

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Schwerpunkt Onkologie

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Daratumumab



Lesinurad

Metamizol und niedrig dosierte Acetylsalicylsäure

Progesteron in der Geburtshilfe

Zielgerichtete Therapien in der Onkologie

Notizen

10

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
34. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2016

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 Schmidt, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. Stefan Fischer
Dr. Maja M. Christ
Dr. Bettina Krieg
Solvejg Langer
Dr. Tanja Sauße
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. Peter Borchmann, Köln
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
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. Michael Platten, Mannheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Erhard Hiller, München

Neue und wirksame Therapieoptionen für fortgeschrittene Nierenzellkarzinome 343

Übersicht

Clemens Unger, Freiburg

Das metastasierte Nierenzellkarzinom 344
Neue Behandlungsperspektiven

Neue Arzneimittel in der Diskussion

My-Hanh Nguyen, Berlin

Daratumumab 349
Neuer gegen CD38-gerichteter monoklonaler Antikörper bei rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom

Daratumumab 353
Interview mit Professor Stefan Knop, Würzburg

Zertifizierte Fortbildung 355



Claudia Bruhn, Schmöln

Lesinurad 357
Selektiver URAT1-Inhibitor zur Behandlung der Hyperurikämie

Rieke Alten, Berlin

Lesinurad 362
Aus Expertensicht

Fragen aus der Praxis

Lisa Goltz, Jane Schröder und Holger Knoth, Dresden

Medikationsmanagement: Metamizol und niedrig dosierte ASS – eine klinisch relevante Wechselwirkung? 363

Klinische Studie

Britta Novak, Nordhorn

Geburtshilfe 365
Progesteron-Gabe bei hohem Risiko einer Frühgeburt ohne nachweisbaren Nutzen

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 367

Harnblasenkarzinom: Erstlinientherapie mit Atezolizumab – Rovalpituzumab Tesirin: Antikörperkonjugat erstmals beim kleinzelligen Lungenkarzinom untersucht

Kongresse, Symposien, Konferenzen 369

Gliom bei älteren Patienten: Bestrahlung plus Temozolomid besser als Bestrahlung allein – Anaplastische Gliome: Adjuvante Chemotherapie verbessert Resultate für Patienten mit seltenen Hirntumoren – Schmerztherapie bei Krebs: Niedrig dosiertes Morphin für moderaten Tumorschmerz besser als schwache Opiode – Frühes Mammakarzinom: Aromatasehemmer – längere Einnahme, weniger Rezidive – Multiples Myelom: Daratumumab plus Bortezomib/Dexamethason verlängert PFS deutlich – Rezidierte/refraktäre akute lymphatische Leukämie: Immuntherapie mit Blinatumomab verlängert Überleben im Vergleich zu Standardtherapie – Zielgerichtete Therapien bei Krebs: Therapieentscheidung nicht nach Zulassungsstatus, sondern nach Genveränderung treffen? – Zielgerichtete Therapien bei Krebs: Personalisierte Therapie führt auch in Phase-I-Studien zu besseren Ergebnissen für die Patienten – Palliative Fürsorge: Viele Menschen unter 65 bekommen zum Ende ihres Lebens noch aggressive Therapien –  Rezeziertes Pankreaskarzinom: Capecitabin/Gemcitabin in der Adjuvanz besser als Gemcitabin allein

Pressekonferenz 382

Erstlinientherapie bei CLL: Ibrutinib ist Chlorambucil überlegen – Neuroendokrine Tumoren: Zulassungserweiterung für mTOR-Inhibitor – Metastasiertes malignes Melanom: Langzeitdaten belegen den klinischen Nutzen von Pembrolizumab

Notizen 387

Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden

Impressum 386

Neue und wirksame Therapieoptionen für fortgeschrittene Nierenzellkarzinome

Lange Zeit galt das metastasierte beziehungsweise fortgeschrittene Nierenzellkarzinom als chemo- und strahlentherapieresistent. Als einzige potenziell einsetzbare chemotherapeutische Substanz wurde noch in den neunziger Jahren in entsprechenden Lehrbüchern „halbherzig“ das Vincaalkaloid Vinblastin aufgeführt, das angeblich bei 6–9% der Patienten zu objektiven Remissionsraten führen sollte. Leicht verbesserte Remissionsraten wurden später bei wenigen Patienten unter Interferon alfa und Interleukin 2 gesehen. Zu echten Fortschritten in der Therapie kam es dann jedoch im letzten Jahrzehnt durch den Einsatz neuer und wirksamer Therapieoptionen. So ist es heute Standard, in der Erstlinientherapie die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib und Pazopanib einzusetzen und in der Zweitlinientherapie die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib und Axitinib zu verwenden. Immerhin führt diese Strategie im progressionsfreien und gesamten Überleben gegenüber den Kontrollpatienten (z. B. unter Interferon) zu einem Zugewinn von mehreren Monaten. Ebenfalls für die Zweitlinientherapie oder auch danach steht jetzt neben dem mTOR-Inhibitor Everolimus der kürzlich zugelassene Programmed-Death (PD)-1-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab zur Verfügung, wobei Letzterer gegenüber Everolimus zu einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben führt. Wenn wir damit auch noch weit entfernt von einer Heilung des metastasierten Nierenzellkarzinoms stehen, so können wir doch jetzt unseren betroffenen Patienten sequentiell eine Reihe von lebensverlängernden Therapieoptionen anbieten. Professor Unger vom Zentrum für Krebsmedizin in Freiburg beschreibt in der lesenswerten Übersicht in diesem Heft die epidemiologischen, klinischen und vor allem neuen therapeutischen Daten zum metastasierten Nierenzellkarzinom.



[Foto: privat]

Glücklicherweise wird das Nierenzellkarzinom in Zwei Drittel der Fälle in einem Tumorstadium 1 bis 2 diagnostiziert, ist somit organbegrenzt und kann operativ entfernt werden, was in den meisten Fällen dann auch zu einer dauerhaften Heilung führt. Durch den zunehmenden Einsatz der abdominalen Sonographie, oft auch im Rahmen einer anderen Fragestellung oder auch im Rahmen einer internistischen Durchuntersuchung kommen immer wieder „zufällig“ kleine verdächtige Rundherde oder Buckel in der Niere zu Beobachtung, die dann nachfolgend durch CT oder MRT weiter abgeklärt werden müssen. Bei dringendem Malignomverdacht können die betroffenen Patienten durch eine Tumoresektion oder eine Nierenteilresektion behandelt und somit in der Regel geheilt werden, sodass sich für diese glücklichen Patienten zu einem späteren Zeitpunkt die Frage, welche Erst- und Zweittherapie zum Einsatz kommen soll, gar nicht stellen wird. Besonders bei älteren Patienten männlichen Geschlechts sollte im Rahmen der abdominalen Sonographie ein erhöhtes Augenmerk auf ein mögliches Frühkarzinom der Nieren gerichtet werden.

Prof. Dr. Erhard Hiller,
München

Das metastasierte Nierenzellkarzinom

Neue Behandlungsperspektiven

Clemens Unger, Freiburg

Die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms war noch vor wenigen Jahren äußerst frustrierend: Chemo- und Hormontherapie zeigen keine Wirksamkeit, die Strahlentherapie war ebenfalls mehr oder weniger unwirksam. Lediglich die Immuntherapie mit den Zytokinen Interferon alfa beziehungsweise Interleukin 2 zeigte Effekte, konnte aber insgesamt nur bei wenigen Patienten einen Aufschub der Tumorprogression bewirken. Diese enttäuschende Therapiesituation hat sich in den letzten Jahren deutlich geändert. Wie auch schon bei anderen soliden Tumoren hat die Target-orientierte Behandlungsstrategie eine deutliche Verbesserung bei der Behandlung des Nierenzellkarzinoms bewirkt, ebenso die Weiterentwicklung der immuntherapeutischen Ansätze. Dieser Beitrag beschäftigt sich mit den neuen Medikamenten, die heute in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms eingesetzt werden.

Arzneimitteltherapie 2016;34:344-8.

In Deutschland zählen wir derzeit 12 000 Nierenzellkarzinom-Neuerkrankungen pro Jahr, damit beträgt der Anteil des Nierenzellkarzinoms an den jährlich auftretenden Krebserkrankungen etwa 3%. Das Auftreten des Nierenzelltumors wird überwiegend in der 6. bis 8. Lebensdekade beobachtet. Frauen sind deutlich weniger betroffen als Männer. Etablierte Risikofaktoren sind der langjährige Nikotinkonsum, der arterielle Hypertonus, Übergewicht sowie langjähriger Analgetika-Abusus. Schwermetalle wie Cadmium und Blei sowie Asbestexposition spielen ebenfalls eine Rolle. Eine Langzeit-Exposition gegenüber diesen Karzinogenen kann assoziiert sein mit Mutationen von Genen, die in die Pathogenese des Nierenzellkarzinoms eingebunden sind. Ein Beispiel hierfür ist das von-Hippel-Lindau(VHL)-Tumor-Suppressor-Gen. Das Risiko, ein Nierenzellkarzinom zu entwickeln, ist besonders hoch bei Dialysepatienten mit

erworbenen polyzystischen Nieren. Hier ist das Risiko gegenüber der Normalbevölkerung um den Faktor 30 erhöht.

Tumorstadien

Etwa zwei Drittel der Nierenzellkarzinome sind bei der Diagnose organbegrenzt, das heißt, der Tumor sitzt in der Niere und kann operativ entfernt werden mit dem Ausblick auf definitive Heilung (T1–2). 16% sind lokal fortgeschritten, das heißt, der Tumor hat bereits die Gerota'sche Faszie überschritten beziehungsweise hat das die Niere umgebende Fettgewebe infiltriert (T3–4 und/oder N⁺). In diesen Fällen ist der Tumor noch potenziell heilbar, die Prognose ist allerdings deutlich schlechter als bei den organbegrenzten Tumoren. Bei weiteren 16% der Nierenzellkarzinome liegt ein primär metastasiertes Tumorleiden vor (T4), das ausschließlich medikamentös behandelbar ist (Tab. 1).

Tab. 1. Einteilung der Tumorstadien des Nierenzellkarzinoms nach TNM und UICC [20]

Stadium	Tumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
I	T1	N0	M0
	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T3c	N0	M0
	T1–3	N1	M0
IV	T4	N0–1	M0
	T1–4	N0–2	M1

Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms

Bei der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms sind Zytostatika grundsätzlich nicht wirksam. Die Ursache für diese primäre Resistenz liegt in der Existenz eines sogenannten Multiple-Drug-Resistance-Gens (*mdr-1*). Das Genprodukt des *mdr-1*-Gens ist das Glykoprotein 170, ein in der Tumorzellmembran sitzendes Transporterprotein, das die Zytostatika aus der Tumorzelle wieder ausschleust.

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

Die systemische Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms wird gegenwärtig mit folgenden Substanzklassen durchgeführt:

- Immuntherapeutika, z.B. Interleukin 2, Interferon alfa, Nivolumab
- VEGF-Inhibitoren (VEGF: vascular endothelial growth factor), z.B. Bevacizumab
- Tyrosinkinase-Inhibitoren, z.B. Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Sorafenib
- mTOR-Inhibitoren (mTOR: mechanistic/mammalian target of rapamycin), z.B. Temsirolimus, Everolimus

Nachdem in den 1980er-Jahren die Immuntherapie mit den Substanzen Interferon alfa und Interleukin 2 enthusiastisch propagiert wurde, kam dann doch die Enttäuschung aufgrund der sehr limitierten Erfolge durch den Einsatz dieser Zytokine. Heute entspricht ihr Einsatz als Einzelsubstanzen nicht mehr dem Therapiestandard. Eine Ausnahme stellten die Kombinationstherapie von Interferon alfa mit dem Antikörper Bevacizumab (Avastin®) sowie der Einsatz von hoch dosiertem Interleukin 2 bei Patienten mit geringgradiger Metastasierung und einem guten körperlichen Allgemeinzustand dar.

Immuntherapeutika

Interleukin 2 (IL-2)

Hoch dosiertes Interleukin 2 kann Remissionen in einer kleinen Anzahl von Patienten induzieren [8, 12]. IL-2 wurde über 15 Minuten alle acht Stunden für fünf konsekutive Tage i.v. infundiert, nach 14 Tagen wurde der Kurs wiederholt. Patienten, die ansprachen beziehungsweise eine stabile Krankheit zeigten, wurden erneut alle zwölf Wochen behandelt mit bis zu drei abgeschlossenen Kursen.

Von 259 Patienten zeigten 12% eine PR (partial response) und 9% eine CR (complete response) [8, 12]. Von den 23 Patienten mit einer kompletten Remission blieben 19 Patienten langfristig tumorfrei, die vier anderen Patienten waren vier Jahre ohne Rückfall. Patienten mit einer PR hatten alle einen Rückfall, vornehmlich innerhalb der ersten drei Jahre nach Therapieende. Diese Ergebnisse wurden auch in nachfolgenden Studien bestätigt [2]. Eine primäre Nephrektomie und die Länge des Intervalls bis zum Rückfall waren positive Prädiktoren für ein deutlich verbessertes Überleben [6]. Andere Faktoren, die mit einer günstigen Prognose assoziiert waren, sind ein guter Performance-Status und das Fehlen von Knochenmetastasen [1]. Die Behandlung mit IL-2 ist verbunden mit erheblicher Toxizität einschließlich Blutdruckabfall, kardialen Rhythmusstörungen, Nierentoxizität, metabolischer Azidose sowie Übelkeit und Erbrechen.

Interferon alfa (IFN-α)

Die Aktivität von IFN-α beim Nierenzellkarzinom ist in mehreren großen Phase-III-Studien mit unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsschemata [7, 11, 13, 15] geprüft worden. Die Responderaten überstiegen selten 15%, das Ansprechen betraf überwiegend partielle Remissionen und diese dauerten längstens ein Jahr. In einer Metaanalyse von 644 mit IFN-α behandelten Patienten war die Substanz signifikant besser als in den nicht behandelten Kon-

trollgruppen, allerdings betrug der Überlebensvorteil nur 3,8 Monate [3].

Nivolumab (Opdivo®)

Nivolumab, ein Checkpoint-Inhibitor, ist von seinem Wirkungsmechanismus her ein Anti-Programmed-Cell-Death-1(PD-1)-Antikörper, der zur Therapie des malignen Melanoms und des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) zugelassen ist. Klinische Phase-II-Studien zeigen eine deutliche Antitumor-Aktivität beim klarzelligen Nierenzellkarzinom.

Checkpoint-Proteine signalisieren dem Immunsystem, dass eine Zelle gesund ist. Andere Proteine und Mediatoren können das Immunsystem bei Anwesenheit von Krebszellen „warnen“. Wenn allerdings genügend Checkpoint-Proteine auf der Tumorzelloberfläche sitzen, kann das Immunsystem die Warnsignale „überhören“ (immune escape). Das derzeit am besten untersuchte Checkpoint-Protein ist PD-L1 (programmed death ligand 1); der zugehörige Rezeptor ist PD-1. Der Organismus benötigt PD-L1, um die T-Zellen des Immunsystems von der Zerstörung normaler Körperzellen abzuhalten. Krebszellen können die Produktion von PD-L1 hochregulieren, um sich vor dem Angriff des Immunsystems zu schützen (Abb. 1).

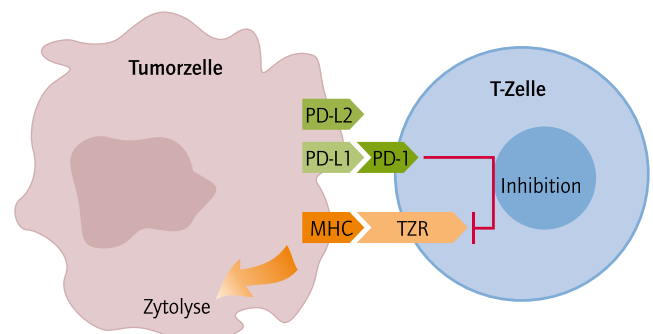


Abb. 1. Checkpoint PD-1 (im Tumor). Über den T-Zell-Rezeptor (TZR) erkennt die aktivierte T-Zelle das Tumorantigen. Die Zielzelle wird zerstört (Zytolyse). Die Tumorzelle exprimiert Liganden (PD-L1, PD-L2), die über den Rezeptor PD-1 die Immunantwort des TZR inhibieren. Antikörper gegen PD-1 und PD-L1 stellen die Immunantwort wieder her.

Abkürzungsverzeichnis

CR	complete response
IL	Interleukin
IFN	Interferon
mTOR	mechanistic/mammalian target of rapamycin
MÜZ	mittlere Überlebenszeit
NSCLC	nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
OS	overall survival
PD-1	programmed cell death 1
PD-L1	programmed death ligand 1
PFS	progression free survival
PR	partial response
TNF	Tumornekrosefaktor
TZR	T-Zell-Rezeptor
VEGF	vascular endothelial growth factor

In einer Phase-III-Studie (Check Mate 025 Trial) wurden 821 Patienten mit vorhergehender antiangiogener Therapie in die Arme Nivolumab (3 mg/kg alle 2 Wochen) oder Everolimus (10 mg/Tag) randomisiert [16].

Die Studie wurde vorzeitig, aufgrund von deutlich besseren Überlebensdaten für den Nivolumab-Arm, abgebrochen. Nach minimal 13 Monaten Follow-up wurden folgende Ergebnisse erzielt: Das OS (overall survival) betrug im Mittel 25 Monate im Nivolumab-Arm und 19,6 Monate unter Everolimus. Das PFS (progression free survival) war ähnlich (4,6 vs. 4,4 Monate). Die objektive Responderate betrug unter Nivolumab 25% versus 5% unter Everolimus. Die Therapie mit Nivolumab war gegenüber Everolimus besser verträglich, die dominierende Toxizität für Nivolumab war Fatigue (33%, allerdings nur in 2% der Fälle mit dem Schweregrad 3 oder 4). Die Expression des PD-1-Liganden auf Tumorzellen war nicht mit der Überlebenszeit assoziiert. Es gibt derzeit keinen Hinweis, dass Patienten, die primär mit IL-2 oder IFN- α behandelt wurden, besser oder schlechter auf Nivolumab ansprechen.

Die therapeutischen Fortschritte bei der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms wurden ganz eindeutig mit den zielgerichteten Substanzen erbracht. Dies sind zum einen die Tyrosinkinase-Inhibitoren, zum anderen VEGF- und die mTOR-Inhibitoren.

Tyrosinkinase-Inhibitoren

Sunitinib (Sutent®)

In der Zulassungsstudie des Angiogenese-Inhibitors Sunitinib wurden 750 Patienten mit einem Nierenkarzinom in der Erstlinientherapie behandelt [17]. Die Patienten erhielten Sunitinib 50 mg oral täglich für vier Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause. Im Kontrollarm erhielten die Patienten Interferon alfa in der Dosierung von 3-mal 9 Millionen Einheiten s.c. pro Woche. In der Sunitinib-Gruppe betrug das progressionsfreie Intervall 11 Monate gegenüber 5 Monaten in der Kontrollgruppe, das Überleben 26,4 Monate gegenüber 21,8 Monaten in der Kontrollgruppe. Die Ansprechrate lag in der Interferon-Gruppe bei 31% (vs. 6%). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse Grad 3 und 4 von Sunitinib waren Hypertonus (8%), Müdigkeit (7%), Diarrhö (6%) und Schwäche (4%).

Anmerkung der Redaktion

Am 25. August 2016 wurde der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib (Kisplyx®) von der Europäischen Kommission in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Anti-VEGF-Vorthherapie zugelassen.

In einer globalen, multizentrischen, offenen Phase-II-Studie in Kombination mit der bisherigen Zweitlinien-Standardtherapie Everolimus konnte das progressionsfreie Überleben gegenüber einer Everolimus-Monotherapie um etwa zehn Monate signifikant verlängert werden. Das Gesamtüberleben konnte nicht signifikant verlängert werden.

[Pressemeldung der Eisai GmbH]

Pazopanib (Votrient®)

Auch Pazopanib zählt zu den zielgerichteten Substanzen aus der Gruppe der Angiogenese-Inhibitoren. Die Zulassungsstudie umfasste 435 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom, die entweder in der Erst- oder in der Zweitlinientherapie behandelt wurden [19]. Pazopanib wurde in einer Dosierung von 800 mg täglich oral verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo.

Patienten unter Pazopanib in der Erstlinientherapie hatten ein progressionsfreies Intervall von 11,1 gegenüber 2,8 Monaten in der Placebo-Gruppe. In der Zweitlinientherapie betrug der Unterschied zugunsten von Pazopanib 3,5 Monate. Auch in dieser Studie lag die Ansprechrate von Pazopanib bei 30% sowohl für die Erst- als auch für die Zweitlinientherapie. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar denen von Sunitinib. Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 und 4 unter Pazopanib waren Hypertonus (4%) und Diarrhö (4%).

Axitinib (Inlyta®)

Axitinib wurde Anfang 2012 in den USA und im September 2012 in der Europäischen Union zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer Erstlinientherapie mit Sunitinib oder Zytokinen zugelassen. Die Zulassung beruht auf einer klinischen Studie mit 723 Patienten. 361 Patienten bekamen Axitinib 5 mg 2-mal täglich oral, 362 Patienten Sorafenib 400 mg 2-mal täglich oral. Das PFS der Patienten unter Axitinib betrug 6,7 Monate gegenüber 4,7 Monaten bei Patienten unter Sorafenib. Die Verbesserung des PFS war in der Zytokin-vorbehandelten Gruppe größer als in der mit Sunitinib-vorbehandelten Gruppe [18]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (> 20%) waren Diarrhö, Bluthochdruck, Fatigue und Hand-Fuß-Syndrom.

Sorafenib (Nexavar®)

Die Zulassung von Sorafenib beruht auf einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zum fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. An der TARGET-Studie nahmen 903 Patienten teil. Sie erhielten entweder 2-mal täglich 400 mg Sorafenib oder Placebo. Primäre Endpunkte waren das PFS sowie das Gesamtüberleben.

In einer Zwischenauswertung wurde ein PFS-Benefit für Patienten unter Sorafenib beobachtet, worauf Patienten der Placebo-Gruppe der Cross-over in den Verum-Arm gestattet wurde. Die Wirksamkeitsdaten, die vor dem Cross-over ermittelt wurden, zeigten sowohl einen OS-Benefit als auch einen PFS-Benefit unter Sorafenib [9]. An Nebenwirkungen Grad 3 und 4 traten unter Sorafenib am häufigsten Hand-Fuß-Syndrom, Fatigue und Diarrhö auf.

VEGF-Inhibitoren

Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab ist ein Antikörper, der VEGF in der Blutzirkulation abfängt und damit den proliferativen Reiz von VEGF auf die Tumorblutgefäße hemmt. Damit wird das Tumorgewebe von Nährstoffen und der Sauerstoffversorgung abgeschnitten. In der Zulassungsstudie von Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa wurden 649 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie behan-

delt. Bevacizumab wurde in der Dosierung 10 mg/kg alle 2 Wochen i.v. plus Interferon alfa 3-mal 9 Mio. Einheiten pro Woche subkutan gegeben. Die Kontrollgruppe erhielt Interferon alfa in vergleichbarer Dosierung plus Placebo. Sowohl im Gesamtüberleben (23,3 gegenüber 21,3 Monaten) als auch beim progressionsfreien Überleben (10,2 gegenüber 5,4 Monaten) war die Kombinationstherapie besser als Interferon plus Placebo, dies zeigte auch die bessere Ansprechrate von 31 % gegenüber 13 % zugunsten der Bevacizumab-Kombination [5]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse Grad 3 oder schwerer unter Bevacizumab plus Interferon alfa waren Fatigue (12 %), Asthenie (10 %), Hypertonus (3 %) und Blutungen (3 %). Unter Interferon alfa kam es insbesondere zu Fatigue (8 %) und Asthenie (7 %).

mTOR-Inhibitoren

Temsirolimus (Torisel®)

Temsirolimus ist ein intravenös zu verabreichendes Medikament, das in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms eingesetzt wird. Bekannt ist die Substanz seit längerer Zeit in der Transplantationsmedizin, wo sie gegen Abstoßungsreaktionen eingesetzt wird. Die Substanz hat antiproliferative und antiangiogene Eigenschaften. Temsirolimus ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil [4] (Tab. 2). Das sind beispielsweise auch Patienten nach Versagen von Zytokinen oder einer VEGF-gerichteten Therapie. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde Temsirolimus bei 626 Patienten mit schlechter Prognose in der Erstlinientherapie gegeben [10]. Die Studie war dreiarmlig angelegt. Die Therapiearme waren

- Interferon alfa 3/9/18 Mio. Einheiten 3-mal wöchentlich s. c. in Woche 1/2/3
- Temsirolimus 15 mg 1-mal wöchentlich plus Interferon alfa 6 Mio. Einheiten 3-mal wöchentlich s. c.
- Temsirolimus 25 mg 1-mal wöchentlich i. v.

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug im Temsirolimus-Arm 10,9 Monate gegenüber 7,3 Monate im Interferon-Arm und 8,4 Monate im Kombinationsarm. Eine nebenwirkungsbedingte Dosisreduktion war bei 40 % der Patienten der Interferon-Gruppe, bei 52 % der Kombinationsgruppe und bei 23 % der Temsirolimus-Gruppe notwendig. Betrachtet man die Monotherapiegruppen, wurden folgende unerwünschte Ereignisse Grad 3 und 4 beobachtet (Interferon alfa versus Temsirolimus): Asthenie (26 vs. 11 %), Nausea

(4 vs. 2 %), Dyspnoe (6 vs. 9 %), Diarrhö (2 vs. 1 %), Erbrechen (2 vs. 2 %) und Stomatitis (0 vs. 1 %).

Everolimus (Afinitor®)

Everolimus ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt. Für die Zulassung wurde eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie durchgeführt. Es wurden 227 Patienten mit Everolimus, 2-mal 5 mg täglich, gegenüber 138 Patienten mit Placebo behandelt. Ein progressionsfreies Überleben im Median von 4,0 gegenüber 1,87 Monaten zugunsten der Behandlung mit Everolimus wurde beobachtet [14]. Unerwünschte Ereignisse waren hauptsächlich Stomatitis, Mukositis, Übelkeit, Erbrechen, Asthenie, Durchfall und Appetitlosigkeit.

Sequenztherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Die derzeitige Leitlinie zur Sequenztherapie nach der aktuellen Leitlinie der European Association of Urology (EAU) empfiehlt zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom Sunitinib und den monoklonalen VEGF-Antikörper Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa sowie den Angiogenese-Inhibitor Pazopanib bei günstigem Risikoprofil. Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus hingegen wird derzeit nur bei schlechter Prognose in der Erstlinientherapie empfohlen. Der Einsatz von Sorafenib, des mTOR-Inhibitors Everolimus sowie des VEGF-Inhibitors Axitinib wird gleichermaßen in der Zweitlinienanwendung nach Versagen einer vorhergehenden Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie akzeptiert.

Ist eine Operation auch im metastasierten Stadium sinnvoll?

Die Operation des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms entspricht dem Standardvorgehen. Im metastasierten Stadium ist die Lunge als erste Filterstation für Tumorzellaggregate aus dem Nierentumor von den Absiedlungen mit einem Anteil von bis zu 70 % am häufigsten betroffen, gefolgt von regionären Lymphknoten mit bis zu 60 %. Nach Expertenkonsensus können nach einer zielgerichteten Systemtherapie die noch verbleibenden Lungenmetastasen chirurgisch entfernt werden, wenn eine R0-Resektion zu erwarten ist. Das heißt, es muss angenommen werden, dass nach Entfernung der Lungenmetastasen Tumorfreiheit erreicht werden kann. Die 5-Jahres-Überlebenserwartung liegt nach einer R0-Resektion bei etwa 40 %. Weniger positiv sieht es bei Patienten mit Knochen-, Leber- und Hirnmetastasen aus. Hier ist eine mögliche operative Vorgehensweise individuell zu entscheiden, da für diese Fälle keine Studienergebnisse vorliegen.

Ist eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie sinnvoll?

Um den Therapieerfolg nach einer Operation zu verbessern, werden adjuvante Therapiestrategien geprüft, die die

Tab. 2. Motzer-Kriterien für die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms unter Immuntherapie [15]

Risikofaktor	Grenzwert
Niedriger Karnofsky-Index	< 80 %
Hohe Lactatdehydrogenase	> 1,5-Fache der Norm
Niedriges Hämoglobin	< unterer Normwert
Hohes korrigiertes Calcium	> 10 mg/dl

Niedriges Risiko (0 Risikofaktoren): mittlere Überlebenszeit (MÜZ) von 30 Monaten.

Mittleres Risiko (1–2 Risikofaktoren): MÜZ von 14 Monaten.

Hohes Risiko (3 und mehr Risikofaktoren): MÜZ von 5 Monaten.

Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder einer Metastasierung reduzieren sollen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine adjuvante Therapie weder mit einer immunologischen Vakzination noch mit einer zielgerichteten Therapie außerhalb klinischer Studien sinnvoll. Das schließt auch hormon- oder chemotherapeutische Ansätze mit ein. Dasselbe gilt für die neoadjuvante Therapie, auch hier gibt es derzeit keinerlei Evidenz, dass eine präoperative Therapie mit Medikamenten zur Verkleinerung der Tumoren sinnvoll ist.

Diskussion und Fazit

Die Therapie des frisch entdeckten Nierenzellkarzinoms ist die Nephrektomie. Eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie ist nicht etabliert. Im metastasierten Stadium ist bei Patienten mit günstiger Prognose die Therapie der Wahl die Erstlinientherapie mit Sunitinib oder Pazopanib. Beide Substanzen sind ähnlich effektiv, Pazopanib ist gegenüber Sunitinib etwas besser verträglich. Alternativ kann auch die Kombination von Bevacizumab in der Erstlinientherapie zur Anwendung kommen. Für Patienten mit schlechter Prognose ist der Einsatz von Temsirolimus eine durch klinische Studien abgesicherte Vorgehensweise. In der Zweitlinientherapie können die Substanzen Everolimus, Axitinib und Sorafenib eingesetzt werden. Nivolumab ist ebenfalls in der Zweitlinientherapie zugelassen und zeigt gegenüber Everolimus eine signifikante Überlegenheit in Bezug auf das Überleben. Hoch dosiertes Interleukin 2 zeigte in randomisierten Studien keinen Überlebensvorteil, in retrospektiven Studien war es kurativ in einer Minorität ausgewählter Patienten mit günstiger Prognose.

