es ist bislang unklar, welche Behandlung für die oben genannten Gruppen die beste ist. Besonders Patienten, die erstmals mit einem Fludarabin-basierten Regime behandelt wurden, können sehr oft erneut eine komplette oder partielle Remission erreichen [23].

Früher Rückfall – ungünstiger Verlauf

Für Patienten, die ein kürzeres PFS aufweisen als zu erwarten war, wird eine Target-orientierte Therapie entweder mit Ibrutinib oder die Kombination von Idelalisib plus Rituximab empfohlen. Eine Wiederholung der initial angewendeten Therapie ist nicht sinnvoll. Diese Empfehlung gilt für Patienten mit einem PFS < 1 Jahr nach Chlorambucil plus Anti-CD20-Antikörper (Rituximab, Obinutuzumab, Ofatumumab), mit einem PFS < 2 Jahre nach Fludarabin oder Bendamustin plus Rituximab oder mit einem PFS < 3 Jahre nach einer Behandlung mit Fludarabin, Cyclophosphamid plus Rituximab. Die Empfehlung einer Target-orientierten Therapie gilt insbesondere für Patienten mit einem PFS < 6 Monate und für Patienten mit einer 17p-Deletion bzw. einer TP53-Mutation. Jüngere und fitte Patienten sollten auf die Möglichkeit der allogenen Stammzelltransplantation hingewiesen werden.

Neue Substanzen zur Behandlung der CLL

Ibrutinib

Ibrutinib wurde 2014 von der europäischen Kommission zur Therapie der rezidierten CLL und für Patienten, die eine 17p-Deletion bzw. eine TP53-Mutation aufweisen, zu-

gelassen (Imbruvica®). Ibrutinib ist ein irreversibler Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor, der oral appliziert wird und die Apoptose von CLL-Zellen induziert [10, 14]. Erste Studien zeigten ein überraschend gutes Ansprechen der Lymphadenopathie und eine Besserung des Allgemeinbefindens bei insgesamt guter Verträglichkeit [1, 5, 17].

Eine erste randomisierte Studie gegen Ofatumumab bei erheblich vorthapierten Patienten zeigte beeindruckende Ansprechraten und eine Verlängerung der Überlebensrate [4]. In der offen randomisierten Studie wurden 391 Patienten mit Rezidiv und/oder refraktärer CLL eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder Ibrutinib 420 mg täglich bis zum Progress bzw. Ofatumumab wöchentlich für bis zu 24 Wochen. Nach einem Protokoll-Amendment konnten Patienten, die unter Ofatumumab progressiv wurden, in den Ibrutinib-Arm wechseln. Nach einem Follow-up von 38 Wochen zeigte Ibrutinib gegenüber Ofatumumab eine signifikant bessere Responserate (43 vs. 4 %), eine PFS von 88 % gegenüber 65 % nach 6 Monaten und ein besseres Gesamtüberleben (OS) von 90 vs. 81 % nach 12 Monaten [4]. Die Multivariate-Analyse zeigte diese beschriebenen Vorteile in allen Subgruppen einschließlich jener Risikopatienten mit einer 17p-Deletion. Die Nebenwirkungen von Ibrutinib waren moderat und in erster Linie vorübergehende Diarrhöen, Infektionen der oberen Luftwege und Fatigue.

Die Wirksamkeit von Ibrutinib ist in mehrerer Hinsicht bemerkenswert. Da ist die starke Rückbildung sowohl großer Lymphome als auch der Splenomegalie zu beobachten. Zur gleichen Zeit steigen die peripher zirkulierenden Lymphozyten im Blut an. Diese Lymphozytose nimmt dann über die Behandlungszeit ab. Die Lymphozytose darf nicht als ein Versagen der Therapie fehlinterpretiert werden. Die Erklärung hierfür ist möglicherweise eine verstärkte Freisetzung von Tumorzellen aus Lymphknoten und dem Knochenmark [4, 5, 10, 20]. Vorläufige Ergebnisse aus klinischen Studien von Kombinationstherapien mit Ibrutinib und Zytostatika zeigen ebenfalls ein schnelles Ansprechen der CLL, aber ohne begleitende Lymphozytose [3, 16, 18].

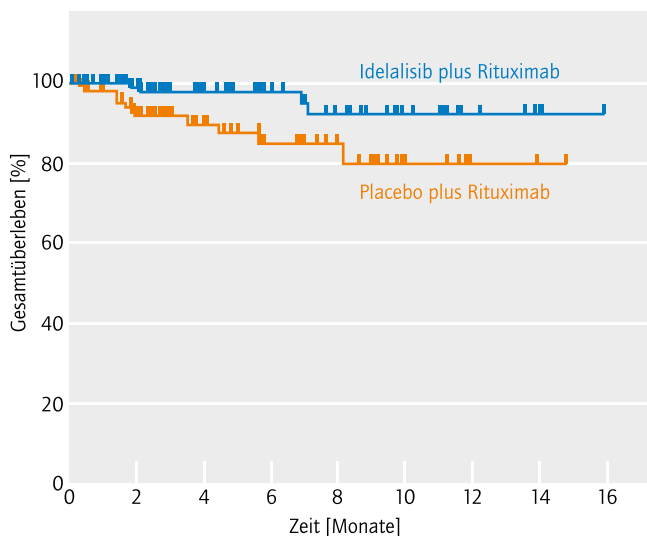
Ibrutinib ist aktuell zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, die zumindest eine vorangehende Therapie erhalten haben oder zur Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Darüber hinaus existieren Indikationserweiterungen zur Behandlung des Morbus Waldenström und des Mantelzell-Lymphoms.

Idelalisib

Idelalisib ist ein oraler Inhibitor der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) delta, der in frühen Studien eine Aktivität bei Patienten mit refraktärer CLL aufwies. Patienten mit einem frühen Rückfall oder mit refraktärer Erkrankung können daher von einer Kombination von Idelalisib plus Rituximab profitieren. Idelalisib wurde im Juli 2014 sowohl von der FDA als auch von der EMA zur Therapie des frühen Rückfalls der CLL zugelassen (Zydelig®). Die initiale Dosierung beträgt 150 mg 2-mal täglich, eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von Verträglichkeit und Nebenwirkungen ist möglich.

Eine Phase-I-Studie mit 54 Patienten, die erheblich vorthapiert waren, zeigte eine relativ gute Verträglichkeit. Es kam allerdings zu Pneumonien (11/54) und febriler Neutropenie (6/54) [2].

Eine Phase-III-Studie mit 220 Patienten mit CLL, die innerhalb von 24 Monaten nach ihrer letzten Behandlung progressiv waren und nicht für eine zytotoxische Therapie infrage kamen, wurden entweder mit Rituximab und Idelalisib (150 mg 2-mal täglich) oder mit Rituximab plus Placebo behandelt [11]. Die Studie wurde nach der ersten vereinbarten Zwischenanalyse aufgrund folgender Ergebnisse für den Verum-Arm gestoppt: Die Response-Rate betrug 81% gegenüber 13%, ein komplettes Ansprechen wurde nicht beobachtet. Die Reduktion der Lymphadenopathie von 50% und mehr wurde im Verum-Arm in 93% und im Placebo-Arm in 4% der Fälle beobachtet. Das Gesamtüberleben betrug nach zwölf Monaten 92% gegenüber 80% im Placebo-Arm (Abb. 1). Die Ergebnisse wurden in allen Subgruppen einschließlich der Patienten mit 17p-Deletion und TP53-Mutation erzielt. Unerwünschte Ereignisse (Grad 3/4) unter Idelalisib betrafen in 6% der Fälle Pneumonien und in 5% febrile Neutropenien. Andere Ereignisse waren leichter Art wie Fatigue, Übelkeit, Durchfälle sowie Anstieg von Leberenzymen.



Patienten unter Risiko (Ereignisse)									
Idelalisib									
110 (0)	88 (1)	55 (2)	40 (2)	31 (4)	16 (4)	7 (4)	4 (4)	0 (4)	
Placebo									
110 (0)	76 (8)	43 (9)	25 (11)	18 (11)	8 (12)	2 (12)	1 (12)	0 (12)	

Abb. 1. Gesamtüberleben unter Rituximab plus Idelalisib versus Rituximab plus Placebo [mod. nach 11]

Monoklonale Antikörper

Als einzelne Substanzen eingesetzt führen die monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab, Ofatumumab und Obinutuzumab zu kurzfristigen partiellen Remissionen.

Rituximab

Rituximab ist bereits langjährig in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung der CLL zugelassen.

Rituximab als Einzelsubstanz eingesetzt in der Behandlung der refraktären CLL führt zu einer mittleren Ansprechrate von 20 Wochen [6, 15, 19], gemeinsam mit hochdosiertem Methylprednisolon bei der Fludarabin-refraktären CLL wurde eine mediane Zeit bis zur Progression von 15 Monaten beschrieben [7].

Ofatumumab

Der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab ist für die Behandlung von Patienten mit CLL indiziert, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind. Er bindet selektiv an den „small loop“ des Oberflächenantigens CD20 der B-Zellen. Dadurch wird das körpereigene Komplementsystem verstärkt aktiv und zerstört die B-Zellen. Ofatumumab zeigt als Einzelsubstanz bei Patienten mit rezidivierender bzw. mit refraktärer CLL eine Ansprechrate von etwa 50%. In einer Dosis-eskalierenden multizentrischen Phase-I/II-Studie mit vierwöchentlichen Infusionen bei Patienten, die mindesten drei differente Vorbehandlungen aufwiesen, kam es zu Ansprechraten von 44%, komplette Remissionen wurden nicht beobachtet [8, 9].

In einer weiteren Phase-II-Studie erhielten 138 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die im Mittel fünf Vorthapien aufwiesen, Ofatumumab als Einzelsubstanz infundiert. Die Vorthapie schloss unter anderem bei 59 Patienten Fludarabin und Alemtuzumab bzw. bei 79 Patienten Fludarabin mit Bulky-Lymphadenopathien von mehr als 5 cm Durchmesser ein. Die Ansprechraten betrugen bei der mit Fludarabin und Alemtuzumab vorbehandelten Patientengruppe 58%, bei der mit Fludarabin vorbehandelten Gruppe 47%. Die mittleren Überlebensraten betrugen 13,7 und 15,4 Monate [24]. Die Wirksamkeit von Ofatumumab war unabhängig von einer möglichen Vorthapie mit Rituximab [25]. Grad-3/4-Nebenwirkungen von Ofatumumab waren Thrombopenie (9%), Neutropenie (6%), Anämie (3%) und Infektionen (9%). Weitere Nebenwirkungen betrafen Fatigue, infusionsbedingte Reaktionen und Husten. Die infusionsbedingten Reaktionen nahmen an Intensität und Dauer bei weiteren Infusionen ab.

Obinutuzumab

Obinutuzumab konnte im direkten Vergleich der Anti-CD20-Antikörper, jeweils in Kombination mit Chlorambucil, im Rahmen der CLL-11-Studie als der wirksamere Antikörper bestätigt werden. Bereits nach kurzer Beobachtungsdauer zeigten sich zugunsten von Obinutuzumab gegenüber Rituximab bei unfitten CLL-Patienten erheblich bessere Therapieresultate [12]. Signifikante und deutliche Vorteile betrafen die Tiefe der erreichten Remissionen. Die Rate der kompletten Remissionen lag im Obinutuzumab-Arm bei 20,7%, im Rituximab-Arm bei 7% (Abb. 2). Die Rate an MRD-negativem Status war im Obinutuzumab-Arm zehnfach höher als im Rituximab-Arm. Da eine MRD-Negativität in der Regel eine längere Progressionsfreiheit bedeutet, wurde entsprechend auch ein hochsignifikanter Unterschied im PFS von 29,2 versus 15,4 Monaten zugunsten des Obinutuzumab-Arms beobachtet. Die klinische Bedeutung der CLL-11-Studie bestand darin, dass gezielt Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder anderen Komorbiditäten behandelt wurden. Diese Patienten entsprechen

aufgrund dieser Merkmale mehr der klinischen Wirklichkeit, sie waren in klinischen Studien oft unterrepräsentiert. Obinutuzumab wurde im Juni 2014 zugelassen. Die Indikation umfasst die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

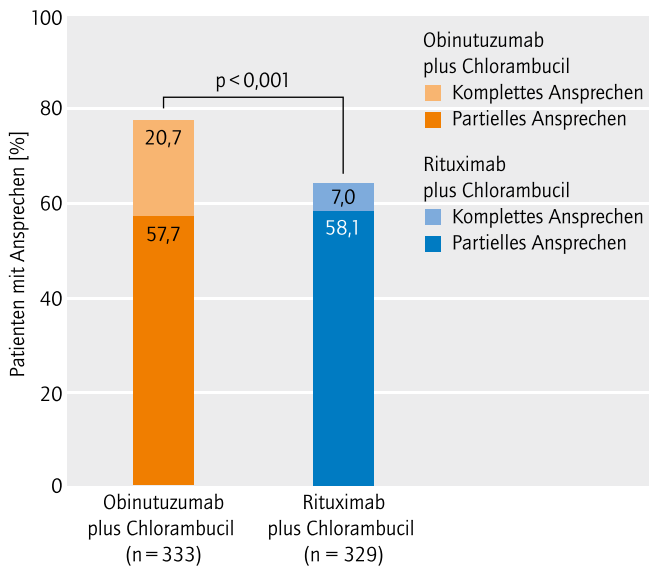


Abb. 2. Ansprechen unter Obinutuzumab plus Chlorambucil versus Rituximab plus Chlorambucil drei Monate nach Behandlungsende [mod. nach 12]

Reaktivierung einer Hepatitis B

Anti-CD20-Antikörper sind als immunsuppressive Substanzen in der Lage, eine Hepatitis B zu reaktivieren. Daher gilt die Empfehlung, alle Patienten vor Beginn einer Anti-CD20-Therapie auf Hepatitis B zu untersuchen. Patienten mit einer vorbekannten Hepatitis B sollten engmaschig klinisch und laborchemisch überwacht werden. Im Fall einer Hepatitis-B-Reaktivierung sollten die Antikörper abgesetzt werden.

ABT-199

ABT-199 ist eine experimentelle, oral verfügbare Substanz, die Bcl-2 inhibiert. CLL-Zellen überexprimieren das überlebensfördernde BCL-2-Protein und verhindern so unter anderem die Apoptose. Damit verbunden ist eine erhebliche Verlängerung des Überlebens der CLL-Zellen. Die Hemmung von Bcl-2 führt entsprechend zur Aktivierung der Apoptose und damit zum Zelltod der CLL-Zellen.

In einem vorläufigen Bericht (Abstract) beschrieben Seymour et al. [21] 56 Patienten mit rezidivierender bzw. refraktärer CLL, die mit ABT-199 behandelt wurden. Es wurde eine Ansprechrate von 84% (davon 23% komplette Remissionen) beobachtet.

Die dosislimitierende Toxizität ist das Tumor-Lyse-Syndrom mit einem berichteten Todesfall. Daher wurde ein Protokoll-Amendment eingeführt, das gewährleisten soll, dass die initiale Dosis reduziert wird und die nachfolgenden Dosissteigerungen in kleineren Schritten erfolgen. Eine Grad-3/4-Toxizität betraf die Neutropenie (36%) und die feb-

rile Neutropenie (9%). Andere Nebenwirkungen waren mild bis moderat und betrafen Diarrhö (43%), Übelkeit (40%) und Fatigue (33%). Weitere Studien sind unterwegs, unter anderem ABT-199 plus Rituximab versus Bendamustin plus Rituximab bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL.

Prof. Dr. med. Clemens Unger studierte nach Abschluss eines Lehramtsstudiums von 1972 bis 1978 Humanmedizin an der Universität Göttingen. Er habilitierte 1988 über neue Wirkstoffe in der Onkologie. Prof. Unger war zwischen 1993 und 2011 Direktor der Klinik für Internistische Onkologie an der Klinik für Tumorbiologie Freiburg. Er gründete 2011 das Zentrum für Krebsmedizin in Freiburg. Prof. Unger ist Mitglied zahlreicher auch internationaler Fachgesellschaften und erhielt eine Vielzahl von Preisen und Auszeichnungen.



Interessenkonflikterklärung

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Advances in the treatment of chronic lymphocytic leukemia

For several decades treatment of CLL consisted of chemotherapy represented by chlorambucil. Later on fludarabine and bendamustine were used. Monoclonal antibodies, especially rituximab, established the chemo-immunotherapy in recent years. Patients undergoing chemo-immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL) in most cases will achieve an initial complete or partial response. However, apart of those treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation disease relapse occurs invariably. The choice of treatment at relapse should take into account the quality and duration of response to prior therapy. Patients with short response duration may be candidates for a different regimen with more aggressive or novel agents. For patients with a relapse after longer response duration a retreatment with the initial regimen may be reasonable. This holds true for patients progressing later than one year after initial treatment with chlorambucil plus an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, obinutuzumab, ofatumumab); more than two years after initial treatment with fludarabine plus rituximab (FR) or bendamustine plus rituximab (BR); and more than three years after fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR). The treatment of first choice for patients relapsing early, especially after <6 months, is unknown. An improved understanding of signaling and apoptosis in context with CLL led to new approaches like inhibitors of the B-cell receptor signaling pathway (ibrutinib, idelalisib). Ibrutinib as single agent or the combination of idelalisib plus rituximab may be possible for patients relapsing early. These regimens have favourable side effect profiles and demonstrated a survival benefit compared to ofatumumab or rituximab alone. An additional promising new compound ABT-199, a small molecule inhibitor of Bcl-2, is currently under clinical investigation. It will not be possible to assess the importance of these new drugs until they have been used for several years in the clinic. **Key words:** Chronic lymphocytic leukemia, chemo-immunotherapy, anti-CD20 monoclonal antibody, ibrutinib, idelalisib, relapse

Literatur

1. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:88–94.
2. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase p110 delta, for relapsed/refractory lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;123:3390–7.
3. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1090–9.
4. Byrd JC, Brown JR, O'Brian S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213–23.
5. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;125:2497–506.

6. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001;19:2153–64.
7. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22:2048–53.
8. Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1–2 study. *Blood* 2008;111:1094–100.
9. Coiffier B, Losic N, Ronn BB, et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic association of ofatumumab, a human monoclonal CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: a phase 1–2 study. *Br J Haematol* 2010;150:58–71.
10. de Rooij MF, Kuil A, Geest CR, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32675 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;119:2590–4.
11. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997–1007.
12. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101–10.
13. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164–74.
14. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood* 2011;117:6287–96.
15. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:1326–31.
16. Jaglowski SM, Jones JA, Flynn JM, et al. A phase 1b/II study evaluation activity and tolerability of BTK inhibitor PCI-32765 and ofatumumab in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and related diseases (abstract 6508). *J Clin Oncol* 2012;30:418s.
17. O'Brian S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicenter, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:48–58.
18. O'Brian SM, Barrientos JC, Flinn IW, et al. Combination of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 with bendamustine/rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Interim results of a phase Ib/II study (abstract 6515). *J Clin Oncol* 2012;30:419s.
19. O'Brian SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:2165–70.
20. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32756 towards chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood* 2012;119:1182–9.
21. Seymour JF, Davids MS, Pagel JM, et al. Bcl-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) monotherapy show anti-tumor activity including complete remissions in high-risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma (abstract 7018). *Blood* 2013;122:429s.
22. Stilgenbauer S, Busch R, Schneider A, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 2012;120 (ASH annual meeting abstract 433).
23. Tam CS, O'Brian S, Plunkett W, et al. Long term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood* 2014;124:3059–64.
24. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749–55.
25. Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, et al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood* 2011;118:5126–9.

— Bücherforum —

Pharmakologie und Toxikologie

Von Hans-Herbert Wellhöner. Harms Verlag, Lindhöft 2014. 7., neu bearbeitete Auflage. 624 Seiten. Inklusive E-Book. Softcover 28,80 Euro. ISBN: 978-3-86026-220-7

Ich habe schon als Student ein Pharmakologie-Buch von Hans-Herbert Wellhöner besessen und in diesem Buch auch später immer wieder nachgeschlagen. Das Bemühen um die Vermittlung von Pharmakologie und Toxikologie durch Herrn Kollegen Wellhöner umfasst also schon mehrere Generationen von Studenten. So etwas sucht nicht nur seinesgleichen, sondern verdeutlicht, mit welcher Emphase der Autor sich dieser Aufgabe widmet. Und diese fachliche und didaktische Kompetenz des Autors ist auf jeder Seite des jetzt bereits in der 7. Auflage erschienenen Standardwerks zur „Pharmakologie und Toxikologie“ zu spüren. Die aktuelle Auflage des Standardwerks von Hans Herbert Wellhöner ist eine umfassende und zugleich prägnante Darstellung der modernen Pharmakologie und Toxikologie in der ganzen Breite des Fachs. Sie besteht aus zwei Teilen: einerseits einem

„klassischen“ Buch und andererseits einem dem Buch zugeordneten elektronischem Buch (oder auch „E-Book“). Das gedruckte Buch bietet das Basiswissen zu dem Thema auf über 700 Seiten. Dem Buch vorangestellt sind ausführliche Hinweise zur Nutzung des Werks, worin bereits gleich zu Beginn der systematische Aufbau des Inhalts deutlich wird. Die logische und klare Struktur der Themen bildet den didaktischen Schlüssel zu dem Werk und gehört zu dessen vielen Vorzügen. Inhaltlich werden alle Themen der Pharmakologie und Toxikologie besprochen. Das Werk besticht zudem durch die Darstellung der aktuellsten Inhalte und Entwicklungen zum Thema Pharmakologie und Toxikologie. Die Angaben zur Diagnostik und Therapie, einschließlich der Dosierungen, sind sorgfältig recherchiert und auf dem neuesten Stand. Der den gedruckten Teil des Buchs abschließende Anhang bietet darüber hinaus ein sehr umfangreiches Verzeichnis mit fast 300 Abkürzungen. Zudem findet sich hier ein 40-seitiges Register mit über 3500 Stichworten, was es jedem Interessenten leicht macht, sich zu



speziellen Themen im Buch schnell zu orientieren. Der dem Buch zugeordnete elektronische Teil umfasst einen fast 700 Seiten langen Anhang als E-Book, der auf der Webseite des Verlages (<http://www.harms-verlag.de>) als PDF-Datei kostenlos erhältlich ist. Jedem Kapitel im Buch ist ein korrespondierender Abschnitt im Anhang zugeordnet, der den gedruckten Text ergänzt und das Thema erweitert. Hier werden Strukturformeln, Dosierungen und spezielle Pharmakologie dargestellt. So findet man beispielsweise übersichtliche Zusatzinformationen zu der gesamten Gruppe der G-Prote-

in-gekoppelten Rezeptoren oder aber eine tabellarische Übersicht zu den möglichen Arzneimittelinteraktionen. Zudem finden sich über 2100 Verlinkungen zu wissenschaftlichen Veröffentlichungen, anhand derer sich einzelne Themen noch weiter vertiefen lassen.

Zu den Zielgruppen des Buchs von Herrn Wellhöner gehören in erster Linie Studenten der Medizin und des Praktischen Jahrs, für die es das geforderte Basiswissen des Fachs klar strukturiert, knapp und verständlich erklärt. Zudem sind die bis 2013 publizierten Fragen des IMPP berücksichtigt, was das Buch als Repetitorium zur Examensvorbereitung attraktiv macht. Gleiches gilt auch für den erschwinglichen Preis. Über die systematische Verwendung hinaus lässt sich das Lehrbuch aber als Referenz-

werk nutzen. Auf diese Weise spricht das Werk neben Studenten auch den in Ausbildung befindlichen oder fertigen Arzt an.

Kritikpunkte gibt es wenige. Gelegentlich wünscht man sich im gedruckten Buch die eine oder andere instruktive Abbildung, die jetzt im E-Book zu finden ist. So wirkt es etwas textlastig. Auch um die Frage, ob die Dosierungen nicht besser im gedruckten Werk repräsentiert wären, lässt sich streiten und hängt von den jeweiligen Gewohnheiten des Lesers im Umgang mit den verschiedenen Medien ab. Vielleicht hätte man im gedruckten Buch konkret auf die im E-Book zu erwartende Erweiterung verweisen können. Aber diese Anmerkungen schmälern nicht dieses vortreffliche Gesamtwerk.

Die Umschlagseite zeigt eine Abbildung des Bildes „Die wassersüchtige Frau“ von Gerrit Dou, einem niederländischen Maler des Barocks, mit dem der Autor die Entwicklung der Pharmakologie und Toxikologie in den letzten Jahrhunderten von der Empirie zu einer modernen Naturwissenschaft symbolisiert, deren Möglichkeiten heute beispielsweise mit Hilfe molekularbiologischer Techniken ganz neue Ufer ansteuert. Das Werk von Herrn Kollegen Wellhöner verdeutlicht diese Fortschritte in eindrucksvollster Weise sowohl im Hinblick auf didaktische als auch inhaltliche Aspekte und kann jedem am Fach Interessierten nur wärmstens empfohlen werden.