Prof. Dr. med. Clemens Unger studierte nach Abschluss eines Lehramtstudiums 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

Clemens Unger gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Metastatic renal cell carcinoma: novel therapeutic perspectives

Epidemiologic studies have demonstrated that cigarette smoking, hypertension, obesity and exposure to toxic compounds like asbestos, cadmium and gasoline has been associated with increased risk of renal cell carcinoma (RCC). Increased exposure to such carcinogens may be associated with mutations in genes associated with the pathogenesis of RCC, such as the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. Unfortunately, RCCs are often clinically silent. Thus, the diagnosis is frequently made when the disease is locally advanced or metastatic. Within the last two decades, considerable progress in the treatment of advanced RCC has been made. High dose interleukin 2 is an option for carefully selected patients but basically does not play a role due to its severe toxicity. First line candidates are bevacizumab combined with interferon alfa, sunitinib and pazopanib. For all these compounds overall survival is significantly increased compared to single interferon alfa

or placebo. The checkpoint-inhibitor nivolumab compared to everolimus in the second line treatment of RCC has shown significantly more response rates. Patients treated with nivolumab may have prolonged survival. Second line candidates in the treatment of RCC are the mTOR inhibitors temsirolimus and everolimus as well as the VEGF-inhibitors sorafenib and axitinib. Life expectancy has been increased substantially with the introduction of these new drugs for the treatment of advanced RCC.

Key words: Axitinib, bevacizumab, everolimus, interferon alfa, metastatic renal cell carcinoma, nivolumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus

Literatur

1. Atkins MB, Sparano J, Fisher RI, et al. Randomized phase II trial of high dose interleukin 2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:661–700.
2. Belldegrun AS, Klatte T, Shuch B, et al. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989–2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies. *Cancer* 2008;113:2457–63.
3. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001425.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. <http://www.dghonkopedia.de/onkopedia/leitlinien/nierenzellkarzinom%20%28hypernephrom%29> (Zugriff am 29.05.2012).
5. Escudier BJ, Penzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell cancer: a randomized double blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
6. Figlin R, Gitlitz B, Franklin J, et al. Interleukin 2-based immunotherapy for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: an analysis of 203 consecutively treated patients. *Cancer J Sci Am* 1997;3 Suppl 1:S 92–7.
7. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655–9.
8. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin 2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:688–96.
9. Gschwend JE, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (RCC) with bone metastases: results from a phase III TARGET study. *Onkologie* 2010;33(Suppl.6)V461.
10. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
11. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999;353:14–7.
12. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, et al. High-dose interleukin 2 for the treatment of metastatic renal carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 2008;113:293–301.
13. Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, et al. Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma treatment results and survival in 159 patients with long-term follow up. *J Clin Oncol* 1993;11:1368–75.
14. Motzer R. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.
15. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289–96.
16. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–1.
17. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11;356:115–124.
18. Rini B, Escudier BJ, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378,1931–9.
19. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28,1061–8.
20. Wittekind C, Meyer HJ, Hrsg. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Weinheim: Wiley, 2010.



Daratumumab

Neuer gegen CD38-gerichteter monoklonaler Antikörper bei rezidiertem und refraktärem multiple Myelom

My-Hanh Nguyen, Berlin

Der monoklonale Antikörper Daratumumab ist gegen das CD38-Protein gerichtet, das verstärkt auf der Oberfläche von Tumorzellen des multiplen Myeloms exprimiert wird. Durch die Bindung von Daratumumab an das CD38-Signalmolekül werden verschiedene immunvermittelte Mechanismen und immunmodulatorische Effekte aktiviert und die Apoptose eingeleitet. Dies führt zum Absterben der Tumorzelle. Daratumumab ist seit Mai 2016 von der Europäischen Kommission zur Behandlung von stark vorbehandelten Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiple Myelom zugelassen. Die Zulassung erhielt Daratumumab hauptsächlich basierend auf den Ergebnissen von zwei klinischen Studien, deren kombinierte Wirksamkeitsanalyse eine Gesamtansprechrate von 31 % ergab. Bei 83 % der Patienten konnte eine Krankheitsprogression verhindert oder eine Besserung erzielt werden.

Arzneimitteltherapie 2016;34:349-52.

Indikationsgebiet

Im Mai 2016 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für Daratumumab (Darzalex®) als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiple Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) und einem Immunmodulator (IMiD) vorbehandelt wurden und bei denen unter der letzten Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindert werden konnte [4].

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Der humane monoklonale IgG1κ-Antikörper Daratumumab richtet sich gegen das CD38-Oberflächenprotein, das unabhängig vom Erkrankungsgrad in hoher Konzentration auf den Tumorzellen des multiplen Myeloms exprimiert wird [4, 6, 8, 12].

Die Funktionen des CD38-Proteins umfassen rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung sowie enzymatische Aktivität. Ergebnisse aus In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Daratumumab über unterschiedliche Effektorfunktionen den immunvermittelten Zelltod verursacht [4]. Zu diesen immunvermittelten Mechanismen, die bei malignen Erkrankungen mit CD38-Expression eine Tumorzelllyse induzieren können, zählt die komplementabhängige Zytotoxizität (CDC), die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) sowie die antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (ADCP) [1, 2, 4, 11]. Zusätzlich führt Daratumumab immunsuppressive Zellen in die Zelllyse, darunter die regulatorischen T-Zellen (CD38⁺T_{regs}), regulatorischen

B-Zellen (CD38⁺B_{regs}) und die myeloiden Suppressorzellen (CD38⁺MDSCs). Dadurch wird die Anzahl der immunsuppressiven Zellen vermindert und das Absterben der Tumorzellen unterstützt [4, 7].

Darüber hinaus zeigte sich in In-vitro-Studien, dass Daratumumab die enzymatische Aktivität des CD38-Proteins moduliert, indem es die Cyclaseaktivität hemmt und die Hydrolaseaktivität stimuliert. Zudem konnte beobachtet werden, dass nach der Fc-vermittelten Vernetzung des monoklonalen Antikörpers auf der Oberfläche der Tumorzelle die Apoptose eingeleitet wird. Die Auswirkung auf das Tumorstadium sowie die klinische Bedeutung der in diesen In-vitro-Studien ermittelten Ergebnisse sind bislang nicht genau bekannt und werden weiterhin untersucht [4]. Der Wirkungsmechanismus von Daratumumab ist in **Abbildung 1** grafisch dargestellt.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Daratumumab wurde bei Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiple Myelom nach i.v. Gabe in Dosen von 0,1 mg/kg – 24 mg/kg Körpergewicht (KG) bestimmt. Die maximale Serumkonzentration (C_{max}) stieg nach der ersten Daratumumab-Gabe annähernd dosisproportional. Nach einer initialen Verteilung in das Plasmakompartiment konnte ein konsistentes Verteilungsvolumen beobachtet werden. Die C_{max} zeigte nach der letzten wöchentlichen i.v. Gabe einen mehr als dosisproportionalen Anstieg. Mit steigender Dosis nahm die Fläche

Dr. rer. nat. My-Hanh Nguyen, Institut für Pharmazie – Freie Universität Berlin, Kelchstraße 31, 12169 Berlin, E-Mail: mnguyen@zedat.fu-berlin.de

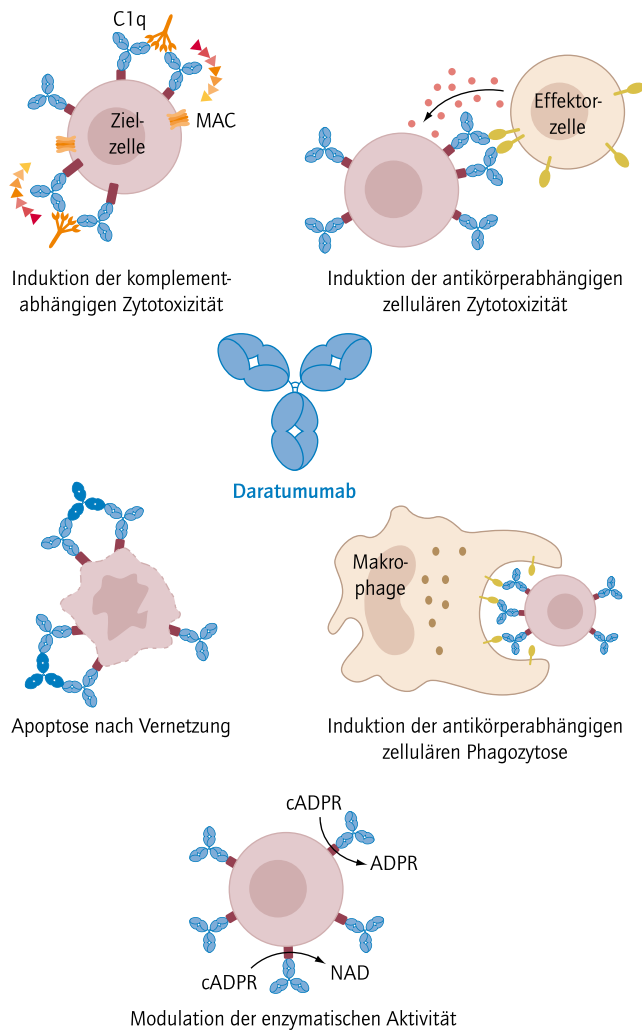


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Daratumumab [mod. nach 14]
ADPR: Adenosindiphosphat-Ribose; cADPR: zyklische ADPR; MAC: membrane attack complex; NAD: Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid

unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) mehr als dosisproportional zu und die Clearance ab. Eine Abnahme der Clearance konnte auch nach wiederholter Gabe von Daratumumab beobachtet werden, was möglicherweise auf die sinkende Tumorlast zurückzuführen ist [4].

Bei wiederholter Applikation und zunehmender Dosis steigt die terminale Halbwertszeit von Daratumumab. Nach einmaliger Gabe von 16 mg/kg KG betrug die mittlere geschätzte terminale Halbwertszeit 9 Tage $\pm$ 4,3 Tage (Standardabweichung [SD]). Nach der letzten Dosis war eine erhöhte geschätzte terminale Halbwertszeit zu beobachten, jedoch reicht die Datenlage nicht aus, um hier eine zuverlässigere Aussage zu treffen. Bei einer Dosis von 16 mg/kg KG und unter Einhaltung des empfohlenen Dosierungsschemas war die mittlere Serum- C_{max} am Ende der wöchentlichen Applikation mit $915 \mu\text{g/ml} \pm 410,3 \mu\text{g/ml}$ um fast das Dreifache höher als nach der ersten Gabe. Vor der folgenden wöchentlichen Infusion (Talspiegel) betrug die mittlere Serumkonzentration $573 \mu\text{g/ml} \pm 331,5 \mu\text{g/ml}$ [4]. Für eine populationspharmakokinetische Analyse wurden zwei klinische Studien mit 223 Patienten durchgeführt. Dabei erhielten 150 Patienten Daratumumab in einer Dosis von 16 mg/kg KG. Dieser Analyse nach ergab sich eine mittlere Halbwertszeit (bei Annahme einer nicht spezifischen

linearen Elimination) von ungefähr 18 Tagen $\pm$ 9 Tage. Das Steady State würde nach etwa 5 Monaten erreicht werden – in der Phase, in der alle vier Wochen eine Infusion erfolgt (ab der 21. Infusion). Das mittlere Verhältnis zwischen der C_{max} im Steady State und der C_{max} nach der ersten Infusion betrug $1,6 \pm 0,5$ und das mittlere zentrale Verteilungsvolumen lag bei $56,98 \text{ ml/kg} \pm 18,07 \text{ ml/kg}$. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass das Körpergewicht die statistisch signifikante Kovariate für die Clearance ist. Daher ist eine auf das Körpergewicht abgestimmte Dosierungsstrategie von Daratumumab sinnvoll [4].

Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Der populationspharmakokinetischen Analyse nach wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Exposition von Daratumumab bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) und älteren Patienten (≥ 65 Jahre) festgestellt. Auch wurden klinisch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten beobachtet [4].

Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien speziell an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Jedoch zeigte eine populationspharmakokinetische Untersuchung mit Daten von niereninsuffizienten Patienten, die Daratumumab erhalten hatten, keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition von Daratumumab zu Patienten mit gesunder Nierenfunktion [4]. Als IgG1 κ -Antikörper wird Daratumumab nicht hepatisch metabolisiert und somit ist eine veränderte Elimination von Daratumumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen unwahrscheinlich. Beruhend auf Daten von leberinsuffizienten Patienten, die mit Daratumumab behandelt wurden, zeigte eine populationspharmakokinetische Analyse keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Daratumumab-Exposition zwischen Patienten mit leichter Leberinsuffizienz und Patienten mit normaler hepatischer Funktion. Daratumumab wurde nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz untersucht [4].

Klinische Ergebnisse

Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit

Daratumumab wurde als Arzneimittel unter „Besonderen Bedingungen“ in einer beschleunigten Bearbeitung zugelassen [5], daher werden noch weitere Nachweise für den Nutzen von Daratumumab erwartet.

Daratumumab erhielt die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom basierend auf Ergebnisse aus der Phase-II-Studie MMY2002 (SIRIUS), der Phase-I/II-Studie GEN501 [9, 10] und aus drei unterstützenden Studien.

Die Studie MMY2002 schloss 106 Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom ein. Im Rahmen dieser Studie erhielten die Patienten bis zur Krankheitsprogression Daratumumab i. v. in einer Dosis von 16 mg/kg KG. Im Durchschnitt waren die Patienten 63,5 Jahre alt

Tab. 1. Ergebnisse zur Wirksamkeit von Daratumumab im Rahmen der MMY2002-Studie (mediane Beobachtungsdauer 9,3 Monate) [4]

Wirksamkeitsendpunkt	Daratumumab 16 mg/kg KG (n=106)
Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Gesamtansprechrate (ORR = sCR + CR + VGPR + PR) [n (%)]	31 (29,2) 95%-KI 20,8–38,9
Stringentes vollständiges Ansprechen (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Vollständiges Ansprechen (CR) [n]	0
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Partielles Ansprechen (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinische Nutzenrate (ORR+ MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate]	7,4 (95%-KI 5,5–NE)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Monate]	1 (Bereich 0,9–5,6)

KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; MR: minimales Ansprechen; NE: nicht bestimmbar; ORR: Gesamtansprechrate

und wurden im Mittel mit fünf vorhergehenden Therapie-
regimen behandelt. Bei 80 % der Patienten war bereits eine
autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wor-
den. Während den vorhergehenden Therapien erhielten
99 % der Patienten Bortezomib, 99 % Lenalidomid, 63 % Po-
malidomid und 50 % Carfilzomib. 97 % der Patienten waren
refraktär gegenüber der letzten Therapielinie. Unter den
Patienten waren 95 % gegen einen PI sowie einen IMiD,
77 % gegen alkylierende Substanzen, 63 % gegen Pomali-
domid und 48 % gegen Carfilzomib refraktär. In **Tabelle 1**
sind die Ergebnisse der Wirksamkeit, basierend auf der
Beurteilung einer unabhängigen Prüfungskommission
(Independent Review Committee, IRC), der zuvor festge-
legten Zwischenanalyse, dargestellt. Ein Follow-up mit
einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von
14,7 Monaten zeigte ein medianes Gesamtüberleben (OS)
von 17,5 Monaten (95%-Konfidenzintervall [KI] 13,7–nicht
bestimmbar [NE]) [4].

Die GEN501-Studie umfasste 42 Patienten mit rezidivier-
tem und refraktärem multiplem Myelom, die bis zur Krank-
heitsprogression Daratumumab in einer Dosis von 16 mg/
kg KG erhielten. Das Alter der Patienten lag bei durch-
schnittlich 64 Jahren. Bei 74 % der Patienten wurde bereits
eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt und
im Mittel hatten die Patienten vor Beginn der Studie vier
vorhergehende Therapieregimen erhalten. In den vorheri-
gen Therapieregimen hatten 100 % der Patienten Bortezo-
mib, 95 % Lenalidomid, 36 % Pomalidomid und 19 % Carfil-
zomib erhalten. Refraktär zeigten sich 76 % der Patienten
gegen das letzte Therapieregime, 64 % gegen einen PI sowie
einen IMiD, 60 % gegen alkylierende Substanzen, 36 % gegen
Pomalidomid und 17 % gegen Carfilzomib [4].

Eine zuvor festgelegte Zwischenanalyse zur Bestimmung
der Wirksamkeit zeigte für die GEN501-Studie eine Ge-
samtansprechrate (ORR) von 36 % (vollständiges Ansprechen
[CR]: 5 %; sehr gutes partielles Ansprechen [VGPR]: 5 %). Die
durchschnittliche Zeit bis zum Ansprechen lag bei einem
Monat und die mittlere Dauer des Ansprechens wurde noch
nicht erreicht (95%-KI 5,6 Monate–NE). Bei einem Follow-
up nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit
von 15,2 Monaten war das mittlere OS noch nicht erreicht
(95%-KI 19,9 Monate–NE) und 74 % der Patienten waren am
Leben [4].

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Dara-
tumumab gehörten infusionsbedingte Reaktionen (IRRs),
die bei 48 % der Patienten auftraten. Die häufigsten Sym-
ptome der IRRs zeigten einen leichten bis mittelschweren
Grad und umfassten verstopfte Nase, allergische Rhinitis
und Dyspnoe. Seltener wurden auch schwere IRRs wie Bron-
chospasmus, Hypertonie und Hypoxie beobachtet. Weitere
sehr häufig auftretende unerwünschte Wirkungen waren
Fatigue (39 %), Nausea (27 %), Anämie (27 %), Neutropenie
(22 %), Rückenschmerz (23 %), Husten (21 %), Pyrexie (21 %),
Thrombozytopenie (20 %) sowie Infektionen der oberen
Atemwege (20 %) [4].

Daten zu Wechselwirkungen

Inkompatibilitätsstudien wurden bisher noch nicht durch-
geführt. Als monoklonaler IgG1κ-Antikörper sind renale
Exkretion sowie enzymatische hepatische Metabolisierung
von aktivem Daratumumab wahrscheinlich keine rele-
vanten Eliminationswege. Aus diesem Grund ist durch
Beeinflussung der Enzyme, die gewöhnlicherweise für die
Arzneimittelmetabolisierung verantwortlich sind, keine
veränderte Elimination von Daratumumab zu erwarten. Zu-
sätzlich zeigt Daratumumab eine hohe Affinität zu dessen
Zielstruktur, einem spezifischen Epitop auf CD38, sodass
eine Bindung zwischen Daratumumab und Arzneimittel-
metabolisierenden Enzymen unwahrscheinlich ist [4].

Dosierung und Art der Anwendung

Daratumumab wird als intravenöse Infusion appliziert. Die
empfohlene Dosis für Daratumumab beträgt 16 mg/kg KG.
Das empfohlene Dosierungsschema für Daratumumab ist
in **Tabelle 2** dargestellt.

Tab. 2. Empfohlenes Dosierungsschema für Daratumumab [4]

Zeitspanne	Dosierungsschema
Wochen 1 bis 8	Wöchentlich
Wochen 9 bis 24	Alle zwei Wochen
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression	Alle vier Wochen

Um das Risiko für IRRs zu verringern, sollten Patienten vor
der Infusion mit Daratumumab eine Prämedikation mit
Antihistaminika, Antipyretika und Glucocorticoiden er-
halten. Die Infusion mit Daratumumab soll bei Auftreten
von IRRs jeden Schweregrades unterbrochen und wenn
notwendig eine medikamentöse Behandlung der IRR-Sym-
ptome eingeleitet werden. Wird die Infusion weitergeführt,
so erfolgt dies unter reduzierter Infusionsgeschwindigkeit.
Sind die IRRs lebensbedrohlich, ist die Anwendung von
Daratumumab dauerhaft abzusetzen. Um verzögerte IRRs
zu vermeiden, sollen alle Patienten an den ersten beiden
Therapietagen nach jeder Infusion orale Glucocorticoide
erhalten [4].

Bewertung und Zukunftsperspektive

Das multiple Myelom bleibt trotz vieler medizinischer Fort-
schritte eine unheilbare Erkrankung, und ein Rückfall ist
in den meisten Fällen nicht vermeidbar. Bei jedem Rück-

fall wird das multiple Myelom in der Regel aggressiver und schwieriger zu behandeln. Daratumumab hat als Monotherapie eine sehr vielversprechende Wirksamkeit und ein kontrollierbares Sicherheitsprofil bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom gezeigt. Daratumumab konnte das Gesamtüberleben dieser Patientengruppe, die in der Regel eine sehr schlechte Prognose hat, deutlich verbessern [3].

Im Juni dieses Jahres wurden die Ergebnisse der MMY3003-(POLLUX)-Phase-III-Studie vorgestellt. In dieser Studie wurde Daratumumab als Kombinationstherapie mit dem Versorgungsstandard (Lenalidomid und Dexamethason) mit Lenalidomid und Dexamethason allein verglichen. Die Kombinationstherapie mit Daratumumab senkte das Risiko der Krankheitsprogression (bzw. des Todesfalles) um 63% bei Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorhergehende Therapielinie erhalten hatten (Hazard-Ratio [HR] 0,37; 95%-KI 0,27–0,52; $p < 0,0001$). Im Daratumumab-Studienarm wurde der mittlere Wert für das progressionsfreie Überleben (PFS) noch nicht erreicht, verglichen zum medianen PFS-Wert von 18,4 Monaten bei Patienten, die Lenalidomid und Dexamethason allein erhielten. Zusätzlich war die ORR im Arm der Kombinationstherapie mit Daratumumab im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason allein signifikant höher (93% vs. 76%, $p < 0,0001$). Die Raten des kompletten Ansprechens wurden durch die Daratumumab-Kombination mehr als verdoppelt (43% vs. 19%, $p < 0,0001$). Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie mit Daratumumab entsprach dem Sicherheitsprofil der Daratumumab-Monotherapie beziehungsweise dem von Lenalidomid plus Dexamethason [3].

Die Ergebnisse der MMY3003-Studie zeigen, dass eine Daratumumab-Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason eine effektive Therapieoption für Patienten mit mindestens einem vorhergehenden Therapieregime darstellt [3].

Interessenkonflikterklärung

M.-H. Nguyen gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Daratumumab

Daratumumab is the first anti-CD38 monoclonal antibody which has been approved in May 2016 by the European Commission. It is indicated as a monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma whose previous therapies included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent, and who have shown disease progression on the last therapy. CD38 is a signaling molecule which is expressed in high concentration on the surface of multiple myeloma cells. By binding to CD38 daratumumab triggers the immune system to attack the myeloma cells. The result is rapid tumor cell death due to multiple immune-mediated mechanisms, immunomodulatory effects and apoptosis. The approval of daratumumab as a monotherapy was mainly based on data from two clinical trials. The combined analysis of these trials showed an overall response rate (ORR) of 31% and 83% of the patients achieved prevention of disease progression or an improvement. In June 2016 data from the MMY3003 (POLLUX) phase 3 trial were presented. In this trial daratumumab was combined with a standard of care treatment regimen consisting of lenalidomide and dexamethasone and was compared to the treatment with lenalidomide and dexamethasone alone in multiple myeloma patients who had received at least one prior line of therapy. The combination with daratumumab showed a 63% decreased risk of disease progression or death (progression-free survival, PFS), and an increase in the ORR when compared to lenalidomide and dexamethasone alone (93% vs. 76%, $p < 0,0001$). The combination with daratumumab was also able to more than double the rates of complete response (43% vs. 19%, $p < 0,0001$) [3]. These results illustrate the clinical benefit of combining daratumumab in the treatment of patients who have had one or more prior lines of therapy.

Key Words: Daratumumab, anti-CD38 monoclonal antibody, multiple myeloma

Literatur

1. Darzalex® Prescribing Information November 2015. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761036Orig1s0001bledt.pdf (Letzter Zugriff 30.07.2016).
2. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Vink T, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 2011;186:1840–8.
3. Dimopoulos M, Oriol A, Nahi H, et al. An open-label, randomised phase 3 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Pollux. Abstract LB2238. <http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/135349/meletios.a.dimopoulos.an.open-label.randomised.phase.3.study.of.daratumumab.html?f=p16m3l11456>. (Letzter Zugriff 30.07.2016).
4. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) Product Information Darzalex. www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf (Letzter Zugriff 30.07.2016).
5. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 29 March – 1 April 2016.
6. Fedele G, di Girolamo M, Recine U, Palazzo R, et al. CD38 ligation in peripheral blood mononuclear cells of myeloma patients induces release of protumorigenic IL-6 and impaired secretion of IFN γ cytokines and proliferation. *Mediat Inflamm* 2013;2013:564687.
7. Krejci J, et al. Immunomodulatory effects and adaptive immune response to daratumumab in multiple myeloma. *Blood* 2015;126:Abstract 3037.
8. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol* 2004;121:482–8.
9. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207–19.
10. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551–60.
11. Overdijk MB, Verploegen S, Bögels M, van Egmond M, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *Mabs* 2015;7:311–21.
12. Santoconito AM, Consoli U, Bagnato S, Milone G, et al. Flow cytometric detection of aneuploid CD38(++) plasmacells and CD19(+) B-lymphocytes in bone marrow, peripheral blood and PBSC harvest in multiple myeloma patients. *Leuk Res* 2004;28:469–77.
13. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, et al. Analyses of real world data on overall survival in multiple myeloma patients with at least 3 prior lines of therapy including a PI and an IMiD, or double refractory to a PI and an IMiD. *Blood* 2015; 126:Abstract 4498.
14. van de Donk NW, Janmaat ML, Mutis T, Lammerts van Bueren JJ, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev* 2016;270:95–112.

Dr. rer. nat. Thi My-Hanh Nguyen studierte 2005–2009 Pharmazie an der Freien Universität Berlin. Sie absolvierte 2010 ein Praktikum an der University of Florida. Nach der Approbation promovierte sie von 2011 bis 2014 im Fachbereich pharmazeutische Technologie am radiologischen Institut der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Kooperation mit dem pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin.



Daratumumab

Interview mit Professor Stefan Knop, Würzburg

Arzneimitteltherapie 2016;34:353.



Prof. Dr. med. Stefan Knop [Foto privat]

AMT: Daratumumab ist zugelassen zur Behandlung des rezidivierten, refraktären multiplen Myeloms. Wie ist für gewöhnlich die Prognose solcher Patienten? Welche Optionen standen ihnen bisher noch offen?

SK: Die Zeit bis zur folgenden Krankheitsprogression verschlechtert sich insgesamt und typischerweise mit jeder vorangehenden Behandlung. Und mit einem Trend zu immer intensiveren Vorbehandlungen wird auch die Herausforderung größer. Bislang waren zum Beispiel Pomalidomid in Kombinationsprotokollen, Bendamustin in Kombination oder auch „klassische“ Chemotherapieregime, zum Beispiel unter Verwendung von Cisplatin, Optionen. Bei uns verfolgen wir auch bei Patienten mit noch guter Herz- und Lungenfunktion die Strategie einer späten Hochdosistherapie im Krankheitsprogress. Dies steht unter dem Vorbehalt, dass noch ein autologes Stammzellpräparat verfügbar ist.

AMT: Wie bewerten Sie das Design der zulassungsrelevanten Studien MMY2002 und GEN501? Wie aussagekräftig können solche kleinen, einarmigen Studien sein?

SK: Ein klassisches Patientengut, wobei der Anteil der auf Proteasom-Hemmer und immunmodulatorische Substanz refraktären Patienten natürlich extrem hoch war. Es spiegelt die Situation, in der wir uns aktuell befinden: Die Zahl der Substanzen ist hoch, Algorithmen gibt es mehr oder weniger nicht. So wächst die Zahl der Patienten, die mit sehr potenten Regimen vorbehandelt sind.

AMT: Was bedeutet ein Gesamtüberleben von 17,5 Monaten (MMY2002) in dieser Krankheitsphase? Kann das Nutzen-

Risiko-Profil von Daratumumab überhaupt schon bewertet werden?

SK: Das kann man natürlich global nicht beantworten – aber es fällt doch das „Delta“ zwischen dem progressionsfreien Überleben und der verbleibenden Überlebenszeit auf. Also kann spekuliert werden, dass selbst Patienten, die auf den monoklonalen Antikörper nicht mehr ansprechen, nochmals Optionen einer Weiterbehandlung hatten.

AMT: Erste Ergebnisse der Phase-III-Studie MMY3003 wurden vorgestellt. Welche offenen Fragen könnte die Studie klären?

SK: Das kann man sicher erst abschätzen, wenn die Vollpublikation erscheint. Man sieht, wie groß die Verbesserung zum Standardarm ist, man sieht aber auch, dass der Standardarm ganz außergewöhnlich gute Ergebnisse bringt. Ein kritischer Punkt wird die Frage sein, ob und in welchem Ausmaß Patienten mit Hochrisikokonstellation profitieren: zytogenetisch definiert, oder bei extramedullärem Befall oder die raren Fälle mit peripherer Ausschwemmung.

AMT: Wir danken Ihnen für das Gespräch.

Interessenkonflikterklärung

SK gibt an, für Beratung/Expertenbeiratsteilnahme von Celgene, Bristol-Myers Squibb und Amgen sowie für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Celgene, Bristol-Myers Squibb, Amgen, Janssen-Cilag und Takeda Honorare erhalten zu haben.

Prof. Dr. med. Stefan Knop, Schwerpunktleitung Hämatologie, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Zentrum für Innere Medizin, Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg, E-Mail: Knop_S@ukw.de

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Aktuelles zur Psychopharmakotherapie

Pitolisant – H₃-Antihistaminikum gegen Narkolepsie

— Bücherforum —

Hämatologie und Onkologie**Fallorientierte Darstellung – rationale Diagnostik und Therapie**

Von Karl-Anton Kreuzer (Hrsg.) / Jörg Beyer (Hrsg.). Thieme Verlag Stuttgart, 2016, 512 Seiten, 205 Abbildungen, auch als E-Book erhältlich. Gebunden 99,99 Euro. ISBN 978-3-13-173251-4.