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Claus Kroegel, Jena

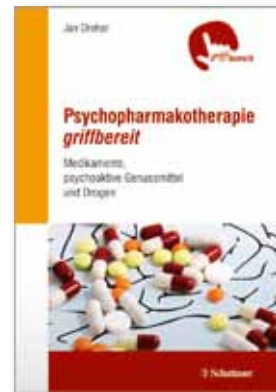
Psychopharmakotherapie griffbereit

Medikamente, psychoaktive Genussmittel und Drogen

Von Jan Dreher. Schattauer Verlag, Stuttgart 2014. 248 Seiten, 10 Abbildungen, 14 Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 24,99 Euro. ISBN 978-3-7945-3078-6

Es stellt sich die Frage, ob ein Buch zum Thema Psychopharmakotherapie neben dem Platzhirsch „Benkert/Hippius“ überhaupt noch Platz hat? Für das von Jan Dreher, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie und Chefarzt der Klinik Königshof in Krefeld, geschriebene Buch „Psychopharmakotherapie griffbereit“ kann diese Frage mit Ja beantwortet werden, allerdings mit Einschränkungen, was die Zielgruppe angeht. Das Buch ist zunächst einmal klassisch aufgebaut: Nach einer kurzen Einleitung und der Darstellung allgemeiner Aspekte zur Wahl und Verordnungshäufigkeit von Psychopharmaka werden die Substanzgruppen inklusive Genussmittel (Alkohol, Nicotin, Coffein) und illegale Drogen in den üblichen Kategorien abgehandelt, gefolgt von einem Kapitel zur Gerontopsychiatrie und zu Notfällen. Im Unterschied zum enzyklopädischen Ansatz des Benkert/Hippius fokussiert das Buch jedoch auf die Darstellung praktischer Aspekte der am häufigs-

ten verwendeten Substanzen. So werden bei den Antidepressiva beispielsweise nur die Substanzen Citalopram, Venlafaxin, Mirtazapin, Amitriptylin, Moclobemid und Tranylcypromin in separaten Kapiteln ausführlicher behandelt. Wer mehr Informationen zu anderen Substanzen oder Informationen beispielsweise zu seltenen Nebenwirkungen haben will, wird hier also nicht fündig werden. Schwächen hat das Buch auch bei der Darstellung von Medikamentenwechselwirkungen (nur zwei Seiten, allerdings mit Hinweis auf Online-Apps zum Nachschlagen). Gut gefallen haben mir der leicht lesbare Stil und die konkreten praktischen Handlungsanweisungen, beispielsweise bei der tabellarischen Darstellung der Umrechnungsfaktoren bei der Umstellung einer oralen Antipsychotika-Medikation auf ein Depot, der Exkurs zur naturalistischen CATIE-Studie, die Ausführungen zum Bauchumfang als Leitsymptom des metabolischen Syndroms, die Tabelle mit den Benzodiazepin-Äquivalenzdosen oder die kurzen Fallvignetten. Besonders kritisch sehe ich das Kapitel „Welche Substanz gebe ich wem?“. Hier sind die Empfehlungen, die sich aus den praktischen Erfahrungen des Autors ableiten, leider nicht immer leitlinienentsprechend bzw. konsistent mit Ergebnissen aus Metaanalysen. So empfiehlt der Autor bei-



spielsweise, Clozapin erst zu geben, wenn die Antipsychotika Risperidon, Olanzapin, Amisulprid, Aripiprazol, Ziprasidon, Quetiapin und Sertindol unwirksam waren. So lange dem Patienten die wirksamste Substanz vorzuenthalten und nach drei hochwirksamen Substanzen noch vier eher schwächer wirksame Substanzen nachzuschalten, ist kritisch zu sehen. Zusammengefasst handelt es sich um ein praxisnah geschriebenes Buch, dessen Verbreitung am ehesten bei nichtärztlichen Therapeuten und Ärzten, die nicht Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie sind, zu wünschen ist. Diesen wird es einen schnellen und hilfreichen Einstieg in das Management der wichtigsten Psychopharmaka ermöglichen.

Univ.-Prof. Dr. Klaus Lieb,
Mainz

Therapie des multiplen Myeloms im Wandel



Brigitte Hübner, Halle (Saale)

Die medikamentöse Standardtherapie nicht transplantationsgeeigneter Patienten mit multiplen Myelom hat sich in den vergangenen Jahren grundlegend gewandelt und erfolgt aufgrund der Bestimmung validierter Biomarker und Genexpressionsprofile risikostratifiziert. Die Differenzierung der neu diagnostizierten Patienten nach Standard- bzw. Hochrisiko und intermediärem Risiko beeinflusst die initiale Therapieentscheidung. Zudem ermöglichen aktualisierte Diagnosekriterien eine frühe medikamentöse Intervention mit dem Ziel, die progressionsfreie Zeit bei möglichst guter Lebensqualität zu verlängern. Die Prognose hat sich in den letzten Jahren auch aufgrund der Etablierung der allogenen Stammzelltransplantation als einzigem kurativen Therapieansatz und der Verfügbarkeit neuer effektiver Wirksubstanzen, wie der Proteasom-Inhibitoren und Immunomodulatory Drugs deutlich verbessert. Das Potenzial weiterer innovativer Therapieoptionen, insbesondere im Rezidiv, soll im Folgenden aufgezeigt werden.

Arzneimitteltherapie 2015;33:336–40.

Beim multiplen Myelom (MM) handelt es sich um eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte maligne Erkrankung (lymphoproliferative Erkrankung des B-Zell-Systems). Die Krankheitssymptome entstehen durch das unkontrollierte Wachstum der Plasmazellen oder durch die produzierten Antikörper: Fatigue, Knochenschmerzen, Gewichtsverlust, Neigung zu Infektionen, Hyperkalzämie mit entsprechenden Symptomen, Serumeiweißveränderungen, Proteinurie mit Leichtkettenausscheidung (Bence-Jones-Proteinurie) sowie extrem beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit. Weiterhin kann es infolge von Ablagerungen fehlgefalteter Proteine zu vielfältigen Funktionseinschränkungen der Organe kommen. Das Vorliegen eines MM wird anhand detaillierter Laboruntersuchungen (Differenzialblutbild, Serum-Elektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten, Immunfixations-Elektrophorese in Urin/Serum, freie

Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum) sowie bildgebender Diagnostik (CT, MRT, PET) und Biomarker diagnostiziert [5]. Durch die Einführung der Proteasom-Inhibitoren (PI) und Immunomodulatory Drugs (IMiDs) wurden die Therapiemöglichkeiten dieser unheilbaren Erkrankung deutlich verbessert, sodass derzeit ein 5-Jahres-Überleben bei 44% der jüngeren Patienten erreicht werden kann [2]. Aktualisierte Diagnosekriterien ermöglichen heute eine frühzeitige medikamentöse Behandlung. Ferner können durch die Erfassung von Genexpressionsprofilen und Chromosomen-Abnormalitäten Hochrisikogruppen herausfiltriert und die Therapien individuell angepasst werden [12].

Risikostratifizierte Erstlinientherapie

Bis zum heutigen Stand der Wissenschaft stellt die allogene Stammzelltransplantation (SZT) nach myeloablativer Chemotherapie oder Konditionierung reduzierter Intensität die einzige kurative Therapieoption dar. Bei Letzterer wird nach Induktionstherapie, Stammzellmobilisierung mit Apherese eigener (autologer) Stammzellen und Hochdosistherapie mit Melphalan (200 mg/m²) erst eine autologe Transplantation durchgeführt. Dann werden unter nichtmyeloablativer Ganzkörperbestrahlung (2 Gy) die Stammzellen eines HLA-identischen Geschwister- oder Fremdspenders übertragen (Abb. 1). Dadurch ist bei 10 bis 20% der Patienten eine langfristige Heilung möglich [8]. Durch die Dosisreduktion wurden Sterblichkeit und Nebenwirkungen gemindert. Die erzielbare komplette Remission beruht auf dem Graft-versus-Myeloma-Effekt, einer zusätzlichen immunologischen Reaktion, bei der sich das übertragene Immunsystem des

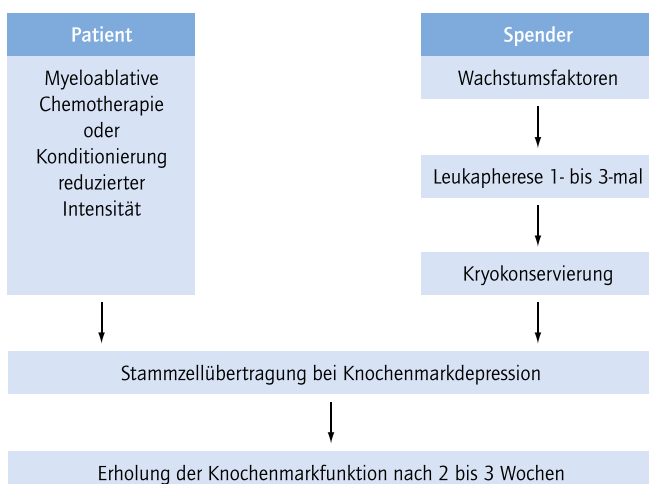


Abb. 1. Prinzip/Ablauf einer allogenen Stammzelltransplantation

Dr. Brigitte Hübner, Fachapothekerin für klinische Pharmazie, Smaragdweg 34, 06120 Halle (Saale), E-Mail: brigitte.huebner@vodafone.de

Tab. 1. Therapieschemata in der Behandlung des (rezidierten) Myeloms

MPT/R-Schema (6–9 Zyklen)		
Melphalan	0,25 mg/kg/Tag	p. o., Tag 1–4
Prednison	2 mg/kg/Tag	p. o., Tag 1–4
Thalidomid bzw. Lenalidomid	50 mg/Tag bzw. 25 mg/Tag	p. o., täglich abends
VPM-Schema (6–9 Zyklen)		
Melphalan	9 mg/m ² /Tag	p. o., Tag 1–4
Prednison	60 mg/m ² /Tag	p. o., Tag 1–4
Bortezomib	1,3 mg/m ² /Tag	i. v. oder s. c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32
VCD-Protokoll bzw. CyBorD-Protokoll		
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i. v., Tag 1, 8, 15 bzw. Tag 1, 4, 8, 11
Dexamethason	40 mg/Tag	p. o., Tag 1, 8, 15 bzw. Tag 1–4, 9–12
Cyclophosphamid	50 mg/Tag bzw. 300 mg/Tag	p. o., Tag 1–21 bzw. Tag 1, 8, 15, 22
Lenalidomid/Dexamethason-Protokoll (Rd)		
Lenalidomid	25 mg/Tag	p. o., Tag 1–21
Dexamethason	40 mg/Tag	p. o., Tag 1–4, 9–12, 17–20
VDD-Protokoll		
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i. v., Tag 1, 4, 8, 11
Doxorubicin, peg.	30 mg/m ²	i. v., Tag 4
Dexamethason	40 mg/Tag	p. o., Tag 1–4

Spenders gegen die Myelomzellen des Patienten richtet und diese bekämpft. Die Allo-SZT steht jedoch nur jungen Patienten (<47 Jahren) mit gutem Allgemeinzustand innerhalb von 24 Monaten nach Erstdiagnose zur Verfügung. Entsprechend den neuen Diagnosekriterien der IMWG (International myeloma working group) werden asymptomatische Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in den nächsten zwei Jahren progredient werden, bereits als behandlungsbedürftig eingestuft. Eine medikamentöse Therapie ist bei Erfüllung eines CARB (Calcium, renal insufficiency, anemia, bone lesions)-Kriteriums oder Biomarkers (FLC-Ratio) erforderlich [12]. Bei transplantationsfähigen Patienten soll eine autologe SZT durchgeführt werden, an die sich eine weitere autologe oder die allogene SZT anschließen kann. Bei nicht transplantationsgeeigneten symptomatischen Myelom-Patienten zielt die Therapie auf das Erreichen einer Krankheitsstabilisierung und tiefer, bestmöglicher Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung der Komplikationen ab. Mehr als 40 Jahre galt die Kombination aus Melphalan und Prednison als Therapiestandard (MP). Die Hinzunahme von Bortezomib oder Thalidomid führte im Vergleich zu MP allein zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens (5-Jahres-Überleben: 46% vs. 34,4%) [17]. Als Therapiestandard stehen somit Melphalan-haltige Chemotherapie-Protokolle in Kombination mit Bortezomib oder Lenalidomid (MPT bzw. MPR oder VPM bzw. VCD; Tab. 1) zur Verfügung [11]. In den vergangenen Jahren hat sich aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und Identifizierung validierter Biomarker ein Trend zur risikoadaptierten Therapie (standard risk, high risk und intermediate risk) entwickelt, wonach die initiale Therapieempfehlung erfolgt (Abb. 2) [14].

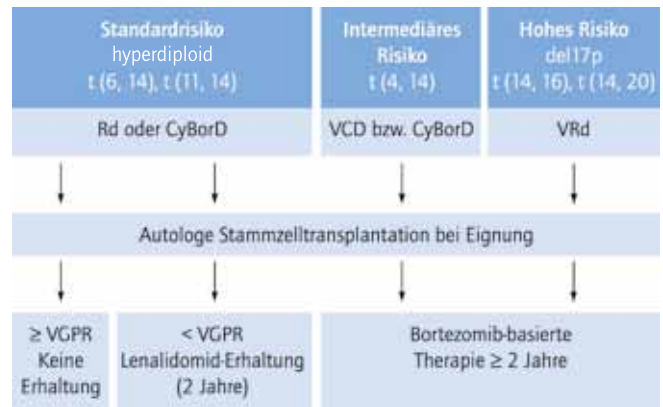


Abb. 2. Risiko-stratifizierte Primärtherapie des neu diagnostizierten Myeloms nach den Empfehlungen der Mayo-Clinic [14]

CyBorD: Cyclophosphamid/Bortezomib/Dexamethason; VGPR: very good partial response; Rd: Lenalidomid/Dexamethason; VCD: Cyclophosphamid/Bortezomib/Dexamethason; VRd: Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason

Bortezomib (Velcade®) ist der erste zugelassene Proteasom-Inhibitor. Das Proteasom ist ein Multiproteasekomplex, der Ubiquitin-gebundene Proteine abbaut. Der durch Markierung mit Ubiquitin ausgelöste Abbau bestimmter Proteine spielt eine zentrale Rolle für die Homöostase innerhalb der Zellen. Bortezomib hemmt reversibel dieses Proteasom und löst dadurch verschiedene Signalkaskaden aus, die zum Absterben der Myelomzellen führen.

IMiDs. Eine weitere ausgesprochen effektive Bereicherung der Myelomtherapie erfolgte durch die Einführung der *Immunomodulatory Drugs* (IMiDs), insbesondere Thalidomid und Lenalidomid (Revlimid®). Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der Ausschüttung entzündungs- und tumorfördernder Stoffe. Die immunmodulierende Wirkung von Lenalidomid lässt sich auf folgende Effekte zurückführen: Aktivierung von Immunzellen (T-Zellen und NK-Zellen), Wachstumsstopp durch direkten Angriff, Angiogenesehemmung und Unterdrückung der Freisetzung tumorfördernder Botenstoffe.

Eine Erhaltungstherapie mit Glucocorticoiden oder Interferon alfa (IFN-α) hat unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen keinen relevanten Vorteil gezeigt. Das Potenzial der IMiDs in dieser Situation wird derzeit noch untersucht und sollte risikoadaptiert erfolgen [4, 9].

Zwischenfazit

Die allogene Stammzelltransplantation stellt die einzige kurative Therapieoption dar. Bei nicht transplantationsgeeigneten symptomatischen Myelom-Patienten soll die Therapie eine bestmögliche Remission erzielen. Die Hinzunahme von Bortezomib oder Thalidomid führt im Vergleich zu Melphalan/Prednison allein zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens.

Therapie im Rezidiv und Stellenwert innovativer Wirkprinzipien

Das Therapieansprechen ist meistens nur vorübergehend. Die Therapiemöglichkeiten und Prognose im Rezidiv sind

weiterhin unzureichend. Die Wahl der Rezidivtherapie wird durch bestehende Komorbiditäten und die erfahrene Toxizität vorangegangener Therapien beeinflusst. Bortezomib ist als Monotherapie oder in Kombination mit liposomalem Doxorubicin plus Dexamethason zur Behandlung von progressivem Myelom nach Versagen einer Erstlinientherapie oder Knochenmarktransplantation geeignet (VDD-Protokoll). Darüber hinaus kann bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Bendamustin-Therapie oder nach Versagen einer Vortherapie eine Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason durchgeführt werden. Aufgrund dennoch unbefriedigender Therapieerfolge in der Behandlung des rezidierten multiplen Myeloms wird weiter nach innovativen Wirkprinzipien und effektiven Therapiekombinationen gesucht.

Pomalidomid: Neues IMiD

Pomalidomid (Imnovid®), ein neuer Wirkstoff aus der Klasse der IMiDs, erhielt im August 2013 die EU-Zulassung zur Behandlung des multiplen Myeloms (MM) bei erwachsenen Patienten im rezidierten oder refraktären Stadium, die zuvor mindestens zwei Vortherapien (inklusive Lenalidomid und Bortezomib) erhalten haben. Die Zulassung basiert auf den Daten der offenen, multizentrischen und randomisierten Phase-III-Studie MM-003/Nimbus.

Darin wurde die Kombination Pomalidomid und niedrig dosiertes Dexamethason (LoDex) mit einer Hochdosis-Dexamethason-Monotherapie (HiDex) verglichen. Die Patienten (n=455) wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten in einem 28-tägigen Zyklus entweder

- 4 mg Pomalidomid (Tag 1–21) plus 40 mg Dexamethason (Tag 1, 8, 15, 22) oder
- hochdosiertes Dexamethason (40 mg an Tag 1–4, 9–12, 17–20).

Die Therapie wurde bis zum Progress oder Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt.

Die Auswertung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als *primärer Endpunkt* zeigte nach zehn Monaten Nachbeobachtungszeit einen erheblichen Vorteil zugunsten des Pomalidomid-Arms mit einem medianen PFS von 4,0 Monaten verglichen mit 1,9 Monaten im Standard-Arm. Beim medianen Gesamtüberleben wurde eine signifikante Verlängerung auf 12,7 Monate versus 8,1 Monate bestätigt. Auch in Hinblick auf die Gesamtansprechrate erwies sich Pomalidomid/LoDex signifikant überlegen (21 % vs. 3 %) [15].

Als häufigste Nebenwirkungen treten Neutropenie, Anämie, Infektionen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Herz- und Gefäßerkrankungen sowie Neuropathie, Schwindel und Urtikaria werden ebenfalls häufig beobachtet. In einem Rote-Hand-Brief vom April 2015 wurde vor dem Auftreten einer Hepatotoxizität, interstitiellen Lungenerkrankung und Herzinsuffizienz gewarnt [3].

Das multifaktorielle Wirkprinzip beruht auf einer Proliferationshemmung und immunmodulierenden Effekten. Ferner spielt die Interaktion zwischen Myelom- und Stromazellen eine entscheidende Rolle. Pomalidomid muss ebenso wie Thalidomid auf speziellen T-Rezeptoren verordnet werden und ist aufgrund seiner teratogenen Effekte während der Schwangerschaft kontraindiziert. Dennoch stellt

es eine verträgliche und wirksame Therapieoption für stark vorbehandelte Myelom-Patienten dar [15].

Carfilzomib: Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation

ENDEAVOR. Carfilzomib (Kyprolis®, Zulassung in USA) stellt einen Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation dar, der in der Phase-III-Studie ENDEAVOR mit Bortezomib verglichen wurde. In dieser randomisierten multizentrischen Studie wurde die Wirkung von Carfilzomib (K) und Dexamethason (d) mit Bortezomib (V) und Dexamethason bei Myelom-Patienten (n=929) nach Versagen von ein bis drei Vortherapien untersucht [6, 7].

Primärer Studienendpunkt war das PFS in der Intention-to-treat-Population. Als sekundäre Endpunkte dienten Gesamtansprechrate, Gesamtüberleben, Dauer des Ansprechens und Ausmaß der ≥ 3 -Grad-Neuropathie. Die Patienten wurden 1:1 in den Kd-Arm oder Vd-Arm randomisiert.

- Das Kd-Schema (28-tägiger Zyklus) bestand aus einer 30-min-Infusion von Carfilzomib (20 mg/m² an Tag 1 und 2 [1. Zyklus], später 56 mg/m²) und Dexamethason 20 mg (Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23).
- Im Vd-Schema (21-tägiger Zyklus) wurden 1,3 mg/m² i. v. oder s. c. (Tag 1, 4, 8, 11) und Dexamethason 20 mg (Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) verabreicht.

Das PFS war im Kd-Arm signifikant länger als im Vd-Arm (18,7 Monate vs. 9,4 Monate). Bei 73 % der Patienten traten behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 auf, im Vd-Arm bei nur 67 %.

ASPIRE. In einer weiteren offenen multizentrischen Phase-III-Studie ASPIRE wurde Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid im Rezidivsetting nach ein bis drei Vortherapien getestet. In dieser Studie wurde das Therapieprotokoll Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) versus Lenalidomid und Dexamethason (Rd) bei 792 Patienten mit refraktärem Myelom untersucht.

Primärer Studienendpunkt war das PFS in der Intention-to-treat-Population. Als sekundäre Endpunkte wurden Gesamtüberleben (OS), Gesamtansprechrate (ORR) und Lebensqualität ausgewertet.

Das PFS war im KRd-Arm signifikant länger als im Rd-Arm (26,3 Monate versus 17,6 Monate). Das mediane OS war zum Zeitpunkt der Interims-Auswertung noch nicht erreicht. Die 24-Monats-Überlebensraten lagen bei 73,3 % und 65,0 % im KRd- bzw. Rd-Arm. Die ORR betrug 87,1 % bzw. 66,7 %.

Behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 wurden bei 83,7 % bzw. 80,7 % der Patienten im KRd- bzw. Rd-Arm berichtet.

- Das KRd-Schema (28-tägiger Zyklus) bestand aus einer 10-minütigen Infusion Carfilzomib (Zyklus 1 bis 12: Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16; 20 mg/m² an Tag 1 und 2 [Zyklus 1], später 27 mg/m²; Zyklus 13 bis 18: Tag 1, 2, 15, 16), Lenalidomid 25 mg Tag 1 bis 21 und Dexamethason 40 mg (Tag 1, 8, 15, 22).
- Das Rd-Schema umfasste Lenalidomid und Dexamethason wie bereits beschrieben.

Zu den häufigsten unerwünschten hämatologischen Ereignissen zählen Anämie, Neutro- und Thrombozytopenien. Ferner treten Diarrhöen, Fatigue und Husten als nicht

hämATOlogische unerwünschte Ereignisse auf. Die Rate unerwünschter Ereignisse war im KRd-Arm gegenüber dem Rd-Arm leicht erhöht. Dennoch kam es im KRd-Arm bei 15,3% der Patienten zu Behandlungsabbrüchen infolge von Nebenwirkungen, im Vergleich zu 17,7% der Rd-Patienten. Bezüglich der Inzidenz an peripherer Neuropathien gab es keine Unterschiede in den Behandlungsarmen. In Einzelfällen kann Carfilzomib eine akute Herzschräche hervorrufen oder verschärfen. Insgesamt ist der Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation bezüglich der Nebenwirkungen Bortezomib überlegen.

Die ASPIRE-Studie belegt zusammenfassend eine deutliche Verlängerung des PFS um 8,7 Monate durch die Kombination Carfilzomib plus Lenalidomid versus einer Lenalidomid-Monotherapie [18, 19].

Weitere Studien. Da in der ENDEAVOR-Studie die Carfilzomib-Dosis doppelt so hoch gewählt wurde wie die zugelassene Dosis, wurde eine neue globale Phase-III-Studie gestartet. In der ARROW-Studie soll nun die einmal wöchentliche Hochdosis-Gabe von Carfilzomib plus Dexamethason mit der zweimal wöchentlichen Applikation einer Standard-Dosis verglichen werden. Weitere Phase-III-Studien mit Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib bei neu diagnostizierten Patienten werden gerade durchgeführt:

- CLARION-Studie: Vergleich von Carfilzomib-MP mit Bortezomib-MP (Amgen)
- ENDURANCE-Studie: Vergleich von Carfilzomib-Rd mit Bortezomib-Rd (Eastern cooperative oncology group, ECOG)

Panobinostat: Histondeacetylase-Inhibitor

Protein-Acetylierung ist eine dynamische post-translational Modifikation, die von zwei Enzymgruppen mit entgegengesetzten Aktivitäten kontrolliert wird, Histondeacetylase (HAT) und Histondeacetylase (HDAC). Diese Enzyme regulieren Gentranskription, Zelldifferenzierung, Zellzyklusprogression und Apoptose von Histon- sowie Nicht-Histon-Proteinen. Hyperacetylierung von Histonen führt zu entspannter Chromatinkonfiguration, wohingegen Hypoacetylierung Chromatinverstärkung und das „Einschlafen“ von Genen verursacht. Das Anheften und Abspalten von Acetylgruppen stellt einen übergeordneten, epigenetischen Regulationsmechanismus dar, der die Verpackungsdichte des Chromatins und somit die Aktivierung und Stilllegung von Genen steuert. Panobinostat ist ein potentes Hydroxy-Zimtsäure-Derivat, das die HDACs I, II, IV in nanomolarer Konzentration hemmt und die epigenetische Regulation verschiedener Signalwege beeinflusst, die bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen [1].

Nach positiven präklinischen und klinischen Studien (PANORAMA-2-Studie) wurde die randomisierte Phase-III-Studie PANORAMA-1 initiiert, die die Wirksamkeit von Bortezomib/Dexamethason versus Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason bei Myelom-Patienten nach Versagen einer Bortezomib- und IMiD-Therapie untersucht. In dieser randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie an refraktärem Myelom wurde der orale Histondeacetylase-Inhibitor Panobinostat 20 mg oder Placebo in Kombination mit Bortezomib 1,3 mg/m² und Dexamethason 20 mg verglichen (n=792).

Das mediane PFS war in der Panobinostat-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe deutlich verlängert (12,0 Monate versus 8,1 Monate). Das mediane Gesamtüberleben betrug 33,6 Monate in der Panobinostat-Gruppe und 30,4 Monate in der Placebo-Gruppe [16].

Der epigenetische Wirkstoff *Panobinostat (Farydak®)* wurde in den USA im Februar dieses Jahres in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason nach Versagen einer Bortezomib- und IMiD-Therapie zugelassen. Farydak® ist in Form von Hartkapseln á 20 mg im Handel und wird dreimal pro Woche an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10, 12 eines 21-Tage-Zyklus appliziert (9 Zyklen). Die Zulassung in der Europäischen Union folgte im August 2015.

Als Nebenwirkungen werden unter der Therapie mit Panobinostat Anämien, Neutro- und Thrombozytopenien berichtet. Ferner werden Infektionen, Diarrhö und kardiale Toxizitäten beobachtet. Die Nebenwirkungen waren im Wesentlichen mild, nur 4% der Patienten mussten die Therapie nebenwirkungsbedingt abbrechen [13].

Zwischenfazit

Die Art der Rezidivtherapie ist abhängig von Komorbiditäten und vorangegangener Therapien. Die Optionen sind oft unzureichend und werden durch Pomalidomid, Carfilzomib und Panobinostat erweitert.

Antikörpertherapie

Ein weiteres vielversprechendes Potenzial für die Myelom-Behandlung ist die Antikörpertherapie, insbesondere die Applikation eines Anti-CD38-Antikörpers. Das CD38-Antigen ist häufig auf der Oberfläche von Myelomzellen exprimiert. Nach Bindung des Antikörpers wird dem Immunsystem signalisiert, sich gegen die Zellen zu wenden. Erste Daten einer Phase-II-Studie (MMY2002/SIRIUS) bestätigen eine starke Wirksamkeit einer Daratumumab-Monotherapie [10]. Derzeit läuft eine Phase-III-Studie (MMY3008-MAIA-Studie) mit dem Anti-CD38-Antikörper *Daratumumab*, der in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason getestet wird.

Zusammenfassung und Ausblick

Entsprechend der aktualisierten Diagnosekriterien der IMWG wird bei neu diagnostiziertem MM vor dem Auftreten von Endorganschäden eine frühe medikamentöse Therapie eingeleitet. Die initiale Therapieempfehlung erfolgt dabei risikostratifiziert (high risk, standard risk, intermediate risk). Zudem zeichnen sich mit Pomalidomid, dem Zweitgenerations-Proteasominhibitor Carfilzomib und dem Histondeacetylase-Inhibitor Panobinostat insbesondere in der Rezidivsituation vielversprechende Therapieoptionen ab, deren Potenzial in der Kombinationstherapie noch nicht ausgeschöpft ist. Weitere Studien sowie Langzeitergebnisse und Überlebensdaten werden dies näher beleuchten. Eine neue Ära in der Myelom-Therapie eröffnet möglicherweise die Therapie mit dem Anti-CD38-Antikörper Daratumumab.

Dr. rer. nat. Brigitte Hübner studierte Pharmazie in München und Berlin. Sie promovierte an der Freien Universität Berlin mit einer biochemisch-zellbiologischen Arbeit zur Optimierung der Chemotherapie, verbrachte einen Forschungsaufenthalt in Berkeley, Kalifornien und war als Stipendiatin der ADKA Stiftung am NIH Clinical Center, Bethesda. Ihr fachlicher Schwerpunkt liegt in der Qualitätssicherung der Zytostatika-Herstellung und der pharmako-ökonomischen Bewertung von Arzneimittelinnovationen. Frau Dr. Hübner ist Redaktionsmitglied der Zeitschrift „Onkologische Pharmazie“ sowie im Herausgeberbeirat der Zeitschrift „Krankenhauspharmazie“. Darüberhinaus referiert sie für die „Arzneimitteltherapie“.



Interessenskonflikterklärung

BH erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

The change in multiple myeloma therapy

The standard chemotherapy of patients with multiple myeloma, which are not able for transplantation, has changed in recent years and patients are now treated risk-stratified. The differentiation of newly diagnosed patients according to standard, high and intermediate risk influences the initial therapy recommendation and allows an early medical intervention in the hope of prolonged survival with acceptable health-related quality of life. In recent years, significant progress has been made due to the introduction of allogeneic stem cell transplantation and the availability of new effective drugs, such as proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs. The potential of further innovative therapeutic options, especially in a setting with relapsed disease, needs to be elucidated.

Key words: multiple myeloma, second generation proteasome inhibitor, histone deacetylase inhibitor

Literatur

1. Andreu-Vieyra CV, Berenson JR. The potential of panobinostat as a treatment option in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2014;5:197–210.
2. Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent major improvement in long term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2521–6.
3. Celgene. Fachinformation Imnovid® und Rote-Hand-Brief 04/2015.
4. Celgene. Fachinformation Revlimid®.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia. DGHO-Leitlinie „multiples Myelom“. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.

6. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua DE, et al. Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs. bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with relapsed myeloma (RMM): results from the phase III study ENDEAVOR. *J Clin Oncol* 2015;33:Abstract 8509.
7. Dimopoulos MA. Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs. bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with relapsed multiple myeloma (RMM): results from the phase III study ENDEAVOR. Presented at ASCO; May 29-June 2, 2015; Chicago IL.
8. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, et al. long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2011;117:6721–7.
9. Janssen-Cilag. Fachinformationen Velcade®.
10. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, et al. Phase II study of daratumumab (DARA) monotherapy in patients with ≥3 lines of prior therapy or double refractory multiple myeloma (MM): 54767414MMY2002 (Sirius). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl):Abstr. LBA 8512.
11. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259–66.
12. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy J, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 2011;117:4696–700.
13. Novartis Pharmaceuticals. US package leaflet Farydak®.
14. Rajikumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2013;88:226–35.
15. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055–66.
16. San Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomized, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195–206.
17. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, et al. Continued overall survival benefit after 5 years' follow up with bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) versus melphalan-prednisone (MP) in patients with previously untreated multiple myeloma: final results of phase3 VISTA trial. 53rd ASH, Abstract 476.v
18. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–52.
19. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (pts) with relapsed multiple myeloma: Interim results from ASPIRE, a randomized, open-label, multicenter phase 3 study. Presented at 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 6–9, 2014; San Francisco, CA.

Korrekturhinweis

Zum Beitrag „Digitalis bei Herzinsuffizienz? Gibt es neue Aspekte und weitere Entwicklungen?“ (Arzneimitteltherapie 2015;33(4):99–105)

Der folgende Abschnitt auf Seite 101 wurde korrigiert.

„... In diesem Kontext ist auch wichtig, dass durch die unterschiedliche Plasmaproteinbindung Digoxin eine sehr hohe und Digitoxin eine sehr niedrige Gewebeverteilung besitzt. **Dadurch besteht bei Überdosierungen beziehungsweise Intoxikationen die Möglichkeit Digitoxin (aber nicht Digoxin) mittels Hämo-perfusion zu eliminieren. ...**“

Multiples Myelom (MM)/ Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Fragen zum Thema

1. Was ist kein typisches Symptom beim MM?

- A Hypokalzämie
- B Knochenschmerzen
- C Proteinurie
- D Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit

2. Erstlinientherapie MM. Was ist falsch?

- A Durch Dosisreduktion wurde die Sterblichkeit bei der allogenen Stammzelltransplantation verringert
- B Zusätzliches Bortezomib oder Thalidomid zu Melphalan/Prednison verbessert das progressionsfreie (PFS) und das Gesamtüberleben
- C Unabhängig vom Risiko sollte immer eine Bortezomib-Erhaltungstherapie erfolgen
- D Ist keine Transplantation möglich, sollte die bestmögliche Remission angestrebt werden

3. Pomalidomid-Therapie beim MM. Welche Aussage ist falsch?

- A Patienten müssen drei Vortherapien erhalten haben
- B Die Vortherapien müssen Lenalidomid einschließen
- C Die Vortherapien müssen Bortezomib einschließen
- D Gegenüber Dexamethason allein wurde das Gesamtüberleben verlängert

4. MM. Welche Aussage ist falsch? Carfilzomib

- A zeichnet sich gegenüber Bortezomib durch ein schlechteres Nebenwirkungsprofil aus
- B verbesserte gegenüber Bortezomib das PFS
- C verbesserte als Zusatztherapie zu Lenalidomid und Dexamethason das PFS
- D kann in Einzelfällen eine akute Herzschwäche hervorrufen

5. MM. Welche Aussage ist falsch? Panobinostat

- A wurde in den USA nach Versagen einer Bortezomib- und IMiD-Therapie zugelassen
- B konnte zusätzlich zu Bortezomib plus Dexamethason das PFS verlängern
- C konnte zusätzlich zu Bortezomib plus Dexamethason das Gesamtüberleben verlängern
- D hemmt Histonacetylasen

6. Was ist keine Behandlungsindikation bei CLL?

- A Lymphadenopathie
- B Thrombozytopenie
- C Autoimmunhämolyse
- D Lymphozytenverdopplungszeit von 8 Monaten

7. CLL-Erstlinienbehandlung. Was stimmt?

- A Fludarabin ist der Goldstandard
- B Eine TP53-Mutation ist ein prognostisch günstiger Faktor

- C Patienten unter 70 Jahre mit normaler Nierenfunktion und fehlender körperlicher Komorbidität sollten außerhalb von Studien mit Fludarabin, Cyclophosphamid plus Rituximab behandelt werden
- D Patienten über 70 Jahre sollten mit Chlorambucil oder Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab behandelt werden

8. CLL-Behandlung bei Rückfall. Was stimmt?

- A Bei Patienten mit einem überdurchschnittlichen PFS kann die Initialtherapie erneut durchgeführt werden
- B Nach einer Erstlinientherapie mit Chlorambucil kann durch Chlorambucil-Rethherapie besonders häufig wieder eine Remission erreicht werden
- C Bei Patienten mit einem unterdurchschnittlichen PFS sollte Chlorambucil plus Idelalisib eingesetzt werden
- D Jüngere Patienten sollten auf eine autologe Stammzelltransplantation hingewiesen werden

9. CLL. Was ist falsch? Ibrutinib

- A ist indiziert bei 17p-Deletion oder TP53-Mutation in der Erstlinie, wenn der Patient für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist
- B zeigte in Studien gegenüber Ofatumumab ein verbessertes Gesamtüberleben
- C sollte bei einer Lymphozytose abgesetzt werden
- D zeigt ein moderates Nebenwirkungsprofil

10. CLL. Was ist richtig? Ofatumumab

- A ist bei Patienten indiziert, die refraktär auf Fludarabin und Rituximab sind
- B zeigte unter Studienbedingungen eine von einer eventuellen Rituximab-Vortherapie unabhängige Wirksamkeit
- C zeigt infusionsbedingte Reaktionen, die in der Regel an Intensität bei weiteren Infusionen zunehmen
- D war unter Studienbedingungen einer Alemtuzumab-Therapie überlegen

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen in Heft 12/2015



Lernen + Punkten mit der AMT

MM/CLL

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2014/358; 1.1.2015–15.1.2016) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

Bitte in Druckschrift ausfüllen

teilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Name, Vorname

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

(Zeitraum:

1. Oktober 2015 bis

15. November 2015)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. November 2015 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

	A	B	C	D
1	☐	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐	☐
3	☐	☐	☐	☐
4	☐	☐	☐	☐
5	☐	☐	☐	☐
6	☐	☐	☐	☐
7	☐	☐	☐	☐
8	☐	☐	☐	☐
9	☐	☐	☐	☐
10	☐	☐	☐	☐

Klinische Studie

Rezidiertes multiples Myelom

Elotuzumab verlängert progressionsfreies Überleben

Der Anti-SLAMF7-Antikörper Elotuzumab verlängerte zusätzlich zu einer Standardtherapie aus Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit rezidiertem multiples Myelom das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant besser als die Standardtherapie allein, so die Zwischenergebnisse der Phase-III-Studie ELOQUENT-2, die beim Jahreskongress der ASCO in Chicago vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine publiziert wurden.

Elotuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (SLAMF7) gerichtet ist. SLAMF7 wird auf Myelom- und auf Natürlichen Killer(NK)-Zellen stark exprimiert, ist jedoch nicht im normalen Gewebe zu finden. Elotuzumab wirkt über einen *dualen Mechanismus*. Durch Bindung an SLAMF7 aktiviert es direkt NK-Zellen, nicht jedoch Myelom-Zellen. NK-Zellen aktiviert Elotuzumab zudem über CD16, hierdurch können NK-Zellen Myelomzellen selektiv via Antikörper-abhängige zytotoxische Effekte abtöten.

In einer Phase-II-Studie hatte Elotuzumab bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiples Myelom in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason das progressionsfreie Überleben (PFS) verlängert. Daher wurden nun Wirksamkeit und Verträglichkeit der Dreifachkombination gegen die Standardtherapie aus Lenalidomid und Dexamethason verglichen.

Studiendesign

In die von Bristol-Myers Squibb und Abbvie finanzierte offene multizentrische Phase-III-Studie wurden 646 Patienten mit rezidiertem oder

refraktärem multiples Myelom eingeschlossen und randomisiert

- mit Elotuzumab plus Lenalidomid/Dexamethason (n=321) oder
- Lenalidomid/Dexamethason (n=325) behandelt.

Koprimäre Endpunkte waren das PFS und die Gesamtansprechrate (ORR). Vorge stellt wurden die Ergebnisse einer geplanten *Interimsanalyse*, die nach einer Mindestnachbeobachtungszeit von zwei Jahren und nach einer Endpunkt-Auftrittsrate von 70 % vorgesehen war. Stichtag für diese Zwischenanalyse war der 4. November 2014.

Ergebnisse

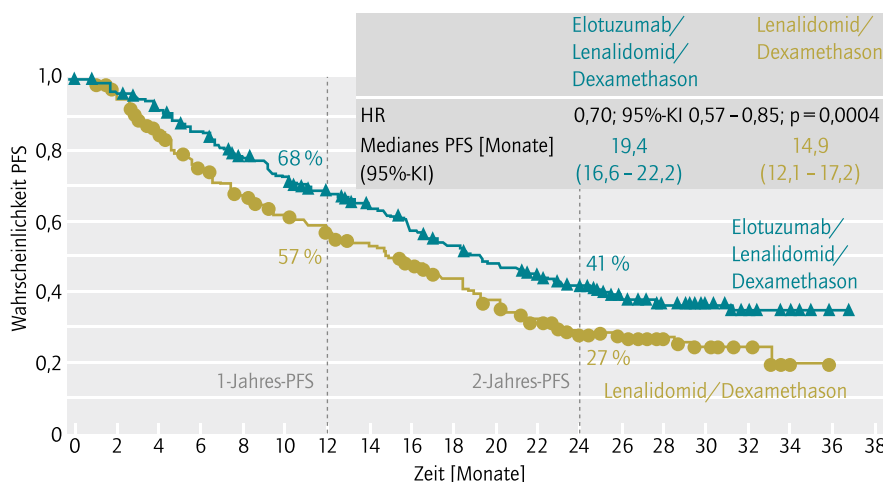
Die Patienten der Elotuzumab-Gruppen hatten im Median 19 Behandlungszyklen, die der Kontrollgruppe 14 Zyklen erhalten. In der Elotuzumab-Gruppe wurden noch 35 % und in der Kontrollgruppe 21 % der Patienten weiter behandelt. Das PFS der Elotuzumab-Patienten war mit 19,4 Monaten im Median signifikant länger als das PFS der Kontrollpatienten mit 14,9 Monaten (p=0,0004). Das 1-Jahres-PFS lag mit Elotuzumab bei 68 %, das 2-Jahres-PFS bei 41 %, in der Kontrollgruppe bei 57 % bzw. 27 % (Abb. 1). Das PFS war mit Elotuzumab in *allen Subgruppen* besser als in der Kontrollgruppe, auch bei Patienten mit Deletion del17p sowie Translokation t(4;14).

Die *Gesamtansprechrate* lag mit Elotuzumab bei 79 %, ohne Elotuzumab bei 66 % (p=0,0002). Die Daten zum Gesamtüberleben sind derzeit noch nicht reif. Insgesamt wurde der Antikörper im Vergleich zur Kontrollgruppe gut vertragen. Vor allem bei der ersten Gabe kam es bei etwa 10 % der Patienten zu Infusionsreaktionen.

Quellen

- Lonial, S. et al. ELOQUENT-2: A phase III, randomized, open-label study of lenalidomide/dexamethasone with/without elotuzumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. ASCO Annual Meeting 2015, Chicago, Abstract 8508, <http://meetinglibrary.asco.org/content/144025-156>
- Lonial S, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2015, Online publiziert am 2. Juni 2015. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1505654>.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen



Patienten unter Risiko															
Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason															
321	303	279	259	232	215	195	178	157	143	128	117	85	59	42	32
Lenalidomid/Dexamethason															
325	295	249	216	192	173	158	141	123	106	89	72	48	36	21	13

Abb. 1. Progressionsfreies Überleben von Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Myelom, die mit Elotuzumab plus Lenalidomid/Dexamethason oder Lenalidomid/Dexamethason behandelt wurden [nach Lonial]. HR: Hazard-Ratio; PFS: progressionsfreies Überleben

Aus Forschung und Entwicklung

Familiäre Hypercholesterolämie

CETP-Hemmer senkt LDL-Cholesterol, klinischer Nutzen bleibt abzuwarten

Die medikamentöse CETP-Hemmung ist eine vielversprechende Therapieoption bei Hyperlipidämie. Der CETP-Hemmer Anacetrapib senkt das LDL- und erhöht das HDL-Cholesterol. Dies konnte jetzt in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterolämie (FH) bestätigt werden. Ob auch die Rate kardiovaskulärer Ereignisse durch diese Therapie gesenkt werden kann, bleibt fraglich.

Anacetrapib hemmt das Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein (CETP). Dieses Protein transferiert Cholesteryl-ester von den High-Density-Lipoproteinen (HDL) zu den Very-Low-Density-Lipoproteinen (VLDL) oder den Low-Density-Lipoproteinen (LDL). Wird CETP gehemmt, führt dies folglich zu einem Anstieg des HDL-Cholesterols bei gleichzeitiger Verminderung des LDL-Cholesterols.

Eine Therapie mit Anacetrapib scheint besonders sinnvoll bei Patienten mit familiärer Hypercholesterolämie (FH), da es bei diesen Patienten häufig schwierig ist, befriedigende LDL-Zielwerte zu erreichen. Dieser sollte <2,59 mmol/l (<100 mg/dl) betragen, bei klinisch manifester Arteriosklerose sogar <1,81 mmol/l (<70 mg/dl). Die Therapie der Wahl sind HMG-CoA-Reductasehemmer (Statine) kombiniert mit einer gesunden Lebensstilführung.

Studiendesign

In die vorliegende doppelblinde Phase-III-Studie REALIZE wurden 305 Patienten mit einer mindestens sechs Wochen bestmöglich therapierten heterozygoten FH eingeschlossen. Die Patienten mussten – trotz Therapie – ein LDL-Cholesterol >2,59 mmol/l ohne kardiovaskuläres Risiko in der Vorgesichte haben oder ein LDL-Cholesterol >1,81 mmol/l mit positiver kardiovaskulärer Anamnese. Die meisten Patienten erhielten als Basismedikation ein Statin kombiniert mit Ezetimib. Randomisiert erhielten sie zusätzlich über 52 Wochen

- Anacetrapib 100 mg (n=203) oder
- ein Placebo (n=102).

Der primäre Endpunkt der Studie war die prozentuale Veränderung des LDL-Cholesterols.

LDL-Cholesterol konnte deutlich gesenkt werden

Nach 52 Wochen mit Anacetrapib 100 mg war das mittlere LDL-Cholesterol von 3,3 mmol/l auf 2,1 mmol/l gesunken. Dies entspricht einer relativen Verringerung von 36% (95%-Konfidenzintervall [KI] –39,5 bis –32,5). In der Placebo-Gruppe war das Cholesterol dagegen um 3,7% (95%-KI –1,2 bis 8,6) von 3,4 mmol/l auf 3,5 mmol/l gestiegen. Damit betragen die relativen, Placebo-adjustierten Verringerungen durch Anacetrapib 39,7% (95%-KI –45,7 bis –33,7; p<0,0001).

Kardiovaskuläre Ereignisrate erhöht?

Unter Anacetrapib erlitt ein Patient einen akuten Myokardinfarkt und drei Patienten je eine Episode einer instabilen Angina pectoris. In der Placebo-Gruppe traten keine kardiovaskulären Ereignisse auf. Dieser Unterschied war allerdings aufgrund der geringen Patientenzahl natürlich nicht signifikant (4/203 vs. 0/102; p=0,1544). Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gab es bezüglich des Blutdrucks, der Elektrolyte, Leberenzyme oder Creatinkinase. Jedoch zeigten sich bei 9% (19/203) der Patienten unter Anacetrapib Hautveränderungen gegenüber 2% (2/102) unter Placebo (p=0,0162).

Vermindert Anacetrapib kardiovaskuläre Ereignisse?

Unter Anacetrapib kommt es bei Patienten mit einer heterozygoten FH zu einer substanziellen Reduktion des LDL-Cholesterols. Signifikant mehr Patienten erreichen ihren LDL-Zielwert im Vergleich zu Placebo. Dieses Ergebnis sollte jedoch aufgrund der kardiovaskulären Ereignisse mit Vorsicht bewertet werden. Die Entwicklung des CETP-Hemmers Torcetrapib wurde aufgrund der erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit in der ILLUMINATE-Studie bereits eingestellt. Verantwortlich wurde dafür eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) gemacht, was Blutdruck und Elektrolythaushalt der Patienten negativ beeinflusste. Diese Parameter waren in der vorliegenden Studie unter Anacetrapib und auch in der DEFINE-Studie zwar nicht erhöht, sodass die Aktivierung des RAAS ein Torcetrapib-spezifischer Effekt sein könnte. Ob Anacetrapib kardiovaskuläre Ereignisse vermindert, bleibt jedoch offen.

REVEAL: Große Phase-III-Studie bei Hochrisikopatienten

Große Erwartungen liegen nun auf den Ergebnissen der REVEAL-Studie, in der bei 30 000 Patienten mit nachgewiesener arteriosklerotischer Gefäßkrankheit die klinische Wirksamkeit einer Therapie mit Anacetrapib untersucht wird. Endpunkt dieser Studie sind Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation oder Tod durch Koronarereignis. Erste Ergebnisse werden allerdings erst Anfang 2017 erwartet.

Quelle

Kastelein JJP, et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2015;385:2153–161.

Dr. med. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn

Arterielle Hypertonie

Folsäure in der Primärprävention des Schlaganfalls

Bei erwachsenen chinesischen Personen mit arterieller Hypertonie, aber ohne Schlaganfall oder Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, reduziert die Gabe von Folsäure signifikant das Risiko eines ersten Schlaganfalls.

 Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Bisher gibt es aus Placebo-kontrollierten Studien keine Hinweise darauf, dass eine Vitamin-Substitution in der Primärprävention des Schlaganfalls wirksam ist. Dies wurde allerdings für die Substitution von Folsäure bisher nicht gut untersucht. Die meisten Studien zur Vitamin-Substitution wurden unabhängig vom Vorhandensein vaskulärer Risikofaktoren durchgeführt. Eine große chinesische Studie sollte daher überprüfen, ob die Substitution von Folsäure bei Patienten mit erhöhtem Risiko – nämlich einer arteriellen Hypertonie – eine schlaganfallpräventive Wirkung hat.

Es handelt sich um eine in China durchgeführte randomisierte doppelblinde Studie, die zwischen Mai 2008 und August 2013 lief. Insgesamt wurden 20 702 Erwachsene mit arterieller Hypertonie ohne Schlaganfall oder Myokardinfarkt in der Vorgeschichte randomisiert. Die Patienten erhielten

entweder eine Kombination von 10 mg Enalapril mit 0,8 mg Folsäure oder nur Enalapril. Der *primäre Endpunkt* war das *erste Auftreten eines Schlaganfalls*. Sekundäre Endpunkte waren ischämischer Insult, hämorrhagischer Schlaganfall, Myokardinfarkt und die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie die Gesamtmortalität.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt; 40% waren Männer. Die Hälfte aller Patienten erhielt eine antihypertensive Therapie zum Zeitpunkt der Randomisierung. Während der mittleren Beobachtungszeit von 4,5 Jahren erreichten 2,7% in der Gruppe die Folsäure erhielten vs. 3,4% die mit Enalapril allein behandelt wurden den primären Endpunkt, einen *ersten Schlaganfall*. Die Risikoreduktion betrug 21% und war statistisch signifikant. Signifikante Un-

terschiede ergaben sich auch für den ersten *ischämischen* Insult mit 2,2% vs. 2,8% und für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall mit 3,1% vs. 3,9%. Für zerebrale Blutungen und die Gesamtmortalität ergab sich kein signifikanter Unterschied. Nebenwirkungen waren unter Placebo und Folsäure gleich häufig.