Dieses im Februar 2016 erschienene Lehrbuch sollte eigentlich eine aktualisierte Auflage des früher von Wilmanns, Huhn und Wilms herausgegebenen Lehrbuchs „Internistische Onkologie“ unter Federführung von D. Huhn sein. Nach dessen unerwarteten Tod wurde zwischen den jetzigen Herausgebern und dem Thieme Verlag eine Neukonzeption des Fachbuchs vereinbart. Der Inhalt ist in zwei Teile gegliedert, wobei im ersten Teil („Hämatologie und Onkologie im klinischen Bild“) in den verschiedenen Unterkapiteln Grundlagenwissen zur Klinik und Diagnostik dargestellt wird, jeweils bereichert mit kurzen Fallbeispielen und deren Lösung. Beispielhaft aufgeführt seien Kapitel zu den Leitsymptomen Splenomegalie, B-Symptome, hämorrhagische Diathesen, Schluckstörungen, Knoten in der Brust, Stuhlunregelmäßigkeiten, etc. Die Kapitel sind mit qualitativ wertvollen Abbildungen versehen. Diese Darstellung unterstützt durch das symptomorientierte Lernen mehr unsere jüngeren Kollegen, die sich dem Fachgebiet Hämatologie und Onkologie annähern beziehungsweise sich neu einarbeiten

als die schon längerfristig im Fach tätigen Kollegen, für welche die dargestellten Fallbeispiele und die dazu gehörenden Grundlagen Teil ihrer täglichen Praxis- oder Klinikstätigkeit sind. Der „Knoten in der Brust“ oder auch das Symptom Stuhlunregelmäßigkeiten führen bei ihnen schon routinemäßig zur „Abspülung“ eines vielfach ausgeübten Diagnostikprogramms. Für sie ist dann der zweite Teil dieses Lehrbuchs („Hintergrundwissen“) der relevantere, in dem systematisch die einzelnen Krankheitsentitäten des Fachgebiets klinisch, diagnostisch und therapeutisch zusammengestellt sind. Hervorragend ist es beispielsweise den Autoren gelungen, das Kapitel Mammarkarzinom mit den zahlreichen Therapieoptionen über nur 11 Seiten darzustellen. Dasselbe gilt für das Kapitel Myelodysplastische Syndrome, in dem der Autor über acht Seiten präzise und kompakt alles Wissenswerte über das Spektrum dieser häufigen hämatologischen Erkrankung zusammenfasst. Hingegen etwas „dünn“ ist das Kapitel über Eisenmangelanämie, knapp anderthalb Seiten lang und ohne Erwähnung des inzwischen als sicher und effektiv geltenden i. v. zu verabreichenden Eisen-Carboxymaltose-Komplexes (Handelsname: Ferinject®), der vielen Anämie-Patienten, die unter dem oralen Eisen leiden, das Leben angenehmer macht. Das vorliegende Buch mit vielen Details zur Diagnostik und mit beispielhaften Abbildungen hat mehr den Charakter eines Lehr-



buchs. Für alle, die den Lehrbuchcharakter vorziehen, ist es durchaus geeignet, sich nicht nur über die ein oder andere hämatologische oder onkologische Erkrankung zu informieren, sondern sich auch gegebenenfalls auf die Facharztprüfung für Hämatologie und internistische Onkologie vorzubereiten. Andere mögen für die Vorbereitung zur Prüfung eher ein straff strukturiertes Kompaktwissen ohne symptombezogene Darstellungen und Fallbeispiele vorziehen, was in dem bereits in der 3. Auflage vorliegenden Buch „Facharztwissen Hämatologie Onkologie“ (Elsevier-Verlag) angeboten wird. Angesichts der zunehmenden Bedeutung des Fachgebiets Onkologie und Hämatologie können wir durchaus mit zwei inhaltlich ähnlichen, aber in der Aufarbeitung und Darstellung unterschiedlichen Fachbüchern leben.

Prof. Dr. med. Erhard Hiller,
München

Daratumumab bei rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom

Fragen zum Thema

1. Was ist falsch? Daratumumab ist zugelassen...

- A bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom
- B in Kombination mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator
- C wenn ein Fortschreiten der Erkrankung unter der letzten Therapie nicht verhindert werden konnte
- D als Monotherapie

2. Welche Aussage ist falsch? Daratumumab...

- A ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper
- B richtet sich gegen CD38
- C kann immunvermittelt Apoptose auslösen
- D induziert die rezeptorvermittelte Adhäsion

3. Welcher der folgenden Mechanismen wird nicht von Daratumumab induziert?

- A Komplementabhängige Zytotoxizität
- B Antikörperabhängige zelluläre Phagozytose
- C Hemmung der Hydrolaseaktivität
- D Hemmung der Cyclaseaktivität

4. Spezielle Patientengruppen. Was ist falsch?

- A Es ergaben sich klinisch relevante Unterschiede zwischen niereninsuffizienten Patienten und Patienten mit gesunder Nierenfunktion
- B Es ergaben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten
- C Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz wurde Daratumumab nicht untersucht
- D Es ergaben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten

5. Welche Aussage zur Studie MMY2002 ist nicht zutreffend?

- A An dieser Phase-III-Studie nahmen 42 Myelom-Patienten teil
- B Die Patienten erhielten bis zur Krankheitsprogression Daratumumab i.v. in einer Dosis von 16 mg/kg Körpergewicht [KG]
- C Die Patienten hatten im Mittel fünf vorhergehende Therapien erhalten und die meisten waren gegenüber der letzten Therapielinie refraktär
- D Die mediane Dauer des Ansprechens umfasste 7,4 Monate

6. GEN501-Studie. Was ist falsch?

- A In einer Zwischenanalyse zeigte sich eine Gesamtansprechrate von 36%
- B Die durchschnittliche Zeit bis zum Ansprechen betrug einen Monat
- C Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug 15,6 Monate

- D Das mittlere Gesamtüberleben war nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 15,2 Monaten noch nicht erreicht

7. Nebenwirkungen. Was ist korrekt?

- A Infusionsbedingte Reaktionen traten in Studien bei 98% der Patienten auf
- B Sehr häufig traten unter anderem Fatigue, Nausea, Anämie oder Neutropenie auf
- C Hypertonie ist keine relevante Nebenwirkung
- D Mehr als 50% der Patienten entwickelte Husten

8. Wechselwirkungen. Welche Aussage ist richtig?

- A Eine enzymatische hepatische Metabolisierung ist sehr wahrscheinlich
- B Aktives Daratumumab wird voraussichtlich nicht in relevantem Ausmaß über die Nieren ausgeschieden
- C Daratumumab ist ein starker CYP3A4-Induktor
- D Daratumumab bindet nur schwach an CD38

9. Dosierung von Daratumumab. Welche Aussage ist falsch?

- A Daratumumab wird als intravenöse Infusion appliziert
- B Die empfohlene Dosis beträgt 1,6 mg/kg KG
- C Eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Glucocorticoiden soll das Risiko unerwünschter Reaktionen reduzieren
- D Daratumumab wird ab Woche 25 bis zur Progression alle vier Wochen appliziert

10. MMY3003-(POLLUX)-Studie. Welche Aussage ist falsch?

- A In dieser Phase-III-Studie wurde Daratumumab als Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verglichen mit einer Monotherapie aus Lenalidomid und Dexamethason
- B Bei Myelom-Patienten, die mindestens eine vorhergehende Therapielinie erhalten hatten, senkte die Kombinationstherapie das Progressionsrisiko um 63%
- C Im Daratumumab-Arm betrug das mediane progressionsfreie Überleben 18,4 Monate
- D Unter der Kombination mit Daratumumab konnte die Rate des kompletten Ansprechens mehr als verdoppelt werden

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.



Lernen + Punkten mit der AMT

Daratumumab

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 2015/355; 1.1.2016–15.1.2017) 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 2016 bis

15. November 2016)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. November 2016** (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	☐	☐	☐	☐

Lesinurad

Selektiver URAT1-Inhibitor zur Behandlung der Hyperurikämie

Claudia Bruhn, Schmölln

Seit Februar 2016 steht in Europa ein neues Arzneimittel zur Behandlung der Gicht zur Verfügung. Lesinurad ist in Kombination mit einem Xanthinoxidase-Hemmer zur Therapie der symptomatischen Hyperurikämie mit oder ohne Gicht-Tophi zugelassen. Der Wirkstoff inhibiert unter anderem das Transportprotein URAT1, das in der Niere für die Reabsorption filtrierter Harnsäure die größte Bedeutung besitzt. Als Folge der Hemmung der Reabsorption der Harnsäure erhöht sich deren Ausscheidung mit dem Urin, die Konzentration im Blut sinkt. In zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien, in denen Lesinurad in Kombination mit Allopurinol angewendet worden war, erreichten nach sechs Monaten fast doppelt so viele Patienten das Serumziel von $<6,0$ mg/dl wie unter der Allopurinol-Monotherapie. Die häufigsten bisher beobachteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, grippeähnliche Symptome, erhöhte Serumcreatinin-Werte und gastroösophagealer Reflux.

Arzneimitteltherapie 2016;34:357–61.

Indikationsgebiet

Die Symptomatik der Gicht tritt auf, wenn Harnsäure oberhalb einer Konzentration von etwa 6,5 mg/dl als Natriumurat ausfällt und in Geweben mit geringem Stoffwechsel (bevorzugt in den Großzehengrundgelenken sowie Knie-, Finger- und Sprunggelenken) Entzündungsprozesse auslöst. Dies kann äußerst schmerzhaft sein [6]. Die Fachgesellschaften American College of Rheumatology (ACR) und European League Against Rheumatism (EULAR) empfehlen, bei symptomatischer Hyperurikämie einen Harnsäure-Zielwert von $<6,0$ mg/dl ($360 \mu\text{mol/l}$) anzustreben. Für eine bessere Symptomkontrolle bei größerer Krankheitslast, vor allem bei tophöser Gicht mit sichtbaren, knötchenförmigen Harnsäureablagerungen unter der Haut, liegt der Zielwert $<5,0$ mg/dl ($300 \mu\text{mol/l}$) [1].

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Die derzeit verfügbaren Urikostatika Allopurinol und Febuxostat hemmen die Xanthinoxidase, die die Umwandlung von Hypoxanthin in Xanthin und anschließend in Harnsäure katalysiert. Dadurch kommt es zur Abnahme der Serumharnsäurespiegel. Urikosurika erhöhen die Ausscheidung von Harnsäure im Urin durch Hemmung der tubulären Rückresorption. Dazu zählen Probenecid, Benz-

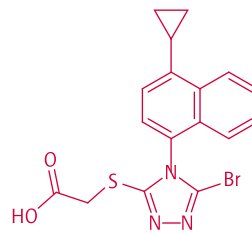


Abb. 1. Strukturformel von Lesinurad

bromaron und das jetzt verfügbare Lesinurad (Zurampic®, Abb. 1).

Bei akuten primären und sekundären (z. B. infolge einer Tumolyse) Hyperurikämien kann außerdem Rasburicase zum Einsatz kommen. Diese i. v. zu verabreichende rekombinante Uratoxidase wandelt Harnsäure in das besser lösliche Allantoin

um. Zur Symptomlinderung im akuten Gichtanfall werden Cyclooxygenase-Inhibitoren (z. B. Naproxen), Glucocorticoide (z. B. Prednisolon) beziehungsweise Colchicin verabreicht [1].

Lesinurad reduziert die Serumharnsäurekonzentration durch Hemmung der Transportproteine URAT1 (uric acid transporter 1) und OAT4 (organic anion transporter 4). URAT1 besitzt die größte Bedeutung für die Reabsorption von filtrierter Harnsäure aus dem Primärharn. OAT4 spielt bei der Diuretika-induzierten Hyperurikämie eine Rolle. Mit anderen Transportproteinen in der Niere wie SLC2A9 (Glut9), OAT1 oder OAT3 interagiert Lesinurad nicht.

Dr. rer. nat. Claudia Bruhn, Schmölln 60, 17291 Randowtal, E-Mail: clbruhn@web.de

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Lesinurad [11]

Parameter	
Mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit (AUC) nach 200-mg-Einzeldosis	30 $\mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$
Mittlere maximale Gesamt-Plasmakonzentration (C_{max}) nach 200-mg-Einzeldosis	6 $\mu\text{g}/\text{ml}$
t_{max}	1 bis 4 h
Plasmaeiweißbindung	>98 %
Verteilungsvolumen im Steady-State nach i. v. Gabe	ca. 20 l
Ausscheidung über Fäzes	ca. 32 % einer Dosis
Ausscheidung über Urin	ca. 63 % einer Dosis, 60 % innerhalb 24 h, ca. 30 % einer Dosis unverändert im Urin
Eliminationshalbwertszeit	ca. 5 h
Gesamt-Clearance	ca. 6 l/h

Pharmakokinetik

Lesinurad wird oral als 200-mg-Filmtablette verabreicht. Die pharmakokinetischen Parameter sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Lesinurad wird rasch absorbiert. Nach oraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit bei nahezu 100 %. C_{max} und AUC erhöhen sich bei Einzelgaben im Dosisbereich zwischen 5 mg und 1200 mg proportional zur Dosis. Nach multipler Applikation ergaben sich keine Veränderungen in der Pharmakokinetik von Lesinurad. Bei Einnahme mit einer hochkalorischen, fettreichen Mahlzeit (800 bis 1000 kcal, Fettanteil 50 %) verringerte sich die C_{max} um bis zu 18 %, die AUC veränderte sich im Vergleich zur Nüchtern-Einnahme jedoch nicht. In klinischen Studien wurde Lesinurad zusammen mit Nahrung verabreicht.

Lesinurad wird hauptsächlich über CYP2C9 biotransformiert. Die Metaboliten sind kaum oder nicht im Plasma nachweisbar. Es ist nicht bekannt, ob sie zur pharmakologischen Wirkung von Lesinurad beitragen. Eine pharmakogenomische Analyse ergab, dass der genetische Polymorphismus von CYP2C9 die Verstoffwechselung von Lesinurad beeinflusst. Nach Einzel- beziehungsweise Mehrfachgaben von 200 mg, 400 mg bzw. 600 mg waren bei der 400-mg-Dosis die Plasmakonzentrationen von Lesinurad bei langsamen CYP2C9-Metabolisierern (Genotypen CYP2C9 *2/*2 und *3/*3) 1,8-fach höher als bei schnellen Metabolisierern (Genotypen CYP2C9 *1/*1).

Pharmakokinetik bei Nieren- und Leberinsuffizienz

In zwei pharmakokinetischen Studien mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion war die C_{max} von Lesinurad in beiden Gruppen ähnlich. Im Vergleich mit gesunden Probanden war in einer dieser Studien die AUC von Lesinurad bei milder (Creatinin-Clearance, CrCl 60 bis ≤ 90 ml/min) bzw. moderater (CrCl 30 bis < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung um 30 % und 73 % erhöht. In der anderen Studie war die AUC bei milder Nierenfunktionsstörung um 50 %, bei der schweren Form (CrCl < 30 ml/min) um 113 % höher als bei nierengesunden Probanden.

Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion lag die AUC bei milder (Child-Pugh A) bzw. moderater (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung um 7 % bzw. 33 % höher. Zur Pharmakokinetik von Lesinurad bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) gibt es keine klinischen Erfahrungen.

Alter, Geschlecht oder ethnische Zugehörigkeit waren in Studien ohne klinische Bedeutung für die Pharmakokinetik von Lesinurad.

Die Zugabe von Febuxostat in Dosen von 40 mg/Tag oder 80 mg/Tag veränderte die Pharmakokinetik von Lesinurad (400 mg/Tag bzw. 600 mg/Tag) nicht [8].

Klinische Ergebnisse

Daten zur Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Lesinurad, allein oder in Kombination mit Allopurinol oder Febuxostat, wurde in einem umfangreichen Studienprogramm geprüft.

In einer Phase-Ib-Studie wurde bei allen Patienten (initialer Harnsäurespiegel > 8 mg/dl) unter Febuxostat 40 oder 80 mg/Tag plus Lesinurad 400 mg/Tag (Tag 8 bis 15) sowie 600 mg/Tag (Tag 15 bis 21) ein Serumharnsäurespiegel unter 6 mg/dl erzielt [8].

In einer Phase-II-Studie [9] wurde Lesinurad in Dosen von 200 mg, 400 mg bzw. 600 mg bei Patienten eingesetzt, die unzureichend auf Allopurinol angesprochen hatten. In Kombination mit Allopurinol wurden Verminderungen der Serumharnsäurekonzentration von 16 %, 22 % bzw. 30 % erreicht; bei der alleinigen Allopurinol-Gabe stieg der Wert um 3 % ($p < 0,0001$). Bei Patienten mit milder bis moderater Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 bis ≤ 60 ml/min) wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

In der doppelblinden Phase-III-Studie *LIGHT* (Lesinurad monotherapy in gout subjects intolerant to xanthine oxidase inhibitors [11]) wurde in zwei Gruppen mit je 107 Patienten die Lesinurad-Behandlung (400 mg) mit Placebo verglichen. *Primärer Endpunkt* war die Zahl der Probanden mit einem Harnsäurespiegel $< 6,0$ mg/dl innerhalb von sechs Monaten. Dieser wurde unter Lesinurad bei 32 (30 %), unter Placebo bei nur zwei Patienten (2 %) erreicht ($p < 0,0001$).

In den Studien CLEAR1, CLEAR2 und CRYSTAL wurden insgesamt 1537 Gicht-Patienten über zwölf Monate behandelt [4]. Die Patienten erhielten während der ersten fünf Monate begleitend eine Gichtanfall-Prophylaxe mit Colchicin und NSAR. In CLEAR1 und CLEAR2 (Combining lesinurad with allopurinol in inadequate responders) erhielten symptomatische Gicht-Patienten, die die Harnsäurezielwerte unter adäquaten Allopurinol-Dosen nicht erreicht hatten, über zwölf Monate 200 mg bzw. 400 mg Lesinurad in Kombination mit Allopurinol. Unter der Kombinationstherapie erreichten in beiden Studien bei der Auswertung im Monat 6 signifikant mehr Patienten die Zielwerte (Harnsäurespiegel $< 6,0$ mg/dl): in CLEAR1 28 % unter Allopurinol plus Placebo, 54 % unter Allopurinol plus Lesinurad 200 mg und 59 % unter Allopurinol plus Lesinurad 400 mg. In CLEAR2 waren es jeweils 23 %, 55 % und 67 % der Patienten, die den Zielwert erreichten [2].

Die Autoren der CRYSTAL-Studie hatten bei Gicht-Patienten mit Tophi die Effektivität und Sicherheit einer 200-

Tab. 2. Inzidenz von Nebenwirkungen in Placebo-kontrollierten Studien mit Lesinurad [10]

	Placebo + XO1 (n = 516) [%]	Lesinurad 200 mg + XO1 (n = 511) [%]
Erhöhung des Serumcreatinin-Spiegels auf das 1,5- bis 2-Fache des Ausgangswertes	2,3	3,9
Erhöhung des Serumcreatinin-Spiegels auf das 2-Fache des Ausgangswertes	0	1,8
Nierenversagen	2,1	1,2
Nephrolithiasis	1,7	0,6
Kopfschmerzen	4,1	5,3
Grippeähnliche Symptome	2,7	5,1
Gastroösophagealer Reflux	0,8	2,7

XO1: Xanthinoxidase-Inhibitor

mg- bzw. 400-mg-Einzeldosis Lesinurad in Kombination mit 80 mg Febuxostat gegen eine Febuxostat-Monotherapie in dieser Dosis untersucht. Vor der Randomisierung hatten alle Patienten einmal täglich 80 mg Febuxostat erhalten. Während der Studie war mit Lesinurad 200 mg plus Febuxostat die Harnsäurekonzentration häufiger unter dem Zielwert für die tophöse Gicht ($<5,0$ mg/dl). Der Unterschied war in allen Monaten signifikant, außer beim *primären Endpunkt* in Monat 6 (47 % vs. 57 %) [4]. Unter einer Lesinurad-Dosis von 400 mg erreichte ein signifikant höherer Anteil der Patienten den Zielwert von $<5,0$ mg/dl im Vergleich zur Febuxostat-Monotherapie (76,1 % vs. 46,8 %, $p < 0,0001$) [2].

Daten zur Verträglichkeit

In den zwölfmonatigen kontrollierten Studien wurden als häufigste Nebenwirkungen Kopfschmerzen, grippeähnliche Symptome, eine Erhöhung des Serumcreatinin-Spiegels und gastroösophagealer Reflux beobachtet.

Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit der wichtigsten Nebenwirkungen.

Folgende Nebenwirkungen sind unter der Therapie mit Lesinurad besonders zu beachten:

- Unerwünschte renale Nebenwirkungen: eine Erhöhung solcher unerwünschten Wirkungen trat in Studien vor allem unter einer Lesinurad-Monotherapie sowie bei höheren Dosierungen (400 mg/Tag) auf. Für diese beiden Optionen ist der Wirkstoff derzeit nicht zugelassen.
- Die Nierenfunktion sollte zu Beginn der Therapie und im Verlauf überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit einer CrCl unter 60 ml/min oder bei Erhöhungen der Serumcreatinin-Konzentrationen auf das 1,5- bis 2-Fache der Ausgangswerte. Auf Anzeichen einer akuten Harnsäure-Nephropathie wie Flankenschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen sollte geachtet werden. Die Behandlung mit Lesinurad ist zu beenden, wenn Serumcreatinin-Konzentrationen über dem Doppelten des Ausgangswertes auftreten. Die Behandlung sollte erst wieder aufgenommen werden, wenn sich für diese Veränderungen eine Erklärung gefunden hat.
- Zwar wurden unter der Anwendung von Lesinurad kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie kardiovaskuläre Todesfälle, nichttödliche Herzinfarkte und nichttödliche Schlaganfälle beobachtet, eine kausale Beziehung ist jedoch unklar. In den randomisierten Studien lagen die Inzidenzen der sogenannten MACE (Major adverse cardiovascular events) pro 100 Patientenjahre unter Place-

bo bei 0,71, unter Lesinurad 200 mg bei 0,96 und unter 400 mg bei 1,94, jeweils bei kombinierter Anwendung mit einem Xanthinoxidase-Hemmer.

Daten zu Wechselwirkungen

CYP2C9

Lesinurad wird hauptsächlich von CYP2C9 verstoffwechselt. Daher sollte der Wirkstoff bei Patienten, die zu den langsamen Metabolisierern bezüglich CYP2C9 zählen, mit Vorsicht angewendet werden. Vorsicht ist auch geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Lesinurad mit:

- moderaten CYP2C9-Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin), da dies zum beschleunigten Abbau von Lesinurad und damit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung führen kann
- moderaten Inhibitoren von CYP2C9 (z.B. Fluconazol, Amiodaron), da dies eine langsamere Verstoffwechslung von Lesinurad zur Folge haben kann.

CYP3A

Lesinurad ist ein schwacher CYP3A-Induktor. In Interaktionsstudien mit Lesinurad und CYP3A-Substraten reduzierte der Wirkstoff die Plasmakonzentrationen von Sildenafil und Amlodipin. Außerdem kann die Verstoffwechslung von HMG-CoA-Reductasehemmern, die Substrate von CYP3A sind (z.B. Atorvastatin), durch gleichzeitige Gabe von Lesinurad beeinträchtigt werden, obwohl es dazu keine klinischen Daten aus Interaktionsstudien gibt. Wegen der Möglichkeit, dass Lesinurad die Effektivität gleichzeitig verabreichter CYP3A-Substrate beeinträchtigt, sollten entsprechende Parameter (z.B. Blutdruck, Lipidspiegel) überwacht werden.

Epoxid-Hydrolase-Inhibitoren

Lesinurad sollte vorsichtshalber nicht gemeinsam mit Epoxidhydrolase-Inhibitoren (z.B. Valproinsäure) verabreicht werden, da In-vitro-Studien eine Wechselwirkung zwischen diesen Substanzen und dem Metabolismus von Lesinurad gezeigt haben.

Hormonelle Kontrazeptiva

Hormonelle Kontrazeptiva in oralen, intravenösen, transdermalen oder implantierbaren Darreichungsformen können bei gleichzeitiger Einnahme von Lesinurad nicht zuverlässig wirken. Daher sollten zusätzliche Verhütungsmaßnahmen (z.B. Barrieremethoden) angewendet werden.

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure in täglichen Dosen über 325 mg kann die Effektivität von Lesinurad beeinträchtigen. Unterhalb dieser Tagesdosis sind keine Interaktionen zu erwarten.

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Lesinurad kann in Europa und in den USA zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer Hyperurikämie mit oder ohne Gicht-Tophi eingesetzt werden, die unter adäquaten Dosen von Xanthinoxidase-Hemmern wie Allopurinol oder Febuxostat die Harnsäure-Zielwerte nicht erreichen. Die Anwendung von Lesinurad erfolgt in Kombination mit einer dieser beiden Substanzen. Damit wird ein dualer Ansatz verfolgt: Einerseits verringert sich die Produktion von Harnsäure durch die Xanthinoxidase-Hemmung, andererseits erhöht sich infolge der Hemmung der Harnsäure-Rückresorption deren Ausscheidung über die Nieren [7].

Die Kombination von urikostatischem und urikosurischem Wirkprinzip ist nicht neu, doch ist sie nicht immer sinnvoll. So erscheint beispielsweise eine Kombination aus Benzbromaron und Allopurinol kontraproduktiv, da Benzbromaron die Ausscheidung des wirksamen Allopurinol-Metaboliten Oxipurinol erhöht und dadurch die Effektivität von Allopurinol verringert [5].

- Zur Behandlung einer asymptomatischen Hyperurikämie wird Lesinurad nicht empfohlen. Als Monotherapie sollte die Substanz nicht eingesetzt werden, da dies das Risiko für unerwünschte renale Nebenwirkungen erhöht.
- Lesinurad sollte in der Kombinationstherapie einmal täglich in einer Dosis von 200 mg eingenommen werden. Die Tagesmaximaldosis beträgt ebenfalls 200 mg.
- Die Einnahme der täglichen Dosis sollte morgens zusammen mit Nahrung und Wasser sowie dem verordneten Xanthinoxidase-Hemmer erfolgen.
- Wurde eine Dosis versehentlich ausgelassen, ist mit der nächsten Einnahme bis zum folgenden Tag zu warten. Eine Verdoppelung der Dosis darf nicht erfolgen.
- Für Patienten, die den Kombinationspartner Allopurinol in einer Dosierung unter 300 mg (bzw. bei reduzierter CrCl 200 mg) pro Tag einnehmen, ist Lesinurad nicht geeignet.
- Vor Beginn einer Behandlung mit Lesinurad sollte die Nierenfunktion überprüft werden. Bei einer Creatinin-Clearance von 30 bis unter 45 ml/min sollte Lesinurad nur mit Vorsicht angewendet werden. Unter einer ClCr von 30 ml/min ist es kontraindiziert.
- Bei Patienten mit einer leicht bis mäßig eingeschränkten Nierenfunktion (CrCl 30–89 ml/min) ist *keine* Dosisanpassung erforderlich.
- Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Lesinurad wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.
- Die Patienten sollten angehalten werden, ausreichend, das heißt mindestens zwei Liter pro Tag, zu trinken.

In den ersten Wochen bis Monaten nach Beginn einer harnsäuresenkenden Therapie (insbesondere um die 8. bis 12. Woche) können infolge einer Freisetzung von Harnsäure aus Körperdepots vermehrt Gichtanfälle auftreten. In solchen Fällen wird eine Anfallsprophylaxe entsprechend den Leitlinien empfohlen. Diese kann beispielsweise aus der Gabe von niedrig dosiertem Colchicin (0,5 mg 1-mal/Tag) oder Naproxen (500 mg 1-mal/Tag) über z.B. sechs Monate erfolgen [9]. Ein Absetzen von Lesinurad ist nicht erforderlich.

Zusammenfassung

Der URAT1-Inhibitor Lesinurad bietet für Patienten, die mit einem Xanthinoxidase-Hemmer die gewünschten Harnsäure-Serumkonzentrationen nicht erreichen, eine neue Behandlungsoption. Er ist bei erwachsenen Gicht-Patienten als Zusatzbehandlung zu einer Allopurinol- bzw. Febuxostat-Therapie indiziert. Durch diese Therapie konnten in klinischen Studien deutlich mehr Patienten als unter einer Monotherapie mit einem Xanthinoxidase-Hemmer die Serumharnsäure-Zielwerte erreichen. Zu den Kontraindikationen für den Einsatz des neuen Wirkstoffs zählen schwere Nierenfunktionsstörungen. Die Verträglichkeit von Lesinurad war in den klinischen Studien gut. Die kardiovaskuläre Sicherheit und ein möglicher negativer Einfluss von Lesinurad auf die Nierenfunktion konnten bisher noch nicht hinreichend geklärt werden. Daher haben die Zulassungsbehörden weitere Studien zur Untersuchung der renalen und kardiovaskulären Sicherheit von Lesinurad angeordnet.

Apothekerin Dr. rer. nat. Claudia Bruhn

ist seit 2001 als freie Medizinjournalistin für Fach- und Publikumsverlage tätig. Das Studium der Pharmazie in Greifswald schloss sie 1991 mit dem Diplom ab. Danach arbeitete sie einige Jahre in öffentlichen Apotheken. 2001 promovierte sie an der Humboldt-Universität Berlin zu einem Thema im Bereich genetischer Polymorphismus. Sie verfasst regelmäßig Beiträge für die Deutsche Apotheker Zeitung, die Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten und die Arzneimitteltherapie.

**Interessenkonflikterklärung**

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Lesinurad: selective inhibitor of URAT1 for the treatment of hyperuricaemia

Lesinurad is a new option to treat hyperuricemia, the underlying cause for gout. It inhibits the urate transporter (URAT1), which is responsible for the majority of the renal reabsorption of uric acid. By inhibiting URAT1, Lesinurad increases uric acid excretion and thereby lowers serum uric acid concentrations (sUA). Lesinurad is indicated for use in combination with the current standard of care, the xanthine oxidase inhibitors allopurinol or febuxostat. This provides a dual mechanism of action to increase excretion and decrease production of uric acid. The approval of lesinurad (Zurampic®) is based on data from three pivotal phase III studies, in which 1537 gout patients were treated with a combined urate lowering therapy. In two of these studies, in which lesinurad was used in combination with allopurinol, twice as many patients achieved the serum uric acid (sUA) goal of <6.0 mg/dL by month 6, compared to those treated with allopurinol alone.