 **Kommentar**

Diese große Studie zeigt zum ersten Mal, dass eine Substitution mit Folsäure bei Risikopatienten in der Primärprävention das Schlaganfallrisiko reduziert. Dies gilt allerdings nur für ischämische Schlaganfälle und den kombinierten vaskulären Endpunkt. Zerebrale Blutungen und die Gesamtmortalität wurden nicht beeinflusst. Die schwierige Frage stellt sich nun, ob diese Ergebnisse, die an Patienten in China erhoben wurden, auf Kaukasier übertragen werden können. Dazu müsste nochmals eine weitere Studie in Europa und Nordamerika durchgeführt werden.

Quelle

Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, et al.; CSPPT Investigators. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. JAMA 2015;313:1325–35.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Therapiehinweise

Patienten mit Vorhofflimmern

Ist Digitalis therapeutische Option oder Risiko?

Eine Behandlung von Vorhofflimmern mit Digoxin erhöht das Risiko der Sterblichkeit, des vaskulären Todes und des plötzlichen Todes bei Patienten mit Vorhofflimmern in der ROCKET-AF-Studie. Dieser Effekt war unabhängig von Vorhandensein anderer Risikofaktoren.

 Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Vorhofflimmern ist die häufigste kardi-ale Arrhythmie. Prinzipiell gibt es zwei

konservative Therapieverfahren, nämlich die Rhythmisierung durch Antiar-

rhythmika oder die Frequenzkontrolle durch Betablocker oder Digitalis-Derivate. Insbesondere die Behandlung mit Digoxin ist umstritten, da es nur wenig Daten gibt, ob eine Behandlung mit Digoxin wirklich die Prognose von Patienten positiv beeinflusst. Daher ist es elementar, weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Digoxin bei Patienten mit Vorhofflimmern zu generieren.

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung der ROCKET-AF-Studie. In dieser Studie wurden 14 171 Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko randomisiert zu

- einer Behandlung mit 1-mal täglich 20 mg Rivaroxaban oder zu
- einer INR(International normalized ratio)-gesteuerten Therapie mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin.

Für die Studie wurden die Patienten erfasst, die während der Studie mit Digoxin behandelt wurden. Ein eventueller Zusammenhang zwischen Digoxin-Behandlung und Sterblichkeit, vaskulärem Tod sowie plötzlichem Tod sollte untersucht werden.

37% der Patienten, dies entspricht 5239 von 14171 Personen, erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung Digoxin. Patienten, die mit Digoxin behandelt wurden, waren häufiger weiblich (42% vs. 38%) und hatten häufiger eine Herzinsuffizienz (73% vs. 56%), Diabetes mellitus (43% vs. 38%) und persistierendes Vorhofflimmern (88% vs. 77%).

Bezüglich des Endpunkts Sterblichkeit jedweder Ursache betrug das adjustier-

te Hazard-Ratio zuungunsten einer Behandlung mit Digoxin 1,17. Dies war statistisch signifikant. Ein erhöhtes Risiko ergab sich auch für vaskulären Tod und für plötzlichen Tod. Für die Endpunkte Schlaganfall und Herzinfarkt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Kommentar

Der negative Effekt von Digoxin war auch nachweisbar, wenn hinsichtlich anderer vaskulärer Risikofaktoren korrigiert wurde. Die Leitlinien empfehlen im Moment noch eine Frequenzkontrolle mit Digoxin bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. Auch diese Patienten profitierten in der ROCKET-AF-Studie nicht von der Gabe von Digoxin. Die Analyse ist allerdings eine nicht geplante Post-hoc-Analyse, und die Patienten wurden nicht bezüglich der Gabe von

Digoxin randomisiert. Daher wäre jetzt eine große Studie notwendig, in die Patienten mit Vorhofflimmern für eine Behandlung mit Digoxin oder Placebo randomisiert werden. Praktische Schlussfolgerungen wären im Moment, dass sich Digoxin zwar zur Frequenzkontrolle in der Akut-Situation bei Vorhofflimmern nach Schlaganfall eignet, aber möglicherweise nicht als Langzeit-Therapie.

Quelle

Washam JB, et al.; for the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). Lancet 2015;385:2363–70.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Duale Thrombozytenfunktionshemmung nach Myokardinfarkt

Ticagrelor wirkt langfristig prophylaktisch, aber erhöht das Blutungsrisiko

Patienten mit akutem Myokardinfarkt erhalten zur Prophylaxe eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem weiteren Thrombozytenhemmer wie Ticagrelor. Diese Prophylaxe erfolgt in der Regel befristet für zwölf Monate. Ob auch eine längerfristige duale Thrombozytenfunktionshemmung sinnvoll sein könnte, untersuchten amerikanische Wissenschaftler in der PEGASUS-TIMI-54-Studie.

Ticagrelor (Brilique™) hemmt selektiv und reversibel die ADP-Rezeptoren des Subtyps P2Y₁₂ auf der Thrombozytenoberfläche und verhindert so eine Thrombozytenaggregation. Es wird zweimal täglich in einer Dosierung von 90 mg zusammen mit ASS 75 bis 150 mg eingenommen. In der Plato-Studie konnte die Überlegenheit von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität gezeigt werden.

Studiendesign

Wissenschaftler der Brigham and Women's Hospital in Boston/USA untersuchten nun, ob eine duale Thrombozytenfunktionshemmung, die über die in Leitlinien empfohlenen zwölf Monate hinausgeht, klinisch von Vorteil sein könnte. Sie schlossen

21 162 Patienten, die in den zurückliegenden ein bis drei Jahren einen Myokardinfarkt erlitten hatten, in eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie ein. Die Patienten erhielten entweder

- 2-mal 90 mg Ticagrelor täglich,
- 2-mal 60 mg Ticagrelor täglich oder
- ein Placebo.

Alle Patienten nahmen zusätzlich ASS in niedriger Dosierung von 75 bis 150 mg/Tag ein. Die Patienten wurden im Median 33 Monate beobachtet. Primärer Wirksamkeitseffekt der Studie war eine Kombination aus den Ereignissen kardiovaskulärer bedingter Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, der primäre Sicherheitseffekt bezog sich auf schwere Blutungen nach der TIMI-Klassifikation.

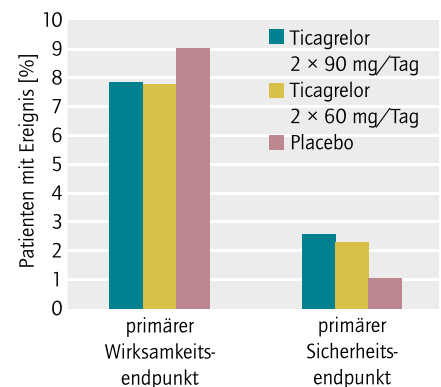


Abb. 1. Auftreten des primären Wirksamkeitseffekts (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall) und des primären Sicherheitseffekts (schwere Blutung nach TIMI-Klassifikation)

Unter Ticagrelor signifikant weniger Endpunkt-Ereignisse

Ticagrelor senkt das Risiko eines kardiovaskulären Todes, eines akuten Myokardinfarkts oder eines Schlaganfalls signifikant sowohl in einer Dosierung von 2-mal 90 mg/Tag als auch von 2-mal 60 mg/Tag gegenüber Placebo (Tab. 1). In der Ticagrelor-Gruppe trat der primäre Endpunkt bei 7,85% (2-mal 90 mg) bzw. 7,77% (2-mal 60 mg) auf. In der Placebo-Gruppe waren dies 9,04% (Abb. 1). Das relative Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis konnte so unter der 90-mg-Dosierung um 15% gesenkt werden, unter der 60-mg-Dosierung um 16%.

Tab. 1. Endpunktergebnisse bei unterschiedlichen Ticagrelor-Dosierungen und unter Placebo

	Primärer Endpunkt ¹		Schwere Blutungen	
Ticagrelor (2-mal 90 mg)	7,85 %	(HR 0,85; 95%-KI 0,75–0,96; p=0,008)	2,60 %	(HR 2,69; 95%-KI 1,96–3,70; p<0,001)
Ticagrelor (2-mal 60mg)	7,77 %	(HR 0,84; 95%-KI 0,74–0,95; p=0,004)	2,30 %	(HR 2,32; 95%-KI 1,68–3,21; p<0,001)
Placebo	9,04 %	–	1,06 %	–

¹ setzt sich zusammen aus kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall;
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Nach Schätzungen der Studienautoren könnte bei 10 000 Patienten, die Ticagrelor in einer Dosierung von 90 mg einnehmen würden, 40 Endpunkt-Ereignisse verhindert werden. Mit einer Dosierung von 60 mg könnte 42 Endpunkt-Ereignissen vorgebeugt werden.

Blutungen treten signifikant häufiger auf

Nicht überraschend traten unter der Medikation mit Ticagrelor im Vergleich zu Placebo häufiger Blutungen auf (Tab. 1). Bei einer Dosierung von 2-mal 90 mg/Tag erlitten 2,6% der Patienten eine schwere Blutung, bei niedrigeren Dosierung 2,3%. In der Placebo-Gruppe waren es lediglich 1,06% der Patienten. Tödliche Blutungen oder intrakranielle Blutungen traten in

den drei Gruppen nahezu gleich häufig auf (0,63%, 0,71% bzw. 0,60%). Von 10 000 mit Ticagrelor behandelten Patienten würden nach Schätzungen der Studienautoren pro Jahr 41 (2-mal 90 mg) bzw. 31 (2-mal 60 mg) eine schwere TIMI-Blutung erleiden.

Häufigste unerwünschte Wirkung: Dyspnoe

Neben der erhöhten Blutungsrate unter Ticagrelor kam es auch signifikant häufiger zu Dyspnoe (p<0,001 für beide Ticagrelor-Dosierungen vs. Placebo). 6,5% der Patienten unter der 90-mg-Dosierung brachen die Behandlung aufgrund von Atemnot ab. Unter der 60-mg-Dosierung waren es 4,55%; in der Placebo-Gruppe 0,79%.

Akuter ischämischer Insult

Alteplase versus Tenecteplase zur Thrombolyse

In einer Phase-II-Studie gab es keinen therapeutischen Unterschied zwischen Alteplase oder Tenecteplase für die Thrombolyse bei Patienten mit akutem ischämischem Insult.

 Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Die derzeit einzige wirksame und zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insults ist eine systemische Thrombolyse mit rt-PA in den ersten 4,5 Stunden. Tenecteplase (Metalyse®) ist ein modifiziertes Molekül, das pharmakologisch eine bessere Wirksamkeit als Alteplase (Actilyse®) hat und im Gegensatz zu rt-PA (recombinant tissue-type plasminogen activator) als Bolus gegeben wird. In einer Dosisfindungsstudie in Australien war Tenecteplase besser wirksam als Alteplase [1]. Dies sollte jetzt in einer Phase-II-Studie in Schottland überprüft werden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte, offene Studie bei erwachsenen Patienten mit ischämischem Insult und Einschlusskriterien für eine intravenöse Thrombolyse. Die Erfassung der Endpunkte war aber verblindet. Die Patienten erhielten entweder 0,25 mg pro kg/KG Tenecteplase mit einer Maximaldosis von 25 mg oder die übliche Dosis von Alteplase mit 0,9 mg pro kg/KG und einer Maximaldosis von 90 mg.

Bei allen Patienten erfolgten ein CT, eine CT-Perfusion und eine CT-Angiographie. CT und CT-Angiographie wurden nach 24 bis 48 Stunden wiederholt.

Fazit

Bei Postinfarkt-Patienten reduziert die Gabe von Ticagrelor das kardiovaskuläre Risiko auch ein bis drei Jahre nach dem Myokardinfarkt deutlich. Dies geht allerdings auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos. Auch wenn die Unterschiede zwischen den zwei geprüften Ticagrelor-Dosierungen nicht signifikant sind, zeigt die 60-mg-Dosierung ein etwas günstigeres Sicherheitsprofil und eine niedrigere Rate an Therapieabbrüchen aufgrund der besseren Verträglichkeit. Allerdings zeigt sich auch hier eine Erhöhung des Blutungsrisikos um den Faktor 2,3.

Im klinischen Alltag muss immer eine individuelle Risikoabwägung erfolgen.

Literatur

Bonaca MP, et al. Long-term use of Ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372:1791–800.

Dr. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn

Der primäre Endpunkt war die Größe der Penumbra im initialen CT minus dem endgültigen Infarkt volumen nach 24 bis 48 Stunden.

Ergebnisse

In die Studie wurden 104 Patienten eingeschlossen, von denen je 52 Alteplase oder Tenecteplase erhielten. Die Patienten waren im Schnitt 71 Jahre alt, zwei Drittel waren Männer und der initiale NIHSS-Wert (National institutes of health stroke scale, 0–42) betrug 12. Das mediane Volumen der Penumbra betrug 40 ml; das endgültige Infarktvolumen 20 ml. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Differenz zwischen der initialen Penumbra und den endgültigen Infarktvolumen zwischen den beiden Therapien. Unter Tenecteplase kam es zu einer intrazerebralen Blutung, unter Alteplase zu zwei Blutungen.

Kommentar

Diese kleine randomisierte Studie benutzte einen CT-Surrogatparameter und fand keinen Unterschied zwischen

Alteplase und Tenecteplase. Eine Metaanalyse der bisher durchgeführten drei randomisierten Studien ergab ein Odds-Ratio von 0,85 zugunsten der Tenecteplase, das allerdings statistisch nicht signifikant war. Daher bleibt es im Moment für die routinemäßige Therapie des akuten ischämischen

Insults bei der Gabe von Alteplase als Standardtherapie.

Quelle

Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol* 2015;14:368–76.

Literatur

1. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012;366:1099–107.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Schlaganfallprävention

Antikoagulation oder Thrombozytenfunktionshemmer bei Patienten mit Dissektionen hirnversorgender Arterien?

Bei Patienten mit Dissektionen hirnversorgender Arterien besteht ein relativ geringes Rezidiv-Risiko für ischämische Insulte. In einer randomisierten Studie war eine orale Antikoagulation genauso wirksam wie eine Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern. Die Rate schwerwiegender Blutungskomplikationen unterscheidet sich nicht.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Dissektionen hirnversorgender Arterien sind für 1 bis 2 % aller Schlaganfälle verantwortlich. Im Alter unter 55 Jahren sind etwa 15 % aller Schlaganfälle durch Dissektionen bedingt. Nach dem initialen Ereignis besteht ein erhöhtes Risiko für ein zweites zerebral-ischämische Ereignis. Aus diesem Grund wurden die meisten Patienten mit Dissektion bisher antikoaguliert. Die bisherigen Daten zur Therapie stützten sich allerdings nur auf retrospektive Analysen oder Register. Eine randomisierte Studie fehlte bisher.

Studiendesign

Die randomisierte Studie wurde an 39 Schlaganfallstationen in Großbritannien und sieben in Australien durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit Dissektion der Arteria carotis interna oder der Vertebralarterien innerhalb von sieben Tagen nach Beginn der Symptomatik. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von drei Monaten entweder mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulanzen behandelt.

Der primäre Endpunkt war ipsilateraler Schlaganfall oder Tod in der Intention-to-Population.

Studienergebnisse

In die Studie (CADISS, Cervical artery dissection in stroke study) wurden 250 Patienten eingeschlossen, von denen 118 eine Carotis-Dissektion und 132 eine Dissektion der Arteria vertebralis hatten. Bei 224 Patienten bestand ein Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) und bei 26 Patienten eine rein lokale Symptomatik wie Kopfschmerzen, Nackenschmerzen oder ein Horner-Syndrom. Die Patienten waren im Mittel 50 Jahre alt; 70 % waren Männer. 10 % der Patienten wurden initial mit Thrombolyse behandelt. Die Diagnosen stützten sich bei den meisten Patienten auf eine CT- oder MR-Angiographie. 126 Patienten erhielten Thrombozytenfunktionshemmer und 124 wurden antikoaguliert.

In dem dreimonatigen Beobachtungszeitraum hatten insgesamt vier Patienten (2 %) einen erneuten ipsilateralen Schlaganfall. Ein Schlaganfall oder Tod trat bei drei Patienten in der Gruppe mit Thrombozytenfunktionshemmern auf, verglichen mit einem Patient in der Gruppe, die antikoaguliert wurde. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Eine Per-Protocol-

Analyse, bei der die initiale bildgebende Diagnostik erneut evaluiert wurde, ergab ebenfalls keinen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.



Kommentar

CADISS ist die erste randomisierte Studie, die bei Patienten mit Carotis- oder Vertebralis-Dissektion eine orale Antikoagulation mit Thrombozytenfunktionshemmern vergleicht. Die Studie hat eine erstaunlich geringe Rezidivrate für Schlaganfälle, viel niedriger als in den bisherigen retrospektiven Analysen und Registerdaten. Wodurch dies bedingt ist, kann im Moment nicht geklärt werden. Für die praktische klinische Anwendung ist die Beobachtung wichtig, dass zwischen der Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern und Antikoagulanzen kein Unterschied besteht. Daher gibt es eine klare Präferenz zu Thrombozytenfunktionshemmern. In der Studie wurden die Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt. Ob die Ergebnisse mit neuen Antikoagulanzen anders wären, kann im Moment nicht ermessens werden.

Quelle

CADISS trial investigators. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2015;14:361–7.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern**Gastrointestinale Blutungen unter Dabigatran, Rivaroxaban und Warfarin gleich häufig**

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen ist bei der Einnahme von Warfarin, Dabigatran und Rivaroxaban zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern ähnlich hoch. Im Alter über 75 Jahren steigt aber das Risiko von gastrointestinalen Blutungen unter den neuen Antikoagulanzen verglichen mit Warfarin. So das Ergebnis einer populationsbezogenen Kohortenstudie.

 Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph-Diener, Essen

In den großen randomisierten Studien zum Einsatz von oralen Nicht-Vitamin-K-Antikoagulanzen (NOAK) RE-LY und ROCKET-AF fand sich bezüglich gastrointestinaler Blutungen ein erhöhtes Risiko für Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) im Vergleich zu Warfarin. Unter Apixaban (Eliquis®, ARISTOTLE) und Edoxaban (Lixiana®, ENGAGE) war das Risiko gastrointestinaler Blutungen nicht erhöht. Die Bedingungen randomisierter Studien sind allerdings zum Teil artifiziell, da Patienten mit besonders erhöhtem Blutungsrisiko von den Studien ausgeschlossen wurden. Deshalb ist es wichtig, Daten aus populationsbezogenen Kohorten zu gewinnen, um das tatsächliche Risiko von gastrointestinalen Blutungen im klinischen Alltag ermessen zu können.

Studiendesign

Diese Studie stützt sich auf eine große Datenbank von überwiegend privatversicherten Patienten in den Vereinigten Staaten. Die Datenbank hat Informationen von 100 Millionen krankenversicherten Menschen. Identifiziert wurden Patienten, bei denen erstmals zwischen November 2010 und September 2013 Dabigatran, Rivaroxaban oder Warfarin verschrieben wurde. Außerdem wurden alle Patienten mit Kontraindikationen gegen Dabigatran und Rivaroxaban

ausgeschlossen. Ausgewertet wurden darüber hinaus nur die Daten von Patienten, die compliant waren, das heißt, die die Medikation an nicht mehr als 30 Tagen unterbrachen.

Aus einer Gesamtzahl von 92 816 Patienten wurden 16 253 Patienten identifiziert, die Rivaroxaban einnahmen, 8578, die Dabigatran einnahmen und 67 985, die Warfarin erhielten. Bezüglich der Indikation Vorhofflimmern wurden 5434 Patienten mit Rivaroxaban, 7846 mit Dabigatran und 22 787 mit Warfarin behandelt. Gastrointestinale Blutungen wurden aufgrund von Krankenhausentlassdiagnosen identifiziert. Die drei Populationen von Patienten ähnelten sich weitgehend, lediglich bei mittlerem Alter ergaben sich Unterschiede, wobei Patienten mit Dabigatran jünger waren als Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden.

Ergebnisse

Die Rate von oberen gastrointestinalen Blutungen betrug 1,42 % pro Jahr unter Dabigatran und 1,81 % unter Warfarin. Untere gastrointestinale Blutungen fanden sich pro Jahr bei 0,86 % der Patienten unter Dabigatran und bei 1,06 % unter Warfarin.

Die entsprechenden Zahlen betrugen für obere gastrointestinale Blutungen unter Rivaroxaban 1,83 % und unter Warfarin 1,74 %; für untere gastroin-

testinale Blutungen 1,02 % bei Rivaroxaban und 1,33 % bei Warfarin.

Damit ergaben sich statistisch keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen bei Einnahme von Dabigatran, Rivaroxaban und Warfarin. Dies war auch bei den Patienten der Fall, die nicht wegen Vorhofflimmern behandelt wurden.

Wenn die Daten bezüglich Alter ausgewertet wurden, ergab sich ein deutlicher Trend zugunsten der neuen Antikoagulanzen bis zum 75. Lebensjahr. Nach dem 75. Lebensjahr war aber für beide neuen Antikoagulanzen das Risiko gastrointestinaler Blutungen etwas höher als unter Warfarin.

 Kommentar

Im klinischen Alltag ist das Risiko von gastrointestinalen Blutungen offenbar bei Einnahme von Dabigatran, Rivaroxaban und Warfarin ähnlich hoch. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in den Vereinigten Staaten 85 % der Patienten mit der hohen Dosis von Dabigatran von 2-mal 150 mg behandelt werden. Im klinischen Alltag war im Gegensatz zu den randomisierten Studien das Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen insgesamt etwas höher als das Risiko unterer gastrointestinaler Blutungen. Für den klinischen Alltag relevant ist allerdings die Beobachtung, dass das Risiko für gastrointestinale Blutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern im Alter von über 75 Jahren bei den neuen Antikoagulanzen zunimmt, sodass für diese Patientengruppe die niedrige Dosis von Dabigatran von 2-mal 110 mg und eine reduzierte Dosis von Rivaroxaban von 1-mal 15 mg pro Tag verwendet werden sollte.

Quelle

Abraham NS, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Frühes Mammakarzinom

Bisphosphonate verbessern Prognose bei postmenopausalen Frauen

Bisphosphonate können bei postmenopausalen Frauen mit frühem Mammakarzinom die Prognose verbessern. Dies ergaben eine online im Lancet publizierte Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), in die Daten von 18 766 Frauen aus 26 Studien eingeschlossen worden waren.

Die derzeit vorliegenden Ergebnisse der klinischen Studien zum Nutzen von Bisphosphonaten beim frühen Brustkrebs waren uneinheitlich. Bislang galt die Hypothese, dass Bisphosphonate nur bei Frauen mit niedrigem Hormonspiegel, also in der Postmenopause oder bei Suppressionstherapie, nützlich sind.

In der Metaanalyse der EBCTCG wurde anhand der Daten von 18 766 Frauen aus 26 Studien der Nutzen von Bisphosphonaten in der adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms untersucht. Bei allen Teilnehmerinnen zusammen konnte durch die Bisphosphonat-Therapie nur das Risiko von Knochenmetastasen verringert werden.

Nur bei postmenopausalen Frauen wirksam

Bei prämenopausalen Frauen war mit der Bisphosphonat-Therapie kein Ef-

fekt zu sehen. Dagegen verringerte die Bisphosphonat-Gabe über zwei bis fünf Jahre bei den 11 767 postmenopausalen Frauen die Rezidivrate um 14 %, die Metastasierungsrate um 18 %, die Rate an Knochenmetastasen um 28 % und die 10-Jahres-Brustkrebssterblichkeit um 18 % jeweils signifikant.

Das absolute Risiko für einen Mammakarzinom-bedingten Tod innerhalb von zehn Jahren wird damit bei postmenopausalen Frauen durch Bisphosphonate mit 3,3 Prozentpunkten ähnlich gesenkt (Abb. 1) wie durch eine Anthracyclin-haltige Chemotherapie, erläuterte Prof. Dr. Adam Brufsky, University of Pittsburgh Cancer Institute, Pittsburgh, im begleitenden Editorial. Bisphosphonate seien generisch verfügbar und meist relativ kostengünstig, zudem seien sie relativ gut verträglich. Daher sieht Brufsky für eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausalen Frauen ein hohes

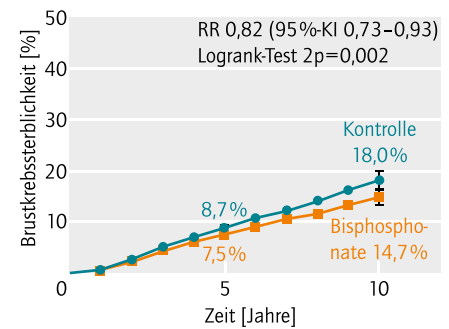


Abb. 1. Brustkrebssterblichkeit bei 11 767 postmenopausalen Frauen mit frühem Mammakarzinom, die adjuvant mit oder ohne Bisphosphonate behandelt wurden [1]. KI: Konfidenzintervall; RR: Rate-Ratio

Potenzial zur weiteren Verringerung der Brustkrebssterblichkeit.

Quellen

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 2015, Online publiziert am 24. Juli 2015, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4).
2. Brufsky, A, et al. Bisphosphonates, bone, and breast cancer recurrence. Lancet 2015, Online publiziert am 24. Juli 2015, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61163-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61163-1).