Key words: Allopurinol, combination therapy, febuxostat, gout, hyperuricemia, lesinurad, serum uric acid concentrations

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. S1-Leitlinie „Häufige Gichtanfälle und Chronische Gicht in der hausärztlichen Versorgung“, Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, AWMF-Registernr. 053/032a, Stand 09/2013.
2. AstraZeneca. Pressemitteilung 13.06.15 „AstraZeneca announces phase III results for lesinurad in combination with febuxostat in tophaceous gout patients at European League Against Rheumatism annual congress (EULAR 2015)“. <https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2015/eular-2015-20150613.html> (Letzter Zugriff am 15.08.16).
3. AstraZeneca. Pressemitteilung 16.11.14 „AstraZeneca presents data from phase III studies of lesinurad in combination with allopurinol in gout patients at American College of Rheumatology 2014 annual meeting“. <https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2014/data-presented-from-phase-iii-studies-of-lesinurad-20141116.html> (Letzter Zugriff am 15.08.16).
4. AstraZeneca. Pressemitteilung 22.12.15 „Zurampic® (lesinurad) approved by US FDA for patients with gout“. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2015/ZURAMPIC-lesinurad-approved-by-US-FDA-for-patients-with-gout-22122015.html> (Letzter Zugriff am 15.08.16).
5. Behandlung der Gicht (II). *arznei-telegramm* 2002;33:100.
6. Bruhn, C. Gichtanfälle verhindern. *Dtsch Apoth Ztg* 2016;156(7):44–8.
7. European Medicines Agency. European public assessment report Zurampic®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003932/WC500203066.pdf (Zugriff am 15.08.16).
8. Fleischmann R, et al. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia. *Rheumatology* 2014; 53:2167–74.
9. Perez-Ruiz F, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2016, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207919.
10. U.S. Food and Drug Administration. FDA label information Lesinurad (Zurampic®). Stand 12/2015.
11. U.S. National Institutes of Health. Lesinurad monotherapy in gout subjects intolerant to xanthine oxidase inhibitors (LIGHT). NCT01508702. www.ClinicalTrials.gov (Letzter Zugriff am 10.05.16).

Bücherforum

Infective Endocarditis

Epidemiology, Diagnosis, Imaging, Therapy, and Prevention

Von Gilbert Habib (Hrsg.) Springer International Publishing, Cham 2016. XIV, 330 Seiten, 76 Abbildungen. Gebunden 144,40 Euro. ISBN 978-3-319-32430-2.

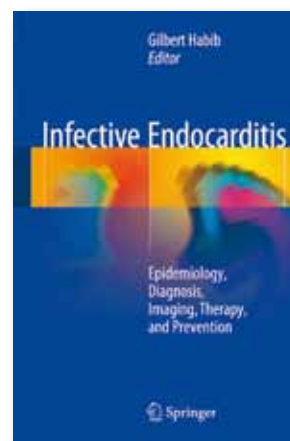
Auch als E-Book erhältlich: 107,09 Euro. ISBN 978-3-319-32432-6.

Hand aufs Herz: Wie sehr kennen Sie sich mit der infektiösen Endokarditis aus? Welche sind die häufigsten Erreger? Wie ist der aktuelle Stand hinsichtlich der diagnostischen Möglichkeiten? Welche therapeutischen Wege stehen im klinischen Alltag zur Verfügung?

Professor Gilbert Habib, Klinikdirektor der kardiologischen Abteilung des Hôpital de la Timone in Marseille, hat 2015 als Erstautor an den aktuellen europäischen Richtlinien zum Management der Endokarditis mitgearbeitet. Nunmehr präsentiert er mit der aktuellen Erstauflage seines Buches ein englischsprachiges Standardwerk zum Thema infektiöse Endokarditis.

Das Buch besticht bereits beim ersten Lesen durch seine hohe Qualität. Hierfür sorgen nicht zuletzt internationale Spezialisten (50!), die ihre Expertise aus verschiedenen medizinischen Fachbereichen einbringen. Insgesamt reflektiert die Betrachtung der Endokarditis aus unterschiedlichen medizinischen Blickwinkeln den grundlegenden Wunsch einer multidisziplinären Herangehensweise an die ernste Erkrankung. Erwähnenswert ist ein ausführliches Kapitel über Möglichkeiten der Prophylaxe und Prävention, denen vor allem in den aktuellen ESC-Richtlinien eine besondere Bedeutung zugeschrieben wird.

Habib spricht mit seinem Buch grundsätzlich eine interdisziplinäre Fachgruppe an. Dabei ist völlig unerheblich, ob es sich um einen Studenten oder Chefarzt handelt. Die Aufteilung in 24 verschiedene Kapitel ermöglicht es, je nach Fragestellung, einzelne Themen herauszusuchen. Ein komplettes Lesen des Buches ist jedoch absolut empfehlenswert. Dabei sollte die englische Sprache keineswegs vor einem Kauf zurückschrecken. Im



Gegenteil: Viele Untersuchungsbilder, Tabellen und Abbildungen sind derart informativ, dass, im Zusammenspiel mit dem Geschriebenen, keine weiteren Fragen offen bleiben dürften. Dem abschließenden Blick auf „Erfolge und Zukunft“ des Herausgebers sei der Wunsch hinzugefügt, dass der Erstauflage auch in Zukunft aktualisierte Versionen folgen.

Dr. Marcus Bauer,
Datteln

Lesinurad

Aus Expertensicht

Rieke Alten, Berlin

Arzneimitteltherapie 2016;34:362.



Dr. med. Rieke Alten
[Foto privat]

Die Ätiologie und Pathogenese der Gicht, einer der häufigsten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, konnte in den letzten Jahren zunehmend aufgeklärt werden. Aus diesem Grund stehen uns heute auch in der Therapie vielfältige neue Optionen zur Verfügung, um die Gicht mit ihren Folgen noch effektiver auf Dauer behandeln zu können. Eines der neuen Pharmaka zur Behandlung der Gicht ist Lesinurad.

Mit dem selektiven URAT-1-Transporter-Inhibitor Lesinurad (Zurampic®) wird das therapeutische Armamentarium zur Behandlung der symptomatischen Hyperurikämie mit/ohne Tophi seit der Zulassung in der Kombination mit Allopurinol in Europa im Februar 2016 bereichert. Die Zulassung durch die FDA (Oktober 2015) und durch die Europäische Kommission basiert vor allem auf den Daten von zwei großen Phase-III-Studien.

In der ersten Studie (LIGHT) wurden Patienten untersucht, die gegenüber Xanthinoxidase-Hemmern intolerant waren. Signifikant mehr Patienten erreichten den primären Endpunkt (Serumharnsäure <6 mg/dl) unter Lesinurad-Monotherapie im Vergleich zu Placebo. Allerdings ergab sich unter den mit Lesinurad behandelten Patienten eine deutlich höhere Rate unerwünschter Ereignisse, insbesondere in Bezug auf die Nierenfunktion. Obwohl in dieser Patientengruppe Lesinurad 400 mg in Monotherapie gegenüber Xanthinoxidase-Hemmern allein einen deutlichen Effekt in Bezug auf die Absenkung der Serumharnsäure zeigte, übersteigt das Risiko renaler Nebenwirkungen, insbesondere Serumcreatininerhöhung, den Nutzen der Serumharnsäuresenkung in der Monotherapie mit 400 mg.

In zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien (CLEAR-I und CLEAR-II) wurde Lesinurad in Kombination mit Allopurinol untersucht. In der dreiarmligen Studie wurden Patienten, die sich auf einer stabilen Allopurinol-Dosis befanden, mit Placebo, Lesinurad 200 bzw. 400 mg untersucht.

Unter der Behandlung mit Lesinurad erreichten doppelt so viele Patienten den Zielwert der Serumharnsäure (<6 mg/dl) als unter Allopurinol allein. Lesinurad war gut verträglich. In der 200-mg-Dosierung war die Rate unerwünschter Ereignisse nicht höher als in der Placebo-Gruppe mit der Ausnahme einer höheren Inzidenz von reversiblen Creatininerhöhungen, die sich in den meisten Fällen normalisierten, ohne dass die Studienmedikation unterbrochen wurde. Es konnte kein Unterschied beobachtet werden in Bezug auf die Tophusresolution (kleine

Zahl bei Screening, 14 bzw. 23 %) sowie auf die Raten der Gichtattacken.

Das Präparat ist zugelassen mit der Auflage des zusätzlichen Monitorings, um das Nutzen-Risiko-Profil über die vorliegenden Daten aus klinischen Studien hinaus unter Bedingungen des Einsatzes in klinischer Praxis zu ergänzen. Die Zulassungsbehörde sieht folgende Auflagen vor: regelmäßige Updates der Sicherheitsberichte, einen Risikomanagementplan (RMP) und die nichtinterventionelle Sicherheitsstudie nach der Zulassung („Post-Authorization Safety Study“ [PASS]) zum kardiovaskulären Risiko insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung. Des Weiteren ist eine andere europäische Sicherheitsstudie zur Überprüfung der Sicherheit von Lesinurad bei Patienten mit einer GFR zwischen 30 und 45 ml/min geplant.

Fazit

Unter strenger Beachtung der Kontraindikationen und potenziellen Nebenwirkungen kann Lesinurad das Management der therapierefraktären Gicht erheblich verbessern.

Interessenkonflikterklärung

Rieke Alten hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat von AstraZeneca erhalten. Sie bzw. eine von ihr vertretene Einrichtung hat Förderungen im Rahmen des CLEAR-II-Studienprogramms erhalten.

Literatur

- Kiltz U, Alten R. Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich); Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) Z Rheumatol 2016.
- Tausche A-K, Alten R, Dalbeth N, Kopicko J, et al. Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to xanthine oxidase inhibitors (Light): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month phase III clinical trial. Ann Rheum Dis 2015;74(Suppl 2):769. SAT0307.
- Khanna PP, Baumgartner S, Robinson J, Tafesse E, Morlock R. Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with xanthine oxidase inhibitors: SUA and flares composite endpoint from phase III studies in gout patients (Clear 1, Clear 2 and Crystal). Ann Rheum Dis 2016;75(Suppl 2):382-3. THU0527.
- Richette P, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2016 Jul 25.
- Food and Drug Administration. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207988lbl.pdf (Letzter Zugriff am 08.08.2016).
- European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/> (Letzter Zugriff am 08.08.2016).

Dr. med. Rieke Alten, Cheffärztin Abteilung Innere Medizin II, Schlosspark-Klinik, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité Berlin, Schlosspark-Klinik Berlin, Heubnerweg 2, 14059 Berlin, E-Mail: rieke.alten@schlosspark-klinik.de

Medikationsmanagement: Metamizol und niedrig dosierte ASS – eine klinisch relevante Wechselwirkung?

Lisa Goltz, Jane Schröder und Holger Knoth, Dresden

Acetylsalicylsäure (ASS) wird in niedriger Dosierung eingesetzt, um die Aggregation der Blutplättchen zu hemmen und dadurch kardiovaskuläre Ereignisse bei Risikopatienten zu vermeiden. Die Thrombozytenaggregationshemmung wird durch eine irreversible Acetylierung der Cyclooxygenase (COX) 1 in den Thrombozyten erreicht, die in der Folge kein Thromboxan A2 mehr synthetisieren können.

Seit Längerem ist bekannt, dass Ibuprofen die irreversible Bindung der ASS an die Cyclooxygenase 1 kompetitiv hemmen kann. Ein ähnliches Wechselwirkungspotenzial wurde neuerdings auch für Metamizol postuliert.

Ist die Wechselwirkung zwischen Metamizol und ASS klinisch relevant, und wie sollte mit kardiovaskulären Risikopatienten umgegangen werden, die ASS einnehmen und gleichzeitig ein Schmerzmittel benötigen?

Arzneimitteltherapie 2016;34:363–4.

Nachweis der Wechselwirkung mittels Labortests

Die Wechselwirkung zwischen Metamizol und ASS wurde zunächst in vitro nachgewiesen. Dazu wurde Blut gesunder Probanden entweder mit ASS alleine oder mit ASS und Metamizol inkubiert. Anschließend wurde die Plättchenaggregation durch Arachidonsäure stimuliert. Das Ausmaß der resultierenden Plättchenaggregation wurde mithilfe einer optischen Methode gemessen. Als weiteres Maß für die Thrombozytenaggregation diente die Thromboxan-A2-Produktion der Thrombozyten, die eine notwendige Voraussetzung für die Plättchenaggregation ist [5, 10]. Sowohl Plättchenaggregation als auch Thromboxan-A2-Produktion wurden bei Inkubation mit ASS allein fast vollständig gehemmt. Unter Zugabe von Metamizol stiegen Thrombozytenaggregation und Thromboxan-A2-Synthese wieder an. Zwar wurde die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten nicht vollständig wiederhergestellt, sie betrug jedoch etwa 40% des Normalwerts ohne Thrombozytenaggregationshemmer [10].

Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Interaktion auch in vivo auftritt. Hierfür wurden 66 Patienten mit koronarer Herzerkrankung untersucht, die entweder kein ASS (n=10), ASS allein (n=20) oder ASS und zusätzlich Metamizol einnahmen (n=36). Den Patienten wurde Blut abgenommen, welches dann wie in der In-vitro-Studie untersucht wurde. Während ASS allein die Plättchenaggregation und Thromboxan-A2-Synthese fast vollständig inhibierte, verhielten sich diese beiden Parameter bei der Kombination Metamizol-ASS genauso wie bei den Patienten, die kein ASS erhielten. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass die Einnahme von Metamizol die ASS-Wirkung fast vollständig aufhebt [8]. Metamizol behindert damit die ASS-bedingte Thrombozytenaggregationshemmung im Labortest ähnlich stark wie Ibuprofen.

Einschätzung der klinischen Relevanz

Für die Einschätzung einer Wechselwirkung ist jedoch vor allem wichtig, ob sie klinisch relevant ist. Es stellt sich also die Frage, ob die experimentell nachgewiesene erhöhte Plättchen-

reaktivität tatsächlich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht. Labortests bewerten die Plättchenaggregation nach künstlicher Stimulation durch Arachidonsäure ex vivo. Die Verhältnisse in vivo sind jedoch deutlich komplexer. Bislang ist unklar, ob mit einem Labortest diejenigen Patienten identifiziert werden können, die tatsächlich ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse haben [13].

Verschiedene Kohortenstudien legen nahe, dass ein Zusammenhang zwischen experimentell nachgewiesener erhöhter Plättchenaggregationsfähigkeit und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bestehen könnte. In zwei Metaanalysen solcher Studien wurde ein etwa 3,5-fach erhöhtes Risiko berechnet [6, 11]. Allerdings wurden in den eingeschlossenen Einzelstudien unterschiedliche Labortests angewendet, deren Ergebnisse schlecht vergleichbar sind. Darüber hinaus kann mit Kohortenstudien per se kein kausaler Zusammenhang bewiesen wer-

Dr. rer. medic. Lisa Goltz, Dr. rer. medic. Jane Schröder, Dr. rer. nat. Holger Knoth, Klinik-Apotheke, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Hanni-Lisa.Goltz@uniklinikum-dresden.de

den. Diese Ergebnisse können daher nur als Hinweis dienen.

Es existieren bislang weder randomisierte kontrollierte klinische Studien noch Fallberichte, die unerwünschte Ereignisse unter der Kombination ASS-Metamizol beschreiben.

Die Wechselwirkung Ibuprofen/ASS macht sich in den Laborwerten genauso bemerkbar wie die Interaktion ASS/Metamizol. Studien, in denen die klinischen Auswirkungen (z.B. Sterblichkeit, Inzidenz von Myokardinfarkten) der ASS-Ibuprofen-Interaktion untersucht wurden, erbrachten widersprüchliche Ergebnisse [12].

Aus der derzeitigen Datenlage lässt sich also nicht sicher ableiten, dass aus einer gleichzeitigen Einnahme von niedrig dosierter ASS und Metamizol tatsächlich gesundheitliche Nachteile für den Patienten entstehen.

Maßnahmen zur Vermeidung der Wechselwirkung

Maßnahmen, um das Auftreten der Wechselwirkung zu vermeiden, sind begrenzt. Der Wechsel auf einen Wirkstoff aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) zur Schmerzlinderung hat keinen Vorteil. Diese Wirkstoffe interagieren entweder ebenfalls mit ASS – zum Beispiel Ibuprofen, Naproxen [10] – oder erhöhen auf anderem Wege das kardiovaskuläre Risiko. Selektive COX-2-Hemmer und Diclofenac sollten daher bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Bei vielen manifesten kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen sind diese Substanzen kontraindiziert [1–4].

Ein anderer Ansatz wäre der Wechsel des Thrombozytenaggregationshemmers zum Beispiel zu Clopidogrel.

In einer klinischen Studie mit Patienten, die unter ASS-Therapie eine hohe

Plättchenreaktivität aufwiesen, brach- te ein Wechsel auf Clopidogrel jedoch keine Vorteile bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse [7].

Da das Ausmaß der Interaktion von der Plasmakonzentration des aktiven Metamizol-Metaboliten 4-N-Methylaminoantipyrin (MAA) abhängt [9], besteht die Möglichkeit, die Einnahme der beiden Wirkstoffe zeitlich so weit wie möglich zu trennen, um zum Zeitpunkt der ASS-Einnahme eine möglichst niedrige MAA-Konzentration zu gewährleisten. ASS sollte nach Möglichkeit 30 bis 60 Minuten vor Metamizol eingenommen werden. Bei Patienten mit einem sehr hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, die dauerhaft ein Schmerzmittel benötigen, sollte überlegt werden, ob die Umstellung auf ein Opioid-Analgetikum gerechtfertigt ist.

Interessenkonflikterklärung

LG gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen. JS gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen. HK gibt an, Honorare für Beratung bzw. Expertenbeiträge von Leo Pharma GmbH und Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA erhalten zu haben.

Medication Management: Dipyrrone (metamizole) and low-dose aspirin – a clinically relevant drug interaction?

Low dose aspirin is used to inhibit platelet aggregation in order to prevent cardiovascular events in patients at risk. It has been postulated that dipyrrone is able to inhibit irreversible binding of aspirin to platelets and therefore reduces aspirin effectiveness.

The interaction between aspirin and dipyrrone has been shown using in vitro laboratory testing as well as blood samples of patients who had taken both drugs. Assessing platelet aggregation and thromboxane A₂ production after stimulation by arachidonic acid, the authors concluded that dipyrrone interfered with aspirin effectiveness as much as ibuprofen. However, the clinical relevance of these findings is unclear, because platelet aggregation in vivo is much more complex than in laboratory testing. To date, there are no clinical studies or case reports that describe adverse events in patients taking low dose aspirin and dipyrrone. Measures to avoid the interaction are limited. It may be appropriate to take aspirin 30

to 60 minutes before dipyrrone in order to achieve maximum effect. Patients with very high cardiovascular risk requiring analgesic medication might be switched to an opioid-analgesic.

Key words: Dipyrrone, metamizole, low-dose aspirin, drug interaction

Literatur

1. Fachinformation Arcoxia® Filmtabletten, Grünenthal GmbH. April 2016.
2. Fachinformation Celebrex®, Pfizer. Dezember 2015.
3. Fachinformation Dynastat®, Pfizer. Dezember 2014.
4. Fachinformation Voltaren® Tabletten, Novartis Pharma. September 2014.
5. Hohlfeld T, Saxena A, Schrör K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost* 2013;109:825–33.
6. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin „resistance“ and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:195–8.
7. Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. High on-aspirin platelet reactivity and clinical outcome in patients with stable coronary artery disease: results from ASCET (Aspirin nonresponsiveness and clopidogrel endpoint trial). *J Am Heart Assoc* 2012;1:e000703.
8. Polzin A, Zeus T, Schrör K, Kelm M, et al. Dipyrrone (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1725–6.
9. Polzin A, Richter S, Schrör K, Rassaf T, et al. Prevention of dipyrrone (metamizole) induced inhibition of aspirin antiplatelet effects. *Thromb Haemost* 2015;114:87–95.
10. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol* 2013;721:215–24.
11. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:1593–9.
12. Stockley's Drug Interaction via Medicines Complete. NSAIDs and Aspirin. Last reviewed 22.10.2015. www.medicinescomplete.com (Letzter Zugriff 24.05.2016).
13. UpToDate: Nonresponse and resistance to aspirin. Last updated 11/2013. www.uptodate.com/contents/nonresponse-and-resistance-to-aspirin (Letzter Zugriff 24.05.2016).

Klinische Studie

Geburtshilfe

Progesteron-Gabe bei hohem Risiko einer Frühgeburt ohne nachweisbaren Nutzen

In der Geburtsmedizin hat sich die präventive Gabe von vaginalem Progesteron bei einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit bewährt. In mehreren Studien konnte sowohl die Frühgeburtsrate als auch die perinatale Morbidität gesenkt werden [2, 3]. Die Autoren der OPPTIMUM-Studie haben sich mit dem Langzeiteffekt der Progesteron-Gabe auf das Kind beschäftigt. In dieser Studie konnte jedoch weder ein vermindertes Frühgeburtsrisiko noch eine gesenkte perinatale Morbidität festgestellt werden. Es zeigten sich ebenfalls keine positiven oder negativen Langzeitauswirkungen auf das Kind.

Zur Sekundärprävention der Frühgeburt gibt es verschiedene Maßnahmen [1]. Hierzu zählt beispielsweise die Messung der Zervixlänge in der Vaginalsonographie. Diese Untersuchung hat einen hohen negativen Vorhersagewert und beruhigt häufig Schwangere ohne Zervixverkürzung. Liegt eine Zervixverkürzung vor, kann eine Cerclage den Zervixkanal stabilisieren. Dieser Eingriff wird relativ häufig durchgeführt, obwohl der Nutzen nicht ausreichend nachgewiesen ist. Die Selbstmessung des vaginalen pH-Werts als Marker für eine bakterielle Infektion konnte sich bislang in der Praxis nicht durchsetzen, da eine ausreichende Effektivität nicht belegt ist [4].

Die prophylaktische Progesteron-Applikation bei Risikopatientinnen war bislang am erfolgreichsten. Die Risikorate für eine Frühgeburt ließ sich signifikant sowohl bei anamnestisch belasteten Schwangeren [2] als auch bei Schwangeren mit einer Zervixverkürzung senken [3]. Die Autoren der OPPTIMUM-Studie untersuchten nun die Langzeitwirkung der Progesteron-Gabe auf die Kinder.

Studiendesign

Für die multizentrische *OPPTIMUM-Studie* (Does progesterone prophylaxis to prevent preterm labour improve outcome? Tab. 1) wurden Daten von 65 staatlichen Krankenhäusern in Groß-

britannien und einem Krankenhaus in Schweden gesammelt. Eingeschlossenen wurden 1228 Patientinnen über 16 Jahre mit einer Einlingsschwangerschaft und klinischen Risikofaktoren für eine Frühgeburt. Hierzu zählten eine vorangegangene Schwangerschaft mit Frühgeburt oder vorzeitigem Blasensprung, ein Spätabort im zweiten Trimester, eine anamnestisch vorbehandelte Zervix bei auffälligen Abstrichen und ein positiver Fibronektin-Test in der 22. bis 24. Gestationswoche. Um auch die Wirkung des Progesterons bei Schwangeren mit mittlerem Risiko für eine Frühgeburt erfassen zu können, wurden die Kriterien zur Aufnahme in die Studie erweitert. In dieser Gruppe hatten die Patientinnen einen negativen Fibronektin-Test und anamnestisch eine vorangegangene Frühgeburt in der 34. Gestationswoche oder davor, oder eine verkürzte Zervixlänge ≤ 25 mm.

Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen 1:1 aufgeteilt. In der ersten Gruppe wurden 200 mg Progesteron (Utrogestan) täglich ab der 22. bis 24. Gestationswoche bis zur 34. Schwangerschaftswoche vaginal verabreicht, in der zweiten Gruppe erhielten die Patientinnen vaginal ein Placebo. Die Compliance der Studienteilnehmerinnen lag bei 69%.

Die Studienautoren definierten drei primäre Endpunkte:

- Tod des Fetus oder eine Geburt vor der Gestationswoche 34 + 0,
- Kombination aus mehreren Markern für die neonatale Morbidität sowie
- Untersuchung der Kognition, Sprache, Motorik, des sozial-emotionalen und Anpassungsverhaltens um den 22. bis 26. Lebensmonat des Kindes mithilfe des Bayley-III-Tests.

Studienergebnisse

Für die ersten beiden Kriterien des primären Endpunkts waren 97% beziehungsweise 96% der Daten verfügbar, für den dritten Punkt der Langzeitwirkung waren Daten von 71% der Studienteilnehmer erhältlich. Die präventive Gabe von Progesteron zeigte in allen

Tab. 1 Studiendesign von OPPTIMUM (Does progesterone prophylaxis to prevent preterm labour improve outcome?) [nach Norman JE, et al. 2016]

Erkrankung	Drohende Frühgeburt
Studienziel	Verbesserung des maternalen und fetalen Outcomes durch Gabe von vaginalem Progesteron bei hohem Risiko für eine Frühgeburt
Studientyp	Präventionsstudie
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	1228 Schwangere mit einem erhöhten Risiko zur Frühgeburt wie eine vorangegangene Frühgeburt oder eine Zervixverkürzung < 25 mm
Intervention	Prophylaktische vaginale Anwendung von 200 mg Progesteron täglich ab Gestationswoche 22 bis 24 bis zur 34. Gestationswoche (n=618) oder Anwendung eines Placebo-Präparats (n=610)
Primäre Endpunkte	• Geburt < 34. Gestationswoche • Fetal Tod oder Marker für neonatale Morbidität • Entwicklungsstatus des Kindes mit 2 Jahren
Sekundäre Endpunkte	Diverse maternale und fetale Komplikationen
Sponsor	Medical Research Council (UK)
Studienregisternummer	ISRCTN14568373

Tab. 2. Ergebnisse der OPPTIMUM-Studie [nach Norman JE, et al. 2016]

	Placebo-Gruppe	Progesteron-Gruppe	Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert (korrigiert)
Fetaler Tod oder Geburt < 34. Gestationswoche	108/597 (18 %)	96/600 (16 %)	0,86 (0,61–1,22)	0,67
Neonatale Morbidität oder Tod	60/587 (10 %)	39/589 (7 %)	0,62 (0,38–1,03)	0,072
Ergebnis des Bayley-III-Tests mit 2 Jahren	97,7 (17,5)	97,3 (17,9)	–0,48 (–2,77 bis 1,81) ¹	0,68
Kriterien des neonatalen Outcome				
• Neonatale Todesfälle	6/597 (1 %)	1/600 (< 1 %)	0,17 (0,06–0,49)	
• Bronchopulmonare Dysplasie	18/574 (3 %)	17/580 (3 %)	0,94 (0,49–1,78)	
• Gehirnschädigung im Ultraschall	34/574 (6 %)	18/584 (3 %)	0,5 (0,31–0,84)	

¹ Hier ist die mittlere Differenz gemeint; KI: Konfidenzintervall

drei Kriterien des primären Endpunkts keinen signifikanten Effekt (Tab. 2). Bei den Markern für die perinatale Morbidität fiel eine geringere Anzahl von Kindern mit neonataler Hirnschädigung in der Progesteron-Gruppe auf (18 von 584 Kindern vs. 34 von 574 Kindern in der Placebo-Gruppe; Tab. 2). Schwerwiegende maternale oder fetale Komplikationen traten bei 70 von 610 (11%) Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 59 von 616 (10%) Patienten in der Progesteron-Gruppe auf (p=0,27).

Muss das Management der drohenden Frühgeburt überdacht werden?

OPPTIMUM ist eine der größten randomisierten Studien zur präventiven Gabe von vaginalem Progesteron bei hohem Risiko einer Frühgeburt. Entgegen den bislang publizierten Studien konnte kein positiver Effekt auf die Rate der Frühgeburten oder auf das neonatale Outcome nachgewiesen werden. Es wurden weder positive noch schädliche Langzeitwirkungen auf die Kinder festgestellt. Die Studienautoren bezweifeln die Effizienz von

Progesteron in dieser Indikation und fordern eine umfassende Überprüfung der präventiven Gabe von Progesteron. Sie vermuten, dass eine bestimmte Gruppe von Patientinnen von der präventiven Gabe profitieren könne, man diese Gruppe aber erst durch weitere Studien identifizieren müsse. Sie fordern, verstärkt nach alternativen Behandlungsstrategien zu suchen.

Quelle

Norman JE, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. The Lancet, published online February 23, 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00350-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00350-0).

Literatur

1. Schleußner E. Drohende Frühgeburt: Prävention, Diagnostik und Therapie. Dtsch Arztebl 2013;110:227–36.
2. Dodd JM, et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2013;(7):CD004947.
3. Romero R, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol 2012;206:124.e1–19.
4. Bitzer EM, et al. Self-testing of vaginal pH to prevent preterm delivery: a controlled trial. Dtsch Arztebl Int 2011;108:81–6.

Britta Novak, Nordhorn

Bücherforum

Taschenatlas der Biotechnologie und Gentechnik

Von Rolf D. Schmid. Wiley-VCH, Weinheim, 2016. 3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. 414 Seiten, 162 Farbbildungen von Ruth Hammelehle. Auch als E-Book. Kartiert 44,90 Euro. ISBN 978-3-527-33514-5.

Der vorliegende Taschenatlas bietet einen umfassenden Überblick zu allen Aspekten der Biotechnologie und Gentechnik. Jede Doppelseite widmet sich einem Thema, wobei dem Text jeweils eine Seite mit Tabellen und Abbildungen gegenübergestellt ist. Der erste Teil beinhaltet Grundlagen der Mikrobiologie, Biochemie, Gentechnik und Zellbiologie: Wie werden einzelne Gene abgeschaltet, wie Bioprodukte aufgearbeitet? Im zweiten

Teil behandelt der Autor die Themen Industrieprodukte, Enzymtechnologie, Antibiotika, Medikamente und Medizintechnik sowie Landwirtschaft und Umwelt. Auch „Megatrends“ wie die Sequenzierung des Human-Genoms, Wirkstoffscreening oder die diversen „Omics“ kommen nicht zu kurz. Abschließend geht Schmid auf Fragen der Sicherheit und Ethik ein – eine Thematik, die gerade im Bereich der Biotechnologie und Gentechnik nicht fehlen darf.

Die Texte sind so angelegt, dass man sich sowohl zu einer bestimmten Fragestellung schnell die „Basics“ in Erinnerung rufen kann als auch vertiefende Informationen zu einzelnen Methoden nachlesen kann. Eigentlich gedacht als Begleiter für Studium und Prüfungsvorbereitung, bietet das Buch



somit auch im Beruf Gelegenheit, sich einzelne Aspekte anzulesen, ohne sich durch große Lehrbücher kämpfen zu müssen. Die zahlreichen Abbildungen und Tabellen helfen dabei.