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Olaparib beim Ovarialkarzinom –
Aus Expertensicht

Inhibitoren der Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)

Kongresse, Symposien, Konferenzen

HER2-positiver Brustkrebs

ASCO 2015

Kein PFS-Vorteil für T-DM1 im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard, aber weniger Toxizität

Werden Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) anstatt mit der zurzeit üblichen Therapie aus Trastuzumab plus Taxan behandelt, so wird dadurch das progressionsfreie Überleben (PFS) nicht verlängert. Auch wenn der T-DM1-Therapie noch Pertuzumab hinzugefügt wurde, kam es nicht zu einer Effektivitätssteigerung. Das waren die Resultate einer großen Phase-III-Studie (MARIANNE), die während der 51. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni vorgestellt wurden [2].

Das T-DM1-Molekül (Kadcyla®) ist ein synthetisches Konjugat aus dem Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) und dem Zytostatikum Emtansin (DM1). In einer Phase-II-Studie führte T-DM1, wenn es in der Erstlinientherapie eingesetzt wurde, im Vergleich zu Trastuzumab plus Taxan zu einer si-

gnifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) [3, 4]. Ein ähnlich positives Resultat für T-DM1, diesmal in der Zweitlinientherapie nach Progression unter Taxan und Trastuzumab, zeigte sich im Hinblick auf das PFS in der Phase-III-Studie EMILIA im Vergleich zu Capecitabin/Lapatinib [1].

Tab. 1. In der MARIANNE-Studie war in Bezug auf das mediane PFS kein Arm dem anderen unterlegen, aber auch keiner dem anderen überlegen. Die Dauer des Ansprechens und auch die Toxizität waren etwas günstiger in den T-DM1-Armen [2]

Ergebnisse	HT	T-DM1	T-DM1+P
Mediane Nachbeobachtung [Monate]	34,8	34,9	34,7
Medianes PFS [Monate]	13,7	14,1	15,2
HR [97,5%-KI]	–	0,91 [0,73–1,13] p=0,31 vs. HT	0,87 [0,69–1,08] p=0,14 vs. HT 0,91 [0,73–1,13] p=0,31 vs. T-DM1
ORR [%]	67,9	59,7	64,2
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate]	12,5	20,7	21,2
Unerwünschte Ereignisse, Grade 3–5 [%]	54,1	45,4	46,2
Häufigste unerwünschte Ereignisse der Grade 3–5 [%]			
Neutropenie	19,8	4,4	2,7
Febrile Neutropenie	6,5	0	0
Anämie	2,8	4,7	6,0
AST erhöht	0,3	6,6	3,0
Thrombozytopenie	0	6,4	7,9

AST: Aspartat-Aminotransferase; HR: Hazard-Ratio; HT: Docetaxel oder Paclitaxel plus Trastuzumab; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objective response rate; T-DM1: T-DM1 + Placebo; T-DM1 + P: T-DM1 + Pertuzumab

Ebenfalls ein signifikanter Vorteil zeigte sich für T-DM1 nach mehreren gescheiterten Vorthapien in der TH3RESA-Studie im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes [5, 8].

Den relativ neuen Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab betreffend wurde in der Phase-III-Studie Cleopatra gezeigt, dass Frauen mit metastasiertem Brustkrebs in der Erstlinientherapie signifikant länger überleben, wenn sie zusätzlich zu einer Docetaxel-/Trastuzumab-Therapie Pertuzumab bekommen. Pertuzumab hemmt auch die Heterodimerisierung mit den Rezeptoren HER3 und HER4 [7].

Nach diesen vielen großen Studien beim HER2-positiven Brustkrebs wurde schon lange auf die finalen Ergebnisse der MARIANNE-Studie gewartet, um den Stellenwert des Antikörper-Konjugats T-DM1 präziser zu definieren.

Die MARIANNE-Studie

Studienaufbau

In die Phase-III-Studie wurden Brustkrebs-Patientinnen mit zentral bestimmtem HER2-positivem Status (IHC3+ oder ISH+) aufgenommen, die entweder nach lokal fortgeschrittenem Brustkrebs progressiv oder rückfällig waren oder solche, die bereits metastasiert und noch gar nicht behandelt worden waren. Eine eventuell schon erfolgte Therapie mit Taxanen und/oder Vinca-Alkaloiden musste sechs Monate oder länger zurückliegen. Die Patientinnen wurden 1:1:1 randomisiert und dann mit

- Docetaxel oder Paclitaxel plus Trastuzumab (HT-Arm),
- T-DM1 + Placebo (T-DM1-Arm) oder
- T-DM1 + Pertuzumab (T-DM1 + P-Arm),

jeweils in den üblichen Standarddosen therapiert. Der primäre Endpunkt, bestimmt von einem unabhängigen Review-Komitee, war das PFS. Die Vergleiche zwischen den Armen HT und T-DM1 bzw. HT und T-DM1 + P wurden unabhängig voneinander ausgewertet. Zunächst sollte die Nichtunterlegen-

heit, dann gegebenenfalls die Überlegenheit überprüft werden.

Studienergebnisse

Im September 2014 wurde die Studie geschlossen. Bis dahin waren 365 Patientinnen im HT-Arm, 367 im T-DM1-Arm und 363 im T-DM1+P-Arm behandelt worden. In jedem Arm hatten etwa 31 % der Patientinnen bereits einmal eine (neo-)adjuvante gegen HER2-gerichtete Therapie erhalten. Bei ungefähr 37 % handelte es sich um eine noch nicht therapierte Neuerkrankung. Nach einem medianen Follow-up von 35 Monaten zeigte sich für keinen der beiden TDM1-Arme eine Unterlegenheit im Hinblick auf das mediane PFS, aber es gab auch keine Überlegenheit gegenüber HT. Das mediane PFS betrug 15,2 Monate im T-DM1+P-Arm versus 14,1 Monate im T-DM1-Arm und 13,7 Monate im HT-Arm (Tab. 1). Die objektiven Ansprechraten unterschieden sich nur wenig, aber die Dauer des Ansprechens war für die T-DM1-Arme besser (Tab. 1).

In Bezug auf die Toxizität gab es ebenfalls Vorteile für die T-DM1-Arme. Das Gesamtüberleben war innerhalb der Gruppen gleich. Zu einer Alopezie kam es ebenfalls deutlich seltener in den T-DM1-Armen (59,8 % unter HT vs. 6,6 % T-DM1 und 9,0 % T-DM1+P).

Diskussion und Perspektive

T-DM1 und T-DM1 plus Pertuzumab zeigten kein schlechteres, aber auch kein besseres PFS im Vergleich zu Trastuzumab plus Taxan. Es kam aber in den T-DM1-Armen zu weniger unerwünschten Ereignissen der Grade ≥ 3 und weniger Therapieabbrüchen aufgrund der Ereignisse, zu keinen febrilen Neutropenien und weniger Neuropathien. Eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich auch in den T-DM1-Armen. Insofern fassten die Studienautoren zusammen, dass T-DM1 durchaus eine zu HT alternative Behandlungsoption für bisher unbehandelte HER2-positve Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs sei.

Während der *Oral Abstract Session* wurde die Studie von Dr. Shanu Modi, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York erörtert [6]. Er wertete die Untersuchung als valide Studie, die zunächst gezeigt habe, dass THP (Taxan, Trastuzumab und Pertuzumab) die

Standardtherapie in der Erstlinientherapie bliebe, T-DM1 aber zur bevorzugten Zweitlinientherapie werden solle. Er betonte auch noch einmal die günstigere Toxizität in den T-DM1-Armen und regte an, eine Subgruppenanalyse durchzuführen im Hinblick auf die unterschiedlichen Taxane, die im HT-Arm zum Einsatz gekommen seien, und deren Applikationsweise, beispielsweise wöchentlich oder dreiwöchentlich, weil auch darauf unterschiedliche Nebenwirkungen zurückzuführen seien. Für Frauen im frühen Stadium des HER2-positiven Brustkrebses werde sicher auch die APHINITY-Studie, die den Zusatz von Pertuzumab zur standardgemäßen Therapiekombination aus Trastuzumab und Chemotherapie prüfe, wichtige Ergänzungen zu angemessenen Therapiepfaden liefern.

Literatur

1. Blackwell KL et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. J Clin Oncol 2012;30(suppl; abstr LBA1)
2. Ellis PA. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) $\pm$ pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line

treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. J Clin Oncol 2015;33(suppl; abstr 507)

3. Hurvitz SA et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2013;31:1157–63. doi: 10.1200/JCO.2012.44.9694. Epub 2013 Feb 4.
4. Junker A. Antikörper-Konjugat verlängert das progressionsfreie Überleben gegenüber der Standardtherapie. Med Monatsschr Pharm 2012;35:226–7.
5. Junker A. Verlängerung der progressionsfreien Zeit nach gescheiterten Vortherapien möglich. Krankenhauspharmazie 2014;35:93–4.
6. Modi, S. Discussion of Abstracts 505–508. Oral Abstract Session Breast Cancer-HER2/ER, ASCO Monday, June 1, 2015.
7. Swain S et al. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). ESMO 2014, Madrid Abstract 3500_PR.
8. Wildiers H et al. T-DM1 for HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Primary results from TH3RESA, a phase 3 study of T-DM1 vs treatment of physician's choice. The European Cancer Congress 2013, abstr. LBA15.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

HR⁺ und HER2⁻ fortgeschrittenes Mammakarzinom

Doppelt so lange progressionsfrei leben mit Palbociclib

In der Phase-III-Studie PALOMA-3, die während des Jahrestreffens 2015 der amerikanischen Onkologen in Chicago vorgestellt wurde, führte das gegen CDK 4/6 zielgerichtete Arzneimittel Palbociclib bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach Rückfall unter einer endokrinen Therapie zu einem mehr als doppelt so langen progressionsfreien Überleben (PFS), wenn es Fulvestrant, einem der bisherigen Therapiestandards, hinzugefügt wurde [5]. Aufgrund dieser überzeugenden Wirksamkeit wurde die Rekrutierung in die Studie früh gestoppt.

Ungefähr 75 % aller Brustkrebsfälle sind Hormonrezeptor-positiv (HR⁺) und HER2-negativ. Falls es hier nach initialer endokriner Therapie zu einer Hormonresistenz kommt, bedeutet das eine große klinische Herausforderung. Das Wachstum von HR⁺-Brustkrebs ist abhängig von dem Protein Cyclin D1, das wiederum die Kinasen CDK 4/6 aktiviert. Eine Aktivierung des

Cyclin-D1-CDK-4/6-Komplexes fördert den Übergang von der G1- zur S-Phase im Zellzyklus. In Zelllinien-Modellen hat sich gezeigt, dass die Resistenz gegen endokrine Therapie abhängig vom Protein Cyclin D1 und den Kinasen CDK 4/6 ist [3, 4].

Palbociclib ist ein oraler selektiver Inhibitor von CDK 4/6 und verhindert die Zellproliferation und die DNA-Synthe-

se durch Hemmung des Übergangs von der G1- zur S-Phase. Bei Zelllinien, die resistent gegen endokrine Therapien waren, zeigte sich eine antineoplastische Wirksamkeit von Palbociclib und außerdem Synergien mit Fulvestrant [2]. Zusätzlich wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie (PALOMA-1) gezeigt, dass die Kombination aus Palbociclib und Letrozol als Initialtherapie bei Frauen mit HR⁺-Brustkrebs im Vergleich zu Letrozol allein signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) verlängert [1]. Das war der Anlass für die Phase-III-Studie PALOMA-3.

Signifikant längeres PFS mit Palbociclib

Design der PALOMA-3-Studie

Von Oktober 2013 bis August 2014 wurden in 144 Zentren weltweit 521 prä-/peri- oder postmenopausale Patientinnen mit HR⁺ und HER2⁻ fortgeschrittenem Brustkrebs, die unter einer vorherigen endokrinen Therapie progredient geworden waren, in die Studie aufgenommen und im Verhältnis 2:1 randomisiert.

- 347 Patientinnen erhielten Palbociclib (125 mg) drei Wochen lang, gefolgt von einer Woche Pause plus Fulvestrant (500 mg i.m. alle vier Wochen)

- 174 Patientinnen erhielten Placebo plus Fulvestrant.

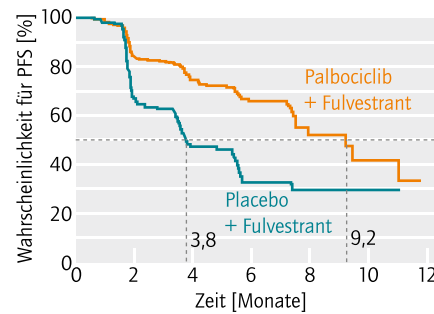
Beide Therapien wurden bis zur Progression, unakzeptabler Toxizität oder bis zum Widerruf des Einverständnisses weitergeführt. Die postmenopausalen Frauen mussten nach einer Aromatasehemmer-Therapie progredient geworden sein.

Primärer Endpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte Ansprechraten, Gesamtüberleben und die Sicherheit. Eine Stratifizierung der Subgruppen viszerale Metastasen, Sensitivität auf eine vorherige antihormonelle Therapie und prä-/peri- bzw. postmenopausaler Zustand war vorgesehen.

Studienergebnisse

Zum Zeitpunkt einer geplanten Interimsanalyse am 5. Dezember 2014 war es bereits bei 195 Patientinnen zu einem Progress gekommen, was auf eine zügige Rekrutierung hinwies (Rekrutierung richtete sich nach Umfang und Eintreten der PFS-Ereignisse). Ein

unabhängiges Monitoring-Komitee bestätigte, dass die Studie ihren primären Endpunkt erreicht hatte. Das mediane PFS war im Palbociclib-Arm mit 9,2 Monaten mehr als doppelt so lang wie in der Vergleichsgruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,42; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,32–0,56; $p < 0,000001$) (Abb. 1).



Patienten unter Risiko						
Palbociclib + Fulvestrant	347	279	132	59	16	6
Placebo + Fulvestrant	174	109	42	16	6	1

Abb. 1. Das mediane progressionsfreie Überleben war in der ITT (Intent-to-treat)-Population unter Palbociclib + Fulvestrant nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,6 Monaten mehr als doppelt so lang wie unter Placebo plus Fulvestrant [nach 5]

KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben

Subgruppenanalysen im Hinblick auf das Zielkriterium PFS bestätigten in allen stratifizierten sowie demographischen und prognostischen Subgruppen einen deutlichen Vorteil für die Palbociclib-Gruppe. Besonders wurde darauf hingewiesen, dass die relativen Differenzen im PFS bei post- und prämenopausalen Patientinnen gleich waren (Hazard-Ratio [HR] für Krankheitsprogression oder Tod im Palbociclib-Arm: 0,44 bzw. 0,41; $p = 0,94$).

Die Gesamt-Ansprechraten betrugen 10,4% (95%-Konfidenzintervall [KI] 7,4–14,1) unter Palbociclib/Fulvestrant im Vergleich zu 6,3% (95%-KI 3,2–11,0) unter Fulvestrant/Placebo ($p = 0,16$).

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse war die Zahl der Todesfälle nicht ausreichend, um eine Aussage zum Gesamtüberleben zu treffen. Die Verblindung wurde aufrechterhalten, um in der Nachbeobachtung Daten zum Gesamtüberleben zu erhalten.

Die Palbociclib-Kombination wurde generell gut vertragen.

Die Lebensqualität bestimmt mit dem QLQ-C30-Score, wurde in der Kombinationstherapie erhalten, verschlechterte sich aber signifikant im Placebo-Fulvestrant-Arm (–0,9 vs. –4,0 Punkte; $p = 0,03$). Auch die emotionale Funktionstüchtigkeit erwies sich im Verum-Arm besser (+2,7 Punkte vs. –1,9 Punkte, $p = 0,002$).

Schwere unerwünschte Ereignisse (9,6% vs. 14,0%) und febrile Neutropenien (0,6% vs. 0,6%) kamen in beiden Studienarmen jeweils ähnlich häufig vor. Zu Infektionen (alle Grade) kam es häufiger im Palbociclib-Arm (34,2% vs. 24,4%). Zu Todesfällen aufgrund der Therapie kam es in keinem der beiden Studienarme.

Diskussion und Perspektive

Unabhängig vom menopausalen Status führte die Kombination aus Fulvestrant und Palbociclib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HR⁺- und HER2⁻-Brustkrebs zu einer substantiellen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Ergebnisse der PALOMA-3-Studie wurden zeitgleich zum ASCO am 1. Juni 2015 im *New England Journal of Medicine* publiziert [6]. Diese Studienergebnisse belegen die wissenschaftliche Evidenz dafür, dass das Dimer aus Cyclin D1 und CDK4 bzw. CDK6 eine wesentliche Rolle bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs spielt, offensichtlich auch noch nach der Entwicklung der Resistenz gegen endokrine Therapien. Somit ist ein Angriff auf CDK 4 und CDK 6 offensichtlich eine weitere zielgerichtete Option bei Brustkrebs zusätzlich zu Tyrosinkinase-Inhibitoren und der Herabregulierung der PI3-Kinase m-TOR. Auch können Kombinationstherapien sinnvoll sein und sollten nach Auffassung der Autoren in Studien überprüft werden. So hatten die Ergebnisse der Phase-II-Studie PALOMA-1 Anfang des Jahres zur FDA-Zulassung von Palbociclib in Kombination mit Letrozol bei Frauen mit fortgeschrittenem (metastasierten) HR⁺, HER2⁻-Brustkrebs geführt. Es folgte die Phase-III-Studie PALOMA-2, bei der ebenfalls die Palbociclib/Letrozol-Kombination bei zuvor noch nicht mit Hormontherapie behandelten Patientinnen geprüft wird. In der Europäischen Union hat Palbociclib keine Marktzulassung.

Literatur

1. Finn R, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25–35.
2. Martin LA, Dowsett M. Manuscript in preparation.
3. Miller T, et al. ER α -dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer. *Cancer Discov* 2011;1:338–51.
4. Thangavel C, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:333–45.
5. Turner N, et al. A double blind phase 3 trial of Fulvestrant with or without Palbociclib in pre- and post-menopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer that progressed on prior endocrine therapy (PALOMA3 Study). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl): Abstr. LBA502.
6. Turner NC, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:209–19.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Rezidiertes und refraktäres multiples Myelom

ASCO 2015

Doppelt so langes PFS mit Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib

Die Kombination aus dem Proteasominhibitor Bortezomib und Dexamethason ist eines der standardmäßig verwendeten Behandlungsregime für Patienten mit rückfälligem multiplem Myelom (RRMM). Carfilzomib ist ein weiterer Proteasominhibitor, der bisher in den Vereinigten Staaten und einigen anderen Ländern als Monotherapie auch bei rückfälligen MM zugelassen ist. Die Phase-III-Studie ENDEAVOR, die während der 51. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vorgestellt wurde, stellt einen direkten Vergleich der Proteasominhibitoren Bortezomib und Carfilzomib dar. Es zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse für Carfilzomib [1].

Das multiple Myelom ist eine maligne Erkrankung des Knochenmarks, bei der es zu einer bösartigen Vermehrung der Antikörper-produzierenden Plasmazellen kommt. Pro Jahr werden etwa fünf Neuerkrankungen pro 100 000 Menschen diagnostiziert. Beim MM kommt es nach der Vermehrung der entarteten Plasmazellen zur Infiltration des Knochenmarks mit nachfolgender Zerstörung des Knochens und Verdrängung der normalen Blutbildung. Durch die Zerstörung von Knochengewebe kommt es unter anderem zu einer Hyperkalzämie und dadurch schließlich zu Nierenschäden.

Als klassische *Primärtherapie* werden Melphalan und Prednison kombiniert. Nach einem Rückfall der Ersttherapie, zu dem es bei fast allen Patienten kommt, werden Immunmodulatoren, die sogenannten IMiD (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), oder Proteasominhibitoren eingesetzt. Bortezomib (Velcade®) war der erste in den USA und Europa zugelassene Proteasominhibitor.

Carfilzomib, als irreversibler Proteasominhibitor der zweiten Generation, wurde von der Food and Drug Administration (FDA) im Juli 2012 beschleunigt zur Behandlung von MM-Patienten zugelassen (Kyprolis®),

die zuvor mindestens zwei Therapien erhalten hatten, darunter eine Behandlung mit Bortezomib und einem immunmodulierenden Wirkstoff. Die FDA-Zulassung basierte auf Daten zu den Ansprechraten in späten Therapielinien. Ein klinischer Nutzen im Hinblick auf ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (PFS) zeigte sich erst kürzlich bei einer Zwischenauswertung der Phase-III-Studie ASPIRE, in der die Kombination Lenalidomid (Revlimid®) plus Dexamethason (Rd) mit der Dreierkombination Carfilzomib plus Lenalidomid/Dexamethason (KRd) verglichen wurde. In der während der ASH-Tagung 2014 vorgestellten Studie kam es zu einem signifikant längeren PFS im KRd-Arm (26,3 vs. 17,6 Monate; $p \leq 0,0001$) [2].

Die ENDEAVOR-Studie: Bessere Wirkung und weniger Polyneuropathien

In der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie ENDEAVOR wurden nun bei 929 Patienten mit RRMM die beiden Proteasominhibitoren jeweils in Kombination mit Dexamethason direkt miteinander verglichen. Die Patienten wurden nach ein bis drei Vortherapien randomisiert und dann bis zur Progression oder un-

akzeptabler Toxizität behandelt mit entweder

■ Carfilzomib 56 mg/m² i.v. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16 (nur 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2 des ersten Zyklus) plus Dexamethason 20 mg (Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23) in einem 28-Tage-Zyklus (Kd-Arm) oder

■ Bortezomib 1,3 mg/m² i.v. Bolus oder s.c. an den Tagen 1, 4, 8, 11 plus Dexamethason 20 mg (Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) in einem 21-Tage-Zyklus (Vd-Arm).

In einer geplanten Interimsanalyse nach 11,2 Monaten war das mediane PFS im Kd-Arm doppelt so lang wie im Vd-Arm (Abb. 1).

Auch bei den sekundären Endpunkten komplettes Ansprechen (CR), Gesamtansprechen (ORR) und Dauer des Ansprechens zeigten sich jeweils sig-

	Kd (n=464)	Vd (n=465)
Krankheitsprogression oder Tod [n] (%)	171 (37)	243 (52)
Medianes PFS [Monate]	18,7	9,4
HR für Kd vs. Vd (95%-KI)	0,53 (0,44-0,65) $p < 0,0001$ (einseitig)	

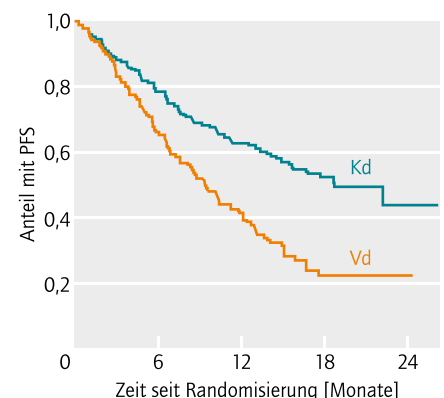


Abb. 1. Nach einem medianen Follow-up von 11,2 Monaten war in der ITT-Population (n=929) das PFS der Patienten unter Kd-Therapie doppelt so lang wie unter Behandlung mit Vd [mod. nach 1]

HR: Hazard-Ratio; ITT: Intent to treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; Vd: Bortezomib + Dexamethason; PFS: progressionsfreies Überleben

nifikante Vorteile für die Patienten im Kd-Arm (13% vs. 6%, $p < 0,0001$ bzw. 77% vs. 63%, $p < 0,0001$ bzw. 21,3 Monate vs. 10,4 Monate). Die Gesamtüberlebenszeit gehörte zu den sekundären Endpunkten, war aber noch nicht auswertbar.

Was die Toxizität betrifft, so unterscheidet sich das Nebenwirkungsspektrum von Carfilzomib deutlich von Lenalidomid, Thalidomid und Bortezomib, bei deren Anwendung häufig Polyneuropathien auftreten. So kam es in der ENDEAVOR-Studie im Kd-Arm signifikant seltener zu Polyneuropathien der Grade ≥ 2 (6% vs. 32%), obwohl 79% der Vd-Patienten Bortezomib subkutan erhalten hatten.

Zu Hypertonie (8,9% vs. 2,6%), Atemnot (5,6% vs. 2,2%) und Herzversagen (4,8% vs. 1,8%) kam es dagegen häufiger im Kd-Arm (alle Grad ≥ 3). Bemerkenswert war auch, dass die Kd-Patienten länger mit der Studienmedikation behandelt wurden (40 Wochen vs. 27 Wochen).

Diskussion und Fazit

Während der Oral Abstract Session Myelom des ASCO-Kongresses wurden vom Diskutanten J.L. Wolf, San Francisco, die beiden Studien ASPIRE und ENDEAVOR gemeinsam diskutiert [3].

Wolf bezog in seine Diskussion auch die Eloquent-Studie [4] ein, die ebenfalls während des ASCO-Kongresses vorgestellt wurde (s. Seite 343). Hier war der Einsatz des immunstimulierenden Antikörpers Elotuzumab bei RRMM-Patienten getestet worden. Die rückfälligen MM-Patienten waren in dieser Studie nur mit Lenalidomid/Dexamethason (Rd) oder aber zusätzlich mit Elotuzumab (ERd) behandelt worden. Bei einer geplanten Interimsanalyse war das mediane PFS signifikant länger für den ERd-Arm (19,4 vs. 14,9 Monate; $p < 0,0004$).