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Aus Forschung und Entwicklung

Harnblasenkarzinom

ASCO 2016

Erstlinientherapie mit Atezolizumab

Der PD-L1-Antagonist Atezolizumab (Tecentriq®) ist in der Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Blasenkarzinom wirksam, die für eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommen. Dies ergaben die Ergebnisse der Kohorte 1 der Phase-II-Studie IMvigor210, die bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Anfang Juni 2016 in Chicago vorgestellt wurden.

Derzeit ist die Erstlinien-Behandlung mit Cisplatin Standard bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Blasenkarzinom. Allerdings können viele Patienten wegen eines schlechten Allgemeinzustands, verschiedenen Komorbiditäten und/oder eingeschränkter Nierenfunktion nicht mit Cisplatin behandelt werden. Sie erhalten entweder Carboplatin-basierte Regime, andere Nicht-Platin-Regime oder eine beste supportive Behandlung (BSC). Die Patienten sprechen auf Platin-freie Regime zwar an, das Ansprechen hält jedoch nicht lange an, und ein Überlebensvorteil ist nicht nachgewiesen. So wurde für die Kombination aus Gemcitabin/Carboplatin eine Gesamtansprechrate von 36% und medianes Gesamtüberleben von 9,3 Monaten gezeigt.

PD-L1-Antagonist Atezolizumab

Atezolizumab ist ein humanisierter Antikörper, der an PD-L1 angreift. Durch die Hemmung der Interaktion mit den Rezeptoren PD-1 und B7.1 wird die körpereigene Immunabwehr gegen den Krebs wieder verstärkt. Für Atezolizumab ist eine breite Aktivität bei verschiedenen Krebserkrankungen nachgewiesen, so bei metastasiertem Blasenkarzinom, Nierenkarzinom und nichtkleinzeligem Bronchialkarzinom. Im Mai 2016 ließ die FDA den PD-L1-Inhibitor beschleunigt für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom nach Platin-haltiger Vortherapie zu. Die Zulassung basierte auf den Ergebnissen der Kohorte 2 der IMvigor210-Studie.

Ergebnisse bei nicht vorbehandelten Patienten

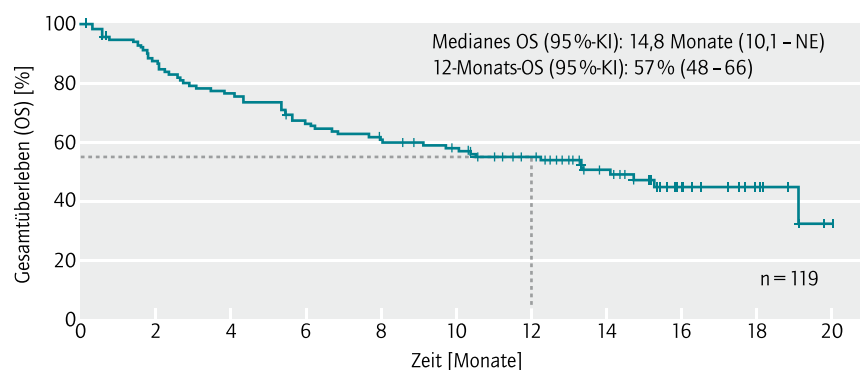
In der einarmigen IMvigor210-Studie mit zwei Kohorten wurden Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Blasenkarzinom eingeschlossen, bei denen Gewebe für eine Untersuchung auf PD-L1 zur Verfügung stand. Kohorte 1 umfasste 119 Patienten, die für eine Cisplatin-Behandlung nicht infrage kamen (Tab. 1). Sie waren im Median 73 Jahre alt, 81% waren Männer. Die Patienten wurden mit Atezolizumab in einer Dosierung von 1200 mg i.v. alle drei Wochen bis zur Progression behandelt. Der primäre Endpunkt, die Gesamtansprechrate, betrug 24%, ein komplettes Ansprechen wurde bei 7% und ein partielles Ansprechen bei 17% der Patienten erreicht. Auch 28% der Patienten im Alter über 80 Jahren sprachen auf die Behandlung an. Nach einem medianen

Tab. 1. IMvigor210: Studiendesign (Kohorte 1) [Balar A, et al. 2016]

Erkrankung	Harnblasenkarzinom, lokal fortgeschritten oder metastasiert
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase II
Studiendesign	Multizentrisch, nichtrandomisiert, offen, einarmig
Studienteilnehmer	119 (Kohorte 1: nicht vorbehandelte Patienten, für die eine Cisplatin-Behandlung nicht infrage kam)
Intervention	• Atezolizumab, 1200 mg i.v. alle drei Wochen bis zur Progression
Primärer Endpunkt	Gesamtansprechrate
Sponsor	Hoffmann-La Roche
Studienregistrierungsnummer	NCT02108652 (ClinicalTrials.gov)

Follow-up von 14,4 Monaten hielt das Ansprechen bei 21/28 Patienten (75%) noch an.

Nach einem Jahr lebten noch 57% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben lag bei 14,8 Monaten (Abb. 1). Mit Cisplatin überleben solche Patienten durchschnittlich zehn Monate. Bei 8% der Patienten traten schwere therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen auf. Bei 35 der Patienten musste die Therapie wegen unerwünschten Wirkungen unterbrochen, bei 6% abgebrochen werden. Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen vom Grad 3/4 traten bei 6% der Patienten auf.



Patienten unter Risiko											
Alle	119	101	89	78	71	64	52	33	16	7	1

Abb. 1. Gesamtüberleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Blasenkarzinom, die mit Atezolizumab behandelt wurden [Balar A, et al. 2016]; NE: nicht erreicht

Fazit

Diese Ergebnisse zeigen, dass Atezolizumab möglicherweise als neuer Standard für die Erstlinien-Behandlung von Cisplatin-intoleranten Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom geeignet

ist. Dies muss allerdings in weiteren Studien weiter überprüft werden.

Quelle

Balar A et al. Atezolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic

urothelial carcinoma (mUC): Primary analysis of IMvigor210 cohort 1. 2016 ASCO Annual Meeting, Abstract LBA4500, <http://meetinglibrary.asco.org/content/170759-176>.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Rovalpituzumab Tesirin**ASCO 2016****Antikörperkonjugat erstmals beim kleinzelligen Lungenkarzinom untersucht**

Das Antikörperkonjugat Rovalpituzumab Tesirin führte bei 74 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) in einer Dosiseskaltationsstudie der Phase I zu Ansprechraten, die eine weitere Untersuchung in Phase-II- und Phase-III-Studien rechtfertigen. Diese Ergebnisse der erstmaligen Anwendung beim Menschen wurden bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2016 in Chicago präsentiert.

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) spricht zwar häufig zunächst gut auf eine Erstlinien-Chemotherapie an, in fast allen Fällen kommt es jedoch zum Rezidiv. Die Prognose ist frustrierend, Gesamtansprechraten, progressionsfreies und Gesamtüberleben haben sich in den letzten vier Jahrzehnten nicht deutlich geändert. Bei rezidivierter Erkrankung wurde in den letzten Jahren nur Topotecan (Hycamtin®) zugelassen. NCCN- und ESMO-Leitlinien empfehlen bei rezidivierter Erkrankung die Aufnahme in eine klinische Studie oder eine supportive Therapie.

Neues Target DLL3

Das Delta-like Protein 3 (DLL3) ist ein neues Target in der Tumorthherapie, das durch den neuroendokrinen Transkriptionsfaktor Achaete-scute-Homolog 1 (ASCL1) induziert wird. Auf mehr als 80% der Zellen eines SCLC und von großen neuroendokrinen Tumoren wird DLL3 exprimiert. Im gesunden Gewebe ist es nicht nachweisbar. DLL3 hat keine prognostische Bedeutung und erlaubt keine Vorhersage zum Ansprechen auf eine Chemotherapie. Rovalpituzumab Tesirin (Rova-T, Abbvie) ist ein Konjugat aus dem gegen DLL3 gerichteten Antikörper SC16,

der über Cathepsin B als Linker an das Toxin Pyrrolbenzodiazepin gebunden ist. Nach Bindung an DLL3 wird der Komplex internalisiert, im Zellinneren wird das Toxin freigesetzt und kann die DNA gezielt in den Krebszellen schädigen.

Erste Studie am Menschen

In einer ersten Studie beim Menschen wurden unter anderem 74 Patienten mit SCLC aufgenommen, die im Median 61 Jahre alt waren (Tab. 1). 43% waren Frauen. 53% hatten zuvor eine, 47% zwei Therapien erhalten. Bei 88% der Patienten konnte bei mindestens 1% der Tumorzellen eine DLL3-Expression nachgewiesen werden, bei 67% der Patienten war dies bei mindestens 50% der Tumorzellen der Fall.

Die Patienten wurden mit Rovalpituzumab Tesirin in steigender Dosierung behandelt, die meisten Patienten erhielten 0,2 mg/kg alle drei Wochen oder 0,3 mg/kg alle sechs Wochen. Häufigste unerwünschte Wirkungen vom Grad 3 oder höher waren Thrombozytopenie (12%), Pleuraerguss (11%), Fatigue (4%) und Hautreaktionen (8%). Die Gesamtansprechraten aus partiellem und komplettem Ansprechen betrug bei 60 auswertbaren Patienten 18%, bei 26 Patienten mit starker DLL3-Ex-

Tab. 1. Studiendesign [Rudin SM, et al. 2016]

Erkrankung	Kleinzelliges Lungenkarzinom
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/ Phase I/II
Studiendesign	Offen, einarmig
Studienteilnehmer	74
Intervention	SC16LD6.5 (Rovalpituzumab Tesirin)
Primäre Endpunkte	Maximal tolerierte Dosis, objektive Ansprechraten (RECIST v1.1)
Sponsor	Stemcentrx
Studienregister- nummer	NCT01901653 (ClinicalTrials.gov)

pression 39%. Bei Zweitlinientherapie sprachen 13% der Patienten, bei Drittlinientherapie 25% an. Patienten mit starker DLL3-Expression zeigten bei Zweitlinientherapie in 29% und bei Drittlinientherapie in 50% ein Ansprechen.

Das Gesamtüberleben lag bei 4,6 Monaten, nach einem Jahr lebten noch 18% der Patienten. Patienten mit starker DLL3-Expression überlebten im Median 5,8 Monate, nach einem Jahr lebten noch 32%.

Diese Ergebnisse rechtfertigen die Untersuchung der Substanz in weiteren Studien. Derzeit werden Patienten in eine einarmige Phase-II-Studie und in die Phase-III-Studie Trinity aufgenommen.

Quelle

Rudin CM, et al. Safety and efficacy of single-agent rovalpituzumab tesirine (SC16LD6.5), a delta-like protein 3 (DLL3)-targeted antibody-drug conjugate (ADC) in recurrent or refractory small cell lung cancer (SCLC). 2016 ASCO Annual Meeting, Abstract LBA8505. <http://meetinglibrary.asco.org/content/162941-176>.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Gliom bei älteren Patienten

ASCO 2016

Bestrahlung plus Temozolomid besser als Bestrahlung allein

Die zusätzliche Gabe von Temozolomid (Temodal®) zu einer hypofraktionierten Radiotherapie verlängerte bei guter Verträglichkeit bei älteren Patienten mit einem Glioblastom signifikant das Gesamt- (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu Radiotherapie allein. Besonders gut profitierten Patienten mit O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-positiven Tumoren, bei denen das OS im Vergleich zu Radiotherapie allein nahezu verdoppelt wurde. Dies ergab eine internationale Phase-III-Studie mit 562 Patienten im Alter über 65 Jahren und neu diagnostiziertem Glioblastom, deren Ergebnisse in der Plenarsitzung bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2016 in Chicago vorgestellt wurden.

Das Glioblastom tritt mit zunehmendem Alter häufiger auf, zum Zeitpunkt der Diagnose sind die Patienten im Median 64 Jahre alt. Je älter die Patienten sind, desto größer sind die Herausforderungen an die Behandler. Die Tumoren sind häufig sehr aggressiv, und die Lebenserwartung der Patienten ist kurz. Häufig sind die Patienten gebrechlich und leiden unter verschiedenen Begleiterkrankungen. Populationsbasierte Auswertungen zeigen, dass bei älteren Patienten weniger aggressiv operiert wird, dass sie seltener bestrahlt werden und dass sie im Vergleich zu jüngeren Patienten seltener eine Chemotherapie erhalten, obwohl ähnlich wie bei Jüngeren bis zu 40% MGMT-positiv sind.

Kaum Daten von älteren Patienten

In den meisten klinischen Studien beträgt das mediane Alter der Patienten 54 Jahre. Die Strahlentherapie mit adjuvanter Temozolomid-Behandlung ist derzeit bei Patienten bis 65 Jahre Therapiestandard. Bei älteren Patienten gilt die alleinige Bestrahlung als Standardtherapie.

Der Nutzen einer Kombination aus Bestrahlung und Temozolomid ist belegt für Patienten unter 65 Jahren, unsicher für Patienten zwischen 65 und 70 Jahren und unbekannt bei Patienten über 70 Jahren.

Phase-III-Studie mit Patienten ab 65 Jahren

Daher wurde in einer internationalen Phase-III-Studie der Frage nachgegangen, ob die zusätzliche Gabe von Temozolomid zur Strahlentherapie bei älteren Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostiziertem Glioblastom das Überleben verlängern kann (Tab. 1).

Randomisiert erhielten 281 Patienten eine alleinige Strahlentherapie (40 Gy in 15 Fraktionen über drei Wochen), 281 Patienten erhielten zusätzlich zur Strahlentherapie täglich 75 mg/m² Körperoberfläche Temozolomid vom ersten bis zum letzten Tag der Strahlenbehandlung. Vier Wochen nach der letzten Strahlendosis wurden sie mit 150 bis 200 mg/m² Temozolomid an Tag 1 bis 5 eines 28-tägigen Zyklus bis zur Progression über maximal zwölf Zyklen behandelt.

Von den 219 Frauen und 343 Männern waren 29,4% zwischen 65 und 70 Jahren alt, 41,1% zwischen 71 und 75 Jahren und 29,5% über 75 Jahre alt. 46,6% wiesen einen positiven MGMT-Status auf.

Der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben, nahm im Kombinationsarm signifikant von 7,6 Monaten auf 9,3 Monate zu (Hazard-Ratio [HR] 0,67; $p < 0,0001$) (Abb. 1). Besonders gut wirkte die zusätzliche Gabe bei MGMT-positiven

Tab. 1. Studiendesign [Perry JR, et al. 2016]

Erkrankung	Glioblastom
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, offen, parallel, kontrolliert
Studienteilnehmer	562
Intervention	• Temozolomid¹+ Strahlentherapie² • alleinige Strahlentherapie²
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben
Sponsor/Mitarbeit	Canadian Cancer Trials Group; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG)
Studienregister-nummer	EORTC 26062-22061, NCT00482677

¹ tägl. 75 mg/m² Körperoberfläche, vom ersten bis letzten Tag der Strahlenbehandlung; vier Wochen nach der letzten Strahlendosis 150 bis 200 mg/m² Temozolomid an Tag 1 bis 5 eines 28-tägigen Zyklus bis zur Progression über maximal zwölf Zyklen

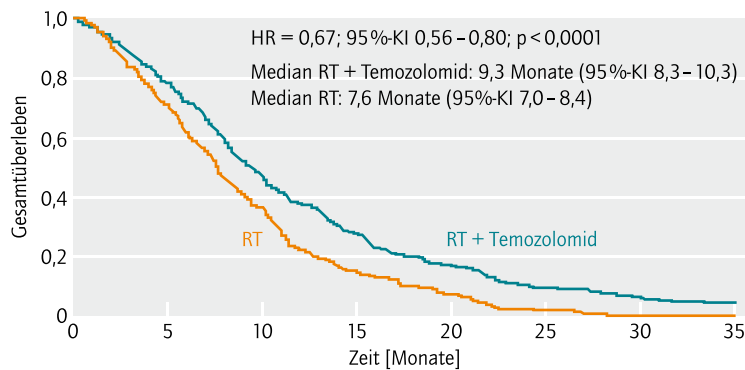
² 40 Gy in 15 Fraktionen über drei Wochen

Patienten (n=165): Hier verlängerte sich das OS von 7,7 auf 13,5 Monate (HR 0,51; $p = 0,0001$), während es bei Patienten mit unmethylierten Tumoren (n=189) von 7,9 auf 10,0 Monate zunahm (HR 0,75; $p = 0,055$).

Das progressionsfreie Überleben verlängerte sich durch Temozolomid-Zugabe von 3,9 auf 5,3 Monate im Median (HR 0,50; $p < 0,0001$). Bei MGMT-positiven Patienten stieg es von 3,9 auf 7,9 Monate (HR = 0,33; $p < 0,0001$), bei MGMT-negativen Patienten von 4,4 auf 4,8 Monate (HR = 0,79; $p = 0,12$).

Untersuchungen zur Lebensqualität zeigten, dass sich die Lebensqualität durch die zusätzliche Chemotherapie nur wenig veränderte. In der ersten Woche wurde über Übelkeit und Erbrechen geklagt, in den ersten drei Wochen über vermehrte Verstopfung.

Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die Kombination aus Bestrahlung und Temozolomid ein neuer Therapiestandard für die Erstlinienbehandlung des Glioblastoms bei älteren Patienten sein könnte.



Patienten unter Risiko								
RT + Temozolomid	281	217	129	77	43	23	15	0
RT	281	196	100	40	19	5	1	0

Abb. 1. Gesamtüberleben von älteren Patienten mit neu diagnostiziertem Gliom, die mit Strahlentherapie ohne oder mit Temozolomid behandelt wurden [nach Perry JR, et al. 2016]
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; RT: Strahlentherapie

Quelle

Perry JR, et al. A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (CCTG CE.6, EORTC 26062–22061, TROG 08.02, NCT00482677). 2016 ASCO Annual Meeting, Abstract LBA4006, <http://meetinglibrary.asco.org/content/163254-176>

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Anaplastische Gliome

ASCO 2016

Adjuvante Chemotherapie verbessert Resultate für Patienten mit seltenen Hirntumoren

Patienten mit anaplastischen Gliomen ohne 1p/19q-Co-Deletion profitieren von einer adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid (TMZ). Das konnte eine Interimsanalyse der CATNON-Studie zeigen, die im Juni während der 52. Jahrestagung der amerikanischen Onkologen vorgestellt wurde [1].

Gliome sind primäre Tumoren des Zentralnervensystems und entstehen am häufigsten aus dem Stütz- und Nährgewebe für Nervenzellen, der Glia.

- Astrozytome nehmen ihren Ursprung aus den sogenannten Astrozyten, eine Unterart der Glia, und sind die häufigsten Gliome.
- Oligodendrozytome, Tumoren bestehend aus den sogenannten Oligodendrozyten, einer anderen Unterart der Glia, sind weniger häufig als Astrozytome.

Viele Gliome bestehen aus einem Gemisch von Astrozyten und Oligodendrozyten. Anaplastische Gliome sind seltene, sehr aggressive Tumore und treten oft bei jungen Erwachsenen auf. Bis zu zwei Drittel aller oligodendroglialen Tumore zeigen einen kombinierten Verlust der Allele auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und dem langen Arm von Chromosom 19 (19q), der wahrscheinlich auf eine Translokation zurückzuführen ist. Anaplastische Oligodendrogliome, bei

denen solch ein kombinierter 1p/19q-Verlust vorliegt, sprechen gut auf eine Chemotherapie an. Inwieweit Patienten mit einem anaplastischen Gliom und ohne diesen Doppelverlust von 1p/19q trotzdem von Temozolomid (TMZ) profitieren, sollte in der CATNON-Studie überprüft werden.

Die CATNON-Studie

Zwischen 2007 und August 2015 wurden in die Studie 748 Patienten mit neu diagnostizierten anaplastischen Gliomen des WHO-Grades III und ohne 1p/19q-Verlust rekrutiert und rando-

misiert. In der vierarmigen Studie erhielten alle Patienten eine Radiotherapie aus 59,4 Gy in 33 Fraktionen.

- Patienten in Arm 1 erhielten ansonsten keine weitere Therapie
- In Arm 2 erhielten die Patienten zusätzlich zur Bestrahlung eine simultane Therapie aus täglich 75 mg/m² TMZ
- In Arm 3 erhielten Patienten während der Bestrahlung keine CT, dafür aber danach für 12 Monate TMZ adjuvant
- Im vierten Studienarm erhielten die Patienten sowohl während der Bestrahlung die TMZ-Therapie als auch zusätzlich danach für 12 Monate adjuvant TMZ

Das Gesamtüberleben (OS) war erster Studienendpunkt. Nach dem Auftreten von 41 % Vorfällen war eine Interimsanalyse geplant. In dieser Interimsanalyse zeigte sich eine signifikante Reduktion des Sterberisikos für die Patienten, die 12 Monate adjuvant TMZ erhalten hatten (Arme 3 und 4; Hazard-Ratio [HR] 0,645; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,450–0,926; p=0,0014) versus

Tab. 1. Die Rate des 5-Jahres-Überlebens war deutlich besser für die adjuvanten Temozolomid(TMZ)-Arme 3 und 4 [nach 1]

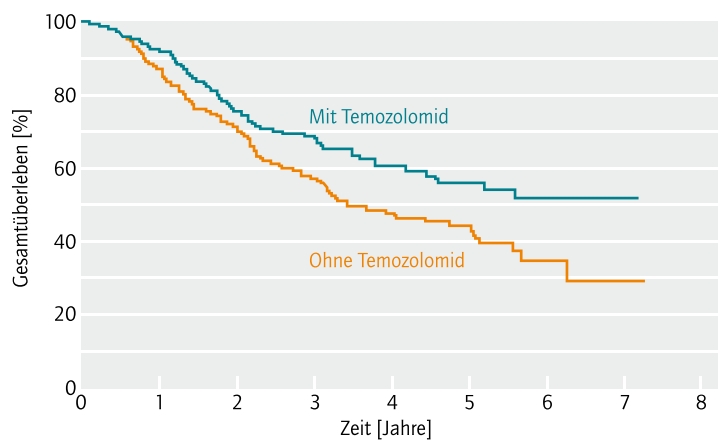
Adjuvant TMZ	Patienten [n]	Beobachtete Ereignisse	Gesamtüberleben		Cox-Model Hazard-Ratio (95%-KI)
			Median [Monate] (95%-KI)	5-Jahresüberleben [%] (95%-KI)	
Nein	372	129	41 (37,61)	44 (36,52)	1,00
Ja	373	92	Nicht erreicht	56 (47,64)	0,67 (0,51; 0,88)

Arme 1 und 2 (Abb. 1). In Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde ebenfalls das Risiko für eine Progression durch die adjuvante Therapie mit TMZ signifikant gesenkt (HR 0,586; 95%-KI 0,472–0,727; $p < 0,0001$). Die Rate des 5-Jahres-Überlebens betrug 56% in den adjuvanten TMZ-Armen 3 und 4 versus 44% in den Armen 1 und 2 (Tab. 1). Die Patienten tolerierten das orale TMZ in der Regel gut, es kam allerdings zu hämatologischer Toxizität, die bei 5 bis 10% der Patienten schwer war.

Fazit und Ausblick

Für Patienten mit anaplastischen Gliomen und intaktem 1p/19q führt eine adjuvante Therapie mit TMZ nach der Bestrahlung zu längerem Gesamtüberleben und längerem progressionsfreiem Überleben. Nach einem noch längeren Follow-up soll in einer weiteren Analyse gezeigt werden, ob auch die TMZ-Therapie während der Bestrahlung nützlich war. Außerdem sollen weitere Forschungen zeigen, welche Patienten ganz besonders von einer adjuvanten

TMZ-Therapie profitieren. Zum Beispiel ist geplant, an diesen Patienten weitere Genveränderungen, die Einfluss auf die Prognose haben, wie beispielsweise MGMT-Methylierung und Isocitratdehydrogenase-Mutationen, zu überprüfen.



Patienten unter Risiko

Ohne Temozolomid (n = 372)	240	150	93	48	30	9	1
Mit Temozolomid (n = 373)	266	152	99	50	34	17	1

Abb. 1. Bei der Interimsanalyse der CATNON-Studie zeigte sich nach einem medianen Follow-up von 27 Monaten ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten, die adjuvant mit Temozolomid behandelt worden waren [nach 1]

Quelle

1. van den Bent MJ, et al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An Intergroup trial. J Clin Oncol 2016;34(Suppl): abstr LBA2000.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Schmerztherapie bei Krebs

ASCO 2016

Niedrig dosiertes Morphin für moderaten Tumorschmerz besser als schwache Opioide

Die schwachen Opioide der WHO-Stufe II verlieren in der Therapie von Tumorschmerzen immer mehr an Bedeutung, da die starken Opioide der WHO-Stufe III in niedrigeren Dosierungen verfügbar sind und somit ohne potenzielle Probleme eines Opioid-Wechsels die Dosis des Opioids der Stufe III erhöht werden kann. Dass sie außerdem wirksamer sind als die der Stufe II, zeigte eine randomisierte Studie, die im Dezember 2015 im Journal of Clinical Oncology publiziert und auf dem amerikanischen Krebskongress (ASCO) im Juni erneut vorgestellt wurde [1].

Trotz großer Fortschritte und Aufklärung ist die analgetische Therapie in vielen Ländern, darunter auch Deutschland, unzureichend. Ziel einer adäquaten Schmerztherapie ist es, die rechtzeitige Schmerzfürsorge des Patienten herzustellen und dadurch eine Schmerz-Chronifizierung zu verhindern. 1986 wurde von der

Weltgesundheitsorganisation (WHO) das sogenannte WHO-Stufenschema entwickelt, nach dem in drei Stufen, jeweils titriert an zunehmendem Schmerz, zunächst Nicht-Opioid-Analgetika (Stufe I), dann niedrige Opioid-Analgetika (Stufe II) und erst danach hochpotente Opioid-Analgetika (Stufe III) eingesetzt werden sollten.

Die Studie

In die kontrollierte, multizentrische italienische Studie wurden 240 Krebspatienten mit moderatem Schmerz aufgenommen (4–6 auf der standardisierten Numerical Rating Scale [NRS]). Das Ausmaß des Schmerzes wird in der NRS-Skala eingeteilt in 10 Punkte (0=keine Symptome bis 10=schlimmstmöglicher Schmerz). Die Patienten wurden randomisiert und für 28 Tage lang entweder im ersten Studienarm mit schwachen Opioiden (WO) oder im zweiten Arm mit niedrig dosiertem oralem Morphin (M) behandelt. Je nach üblicher Praxis in den einzelnen Studienzentren wurden die Patienten der WO-Gruppe mit

- oralen Formen von Tramadol allein oder
- Tramadol plus Paracetamol oder
- Codein in fixer Kombination mit Paracetamol, der einzigen zur Zeit dieser Studie in Italien verfügbaren oralen Codein-Option behandelt.

Die minimal effektive WO-Dosierung durfte – wenn nötig – gesteigert werden auf maximal 180 mg Codein/Tag in der Paracetamol-Kombination beziehungsweise auf 400 mg/Tag (300 mg/Tag bei Patienten >75 Jahre) Tramadol. Die maximale Paracetamol-Dosis betrug 4000 mg/Tag. Unabhängig davon, welches Medikament in der WO-Gruppe verwendet wurde, wurden die Patienten im Vergleich zur M-Gruppe in der WO-Gruppe alle zusammen bewertet. Ein Wechsel von einer WO- zu einer anderen WO-Therapie war erlaubt. Patienten der M-Gruppe erhielten in einer dreitägigen Titrationsphase bis zu maximal 30 mg orales Morphin/Tag in regulärer Freisetzung.

Weniger Schmerzen mit Morphin

Im Hinblick auf die Schmerzreduzierung zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Patienten im zweiten Arm mit dem niedrig dosierten Morphin: Von den 118 Patienten in der Morphin-

Gruppe kam es bei 88,2% zu einer 20%igen Reduktion des Schmerzes, während es in der ersten Gruppe unter schwachen Opioiden nur bei 57,7% zu einer 20%igen Schmerzreduktion kam ($p < 0,001$). Schon innerhalb der ersten Woche der Therapie mit niedrig dosiertem Morphin erfuhren die Patienten eine signifikante Schmerzreduktion. Die Patienten dieser Gruppe konnten außerdem besser auf noch stärkere Analgetika umgestellt werden. In Bezug auf die Nebenwirkungen wie Obstipation und Schwindel gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Diskussion und Fazit

In den meisten Ländern unterliegen starke Opioide einer sehr intensiven Überwachung. Dies führt dazu, dass Onkologen, Hausärzte und Internisten lieber Opioide der WHO-Stufe II verschreiben. Doch die Ergebnisse dieser Studie könnte die Basis der WHO-Guidelines „erschüttern“, da sich gezeigt

hat, dass niedrige Dosierungen von Stufe-III-Opoiden, in diesem Fall Morphin, bei Patienten mit mildem oder moderatem Schmerz besser wirksam sind als Tramadol und Codein, auch in Kombination mit Paracetamol. Da Codein teilweise von CYP2D6 zu Morphin demethyliert wird, könnte ein *Ultra-Rapid-Metabolizer* in dieser Studie aus dem Codein große Mengen Morphin gebildet haben. Dann wäre hier Morphin mit Morphin verglichen worden. Auch deshalb sollten die Ergebnisse dieser Studie in weiteren prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studien, in denen auch die verschiedenen WO-Gruppen stratifiziert werden sollten, möglichst noch bestätigt werden.

Literatur

1. Bandieri E, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol* 2016;34:436–42.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Frühes Mammakarzinom

ASCO 2016

Aromatasehemmer – längere Einnahme, weniger Rezidive

Eine über zehn Jahre dauernde Behandlung von postmenopausalen Frauen mit frühem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit Aromatasehemmern wie Letrozol senkt das Rezidivrisiko um 34 % im Vergleich zu einer nur fünfjährigen Behandlung. Dies zeigten die Ergebnisse der Phase-III-Studie MA.17R, die in der Plenarsitzung bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology im Juni 2016 in Chicago präsentiert und parallel im *New England Journal of Medicine* publiziert wurden [2–4].

Das Langzeitrezidivrisiko von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem frühem Mammakarzinom konnte durch Antiöstrogene wie Tamoxifen und/oder Aromatasehemmer deutlich reduziert werden. Hierbei werden vielfältige Therapieregime eingesetzt, zum Beispiel Tamoxifen über zehn Jahre, Tamoxifen über fünf Jahre gefolgt von fünf Jahren Aromatasehemmer oder initial Aromatasehemmer über fünf Jahre. Obwohl bislang Daten fehlten, haben viele Frauen Aromatasehemmer länger als fünf Jahre genommen, wenn sie

keine inakzeptablen Nebenwirkungen hatten.