Wolf verglich auch die Effektivität und Kosten der jeweiligen Therapien miteinander. Wenn zwar unter anderem wegen nicht gleichmäßig verteilter Hochrisikopatienten diese drei Studien nur bedingt vergleichbar seien, so war aus seiner Sicht doch festzuhalten, dass das PFS unter KRd am längsten war (26 Monate) [2]; auch das Ansprechen sei unter KRd am besten gewesen (87,1% bei KRd [2] vs. 79% bei ERd [4], 77% bei Kd [1], 66% bei Rd [4] und 63% bei Vd [1]). Die Kosten pro Monat seien bei den drei Kombinationstherapien KRd, ERd und Kd ungefähr gleich. Somit war sein Fazit, dass

- KRd der Standard für Patienten mit frühem Rückfall werden sollte.

- Carfilzomib eindeutig effektiver als Bortezomib und somit in einer Zwei-Komponenten-Therapie zu bevorzugen sei. Damit stelle sich auch die Frage, welche Rolle Bortezomib überhaupt noch spielen könne.

- Die Voraussetzung für einen frühen Einsatz von Elotuzumab ein intaktes Immunsystem sei.

Außerdem sei es wünschenswert, so Wolf, Biomarker zu finden, mit deren Hilfe die geeigneten Patienten für ein bestimmtes Regime identifiziert werden könnten.

Literatur

1. Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs. bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM): Results from the phase III study ENDEAVOR. J Clin Oncol 2015;33(Suppl): Abstr. 8509.
2. Keith Stewart A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (pts) with relapsed multiple myeloma: Interim results from ASPIRE, a randomized, open-label, multicenter phase 3 study. Proceed ASH 2014, abstr. 79.
3. Wolf J.L. Oral abstract session myeloma, June 2, ASCO 2015: Discussion of abstracts 8508–8509.
4. Lonial S, et al. ELOQUENT-2: A phase III, randomized, open-label study of lenalidomide (Len)/dexamethasone (dex) with/without elotuzumab (Elo) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). J Clin Oncol 2015;33(Suppl): Abstr. 8508.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Rituximab-refraktäre indolente Non-Hodgkin-Lymphome

Obinutuzumab verlängert die Remissionszeit

ASCO 2015

Die Interimsanalyse einer Phase-III-Studie zeigte, dass das Hinzufügen des neuen monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Obinutuzumab zu der Standard-Bendamustin-Therapie bei Rituximab-refraktären Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom signifikant die Zeit bis zur Progression hinauszögert. So betrug die Dauer der Remission mit der neuen Kombination nach Auswertung der Studiendurchführenden 29,2 Monate im Vergleich zu nur 14 Monaten unter Bendamustin allein. Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse, die während der Jahrestagung der amerikanischen Onkologen vorgestellt wurden [2], kam es zu einem frühzeitig Stopp der Studie. Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht vorhanden.

Indolente Non-Hodgkin-Lymphome (iNHL) sind eine häufige Form von Lymphomen, die langsam fortschreiten. Leider gibt es für diese Patienten zurzeit keine Möglichkeit zur Heilung. Die Standard-Erstlinientherapie besteht aus

einer Kombination aus Chemotherapie und dem monoklonalen Antikörper Rituximab. Letztendlich werden aber die meisten dieser Patienten früher oder später resistent gegen Rituximab. Für diese Patienten sind die weiteren Op-

tionen begrenzt, meist werden sie mit Bendamustin weitertherapiert. Eine Remission hält dann in der Regel auch nur noch etwa sieben bis neun Monate an. Obinutuzumab ist ein neuer durch Glycoengineering modifizierter Anti-CD20-Antikörper. Mithilfe dieser Technologie können Antikörper mit einer signifikant höheren Fähigkeit zur Rekrutierung von Immunzellen hergestellt werden. Durch Design und Art von Zuckermolekülen in einer bestimmten Region des Antikörpers wird dabei die Affinität des Antikörpers zu Immuneffektorzellen erhöht, was zu einer effektiveren Antikörper-vermittelten Zytotoxizität führt. Im Juli 2014 wurde Obinutuzumab als Gazyvaro® in der EU zur Behandlung von Patienten mit einer vormals unbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie zugelassen. Eine Zulassung für NHL steht zurzeit noch aus. In Kombination mit Bendamustin konnte Obinutuzumab aber in präklinischen Studi-

en seine Aktivität bei NHL schon zeigen [1].

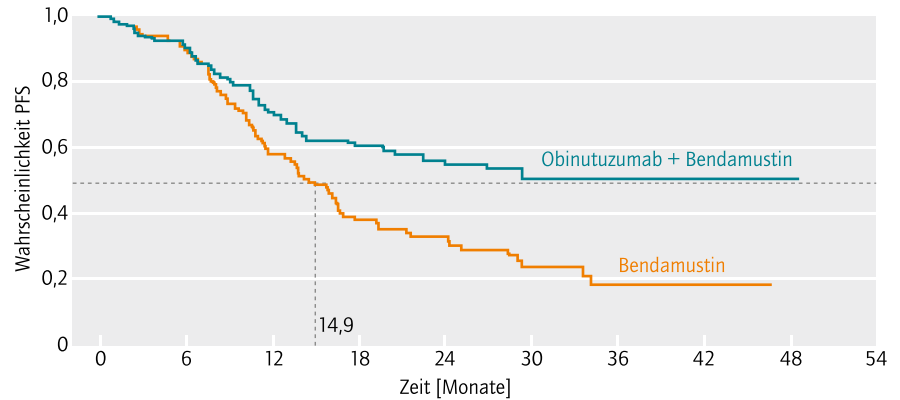
In der GADOLIN-Studie sollte nun die Wirkung der Kombination aus Obinutuzumab plus Bendamustin mit anschließender Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Rituximab-refraktären iNHL erforscht werden.

Die GADOLIN-Studie

In die internationale, nicht verblindete GADOLIN-Studie sollten 413 Rituximab-refraktäre Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen aufgenommen und randomisiert werden (Intention-to-treat-Population). Sie wurden dann entweder

- im **Kontrollarm** behandelt mit 120 mg/m² Bendamustin i. v. pro Tag an den Tagen 1 und 2 eines 28-Tage-Zyklus für insgesamt sechs Zyklen oder
- bekamen im **Kombinationsarm** 1000 mg Obinutuzumab i. v. an den Tagen 1, 8 und 15 im ersten Zyklus und in den Zyklen 2 bis 6 nur jeweils am Tag 1. Zusätzlich dazu wurden in den sechs Zyklen an den Tagen 1 und 2 jeweils 90 mg/m² Bendamustin i. v. verabreicht. Nach den sechs Zyklen erhielten die Patienten im Kombinationsarm außerdem eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bestehend aus 1000 mg Obinutuzumab alle zwei Monate für zwei Jahre oder bis zum Progress.

Unter anderem wurde die Studie im Hinblick auf die NHL-Subgruppen follikuläre Lymphome (FL) einerseits oder andere NHL stratifiziert. Der Krankheitsverlauf wurde mittels Computertomographie bestimmt, die zunächst nach Aufnahme in die Studie und dann alle drei Monate durchgeführt wurde. **Primärer Studienendpunkt** war das **progressionsfreie Überleben** (PFS), bestimmt durch die Bewertung von unabhängigen Radiologen. Sekundäre Endpunkte waren das PFS, bestimmt von den Studiendurchführenden, das Ansprechen bis zum Ende der Induktion und die Sicherheit. Die Studie war geplant als Überlegenheitsstudie, die zeigen sollte, dass der Vergleich Obinutuzumab plus Bendamustin versus Bendamustin allein mit einem Hazard-Ratio (HR) von 0,70 oder besser und einem zweiseitigen Logrank-Test α von 0,05 ein statistisch signifikant längeres PFS für die



Patienten unter Risiko

	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42	42-48	48-54
Obinutuzumab + Bendamustin	194	157	106	75	47	27	7	2	1
Bendamustin	202	149	86	42	26	13	4	1	

Abb. 1. Das von unabhängigen Radiologen bestimmte PFS war für die Patienten im Obinutuzumab-Bendamustin-Arm signifikant länger als für diejenigen im Bendamustin-Mono-Arm [mod. nach 2] PFS: progressionsfreies Überleben

Kombinationstherapie ergeben sollte. Nach Erreichen einer Progressionsrate von 65% war eine Interimsanalyse geplant und wurde auch durchgeführt.

Studienabbruch aufgrund der besseren Wirksamkeit im Obinutuzumab-Arm

Bei der geplanten Interimsanalyse zeigte sich, dass Obinutuzumab plus Bendamustin mit anschließender Obinutuzumab-Erhaltungstherapie zu einem statistisch signifikant längeren PFS geführt hatte als die Bendamustin-Monotherapie. Daraufhin empfahl das unabhängige Studienkomitee einen Abbruch der Studie, da der **primäre Endpunkt** erreicht war: Nach einem medianen Follow-up von 21 Monaten war das mediane PFS nach Einschätzung der unabhängigen Radiologen im Obinutuzumab-Bendamustin-Arm noch nicht erreicht (95%-Konfidenzintervall [KI] 22,5–NR) und betrug im Bendamustin-Mono-Arm 14,9 (95%-KI 12,8–16,6) Monate (HR 0,55; 95%-KI 0,40–0,74; $p=0,0001$; Abb. 1).

Bei einem großen Teil der untersuchten Subgruppen ergaben sich auch hier konsistente Ergebnisse. Allerdings war die Kombinationstherapie bei nichtfollikulären Lymphomen kaum besser als die Bendamustin-Monotherapie (HR 0,94; 95%-KI 0,46–1,90).

Im Hinblick auf die Ansprechraten gab es keine Unterschiede in den beiden Studienarmen, wobei aber zu beachten ist, dass die Bendamustin-Dosierung

im Bendamustin-Mono-Arm höher war als im Kombinationsarm.

In Bezug auf hämatologische Nebenwirkungen der Grade 3–4 kam es im Kombinationsarm etwas häufiger zu Neutropenien (33,0% vs. 26,3%), im Bendamustin-Arm allerdings etwas häufiger zu Thrombozytopenien (16,2% vs. 10,8%). Zu nichthämatologischen Nebenwirkungen der Grade 3–4 kam es eher selten und sie unterschieden sich kaum in den beiden Studienarmen.

Fazit

Obinutuzumab plus Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, ist eine effektive Therapieoption für Patienten mit rückfälligen bzw. refraktären indolenten NHL, die Rituximab-refraktär sind. Ob diese Therapieoption auch zu einem längeren Gesamtüberleben führt, muss sich in einer längeren Nachbeobachtungszeit zeigen.

Literatur

1. Herting F, et al. Enhanced anti-tumor activity of the glycoengineered type II CD20 antibody obinutuzumab (GA101) in combination with chemotherapy in xenograft models of human lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014;55:2151–5160.
2. Sehn LH, et al. GADOLIN: Primary results from a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl): Abstr. LBA8502.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Fortgeschrittene Weichteilsarkome**ASCO 2015****Längeres Gesamtüberleben mit Eribulin**

In einer Phase-III-Studie zeigte sich für Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen ein längeres Überleben, wenn sie in der Drittlinientherapie mit Eribulin statt mit Dacarbazin behandelt wurden. Für diese seltene, schwer zu behandelnde Krebserkrankung der Muskeln und des Fettgewebes markieren diese Ergebnisse einen Fortschritt. Sie wurden im Juni beim Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) als Late Breaking Abstract vorgestellt [2].

Weichteilsarkome sind bösartige Tumoren der Weichgewebe, zu denen unter anderem Fettgewebe, Muskelgewebe, Bindegewebe, Blutgefäße und Nerven gehören. Zusammengefasst ist hier eine große Gruppe von seltenen Tumoren mit sehr unterschiedlicher Histologie. Gemeinsam ist ihnen die Entstehung aus mesenchymalem Gewebe. Die Inzidenz liegt bei etwa zwei bis drei Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Sie kommen in allen Altersgruppen vor, sind aber bei Kindern häufiger.

Das *Leiomyosarkom* ist einer der häufigeren Sarkomtypen bei Erwachsenen und entwickelt sich aus der glatten Muskulatur. *Liposarkome* (adipozytische Sarkome) bilden sich aus Fettzellen und treten wie die Leiomyosarkome überall im Körper auf. Leiomyosarkome und Liposarkome machen etwa 30 % aller Weichteilsarkome aus. Da viele Patienten mit Weichteilsarkomen oft nicht auf die Behandlung ansprechen, ist der Bedarf an wirksamen

Therapieoptionen hoch. Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten Weichteilsarkomen, die nach Erst- und Zweitlinientherapie – meist mit Anthracyclinen oder Anthracyclin-Kombinationen – progredient geworden sind, haben eine schlechte Prognose, typischerweise mit einem Überleben von einem Jahr oder weniger. Für diese Patienten gibt es zurzeit nur wenige Therapieoptionen. Eine davon ist eine Dacarbazin-Chemotherapie.

Eribulin ist ein vollsynthetisches Analogon des Naturprodukts Halichondrin, das ursprünglich in Meeresschwämmen gefunden wurde. Halichondrine sind Inhibitoren des Aufbaus der Mikrotubuli, wodurch die Zellteilung verhindert wird.

Bisher ist Eribulin (Halaven®) in 59 Staaten als Drittlinien- (USA), Zweitlinien- (EU) oder Erstlinientherapie (Japan) für Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Präklinische Studien haben auch schon Hinweise darauf gegeben, dass

Eribulin eine antineoplastische Wirksamkeit in epithelialen-mesenchymalen Geweben hat [1, 3]. Das war der Anlass für die jetzt während des ASCO vorgestellte Phase-III-Studie.

Studiendesign

In die nicht verblindete, internationale Phase-III-Studie wurden 452 Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit fortgeschrittenen Lipo- oder Leiomyosarkom mit einem hohen oder intermediären Krankheitsgrad aufgenommen. Die Patienten hatten einen ECOG-Status ≤ 2 (Skala von 0 [uneingeschränkt] bis 5 [Tod]) und bereits vorher ≥ 2 standardmäßig bei dieser Entität verwendete Chemotherapien bekommen, inklusive eines Anthracyclins. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder

- Eribulin (1,4 mg/m², i.v. an den Tagen 1 und 8) oder
- Dacabazin (850–1200 mg/m², i.v. am Tag 1) alle 21 Tage bis zum Progress.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren unter anderem das progressionsfreie Überleben (PFS), die PFS-Rate nach zwölf Wochen und die Sicherheit.

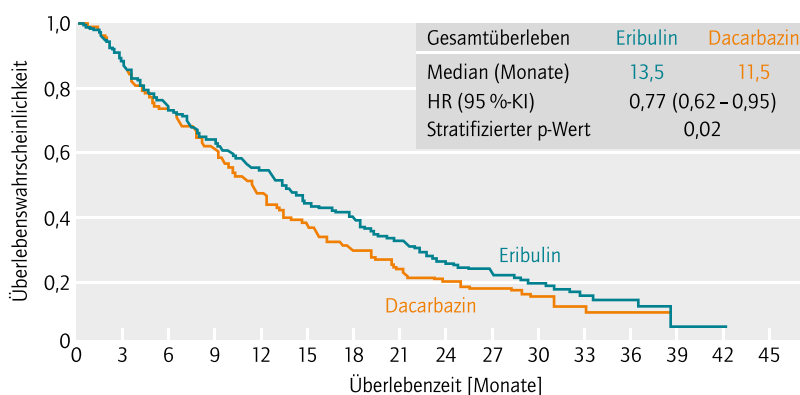
Ergebnisse

Das primäre Ziel, den Nutzen der Eribulin-Therapie im Vergleich zu Dacarbazin im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) zu zeigen, wurde erreicht. Das mediane OS betrug für die Patienten im Eribulin-Arm 13,5 Monate im Vergleich zu 11,5 Monaten im Dacarbazin-Arm (Abb. 1). Beim überwiegenden Teil der vorab geplanten Subgruppenanalysen, beispielsweise in Bezug auf die Vortherapien oder die Histologie, fiel die Auswertung im Hinblick auf das primäre Studienendziel OS auch positiv für den Eribulin-Arm aus.

Einer der sekundären Studienendpunkte war das progressionsfreie Überleben (PFS) nach zwölf Wochen. Hier gab es zwar einen numerischen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Eribulin (33,3 % vs. 28,6 %), doch war dieser statistisch nicht signifikant. Das mediane PFS war in beiden Armen mit 2,6 Monaten gleich (HR 0,88; 95%-KI 0,71–1,09; p=0,23).

Sicherheit

Im Eribulin-Arm kam es etwas häufiger zu Nebenwirkungen der Grade 3

**Patienten unter Risiko**

Eribulin	228	197	162	138	120	97	88	64	45	34	25	14	7	1	1	0
Dacarbazin	224	190	158	130	103	81	64	45	32	24	16	8	3	0	0	0

Abb. 1. Der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben (OS), wurde erreicht. Es war im Median um zwei Monate beim Eribulin-Arm verlängert im Vergleich zu Dacarbazin [mod. nach 2]

HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall

bis 5 (67,3% vs. 56,3%) und etwas häufiger zu Therapieabbrüchen aufgrund der Toxizität (7,5% vs. 4,9%).

An Nebenwirkungen aller Grade traten am häufigsten Neutropenie (44% vs. 24%), Fieber (28% vs. 14%), periphere Neuropathien (20% vs. 4%) und Alopezie (35% vs. 3%) auf. Zu Thrombozytopenien kam es häufiger im Dacarbazin-Arm (28% vs. 6%).

Fazit

Mit einer systemischen Eribulin-Monotherapie wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie bei Patienten mit Weichteilsarkomen, einer Entität mit einer schlechten Prognose, eine geringe Verbesserung des Gesamt-

überlebens nachgewiesen. Bei der Studienpopulation handelte es sich um eine Hochrisikogruppe von Patienten, die schon einige Vorbehandlungen hinter sich hatten. Daher wurden diese Ergebnisse von den Experten vor Ort als wichtiger Durchbruch bei dieser Erkrankung gewertet. Einige weitere Analysen dieser Studie, wie Lebensqualität, weitere Subgruppenanalysen und Biomarker-Tests werden noch durchgeführt und später publiziert. Eisai plant noch für 2015, bei den Behörden verschiedener Länder für Eribulin zusätzlich für das fortgeschrittene Mammakarzinom Zulassungsanträge für die Indikation Weichteilsarkom zu stellen.

Literatur

1. Funahashi Y, et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci* 2014;105:1334–42.
2. Schöffski P, et al. Randomized, open-label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl): Abstr. LBA10502.
3. Yoshida T, et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer* 2014;110:1497–505.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Metastasiertes kolorektales Karzinom

Hinweise auf eine Überlebenszeit von vier Jahren unter Anti-EGFR-Therapie

Im März 2015 wurde die Kombination aus dem Anti-EGFR-Antikörper Panitumumab und dem Chemotherapie-Regime FOLFIRI von der EMA zur Erstlinientherapie für Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen (mCRC) mit RAS-Wildtyp zugelassen. Für die Studie 314, die zur Zulassung führte, liegen zwar noch keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Aber die Studien PLANET und PEAK lassen hoffen, dass mit der Kombination aus einem Anti-EGFR-Antikörper plus einer Chemotherapie in der Erstlinientherapie bald die Marke von vier Jahren Überlebenszeit bei diesem Patientenkollektiv erreicht werden kann.

Mit einer Inzidenz von 1,2 Millionen Fällen jährlich ist das Kolorektalkarzinom (CRC) die dritthäufigste Krebsart weltweit und mit 470 000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Krebsart in Europa. Die Sterberaten infolge eines CRC sind seit den 80er-Jahren zurückgegangen, was auf die systematischere Diagnostik und die immer effektiveren Therapien zurückzuführen ist.

So stieg die Gesamtüberlebenszeit für diese Patienten von weniger als einem Jahr unter bester supportiver Therapie nach Einführung von Fluorouracil in den 90er-Jahren auf rund 1,5 Jahre. Die Marke von zwei Jahren Überlebenszeit konnte Anfang des neuen Jahrtausends durch die Kombinationsprotokolle mit Oxaliplatin (FOLFOX) und Irinotecan (FOLFIRI) fast erreicht werden. Die Erkenntnis, dass es auch für diese Krebsentität unterschiedli-

che genetische Hintergründe gibt, die zielgerichtet behandelt werden können, leitete einen Paradigmenwechsel hin zur zielgerichteten Therapie ein. Mit Antikörper/Chemotherapie-Kombinationen wurden nach 2005 Überlebenszeiten von zwei bis drei Jahren erreicht.

Auf die Gene und die Therapiesequenz kommt es an

Der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR (Epidermal growth factor receptor) ist maßgeblich an der Übertragung von Wachstumssignalen beteiligt, die das unkontrollierte Wachstum von Tumorzellen induzieren. Für die Kontrolle der Signalübertragung sind die RAS-Protoonkogene KRAS und NRAS zuständig. Falls diese nicht mutiert sind, also ein sogenannter RAS-Wildtyp vorliegt, kann der

EGFR-Signalweg effektiv durch die Anti-EGFR-Antikörper Panitumumab (Vectibix®) oder Cetuximab (Erbix®) blockiert werden. Entsprechend verlängern sich durch deren Einsatz in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie das jeweilige progressionsfreie und das Gesamtüberleben (PFS, OS) (Tab. 1, Zeilen 1–2).

Auch der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), der ein wichtiges Signalmolekül bei der Angiogenese und der Blutzufuhr für Tumorzellen ist, stellt ein mögliches Ziel für eine Bekämpfung von mCRC dar. So sind auch der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®) und der entsprechende Tyrosinkinase-Inhibitor Regorafenib (Stivarga®) für die Therapie des mCRC zugelassen, Letzterer allerdings nur für die Last-Line-Therapie.

Um zu ermitteln, ob es sinnvoller ist, zuerst einen EGFR-Blocker oder einen VEGF-Blocker einzusetzen, wurden sowohl mit Panitumumab als auch mit Cetuximab Studien durchgeführt, in denen im Vergleich zum VEGF-Blocker Bevacizumab die bessere Therapiesequenzen ermittelt werden sollte [10, 11]. In beiden Fällen fiel das Ergebnis gleich aus: Im Hinblick auf die Zielparameter PFS und OS war es besser, zunächst mit einem EGFR-Inhibitor zu therapieren (Tab. 1, Zeilen 7–8). Der direkte Vergleich zwischen diesen beiden Studien beziehungsweise zwischen Pa-

Tab. 1. Auswahl von Studien mit Panitumumab/Cetuximab/Bevacizumab bei Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen (mCRC).

Studie	Geprüfte Schemata	Therapielinie	Phase der klinischen Prüfung	N-RAS, K-RAS-Status	OS [Monate]	PFS [Monate]
PRIME [4]	Panitumumab + FOLFOX4 vs. FOLFOX4 allein	1 st -line	Phase-III-Studie	RAS-WT	26,0 vs. 20,2 (p=0,043)	10,1 vs. 7,9 (p=0,004)
OPUS [2]	Cetuximab + FOLFOX4 vs. FOLFOX4 allein	1 st -line	Phase-II-Studie	Untergruppe KRAS-Wildtyp	22,8 vs. 18,5 p=0,39	8,3 vs. 7,2 (p=0,0064)
Crystal [3]	Cetuximab + FOLFIRI vs. FOLFIRI allein	1 st -line	Phase-III-Studie	Untergruppe RAS-WT	28,4 vs. 20,2 (0,0024)	11,4 vs. 8,4 (p=0,0002)
181-Studie [8]	Panitumumab + FOLFIRI vs. FOLFIRI allein	2 nd -line	Phase-III-Studie	RAS-WT	16,2 vs. 13,9 (p=0,08)	6,4 vs. 4,6 (p=0,007)
PLANET [1]	Panitumumab + FOLFIRI oder Panitumumab + FOLFOX4	1 st -line	Phase-II-Studie	RAS-WT	45,8 vs. 39,0 (p=0,634)	14,8 vs. 12,8 (p=0,675)
314-Studie [6]	Panitumumab + FOLFIRI	1 st -line	Phase-II-Studie	RAS-WT vs. RAS-MT*	n. a.	11,2 vs. 7,3 (HR=0,37; 0,24–0,58)
PEAK [10]	Panitumumab + FOLFOX6 vs. Bevacizumab + FOLFOX6	Jeweils 1 st -line	Phase-II-Studie	RAS-WT	41,3 vs. 28,9 (p=0,058)	13,0 vs. 9,5 (p=0,029)
FIRE-3 [11]	Cetuximab + FOLFIRI vs. Bevacizumab + FOLFIRI	Jeweils 1 st -line	Phase-III-Studie	RAS-WT	33,1 vs. 25,0 (p=0,0059)	10,3 vs. 10,2 (p=0,77)
ASPECCT [9]	Panitumumab vs. Cetuximab	3 rd -line	Phase-III-Studie	KRAS-WT Exon 2	10,4 vs. 10,0 (HR=0,97; 95%-KI 0,84–1,11)	4,1 vs. 4,4 (HR=1,00; 95%-KI 0,88–1,14)

* Nicht randomisiert, ohne Cross-over; n. a.: Daten stehen noch nicht zur Verfügung;

FOLFOX: Folinsäure, Fluorouracil, Oxaliplatin; FOLFIRI: Folinsäure, Fluorouracil, Irinotecan; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben

nitumumab und Cetuximab ist hier allerdings nur bedingt möglich, da mit verschiedenen Chemotherapie-Protokollen (FOLFOX bzw. FOLFIRI) kombiniert wurde.

Auch weil der Einfluss des Chemotherapie-Kombinationspartners FOLFOX bzw. FOLFIRI auf die Zielparameter PFS und OS nicht endgültig geklärt ist, ist es wertvoll, jetzt auch Ergebnisse des zweiten EGFR-Inhibitors Panitumumab in Kombination mit FOLFIRI vorliegen zu haben (Tab. 1, Zeilen 4–6). Somit schließt jetzt die Ende März 2015 erfolgte Zulassung von Panitumumab in Kombination mit FOLFIRI für die Erstlinientherapie des mCRC diese bisher noch fehlende Lücke im Puzzle von möglichen Behandlungsoptionen für das metastasierte CRC. Die sehr langen Überlebenszeiten, die sich in der Erstlinientherapie in der PLANET-Studie und der PEAK-Studie zeigen (Tab. 1), weisen darauf hin, wie wichtig diese Neuzulassung ist. Das lange OS spricht für einen Einsatz der Kombinationstherapie aus Panitumumab plus FOLFIRI oder plus FOLFOX schon in der Erstlinientherapie. In den Panitumumab-Studien fällt auch besonders die frühe Tumorschrumpfung (ETS) auf. So war es in der PEAK-Studie im

Panitumumab-Arm nach acht Wochen bei 64% der Patienten zu einer Tumorschrumpfung von $\geq 30\%$ bzw. bei 75% zu einer Tumorschrumpfung um $\geq 20\%$ gekommen. Im Bevacizumab-Vergleichsarm wurde eine entsprechende Tumorschrumpfung nur bei 45% bzw. 62% erreicht. Offensichtlich korreliert diese ETS auch mit einem längeren PFS und ist somit auch ein Prädiktor für die Sensitivität der Behandlung. Falls es in einem solchen Fall der starken Schrumpfung – besonders der Lebermetastasen – möglich wird, diese zu resezieren (Konversionstherapie), kann das zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens führen.

Von Mäusen, Menschen und Neuropathien

Abgesehen von den Zielparametern OS und PFS ist für den Patienten auch die Verträglichkeit einer Therapie und die Lebensqualität (QoL) wichtig, die unter einer solchen erhalten werden kann. Ein direkter Vergleich zwischen Cetuximab und Panitumumab liegt aufgrund der ASPECCT-Studie vor. Die für die EGFR-Blocker typischen dermatologischen Nebenwirkungen waren hier bei den beiden EGFR-Antagonisten fast gleich. Sehr

viel häufiger kam es aber unter Cetuximab zu Infusionsreaktionen (12,8% vs. 2,8% für alle Grade; 1,8% vs. 0,2% für die Grade 3 und 4), was darauf zurückzuführen ist, dass Cetuximab ein chimärer Antikörper aus humanen und murinen Bestandteilen ist. Panitumumab ist im Gegensatz dazu ein vollhumaner, monoklonaler IgG2-Antikörper, das heißt, er enthält keine murinen Aminosäuresequenzen. Im Hinblick auf die QoL spricht für Panitumumab auch die zweiwöchentliche Applikation – Cetuximab wird wöchentlich verabreicht. Zur Erfassung der Lebensqualität wurde in der PRIME-Studie, in der Panitumumab plus FOLFOX mit FOLFOX allein verglichen wurde, außerdem die sogenannte Q-TWiST (Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity of treatment) bestimmt. Es zeigte sich für die zuvor unbehandelten Patienten eine längere Q-TWiST, wenn sie direkt die Kombinationstherapie bekamen (Q-TWiST: 20,5 vs. 18,2 Monate, $p < 0,03$) [12].

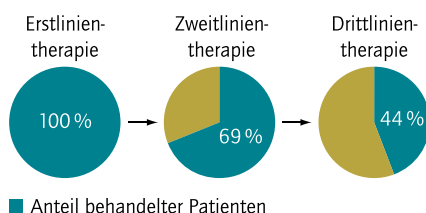
Unter Panitumumab wiederum kam es häufiger zu Hypomagnesiämien, die durch die Hemmung der EGFR-Funktion hervorgerufen wird. In der Vergleichsstudie von Panitumumab und Cetuximab (ASPECCT) kam es

bei 28,8% vs. 18,9% zu Hypomagnesiämien [7]. Bemerkenswert bei dieser Analyse war, dass die Patienten, die unter Cetuximab oder Panitumumab Hypomagnesiämien irgendeiner Ausprägung entwickelt hatten, auch ein besseres Ansprechen, längeres PFS und längeres OS zeigten [7]. Die Empfehlung für die Praxis lautet diesbezüglich, regelmäßig bei Panitumumab-Applikation den Magnesiumspiegel zu bestimmen und gegebenenfalls Magnesium zu substituieren.

Beim Vergleich der Chemotherapie-Kombinationspartner FOLFOX bzw. FOLFIRI sind ganz besonders die durch Oxaliplatin (in FOLFOX) hervorgerufenen Polyneuropathien als Einschränkung der Lebensqualität zu nennen, da es hier keine Prävention gibt und sie auch supportiv allenfalls etwas zu lindern sind.

Diskussion

Da nicht alle Patienten die Chance auf eine zweite und dritte Behandlung bekommen (Abb. 1) und eine zielgerichtete effektive Erstlinientherapie zu längerem OS und PFS führt (Tab. 1), sollte laut Professor Geißler, Esslingen, die Erstlinientherapie des mCRC so aggressiv wie möglich sein. Auch auf Empfehlung der AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.) sollte bei mCRC zunächst der RAS-Mutationsstatus der Patienten bestimmt werden [5]. Bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps und prinzipieller Eignung der Patienten sollte der primäre Einsatz eines Anti-EGFR-Antikörpers im Therapiekonzept berücksichtigt werden. Patienten mit einer RAS-Mutation haben keinen Vorteil durch eine Anti-EGFR-Therapie [5].



■ Anteil behandelter Patienten

Abb. 1. Weniger als 70% der Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom erhalten in Deutschland eine Zweitlinientherapie (Anteil behandelter Patienten, Tumorregister Kolorektales Karzinom TKK, 12. Zwischenauswertung vom 31.03.2013 [IOMEDICO AG])

Fazit

Mit der erweiterten Zulassung von Panitumumab als Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRC mit RAS-Wildtyp steht der effektive Antikörper auch Patienten zur Verfügung, die mit FOLFIRI behandelt werden sollen. Diese Kombination in der First-Line-Therapie erreicht ein medianes OS von fast vier Jahren bei Patienten mit auf die Leber beschränkter Metastasierung [1] und ist effektiver als die Kombination aus VEGF-Blocker und Chemotherapie [10].

Quelle

Dr. Friedrich Overkamp, Dr. Achim Rieth, Prof. Dr. Michael Geißler; Media-Dialog „Neue Option bei mCRC mit RAS-Wildtyp: Zulassungserweiterung für Panitumumab + FOLFIRI als Erstlinientherapie“, München, 4. Mai 2015, veranstaltet von AMGEN.

Literatur

1. Abad A, et al. Ann Oncol 2014;25(Suppl 4):iv189 (Poster 551P).
2. Bokemeyer C, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol 2011;22:1535–46.
3. Ciardiello et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without

cetuximab. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5):Abstr. 3506.

4. Douillard J-Y, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013;369:1023–34.
5. <http://www.aio-portal.de/index.php/stellungnahmen.html>.
6. Karthaus M, et al. Ann Oncol 2014;25(Suppl 4):iv188 (Poster 549P).
7. Peeters M, et al. Randomized phase 3 study of panitumumab vs. cetuximab in chemorefractory wild-type (WT) KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer: outcomes by hypomagnesemia in ASPECCT. J Clin Oncol 2015;33(Suppl):Abstr 3587.
8. Peeters M, et al. Updated analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in study 20050181 of panitumumab (pmab) + FOLFIRI for 2nd-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5):Abstract 3568 (und Poster).
9. Price TJ, et al. Lancet Oncol 2014;15:569–79; www.amgen.com, protocol ID: 20080763; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01001377.
10. Schwartzberg LS, et al. PEAK: A randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab Plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2014;32:2240–7.
11. Stintzing S, et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306) in the final RAS evaluable population. ESMO 2014, abstract LBA11.
12. Wang J, et al. The PRIME trial: Quality-adjusted survival in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line therapy with panitumumab plus FOLFOX versus FOLFOX alone. J Clin Oncol 2015;33(Suppl):Abstr. 3543.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie

Dreifachtherapie zur Antiemese bei Carboplatin-haltigen Regimen einsetzen

Bei hoch-emetogener Chemotherapie sollte eine Dreifachkombination zur Antiemese eingesetzt werden. Für als moderat emetogen eingestufte Regime wie Carboplatin-haltige Therapien stellt sich die Frage, ob eine Zweifachkombination ausreicht. Eine feste, koformulierte Kombination der Arzneistoffe könnte Vorteile bieten. Neue Studienergebnisse und Leitlinienänderungen zu dieser Thematik wurden auf dem 30. Münchner Fachpresse-Workshop im Juli 2015 vorgestellt.

Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie werden in der akuten Phase über Serotonin (5-HT) und in der verzögerten Phase durch die Substanz P vermittelt.

Das Ausmaß der Symptomatik in der verzögerten Phase (Tag 2–5) wird von

Pflegepersonal und Ärzten eher unterschätzt [3].

Die antiemetische Therapie basiert heute auf einer Kombination aus 5-HT₃-Antagonisten und Glucocorticoiden. Bei hoch-emetogenen Regimen wird zusätzlich ein Neurokinin-1-Rezeptorant-

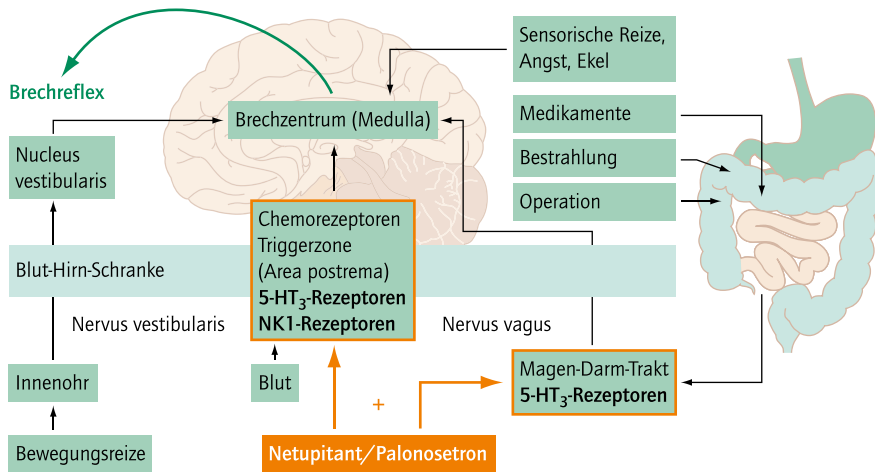


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Akynzeo® (Netupitant plus Palonosetron, NEPA). Die Kombination hemmt synergistisch die Freisetzung von Substanz P und Serotonin.

agonist gegeben, der die Bindung der Substanz P an ihren Rezeptor blockiert. Ein früher Einsatz von Antiemetika ist vorteilhaft, um die Symptomatik zu kontrollieren. Zu den besonders gefährdeten Personengruppen zählen zum Beispiel Patienten mit Reise- oder Schwangerschaftsübelkeit in der Vorgeschichte.

Übelkeit und Erbrechen beeinträchtigen massiv die Lebensqualität des Patienten. Eine Verbesserung der Lebensqualität wiederum führt zu einer verlängerten Überlebenszeit [7]. Daher ist eine optimale Antiemese von höchster Bedeutung.

Auf Basis von zwei großen Phase-III-Studien mit den Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Fosaprepitant [6] und Rolapitant ändert nun die MASCC (Multinational association of supportive care in cancer) ihre Leitlinien: Bei Carboplatin-haltigen moderat emetogenen Chemotherapien (MEC) sollte ebenfalls eine Dreifachtherapie zur Antiemese eingesetzt werden. Die Publikation der Änderungen wird im Herbst 2015 erwartet.

Dreifachtherapie mit Fosaprepitant

In die doppelblinde randomisierte Phase-III-Studie [6] wurden 1000 Chemotherapie-naive Patienten mit einer MEC eingeschlossen. 52% erhielten ein Carboplatin-haltiges Regime. Die Probanden wurden 1:1 randomisiert auf eine Antiemese mit

- Ondansetron (2-mal 8 mg p.o. an Tag 1–3) und Dexamethason (20 mg p.o. an Tag 1) oder

- Ondansetron (2-mal 8 mg p.o. an Tag 1), Dexamethason (12 mg p.o. an Tag 1) und Fosaprepitant (Ivemend®) (150 mg i.v.).

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten ohne Erbrechen oder Notfallmedikation während der verzögerten Phase (25–100 h nach MEC). Im Fosaprepitant-Arm erreichten 78,9% versus 68,5% ($p < 0,001$) im Kontrollarm dieses Ziel.

Eine unverblindete Studie mit Kolorektalkarzinom-Patienten [5] bestätigt diese Ergebnisse. Eine Dreifachtherapie mit Aprepitant (Emend®) oder Fosaprepitant führte gegenüber einer Zweifachtherapie zu signifikant mehr Patienten ohne Erbrechen (95,7 vs. 84,7 in der verzögerten Phase).

Dreifachtherapie mit Rolapitant

In die doppelblinde randomisierte Phase-III-Studie [4] wurden 1369 Patienten mit einer MEC eingeschlossen. Sie erhielten Granisetron (2 mg p.o. an Tag 1–3), Dexamethason (20 mg an Tag 1) und

- Rolapitant (in der EU nicht zugelassen) (200 mg p.o. an Tag 1) oder
 - Placebo
- ein bis zwei Stunden vor der Chemotherapie.

In einer Post-hoc-Analyse wurde unter anderem die Subgruppe von Patienten mit einem Carboplatin-haltigem Regime betrachtet. Der Endpunkt „Kein Erbrechen und keine Notfallmedikation“ wurde in dieser Subgruppe in der verzögerten Phase von 82,3% der Patienten unter Rolapitant versus 65,6% der Patienten unter Zweifachthera-

pie erreicht ($p < 0,001$). In der akuten Phase waren es 91,7% versus 88,0% ($p = 0,231$).

Kombinationspräparat zur Antiemese

Die Vorteile einer Dreifachtherapie in der Antiemese legen die Entwicklung eines Kombinationspräparats nahe. Akynzeo® enthält Netupitant (300 mg) und Palonosetron (0,5 mg). So kann synergistisch die Wirkung der Substanz P und von Serotonin unterdrückt werden (Abb. 1). Die Zulassung durch die Europäische Kommission erfolgte im Mai 2015. Es existieren zwei Studien der Phase III.

Netupitant bei moderat emetogener Chemotherapie

In der doppelblinden randomisierten Phase-III-Studie [1] erhielten jeweils 725 Patienten mit moderat emetogener Anthracyclin- und Cyclophosphamid-haltiger Chemotherapie entweder

- Palonosetron (0,5 mg p.o.) und Dexamethason (20 mg p.o.) oder
- Netupitant/Palonosetron p.o. und Dexamethason (12 mg p.o.).

Die Antiemese wurde ausschließlich am Tag 1 vor der Chemotherapie verabreicht.

Den primären Endpunkt „Kein Erbrechen, keine Notfallmedikation“ wurde in allen Phasen von mehr Probanden in der Netupitant/Palonosetron-Gruppe erreicht (verzögerte Phase: 76,9% vs. 69,5%; $p = 0,001$; Gesamtphase: 74,3 vs. 66,6; $p = 0,001$; akute Phase 88,4% vs. 85,0%; $p = 0,047$).

Das Sicherheitsprofil der Dreifachkombination war ähnlich wie in der Gruppe mit der Zweifachkombination.

Netupitant über mehrere Zyklen

In einer weiteren doppelblinden randomisierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Netupitant/Palonosetron plus Dexamethason unter mehreren Zyklen moderat oder hoch-emetogener Chemotherapie untersucht. Insgesamt wurden 1961 Zyklen ausgewertet.

Die Vergleichsgruppe erhielt eine Dreifachkombination aus Aprepitant, Palonosetron und Dexamethason. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Netupitant (90 h) wurde es nur an Tag 1 und nicht wie Aprepitant auch an den Tagen 2 und 3 gegeben.

Der Endpunkt „Kein Erbrechen, keine Notfallmedikation“ (0–120 h) wurde unter Netupitant/Palonosetron bei 81% der Patienten versus 76% unter Aprepitant plus Palonosetron erreicht. Die Effektivität blieb über mehrere Zyklen erhalten.

Fazit

Die Überlegenheit einer Dreifach-antiemetese mit einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten gegenüber der Zweifachkombination aus 5-HT₃-Antagonist und Glucocorticoid bei Carboplatin-haltiger Chemotherapie wurde bestätigt und wird Eingang in die Leitlinien finden. Hier kann die Lebensqualität und in der Folge eventuell auch das Überleben der Patienten verbessert werden. Die feste Kombination aus einem

lang wirksamen Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und einem 5-HT₃-Antagonisten in einer Kapsel stellt eine interessante Therapieoption dar.

Quelle

Prof. Dr. med. Petra Feyer, Berlin, Priv.-Doz. Dr. med. Sylvie Lorenzen, München; 30. Münchner Fachpresse-Workshop „Supportivtherapie und Hämatologie“, München, 21. Juli 2015. Sponsoren: Celgene GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG, Riemser Pharma GmbH.

Literatur

1. Aapro M, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25:1328–33
2. Gralla RJ, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron,

for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25:1333–9.

3. Grunberg SM, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004;100:2261–8.
4. Hesketh PJ, et al. Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in moderately emetogenic therapy (MEC). *J Clin Oncol* 2015; 33(abstrakt 9622).
5. Nishimura J, et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): A multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur J Cancer* 2015;51:1274–82.
6. Rapoport BL, et al. A phase III, randomized, double-blind study of single-dose intravenous fosaprepitant in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015;33:(abstract 9629).
7. Temel JS, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733–42.

Dr. Stefan Fischer,
Stuttgart

Nicht-Plattenepithel-NSCLC

ASCO 2015

Nivolumab verlängert Überleben um 10 Wochen

Der PD1-Inhibitor Nivolumab ist bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Nicht-Plattenepithel-Histologie in der Zweitlinientherapie wirksamer als Docetaxel mit einem um etwa drei Monate längeren Überleben, so die Ergebnisse der Phase-III-Studie CheckMate 057, die bei der Jahrestagung 2015 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt wurden.

Lungenkrebs verursacht weltweit die meisten krebisbedingten Todesfälle. Rund 85% aller Lungenkarzinome sind nichtkleinzellig, hiervon haben mehr als zwei Drittel eine Nicht-Plattenepithel-Histologie. Beim Nicht-Plattenepithel-NSCLC handelt es sich also um eine der häufigsten Formen eines Lungenkarzinoms. Bislang sind die therapeutischen Optionen für Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) und Nicht-Plattenepithelhistologie, deren Erkrankung nach einer Platin-basierenden Chemotherapie progredient war, begrenzt. Mit Docetaxel können ein medianes Überleben von 8 bis 10,4 Monaten und eine Gesamtansprechrate von 8,9 bis 14,5% erreicht werden.

Immuntherapie als neue Option

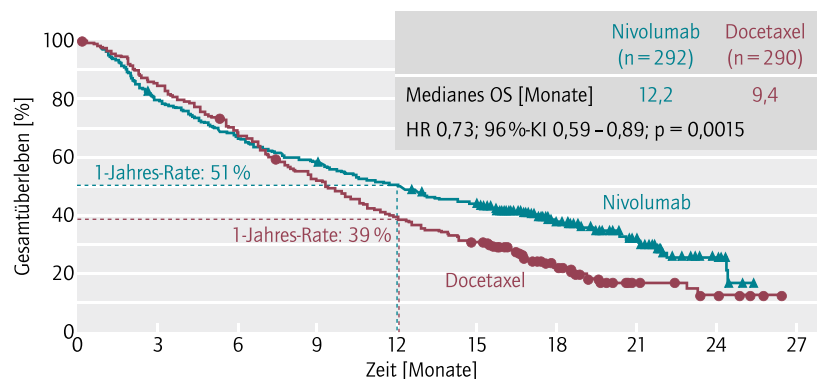
Durch den Einsatz des PD1-Inhibitors Nivolumab (Nivolumab BMS) wurde

bereits in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithel-NSCLC im Vergleich zum Taxan Docetaxel in der CheckMate-

017-Studie ein verlängertes Überleben erreicht. Die Europäische Kommission hat die Zulassung im Juli 2015 erteilt.

Studiendesign

In der von Bristol Myers Squibb finanzierten internationalen randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 057 wurden nun Wirksamkeit und Verträglichkeit des Checkpoint-Inhibitors Nivolumab (n = 292) und des Chemotherapeutikums Docetaxel (n = 290) bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Nicht-Plattenepithel-Histologie verglichen. Sie waren zuvor mit einer Platin-haltigen Chemotherapie



Patienten unter Risiko

	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

Abb. 1. Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-Plattenepithel-NSCLC bei Zweitlinientherapie mit Nivolumab und Docetaxel [nach Paz-Ares et al.]; OS: Gesamtüberleben

behandelt worden. Außerdem konnten sie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt worden sein und eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, Bevacizumab oder Erlotinib erhalten haben.

Studienergebnisse

Der primäre Endpunkt, das mediane Gesamtüberleben (OS), war bei Nivolumab-Therapie mit 12,2 Monaten signifikant länger als bei Docetaxel-Therapie mit 9,4 Monaten (Hazard-Ratio 0,73, $p=0,00155$) (Abb. 1). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug mit Nivolumab 51 %, mit Docetaxel 39 %.

Bemerkenswert war, dass in der Subgruppe der Patienten mit einer hohen Expression von PD-L1 im Tumor ($\geq 1\%$

Zellen) das mediane Überleben unter Nivolumab-Therapie auf 17 Monate stieg im Vergleich zu 9 Monaten unter Docetaxel. Die Behandlung mit dem PD1-Blocker wirkte also umso besser, je stärker die Expression von PD-L1 in den Tumorzellen war. Jedoch sprachen auch Patienten ohne oder mit geringer PD-L1-Expression auf den PD1-Inhibitor an. Dies deutet darauf hin, dass mit PD-L1 noch nicht der optimale Marker gefunden ist.

Auch die Ansprechraten in der Gesamtgruppe waren mit 19,2 % unter Nivolumab-Therapie signifikant höher als mit 12,4 % unter Docetaxel-Behandlung. Zudem hielt das Ansprechen mit 17,1 vs. 5,6 Monaten unter Nivolumab deutlich länger an.

Nivolumab wurde gut vertragen, nur bei 10,5 % der Patienten traten schwere unerwünschte Wirkungen vom Grad 3 bis 5 auf, während dies bei 53,7 % der Patienten in der Docetaxel-Gruppe der Fall war. Aufgrund von Nebenwirkungen beendeten 4,9 % der Nivolumab- und 14,9 % der Docetaxel-Patienten die Therapie.

Quelle

Paz-Ares L, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous cell non-small cell lung cancer. ASCO 2015 Annual Meeting, Chicago, 30. Mai 2015, Abstract LBA 109, http://abstracts.asco.org/156/AbstView_156_154634.html.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

ALK-positives nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Ceritinib wirkt noch bei TKI-vorbehandelten Patienten

In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 36 000 Männer und knapp 20 000 Frauen an Lungenkrebs. Nach Diagnosestellung überleben nur 16 % der Patienten die nächsten fünf Jahre, zumal etwa die Hälfte der Tumoren erst in Spätstadien (IIIb, IV) entdeckt wird. Mit etwa 85 % ist das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) – und davon das Adenokarzinom – die häufigste Form. Gegen das ALK-positive NSCLC, das mit einem Rearrangement des Gens für die Tyrosinkinase ALK (Anaplastische Lymphomkinase) einhergeht, gibt seit Mai 2015 mit Ceritinib eine neue zielgerichtete orale Therapie.

Etwa 5 % aller NSCLC tragen die ALK-Aberration als onkogene Treibermutation. Betroffen sind vor allem jüngere, Nichtraucher und Patienten mit Adenokarzinom. Ein kritischer Punkt der Therapie ist vor allem das Management der prognostisch ungünstigen Hirnmetastasen bei Patienten mit non-Target-Progression. Der Tyrosinkinasehemmer Crizotinib konnte zwar das progressionsfreie Überleben (PFS) bei ALK-positivem NSCLC verbessern, rasch auftretende Resistenzen sowie mangelnde Wirksamkeit bei Hirnmetastasen limitierten aber dessen Nutzen. Der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Ceritinib (Zykadia®) hat sich bei der ALK-Hemmung in vitro als 20-fach stärker erwiesen als Crizotinib bei deutlich besserer Hirngängigkeit. Klinisch hat sich Ceritinib in den zwei Zulassungsstudien ASCEND-1 und -2 als wirksam bei fortgeschrittenen ALK-

positiven (ALK⁺) Tumoren mit Crizotinib-Resistenz erwiesen.