Studiendesign

In die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie MA.17R wurden 1918 postmenopausale Frauen mit frühem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom eingeschlossen, die eine beliebige Zeit Tamoxifen oder 4,5 bis 6 Jahre einen Aromatasehemmer eingenommen hatten (Tab. 1). Sie mussten eine minimale Lebenserwartung von mindestens fünf Jahren haben. Rando-

Tab. 1. MA.17R: Studiendesign [3]

Erkrankung	Mammakarzinom
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, doppelblind, kontrolliert
Studienteilnehmer	1918 postmenopausale Frauen mit frühem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom nach Tamoxifen (beliebige Dauer) oder Aromatasehemmer (4,5 bis 6 Jahre)
Intervention	• Letrozol, oral einmal täglich für 5 Jahre (n=959) • Placebo (n=959)
Primärer Endpunkt	Krankheitsfreies Überleben nach 8 Jahren
Sponsor	Canadian Cancer Trials Group
Studienregisternummer	NCT00754845 (ClinicalTrials.gov)

misiert erhielten sie zwischen Oktober 2004 und Mai 2009 Letrozol 2,5 mg/Tag (n=959) oder Placebo (n=959). Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben, das als Zeit von der Randomisierung bis zum Rezidiv oder erneuten Auftreten eines Mammakarzinoms definiert war. Zu den

sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben, die Inzidenz eines Mammakarzinoms in der anderen Brust, die Lebensqualität und die Langzeitsicherheit.

Die Patientinnen wurden nach Lymphknotenstatus bei der Diagnose, adjuvanter Chemotherapie, Intervall zwischen letzter Dosis Aromatasehemmer und Randomisierung sowie Dauer der Tamoxifen-Therapie stratifiziert. Im Median wurden sie 6,3 Jahre nachbeobachtet.

Rezidivrisiko sinkt

Das krankheitsfreie Überleben nach fünf Jahren betrug in der Letrozol-Gruppe 95%, in der Placebo-Gruppe 91%. Dies bedeutet eine Senkung des relativen Risiko für ein Rezidiv um 34% (Hazard-Ratio [HR] 0,66; $p=0,01$). Noch deutlicher war das Ergebnis beim Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms, hierfür senkte Letrozol das Risiko im Vergleich zu Placebo um 58% (HR 0,42; $p=0,07$) (Abb. 1). Das Ergebnis war in allen vordefinierten Subgruppen zu sehen.

Das Gesamtüberleben über fünf Jahre war in den beiden Gruppen mit 93% unter Letrozol und 94% unter Placebo nicht unterschiedlich (HR 0,97; $p=0,83$), was im begleitenden Editorial als nicht überraschend bezeichnet wurde [1]: Die Studienteilnehmerinnen seien erst etwa zehn Jahre nach der ersten Diagnose ihres Mammakarzinoms randomisiert worden, zu diesem Zeitpunkt hätte das Rezidivrisiko seinen Gipfel überschritten.

Mehr Nebenwirkungen am Knochen

Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich häufig – bis auf unerwünschte Wirkungen am Knochen, die in der Letrozol-Gruppe häufiger waren. Die Knochendichte nahm bei den Frauen der Letrozol-Gruppe signifikant stärker ab als bei den Frauen der Placebo-Gruppe. In der Letrozol-Gruppe erlitten 133 Frauen eine Knochenfraktur, in der Placebo-Gruppe waren es 88.

Die Lebensqualität war in beiden Gruppen ähnlich. Möglicherweise ist die gute Verträglichkeit der Aromatasehemmer-Therapie darauf zurück zu führen, dass in die Studie nur die Frauen aufgenommen wurden, die die Substanzen in den ersten Jahren nach

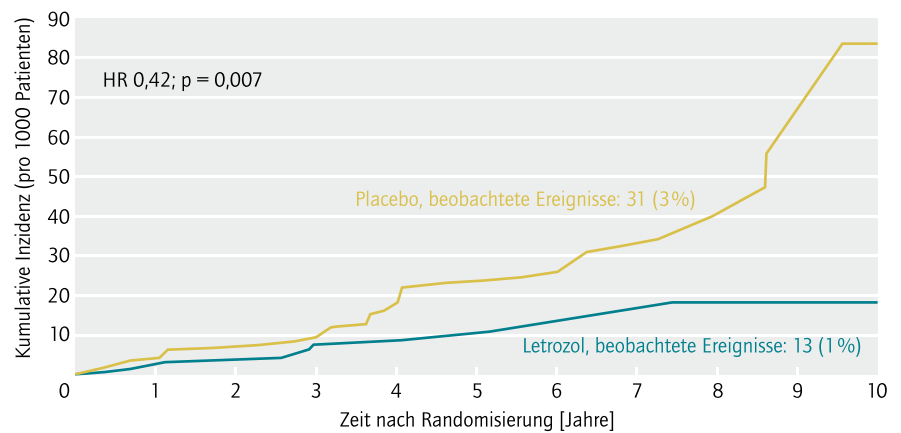


Abb. 1. MA.17R-Studie: Inzidenz eines Mammakarzinoms in der kontralateralen Brust bei Frauen mit frühem, hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom nach Aromatasehemmer-Therapie über 10 Jahre [3]
HR: Hazard-Ratio

dem Auftreten der Erkrankung schon relativ gut vertragen hatten.

Fazit

Die MA.17R ist die erste Studie, in der ein Nutzen einer über fünf Jahre hinausgehenden Behandlung mit Aromatasehemmern gezeigt werden konnte. Aromatasehemmer sind eine leicht zugängliche Therapie, deshalb kann damit das Behandlungsergebnis vieler Frauen mit Brustkrebs weltweit verbessert werden.

Prof. Dr. Ian E. Smith, London, wies im Diskussionbeitrag in der Plenarsitzung darauf hin, dass es die Ergebnisse seiner Meinung nicht rechtfertigen würden, jeder Patientin Letrozol über zehn Jahre zu verordnen. Er würde jedoch mit Frauen mit entsprechenden Risikofaktoren, die die unerwünschten Wirkungen tolerierten, diese Daten besprechen und ihnen bei der Therapieentscheidung helfen. Aus wissenschaftlicher Sicht müsse man einen Algorithmus basierend auf klinischen und genetischen Parametern zum Risiko eines späten Rückfalls entwickeln, um die Mehrzahl der Frauen zu identifizieren, die keine verlängerte Therapie benötigten.

Literatur

1. Chlebowski RT et al. changing adjuvant breast-cancer therapy with a signal for prevention. N Engl J Med. 2016; online publiziert am 5. Juni 2016, DOI: 10.1056/NEJMe1606031.
2. Goss PE, et al. A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aroma-

tase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. 2016 ASCO Annual Meeting, Abstract LBA1, <http://meetinglibrary.asco.org/content/164642-176>.

3. Goss PE, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. N Engl J Med. 2016, online publiziert am 5. Juni 2016, DOI: 10.1056/NEJMoa1604700.

4. Lemieux J, et al. Patient-reported outcomes from MA.17R: A randomized trial of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. 2016 ASCO Annual Meeting, Abstract LBA506, <http://meetinglibrary.asco.org/content/168693-176>.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Statistik – häufige Abkürzungen

In nahezu jedem Beitrag dieser Rubrik finden Sie statistische Angaben mit häufig wiederkehrenden Abkürzungen. Einige der Abkürzungen sind hier erklärt:

HR: Hazard-Ratio
ITT: Intention to treat
KI: Konfidenzintervall
NNT: Number needed to treat
OR: Odds-Ratio
SD: Standardabweichung
PP: Per Protocol

Multiples Myelom

ASCO 2016

Daratumumab plus Bortezomib/
Dexamethason verlängert PFS deutlich

Mit der Kombinationstherapie aus Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason konnte bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom eine bislang nicht erreichte Risikoreduktion für Progression oder Tod von 61 % im Vergleich zu Bortezomib/Dexamethason erreicht werden. Das sehr gute partielle und das komplette Ansprechen wurden durch die Dreierkombination im Vergleich zur Behandlung mit Bortezomib/Dexamethason mehr als verdoppelt. Dies zeigte die erste Zwischenanalyse der CASTOR-Studie, die in der Plenarsitzung bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago am 5. Juni 2016 präsentiert wurde.

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an das CD38-Protein bindet. CD38 wird in hoher Konzentration auf der Oberfläche der Tumorzellen des multiplen Myeloms sowie in unterschiedlichen Konzentrationen auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert. Es hat verschiedene Funktionen, darunter rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität. Daratumumab hemmt in vivo das Wachstum von CD38-exprimierenden Tumorzellen stark.

In-vitro-Untersuchungen weisen darauf hin, dass Daratumumab bei malignen Erkrankungen mit verstärkter CD38-

Expression die Tumorzelllyse durch komplementabhängige Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose induzieren kann. Von der EU-Kommission war Daratumumab (Darzalex®) Ende Mai 2016 und von der FDA im November 2015 in Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom zugelassen worden.

Kombinationstherapie mit
Bortezomib

In der von Janssen finanzierten, multizentrischen, randomisierten, offenen

Phase-III-Studie CASTOR wurden bei Patienten mit vorbehandeltem rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Dreierkombination aus Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason (n=251) mit der Zweierkombination Bortezomib/Dexamethason (n=247) verglichen. Die Patienten erhielten acht Zyklen jeder Behandlung, danach folgte eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab in der Daratumumab-Gruppe (Tab. 1).

Die Patienten waren im Median 64 Jahre alt und seit vier Jahren am multiplen Myelom erkrankt. 60% hatten eine autologe Stammzelltransplantation erhalten, rund 70% waren mit einem Proteasom-inhibitor wie Bortezomib und zwischen 70 und 80% mit einem Immunmodulator wie Lenalidomid vorbehandelt. Etwa 30% sprachen auf die letzte Behandlung nicht mehr an.

Stopp nach erster Interimsanalyse

Die Studie wurde vorzeitig gestoppt, weil bei der ersten geplanten Interimsanalyse die hierfür definierten Grenzen erreicht worden waren. Daher war das mediane Follow-up mit 7,4 Monaten relativ kurz.

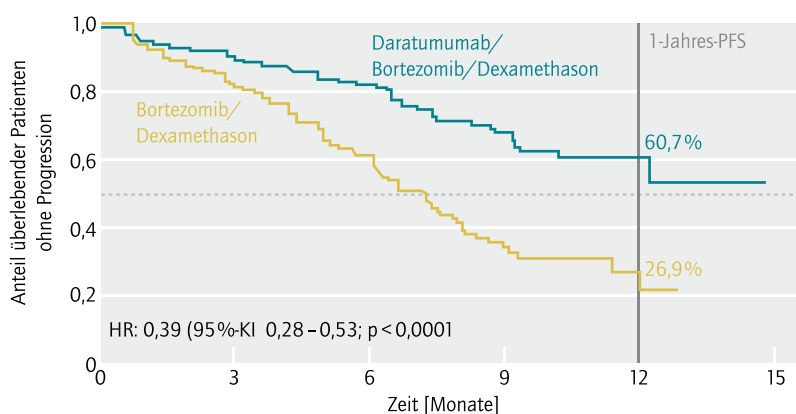
Tab. 1. CASTOR-Studie: Studiendesign [Palumbo A, et al. 2016]

Erkrankung	Vorbehandeltes rezidiertes oder refraktäres multiples Myelom
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, offen, parallel
Studienteilnehmer	498
Intervention	• Daratumumab¹/Bortezomib²/Dexamethason³; n = 251 • Bortezomib²/Dexamethason³; n = 247
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor/Mitarbeit	Janssen Research & Development, LLC
Studienregisternummer	NCT02136134 (ClinicalTrials.gov)

¹ 6 mg/kg wöchentlich über drei Zyklen, an Tag 1 von Zyklus 4 bis 9, anschließend alle vier Wochen

² 1,3 mg/m² subkutan an Tag 1, 4, 8 und 11 jedes 21-Tage-Zyklus; insgesamt acht Zyklen

³ 20 mg oral an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der ersten acht Bortezomib-Zyklen



Patienten unter Risiko						
Bortezomib/ Dexamethason	247	182	106	25	5	0
Daratumumab/ Bortezomib/ Dexamethason	251	215	146	56	11	0

Abb. 1. Primärer Endpunkt der CASTOR-Studie: Das progressionsfreie Überleben nach einem Jahr stieg von 26,9% unter Bortezomib/Dexamethason auf 60,7% unter Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason [nach Palumbo A, et al. 2016].

Der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS), war in der Daratumumab-Gruppe noch nicht erreicht, in der Bortezomib/Dexamethason-Gruppe lag das PFS im Median bei 7,2 Monaten. Das Ein-Jahres-PFS betrug mit der Dreifachkombination 60,7%, mit der Zweier-Kombination 26,9% (Hazard-Ratio [HR] 0,39; $p < 0,0001$). Dies bedeutet eine bisher noch nicht erreichte Reduktion des Risikos für eine Progression oder Tod um 61% unter Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib/Dexamethason (Abb. 1).

Der Nutzen der Dreifachkombination wurde in allen Subgruppen nachgewiesen. Besonders gut profitierten Patienten, die erst eine Vortherapie erhalten hatten. Hier nahm das Ein-Jahres-PFS von 29,4% auf 77,5% zu, was einer Risikoreduktion für Progression oder Tod von 69% entsprach (HR 0,31; $p < 0,0001$). Hieraus kann geschlossen werden, dass die Dreierkombination bei früher Intervention eher noch besser wirkt.

Auch die Gesamtansprechrate war bei Zugabe von Daratumumab mit 83% versus 63% signifikant höher ($p < 0,0001$). Besonders beeindruckend war der Anstieg des sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) von 29% auf 59% ($p < 0,0001$) und des kompletten Ansprechens von 9% auf 19% ($p = 0,0012$). Bei 14% der Patienten unter der Dreierkombination konnte keine minimale Resterkrankung (MRD) mehr nachgewiesen werden im Vergleich zu 3% unter Bortezomib/Dexamethason (Abb. 2).

Verträglichkeit ähnlich

Die Dreifachkombination erwies sich als ähnlich verträglich wie die Zweifachkombination. Thrombozytopenien und periphere Neuropathien waren etwas häufiger unter Daratumumab, dies könnte aber mit der längeren Gabe von Bortezomib in der Kombination erklärt werden. Häufigstes unerwünschtes Ereignis mit der Dreifachkombination waren infusionsbedingte Reaktionen, wie Dyspnoe, Bronchospasmen und Husten, die in 98% der Fälle aber nur bei der ersten Gabe auftraten.

Wegen unerwünschter Wirkungen beendeten 8% der Patienten mit der Dreifach- und 10% mit der Zweifachkombination die Studie vorzeitig.

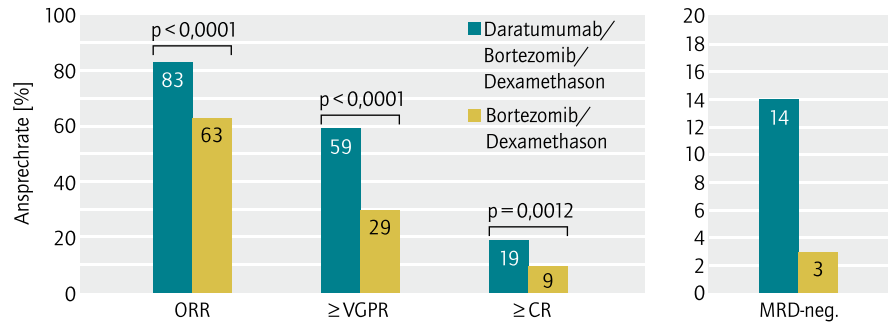


Abb. 2. Gesamtansprechraten in der CASTOR-Studie. CR: komplettes Ansprechen, MRD-neg: keine minimale Resterkrankung, ORR: Gesamtansprechen, VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen [nach Palumbo A, et al. 2016].

Vergleich mit anderen Studien

Ein mit Vorsicht zu genießender Vergleich mit anderen Proteasom-inhibitor-basierten Studien bei vorbehandelten Patienten mit refraktärem oder rezidiertem multiple Myelom zeigt, dass mit Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason in der Wirkung auf das PFS mit 0,39 das bislang niedrigste Hazard-Ratio erreicht wurde. Beim Vergleich von Carfilzomib/Dexamethason versus Bortezomib/Dexamethason betrug das PFS-HR 0,53, beim Vergleich von Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason versus Bortezomib/Dexame-

thason 0,63, und bei Vergleich von Elotuzumab/Bortezomib/Dexamethason versus Bortezomib/Dexamethason lag es bei 0,72.

Quelle

Palumbo A, et al. Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DvD) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study. 2016 ASCO Annual Meeting, Abstract LBA4. http://abstracts.asco.org/176/Abstract_View_176_172609.html.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

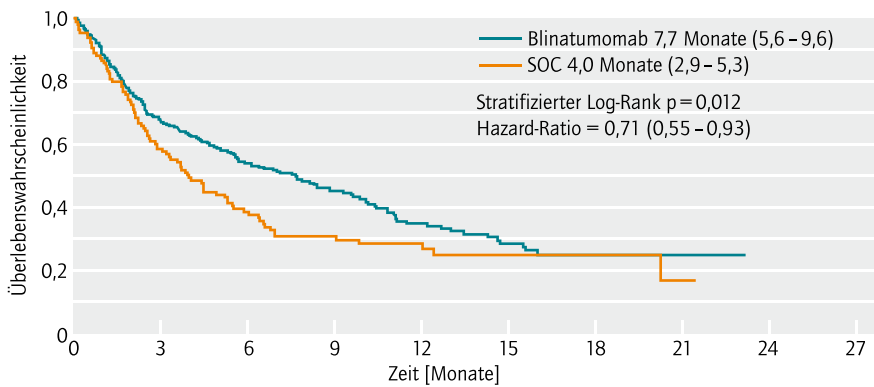
Rezidierte/refraktäre akute lymphatische Leukämie

Immuntherapie mit Blinatumomab verlängert Überleben im Vergleich zu Standardtherapie

Das bispezifische T-Zell-verstärkende Antikörperkonstrukt Blinatumomab (Blinicyto®) kann bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph-), rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Vergleich zur Standardtherapie das Überleben von 4 auf 7,7 Monate signifikant verlängern. Dies ergab eine vordefinierte Zwischenanalyse der Phase-III-Studie TOWER, deren Ergebnisse auf dem 21. Jahreskongress der European Hematology Association (EHA) im Juni 2016 in Kopenhagen vorgestellt wurden.

Die ALL ist eine seltene, rasch fortschreitende Krebserkrankung des Bluts und des Knochenmarks. Bei Erwachsenen handelt es sich in etwa 75% der Fälle um eine B-Vorläufer-ALL, davon sind 75 bis 80% Philadelphia-Chromosom negativ (Ph-). Etwa die Hälfte der von dieser Erkrankung betroffenen Erwachsenen hat eine refraktäre Erkrankung oder erleidet ein Rezidiv. Erwachsene Patienten mit

einer Ph-, rezidierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL sind oft jung: Zum Zeitpunkt der Diagnose sind sie im Median zwischen 34 und 39 Jahre alt. Die Prognose für Patienten mit r/r-ALL ist schlecht, mit einer Standardtherapie kann bei 20 bis 30% ein komplettes Ansprechen und ein medianes Überleben von drei bis sechs Monaten erreicht werden. Mit dem bispezifischen Antikörperkonstrukt Blinatumomab



Patienten unter Risiko									
Blinatumomab	271	176	124	79	45	27	9	4	0
SOC	134	71	41	27	17	7	4	1	0

Abb. 1. TOWER-Studie: Gesamtüberleben von Patienten mit r/r-ALL, die mit Blinatumomab oder Standard-Chemotherapie behandelt wurden [nach Topp M, et al. 2016]
SOC: Standardtherapie (standard of care); Werte in Klammern geben 95%-Konfidenzintervall an

Tab. 1. TOWER-Studiendesign [Topp M, et al. 2016]

Erkrankung	Rezidierte/refraktäre akute lymphatische Leukämie
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, offen, parallel, kontrolliert
Studienteilnehmer	405
Intervention	• Blinatumomab (n=271) • Standard-Chemotherapie (n=134)
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben
Sponsor	Amgen
Studienregister-nummer	NCT02013167 (ClinicalTrials.gov)

steht seit November 2015 eine neue Substanz zur Verfügung, die endogene T-Zellen durch Verbindung von CD3 im T-Zellrezeptor(TCR)-Komplex mit CD19 auf gutartigen und malignen B-Zellen aktiviert. Grundlage der Zulassung war der Nachweis von Wirksamkeit und Verträglichkeit in der 211-Studie, einer Phase-II-Studie, in die 189 Erwachsene mit r/r-ALL eingeschlossen

worden waren. In dieser einarmigen Studie wurden nach zwei Zyklen Blinatumomab eine Ansprechrates von 43% und ein medianes Gesamtüberleben von 6,1 Monaten erreicht.

Blinatumomab versus Standard-Chemotherapie

Beim EHA-Kongress wurden die Daten der ersten Interimsanalyse der von Amgen finanzierten offenen, randomisierten Phase-III-Studie TOWER vorgestellt, in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Blinatumomab (n=271) und Standard-Chemotherapie (n=134) bei Patienten mit r/r ALL verglichen wurden (Tab. 1). Blinatumomab wurde zur Induktion kontinuierlich über zweimal vier Wochen mit einer zweiwöchigen Pause dazwischen infundiert, in der Erhaltungstherapie erhielten die remittierten Patienten die kontinuierlichen Infusionen mit achtwöchigen Pausen bis zur Progression.

Aufgrund der bei einer vordefinierten Interimsanalyse nachgewiesenen

Wirksamkeit empfahl das Datenüberwachungskomitee eine vorzeitige Beendigung der Studie. Die Patienten waren im Median 37 Jahre alt, rund 40% waren Frauen. Etwa 35% hatten eine Stammzelltransplantation erhalten.

Die Ansprechrates in der Induktionsphase betrug unter Blinatumomab 44%, mit der Vergleichstherapie 25% ($p < 0,001$), ein komplettes Ansprechen erreichten 34 beziehungsweise 16% ($p < 0,001$) der Patienten.

Der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben (OS), war unter Blinatumomab mit 7,7 Monaten signifikant länger als unter der Standardtherapie mit 4,0 Monaten (Hazard-Ratio 0,71; $p = 0,012$, Abb. 1). Auch in nahezu allen Subgruppen wirkte der Antikörper auf das OS besser als die Vergleichstherapie.

Neutropenien und Infektionen waren unter Blinatumomab seltener als mit der Standardtherapie, neurotoxische Reaktionen traten ähnlich häufig auf. Bei fünf Patienten unter Blinatumomab kam es zu einem Zytokin-Release-Syndrom, das aber aufgrund der Applikationsform des Antikörpers als kontinuierliche Infusion gut behandelbar war.

Damit konnte in der TOWER-Studie erstmals für eine Immuntherapie ein verlängertes Überleben im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit r/r-ALL gezeigt werden.

Quelle

Topp M, et al. Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory philadelphia negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER). 21. Kongress der EHA, Kopenhagen, 9. bis 12. Juni 2016, Abstract S149, <http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/135182/max.topp.blinatumomab.improved.overall.survival.in.patients.with.relapsed.or.html?f=p6m3e968o12135>

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen



Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Zielgerichtete Therapien bei Krebs**ASCO 2016****Therapieentscheidung nicht nach Zulassungsstatus, sondern nach Genveränderung treffen?**

Frühe Ergebnisse einer Phase-II-Studie zeigen, dass Patienten mit bestimmten genetischen Veränderungen in ihrem Tumor auf zielgerichtete Therapien ansprechen, die aber nur für andere Tumorentitäten zugelassen sind. Diese vielversprechenden Resultate für vier Tumortypen wurden im Juni während der 52. Jahrestagung der amerikanischen Onkologen (ASCO) in Chicago vorgestellt. Sie führten dazu, dass die Studie für einige Tumortypen für weitere Teilnehmer ausgeweitet wird.

Eine steigende Anzahl von zielgerichteten Arzneimitteln ist für bestimmte Krebs-Indikationen zugelassen, bei denen die molekularen Veränderungen, auf die die Therapie gerichtet ist, oft vorkommen. Ähnliche molekulare Veränderungen werden aber teilweise auch bei einer Reihe von anderen Tumorentitäten gefunden. Leider ist die Effektivität von zugelassenen Arzneimitteln bei nicht zugelassenen anderen Entitäten aber oft nur unzureichend bekannt, da diesbezüglich keine Studien durchgeführt wurden. Die MyPathway-Studie untersuchte Therapeutika, die auf HER2-, BRAF-, Hedgehog- (Hh-) oder EGFR-Signalwege gerichtet sind, bei Tumoren von Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, für die diese Arzneimittel aber nicht zugelassen sind [1] (Tab. 1).

Die MyPathway-Studie

Bei sogenannten *Basket-Studien* werden Patienten mit Krebserkrankungen unterschiedlicher Lokalisation, deren Tumore die gleiche Mutation aufweisen, „in einen Topf geworfen“ und entsprechend der Mutation behandelt. Ziel der noch laufenden nicht randomisierten MyPathway-Studie ist es, in 39 teilnehmenden Studienzentren 500 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu rekrutieren, für die es keine andere nützliche Therapie mehr gibt. Sie sollen aber bestimmte genetische Alterationen aufweisen, nämlich in den Zielstrukturen HER2, BRAF, Hh oder EGFR. Patienten dieser vier Gruppen werden dann mit einer gegen diese Zielstrukturen gerichteten Therapie behandelt, die aber alle bisher nur für eine einzige Krebsindi-

kation und eben nicht für die aktuelle Erkrankung zugelassen sind:

- Trastuzumab + Pertuzumab – bisher nur zugelassen bei Brustkrebs – bei HER2-Anomalitäten
- Vemurafenib – bisher nur bei Melanomen zugelassen – bei BRAF-Veränderungen
- Vismodegib – bisher nur bei Basalzellkarzinomen der Haut zugelassen – bei Hh-Veränderungen
- Erlotinib – bisher nur zugelassen bei NSCLC – bei EGFR-aktivierenden Anomalitäten

Anders als bei anderen laufenden *Basket-Studien* ist das molekulare Profiling nicht Teil dieser Studie, oben genannte genetische Veränderungen müssen von zugelassenen und geprüften Laboratorien eindeutig festgestellt und dokumentiert sein. Primärer Endpunkt der Studie sind die Ansprechraten. Die Patienten erhalten jeweils die Standarddosierungen der zugelassenen Therapien.

Erste Studienergebnisse

Bis Mitte Dezember 2015, dem Zeitpunkt des Cut-off für die während des ASCO präsentierte Zwischenanalyse, waren 129 Patienten mit Veränderungen in HER2 (n=82), BRAF (n=33), Hh (n=8) und EGFR (n=6) in die Studie rekrutiert worden. Sie hatten Tumore an 25 verschiedenen Lokalisationen und im Median vorher schon drei (0–10) andere Therapielinien bekommen. Von den 129 Patienten kam es bei 29 (22%) zu einem objektiven Ansprechen (eine Komplettremission, 28 partielle Remissionen) und bei 15 zu einer Stabilisierung der Erkrankung für > 120 Tage. Bei neun verschiedenen Tu-

Tab. 1. MyPathway-Studiendesign [Hainsworth J, et al. 2016]

Erkrankung	Verschiedene Tumorarten
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase II
Studiendesign	Nichtrandomisiert, parallel, offen
Studienteilnehmer	Bis 12./2015: 129; geplant: 500
Intervention	• Erlotinib, 150 mg tägl. oral, 28-Tage-Zyklen • Pertuzumab, Aufsättigung 840 mg i.v., Erhaltungsdosis 420 mg i.v., alle 3 Wochen • Trastuzumab, Aufsättigung 8 mg/kg i.v., Erhaltungsdosis 6 mg/kg, i.v. alle 3 Wochen • Vemurafenib, 960 mg zweimal tägl. oral, 28-Tage-Zyklen • Vismodegib, 150 mg tägl. oral, 28-Tage-Zyklen
Primärer Endpunkt	Gesamtansprechrate
Sekundäre Endpunkte	Krankheitskontrolle, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben
Sponsor	Genentech, Inc.
Studienregisternummer	NCT02091141 (ClinicalTrials.gov)

i.v.: Intravenös

morentitäten konnte ein Ansprechen außerhalb der zugelassenen Zulassung verzeichnet werden. Keine nicht schon bekannten Therapie-Nebenwirkungen traten auf. Besonders auffällig waren die guten Ansprechraten bei HER2-Amplifikation/Überexpression. Hier kam es bei 50%, 63% beziehungsweise 100% der Patienten mit Kolorektal-, Blasen- oder Leberkrebs zu einem klinischen Benefit (Tab. 2). Auch in der Gruppe mit BRAF-Mutationen kam es zu beeindruckenden Raten von klinischem Benefit, nämlich 33% (n=5) bei NSCLC-Patienten und 75% (n=3) bei Patienten mit Ovarialkarzinom.

Fazit und Perspektive

Wie schon andere *Basket-Studien* gezeigt haben, unterstreichen auch die Ergebnisse der MyPathway-Studie, dass Patienten von einer Präzision ihrer Therapie im Hinblick auf genetische Veränderungen profitieren. Wenn es auch mit diesen ersten Ergebnissen der MyPathway-Studie noch zu früh für eine Zusammenfassung ist, so gibt diese doch schon eindeutige

Hinweis auf eine gute Aktivität von HER2-gezielter Therapie bei HER2-amplifizierten kolorektalen Karzinomen (CRC) und eventuell auch anderen HER2-positiven Entitäten. Es ist geplant, dass in dieser Studie demnächst differenziert erfasst wird, ob es sich um HER2-Amplifikationen oder Mutationen handelt. Außerdem sollen aufgrund der bisherigen positiven Resultate die Kohorten mit HER2-veränderten CRC, Blasen- und Leberkrebs erweitert werden. Leider, so ASCO-Kommentator Sumanta Kumar Pal, Duarte, Kalifornien, ist noch nicht bekannt, warum einige Patienten auf eine zielgerichtete Therapie ansprechen und andere nicht, wenn ihre Tumoren die gleiche Veränderungen aufweisen. Antworten auf einige

Tab. 2. Bei Patienten mit HER2-Amplifikation bzw. -Überexpression (n=61) profitierten ganz besonders diejenigen mit Kolorektalkarzinomen, Blasenkrebs und Leberkrebs von einer zielgerichteten Therapie mit Trastuzumab + Pertuzumab [1].

Primärlokalisation des Tumors	Anzahl	Ansprechen [n (%)]		
		CR oder PR	SD > 120 Tage	Klinischer Benefit
Kolorektal	20	7 (35)	3 (15)	10 (50)
Harnblase	8	3 (38)	2 (25)	5 (63)
Leber	6	3 (50)	3 (50)	6 (100)
Lunge, nichtkleinzellig	7	2 (29)	0	2 (29)
Pankreas	6	1 (17)	0	1 (17)
Hals-Kopf	3	1 (33)	0	1 (33)
Andere (fünf Lokalisationen)	11	0	1 (9)	1 (9)
Insgesamt	61	17 (28)	9 (15)	26 (43)

CR: Komplettremission; PR: partielle Remission; SD: Stable disease

Fragen diesbezüglich müssten noch gefunden werden, bis den einen Patienten besonders gut geholfen werden, anderen aber eine unnötige und eventuell toxische Therapie erspart bleiben kann.

Quelle

1. Hainsworth J, et al: Targeted therapy for advanced solid tumors based on molecular profiles: early results from MyPathway, an open-label, phase IIa umbrella basket study. J Clin Oncol 2016;34 (Suppl). Abstr LBA11511.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Zielgerichtete Therapien bei Krebs

ASCO 2016

Personalisierte Therapie führt auch in Phase-I-Studien zu besseren Ergebnissen für die Patienten

In Metaanalysen von Phase-II- und -III-Studien konnte schon gezeigt werden, dass der Einsatz von individualisierter Medizin zu besseren Resultaten für die Patienten führt. In einer Studie, die im Juni während der 52. Jahrestagung der amerikanischen Onkologen (ASCO) vorgestellt wurde, zeigte sich erstmals, dass dieser Nutzen sich auch schon in Phase-I-Studien zeigt. Daher sollten Tumorbiomarker vermehrt auch schon bei der Auswahl von Patienten in Phase-I-Studien eingesetzt werden.

Phase-I-Studien sind dazu da, neue Arzneimittel in kleinen Gruppen von Menschen zu testen. Abgesehen von Studien in der Onkologie werden dazu sogar meist gesunde Probanden rekrutiert. Historisch wurden die Phase-I-Studien nur durchgeführt, um die Toxizität und eventuell die optimale Dosis zu ermitteln. Die jetzt vorgestellte Metaanalyse zeigt, dass zumindest in der Onkologie, in der in der Phase I neue Behandlungsmethoden an Patienten getestet werden, die vielleicht deren letzte Chance für ihre unheilbare Erkrankung sind, dieses Vorgehen

überholt ist. Denn mit einer Biomarker-gesteuerten Selektion in dieser frühen Phase werden hohe Effizienzlevel erreicht.

Studiendesign

Mithilfe einer Datenrecherche bei PubMed wurden 346 zwischen Januar 2011 und Dezember 2013 publizierte einarmige Phase-I-Studien mit insgesamt 13 203 Patienten ausgewählt und in das Datenreview aufgenommen [1]. Wichtig dabei war, dass in den Phase-I-Studien nicht nur Toxizität, sondern auch angemessene Effek-

tivitätsendpunkte ermittelt worden waren. Dabei handelte es sich in dieser Analyse um Ansprechraten (RR) und progressionsfreies Überleben (PFS). Das Gesamtüberleben (OS) als Endpunkt war nicht inkludiert, da davon in diesen frühen Studien selten berichtet wird. In den Behandlungsarmen, die Biomarker für eine Behandlungsselektion verwendet hatten, wurden Ansprechraten (n=351 Studienarme; 13 203 Patienten), PFS (n=45 Arme; 1700 Patienten) und die Toxizitätsrate (n=351 Arme; 13 203 Patienten) verglichen mit den Studienarmen, in denen keine Behandlungsselektion durchgeführt worden war.

Studienergebnisse

Multivariate Analysen zeigten, dass der personalisierte Ansatz unabhängig von anderen Faktoren die Ansprechraten verbesserte (30,6% vs. 4,9%, $p < 0,0001$) und auch das PFS verlängerte (5,7 vs. 2,95 Monate; $p = 0,0002$). Eine Subanalyse derjenigen Studienarme, in denen zielgerichtete Arzneistoffe getestet worden waren (n=243 Arme), zeigte, dass eine Biomarker-gesteuerte Strategie zu statistisch signifikant besseren Ansprechraten führte als die zielgerichtete Therapie allein ohne Bio-

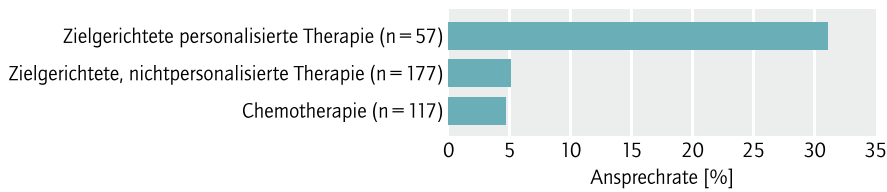


Abb. 1. Eine zielgerichtete Therapie, die nicht Biomarker-selektiert eingesetzt wird, führt zu geringen Ansprechraten. Das zeigten selbst Ergebnisse von Phase-I-Studien [1].

marker zur Patienten-Selektion (31,1% vs. 5,1%; $p < 0,0001$). In diesen nicht personalisierten Armen mit *targeted*-Therapien kam es nur zu ähnlichen Ergebnissen wie unter Chemotherapie (RR 5,1% vs. 4,7%; $p = 0,63$; Abb. 1). Die personalisierten Arme, in denen ein Biomarker benutzt wurde, zeigten höhere Ansprechraten als diejenigen, in denen nur ein Proteinmarker genutzt wurde (42,0% vs. 22,4%; $p = 0,001$).

Die mediane durch die Therapie ausgelöste Mortalität unterschied sich nicht zwischen personalisierten und nichtpersonalisierten Armen (1,89% vs. 2,27%; $p = 0,31$).

Fazit

„Die personalisierte Medizin ist nicht die Zukunft der Krebstherapie, sondern sollte schon in der Gegenwart angekommen sein und

gelebt werden“, erklärte ASCO-Moderator Don S. Dizon, Boston, aufgrund der Ergebnisse dieser Metaanalyse. Denn die bessere Effektivität zeigt sich offenbar sogar schon in frühen Phasen der Entwicklung eines Medikaments.

Quelle

1. Schwaederle MC, et al: Impact of precision medicine in refractory malignancies: A meta-analysis of 13,203 patients in phase I clinical trials. J Clin Oncol 2016;34(suppl):abstr 11520.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Palliative Fürsorge

ASCO 2016

Viele Menschen unter 65 bekommen zum Ende ihres Lebens noch aggressive Therapien

Drei Viertel der Patienten mit unheilbaren Krebserkrankungen, die jünger als 65 Jahre alt sind, werden innerhalb der letzten 30 Tage vor ihrem Tod noch sehr intensiv behandelt. Ein Drittel dieser Menschen stirbt im Krankenhaus. Das wurde in einer retrospektiven Analyse der Daten von mehr als 28 000 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren gezeigt, die im Juni während der 52. Jahrestagung der amerikanischen Onkologen (ASCO) vorgestellt wurde [1].

Heutzutage ist weitestgehend anerkannt, dass es nachteilig für Patienten und Angehörige ist, unheilbar erkrankte Krebspatienten am Ende ihres Lebens noch intensiven medizinischen Behandlungen wie Chemotherapie, Radiotherapie oder invasiven Prozeduren zu unterziehen. Im Jahr 2012 veröffentlichte die ASCO diesbezüglich eine *Choosing Wisely Recommendation*. Darin wird von Krebstherapien für Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und einem geringen Performance-Status, für die es unwahrscheinlich ist, dass sie davon noch profitieren, abgeraten. Stattdessen empfiehlt sie für diese Patienten Symptom-lindernde Maßnahmen der Palliativversorgung. Da aber nicht bekannt war, inwieweit sich die klinische Praxis an diese Emp-

fehlungen hält und auch inwieweit jüngere Patienten an ihrem Lebensende noch aggressiv behandelt werden, wurde die jetzt publizierte Datenanalyse durchgeführt.

Die Studie

Die Forscher benutzten für ihre Analyse verschiedene Datenbanken des Gesundheitssystems, die insgesamt rund 60 Millionen Individuen in 14 US-Staaten umfassten. Patienten ≤ 65 Jahre, die zwischen 2007 und 2014 gestorben waren und mit der Diagnose metastasierter Lungen-, Kolorektal-, Brust-, Pankreas- oder Prostatakrebs erfasst waren, wurden für die Studie näher untersucht. 28 731 Patienten wurden analysiert. Als „aggressive Therapien“ wurden invasive Prozeduren wie Bi-

opsien, Krebstherapien wie Chemo- oder Radiotherapien, Einweisung ins Krankenhaus, auf eine Intensivstation, oder Tod im Krankenhaus bewertet. Es zeigte sich, dass 71 bis 76% der Patienten mit einer der oben genannten Krebsentitäten noch innerhalb der letzten 30 Lebenstage aggressiv therapiert wurden (Tab. 1), inklusive 30 bis 35%, die im Krankenhaus und nicht zu Hause starben. Nur von 14 bis 18% der Patienten wurden Hospizdienste genutzt.

Fazit

Die Raten an „aggressiver Behandlung“, die vor den ASCO-Empfehlungen 2012 zum Lebensende hin angewendet wurden, hätten sich, so die Autoren, leider in den ersten drei Jahren nach Erstellung dieser Empfehlungen nicht verändert. Offensichtlich suchen auch die Patienten zum Ende ihres Lebens noch nach aggressiver medizinischer Hilfe gegen ihre Erkrankung, anstatt die Symptom-lindernden Maßnahmen und Hospizdienste anzunehmen, die oft auch zu Hause gegeben werden können. Demnach, so das Fazit der Autoren, reichten die Leitlinien also hier nicht aus, um Änderungen für die Praxis hervorzurufen. Bessere Wege müssten gefunden

werden, sowohl Ärzte als auch Patienten über palliative Versorgung und Hospize aufzuklären und zu schulen. Außerdem sollten diese Arten der Fürsorge für alle besser zugänglich gemacht werden.

Literatur

1. Chen RC, et al. Aggressive care at the end-of-life for younger patients with cancer: Impact of ASCO's choosing wisely campaign. J Clin Oncol 2016;34(Suppl):abstr. LBA10033.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Tab. 1. Maßnahmen aggressiven medizinischen Vorgehens zum Lebensende [nach 1]

	Lungenkrebs (n=12 764) [%]	Kolorektaler Krebs (n=5207) [%]	Brustkrebs (n=5855) [%]	Pankreas- krebs (n=3397) [%]	Prostata- krebs (n=1508) [%]
Aggressive Therapie gesamt	76	71	74	74	72
Chemotherapie	28	26	32	29	24
Radiotherapie	21	9	16	6	13
Invasive Prozeduren	29	26	27	31	26
Krankenhauseinweisung	65	61	63	65	62
Aufnahme auf Intensivstation	20	16	17	16	18
Tod im Krankenhaus	35	30	33	30	31

Reseziertes Pankreaskarzinom

ASCO 2016

Capecitabin/Gemcitabin in der Adjuvanz besser als Gemcitabin allein

Eine adjuvante Kombinationstherapie mit Gemcitabin plus Capecitabin kann das Überleben von Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom im Frühstadium im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie von 25,5 auf 28,0 Monate im Median verlängern. Dies ergab die bislang zweitgrößte bei Pankreaskarzinom-Patienten durchgeführte randomisierte klinische Studie ESPAC-4, die bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) am 6. Juni 2016 in Chicago vorgestellt wurde.



Mit einem Kommentar von Professor Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Das Pankreaskarzinom ist eine der am schwierigsten zu behandelnden bösartigen Erkrankungen. Inzidenz und Letalität steigen. 2012 erkrankten weltweit 338 000 Menschen neu an einem Pankreaskarzinom und 331 000 verstarben an diesem Tumor. Aufgrund der vermehrten Behandlung mit Chemotherapeutika wie Gemcitabin (z.B. Gemzar®) und Capecitabin (z.B. Xeloda®) stieg nach Angaben von Cancer Research UK die 1-Jahres-Überlebensrate von 10% im Jahr 1971/72 auf 21% im Jahr 2010/11. In den von der European Study Group on Pancreatic Cancer (ESPAC) durchgeführten ESPAC-1- und ESPAC-3-Studien zeigte sich ein Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 8% bei alleiniger Operation auf 11% bei Operation plus Chemoradiotherapie sowie auf 16 bis 18% bei Operation mit adjuvanter Gemcitabin- oder 5-Fluorouracil-Behandlung.

Vergleich von Gemcitabin ohne und zusammen mit Capecitabin

Die ESPAC schloss zwischen November 2008 und September 2014 722 Patienten mit Pankreaskarzinom innerhalb von zwölf Wochen nach kurativer Resektion (R0 oder R1) in die randomisierte Phase-III-Studie ESPAC-4 ein, in der sie den Effekt der adjuvanten Behandlung von sechs Zyklen Gemcitabin allein (n=361) mit der Kombination aus Gemcitabin plus oralem Capecitabin (n=361) verglich (Tab. 1). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, zu den sekundären Endpunkten gehörten die Toxizität, des rückfallfreie Überleben, das 2- und 5-Jahres-Überleben sowie die Lebensqualität. Die Patienten waren im Median 65 Jahre alt, 57% waren Männer. 74% der Patienten waren Diabetiker. 80% hatten positive Lymphknoten. Von der Operation bis zur Randomisierung in

Tab. 1. ESPAC-4-Studie: Studiendesign [Neoptolemos JP, et al. 2016]

Erkrankung	Reseziertes Pankreaskarzinom
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, offen, parallel, kontrolliert
Studienteilnehmer	722
Intervention	• Gemcitabin¹/Capecitabin² • Gemcitabin¹
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben
Sponsor/Mitarbeit	University of Liverpool/Royal Liverpool and Broadgreen University Hospital NHS Trust (UK)
Studienregisternummer	ISRCTN96397434

¹ 1000 mg/m² i.v. an Tag 1, 8 und 15 eines Zyklus über sechs Zyklen (24 Wochen)

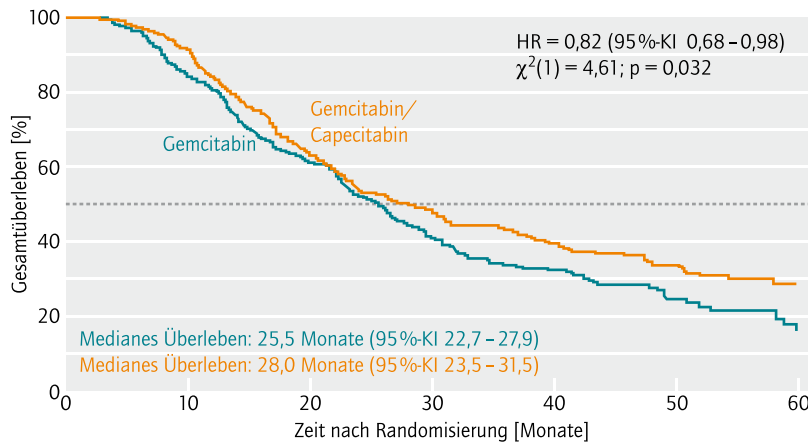
² 830 mg/m² oral, zweimal täglich, Tag 1 bis 21 alle 28 Tage

die ESPAC-4-Studie dauerte es im Median 64 Tage. Aufgrund der Ergebnisse wurde die Studie durch das Sicherheitskomitee vorzeitig gestoppt.

Kombi verlängert Gesamtüberleben

Die Chemotherapie-Kombination verlängerte im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie das Gesamtüberleben signifikant von 25,5 auf 28,0 Monate im Median (Hazard-Ratio 0,82; p=0,032) (Abb. 1).

Die errechnete 5-Jahres-Überlebensrate betrug 28,8% mit der Gemcitabin/Capecitabin-Therapie im Vergleich zu 16,3% mit der Gemcitabin-Monotherapie.



Patienten unter Risiko							
Gemcitabin	366	302	207	109	61	27	9
Gemcitabin/ Capecitabin	364	328	219	139	83	50	19

Abb. 1. Primärer Endpunkt der ESPAC-4-Studie: Gesamtüberleben von Patienten mit Pankreaskarzinom, die adjuvant mit Gemcitabin oder Gemcitabin/Capecitabin behandelt worden waren [nach Neoptolemos JP, et al. 2016]; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall.

In beiden Gruppen traten ähnlich häufig schwere therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen auf, nämlich 26% unter Gemcitabin und 24% unter Gemcitabin/Capecitabin. Schwere Diarrhöen und Fatigue waren unter der Kombination etwas häufiger als unter Monotherapie. Die Lebensqualität war in beiden Gruppen ähnlich hoch.

Quelle

Neoptolemos JP, et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine and capecitabine versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. 2016 ASCO Annual Meeting, Abstract LBA4006, http://abstracts.asco.org/176/AbstView_176_162546.html

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Kommentar

Beim ASCO-Meeting 2016 wurde von John P. Neoptolemos die europäische Phase-III-ESPAC-Studie vorgestellt, die die Kombination von Gemcitabin und Capecitabin mit Gemcitabin in der Monotherapie bei Patienten mit operablen Pankreaskarzinomen verglich. Die Studie umfasste 730 Patienten mit resezierten dukalen Adenokarzinomen des Pankreas. Eine Gruppe erhielt Gemcitabin 1000 mg/m² wöchentlich dreimal im Monat gefolgt von einer Woche Pause, die andere Gruppe erhielt neben Gemcitabin zusätzlich Capecitabin 1660 mg/m² täglich für drei Wochen, danach erfolgte eine Therapiepause von einer Woche. Die Therapie wurde über insgesamt 24 Wochen (sechs Zyklen) durchgeführt. Die mittlere Tumorgroße betrug 30 mm, 60% der Patienten hatten eine R1-Resektion und 80%

einen positiven Nodalstatus, 40% der Tumoren waren schlecht differenziert. Die errechnete 5-Jahres-Überlebensrate der Kombinationstherapie betrug 28,8%, die mit der Monotherapie 16,3%. Die Kombinationstherapie verlängerte das Gesamtüberleben auf 28 Monate im Median gegenüber 25,5 Monaten im Falle von Gemcitabin in der Monotherapie. Die Nebenwirkungen Grad 3 und 4 waren in beiden Therapiearmen ähnlich hoch, nämlich 26% im Monotherapiearm und 24% in der Kombination; die Lebensqualität war in beiden Gruppen ähnlich hoch.

Der Fortschritt in der medikamentösen Therapie des Pankreaskarzinoms verläuft sehr langsam. Die Ein-Jahres-Überlebensraten von 10% im Jahr 1971 verbesserten sich auf 21% im Jahr 2010 infolge des verbesserten Armentariums der Chemotherapeutika. Allerdings liegen die 5-Jahres-Überlebensraten nach Operation plus adjuvanter Chemotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil aktuell nicht über 20%. Insofern sind die vorliegenden Ergebnisse der 5-Jahres-Überlebensrate nach Chirurgie plus adjuvanter Chemotherapie Gemcitabin plus Capecitabin von 29% gegenüber 16% nach adjuvanter Monotherapie mit Gemcitabin als echter Therapiefortschritt zu werten. Dies umso mehr, als die Nebenwirkungen in beiden Therapiearmen ebenso wie die Lebensqualität ähnlich waren. Die Ergebnisse dieser Studie sollten jedoch durch eine zweite Studie bestätigt werden, außerdem ist zu sagen, dass Capecitabin aktuell nicht zur adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms zugelassen ist, dies sind derzeit ausschließlich 5-Fluorouracil und Gemcitabin jeweils in der Monotherapie.

Prof. Dr. med. Clemens Unger,
Freiburg

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Pressekonferenz

Erstlinientherapie bei CLL

Ibrutinib ist Chlorambucil überlegen

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib hat jetzt auch die Zulassung für die Erstlinientherapie bei Patienten mit einer CLL erhalten. Die Grundlage für diese Zulassungserweiterung waren die Daten der RESONATE-2-Studie, bei der Ibrutinib mit Chlorambucil verglichen wurde. Die Ergebnisse wurden im Rahmen einer von der Firma Janssen veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt.

Ibrutinib (Imbruvica®) ist ein oraler Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Die BTK ist eine essenzielle Komponente des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs und spielt somit bei der Entstehung von B-Zell-Lymphomen wie der chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) und des Mantelzell-Lymphoms eine wichtige Rolle. Ist der B-Zell-Rezeptor-Signalweg pathologisch aktiviert, so führt dies zu einer Steigerung des Zellüberlebens, der Adhäsion und der Migration der malignen B-Zellen. Die Inhibition der BTK hemmt diese Prozesse und außerdem wird die Anfälligkeit der malignen Zellen für eine Apoptose erhöht (Abb. 1). Schon länger zugelassen ist Ibrutinib für die Therapie der CLL nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms und für den Morbus Waldenström, wenn eine Chemo-Immuntherapie nicht möglich

ist oder die Erstlinientherapie versagt hat [1].

Bisheriger Standard bei älteren Patienten: Chlorambucil

Die CLL ist vorrangig eine Erkrankung des älteren Menschen, das heißt, das Durchschnittsalter der Patienten beträgt bei der Diagnosestellung >70 Jahre. Daraus ergibt sich, dass häufig Begleiterkrankungen vorliegen und die Standardtherapie für jüngere Patienten (FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab) wegen der Toxizität nicht eingesetzt werden kann. Deshalb ist der Standard für ältere Patienten seit 15 Jahren Chlorambucil. In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Chlorambucil mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab die Prognose verbessert.

RESONATE-2-Studie

Im Rahmen einer Phase-III-Studie (RESONATE 2, Tab. 1) wurde Ibrutinib im Vergleich zu Chlorambucil als Erstlinientherapie bei 269 älteren CLL-Patienten (Durchschnittsalter 73 Jahre) untersucht. 45% der Patienten waren in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium III oder IV und 20% hatten eine 11q22.3 Deletion.

- 136 Patienten erhielten 420 mg Ibrutinib einmal täglich bis zur Progression oder bis zum Auftreten unzumutbarer toxischer Ereignisse.
- 133 Patienten erhielten Chlorambucil in bis zu zwölf Zyklen in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 und 15 während eines 28-tägigen Zyklus, wobei die

Dosierung bei guter Verträglichkeit auf maximal 0,8 mg/kg Körpergewicht erhöht wurde.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben (OS), die Gesamtansprechrate (ORR), die hämatologische Verbesserungsrate und die Sicherheit. Die Auswertung erfolgte nach einem medianen Follow-up von 18,4 Monaten.

Signifikante Überlegenheit von Ibrutinib

Das mediane progressionsfreie Überleben unter Chlorambucil lag bei 18,9 Monaten, während es unter Ibrutinib noch nicht erreicht wurde (Hazard-Ratio [HR] 0,16; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,09–0,28; $p < 0,001$). Das 18-Monats-PFS lag unter Ibrutinib bei 90% vs. 52% unter Chlorambucil ($p < 0,001$). Das PFS lag bei Patienten ohne oder mit genetischen Risikofaktoren im Ibrutinib-Arm bei jeweils 89%, im Chlorambucil-Arm dagegen nur bei 47% bzw. 51%. Das Gesamtüberleben nach 24 Monaten betrug unter Ibrutinib 98% vs. 85% unter Chlorambucil. Auch die ORR war unter Ibrutinib signifikant höher als unter Chlorambucil (86% vs. 35%; $p < 0,001$). Das gleiche gilt für die Verbesserung der hämatologischen Parameter wie Hämoglobin-Wert und Thrombozytenzahl [2].

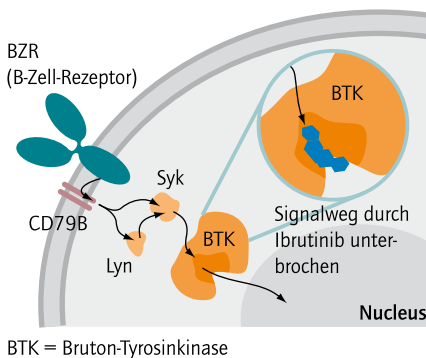


Abb. 1. Ibrutinib (blau) greift in den B-Zell-Rezeptor-Signalweg ein. Dies reduziert die pathologische Überaktivierung bei chronischer lymphatischer Leukämie und erhöht die Anfälligkeit der malignen Zellen für eine Apoptose [Mit freundlicher Genehmigung von Janssen-Cilag]

Tab. 1. RESONATE 2 [nach ClinicalTrials.gov, 2]

Erkrankung	Chronische lymphatische Leukämie
Studienziel	Sicherheit/Wirksamkeit der Behandlung mit Romiplostim
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, Open-Label
Intervention	Ibrutinib (n=136) Chlorambucil (n=133)
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor	Pharmacyclics
Studienregisternummer	NCT01722487 (ClinicalTrials.gov)

Gutes Sicherheitsprofil

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen unter Ibrutinib waren Diarrhö (42%), Fatigue (30%), Übelkeit (22%) und Husten (22%). Unter Chlorambucil waren es Übelkeit (39%), Fatigue (38%), Neutropenie (23%), Anämie (20%) und Erbrechen (20%). Trotz der längeren Behandlungsdauer (Ibrutinib 17,4 Monate vs. Chlorambucil 7,1 Monate) brachen nur 9% der Patienten in der Ibrutinib-Gruppe, aber 23% unter Chlorambucil die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Nach dem medianen Follow-up von 18,4 Monaten setzten 87% der Patienten in der Ibrutinib-Gruppe die Therapie fort, während nur 40% der Patienten

ten die maximalen zwölf Zyklen der Chlorambucil-Therapie erhielten [2].

Fazit

In der RESONATE-2-Studie war der BTK-Inhibitor Ibrutinib bei älteren Patienten mit einer CLL bezüglich aller Endpunkte (PFS, OS, ORR, hämatologische Parameter) Chlorambucil signifikant überlegen. Dabei wurde auch das aus früheren Studien bekannte Sicherheitsprofil von Ibrutinib bestätigt. Die Studie war die Grundlage für die Zulassungserweiterung von Ibrutinib zur Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten.

Quelle

Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer, Ulm, Dr. Manfred Welslau, Aschaffenburg; Pressekonferenz „Zulassungserweiterung für Imbruvica®: Erstlinientherapie der Chronischen Lymphatischen Leukämie“, Frankfurt a.M., 5. Juli 2016, veranstaltet von Janssen-Cilag.

Literatur

1. Fachinformation Imbruvica® (Stand Mai 2016).
2. Burger, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425–37.

Dr. med. Peter Stiefelhausen,
Hachenburg

Neuroendokrine Tumoren

Zulassungserweiterung für mTOR-Inhibitor

Der mTOR-Inhibitor Everolimus ist bereits in der Krebsentität neuroendokriner Tumoren (NET) für erwachsene Patienten mit inoperablen oder metastasierten, gut oder mäßig differenzierten NET pankreatischen Ursprungs (pNET) seit 2011 zugelassen. Auf Basis der Ergebnisse der RADIANT-4-Studie wurde die Zulassung nun auf die Behandlung von inoperablen oder metastasierten, gut differenzierten (Grad 1 oder 2), nichtfunktionellen NET des Gastrointestinal(GI)-Trakts oder der Lunge bei Erwachsenen mit progressiver Erkrankung erweitert. Auf einer Presseveranstaltung von Novartis Oncology wurden die Ergebnisse der RADIANT-4 vor dem Hintergrund des RADIANT-Studienprogramms vorgestellt sowie die inhomogene und äußerst komplexe Krebsentität NET diskutiert.

NET bezeichnet eine seltene Krebsart, die sich aus neuroendokrinen Zellen im gesamten Körper entwickeln kann. Am häufigsten entstehen sie im GI-Trakt, in der Lunge oder im Pankreas [6]. NET sind eine heterogene Gruppe aus überwiegend langsam wachsenden Tumoren, aber ebenso sind schnell proliferierende Tumoren möglich, wie das gering differenzierte neuroendokrine Karzinom. Dies hat, bis in die jüngste Vergangenheit hinein, zu immer wieder neuen Klassifikationen von NET geführt.

Viele NET hormonell inaktiv mit später Symptomatik

Ein wichtiges Kriterium ist dabei die Proliferationsgeschwindigkeit, zu de-

ren Staging auch die Anzahl der Mitosen pro festgelegter Zellzahl hinzugezogen wird. G1 bis G3 steht für den Grad der Differenzierung, wobei G3 für das schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinom mit einer hohen Metastasierungswahrscheinlichkeit steht. Einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose, so weiß man heute, hat die Lokalisation des Primärtumors. Fand hier lange Zeit lediglich eine Unterteilung in pankreatische, Lungen- und GI-NET statt, so geht aktuell bereits eine spezifischere Lokalisation in die Klassifikation ein (siehe unten).

Ferner werden NET in funktionell aktive (Karzinoid) und nichtfunktionell aktive Tumoren unterteilt. Dies beschreibt die Eigenschaft einer messba-

ren Hormonproduktion in Verbindung mit klinischer Symptomatik wie Flush. Der Großteil der NET-Patienten (72%) leidet unter nichtfunktionell aktiven Tumoren, welche sich über Jahre oder Jahrzehnte mit einer unspezifischen Symptomatik präsentieren [1]. Bei den nichthormonell aktiven Neoplasien kommt es zu einer (meist späten) Symptomatik infolge des Tumorwachstums: Darmverschluss, Schmerzen und Blutung bei GI-NET sowie seltener Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Pneumonie bei Lungen-NET [3]. Selbst bei einer klinischen Symptomatik ist die Diagnose jedoch oft verzögert. Zahlreiche Patienten durchlaufen aufgrund der Diversität und Seltenheit der Erkrankung eine jahrelange diagnostische Odyssee.

Everolimus, bereits zugelassen für NET pankreatischen Ursprungs, hat nun die Zulassung auch für nichtfunktionelle NET des GI-Trakts und der Lunge erhalten. Relevant für die Zulassung ist die RADIANT-4-Studie. RADIANT-4 ist Teil des RADIANT-Studienprogramms, in welchem zuvor Everolimus (Afinitor®) an pankreatischen NET (RADIANT-3) untersucht wurde. Dort konnte der Wirkstoff das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant verlängern, was zur Zulassung für diese Indikation führte [4].

Ebenfalls wurde der mTOR-Inhibitor an NET mit Karzinoid-Syndrom er-

Tab. 1. Radiant-4: Studiendesign
[nach ClinicalTrials.gov]

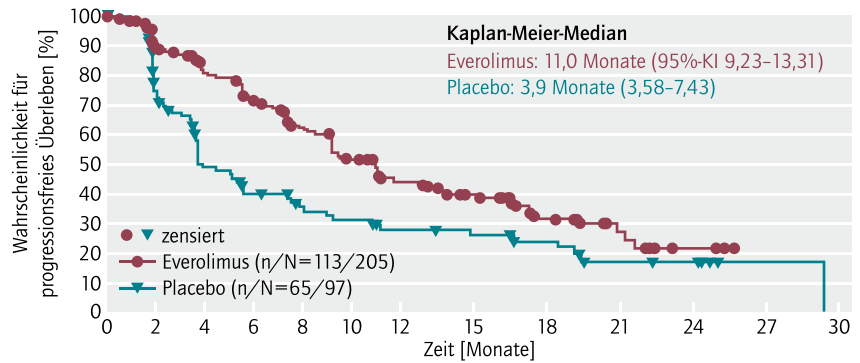
Erkrankung	Neuroendokrine Tumoren (NET)
Studienziel	Wirksamkeit von Everolimus plus BSC versus Placebo plus BSC bei fortgeschrittenen NET (GI/Lunge)
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind
Eingeschlossene Patienten	302
Intervention	Everolimus (10 mg, 1-mal täglich) Placebo (beides zusätzlich zu BSC)
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Studienregister-nummer	NCT01524783 (ClinicalTrials.gov)

BSC: Best supportive care; GI: Gastrointestinaltrakt;
NET: Neuroendokrine Tumoren

forscht (RADIANT-2), und zwar an einer Patientengruppe, bei der angenommen wurde, dass der Primarius im GI-Trakt zu verorten ist. Dies erwies sich im Nachhinein als falsch, sodass eine hinsichtlich des Primärtumors sehr heterogene Patientengruppe untersucht wurde. Bei dieser Studie mit 410 Patienten konnte der zusätzliche Einsatz von Everolimus (zu Octreotid LAR) – eventuell aus diesem Grund – knapp keine signifikante Verlängerung des PFS erreichen [2].

PFS konnte um 7,1 Monate verlängert werden

In der aktuellen RADIANT-4-Studie (Tab. 1) wurden funktionelle NET, die karzinoide Symptome wie Flush verursachen, ausgeschlossen. Zudem konnte Everolimus allein gegen Placebo getestet werden. Bei Karzinoiden ist die symptomkontrollierende Gabe eines Somatostatinanalogons obligat. Eingeschlossen in die multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie wurden 302 Patienten mit fortgeschrittenen Lungen- und GI-NET, mit gut bis mäßig differenzierter Histologie in den Graden G1/G2 und mit einer Proliferationsrate von maximal 20%. Primärer Zielparameter war das PFS. Es wurde bis zum Progress,



Anzahl Patienten	Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0	0

Abb. 1. RADIANT-4: Everolimus verlängerte bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren (NET) der Lunge oder des Gastrointestinaltrakts gegenüber Placebo das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) um 7,1 Monate [nach 5].

Tod, nicht akzeptablen Nebenwirkungen oder der Rücknahme des Einverständnisses behandelt.

Die Resultate zeigten ein um 7,1 Monate verlängertes medianes PFS unter Everolimus versus Placebo (11,0 vs. 3,9 Monate, $p < 0,00001$, Abb. 1). Everolimus konnte gegen Placebo das Risiko für Progression und Tod um 52% reduzieren. Beim Gesamtüberleben, hier nur sekundärer Endpunkt, zeigte sich eine Tendenz für Vorteile der aktiven Substanz [5].

In einer Subgruppenanalyse wurden die Tumoren gemäß ihrer spezifischen Lokalisation unterteilt:

- Stratum A (prognostisch günstiger): Der Primarius war zu finden im Appendix, Zökum, Jejunum, Ileum, Duodenum oder Krebs bei unbekanntem Primärtumor (Cancer of Unknown Primary, CUP).
- Stratum B: Diese Gruppe beinhaltete die prognostisch ungünstiger eingeschätzten Verortungen des Primärtumors Lunge, Magen, Rektum, und Kolon außer Zökum.

In beiden Subkollektiven konnte Everolimus signifikante Vorteile erzielen, wobei der Benefit im Stratum B (ungünstiger) größer war [5].

Das Nebenwirkungswirkungsprofil erbrachte gegenüber der umfangreichen Datenlage aus zahlreichen anderen Studien für Everolimus keine neuen Signale. Bei Everolimus imponierten vor allem Stomatitis, Diarrhö, Infektionen und außerdem Anämie und Hyperglykämie, welche die Aufmerksamkeit des behandelnden Arztes erfordern.

Quelle

Dr. med. Harald Lahner, Essen, Prof. Dr. med. Martin Anlauf, Limburg, Prof. Dr. med. Marianne Pavel, Berlin; Launch-Pressedinner „Afinitor®: Erste und einzige zugelassene Therapie für GI-, Lungen- und pNET-Patienten“, Frankfurt, 13. Juli 2016, veranstaltet von Novartis Oncology.

Literatur

- Begum N, et al. Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts – Daten des deutschen NET-Registers. Zentralbl Chir 2014;139:276–83.
- Pavel ME, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2011;378:2005–12.
- Wolin EM. Challenges in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine tumors of the lung (typical and atypical carcinoid): Current status and future considerations. Oncologist 2015;20:1123–31.
- Yao JC, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011;364:514–23.
- Yao JC, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumors of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2015;387:968–77.
- Yao JC, et al. One hundred years after „carcinoid“: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 2008;26:3063–72.

Reimund Freye,
Baden-Baden

Metastasiertes malignes Melanom

Langzeitdaten belegen den klinischen Nutzen von Pembrolizumab

Der Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab hat die Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms wesentlich verbessert. Neue 2- bzw. 3-Jahres-Daten belegen den klinische Nutzen der Substanz im Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Überlegenheit im Vergleich zu Ipilimumab auch in der Langzeittherapie, so das Fazit eines von der Firma MSD im Rahmen der 25. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie veranstalteten Satellitensymposiums.

Pembrolizumab (Keytruda®) ist der erste Anti-PD-1-Antikörper, der für die Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten malignen Melanoms zugelassen ist (**Kasten**). Es handelt sich dabei um einen hochaffinen humanisierten monoklonalen Antikörper, der die Interaktion zwischen dem Checkpoint PD-1 am T-Lymphozyten und dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 auf den Tumorzellen blockiert. Dadurch wird die körpereigene Anti-Tumor-Immunantwort der T-Lymphozyten, die von den Tumorzellen ausgeschaltet wird, wieder reaktiviert. Die Substanz wird in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen über 30 Minuten infundiert, wobei die Infusionslösung aus einem Konzentrat in Form eines lyophilisierten Pulvers zubereitet wird.

KEYNOTE-001

Die Zulassung von Pembrolizumab basiert auf zwei großen, offenen, internationalen multizentrischen Studien KEYNOTE-001 und -002. In der KEYNOTE-001-Studie, einer Phase-Ib-Studie, wurde Pembrolizumab bei 655 Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom untersucht.

Es fand sich eine Gesamtansprechrate von 33%. Eine komplette Remission erreichten 10% der Patienten. Zum Zeitpunkt der Auswertung wurde bei 73% der Patienten eine Ansprechdauer von mindestens zwei Jahren beobachtet [2]. Die Gesamtüberlebensrate nach drei Jahren betrug 40% in der Gesamtpopulation und 45% bei Patienten ohne vorangegangene Therapie. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 24,4 Monaten in der Gesamtpopulation und bei 32,2 Monaten bei Therapie-naiven Pa-

tienten. Die mediane Ansprechdauer wurde bisher nicht erreicht [4]. Bezüglich Nebenwirkungen entsprachen diese den bereits veröffentlichten Sicherheitsdaten, wobei die Autoimmunogenität im Vordergrund steht. Als immunvermittelte Nebenwirkungen wurden Hypothyreosen (9,6%), Pneumonitiden (4,3%), Hyperthyreosen (2,3%), Kolitiden (2,3%), Uveitiden (1,5%), Hepatitiden (0,9%) und Nephritiden (0,5%) beobachtet.

KEYNOTE-006-Studie

In die KEYNOTE-006-Studie, eine Phase-III-Studie, wurden 834 Patienten mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom Stadium III oder IV, die bisher höchstens eine systemische Vorbehandlung erhalten hatten, eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder Pembrolizumab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei oder drei Wochen oder vier Zyklen Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen.

Das Gesamtüberleben betrug nach zwei Jahren unter Pembrolizumab alle zwei Wochen 55,1% und 55,3% unter Pembrolizumab alle drei Wochen im Vergleich zu 43% unter Ipilimumab (Hazard-Ratio [HR] 0,68; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,53–0,87; $p=0,0008$). Das mediane Gesamtüberleben wurde unter Pembrolizumab bisher nicht erreicht, unter Ipilimumab betrug es 16 Monate. Nach zwei Jahren waren unter Pembrolizumab 31,2% bzw. 27,8% progressionsfrei noch am Leben verglichen mit 13,5% unter Ipilimumab (HR 0,61; 95%-KI 0,50–0,75; $p<0,0001$). Die Gesamtansprechrate betrug unter Pembrolizumab 36,9%

bzw. 36,1% im Vergleich zu 13,3% unter Ipilimumab [3, 5].

KEYNOTE-029-Studie

Im Rahmen der KEYNOTE-029-Studie wurde bei Patienten mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom die Kombination zweier Checkpoint-Inhibitoren, nämlich des CTLA-4-Inhibitors Ipilimumab in niedriger Dosierung mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab untersucht. Der Anlass für diese Studie ergab sich aus einer vergleichbaren Untersuchung, in der die Kombination des PD-1-Inhibitors Nivolumab plus Ipilimumab wirksamer war als die jeweiligen Monotherapien. In der KEYNOTE-006-Studie hatte sich Pembrolizumab dem Ipilimumab als überlegen erwiesen.

In der Phase I der KEYNOTE-029-Studie mit 153 Patienten war die Kombination aus Pembrolizumab in der Standarddosierung und Ipilimumab in reduzierter Dosierung sicher und effektiv.

In der erweiterten KEYNOTE-029-Studie erhielten die Patienten 2 mg/kg Körpergewicht Pembrolizumab alle drei Wochen in Kombination mit vier Zyklen von 1 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab alle drei Wochen. 72% der Patienten vertrugen alle vier geplanten Ipilimumab-Gaben und 68% blieben unter Pembrolizumab. Die Auswertung ergab eine Gesamtansprechrate unter der Kombination von 57%, wobei 10% der Patienten eine komplette und 47% eine partielle Remission erreichten. Nach sechs Monaten zeigten 70% ein progressionsfreies Überleben; die Gesamtüberlebensrate betrug 93%. Zum Zeitpunkt der Analyse waren das mediane progressionsfreie und das Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Bei 42% der Patienten traten unerwünschte Begleitwirkungen Grad 3/4 auf; jedoch nur jedes Vierte dieser Ereignisse war immunvermittelt. In der kombiniert-

Es stand in der AMT



Medikamentöse
Therapie des
metastasierten
malignen Melanoms
Arzneimitteltherapie
2016;34:14–22.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent
auch auf der **AMT-Website**
www.arzneimitteltherapie.de

behandelten Gruppe wurde bei 10% der Patienten die Ipilimumab-Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen, bei 7% der Patienten musste nach Beendigung der Ipilimumab-Therapie auch Pembrolizumab wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden [1].

Fazit

Der Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab hat die Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms wesentlich verbessert. Neue Langzeitdaten über zwei beziehungsweise drei Jahre belegen den anhaltenden Nutzen der Substanz im Hinblick auf das Ge-

samtüberleben. Erste Daten sprechen dafür, dass die Kombination zweier Checkpoint-Inhibitoren die Behandlungsergebnisse weiter verbessern kann.

Quelle

Prof. Axel Hauschild, Kiel, Dr. Christoffer Gebhardt, Mannheim, Dr. Katharina C. Kähler, Kiel; Satellitensymposium „Immunecheckpoint-Blockade bei Melanom“, veranstaltet von MSD im Rahmen der 25. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie, München, 25. Juli 2016.

Literatur

1. Long GV, et al. Pembrolizumab plus ipilimumab for advanced melanoma: Results of the KEYNOTE-029 expansion cohort. J Oncol

2016;34(Suppl): abstr. 9506. Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

2. Ribas A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response on survival among patients with advanced melanoma. JAMA 2016;315:1600–9.
3. Robert C, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015;372:2521–32.
4. Robert C, et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. J Clin Oncol 2016;34(Suppl):abstr. 9503.
5. Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in patients with ipilimumab-naive advanced melanoma: Updated efficacy and safety of the phase 3 KEYNOTE-006 study. Melanoma Research 2015 Congress, San Francisco, USA 2015.

Dr. med. Peter Stiefelhausen,
Hachenburg

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst.

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dipl.-Biol. Dr. Maja Christ, Dr. Stefan Fischer,
Dr. Bettina Krieg, Solveig Langer und Dr. Tanja Sauße
Assistenz: Gabriele Frey, Eva Manzo
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (0711) 2582–234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 101061, 70009 Stuttgart
Tel.: (0711) 2582–0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (0711) 2582–245, Fax: -252
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (0711) 2582–242, Fax: -263
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (0212) 64563946, Fax: (0212) 64592383
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 35 vom 1.10.2016

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 101061, 70009 Stuttgart
Tel.: (0711) 2582–353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 104,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 60,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 25,80 Ausland € 49,-); 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. QR Codes dieser Ausgabe wurden auf goqr.me erstellt.

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.

Hinweise

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.



© 2016 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723–6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Elbasvir/Grazoprevir** (Zepatier, MSD) als fixe oral anwendbare Kombination zur Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion (siehe Notizen Nr. 7–8/2016)
- **Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil** als HIV-Präexpositionsprophylaxe in Kombination mit Safersex
- **Lenvatinib** (Kisplyx, Eisai) bei nicht operablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (siehe Notizen Nr. 9/2016)
- **Reslizumab** (Cinquaero, Teva) als „Add-on-Therapie“ bei schwerem eosinophilem Asthma bronchiale (siehe Notizen Nr. 9/2016)

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Lixisenatid** (Adlyxin, Sanofi-Aventis): Der GLP-1-Rezeptor-agonist zur einmal täglichen Injektion wurde zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen als Monotherapie und in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika einschließlich Metformin, Sulfonylharnstoffen, Pioglitazon sowie in Kombination mit einem Basal-Insulin.

Mitteilung der FDA vom 28.7.2016

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu **Idelalisib** (Zydelig, Gilead) zu den aktualisierten Empfehlungen nach Abschluss der Überprüfung der Sicherheitsbehörden: Idelalisib ist in Kombination mit Rituximab in bestimmten klinischen Situationen zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Als Monotherapie ist es indiziert bei erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das nach zwei vorausgegangenen Therapielinien refraktär ist. In klinischen Studien zu Idelalisib als Zusatztherapie zur standardmäßigen Erstlinientherapie der CLL bzw. frühen Therapielinie des indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms/kleinzelligen lymphozytischen Lymphoms (iNHL/SLL) hatten sich mehr infektionsbe-

dingte Todesfälle unter Idelalisib gezeigt. Diese waren hauptsächlich auf Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien (PJP) und Cytomegalie-Virus(CMV)-Infektionen zurückzuführen. Diese Studien umfassten Patientenpopulationen oder Behandlungskombinationen, die in der EU nicht zugelassen sind. Im März 2016 hatte die EMA zunächst vorläufig von einer Erstlinienbehandlung mit Idelalisib bei CLL und 17p-Deletion oder TP53-Mutation abgeraten. Nach Abschluss der Überprüfung kommt sie zu dem Ergebnis, dass Idelalisib in Kombination mit Rituximab als Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL und 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet werden kann, wenn keine anderen Therapien geeignet sind.

Die risikominimierenden Maßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen in allen Anwendungsgebieten wurden aktualisiert und um konkrete Empfehlungen zur Prophylaxe der PJP und einer Infektion mit CMV ergänzt.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 28–2016 vom 23.8.2016

Ruhen der Zulassung **bestimmter generischer Arzneimittel** aufgrund mangelhafter Studien der Firma Semler Research Center Private:

Die Bedenken gehen auf Inspektionen der Firma durch die FDA und die WHO zurück, bei denen deutliche Mängel des Qualitätsmanagementsystems festgestellt worden waren. Diese führten zu erheblichen Zweifeln an der Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten bei den dort durchgeführten Bioäquivalenzstudien. Die Studien der Firma werden daher als nicht valide angesehen und können nicht mehr als Grundlage für Zulassungen gelten. Die Anordnung des BfArM beruht auf einem Gutachten des CHMP vom 22. Juli 2016.

Eine Liste der betroffenen, seit dem 11. August 2016 nicht mehr verkehrsfähigen Arzneimittel ist verfügbar unter www.bfarm.de.

Dem BfArM liegen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln keine Hinweise auf eine mangelnde Wirksamkeit oder eine Gefährdung der Patientensicherheit vor. Ein Rückruf der betroffenen Arzneimittel auf Patientenebene ist daher nicht vorgesehen. Patienten sollten sich bei Bedenken an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 27–2016 vom 9.8.2016

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).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

erstellt Gutachten, auf deren Basis der

Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

Afatinib (Giotrif, Boehringer Ingelheim) bei fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge: *Zusatznutzen nicht belegt.*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Docetaxel oder – wenn keine weitere Chemotherapie angezeigt ist – Best Supportive Care festgelegt. Für die zweite Fragestellung legte der Hersteller keine Daten vor.

Für die erste Fragestellung – Betroffene, die eine weitere Chemotherapie erhalten können – führt der Hersteller die Studie LUX-Lung 8 an. In ihr wurde Afatinib jedoch nicht mit Docetaxel, sondern mit Erlotinib verglichen. Dass diese beiden Wirkstoffe bei der Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom therapeutisch gleichwertig seien, hat der Hersteller nicht ausrei-

chend begründet. Das IQWiG stellt daher fest, dass kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet werden kann.

Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2016

Brivaracetam (Briviact, UCB): *Zusatznutzen nach wie vor nicht belegt.*

Brivaracetam ist seit Januar 2016 als Zusatztherapie für Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene mit epileptischen Krampfanfällen zugelassen. Bereits im Mai untersuchte das IQWiG den Wirkstoff in einer frühen Nutzenbewertung. Die vom Hersteller vorgelegten indirekten Vergleiche waren aus mehreren Gründen nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Unter anderem hatte der Hersteller nicht alle relevanten Endpunkte ausgewertet. Im Stellungnahmeverfahren hat er nun einen weiteren indirekten Vergleich vorgelegt. In dem Addendum, das der G-BA daraufhin beim IQWiG in Auftrag gegeben hat, stellt das Institut nun fest, dass dieser neue indirekte Vergleich methodisch besser ist. Unter anderem hat der Hersteller die fehlenden Endpunkte ausgewertet. Aus diesem nachgereichten Vergleich ergibt sich weiterhin kein Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Mitteilung des IQWiG vom 4.8.2016

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Descovy, Gilead) bei HIV-Infektion: *Zusatznutzen nicht belegt.*

Der G-BA hat nach Alter und Behandlungsstatus vier Gruppen von Patienten unterschieden. Der Hersteller lässt in seinem Dossier zwei Gruppen unbeachtet, nämlich *vorbehandelte* und *therapienaive Jugendliche*. Seiner Begründung, dass in den Leitlinienempfehlungen nicht zwischen Jugendlichen und Erwachsenen unterschieden werde und die Jugendlichen weniger als ein Prozent der Zielpopulation ausmachen, folgt das IQWiG nicht. Eine Suche nach entsprechenden Studien an Jugendlichen verlief jedoch erfolglos. Damit gilt: Ein Zusatznutzen der Kombination Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist weder für *therapienaive* noch für *vorbehandelte* Jugendliche belegt.

Auch für *therapienaive Erwachsene* enthält das Dossier keine geeigneten Daten. Sie sollten laut G-BA im Vergleichsarm mit einer NRTI-Sockeltherapie (mit zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]), und demselben dritten Kombinationspartner behandelt werden, der auch im Interventionsarm zusammen mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid zum Einsatz kommt: Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir. Stattdessen führt der Hersteller Studien an, in denen im Prüfarm die neue Kombination mit Elvitegravir/Cobicistat kombiniert wurde und im Vergleichsarm die NRTI-Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, ebenfalls mit Elvitegravir/Cobicistat, zum Einsatz kam. Der dritte Kombinationspartner (Elvitegravir/Cobicistat) entspricht demnach nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für *vorbehandelte Erwachsene* besteht die zweckmäßige Vergleichstherapie in einer individuellen antiretroviralen Therapie. Der Hersteller unterscheidet zwischen Personen mit *Umstellungsindikation*, etwa wegen Therapieversagen oder Nebenwirkungen, und solchen, bei denen die bestehende Therapie im Vergleichsarm fortgeführt werden kann. Für die erstgenannte Gruppe liegen keine Daten vor; ein Zusatznutzen von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für sie daher nicht belegt.

Für die Gruppe ohne *Umstellungsindikation* führt der Hersteller zwei prinzipiell geeignete Studien an, in die aber möglicherweise auch einige Patienten mit *Umstellungsindikation* eingeschlossen wurden. Dies erschwert die Interpretation der Ergebnisse.

Bei Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität ergeben sich aus den Analysen keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen der neuen Kombination gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich dagegen negative Effekte, und zwar beim Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems: Mit einem geboosterten Protease-Inhibitor als drittem Kombinationspartner gibt es einen Anhaltspunkt (Ausmaß: gering), mit anderen Partnern einen Beleg (Ausmaß: beträchtlich) für einen höheren Schaden der neuen Kombination.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien somit für keine der vier Fragestellungen belegt, und *vorbehandelte Erwachsene* ohne Umstellungsindikation haben von der Kombination einen höheren Schaden zu erwarten als von der Fortführung ihrer bisherigen Therapie.

Mitteilung des IQWiG vom 15.8.2016

Nivolumab (Opdivo, BMS) bei fortgeschrittenem Lungenkarzinom: *Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen.*

Der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab ist seit April 2016 zur Behandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit nicht plattenepithelialer Histologie zugelassen, die bereits eine Chemotherapie durchlaufen haben.

Der G-BA legte als zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel, Pemetrexed oder – je nach Mutationsstatus – Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib fest. Patienten, für die diese Wirkstoffe nicht angezeigt sind, sollten stattdessen mit Best Supportive Care behandelt werden. Für diese zweite Fragestellung legte der Hersteller keine Daten vor.

Für die erste Fragestellung führt er die Zulassungsstudie CA209-057 an, in der Nivolumab mit Docetaxel verglichen wurde. Nach einer Interimsanalyse erhielten alle Patienten im Docetaxel-Arm die Möglichkeit, sich mit Nivolumab weiterbehandeln zu lassen, da der neue Wirkstoff deutliche Vorteile beim Gesamtüberleben aufwies. Einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil hatten allerdings nur PD-L1-positive Patientinnen und Patienten. Für Betroffene mit negativem PD-L1-Status ist ein Zusatznutzen beim Gesamtüberleben nicht belegt.

In mehreren Endpunkten aus der Kategorie Nebenwirkungen (schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Alopezie, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) hat Nivolumab ebenfalls Vorteile gegenüber Docetaxel.

Insgesamt ergibt sich für Patienten, die mit Docetaxel und ähnlichen Wirkstoffen behandelt werden können, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Betroffene, für die solche Wirkstoffe nicht angezeigt sind, ist ein Zusatznutzen mangels Daten nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2016

Nivolumab (Opdivo, BMS) bei Nierenzellkarzinom: *Hinweis auf Zusatznutzen, teilweise von beträchtlichem Ausmaß.*

Seit April 2016 ist der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab zur Behandlung vorthorapierter Erwachsener mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen.

Der G-BA unterschied anhand der Vorthherapie zwei Fälle: Für Patienten, die nicht mit Temsirolimus behandelt wurden, sollte Everolimus die zweckmäßige Vergleichstherapie sein. War Temsirolimus die Vorthherapie, sollte Nivolumab mit Sunitinib verglichen werden. Für die zweite Fragestellung legte der Hersteller keine Daten vor, sodass hier kein Zusatznutzen von Nivolumab belegt ist.

Für die erste Fragestellung führte der Hersteller die Zulassungsstudie CA209-025 an. Eingeschlossen waren Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, die eine oder zwei antiangiogenetische Vorthapien oder bis zu drei systemische Therapien hinter sich hatten. Nach einer Interimsanalyse wurde die Studie vorzeitig beendet, da sich beim Gesamtüberleben ein deutlicher Vorteil von Nivolumab abzeichnete.

Der Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben wird durch den sogenannten MSKCC-Score modifiziert, der die Risikofaktoren für eine Verschlechterung zählt: Für Betroffene mit einer ungünstigen Prognose gibt es einen Hinweis, für Patienten mit günstigem oder intermediärem Score dagegen keinen Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben.

In zwei Morbiditätsendpunkten (Symptomatik und Gesundheitszustand) sowie mehreren Endpunkten der Kategorie Nebenwirkung (Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und spezifische unerwünschte Ereignisse) hat der neue Wirkstoff ebenfalls Vorteile gegenüber der Vergleichstherapie.

Insgesamt ergibt sich für Patienten mit günstigem oder mittlerem MSKCC-Score ein Hinweis auf einen beträcht-

lichen, für Betroffene mit ungünstiger Prognose sogar ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber Everolimus. Für Patienten, die mit Temsirolimus vorbehandelt wurden, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2016

Ospemifem (Senshio, Shionogi) bei vulvovaginaler Atrophie: *Zusatznutzen nicht belegt.*

Als zweckmäßige Vergleichstherapien wurden Best Supportive Care oder eine systemische Hormontherapie benannt. Der Hersteller führt drei randomisierte kontrollierte Studien an. In keiner der Studien wurden gezielt Frauen eingeschlossen, für die eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kam. Zwei der Studien waren mit zwölf Wochen deutlich zu kurz. In einer der Studien war die Schwere der Symptome kein explizites Einschlusskriterium.

Außerdem waren den Frauen in den Vergleichsarmen der Studien weder andere nichthormonelle Behandlungen (außer einem vorgegebenen Gleitmittel) noch die Fortsetzung einer bereits begonnenen systemischen hormonellen Therapie gestattet. Somit wurden die Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht korrekt umgesetzt. Da keine für die Fragestellung geeigneten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Ospemifem gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2016

Ramucirumab (Cyramza, Lilly) bei Magenkrebs: *Zusatznutzen nicht belegt.*

Ramucirumab kann nach einer vorausgegangenen Chemotherapie zum einen in Kombination mit Paclitaxel eingesetzt werden und zum anderen allein, wenn Paclitaxel für die Betroffenen nicht geeignet ist. Für beide Situationen wurden unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt: im ersten Fall eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassungen, im zweiten Fall Best Supportive Care.

Für die erste Fragestellung führt der Hersteller die RAINBOW-Studie an, in der Ramucirumab plus Paclitaxel mit Placebo plus Paclitaxel verglichen

wurden. Diese Studie ist aus mehreren Gründen nicht für Aussagen über einen Zusatznutzen der Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Erstens weicht die Festlegung auf Paclitaxel von der Vorgabe „patientenindividuelle Therapien nach Maßgabe des Arztes“ ab. Paclitaxel ist gemäß Leitlinien nur eine von mehreren Therapieoptionen für die Zielpopulation und gegenüber den anderen Optionen nicht bevorzugt. Zweitens ist Paclitaxel als Monotherapie für Menschen mit fortgeschrittenem Magenkarzinom, die bereits eine Chemotherapie hinter sich haben, nicht zugelassen. Darauf hatte der G-BA den Hersteller im Vorfeld der Dossiererstellung explizit hingewiesen. Dasselbe gilt auch für die übrigen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe. Patienten stehen in Deutschland also vor der Situation, dass die für ihre Therapie empfohlenen Wirkstoffe nicht zugelassen sind, die zugelassenen Wirkstoffe aber umgekehrt in den Leitlinien nicht empfohlen werden.

Da der G-BA die Beachtung des Zulassungsstatus explizit angemahnt hatte, ergibt sich daraus zwangsläufig: Die Studie entspricht nicht den Anforderungen; ein Zusatznutzen von Ramucirumab plus Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mithin nicht belegt.

Monotherapie: Für die zweite Fragestellung bezieht sich der Hersteller auf die REGARD-Studie, in der Ramucirumab mit Placebo, jeweils plus Best Supportive Care, verglichen wurde. Auch diese Studie ist zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Es fehlten Daten von Patienten, für die eine Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel nicht infrage kam. Der Anteil der Betroffenen, die in die Studie eingeschlossen wurden, obwohl sie mit der Kombination hätten behandelt werden können, beträgt aber wohl mindestens ein Drittel der gesamten Studie. Der Hersteller adressiert dieses Problem in seinem Dossier nicht.

Daher gilt auch für die zweite Fragestellung: Ein Zusatznutzen von Ramucirumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2016

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Afamelanotid** (Scenese, Clinuvel) wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrin (EPP). Afamelanotid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, Ausmaß nicht quantifizierbar.

G-BA-Beschluss vom 4.8.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Brivaracetam** (Briviact, UCB) wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie (siehe Notizen Nr. 7–8/2016): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA-Beschluss vom 4.8.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Empagliflozin** (Jardiance, Boehringer Ingelheim):

- In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird
- ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (CVD): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- mit manifester CVD in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- In Kombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert
- ohne manifeste CVD: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- mit manifester CVD in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin
- ohne manifeste CVD: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- mit manifester CVD in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren
- ohne manifeste CVD: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- mit manifester CVD in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum):
- ohne manifeste CVD: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- mit manifester CVD in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA-Beschluss vom 1.9.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Empagliflozin/Metformin** (Synjardy, Boehringer Ingelheim):

- Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:
- ohne manifeste CVD: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- mit manifester CVD in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind:
- ohne manifeste CVD: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- mit manifester CVD in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.
- ohne manifeste CVD: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- mit manifester CVD in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA-Beschluss vom 1.9.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Vismodegib** (Erivedge, Roche):

- Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (siehe Notizen Nr. 7–8/2016).

G-BA-Beschluss vom 4.8.2016

Bettina Christine Martini,
Legau