Studienprogramm

In ASCEND-1 [2], einer offenen Phase-I-Studie, erhielten nach einer vorge-schalteten Phase der Dosisescalation 59 Patienten (in der Expansionsphase 246 Patienten mit ALK⁺-NSCLC – davon 163 mit TKI [v.a. Crizotinib] vorbehandelt) 750 mg Ceritinib pro Tag. Die Gesamtansprechraten (ORR) bei den TKI-vorbehandelten Patienten betrug hierunter 56,4 % bei einem medianen Ansprechen von 8,3 Monaten und einem medianen PFS von 6,9 Monaten. Bei 65 % der Patienten kam es zudem in einer retrospektiven Analyse zu einem Ansprechen von bei Studienbeginn bereits vorhandenen Hirnmetastasen. Diese beeinflussten das Gesamtansprechen zugleich nicht relevant, was auf

eine gute Penetration von Ceritinib durch die Blut-Hirn-Schranke hinweist. Einschlusskriterium der Phase-II-Studie ASCEND-2 [1] bei 140 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK⁺-NSCLC war die Progression unter Chemotherapie und Crizotinib. Sie bekamen Ceritinib (750 mg/Tag) in einem 28-Tage-Zyklus bis zum Auftreten von Toxizität, Progression oder dem Abbruch durch Arzt oder Patienten. Dabei wurde in der Gesamtpopulation eine ORR von 38,6 % erreicht bei einer medianen ORR-Dauer von 9,7 Monaten und einem medianen PFS von 5,7 Monaten.

Sicherheit und Verträglichkeit

Das Nebenwirkungsprofil von Ceritinib ist vor allem durch gastrointestinale Effekte wie Diarrhö, Übelkeit (in ASCEND-1 jeweils bei über 80 %) sowie Erbrechen und abdominelle Schmerzen (bei über 60 %) charakterisiert. Obwohl dadurch bei 74 % der Patienten mindestens einmal eine Dosisreduktion erforderlich war, brachen insgesamt nur 10 % die Therapie ab. In ASCEND-2 lag die mediane Einnahmedauer von Ceritinib bei 8,4 Monaten bei einer mittleren Dosis von knapp 85 % der Zieldosis. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen traten im Schnitt in den ersten vier bis acht Behandlungstagen auf.

Fazit

Ceritinib ist bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metasta-

siertem ALK⁺-NSCLC eine neue Option, wenn Crizotinib versagt.

Quelle

Prof. Dr. Michael Thomas, Heidelberg; Prof. Dr. Jürgen Wolf, Köln; Pressekonferenz „Zulassung des Tyrosinkinase-Inhibitors Zykadia®: Die neue Therapieoption beim vorbehandelten ALK-po-

sitiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC)“, Frankfurt am Main, 1. Juli 2015, veranstaltet von Novartis Oncology.

Literatur

1. Mok T, et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) pre-

viously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). ASCO 2015; Poster #8059 and J Clin Oncol 2015;33(suppl; abstr 8059).

2. Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;370:1189–97.

Dr. Andreas Häckel,
Frankfurt am Main

Plattenepithelkarzinom der Lunge

ASCO 2015

Längeres Überleben mit Afatinib

Bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen ist der Einsatz von EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren üblich geworden, wenn EGF-Rezeptoren überexprimiert werden und ein EGFR-Wildtyp vorliegt. Auch bei der NSCLC-Untergruppe der Plattenepithelkarzinome (SCC) ist Erlotinib bereits zugelassen. In der LUX-Lung-8-Studie wurden nun die beiden EGFR-Inhibitoren Erlotinib und Afatinib direkt miteinander verglichen. In der Studie, die während der Jahrestagung 2015 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt wurde, überlebten die Patienten unter Afatinib signifikant länger als die unter Erlotinib.

Plattenepithelkarzinome der Lunge machen etwa 25% aller nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome aus. Bei den Patienten handelt es sich meistens um ältere Patienten, die starke Raucher sind. Das mediane Überleben beträgt für Patienten im fortgeschrittenen Stadium nach der Diagnose ungefähr ein Jahr. Weniger als 5% dieser Patienten leben länger als fünf Jahre. An Symptomen kommt es zunächst zu Husten, später Bluthusten, dann Atemnot, Atelektasen und starken Schmerzen.

Zurzeit gilt als Therapiestandard zunächst eine Platin-haltige Kombinationstherapie. Nach Progress sind als Zweitlinientherapie derzeit die EGFR-Tyrosinkinasehemmer (TKI) Erlotinib (Tarceva®) und Docetaxel zugelassen. Zwei TKI wurden nun bei dieser Indikation direkt miteinander verglichen, nämlich der reversible EGFR-TKI Erlotinib und der irreversible TKI Afatinib (Giotrif®), der alle vier Untertypen des ErbB-Rezeptors belegt. Ergebnisse einer Zwischenanalyse dieser Studie wurden bereits während des ESMO-

Kongresses 2014 vorgestellt und zeigten schon eine längere progressionsfreie Zeit unter Afatinib, Daten zum Gesamtüberleben fehlten noch [2].

Die LUX-Lung-8-Studie

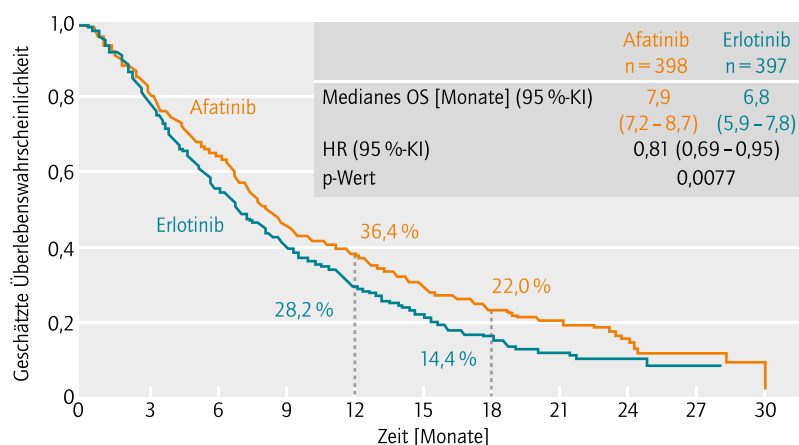
In der Lux-Lung-8-Studie [1] wurden 795 SCC-Patienten im Stadium III/IV nach Progression unter Platin-haltiger Chemotherapie randomisiert und entweder mit dem irreversiblen EGFR-, HER2- und HER4-Tyrosinkinase-Inhibitor Afatinib oder dem reversiblen EGFR-TKI Erlotinib weiterbehandelt.

Ergebnisse

In die jetzt vorgestellte Auswertung aus dem Februar 2015 gingen die Daten aller randomisierten Patienten ein. Für den ersten Studienendpunkt PFS (progressionsfreies Überleben) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten im Afatinib-Arm: 2,6 Monate vs. 1,9 Monate unter Erlotinib (Hazard-Ratio [HR] 0,81; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,69–0,96; $p=0,0103$). Nach einer Beobachtungsdauer von 18,4 Monaten lagen nun auch die Daten für das mediane Gesamtüberleben vor: Die Afatinib-Patienten lebten im Median mit 7,9 vs. 6,8 Monaten signifikant länger (Abb. 1). Die Krankheitskontrollrate betrug 50,5 vs. 39,5% ($p=0,002$). Zu einer Verbesserung der Symptome Husten, Atemnot und Schmerz war es häufiger im Afatinib-Arm als im Erlotinib-Arm gekommen (43,4% vs. 35,2%, $p=0,03$; 51,3% vs. 44,1%, $p=0,06$; 40,2% vs. 39,2%, $p=0,78$). Auch die Verbesserung der Lebensqualität fiel signifikant besser aus für die Afatinib-Patienten (35,7% vs. 28,3%, $p=0,04$) [3].

Sicherheit

Die unerwünschten Ereignisse aller Grade war unter Afatinib etwas höher (93,4% vs. 81,3%), diejenigen der Grade ≥ 3 war aber in den beiden Armen fast gleich (57,1% vs. 57,5%). Dabei handelte es sich hauptsächlich um Diarrhö und Rash.



Patienten unter Risiko										
Afatinib	398	316	249	170	124	82	47	28	10	4
Erlotinib	397	305	210	150	94	54	30	11	4	2

Abb. 1. Die erste Analyse in der Lux-Lung-8-Studie für das Gesamtüberleben zeigte einen signifikanten Vorteil für die Patienten des Afatinib-Arms [mod. nach [1]; HR: Hazard-Ratio; OS: Gesamtüberleben

Fazit

Während des Kongresses wurde zusammenfassend festgestellt, dass Afatinib bei einer Zweitlinienbehandlung von SCC-Patienten mit Tyrosinkinase-Inhibitoren die erste Wahl sein sollte.

Die entsprechende Erweiterung der Zulassung wurde bei der EMA und FDA beantragt.

Literatur

1. Soria J-C, et al. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line therapy of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following platinum-based chemotherapy: Overall survival (OS) analysis from the global phase III trial LUX-Lung 8 (LL8). J Clin Oncol 2015;33(Suppl): Abstr. 8002.
2. Goss GD, et al. A randomized, open-label, phase III trial of afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy: LUX-Lung 8 (LL8). Abstract

#12220 presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014 Congress, Madrid, Spain, 26 – 30 September 2014.

3. Gadgeel SM, et al. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy: Patient-reported outcome (PRO) data from the LUX-Lung 8 phase III global trial. J Clin Oncol 2015;33(Suppl): Abstr. 8100.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Hepatitis C

C-EDGE: Grazoprevir/Elbasvir erfolgreich auch bei vorbehandelten, HIV-koinfizierten Zirrhose-Patienten ...

Die Behandlung mit der Zweifachkombination aus dem NS3/4A-Inhibitor Grazoprevir und dem NS5A-Inhibitor Elbasvir führt bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit Hepatitis C zu einer anhaltenden Viruseradikation. Dies gilt für Menschen mit den verschiedenen HCV-Genotypen, Begleiterkrankungen und Vortherapien. Auf der 50. Tagung der European Association for the Study of the Liver (EASL) in Wien, Österreich, wurden erstmals die Daten der C-EDGE-Studien zur Behandlung mit Grazoprevir/Elbasvir bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 4 und 6 präsentiert.

In C-EDGE TN (treatment-naïv) wurden 316 therapie-naïve HCV-Patienten von Anfang an mit Grazoprevir/Elbasvir behandelt. In C-EDGE TE (treatment-experienced) waren es 421 Patienten mit erfolgloser Vorbehandlung, und in C-EDGE CO-INFXN 218 Personen, die zugleich HCV- und HIV-infiziert waren. In allen drei Kollektiven zeigte sich die direkt antivirale Kombination erfolgreich. Dies galt jeweils auch für Patienten mit Leberzirrhose.

Nicht vorbehandelte Patienten: 95%iger Therapieerfolg bei guter Verträglichkeit

In der verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie C-EDGE TN wurden 316 Patienten zwölf Wochen lang mit der Zweifachkombination ohne Zugabe von Ribavirin behandelt. Eine anhaltende Viruseradikation zwölf Wochen nach Therapieende (Sustained virological response, SVR-12) zeigten 95% von ihnen; für den in Europa besonders häufigen Subtyp 1b waren es sogar 99%. Nur bei

13 Studienteilnehmern (4%) war die sofortige Behandlung mit Grazoprevir/Elbasvir nicht erfolgreich.

Eine Placebo-Gruppe im eigentlichen Sinne gab es nicht, denn dies wäre unethisch gewesen. Die 105 Kontrollpatienten, die in den ersten zwölf Wochen ein Scheinmedikament bekamen, wurden noch weitere vier Wochen beobachtet und dann ohne weiteren Verzug ebenfalls einer zwölfwöchigen Behandlung mit Grazoprevir/Elbasvir zugeführt.

Die unerwünschten Wirkungen der Therapie mit Grazoprevir/Elbasvir korrespondierten mit denen unter Placebo. Bei jeweils 3% der Patienten traten schwere unerwünschte Wirkungen auf, die aber nicht behandlungsbezogen waren. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Grazoprevir/Elbasvir versus Placebo waren Kopfschmerz (17% vs. 18%), Fatigue (16% vs. 17%), Übelkeit (9% vs. 8%) und Gelenkschmerz (6% vs. 6%).

Auch in der Studie C-EDGE CO-INFXN, an der ausschließlich nicht vorbehan-

delte Patienten mit HCV- und zusätzlicher HIV-Infektion teilnahmen, hatten nach zwölfwöchiger Ribavirin-freier Behandlung die Studienteilnehmer zu 95% eine SVR-12.

Erfolglos vorbehandelte Patienten: SVR-12 bei 93% bis 100%

Eine besondere Herausforderung ist es, HCV-Patienten zu behandeln, die auf eine frühere Behandlung – meist mit pegyliertem Interferon und Ribavirin – nicht oder nur teilweise respondiert oder die nach anfänglichem vermeintlichem Therapieerfolg einen Rückfall erlitten haben.

Die 420 Teilnehmer von C-EDGE TE waren bereits erfolglos vorbehandelt. Um nun das für Grazoprevir/Elbasvir optimale Therapieregime zu ermitteln, wurden sie gleich in vier Studienarme randomisiert: Sie wurden entweder 12 oder 16 Wochen lang einmal täglich mit Grazoprevir/Elbasvir behandelt, jeweils mit oder ohne zusätzliche zweimal tägliche Gabe von Ribavirin.

Bei zwölfwöchiger Behandlung mit Grazoprevir/Elbasvir erlebten nur 6% der Patienten ein Krankheitsrezidiv. 94% (mit Ribavirin) bzw. 92% (ohne Ribavirin) waren auch 12 Wochen nach Therapieende noch immer virenfrei. Patienten mit 16-wöchiger Therapie erreichten dieses Ziel in 97% (mit Ribavirin) bzw. 92% (ohne Ribavirin) der Fälle.

Subgruppen mit Zirrhose: Zwölf Wochen sind in der Regel (mehr als) genug

22%, 16% bzw. 35% der Population in C-EDGE TN, TE bzw. CO-INFXN hatten einen strukturellen Leberschaden. Auch für diese Subgruppen wurden Daten vorgestellt: 97% der Zirrhotiker

in C-EDGE TN und alle Zirrhotiker in C-EDGE CO-INFXN erlangten nach nur zwölfwöchiger Behandlung mit Grazoprevir/Elbasvir ohne Ribavirin eine SVR-12.

Von den zirrhotischen Patienten in C-EDGE TE zeigten 89% derjenigen mit zwölfwöchiger Behandlung eine SVR-12. Dabei spielte es keine Rolle, ob sie zusätzlich Ribavirin erhalten hatten oder nicht. Bei 16-wöchiger Behandlung schafften 92% (Ribavirin-freie

Therapie) bzw. 100% (Ribavirin-haltige Therapie) der vorbehandelten Zirrhose-Patienten in C-EDGE TE dieses Ziel. In einer anderen Studie, C-SWIFT, hatte sich sogar eine achtwöchige Behandlung mit Grazoprevir/Elbasvir plus Sofosbuvir als ausreichend erwiesen, wenn die Zirrhose-Patienten an einer HCV vom Genotyp 1 litten.

Quelle

Dr. Eliav Barr, Vizepräsident, Infectious Diseases, Merck Research Laboratories, Kenilworth, USA; MSD Presseworkshop. Veranstaltet auf dem 50th International Liver Congress (ILC) am 24.04.2015, Wien, Österreich.

Literatur

Bei der Verfasserin.

Simone Reisdorf,
Erfurt

... und bei HCV-Patienten mit Niereninsuffizienz

In der Phase-III-Studie C-SURFER wurden erstmals Menschen mit Hepatitis C vom Genotyp 1 mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung in einer klinischen Studie mit einem rein oralen und Ribavirin-freien Therapieregime behandelt. 235 Patienten nahmen teil, davon wurden 122 mit Grazoprevir/Elbasvir und 113 mit einem wirkstofffreien Scheinmedikament behandelt. Bei fast allen Patienten der Verum-Gruppe wurde eine anhaltende Viruseradikation beobachtet.

Die Studienteilnehmer hatten zwei schwere chronische Erkrankungen gemeinsam: eine Hepatitis C vom Genotyp 1 und eine schwere oder terminale chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease, CKD, Stadium 4 oder 5). Mehr als drei Viertel (76%) waren bereits dialysepflichtig, die übrigen kurz davor. Ansonsten waren die Einschlusskriterien weit gefasst, die Patienten konnten therapienaiv (83%) oder vorbehandelt sein, sie konnten eine Leberzirrhose aufweisen oder eine strukturell gesunde Leber haben. 36% waren Diabetiker.

Für Nierenkranke geeignet

Wer an chronischer Niereninsuffizienz und Hepatitis C zugleich leidet, wird im Durchschnitt früher dialysepflich-

tig als „nur“ Nierenkranke, erlebt wahrscheinlicher eine Transplantatabstoßung, bekommt eher Diabetes mellitus und hat eine um 35% erhöhte Gesamtmortalität. Die Viruseradikation und Beendigung der Hepatitis C ist daher für Niereninsuffizienzpatienten von besonderer Bedeutung.

Die direkt antiviralen Agenzien (DAA) Grazoprevir und Elbasvir werden nicht über die Nieren, sondern über die Leber eliminiert, und sie sind auch ohne Ribavirin effektiv. Das ermöglicht die Anwendung dieses Therapie-regimes bei nierenkranken Patienten.

Überzeugender Therapieeffekt

In der C-SURFER-Studie erhielten 122 Patienten drei Monate lang die Fixkombination von 100 mg Grazoprevir

und 50 mg Elbasvir. Auswertbar waren die Daten von 116 Patienten, sie konnten fast alle geheilt werden: 115 der 116 Studienteilnehmer waren 12 Wochen nach Abschluss der Behandlung weiterhin virenfrei.

Gut verträglich

Die Behandlung wurde allgemein gut vertragen; Kopfschmerz, Übelkeit und Erschöpfung waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen. Die Zulassung ist bei der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) beantragt.

Quelle

Dr. Eliav Barr, Vizepräsident, Infectious Diseases, Merck Research Laboratories, Kenilworth, USA; Prof. Dr. K. Rajender Reddy, Philadelphia, USA; MSD Presseworkshop. Veranstaltet auf dem 50th International Liver Congress (ILC) am 24.04.2015, Wien, Österreich.

Literatur

Bei der Verfasserin.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Alpha-1-Proteinase-Inhibitor** (Respreeza, CSL-Behring) bei Alpha-1-Proteinase-Inhibitor-mangel (siehe Notizen Nr. 9/2015)
- **Asfotase alfa** (Strensiq, Alexion) für die Langzeitenzymersatztherapie bei Hypophosphatasie (siehe Notizen Nr. 9/2015)
- **Dinutuximab** (Unituxin, United Therapeutics Europe Ltd.) bei Kindern und Jugendlichen mit Hochrisiko-Neuroblastom (siehe Notizen Nr. 7-8/2015)
- **Sonidegib** (Odomzo, Novartis) bei lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (siehe Notizen Nr. 9/2015)
- **Sebelipase alfa** (Kanuma, Synageva Biopharma) bei Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL) (siehe Notizen Nr. 9/2015)

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Flibanserin** (Addyi, Sprout): Das Arzneimittel wurde für die Behandlung von Frauen mit erworbenem generalisierten Mangel an Verlangen nach sexueller Aktivität zugelassen. Flibanserin ist ein Agonist am Serotonin-Rezeptor 5-HT_{1A} und ein Antagonist am Serotonin-Rezeptor 5-HT_{2A}. Flibanserin wird einmal täglich abends eingenommen. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol ist streng kontraindiziert, weil das Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse besteht, beispielsweise schwere Hypotension oder Synkopen.

Mitteilung der FDA vom 18.8.2015

Zulassung für **Rolapitant** (Varubi, Tesaro): Der Neurokinin-1(NK-1)-Rezeptorantagonist wurde bei Erwachsenen in Kombination mit anderen Antiemetika zugelassen zur Prävention

Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Emesis in der verzögerten Phase unter emetogener und hoch emetogener Chemotherapie.

Mitteilung der FDA vom 2.9.2015

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Information des BfArM über die **aktualisierte Liste** mit Generika, die aufgrund manipulierter Studien des indischen Pharmadienleisters GVK Biosciences nicht mehr abgegeben werden dürfen. Seit dem 21. August 2015 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte das Ruhen der Zulassungen dieser Arzneimittel angeordnet. Die Liste kann im Internet auf der Seite des BfArM abgerufen werden (unter Arzneimittel, Pharmakovigilanz, Risikobewertungsverfahren).

Mitteilung des BfArM vom 21.8.2015

Information zu **Simeprevir** (Olysio, Janssen-Cilag) in Kombination mit Sofosbuvir (Sovaldi, Gilead) bezüglich des Risikos bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron schwere Herzrhythmusstörungen zu erleiden: Simeprevir und Sofosbuvir sind direkt antiviral wirksame Arzneimittel und jeweils in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen zugelassen.

Im Mai dieses Jahres wurde in einem Rote-Hand-Brief bereits auf das Risiko schwerer bradykarder Herzrhythmusstörungen oder Herzblock bei Patienten hingewiesen, die neben Amiodaron mit Sofosbuvir in Kombination mit Ledipasvir oder Daclatasvir behandelt wurden.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) hat nun auch Simeprevir bezüglich des Risikos von Bradykardien überprüft. Es wurden zwei Fälle von Bradykardien bei der Anwendung von Simeprevir

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products). Das **PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

mit Sofosbuvir bei gleichzeitiger Behandlung mit Amiodaron identifiziert. Wegen des Risikos schwerer Bradykardien und Herzblock sollte bei Behandlung mit Simeprevir und Sofosbuvir die gleichzeitige Gabe von Amiodaron vermieden werden, es sei denn, andere Antiarrhythmika können nicht gegeben werden. Die Anwendungs- und Überwachungshinweise aus dem Rote-Hand-Brief zu Sofosbuvir, Ledipasvir und Daclatasvir vom Mai 2015 sind auch für die Behandlung mit Simeprevir zu beachten.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 24–2015 vom 24.8.2015

Bettina Christine Martini,
Legau

Antikörper in der Krebsbekämpfung

Grundlagen, Prinzipien und Anwendungsmöglichkeiten

Von Melvin Little. Springer Verlag, Berlin, 2015. 93 Seiten, 24 Farbbildungen, 6 Farbtabelle. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 24,99 Euro. ISBN 978-3-662-45113-7.

In diesem Büchlein beschreibt Melvin Little sehr anschaulich und auch für Nicht-Fachleute gut verständlich alle wesentlichen Aspekte der Funktionsweise, Herstellung und Vermarktung von therapeutischen Antikörpern für die Tumorthherapie.

Im ersten Kapitel wird auf Optionen der Krebsprävention durch Impfung im Allgemeinen eingegangen und ein interessanter historischer Verweis auf die Ursprünge der Entwicklung von Impfungen beschrieben. Im Weiteren wird auf die Struktur und Wirkungsweise sowie die Entwicklung von Antikörpern eingegangen. Im Anschluss daran folgen interessante Beschreibungen von Funktionalisierungen von Antikörpern, um einen Wirkstoff (z. B. Koppelung mit Toxin, Radionuclid)

gezielt in Tumorareale zu transportieren, sowie zur biotechnologischen Modulation von Antikörpern bis hin zur Generierung von bispezifischen Antikörpermolekülen. Abschließend wird unter der Überschrift „Das Geschäft mit Antikörpern gegen Krebs“ der pharmazeutische Markt in diesem Feld beschrieben, inklusive einer Liste von zugelassenen bzw. kurz vor der Zulassung stehenden Antikörpern zur Tumorthherapie.

Insgesamt handelt es sich um ein durchaus lesenswertes Buch, das in allgemeinverständlicher Sprache geschrieben ist. Das Buch richtet sich sicherlich weniger an Experten, die sich selbst mit der Antikörperentwicklung beschäftigen (z. B. Immunologen oder klinische Pharmakologen) oder diese klinisch-wissenschaftlich anwenden, sondern eher an Ärzte, anderes Fachpersonal und auch immunologische Laien und beschreibt für diese sowohl die Funktionsweise als auch den Entwicklungsprozess von therapeutischen Antikörpern sehr anschaulich. Auf eine wissenschaftlich exakte Darstellung der zell- und molekularbiolo-



gischen Untersuchungen zur Herstellung und funktionellen Untersuchung oder zu klinischen Ansprechraten wird jedoch leider verzichtet, ebenso auf eine entsprechend umfangreiche Literaturangabe. All dies wäre jedoch durchaus wünschenswert gewesen, um interessierten Ärzten und medizinischem Fachpersonal einen wirklichen Wissenszuwachs zu bescheren. Für medizinisch oder immunologisch nicht vorgebildete Leser bildet das Buch jedoch einen sinnvollen und leicht lesbaren Einstieg in das Thema.

Univ.-Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg
Prof. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Dr. Achim Schmidtke, Witten/Herdecke
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Stefan Fischer, Solvejg Langer, Rika Rausch und Dr.
Tanja Sauße; Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (0711) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (0711) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (0711) 25 82-245, Fax: -252
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (0711) 25 82-242, Fax: -263
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 34 vom 1.10. 2015

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (0711) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 96,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 56,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 24,80 Ausland € 48,-); Einzelheft € 12,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unver-

langt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2015 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart