

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

CML im Zeitalter der
Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie

Medikamentöse Therapie des
metastasierten malignen Melanoms

Neue Arzneimittel: Sacubitril · Valsartan

Panobinostat beim multiplen Myelom

Monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper TEV-48125

Notizen



1/2

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
34. Jahrgang · Heft 1/2
Januar/Februar 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
Solvejg Langer
Rika Rausch
Dr. Tanja Saubele
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. 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. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach, 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

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Onkologie:

Mit dem Wissen wächst der Zweifel

1

Übersicht

Karla Schmitt und Tim H. Brümmendorf, Aachen

Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie

3

Diagnostik, Therapie und Monitoring

Elisabeth Livingstone, Bastian Schilling, Lisa Zimmer, Dirk Schadendorf, Alexander Roesch, Essen

Medikamentöse Therapie des metastasierten malignen Melanoms

14

Zertifizierte Fortbildung

23



Neue Arzneimittel in der Diskussion

Claudia Bruhn, Schmöln

Sacubitril · Valsartan

25

Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor-Wirkstoffkomplex gegen Herzinsuffizienz

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Sacubitril · Valsartan

29

Aus Expertensicht

Angelika Costard-Jäckle und Thomas Meinertz, Hamburg

Sacubitril · Valsartan

30

Realistische oder unrealistische Erwartungen?

Aus Expertensicht

Klinische Studie

Multiples Myelom

Pan-HDAC-Inhibitor Panobinostat als neue Therapieoption

33

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung

35

Checkpoint-Inhibitoren: Pembrolizumab beim Merkelzell-Karzinom - Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas: Erythropoetin nicht wirksam - Prävention der chro-

nischen Migräne: Monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper TEV-48125 – Prophylaxe der hochfrequenten episodischen Migräne: Monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper TEV-48125

Therapiehinweise 38

Menstruelle Migräne: Triptane zur Prophylaxe und Therapie – Migräne-Prophylaxe: Simvastatin und Vitamin D₃ zur Migräne-Prophylaxe – Akuter Schlaganfall: Prophylaktische Gabe von Antibiotika zur Reduktion von Pneumonien bei Patienten mit Schluckstörungen? – Nichtsteroidale Antirheumatika plus Thrombozytenfunktionshemmer: Können Protonenpumpenhemmer gastrointestinale Blutungen verhindern? – Helicobacter pylori/Gastrointestinale Erkrankungen: Standard-Tripletherapie zur Eradikation am wenigsten wirksam

Kongresse, Symposien, Konferenzen 43

Radioiod-refraktäres Schilddrüsenkarzinom/Nierenzellkarzinom: Überlebensverlängerung durch Lenvatinib? – Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Mit Nivolumab in der Zweitlinientherapie erstmals verlängertes Überleben – Nierenzellkarzinom (RCC): Cabozantinib verlängert das Überleben – Kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Kombination mit Glucocorticoiden impliziert mehrfachen Zusatznutzen – Neuroendokrine Tumoren (NET): Neue Behandlungsoptionen für NET des Gastrointestinaltrakts und der Lunge – Nebenwirkung von Immuntherapeutika: Pneumonitis erfordert hohe Aufmerksamkeit und Expertise

Pressekonferenz 51

Chronische lymphatische Leukämie und Mantelzell-Lymphom: Mit einem oralen Tyrosinkinase-Hemmstoff wandelt sich die Therapie bei B-Zell-Lymphomen

Notizen 53

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 56

Onkologie: Mit dem Wissen wächst der Zweifel

Die Dynamik des Fortschritts im Bereich der Onkologie ist atemberaubend. Ständig werden neue molekulare Biomarker, Genmutationen oder epigenetische DNA-Veränderungen identifiziert und entsprechend zielgenau wirkende neue antitumoröse Substanzen im Sinne einer maßgeschneiderten „*tailored therapy*“ entwickelt. Dies führt auch zu einer immer stärkeren Individualisierung der Tumordiagnose, die Diagnose einer Tumorentität wird quasi „pulverisiert“. Große Hoffnungen setzt man auf innovative Substanzen, die über das Immunsystem den Tumor angreifen, die *Checkpoint-Inhibitoren*. Angefangen hat die Erfolgsgeschichte dieser neuen Therapiestrategie beim malignen Melanom. Jetzt aber werden diese Substanzen auch bei vielen anderen Tumorentitäten wie dem Bronchialkarzinom, dem Nierenzellkarzinom und gastrointestinalen Malignomen geprüft. Und erste Ergebnisse stimmen durchaus optimistisch, dass damit bei vielen Tumoren wieder etwas an Lebenszeit gewonnen werden kann, wie dies in zahlreichen Präsentationen beim letzten European Cancer Congress (ECC) in Wien (25.–29. September 2015) gezeigt werden konnte. Angesichts der Vielzahl an neuen Substanzen stellt sich nun die Frage: Welcher Patient soll zu welchem Zeitpunkt mit welcher Substanz behandelt werden?



[Foto: privat]

Neue Kombination

Eine neue Therapiestrategie, die jetzt im Rahmen klinischer Studien untersucht wird, ist die Kombination aus *Bestrahlung und Immuntherapie*. Die Wirkung einer Strahlentherapie beruht nämlich nicht nur auf der direkten Schädigung der Tumorzellen, vielmehr werden durch die Strahlung auch vermehrt Entzündungsmediatoren freigesetzt, die dem Immunsystem eine Chance bieten, den Tumor anzugreifen. Dies erklärt, warum gelegentlich eine Bestrahlung auch zu einer Verkleinerung von Metastasen führt, die nicht im Bestrahlungsfeld liegen. Darin liegt die Rationale für die Kombination beider Therapiestrategien, also die Hoffnung, dass beide Verfahren sich in ihrer immunotherapeutischen Effektivität verstärken könnten.

Dynamik der Biomarker

Immer wieder tauchen Fragen auf, die zeigen, dass vieles in der Tumorbio­logie bisher nicht oder nur unzureichend verstanden ist. So kann beispielsweise sowohl die gesteigerte Aktivität einer Signaltransduktion als auch die Hemmung desselben Pathways zur Tumorentstehung führen, wobei allerdings unterschiedliche Tumoren daraus resultieren. Dies zeigt, wie komplex die Tumorentstehung ist.

Die Bestimmung prädiktiver Biomarker ist die Grundlage für eine *zielgerichtete Therapie*. Doch Probleme sind die Dynamik und die qualitativen Veränderungen dieser molekularen Marker: Genmutationen treten im Tumor auf und verschwinden wieder oder verändern sich, sodass eine bestimmte Substanz plötzlich ihre Wirksamkeit verliert. In diesem Fall spricht man von „Resistenz“. Somit lautet die Frage: Wie prädiktiv sind eigentlich die prädiktiven Marker? Diese Frage ist insbesondere dann relevant, wenn ein Rezidiv oder eine Metastasierung auftritt. Hier stellt sich dann die Frage, ob und wie viele Metastasen molekular erneut analysiert werden müssen, um mögliche Ansatzpunkte für eine Therapieoption nicht zu übersehen, also ungenutzt zu lassen, aber auch um dem Patienten eine unwirksame Therapie zu ersparen. Einige Experten sind gar der Meinung, dass ein Rezidiv oder eine Metastase ein ganz „neuer“ Tumor sei, bei dem das Genprofil immer neu analysiert werden müsse, bevor eine therapeutische Entscheidung getroffen werden könne.

In diesem Zusammenhang mag es verwirrend, ja sogar paradox erscheinen, dass beispielsweise *PD-L1-Inhibitoren* auch dann wirken, wenn die Tumorzellen kein PD-L1 exprimieren. Auch dies könnte dafür sprechen, dass die PD-L1-Expression einer gewissen Dynamik unterliegt. Aber auch die Validität solcher Bestimmungen von biologischen Markern wird kritisch hinterfragt.

„Flüssige“ Biopsie

Sicherlich wäre es ein großer Fortschritt, wenn das Genprofil des Tumors nicht mehr am Gewebe, also aus der Biopsie, sondern aus dem Blut bestimmt werden könnte, zumal die Gewinnung von Tumorgewebe vor allem bei Metastasen nicht immer einfach und risikoarm möglich ist. Bei einigen Tumormarkern konnte bereits die Zuverlässigkeit einer solchen „flüssigen“ Biopsie durch den Nachweis von Tumor-DNA im Blut dokumentiert werden. Vorteilhaft ist auch, dass das Ergebnis einer Blutuntersuchung immer schneller vorliegt als das einer bioptischen Untersuchung. Es besteht begründete Hoffnung, dass „fluid biopsies“ in absehbarer Zeit die Gewebeentnahmen ersetzen können.

Enorme Kostensteigerung

Doch wo Licht ist, ist auch Schatten. Und dieser Schatten sind die Kosten einer innovativen Tumorthherapie. Diese sind in den letzten Jahren deutlich gestiegen und stellen unser Gesundheitssystem vor eine große Herausforderung. Die zunehmende Differenzierung einer Tumorentität hat zwangsweise zur Folge, dass die für eine bestimmte Substanz infrage kommenden Patientenkollektive immer kleiner werden, was die Behandlung im Einzelfall sicherlich nicht billiger machen dürfte. Eine Antwort auf diese drängende Frage hat bisher niemand oder will sie nicht öffentlich äußern, um nicht in den Verdacht zu geraten, einer Rationierung das Wort zu reden. „We need to recognise, that there is a limit what we can spend on treating cancer“, so Professor Martine Piccart, Brüssel, Präsidentin der European Cancer Organisation (ECCO) und Kongressvorsitzende des ECC. Und wer möchte ihr da widersprechen!

So lautete das Fazit des Kongresses: Der Weg in der Onkologie geht weiter in Richtung Individualisierung, also einer präzisen „tailored therapy“ und somit auch in eine immer komplexer erscheinende Welt der Diagnostik und Therapie. Doch mit dem Wissen wächst bekanntlich auch der Zweifel, und diese Erkenntnis bezieht sich auch auf die Finanzierbarkeit.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie

Diagnostik, Therapie und Monitoring

Karla Schmitt und Tim H. Brümmendorf, Aachen

Grundlage der Pathophysiologie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) ist die Translokation t(9;22), die zur Entstehung des *BCR-ABL*-Fusionstranskripts führt. Zur Inhibition des resultierenden Fusionsproteins stehen mittlerweile fünf zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) der ersten (Imatinib), zweiten (Bosutinib, Dasatinib und Nilotinib) und dritten (Ponatinib) Generation zur Verfügung, welche zu einer eindrucklichen Verbesserung der Prognose der CML geführt haben. Neben den mittlerweile gut charakterisierten Klassen-spezifischen Nebenwirkungen von TKI im Allgemeinen sind die bei der CML zur Verfügung stehenden TKI jeweils mit einem Substanz-spezifischen Nebenwirkungsprofil assoziiert, welches vor dem klinischen Einsatz entsprechend der bestehenden Begleiterkrankungen des betroffenen Patienten berücksichtigt werden sollte. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick über die Pathophysiologie sowie aktuelle Empfehlungen zum Monitoring und Therapie-Management der CML in chronischer Phase (CML-CP). Darüber hinaus werden Ansätze für potenzielle zukünftige Therapiestrategien dargestellt.

Arzneimitteltherapie 2016;34:3-12.

Systematische Einordnung und Überblick über die Pathophysiologie der CML

Die myeloproliferativen Neoplasien (MPN) werden in der World-Health-Organization-(WHO)-Klassifikation 2008 den malignen myeloischen Erkrankungen zugeordnet.

Die Unterteilung des Erkrankungskomplexes erfolgt in *klassische* und *nicht-klassische* MPN.

Als zugrunde liegender pathogenetischer Mechanismus wird eine genetische und/oder epigenetische Alteration der hämatopoetischen Stammzelle diskutiert. Durch gesteigerte Proliferation einer oder mehrerer hämatopoetischer Zellreihen manifestieren sich die MPN in einem überwiegend myeloischen Phänotyp und sind im Gegensatz zu den akuten Leukämien zumindest in der Initialphase der Erkrankung durch das Fehlen eines sogenannten Differenzierungsblocks gekennzeichnet [Übersichtsartikel vgl. 58]. Die CML, als eine der sogenannten *klassischen* MPN, konnte bereits 1960 als erste maligne Erkrankung mit einem zytogenetischen Marker assoziiert werden, dem Philadelphia-Chromosom (Ph) [47]. Aus der Translokation t(9;22)(q34;q11) des *c-ABL*-Protoonkogens von Chromosom 9 zur *BCR*-Genregion von Chromosom 22 resultiert das *BCR/ABL*-Fusionsgen, das für die Synthese eines onkogenen Fusionsproteins mit

konstitutiver Tyrosinkinase-Aktivität kodiert und somit letztlich zu verbessertem Überleben und gesteigerter Proliferation in leukämischen Stammzellen führt. Durch die gesteigerte Tyrosinkinase-Aktivität entsteht eine autonome, exzessive Überproduktion funktionsfähiger, vornehmlich myeloischer Zellen, typischerweise unter Einbeziehung der basophilen und/oder eosinophilen Granulopoese. Der durch *BCR/ABL* initiierten Proliferation liegt auf molekularer Ebene ein Netzwerk zahlreicher Interaktionspartner und Signalwege zugrunde [7]. Zusammengefasst wurde mit *BCR/ABL* nicht nur die erforderliche, sondern auch hinreichende Bedingung für die maligne Transformation hämatopoetischer Stammzellen beschrieben, die im Sinne einer Onkogenabhängigkeit („*oncogene addiction*“) auch die erfolgreiche Entwicklung und den Einsatz einer *molecular targeted therapy* ermöglichte (Abb. 1).

Prof. Dr. Tim H. Brümmendorf, Dr. Karla Schmitt, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, E-Mail: tbruemmendorf@ukaachen.de

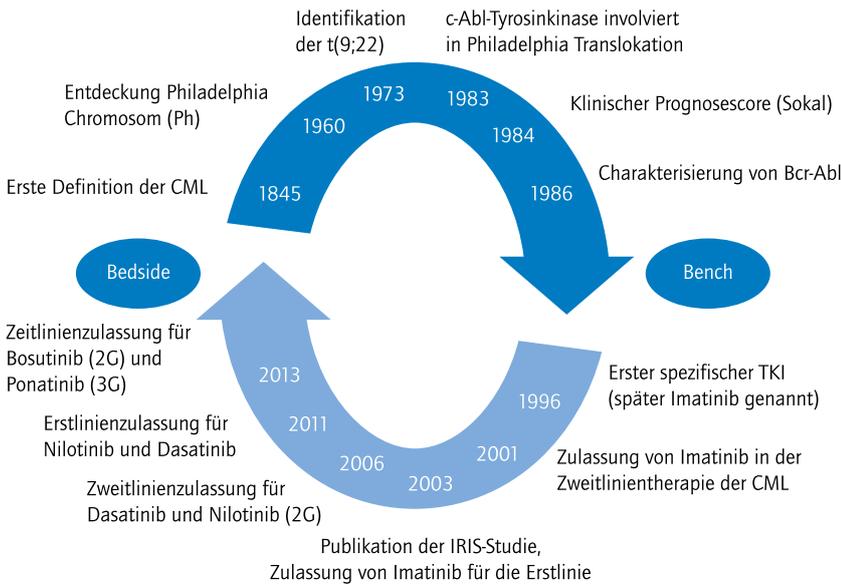


Abb. 1. Historische Entwicklung experimenteller und klinischer Meilensteile der CML [mod. nach 5]
 2G: Zweitgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor, 3G: Drittgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor

Phasischer Krankheitsverlauf: chronische Phase, Akzeleration, Blastenkrise

Das Zeitintervall von der Transformation (*BCR/ABL*-Translokation) der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle im Knochenmark des betroffenen Patienten bis zur klinischen Manifestation der CML wird auf etwa sechs Jahre geschätzt [35]. Der natürliche Verlauf der CML ist üblicherweise dreiphasisch: einer relativ indolenten chronischen Phase folgen eine Akzelerationsphase und eine terminale – myeloische oder auch lymphatische – Blastenkrise. Der typische mehrphasische Verlauf reflektiert die stufenweise verlaufende Pathogenese der CML, die ähnlich der von Vogelstein beschriebenen Adenom-/Karzinomsequenz beim kolorektalen Karzinom [24] einen Modellcharakter für weitere maligne Erkrankungen darstellt (sogenannte „Multi-Step-Karzinogenese“). Nach der initiiierenden, pathogenetisch hinreichenden *BCR/ABL*-Translokation (mit dem auf chromosomaler Ebene nachweisbaren Philadelphia-Chromosom) wird eine Progression der CML durch eine Akkumulation zusätzlicher genetischer und epigenetischer Veränderungen und hieraus resultierender chromosomaler Instabilität begünstigt (Abb. 2).

Der Erkrankungsbeginn verläuft meist subklinisch, das heißt unbemerkt von dem symptomfreien bzw. -armen Patienten. Dementsprechend wird die CML nicht selten als Zufallsbefund im Rahmen von Routinelaborkontrollen oder arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen gestellt, in denen eine Leukozytose, gegebenenfalls Thrombozytose und/oder eine Splenomegalie auffallen. Etwa 90% der CML-Patienten werden in der chronischen Phase (CP) diagnostiziert. In rund 5 bis 10% sind bereits in der CP neben dem Philadelphia-Chromosom zusätzliche chromosomale Veränderungen nachweisbar. Handelt es sich hierbei um sogenannte *Major-Route*-Aberrationen (ein zusätzliches Philadelphia-Chromosom, eine Trisomie 19 oder 8, Isochromosom 17q), ist für diese ein negativer Einfluss auf das Überleben beschrieben [23]. Das Akzelerationsstadium (AP) ist die Übergangsphase zwischen CP und Blastenkrise (BP), wobei

letztere dem Erscheinungsbild und dem klinischen Verlauf einer akuten Leukämie nahekommmt. Kennzeichnend ist die aus den zusätzlichen, im Erkrankungsverlauf erworbenen Aberrationen resultierende zytologische und/oder zytogenetische Progression. Mitunter kann diese zunächst ohne Verschlechterung des physischen Zustands des Patienten verlaufen. Im Zeitalter der TKI kann eine Progression unter anderem sekundär durch eine erworbene Resistenz gegenüber einer zuvor wirksamen medikamentösen Therapie bedingt sein.

In der derzeit gültigen WHO-Klassifikation (2008) wird eine Akzeleration ab einem Blastenanteil von 10% bis hin zu 19% im peripheren Blut oder Knochenmark definiert. Ein Anteil > 19% wird, analog der WHO-Kriterien für die akuten Leukämien, zur Kategorie der Blastenkrise gezählt [59] (Tab. 1). Demgegenüber besteht jedoch eine anhaltende Diskussion bezüglich eines Grenzwerts von 15 bis 29% Blasten, der dem klinisch korrelierenden Verlauf der AP eher zu entsprechen scheint. Dieser Grenzwert wird in wegweisenden internationalen CML-Studien und in den Empfehlungen der European Leukemia Net (ELN) als Kriterium für die AP zugrunde gelegt [4].

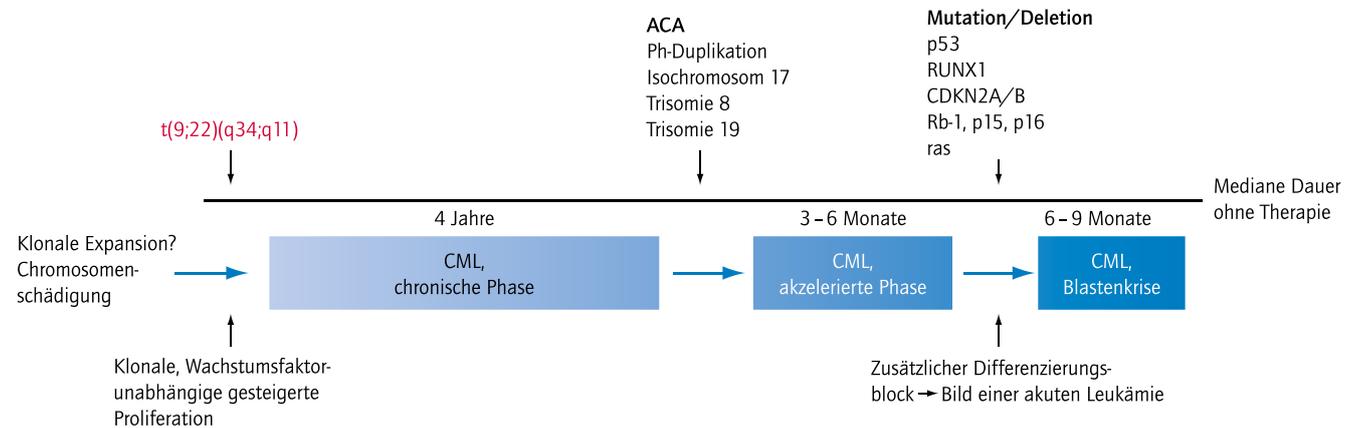


Abb. 2. Phasen der CML-Pathogenese, einhergehende zytogenetische und molekulargenetische Befunde [mod. nach 8];
 ACA: additional cytogenetic aberrations

Tab. 1. Überblick über die Definitionskriterien der CML-Phasen (WHO) und häufig begleitende klinische Befunde [59]

Chronische Phase (CP)	Akzelerierte Phase (AP)	Blastenkrise (BC)
< 10 % Blasten in PB oder KM	Blasten in PB oder KM 10–19 %	Blasten in PB oder KM ≥ 20 %
	Basophile in PB > 19 %	Extramedulläre Blastenproliferation
	Anhaltende Thrombozytopenie (< 100 000/ μ l), Therapie-unabhängig	
	Thrombozytose (> 1 000 000/ μ l), Therapie-resistent	
	Progrediente Splenomegalie und/oder Leukozytose (> 10 000/ μ l), therapieresistent	
	Zytogenetischer Nachweis einer klonalen Evolution (Auftreten zusätzlicher genetischer Aberrationen, neu im Vergleich zur Erstdiagnose)	
	Häufig <i>zusätzlich</i> beobachtet: progrediente Fibrose des Knochenmarks, Dysplasie der Granulopoese	
Milde Symptomatik, häufig Zufallsbefund	Fieber, Gewichts-/Appetitverlust, Fatigue	Fieber, Gewichts-/Appetitverlust, Fatigue, Blutungszeichen, Infektionshäufung, abdominale Schmerzen, Knochenschmerzen

Anmerkung: Im Gegensatz zu der WHO-Definition wird in wegweisenden internationalen CML-Studien und in den Empfehlungen der European Leukemia Net (ELN) ein Blastenanteil von 15 bis 29 % als Kriterium für die AP genannt [4]. Diese Einteilung wird neben der langjährigen klinischen Anwendungserfahrung durch Daten unterstützt, die bei Patienten mit einer TKI-Therapie und einem Blastenanteil von 20 bis 29 % ein ähnliches Überleben zeigten wie Patienten, welche die WHO-Kriterien einer akzelerierten Phase erfüllen. Hinsichtlich des medianen Überlebens unterschied sich die Gruppe um durchschnittlich zwölf Monate zudem deutlich von den Patienten mit einem Blastenanteil größer oder gleich 30 % [16].

KM: Knochenmark; PB: peripheres Blut

Eine konventionell behandelte CML mündete in der Ära vor Einleitung der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) nach median vier Jahren in eine terminale BC. Sowohl morphologisch als auch klinisch ist der Übergang in die BC gleichzusetzen mit einer akuten Leukämie, da er – charakterisiert durch eine klonale Expansion unreifer Vorläuferzellen – mit primären oder sekundären Symptomen einer Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark einhergeht. In der Klinik bestehen bei den betroffenen Patienten anhaltende Infektionen, Müdigkeit, Dyspnoe oder Blutungszeichen. In etwa 70 bis 80 % der Fälle liegen myeloische Blasten vor, während in nur 20 bis 30 % (meist B-)lymphatische Blastenschübe vorliegen [36]. Eine Unterscheidung der Morphologie ist aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Konsequenzen zwingend erforderlich.

Zwischenfazit

Durch eine *BCR/ABL*-Translokation (Philadelphia-Chromosom) kommt es zu einer konstitutiven Tyrosinkinaseaktivität. Die Folge ist eine autonome Produktion myeloischer Zellen. Die Erkrankung endet nach Progression auf dem Boden zusätzlicher genetischer Aberrationen unbehandelt in der terminalen Blastenkrise.

Therapie der CML in der chronischen Phase (CP)

Die Therapiestrategie für die CML-CP leitet sich aus der pathogenetischen Besonderheit der bekannten und eindeutig zuordenbaren krankheitsverursachenden Transformation der CML ab und besteht somit in der zielgerichteten Inhibition der durch die *BCR-ABL*-Translokation verursachten, konstitutiv aktiven TK-Aktivität in leukämischen Stamm-

zellen (LSC). Individuell muss bei vorliegenden Leukostase-assoziierten Symptomen entschieden werden, ob zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxycarbamid oder gar eine Leukapherese einer zielgerichteten TKI-Therapie vorausgehen soll.

Vor der Einführung der TKI beinhaltete die Therapie der CML bis zum Ende des 20. Jahrhunderts neben diversen zytoreduktiven Substanzen hauptsächlich den Einsatz von HU, Interferon alfa (*IFN- α*) sowie der allogenen Stammzelltransplantation, wobei Letztere gleichzeitig die einzig kurative Therapieoption für Patienten mit einer CML darstellte. Mittels *IFN- α* konnte erstmals eine Reduktion Ph-positiver hämatopoetischer Zellen und somit ein (dauerhaftes) zytogenetisches Ansprechen erzielt werden. Die Bedeutung einer zytogenetischen Remission liegt in dem hiermit assoziierten verbesserten Gesamtüberleben bei CML-Patienten [6]. Aufgrund der sich hierunter befindenden einzelnen Langzeitüberlebenden wurde von John Goldman erstmals der Begriff einer sogenannten „operational cure“ geprägt [26]. Mit der Entwicklung der *BCR/ABL*-TKI konnte die bislang erfolgreichste *molekular zielgerichtete Therapie* einer onkologischen Erkrankung als Therapieoption zur Verfügung gestellt werden. Zur Kinaseinhibition stehen mittlerweile fünf TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib) aus drei Generationen zur Verfügung, von denen drei bereits für die Erstlinientherapie zugelassen sind (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib). Erwähnenswert sind experimentelle Ansätze zur Therapie, die das Konzept der Elimination persistierender CML-leukämischer Stammzellen (LSC) verfolgen. Vor dem Hintergrund des Therapieerfolgs der Erst- und Zweitgenerations-TKI wird das Ziel einer Heilung unterschiedlich gesehen. Die allogene Stammzelltransplantation als kurative Therapieoption ist durch den Einsatz von TKI der ersten und zweiten Generation aufgrund

Tab. 2. Untersuchungszeitpunkte für die unterschiedlichen Stufen des Ansprechens bei der CML in chronischer Phase [mod. nach 2]

	Erstdiagnose	Innerhalb der ersten 3 Monate	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Später
Hämatologisch	x	Alle 2 Wochen bis zur CHR	x	x	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 3 Monate • Zusätzlich falls klinisch indiziert
Zytogenetisch	x		x	x	<ul style="list-style-type: none"> • Nach 3 Monaten, dann alle 6 Monate bis zur CCyR • Bei Verdacht auf TKI-Resistenz • Bei unklarer Zytopenie • Vor Therapiewechsel
Molekular	x		x	x	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 3 Monate bis zur MMR, dann alle 3 bis 6 Monate

CHR: komplette hämatologische Remission; CCyR: komplette zytogenetische Remission; MMR: majore molekulare Response

deren signifikanten Prognose-modifizierenden Effekts und der deutlich besseren Verträglichkeit in den Hintergrund gerückt. Eine Durchführung bei der CML, insbesondere in der chronischen Phase, sollte aufgrund der hohen Therapie-assoziierten Morbidität und Mortalität nur in bestimmten klinischen Konstellationen, wie einem TKI-Versagen in Zweit- oder Drittlinie, dem neuen Auftreten von zytogenetischen Aberrationen und/oder dem Hinweis auf eine Krankheitsprogression oder einer T315I-Mutation geprüft und sorgsam evaluiert werden.

Therapieziele und -monitoring

Im Sinne einer Bewertung der Therapie sind kurz-, mittel-, und langfristige Ziele zu definieren. Während kurzfristiges Ziel der Therapie eine komplette hämatologische Remission (CHR) (d. h. Normalisierung des Blutbildes und der Milzgröße) ist, steht mittelfristig die Tiefe des Ansprechens auf zytogenetischer und molekularer Ebene im Vordergrund. Wichtig ist darüber hinaus, die Verträglichkeit des jeweilig eingesetzten TKI im Sinne einer möglichst hohen Lebensqualität der Patienten zu beurteilen. Langfristig ist eine möglichst uneingeschränkte Lebenserwartung durch bestmögliche Kontrolle der Erkrankung in tiefer molekularer Remission und hierdurch Verhinderung des Übergangs aus der CP in die AP oder BC bei gleichzeitig guter Therapieverträglichkeit anzustreben. Zuletzt rückt darüber hinaus das Therapieziel einer Therapie-freien Remission (TFR) zunehmend in den Mittelpunkt der Therapieplanung. Das heißt, es wird eine Krankheitskontrolle angestrebt, bei der eine molekulare Remission auch nach dem Absetzen der TKI-Therapie bestehen bleibt.

Unklar muss aufgrund der Vorläufigkeit der verfügbaren Studiendaten zum jetzigen Zeitpunkt allerdings noch bleiben, zu welchem Zeitpunkt, das heißt bei welcher vorangegangenen Therapiedauer, in welcher Therapielinie und bei welcher für welchen Zeitraum erhaltenen Remissionstiefe (MR⁴, d. h. $BCR/ABL < 0,01\%$, bzw. MR^{4,5}, d. h. $BCR/ABL < 0,0032\%$) nur im Rahmen von klinischen Studien oder (unter kontrollierten Bedingungen) auch außerhalb ein Absetzen der TKI-Therapie empfohlen werden darf. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Untersuchungszeitpunkte im Laufe der Therapie der CML-CP.

Zur Beurteilung des zytogenetischen Ansprechens sind zunächst in etwa 3-monatigen Intervallen Knochenmarkpunktionen erforderlich. Mit Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission, das heißt kein Nachweis von Ph-positiven Metaphasen (CCyR), kann das weitere Anspre-

chen, ebenfalls 3-monatlich, durch die molekulare Analyse des peripheren Blutes quantifiziert und weiter beobachtet werden. Dem mittels quantitativer Reverse-Transkriptions-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) ermittelten Verhältnis der Menge an *BCR/ABL*-Transkripten zu einem Kontrollgen kann ein logarithmisches Maß der Reduktion der Leukämiezelllast zugeordnet werden (Abb. 3).

Die Bewertung der Effektivität von Erst- und Zweitgenerations-TKI sowohl in erster als auch zweiter Therapielinie erfolgt in Europa entsprechend der derzeit gültigen Leitlinien des *European Leukemia Net*, welche 2013 aktualisiert wurden, in Nordamerika gemäß der „National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines“ [48]. Ein optimales Ansprechen in der Erstlinientherapie, im Gegensatz zu einer sogenannten Warnung oder gar einem Therapieversagen, wird entsprechend ELN durch eine *BCR-ABL*-Last $\leq 0,1\%$ nach einem 12-monatigen Therapieintervall definiert. Dies entspricht einer *major molecular response* (MMR). Prognostisch entscheidend für das progressionsfreie (PFS) und Gesamtüberleben (OS) scheint das frühe Ansprechen zum 3-Monatszeitpunkt zu sein [29], sodass die ELN-Leitlinien zu diesem Zeitpunkt für ein optimales Ansprechen eine *BCR-ABL*-Last $\leq 10\%$ fordern. Die Bedeutung des frühen molekularen Ansprechens konnte nach Imatinib als Erstgenerations-TKI aktuell auch für den Zweitgenerations-TKI Nilotinib anhand der 6-Jahres-Daten der ENESTnd-Studie bestätigt werden. In allen Studienarmen (Nilotinib 300 mg 2-mal/Tag vs. Nilotinib 300 mg 2-mal/Tag vs. Imatinib 400 mg/Tag) war ein frü-

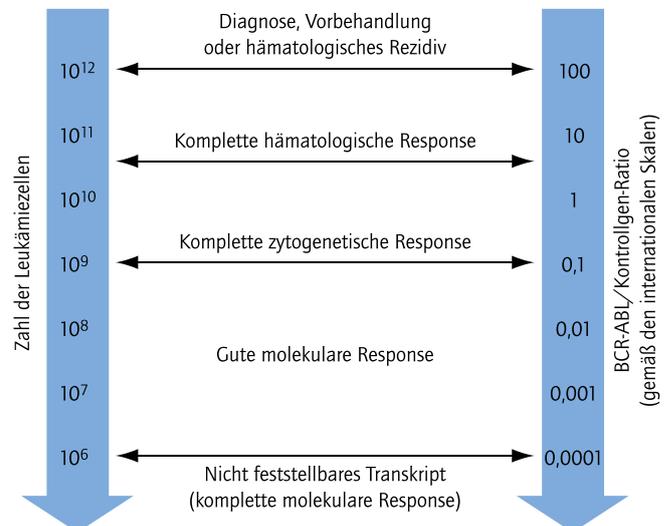


Abb. 3. BCR-ABL-Last in Logstufen in Bezug zu verschiedenen Stufen des Ansprechens auf die Therapie [mod. nach 4]

Tab. 3. Definition von optimalem Ansprechen, Warnung und Therapieversagen in der Erstlinientherapie der CML-CP [mod. nach 3]

Zeitpunkt	Optimales Ansprechen	Warnung	Therapieversagen
3 Monate	BCR-ABL \leq 10 % < 35 % Ph ⁺	BCR-ABL > 10 % 36–95 % Ph ⁺	Keine CHR > 95 % Ph ⁺
6 Monate	BCR-ABL < 1 % 0 % Ph ⁺	BCR-ABL 1–10 % 1–35 % Ph ⁺	BCR-ABL > 10 % > 35 % Ph ⁺
12 Monate	BCR-ABL \leq 0,1 %	BCR-ABL 0,1–1 %	BCR-ABL > 1 % > 0 % Ph ⁺
Jeder weitere Zeitpunkt	MMR oder besser	CCA/Ph ⁺ (-7, oder 7q ⁺)	Verlust der CHR/CCyR Verlust der MMR, bestätigte Mutationen Zusätzliche zytogenetische Aberrationen in Ph ⁺ -Zellen (CCA/Ph ⁺)

CCA: clonal chromosomal abnormalities; CHR: komplette hämatologische Remission; CCyR: komplette zytogenetische Remission; MMR: major molecular response

her Abfall der BCR-ABL-Konzentrationen nach drei Monaten Therapie auf unter 1 % nach dem internationalen Standard prädiktiv für ein späteres tiefes molekulares Ansprechen [32]. Bei Nichterfüllen dieses Kriteriums sollten engmaschigere Kontrollen erfolgen und gegebenenfalls klinische Konsequenzen, wie Dosiserhöhungen oder ein TKI-Wechsel evaluiert werden. Letzterer wird im Rahmen der NCCN-Guidelines bereits konkret empfohlen. Im weiteren Verlauf der Therapie sollte ebenfalls in einigen Fällen bereits bei Vorliegen von Warnsignalen (d. h. einer Ansprechtiefe zwischen einem optimalen Ansprechen und dem eines Therapieversagens), immer jedoch im Falle eines Therapieversagens, nach Ausschluss einer Incompliance seitens des Patienten oder medikamentöser Interaktionen, ein Wechsel des TKI abgewogen werden. Auch eine Unverträglichkeit kann einen Wechsel des TKI bedingen. Tabelle 3 zeigt die Definitionen der Kategorie des optimalen Ansprechens, eines intermediären Warnungszustandes und des Therapieversagens nach ELN 2013.

Für das Therapiemonitoring in der Zweitlinientherapie nach Resistenz auf den ersten TKI wurde eine separate ELN-Leitlinie veröffentlicht, während im Falle einer Zweitlinientherapie aufgrund von Intoleranz gegenüber der ersten Linie stattdessen die oben genannte Leitlinien befolgt werden sollten [3].

Zwischenfazit

Die bessere Verträglichkeit der Tyrosinkinasehemmer und deren guter Effekt auf die Prognose führten dazu, dass die allogene Stammzelltransplantation als Therapieoption während der chronischen Phase größtenteils verdrängt wurde.

Das langfristige Ziel ist eine möglichst tiefe molekulare Remission mit einer möglichst uneingeschränkten Lebenserwartung bei ebenso möglichst uneingeschränkter Lebensqualität.

Bereits bei Warnsignalen (Tab. 3) sollte ein engmaschigeres Monitoring erfolgen und ein Wechsel des Tyrosinkinaseinhibitors abgewogen werden.

Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren

Tyrosinkinase-Inhibitor der ersten Generation: Imatinib

Als erster der heute zur Verfügung stehenden TKI wurde Imatinib (früher STI571, Handelsname Glivec®) bereits Ende der 90er-Jahre klinisch entwickelt. Imatinib inhibiert direkt die konstitutive TK-Aktivität, indem es durch kompetitive Hemmung ATP aus der Bindungsstelle der BCR/ABL-TK-Domäne verdrängt und hierdurch die Phosphorylierung von Substraten verhindert [57]. Zusätzlich zu ABL und BCR/ABL sowie deren Derivaten inhibiert Imatinib die Tyrosinasen PDGFR und c-KIT [18].

Die Potenz des TKI hinsichtlich des hämatologischen und zytogenetischen, dauerhaften Ansprechens wurde in frühen Phase-I/II-Studien bereits gezeigt [20, 21]. Endgültig Bedeutung für den Einsatz als Primärtherapie bei der CML erlangte die Substanz im Jahr 2001 (Zulassung zur Erstlinientherapie durch die FDA) durch eine Phase-III-Studie (IRIS-Studie: Imatinib vs. Interferon alfa plus Cytarabin), welche die klare Überlegenheit von Imatinib 400 mg/Tag gegenüber Interferon zeigte und weitere Belege für die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit des Imatinib lieferte [49]. Nach einem 18-monatigen Therapieintervall zeigte sich eine Rate an kompletten zytogenetischen Remissionen (CCyR) von 76 % versus 15 % bei Patienten, die in dem Vergleichsarm mit Interferon plus Cytarabin behandelt wurden. Das Gesamtüberleben betrug zum Zeitpunkt der Auswertung nach acht Jahren 89 % (93 % wenn nur CML-bezogene Todesfälle berücksichtigt wurden), das progressionsfreie Überleben (PFS) 92 % [19]. In klinischen Studien, die eine Optimierung der Resultate einer Imatinib-Therapie zum Ziel haben, prüft man unter anderem eine Dosiserhöhung (800 mg/Tag) oder Kombinationsregime mit (pegyliertem) Interferon. Allerdings bleiben diesbezüglich erhobene Daten kontrovers bezüglich eines möglichen zusätzlichen klinischen Nutzens, und der Nachweis einer Auswirkung auf das Gesamtüberleben steht gegenwärtig noch aus [1, 28, 31].

Eine Vertiefung des Ansprechens wurde auch von den TKI der zweiten Generation erhofft, deren Entwicklung zunächst erfolgte, da zunehmend Resistenzen durch Genamplifikationen oder Mutationen in der BCR/ABL-Domäne unter einer Therapie mit Imatinib auftraten.

Tyrosinkinase-Inhibitoren der zweiten Generation: Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib

Anschließend an den Erfolg des Erstgenerations-TKI Imatinib wurden drei weitere potente BCR/ABL-Inhibitoren in der Erstlinientherapie getestet: Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib. Alle drei Substanzen wiesen in der Zweitlinien-Situation, nach Intoleranz oder Resistenz gegenüber Imatinib, ein gutes Toxizitäts- sowie auch Wirksamkeitsprofil auf (Raten für CCyR in der Größenordnung von etwa 40 bis 50%) [14, 15, 54]. Da sich die Nebenwirkungsprofile der Zweit- (und Dritt-)generations-TKI teilweise deutlich unterscheiden, ist deren Zulassung mit einer relevanten Erweiterung des Spektrums der zu behandelnden Patienten verbunden.

Nilotinib. Der Zweitgenerations-TKI Nilotinib (AMN107, Tasisign[®]) ist der Vorgängersubstanz Imatinib strukturell ähnlich, allerdings konnte durch Modifikationen eine deutlich höhere Bindungsaffinität an die ATP-Bindungstasche von BCR/ABL mit konsekutiv höherer Potenz (20- bis 30-fach potenterer BCR/ABL-Inhibitor) erreicht werden [51]. Neben BCR/ABL hemmt Nilotinib in unterschiedlicher Stärke weitere Tyrosinkinasen. Hierzu zählen unter anderem die Discoidin-Domain-Rezeptoren(DDR)-1 und -2, die PDGF-Rezeptoren α/β , KIT und VEGFR [39].

Nilotinib wurde im Dezember 2007 zur Behandlung der CML in chronischer oder akzelerierter Phase, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit für Imatinib aufwies, zugelassen (Dosierung 400 mg 2-mal/Tag). Im Dezember 2010 erfolgte dann die Zulassung von Nilotinib in einer Dosierung von 300 mg zweimal täglich für die Erstlinientherapie der CML in chronischer Phase. Entscheidend für die Zulassung zur Erstlinientherapie war eine randomisierte, internationale Phase-III-Studie (ENESTnd), die zwei Dosierungen von Nilotinib (300 mg 2-mal/Tag und 400 mg 2-mal/Tag) mit dem bis dahin alleinigen Standard Imatinib 400 mg täglich verglich. In den Nilotinib-Therapiearmen wurden nach zwölf Monaten signifikant höhere MMR-Raten verglichen mit Imatinib erzielt (44% und 43% vs. 22%; $p < 0,001$), womit der primäre Endpunkt der Studie erreicht war [55]. Die Überlegenheit des tiefen und raschen Ansprechens wurde in nachfolgenden Analysen bestätigt. Zuletzt wurden in den 6-Jahres-Daten signifikant höhere Raten an besonders tiefen molekularen Remission (MR^{4.5}), signifikant niedrigere Progressionsraten zu AP bzw. BC sowie signifikant weniger CML-bedingte Todesfälle unter Nilotinib verzeichnet [32]. Allerdings ist das überlegene frühe und tiefe Ansprechen bislang nicht mit einem Substanz-assoziierten Überlebensvorteil verbunden. Ebenso wenig ist gegenwärtig klar, ob eine früheres und tieferes Ansprechen langfristig die Chancen auf eine TFR erhöhen wird.

Dasatinib (BMS-354825, Sprycel[®]) steht als weiterer TKI der zweiten Generation zur Erstlinientherapie der CML zur Verfügung. Dasatinib weist ein breiteres Wirkspektrum, mit unter anderem zusätzlicher Hemmung der Src-Kinasen, als Imatinib und Nilotinib auf [30]. Auch ist die Hemmung der ABL-Kinase-Domäne sehr effizient, sodass die Substanz mit wenigen Ausnahmen gegen viele der bekannten BCR/ABL-Mutationen wirksam ist. Neben diesen Faktoren weist Dasatinib eine vergleichsweise kurze Halbwertszeit von drei bis fünf Stunden auf, während die Halbwertszeit von Imatinib bei 18 Stunden liegt.

Dasatinib wurde 2006 in den USA und in Europa zur Behandlung der CML in CP, AP oder BK bei Resistenz oder Intoleranz einer vorhergehenden Therapie oder bei der Ph⁺-ALL zugelassen. Eine Zulassung für die Erstlinientherapie in einer Dosierung von 100 mg einmal täglich erfolgte 2010. In der Zulassungsstudie für die Erstlinientherapie (DASISION) wurden für Dasatinib 100 mg/Tag im Vergleich zum Standardarm mit Imatinib (400 mg/Tag) nach zwölf Monaten signifikant höhere Raten an CCyR (77% vs. 66%, $p=0,007$) sowie MMR (46% vs. 28%, $p < 0,0001$) dokumentiert [37]. Die Überlegenheit von Dasatinib wurde zuletzt in der 5-Jahres-Auswertung bestätigt, allerdings steht auch hier der Nachweis eines Effekts auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben aus [10].

Bosutinib. Schlussendlich wurde in einer Phase-III-Studie (BELA) der Zweitgenerations-TKI Bosutinib in einer Dosierung von 500 mg gegen Imatinib 400 mg getestet.

Bosutinib hemmt mit hoher Effektivität SRC und BCR/ABL [38]. Insbesondere die SRC-Kinase wird bereits im nanomolaren Bereich gehemmt, was eine besondere Bedeutung vor dem Hintergrund darstellt, dass die SRC-Familien-Kinasen mit einem Krankheitsprogress der CML sowie mit der BCR-ABL-unabhängigen Resistenzentwicklung in Verbindung gebracht werden [42]. Bosutinib hemmte in präklinischen Untersuchungen effektiv die meisten der Imatinib-resistenten BCR/ABL-Mutationen, mit Ausnahme der T315I- und der V299L-Mutationen [42].

Da in der BELA-Studie in der Dosierung 500 mg Bosutinib der primäre Endpunkt einer Verbesserung der CCyR-Rate nach zwölf Monaten gegenüber Imatinib 400 mg nicht belegt werden konnte (CCyR 70% unter Bosutinib vs. 68% unter Imatinib) [12], ist Bosutinib bisher nur für die Zweit- und Mehrlinientherapie nach Vorbehandlung mit mindestens einem alternativen TKI zugelassen. Eine mögliche Erklärung für das Resultat der Studie ist die hohe Rate an initial unerwarteten, vor allem nicht-hämatologischen Nebenwirkungen, insbesondere frühe gastrointestinale Toxizität und Erhöhungen der Leberwerte, welche zu einer hohen Rate an Therapieunterbrechungen und -abbrüchen geführt hatten. Bemerkenswert ist jedoch, dass Bosutinib in Hinblick auf Analysen klinisch relevanter sekundärer, insbesondere molekularer Endpunkte Imatinib durchaus signifikant überlegen war. So zeigte die Rate an erzielten *major molecular responses* (MMR) eine signifikante Überlegenheit von Bosutinib gegenüber Imatinib zum 12-Monatszeitpunkt (41% Bosutinib vs. 27% Imatinib, $p=0,002$). Von klinischer Bedeutsamkeit ist auch die Tatsache, dass ebenso wie für andere Zweitgeneration-TKI signifikant weniger Transformationen in eine AP oder BC unter Bosutinib auftraten als unter Imatinib. Inwieweit Bosutinib, ähnlich wie die beiden weiteren Zweitgenerations-TKIs Nilotinib und Dasatinib, in einer niedrigeren Tagesdosis (hier 400 mg) in der Erstlinientherapie den gewünschten Vorteil gegenüber Imatinib erzielen kann, wird aktuell im Rahmen der BFORE-Studie untersucht. Des Weiteren wird in der gegenwärtig anlaufende BODO-Studie geprüft, inwieweit ein zweistufiges Einschleichen der Therapie das Toxizitätsprofil der Substanz günstig beeinflussen kann. Eine 300-mg-Tagesdosis wird über vier Wochen bis zur Zieldosis von 500 mg/Tag erhöht. Es handelt sich um Patienten mit CML-CP in der Zweitlinientherapie,

das heißt nach vorausgehender Intoleranz oder Resistenz gegenüber Nilotinib oder Dasatinib.

Tyrosinkinase-Inhibitor der dritten Generation: Ponatinib

Als TKI der dritten Generation wurde Ponatinib entwickelt, insbesondere (aber nicht nur) um BCR-ABL-Resistenzen, die durch die sogenannte T315I-Mutation hervorgerufen werden, zu überwinden. Ponatinib ist aktuell für die Erstlinientherapie nur in dem sehr seltenen Fall zugelassen, dass eine T315I-Mutation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits nachweisbar ist. Darüber hinaus besteht neben der Zulassung gegen die T315I-Mutation in allen Therapielinien auch eine Zulassung für die Zweitlinientherapie (Zulassung USA 2012, EU 2013) nach Resistenz oder Intoleranz gegenüber Nilotinib oder Dasatinib, wenn eine Therapie mit Imatinib klinisch nicht durchführbar ist sowie für die Therapie der Ph⁺-akuten lymphatischen Leukämie (Ph⁺-ALL), wenn eine Intoleranz oder Resistenz gegenüber Dasatinib besteht und auch hier Imatinib klinisch nicht geeignet ist.

In präklinischen Studien wurde beobachtet, dass Ponatinib neben seiner Wirkung auf BCR-ABL auch auf RET, FLT3, KIT, SRC sowie auf Rezeptorkinasen der Familien VEGFR, FGFR und PDGFR hemmenden Einfluss ausübte [17, 27, 50]. Neben der CML sowie der Ph⁺-ALL wird die Substanz auch in weiteren soliden und hämatologischen malignen Erkrankungen untersucht.

Präklinische Untersuchungen zeigten die Wirksamkeit gegen T315I sowie weitere Mutanten (unter anderem sogenannte „compound“-Mutanten) [50]. Anschließend wurde die Wirksamkeit des Inhibitors in klinischen Phase-I- und -II-Studien bestätigt. Hier zeigte sich unter den teilweise stark vorbehandelten Patienten (CML-CP, -AP, -BC und Ph⁺-ALL) insbesondere in der Subgruppe mit nachgewiesener T315I-Mutation ein bemerkenswert gutes hämatologisches, zytogenetisches und molekulares Ansprechen [13, 56]. Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Rahmen der klinischen Phase-II-Studie PACE betrug nach

zwölf Monaten in der Kohorte der CP-CML 80% bzw. 94% und nach 24 Monaten 67% bzw. 86% [13].

Während der laufenden Phase-III-Studie EPIC zur Zulassung der Substanz in der Erstlinientherapie wurden im Rahmen der längeren Nachbeobachtungszeit der Phase-II-Studie PACE zunehmend teilweise schwerwiegende vaskuläre Ereignisse gemeldet. Hierzu zählten kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere vaskuläre Ereignisse sowie venöse thrombotische Ereignisse. Die bisher geschätzte Inzidenz beträgt für die CML etwa 20% [52]. Das Bekanntwerden dieser Ereignisse führte dazu, dass Ponatinib in den USA im Oktober 2013 zeitweise vom Markt genommen und die laufende EPIC-Studie abgebrochen wurde. In Europa ist Ponatinib weiterhin für oben genannte Indikationen zugelassen, allerdings wurden aufgrund der Dosisabhängigkeit der vaskulären Ereignisse Dosismodifikationen empfohlen sowie Auflagen zum aufmerksamen Management kardiovaskulärer Risikofaktoren veröffentlicht (Abb. 4).

Zwischenfazit

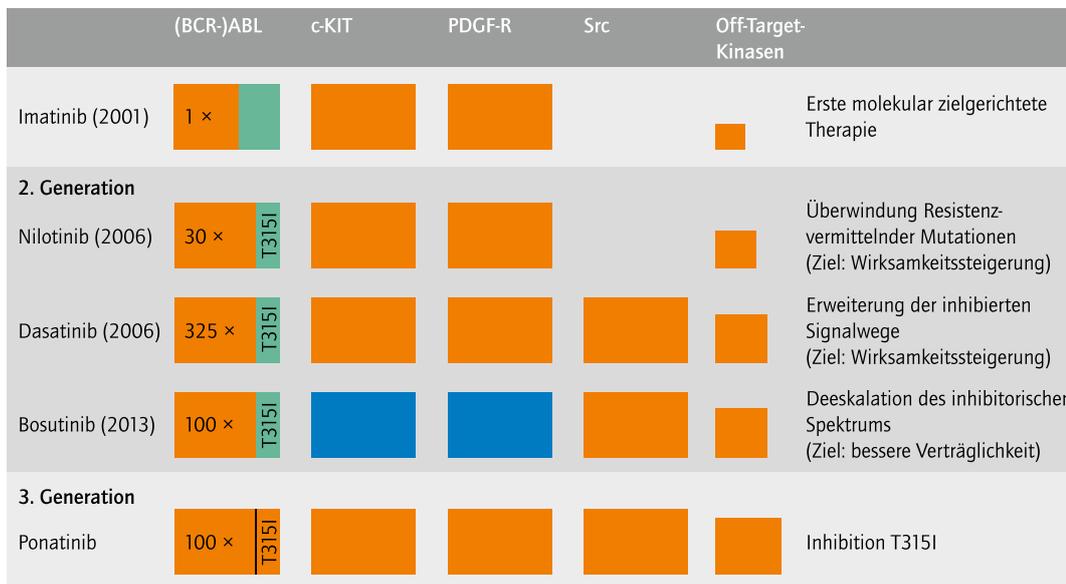
Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib weisen in der Zweitliniensituation, nach Intoleranz oder Resistenz gegenüber Imatinib, ein gutes Toxizitäts- sowie auch Wirksamkeitsprofil auf. Nilotinib und Dasatinib sind ebenso in der Erstlinientherapie zugelassen.

Ponatinib ist für den seltenen Fall einer T315I-Mutation als Erstlinientherapie zugelassen. Darüber hinaus besteht eine Zulassung für die Zweitlinientherapie, hier sollte aber das kardiovaskuläre Risikopotenzial beachtet werden.

Nebenwirkungen der Erst- und Zweitgenerations-TKI-Therapie

Der bemerkenswerten Effektivität der TKI stehen jeweils unterschiedliche, teilweise sehr spezifische Nebenwirkungsspektren gegenüber. Hierbei ist jedoch hervorzu-

heben, dass die einzelnen Substanzen, verglichen mit den in der Ära vor den TKI eingesetzten zytotoxischen und immunmodulatorischen Substanzen wie Interferon alfa, insgesamt sehr gut verträglich sind. Bei den Nebenwirkungen spielen häufig sogenannte „Off-Target“-Effekte eine entscheidende Rolle, da durch die einzelnen TKI neben BCR-ABL ein großes Spektrum weiterer, für die Wirksamkeit häufig vernachlässigbarer Kinasen



Inhibition: +++ (orange) (+) (blau) (-) (grün)

Abb. 4. Vereinfachte Darstellung der molekularen Zielstrukturen der zielgerichteten Therapie der CML [mod. nach 5]

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

gehemmt wird (Abb. 4). Darüber hinaus sollten in der klinischen Anwendung bei den nicht selten auch aufgrund des typischen Altersspektrums komorbiden Patienten potenzielle Arzneimittelinteraktionen, insbesondere via des CYP3A4-Enzymsystems beachtet werden. Grundsätzlich wird zwischen Klassen-spezifischen Nebenwirkungen (Hämatotoxizität, kutane Nebenwirkungen und Verlängerung der QTc-Zeit) und Einzelsubstanz-spezifischen Nebenwirkungen unterschieden. Zu Letzteren gehören beispielsweise die pulmonalarterielle Hypertonie unter Dasatinib, Diarrhöen unter Bosutinib oder die Entwicklung eines Diabetes mellitus unter Nilotinib. Diese Nebenwirkungen sind teils irreversibel und daher für eine Langzeittherapie bedrohlich (z.B. vaskuläre Ereignisse unter Nilotinib und Ponatinib). Teils unterliegen die beobachteten Nebenwirkungen einer dezidierten Kinetik. Beispiele dafür sind das sehr frühe Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen bereits nach wenigen Tagen unter Bosutinib. Diese Nebenwirkungen sind zwar meist milde und häufig selbstlimitierend, können aber mit einer Häufigkeit von bis zu 84% auftreten [12].

Zwischenfazit

Zu den klassenspezifischen Nebenwirkungen der Tyrosinkinasehemmer gehören Hämatotoxizität, kutane Nebenwirkungen und Verlängerung der QTc-Zeit. Es existieren aber auch Einzelsubstanz-spezifische Nebenwirkungen. Wechselwirkungen, insbesondere über CYP3A4, müssen beachtet werden.

Absetzstrategien

Zunehmend wird von Patienten mit CML in chronischer Phase, die auf eine meist langjährige Therapie mit einem TKI sehr gut ansprechen, nach der Möglichkeit des Absetzens der Therapie gefragt. Diese Frage ist insbesondere auch vor dem Hintergrund zunehmend bekannt werdender, auch im späteren Verlauf der Therapie auftretender und teils irreversibler TKI-Nebenwirkungen sowie den Kosten von klinischer und wirtschaftlicher Bedeutung. Bereits vor der TKI-Ära gab es bereits erste positive Erfahrungen mit dem Absetzen von Interferon, in denen ein Teil der Patienten zytogenetisch ein stabiles Ansprechen beibehielt. Nach ersten Fallberichten und monozentrischen Erfahrungen wurde mit STIM (Stop Imatinib) die erste multizentrische Studie aufgelegt, die prospektiv die Fortdauer des Ansprechens nach TKI-Stop von CML-CP-Patienten nach mindestens 3-jähriger Imatinib-Therapie und mindestens 2-jähriger tiefer molekularer Remission bei insgesamt 100 eingeschlossenen Patienten prüfte [44]. In der STIM-Studie wurden erstmals systematisch für ein Absetzen wichtige Fragen (zumindest vorläufig) beantwortet. Erste Daten zeigen nach 12- und 24-monatiger Beobachtung ein Risiko für einen Verlust der tiefen Remission von 60%, während 40% der Patienten eine anhaltende molekulare Remission behielten. Ein Verlust der Remission trat typischerweise in den ersten sechs Therapie-freien Monaten auf. Im Falle eines Rezidivs und konsekutiver Wiederaufnahme der Imatinib-Therapie sprachen allerdings nahezu alle Patienten auf diese Therapie grundsätzlich wieder sehr gut an, hiervon

erzielten etwa 60% sogar die gleiche Tiefe des Ansprechens wie vor Imatinib-Stopp. Als unabhängige prognostische Faktoren für den Erhalt des molekularen Ansprechens haben sich die Therapiedauer, die Dauer der tiefen Remission vor Absetzen und das Risikoprofil (Sokal-Score) vor Beginn der TKI-Therapie insgesamt herauskristallisiert.

Die Interimsanalyse der ersten 200 Patienten der aktuellen EURO-SKI-Studie, die das Absetzen von Erst- und Zweitgenerations-TKI prüft, bestätigte die aus der STIM-Studie bekannten Zahlen [43]. Allerdings bedürfen diese Daten einer weiteren Beobachtung, sodass bis auf weiteres Absetzversuche außerhalb klinischer Studien nicht einheitlich empfohlen werden können.

Zwischenfazit

Nach Absetzen des Tyrosinkinaseinhibitors kommt es in etwa 60% der Patienten zu einem Verlust der tiefen molekularen Remission. Dieser Verlust tritt typischerweise in den ersten sechs Monaten ein. Bei Wiederaufnahme der Imatinib-Therapie sprachen unter Studienbedingungen aber nahezu alle Patienten wieder auf Imatinib an.

Auswahl der Therapie

Verschiedene Aspekte beeinflussen die Wahl eines TKI in der Situation einer Erstdiagnose einer CML in chronischer Phase. Grundsätzlich gilt, dass auch nach nun mehr als 15 Jahren Patienten unter TKI-Therapie, wenn dies klinisch und organisatorisch möglich ist, in klinische Studien eingeschlossen werden sollten. Die Tatsache, dass trotz Therapieoptimierung durch den Einsatz von TKI weiterhin ein primäres oder sekundäres Therapieversagen bei etwa einem Drittel der Patienten auftritt, verdeutlicht den Bedarf nach Strategien zur weiteren Optimierung des Ansprechens. Beispielsweise sei hier die Kombination von TKI mit Interferon erwähnt (z.B. in der aktuell laufenden CML-V-Studie, der sogenannten TIGER-Studie), oder auch eine Kombination aus TKI und innovativen Substanzen wie dem Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab (Opdivo®) als Kombinationspartner von Dasatinib.

Als weiterer bei der Therapiewahl zu berücksichtigender Punkt sollte initial ein therapeutisches Ziel definiert werden. Im Allgemeinen zeigen die Zweitgenerations-TKI gegenüber Imatinib ein schnelleres und tieferes Ansprechen. In der Literatur – sowie auch aufgegriffen in den aktuellen Therapieleitlinien des European Leukemia Net (ELN) – wird der prognostische Wert eines frühen und tiefen molekularen Ansprechens hervorgehoben. Das Erzielen einer BCR/ABL-Ratio $\leq 10\%$ nach drei Monaten einer Erst- oder Zweitlinientherapie sowohl unter Imatinib als auch den Zweitgenerations-TKI ist als „therapeutischer Meilenstein“ mit einem verbesserten molekularen Verlauf und einem besseren Gesamtüberleben assoziiert [29, 32, 45]. Dies impliziert auch eine geringere Rate an Progressionen zu aggressiveren Krankheitsverläufen.

Nicht zuletzt erfordert ein Absetzversuch eines TKI eine vorausgegangene stabile und tiefe (d. h. mindestens MR⁴) molekulare Remission, sodass insbesondere bei jüngeren Patienten diese angestrebt werden sollte. Zu berücksichtigen ist auch, dass bei älteren Patienten ein durch bestimmte TKI

zu erwartendes verlängertes „Gesamtüberleben“ durchaus die altersbezogene Lebenserwartung übersteigen könnte. In dieser Patienten-Kohorte, jedoch nicht ausschließlich, spielen die jeweiligen Nebenwirkungsspektren aufgrund begleitender Erkrankungen oder Begleitmedikationen eine entscheidende Rolle bei der Wahl eines möglichst gut verträglichen und komplikationsarmen TKI.

Zwischenfazit

Patienten mit TKI sollten in klinische Studien eingeschlossen werden. Ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen ist von hohem prognostischem Wert. Eine tiefe Remission kann einen Absetzversuch ermöglichen. Bei älteren Patienten kann eine erfolgreiche Therapie dazu führen, dass die altersbezogene Lebenserwartung erreicht wird. Hier spielt das Nebenwirkungsspektrum eine besonders wichtige Rolle, damit die Therapie so lange beibehalten werden kann.

Bewertende Darstellung neuer Therapiestrategien

Neue Therapieansätze konzentrieren sich über die alleinige Inhibition von BCR/ABL hinaus auf Konzepte, welche die Elimination leukämischer CML-Stammzellen zum Ziel haben. Dem zugrunde liegt die diskutierte Persistenz eines BCR/ABL-Aktivitäts-unabhängigen Stammzell-Pools, der auch bei durch TKI unterdrückter BCR/ABL-Tyrosinkinase-Aktivität überleben kann [9]. ALOX-Inhibitoren, Hedgehog- oder JAK2-Inhibitoren sowie auch epigenetisch wirksame Substanzen (Vorinostat) werden derzeit präklinisch und

Abkürzungsverzeichnis

AP	Akzelerationsstadium
BC	Blastenkrise
CCyR	Komplette zytogenetische Remission
CHR	Komplette hämatologische Remission
CP	Chronische Phase
ELN	European Leukemia Net
FGF	Fibroblast growth factor
IFN	Interferon
KM	Knochenmark
LSC	Leukämische Stammzellen
MMR	Majore molekulare Response
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MR	Molekulares Ansprechen
OS	Gesamtüberleben
PB	Peripheres Blut
PDGF	Platelet-derived growth factor
PFS	Progressionsfreies Überleben
Ph	Philadelphia-Chromosom
RT-PCR	Reverse Transkriptions-Polymerasekettenreaktion
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization

in Phase-I- bis -II-Studien auf ihre Wirksamkeit gegenüber BCR/ABL-positiven LSC getestet. Im Zuge zunehmend bekannt werdender Erfolge immuntherapeutischer Ansätze bei anderen malignen hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, wie etwa dem malignen Melanom, dem Bronchialkarzinom oder dem multiplen Myelom, wird in laufenden klinischen Studien mit dem Ziel der immunologischen Elimination der LSC beispielsweise die Wirksamkeit einer Kombination aus TKI und Interferon sowie einer Kombination des PD-1-blockierenden Antikörpers Nivolumab mit Dasatinib geprüft.

Eine sekundäre Therapieresistenz entsteht vornehmlich durch erworbene Mutationen der BCR/ABL-Domäne. Entsprechende Ansätze zur Hemmung der BCR/ABL-Aktivität außerhalb des klassischen Angriffspunkts der TKI, der ATP-Bindungsstelle, sollen mittels sogenannten Switch-Kontroll-Hemmstoffen (DCC-2036) oder allosterischen BCR-ABL-Inhibitoren (ABL001) umgangen werden.

Bei Vorliegen der Resistenz-vermittelnden T315I-Mutation konnte sowohl für HG-7-85-01 mit ATP-kompetitiver Wirksamkeit [60] als auch für Axitinib (Inlyta®) eine potente Inhibition von BCR-ABL1 (T315I) auf biochemischer und zellulärer Ebene gezeigt werden. Axitinib, ein VEGF-Rezeptor-Inhibitor, konnte bei einem Patienten mit T315I-mutierter CML eine rasche Reduktion T315I-positiver Zellen im Knochenmark erzielen. Ein breiter therapeutischer Einsatz könnte jedoch, ähnlich der Situation für den TKI Ponatinib, aufgrund einer schmalen therapeutischen Breite beschränkt bleiben.

Interessenkonflikterklärung

KS gibt die folgenden Firmen an: Ariad, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Novartis, Pfizer

TB gibt die folgenden Firmen an: Ariad, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Pfizer

Chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy

Chronic myeloid leukemia is a malignant stem cell disorder characterized by the Philadelphia chromosome and the underlying chromosomal translocation t(9;22) coding for the BCR-ABL fusion gene and protein. It is associated with a constitutively active tyrosine kinase required and sufficient for leukemic transformation and thereby providing an excellent target for molecular therapy. Within the last 15 years, the clinical availability of now five approved tyrosine kinase inhibitors (TKI) of the first (imatinib), second (nilotinib, dasatinib, and bosutinib) and third (ponatinib) generation has revolutionized CML therapy and prognosis. The choice of treatment can now be adapted to kinetics and depth of response, onset and mechanisms of potential resistances, class- and compound-specific toxicities and by appreciating the patients' comorbidities and preferences. This article gives an outline of CML pathophysiology and current recommendations for monitoring and treatment of CML in chronic phase.

Key words: CML, tyrosine kinase inhibitor (TKI)

Literatur

1. Baccarani M, et al. 24 months update of the TOPS study: a phase III, randomized, open-label study of 400 mg/d (SD-IM) versus 800 mg/d (HD-IM) of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood* 2009;114: Abstract 337.
2. Baccarani M, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041-51.
3. Baccarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-84.
4. Baccarani M, et al. European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations

- from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006;108:1809–20.
5. Balabanov S, et al. Current aspects in resistance against tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Drug Discov Today* 2014;11:89–99.
 6. Bonifazi F, et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001;98:3074–81.
 7. Brehme M, et al. Charting the molecular network of the drug target Bcr-Abl. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:7414–9.
 8. Brümmendorf TH, et al. *Molekulare zielgerichtete Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML)*. 1. Auflage. Bremen: UNI-MED, 2014.
 9. Corbin AS, et al. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. *J Clin Invest* 2011;121:396–409.
 10. Cortes J, et al. *Blood* 2014;124: Abstract 152.
 11. Cortes J, et al. Bosutinib as therapy for chronic phase myeloid leukemia following resistance or intolerance to imatinib: a 36-months minimum follow-up update. *ASH 2012*; Abstract 3779.
 12. Cortes J, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3486–92.
 13. Cortes J, et al. Ponatinib in patients with cml and Ph⁺ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I BCR-ABL mutation: 2-year follow-up of the PACE trial. *ASH 2013*, Abstract 650.
 14. Cortes J, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:398–404.
 15. Cortes J, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118:4567–76.
 16. Cortes J, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer* 2006;106:1306–15.
 17. De Falco V, et al. Ponatinib (AP24534) is a novel potent inhibitor of oncogenic RET mutants associated with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 2013;98:E811–9.
 18. Deininger MW, Druker BJ. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. *Pharmacol Rev* 2003;55:401–23.
 19. Deininger MW, et al. International randomized study of interferon vs. STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009;114: Abstract 1126.
 20. Deininger MW, et al. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005;105:2640–53.
 21. Druker BJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031–7.
 22. Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood* 2008;112:4808–17.
 23. Fabarius A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011;118:6760–8.
 24. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759–67.
 25. Giles FJ, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leuk* 2013;27:1310–5.
 26. Goldman J, Gordon M. Why do chronic myelogenous leukemia stem cells survive allogeneic stem cell transplantation or imatinib: does it really matter? *Leuk Lymphoma* 2006;47:1–7.
 27. Gozgit JM, et al. Potent activity of ponatinib (AP24534) in models of FLT3-driven acute myeloid leukemia and other hematologic malignancies. *Mol Cancer Ther* 2011;10:1028–35.
 28. Guillhot F, et al. Significant higher rates of undetectable molecular residual disease and molecular responses with pegylated form of interferon A2a in combination with imatinib (Im) for the treatment of newly diagnosed chronic phase (CP) chronic myeloid leukaemia (CML) patients (pts): confirmatory results at 18 months of part 1 of the SPIRIT phase III randomized trial of the French CML Group (FI LMC). *Blood* 2009;114: Abstract 340.
 29. Hanfstein B, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012;26:2096–102.
 30. Hantschel O, et al. Target spectrum of the bcr/abl inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib. *Leuk Lymphoma* 2008;49:615–9.
 31. Hehlmann R, et al. Randomized comparison of imatinib 800 mg vs. imatinib 400 mg +/- IFN in newly diagnosed Bcr/Abl positive chronic phase CML: analysis of molecular remission at 12 months; the German CML-Study IV. *Blood* 2009;114: Abstract 339.
 32. Hughes TP, et al. *Haematologica* 2015;100(Suppl 1):61 (EHA 2015, Abstract #S228).
 33. Jabbour E, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014;123:494–500.
 34. Javier Pinilla-Ibarz, M, et al. Clinical impact of dose modification on response to ponatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML). *Annual ASH Meeting Abstracts*. *Blood* 2013;122:4007.
 35. Kamada N, Uchino H. Chronologic sequence in appearance of clinical and laboratory findings characteristic of chronic myelocytic leukemia. *Blood* 1978;51:843–50.
 36. Kantarjian H, et al. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Analysis of 242 patients. *Am J Med* 1987;83:445–54.
 37. Kantarjian H, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260–70.
 38. Keller v. Amsberg G, Brümmendorf TH. Novel aspects of therapy with the dual src and abl kinase inhibitor bosutinib in chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:1121–7.
 39. Kitagawa D, et al. Activity-based kinase profiling of approved tyrosine kinase inhibitors. *Genes Cells* 2013;18:110–22.
 40. Larson RA, et al. Nilotinib vs. imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leuk* 2012;26:2197–203.
 41. Le Coutre P, et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1347–8.
 42. Li S. Src-family kinases in the development and therapy of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49:19–26.
 43. Mahon FX, et al. *ASH 2014*, Abstract 151.
 44. Mahon FX, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1029–35.
 45. Milojkovic D, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic leukemia patients. *Blood* 2012;119:1838–43.
 46. Mirault T, et al. Rapid onset of peripheral artery disease in a chronic myeloid leukemia patient without prior arterial disorder: direct relationship with nilotinib exposure and clinical outcome. *Eur J Haematol* 2014; doi: 10.1111/ejh.12367 [Epub ahead of print].
 47. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst* 1960;25:85–109.
 48. O'Brien S, et al. Chronic myelogenous leukemia. Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1590–610.
 49. O'Brien SG, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994–1004.
 50. O'Hare T, et al. AP24535, a Pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer* 2009;16:401–12.
 51. O'Hare T, et al. In vitro activity of bcr-abl-inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005;65:4500–5.
 52. Prasad V, et al. The accelerated approval of oncologic drugs: lessons from ponatinib. *JAMA* 2014;311:353–4.
 53. Quintás-Cardama A, et al. Nilotinib-associated vascular events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:337–40.
 54. Rosti G, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph⁺ chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;114:4933–8.
 55. Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251–9.
 56. Sanford D, et al. Phase II trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia resistant to one previous tyrosine kinase inhibitor. *Haematologica* 2015 [Epub ahead of print].
 57. Schindler T, et al. Structural mechanism for STI-571 inhibition of Abelson tyrosine kinase. *Science* 2000;289:1938–42.
 58. Schmitt K, et al. Myeloproliferative Neoplasien – aktueller Stand zu (molekularer) Diagnostik und (zielgerichteter) Therapie. *Best Practice Onkologie* 2015;10:46–57.
 59. Vardiman JW, et al. WHO Classification of Tumours and Haematopoietic and Lymphoid tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds.). *WHO Classification of Tumours*. Volume 2. 4th edition. Lyon, France: IARC Press, 2008: 32–7.
 60. Weisberg E, et al. Discovery of a small-molecule type II inhibitor of wild-type and gatekeeper mutants of BCR-ABL, PDGFR alpha, Kit, and Src kinases: novel type II inhibitor of gatekeeper mutants. *Blood* 2010;115:4206–16.

— Bücherforum —

Akute Vergiftungen und Arzneimittelüberdosierungen**Schnell- und Hintergrundinformationen zu Erkennung, Verlauf, Behandlung und Verhütung**

Von Reinhard Ludewig und Ralf Regenthal (Hrsg.). Unter Mitarbeit von Claus Köppel, Wolfgang Poelchen, Hans-H. Wellhöner und Michael Burgkhardt. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2015. 11., völlig neu bearbeitete Auflage. XXII, 897 Seiten, 90 farbige Abbildungen, 5 farbige Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 89,- Euro. ISBN 978-3-8047-3211-7.

Knapp 900 informationsschwere Seiten umfasst die 11. Auflage des Nachschlagewerks „Akute Vergiftungen und Arzneimittelüberdosierungen“ von Reinhard Ludewig und Ralf Regenthal. „Der Ludewig“ ist ein (international als Standardwerk anerkanntes Buch, das sich nicht nur akuten Vergiftungen mit Arzneimitteln und Drogen widmet, sondern auch den „alltäglicheren“ Problemen mit dem Fehlgebrauch von Arzneimitteln: der Überdosierung und deren rascher Erkennung, Behandlung und Vermeidung mit dem Ziel, chronische Vergiftungen zu verhindern. Mit diesem Anspruch wendet sich das Werk an Not- und andere Ärzte, Fachleute für Arzneimittelinformation wie Apotheker, an Chemiker, Kriminologen und in Umweltschutz, Politik und Krankenhaus tätige Personen. Es erwarten sie im allgemeinen Teil epidemiologische und rechtliche Aspekte und neben den allgemeinen Maßnahmen bei Vergiftungen In-

formationen zu Besonderheiten bei Schwangeren, Kleinkindern, alten Menschen sowie zu Vergiftungen mit Retardpräparaten. Der 600-seitige spezielle Teil enthält den Überblick über alle wichtigen Arzneimittel, Gifte, Industrie- und Haushaltschemikalien, Drogen und Dopingmittel. Zu praktisch allen relevanten Stoffen und Arzneimitteln – bei diesem Anspruch darf man der Erfahrung der Autoren vertrauen – gibt es detaillierte Monographien, Informationen zu Interaktionen, allergischen Reaktionen und Nachweismethoden. Aktualisiert und ergänzt in der 11. Auflage sind Amphetamine („Crystal Meth“), „Legal Highs“ (synthetische Cannabinoide und Cathinone), Strahlung und radioaktive Stoffe, neue Antikoagulantien (NOAK, DOAK) sowie neue Tumortherapeutika (Tyrosinkinase-Inhibitoren). Bei der Beschreibung der Amphetamine wurden neben den wenigen zugelassenen Arzneimitteln zahlreiche Party- und Modedrogen mit ihren Szene- und Slangnamen aufgeführt, bevor Toxikokinetik und -dynamik, Symptomatik der Vergiftung und ihre Therapie beschrieben werden. Das Verständnis der detaillierten Informationen erfolgt in Fachsprache und wird Laien eher überfordern. Der Fachmann wird sich mithilfe der standardisierten Gliederung und den Hervorhebungen wichtiger Kernbegriffe gut orientieren können und auch mit den – unvermeidlicherweise zahlreichen – Querverweisen zurecht kommen, beispielsweise wenn auf Allgemeinmaßnahmen oder andere



Kapitel verwiesen wird. Hilfreich wäre vielleicht im praktischen Gebrauch, die Therapie etwas stärker graphisch hervorzuheben, sodass im Notfall eine noch schnellere Orientierung möglich wäre.

Der Anhang wartet mit der 30-seitigen Fleißarbeit der Übersicht über therapeutische, toxische und komatös-letale Plasmakonzentrationen relevanter Wirkstoffe auf, von Abacavir bis Zuclophenthixol. Es folgen farblich sortierte Charakterisierungen potenziell giftiger Pflanzenteile und Bilder wichtiger Pilze, Früchte und Tiere.

Fazit: Dem Anspruch im Untertitel, Schnell- und Hintergrundinformationen zur Erkennung, Verlauf, Behandlung und Verhütung akuter Vergiftungen und Arzneimittelüberdosierungen zu geben, wird das Werk fraglos gerecht. Das Buch behält seinen Stellenwert auch im Zeitalter der digitalen Informationstechnologie.

Ralf Schlenger,
München

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Naloxegol –

Peripher wirkender My-Opioid-Rezeptorantagonist bei Opioid-induzierter Obstipation

Pharmakovigilanz –

Welche Evidenz gibt es für Wechselwirkungen zwischen Rifampicin und Clindamycin?

Medikamentöse Therapie des metastasierten malignen Melanoms

Elisabeth Livingstone, Bastian Schilling, Lisa Zimmer, Dirk Schadendorf, Alexander Roesch, Essen

Das maligne Melanom stellte jahrelang eine große Herausforderung in der Behandlung von Patienten mit Metastasen dar. Erst neue Erkenntnisse in der Molekularpathologie und Immunbiologie zeigten therapeutische Ansatzpunkte abseits der konventionellen Chemotherapie auf und führten einerseits zur Entwicklung von MAPK-Inhibitoren, die zielgerichtet Kinasen eines hochregulierten Signalweges blockieren, und andererseits von Checkpoint-Inhibitoren, die zu einer stärkeren körpereigenen Tumorabwehrreaktion führen. In großen Phase-III-Studien konnte die Wirksamkeit dieser Substanzen sowohl in Bezug auf das Tumoransprechen als auch auf das verbesserte Überleben eindrucksvoll bewiesen werden. Allein bis zum Herbst 2015 wurden in Deutschland mit Nivolumab, Pembrolizumab und Trametinib drei neue Arzneimittel zugelassen, die das Armamentarium der Melanomtherapeutika sinnvoll erweitern. Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um sowohl die optimale Sequenz als auch Dauer der Therapie zu bestimmen. Ende 2015 folgte die Zulassung von Cobimetinib.

Arzneimitteltherapie 2016;34:14-22.

Der schwarze Hautkrebs (malignes Melanom) ist ein von den Melanozyten abgeleiteter maligner Tumor. Da Melanozyten neuroektodermaler Herkunft sind, können primäre Melanome nicht nur in der Haut (Abb. 1 und Hautmetastasen Abb. 2), sondern auch in Schleimhäuten, der Iris, der Aderhaut, dem Innenohr oder der Substantia nigra entstehen. Trotz aller Anstrengungen zur Aufklärung und Prävention steigt die Zahl der Melanompatienten insbesondere in den westlichen Ländern stetig. In Deutschland wird die Inzidenz aktuell auf etwa 20 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner geschätzt; die Inzidenztrends zeigten einen dreifachen Anstieg über die letzten 30 Jahre [41]. Die meisten Melanome entstehen an der Haut, was grundsätzlich eine Früherkennung ohne großen apparativen Aufwand möglich macht. Dermatologische Screening-Untersuchungen gehören daher seit 2008 für alle Versicherten ab dem 35. Lebensjahr zum Krebsvorsorgeprogramm der gesetzlichen Krankenkassen. Auch wenn ein Großteil der Melanome in einem sehr frühen Stadium mit geringem Metastasierungsrisiko entdeckt wird, ist das Melanom aufgrund seiner Aggressivität im metastasierten Stadium für 80% der Todesfälle durch Hautkrebs verantwortlich [32].

Das Dogma, dass das metastasierte Melanom besonders therapieresistent und ein Therapieansprechen von kurzer Dauer ist, konnte in den letzten Jahren aufgrund der Fortschritte sowohl in der zielgerichteten als auch in der Immuntherapie zumindest aufgeweicht werden. Seit 2011 sind mehrere Therapeutika in Deutschland zugelassen worden, die sowohl ein verbessertes Tumoransprechen als auch ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (OS) zeigen konnten. Im Folgenden werden neben der Pathophysiologie, der Stadieneinteilung und Diagnostik des Melanoms insbe-

sondere die 2015 in Europa für die Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassenen Arzneimittel Nivolumab, Pembrolizumab und Trametinib differenziert dargestellt.

Molekularpathologie des Melanoms

Die maligne Transformation eines Melanozyten in eine Melanomzelle ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenwirkens endogener und exogener Faktoren [3, 47]. Etwa 8% aller Melanome haben einen familiären Hintergrund. Von diesen tragen rund 40% Hoch-Risiko-Keimbahnmutationen mit hoher Penetranz im *CDKN2A-Locus*, welcher für die beiden Tumorsuppressoren *p16INK4A* und *p14ARF* kodiert [10, 15]. In sporadischen Melanomen, die etwa 90% aller Fälle ausmachen, finden sich dagegen meist Niedrig-Risiko-Mutationen mit geringer Penetranz, was eine zusätzliche Beteiligung exogener (Umwelt-)Faktoren in der Melanomentstehung wahrscheinlich macht [8, 20, 53]. Dank des erheblichen technologischen Fortschritts auf dem Gebiet der molekularen DNA-Analyse („massive parallel sequencing“ oder „next generation sequencing“) geht man heute davon aus, dass unter allen menschlichen Krebsarten gerade das kutane Melanom die Entität mit der höchsten genomischen Mutationslast (>10 Mutationen/Megabase) ist, wobei viele dieser Mutationen typische UV-Signaturen tragen, wie die

Dr. Elisabeth Livingstone, Priv.-Doz. Dr. Bastian Schilling, Dr. Lisa Zimmer, Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Prof. Alexander Roesch, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, E-Mail: alexander.roesch@uk-essen.de



Abb. 1. Malignes Melanom: sekundär knotiges, superfiziell spreitendes malignes Melanom mit Ulzeration, Tumordicke 4,7 mm (Mindesttumordicke bei Ulzeration) am linken Ellenbogen



Abb. 2. Satellitenmetastasen: Ausgeprägte Hautmetastasierung insbesondere im Bereich der linken Brust bei einem 61-jährigen Patienten mit metastasiertem Melanom. Der Primarius war 5 Jahre vorher an der linken Scapula mit einer Tumordicke von 7,2 mm exzidiert worden.

Transitionen C>T (durch UVB) oder G>T (durch UVA) [1, 4, 22]. Entgegen früherer Einschätzungen sind diese UV-bedingten Mutationen aber nicht als reines „genetisches Hintergrundrauschen“ zu verstehen („passenger mutations“), sondern als kausal treibende Kraft in der Tumorentstehung: UV-Signaturen wurden in bis zu 46% aller „driver“ Genmutationen des Melanoms beobachtet, unter anderem in RAC1, STK19, FBXW7 und IDH1 [4, 22, 24]. Die höchste Zahl vermuteter UV-Mutationen wurde sogar in einem der bekanntesten menschlichen Krebsgene, TP53, gefunden, was dem früheren Dogma des Wildtyp-Status von TP53 im Melanom klar widerspricht [6, 11, 22].

Allerdings gibt es auch mehrere Beobachtungen, die UV-Licht als einzige Ursache für die Melanomentstehung infrage stellen. Es ist schon lange bekannt, dass Melanome auch an nicht sonnenexponierten Hautpartien oder gar in inneren Organen entstehen können [3]. Außerdem sind diejenigen Mutationen, die am häufigsten für nichtfamiliäre Melanome beschrieben sind, zum Beispiel Gene des MAPK-Signalwegs wie BRAF-V600E (rund 50% aller Fälle) oder NRASQ61L/R (rund 15–20%), gerade nicht mit typischen UV-Signaturen versehen [16, 22, 23, 52]. Eine jegliche Beteiligung von UV-Strahlen bei der Mutationsentstehung in MAPK-Genen lässt sich dadurch jedoch auch nicht ausschließen, da freie Radikale aus der biochemischen Reaktion von UVA mit Melanin indirekt genetische Aberrationen auslösen können [3, 33].

MAPK-Signalkaskade

Die klassische Vorstellung des MAPK-Signalwegs ist die einer kanonischen Signalkaskade bestehend aus der GTPase H/K/NRAS und den nachgelagert aktivierten Kinasen A/B/CRAF, MEK1/2 und ERK1/2 [47] (Abb. 3). Hauptfunktion dieser Kaskade ist die Transduktion mitogener Signale von extrazellulären Wachstumsfaktoren wie HGF, FGF oder PDGF über transmembranöse Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTKs) nach intrazellulär in Richtung Zellkern zu transkriptionellen Zielgenen wie Cyclin D1. MAPK-Mutationen wie BRAF-V600E führen zu einer konstitutiven Überstimulation der Zellteilung bei verlängertem Zellüberleben [27] und stellen daher wichtige therapeutische Ziele dar [47]. Die Anwendung

von mutationsselektiven BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib) oder die Kombination mit MEK-Inhibitoren (Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib) kann bei Melanompatienten zur dramatischen Absenkung des Tumorzellwachstums oder zu erhöhtem Zelltod führen [12, 19, 30, 39]. Die starke Abhängigkeit vom (Über-)Aktivierungszustand der MAPK-Kaskade wird aber vor allem dann sichtbar, wenn Melanomzellen alle Register der biologischen Plastizität ziehen, um die medikamentöse Blockade auf Höhe von BRAF unwirksam zu machen (z.B. durch Expression von resistenten BRAF-Spleißvarianten, sekundärer MEK1/2 Mutation, Aufregulation von RTKs) oder durch alternative mitogene Signalwege zu umgehen (z.B. via PI3K/AKT-Signaltransduktion) [47]. Zahlreiche solcher Resistenzmechanismen wurden bereits beschrieben und werden kategorisiert in genetische und phänotypische Mechanismen beziehungsweise – wenn man auch die zeitlich-räumliche Evolution der Therapieresistenz betrachtet – in intrinsische, adaptive und erworbene Mechanismen [18, 46].

Aufgrund der Tatsache, dass Mutationen in BRAF und NRAS auch in benignen melanozytären Nävi gefunden werden, geht man heute von einer mehrstufigen Genese des Melanoms aus. Demnach würden zusätzlich zu den frühen (zunächst Seneszenz-induzierenden) Mutationen in MAPK-Genen sekundäre und tertiäre genetische Aberrationen erforderlich sein, um einen Melanozyten komplett in eine Melanomzelle zu transformieren [3, 31, 36]. Hierbei scheint es aber nur sehr selten zu Kombinationen aus zwei oder mehreren Mutationen innerhalb eines Signalwegs zu kommen, vermutlich aufgrund einer sonst für die Zelle tödlichen Überstimulation. In Primärtumoren (nicht in therapieresistenten Metastasen) schließen sich beispielsweise gleichzeitige Mutationen in BRAF und NRAS gegenseitig aus, wohingegen die Kombination mit Mutationen von Zellzyklusgenen (CDKN2A, CDK4, Cyclin D1) oder Genen des PI3K/AKT/PTEN/mTOR-Signalwegs häufig ist und den betroffenen Zellklonen Wachstums- und Überlebensvorteile verschafft [16, 22, 47]. Die Kombination von mutiertem BRAF und fokaler Deletion oder Mutation des Tumorsuppressors PTEN wird zum Beispiel in den meisten Melanomzelllinien und in bis zu 40% humaner Melanomproben gefunden [7, 22, 51].

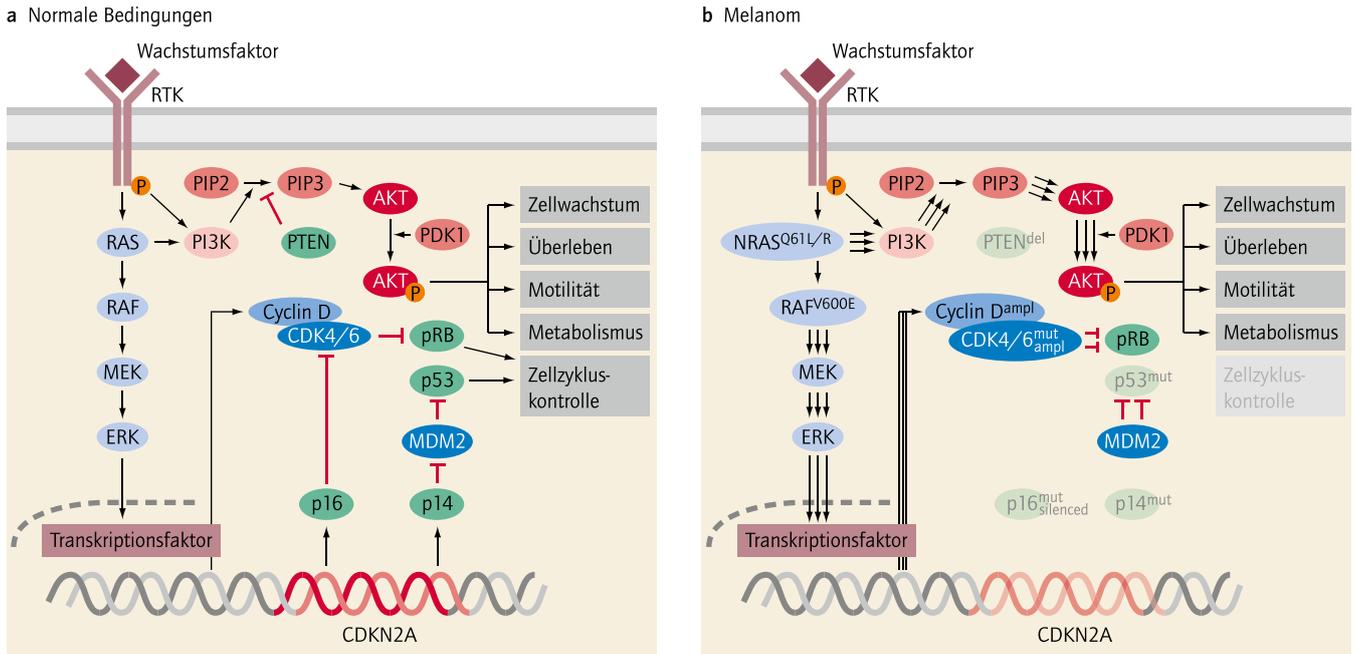


Abb. 3. Wichtige Signalwege unter normalen Bedingungen und beim Melanom [47]

Immuncheckpoints

Zur erfolgreichen Entwicklung eines Tumors modulieren Melanomzellen auch das umgebende Mikromilieu inklusive des Immunsystems. Sie kooptieren beispielsweise Immuncheckpoint-Mechanismen, die normalerweise die Selbsttoleranz von Geweben regulieren [47]. Durch Expression von PD-L1 und PD-L2, zwei Oberflächenliganden des Programmed-Cell-Death-1-Proteins (PD-1), drosseln Melanomzellen die Aktivität von Effektor-T-Lymphozyten im Tumorgewebe. Da B-Lymphozyten und NK-Zellen ebenfalls PD-1 exprimieren, können auch sie durch diesen Mechanismus in ihrer Funktion gestört sein. Im Gegenzug ist das „cytotoxic T lymphocyte-associated Antigen 4“ (CTLA4) ausschließlich auf T-Zellen exprimiert, wodurch es die Amplitude der initialen T-Zell-Aktivierung nach Antigenpräsentation durch dendritische Zellen im Lymphknoten inhibiert [34]. Des Weiteren werden Fibroblasten und Makrophagen von Melanomzellen instrumentalisiert, um tumorigene Funktionen einzunehmen, zum Beispiel durch Sekretion von Wachstumsfaktoren oder angiogenen Faktoren. Zusätzlich können Melanomzellen immunsuppressorische Zelltypen, wie MDSC und T_{reg}-Zellen, durch Sezernierung chemotaktisch aktiver Substanzen wie TGF-β oder CXCL5 in das Tumorbett rekrutieren, um dort die Immunabwehr zu unterbinden [37].

Stadieneinteilung und Diagnostik

Die Stadieneinteilung des Melanoms erfolgt nach dem AJCC-System (American Joint Committee on Cancer) [2]. Hiernach wurden die Tumoreindringtiefe (TD) (in mm), die Mitoserate und die Ulzeration des Primärtumors als wichtigste Faktoren zur Prognoseeinschätzung beim primären Melanom festgelegt. Erfreulicherweise werden in Deutschland mehr als 70% der Melanome mit einer dünnen vertikalen Tumordicke (Breslow-Index < 1 mm) und ohne weitere Risikofaktoren diagnostiziert [49]. Die Prognose für den betroffenen Patienten ist hervorragend und die Überle-

benswahrscheinlichkeit liegt im Stadium IA im 5-Jahresvergleich nur gering unter der Normalbevölkerung [49].

- Melanozytäre Tumoren sollten, von wenigen Ausnahmen abgesehen, primär mit einem kleinen Sicherheitsabstand von 1–2 mm vollständig entfernt werden [2]. In der deutschen Melanomleitlinie sind die Empfehlungen zur Ausbreitungsdiagnostik in Abhängigkeit von der Tumoreindringtiefe, der Ulzeration und der Mitoserate sowie orientiert an der klinischen Symptomatik des Patienten klar formuliert [35]. Während bei Melanomen < 1 mm Tumordicke ohne weitere Risikofaktoren keine weitere Diagnostik erforderlich ist, ist bei höheren Tumordicken oder begleitenden Risikofaktoren die Lymphknotenultraschalluntersuchung und bei fehlendem Hinweis auf eine Lymphknotenmetastasierung die Schildwächterlymphknotenbiopsie indiziert [49]. Schnittbildgebende Verfahren sollten ab Stadium IIC (Tumordicke > 4 mm und Ulzeration) oder bei Nachweis oder klinischem Verdacht auf eine Metastasierung leitliniengerecht angewandt werden [35, 49].
- Eine lokoregionäre Metastasierung (Satelliten-, In-Transit- und lokoregionäre Lymphknotenmetastasen) wird als Stadium III (nach AJCC) klassifiziert [2]. Die Lymphknotenmetastasierung tritt in etwa 20% der Melanompatienten in Deutschland auf und reduziert die 5-Jahresüberlebensrate auf 30 bis 60% in Abhängigkeit von der Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten sowie des nachgewiesenen Tumolvolumens [49].
- Bei einer fortgeschrittenen Metastasierung (Stadium IV) war die Prognose bis vor kurzem sehr schlecht mit einer mittleren Überlebenszeit von 6 bis 12 Monaten ab Zeitpunkt der Diagnose der Fernmetastasierung [47]. Eine differenzierte operative, strahlentherapeutische und vor allem systemtherapeutische Therapie unter Ausschöpfung der aktuell zur Verfügung stehenden Arzneimittel – aber auch von Studientherapien – kann jedoch das Überleben deutlich verbessern.

Tab. 1. Auflistung der aktuell zugelassenen Therapeutika für das maligne Melanom (Stand November 2015) [gemäß Fachinformation]

Wirkstoff	Handelsname	Substanzklasse	Indikation
Interferon α	IntronA [®]	Interferon α -2b	Als adjuvante Therapie beim malignen Melanom bei Patienten, die nach chirurgischem Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind
	Roferon [®] -A	Interferon α -2a	Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke > 1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind
Dacarbazin	Dacarbazin Lipomed [®] Detimedac [®]	Alkylans	Metastasiertes malignes Melanom
Vemurafenib	Zelboraf [®]	BRAF-Inhibitor	Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nichtresezierbarem oder metastasiertem Melanom
Dabrafenib	Tafinlar [®]	BRAF-Inhibitor	Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nichtresezierbarem oder metastasiertem Melanom
Trametinib	Mekinist [®]	MEK-Inhibitor	Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nichtresezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^a
Ipilimumab	Yervoy [®]	Anti-CTLA4-Antikörper	Behandlung von fortgeschrittenen (nichtresezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen
Nivolumab	Opdivo [®]	Anti-PD-1-Antikörper	Monotherapie des fortgeschrittenen, nichtresezierbaren oder metastasierten Melanoms bei Erwachsenen – auch in der Erstlinientherapie
Pembrolizumab	Keytruda [®]	Anti-PD-1-Antikörper	Monotherapie des fortgeschrittenen, nichtresezierbaren oder metastasierten Melanoms bei Erwachsenen – auch in der Erstlinientherapie

AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTLA4: cytotoxic T lymphocyte-associated Antigen 4; PD-1: programmed cell death 1 Protein

^a Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt

Therapie bei fortgeschrittenem Melanom

Bis 2010 war für das metastasierte Melanom als systemische Therapie nur das Zytostatikum Dacarbazin in Deutschland zugelassen. Eine Überlebenszeitverlängerung war jedoch nie in einer randomisierten Studie gezeigt worden [47] und die Ansprechraten liegen bei nur etwa 15% [50]. Die oben dargestellten zwischenzeitlich gewonnenen Erkenntnisse auf molekularpathologischer und tumorimmunologischer Ebene haben zu der Entwicklung neuer Substanzen geführt, von denen einzelne aufgrund ihrer nachgewiesenen Wirksamkeit in Bezug auf Ansprechrate und verlängertem Gesamtüberleben seit 2011 zugelassen wurden (Tab. 1). Der gezielte Einsatz dieser Arzneimittel abhängig vom Metasta-

sierungsstatus des Patienten, der Dynamik der Metastasierung und vom Mutationsstatus des Patienten wird die Melanomtherapie individualisieren und hoffentlich zu einer besseren Versorgungssituation aller Melanompatienten führen. Auch wenn die 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten der entsprechend therapierten Melanompatienten steigen, ist die augenblickliche Entwicklung dennoch sehr früh [49]. Erst Langzeitdaten werden die Nachhaltigkeit der Therapieerfolge zeigen und darstellen, ob beziehungsweise welche Patienten längerfristig von den neuen Therapieansätzen profitieren [Übersicht in 47, 49].

Systemtherapien

Checkpoint-Blockade

Mit der therapeutischen Intervention der immunologischen Checkpoint-Kontrolle, das heißt der Interaktion zwischen Antigenpräsentation beziehungsweise Tumorzellen und T-Lymphozyten (Abb. 4), ist ein Durchbruch in der onkologischen Therapie des Melanoms (sowie bei anderen Tumorerkrankungen) gelungen [49].

Ipilimumab

Ipilimumab (Yervoy[®]), ein IgG1-Antikörper, der gegen CTLA-4 gerichtet ist, ist seit 2011 in Deutschland auf dem Markt. 2013 wurde die Zulassung um die Anwendung als Erstlinientherapie erweitert. Obwohl die Ansprechraten mit unter 20% (komplettes oder partielles Ansprechen) nicht deutlich besser als bei Dacarbazin sind, war Ipilimumab die erste Substanz beim metastasierten Melanom, für die ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden konnte [21]. Des Weiteren zeigte sich in der Nachbeobachtung, dass etwa knapp 25% der Patienten von einer langfristigen

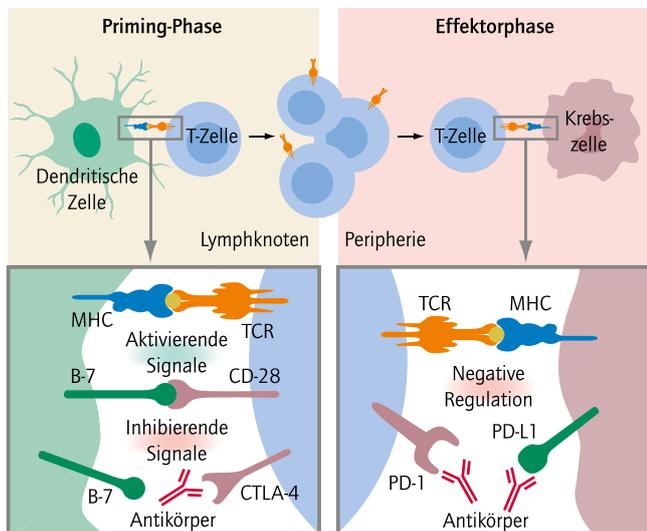


Abb. 4. Checkpoint-Inhibition beim Melanom [nach 38]

Tumorkontrolle bis zu zehn Jahre profitieren [48], was den eigentlichen Vorteil dieser Therapie ausmacht. Ipilimumab führt durch die Bindung an den CTLA-4-Rezeptor zu einer erhöhten Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten und damit zu einer gesteigerten Immunantwort, die sich gegen Tumorzellen, aber auch gegen körpereigene Zellen richtet.

PD-1-Antikörper: Wirkungsweise

Nach Ipilimumab hat nun eine weitere Generation von Checkpoint-inhibitorischen Antikörpern, die Anti-PD-1-Antikörper, für Aufsehen und Euphorie in der Onkologie gesorgt. Im Juni und Juli 2015 wurden sowohl Nivolumab (Opdivo®) als auch Pembrolizumab (Keytruda®) für das nicht-resezierbare oder metastasierte Melanom in Deutschland zugelassen. Die Zulassung von Nivolumab erstreckt sich inzwischen auch auf das nichtkleinzellige Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorangegangener Chemotherapie. Mit Zulassungen bei anderen sowohl hämatologischen als auch onkologischen Tumoren ist kurzfristig zu rechnen [49].

Nivolumab und Pembrolizumab sind humane beziehungsweise humanisierte monoklonale IgG4-Antikörper (HuMAb), die durch Bindung an den PD-1-Rezeptor die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockieren [Fachinformationen des jeweiligen Produkts]. Die Liganden PD-L1 und PD-L2 werden von Antigen-präsentierenden Zellen, aber auch von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert. Durch Bindung der Liganden an den PD-1-Rezeptor, der ein negativer Regulator der T-Zellaktivität ist, kommt es zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Bindet jedoch ein PD-1-Inhibitor an den PD-1-Rezeptor, so wird die negative Regulation aufgehoben. Stattdessen kommt es zu einer Potenzierung der T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion (Abb. 4). Während Ipilimumab insbesondere in der Priming-Phase der T-Zellen bedeutsam ist, ist die Wirkung der PD-1-Inhibitoren auf die T-Zellen vor allem in der Effektorphase in der direkten Tumorumgebung zu sehen [38].

Dosierung

Sowohl Ipilimumab als auch Nivolumab und Pembrolizumab werden intravenös (i.v.) appliziert. Während Ipilimumab nur viermalig im Abstand von drei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht wird, werden Nivolumab und Pembrolizumab als fortlaufende Therapie bis zum Tumorprogress oder dem Auftreten nichttolerabler Nebenwirkungen gegeben. Die Dosis von Nivolumab beträgt 3 mg/kg KG alle zwei Wochen i.v., für Pembrolizumab wurde eine Dosis von 2 mg/kg KG alle drei Wochen i.v. zugelassen. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigen eine verlängerte Zirkulationszeit mit Halbwertszeiten von 15 Tagen für Ipilimumab, 27 Tagen für Nivolumab und 26 Tagen für Pembrolizumab [Fachinformation des jeweiligen Produkts]. Die Clearance-Rate aller drei Arzneimittel ist weder durch das Alter, das Geschlecht oder eine mäßige renale oder leichte hepatische Einschränkung beeinflusst, sodass keine entsprechenden Dosisanpassungen bei diesen Patienten erforderlich sind [Fachinformation Nivolumab, 9, 14]. Bisher sind jedoch noch keine

Untersuchungen bei Patienten mit schwerer renaler oder hepatischer Einschränkung durchgeführt worden, sodass zur Sicherheit der Anwendung bei diesen Patienten keine Aussagen gemacht werden können. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind für alle drei Substanzen bisher nicht bekannt. Es ist jedoch grundsätzlich anzunehmen, dass es zu Wechselwirkungen mit allen Arzneimitteln, die das Immunsystem beeinflussen, kommen kann. Patienten mit dauerhafter und höhergradiger Immunsuppression wurden in die Zulassungsstudien nicht eingeschlossen [17, 40, 43–45, 54].

Nivolumab

Die Zulassung von Nivolumab erfolgte basierend auf den Ergebnissen von zwei Studien [8b]. In der *CHECKMATE-066-Studie* (NCT01721772), einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie, wurden 418 therapienaive Patienten mit BRAF-Wildtyp und nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom eingeschlossen [43]. Die Randomisierung erfolgte 1:1, die Patienten erhielten entweder Nivolumab in der inzwischen zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg KG alle zwei Wochen oder Dacarbazin 1000 mg/m² alle drei Wochen. Das primäre Studienziel Gesamtüberleben wurde erreicht, unter Nivolumab zeigte sich ein um 58% reduziertes Risiko zu versterben (Hazard-Ratio [HR] 0,42; 99,79%-Konfidenzintervall [KI] 0,25–0,73; p<0,001) und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 73% für Nivolumab (95%-KI 66–79) und 42% für Dacarbazin (95%-KI 33–51). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 5,1 Monate für Nivolumab und 2,2 Monate für Dacarbazin (HR 0,43; 95%-KI 0,34–0,56; p<0,001). 7,6% der mit Nivolumab behandelten Patienten zeigten ein vollständiges Ansprechen. Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen waren Fatigue (20%), Pruritus (17%) und Nausea (16,5%) bei einer Therapieabbruchrate von 7%. Therapiebedingte Todesfälle traten nicht auf. In einer weiteren randomisierten Phase-III-Studie wurde zudem gezeigt, dass auch Patienten, die eine Vortherapie mit Ipilimumab erhalten haben, auf eine PD-1-Blockade mit Nivolumab ansprechen können (*CHECKMATE-037*, NCT01721746) [54]. In dieser Studie konnten Patienten unabhängig vom BRAF-Status eingeschlossen werden, im Verhältnis 2:1 erhielten sie entweder Nivolumab versus Dacarbazin oder Carboplatin plus Paclitaxel (Wahl des Prüfarztes). Die objektive Ansprechrage lag im Nivolumab-Arm trotz Vorbehandlung immer noch bei 31,7% (95%-KI 23,5–40,8%) und das Ansprechen war im Nivolumab-Arm besser als im Chemotherapie-Arm (unabhängig von einer vorherigen Therapie mit Ipilimumab oder dem BRAF-Status). Trotz der Vortherapie mit Ipilimumab wurden nicht vermehrt Nebenwirkungen beobachtet, und die Rate an therapiebedingten Nebenwirkungen war ähnlich hoch wie in der *CHECKMATE-066-Studie*.

Pembrolizumab

Pembrolizumab wurde auf Grundlage der Ergebnisse dreier Studien zugelassen [8c]. In einer mehrarmigen, offenen Phase-Ib-Studie (*KEYNOTE-001*, NCT01295827) erhielten sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten Pembrolizumab in drei unterschiedlichen Dosierungen: 10 mg/kg KG alle zwei Wochen, 10 mg/kg KG alle drei Wochen

oder 2 mg/kg KG alle drei Wochen [17]. Die objektive Ansprechrate (ORR) über alle Gruppen (n=135) lag bei 38% mit einer Ansprechdauer von 1,9–10,8 Monaten.

In einer randomisierten Follow-up-Expansionskohorte erhielten 173 Patienten Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen (n=89) oder 10 mg/kg KG alle drei Wochen (n=84) [44]. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit einem Tumorprogress nach einer vorherigen Therapie mit Ipilimumab. Auch hier war das primäre Studienziel die ORR, die sich nicht signifikant zwischen den 2- und 10-mg/kg KG-Pembrolizumab-Armen unterschied (Tab. 2). Des Weiteren wurde kein signifikanter Unterschied im medianen PFS und der 1-Jahres-Überlebensrate zwischen den beiden Armen gesehen (Tab. 2). Auch bezüglich der Nebenwirkungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied, am häufigsten traten Fatigue (33% vs. 37%), Pruritus (26% vs. 19%) und Hautausschläge (18% vs. 18%) auf. Die therapiebedingte Abbruchrate lag bei 3% (6% vs. 1%), therapiebedingte Todesfälle traten nicht auf.

In der dreiarmligen, randomisierten Phase-II-Studie KEYNOTE-002 (NCT01704287) wurde Pembrolizumab (2 mg/kg KG alle drei Wochen oder 10 mg/kg KG alle drei Wochen) mit einer Chemotherapie (Wahl des Prüfarztes) bei 540 mit Ipilimumab-vortherapierten Patienten verglichen (bei einer BRAF-V600-Mutation war zusätzlich eine vorherige BRAF/MEK-Inhibitorthherapie notwendig) [40]. Beide Pembrolizumab-Arme waren im PFS nach sechs und neun Monaten der Chemotherapie überlegen (24% Pembrolizumab 2 mg/kg KG [HR 0,57; 95%-KI 0,45–0,73] und 29% Pembrolizumab 10 mg/kg KG [HR 0,50; 95%-KI 0,39–0,64] im Vergleich zu 8% Chemotherapie nach neun Monaten).

In der KEYNOTE-006-Studie (randomisierte Phase-III-Studie, NCT01866319) wurde Pembrolizumab mit jeweils 10 mg/kg KG, aber unterschiedlichen Intervallen der Applikation (alle zwei Wochen oder alle drei Wochen) untersucht und mit Ipilimumab verglichen [45]. Patienten durften maximal eine Vortherapie erhalten haben. Insgesamt wurden 834 Patienten eingeschlossen und 1:1:1 randomisiert. Bei der geplanten Zwischenanalyse zeigte Pembrolizumab einen signifikanten Vorteil sowohl für das PFS als auch das OS im Vergleich zu Ipilimumab. Die geschätzten sechsmonatigen PFS-Raten für Pembrolizumab lagen bei 47% in der 2-Wochen-Gruppe (HR 0,58; 95%-KI 0,46–0,72) und 46% in der 3-Wochen-Gruppe (HR 0,58; 95%-KI 0,47–0,72) im Vergleich zu 27% bei Ipilimumab. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben mit Pembrolizumab lag bei 74% (2-Wochen-Gruppe; HR 0,63; 95%-KI 0,47–0,83) und 68% (3-Wochen-Gruppe;

HR 0,69, 95%-KI 0,52–0,90) im Vergleich zu 58% bei Ipilimumab. Das Risiko zu versterben reduzierte sich somit um 31% (3-Wochen-Gruppe, HR 0,69) beziehungsweise 37% (2-Wochen-Gruppe, HR 0,63). In beiden Pembrolizumab-Armen lag die ORR bei 33%. Dass unterschiedliche Dosierungen von Pembrolizumab und differierende Intervalllängen zwischen den Infusionen bei den einzelnen Pembrolizumab-Studien angewendet wurden, erschwert die Vergleichbarkeit der Studien. Letztlich wurde die Zulassung für die Dosierung von 2 mg/kg KG alle drei Wochen beantragt und genehmigt.

Im Gegensatz zu Ipilimumab konnten die Anti-PD-1-Antikörper damit ein deutlich besseres Tumoransprechen (Ansprechraten um 40%) zeigen und können selbst nach vorangegangenen Therapien (einschließlich Ipilimumab) klinisch effektiv sein bei vertretbarer Toxizität.

Anti-CTLA-4- und Anti-PD-1-Antikörper in der Kombination

Zwischenzeitlich wurde in einer Phase-III-Studie (CHECKMATE-067, NCT01844505) die synergistische Wirkung von Ipilimumab plus Nivolumab versus Monotherapie Ipilimumab beziehungsweise Nivolumab untersucht [26]. Die Patienten waren therapienaiv, die Randomisierung erfolgte 1:1:1. Die Kombinationstherapie zeigte ein deutlich höheres PFS (11,5 Monate; 95%-KI 8,9–16,7) im Vergleich zur Monotherapie mit Ipilimumab (2,9 Monate; 95%-KI 2,8–3,4) beziehungsweise Nivolumab (6,9 Monate; 95%-KI 4,3–9,5). Das Risiko zu versterben oder einen Progress zu erleiden war im Kombinationsarm im Vergleich zur Monotherapie mit Ipilimumab um 58% reduziert (HR 0,42; 99,5%-KI 0,31–0,57). Die ORR lag bei 57,6% (95%-KI 52,0–63,2) für den Kombinationsarm (11,5% Vollremission) vs. 19% (95%-KI 14,9–23,8) im Ipilimumab-Arm (2,2% Vollremission) und 43,7% (95%-KI 38,1–49,3) im Nivolumab-Arm (8,9% Vollremission).

Es ist anzumerken, dass die CHECKMATE-067-Studie nicht dahingehend ausgerichtet war, um die Kombinationstherapie mit der Nivolumab-Monotherapie zu vergleichen. Der BRAF-Status hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Von besonderer Bedeutung war außerdem die Beobachtung, dass beim immunohistochemischen Nachweis von PD-L1 als Marker auf den Tumorzellen das progressionsfreie Überleben von Patienten unter Nivolumab und Nivolumab plus Ipilimumab kaum differierte, während bei fehlender PD-L1-Expression die Kombination zu einem längeren PFS führte als unter Nivolumab allein [49]. Letztlich muss aber abgewartet werden, ob sich diese Beobachtungen auch in den Gesamtüberlebensdaten zeigen [49] und der Nachweis von PD-L1 die Auswahl der Therapie in Zukunft beeinflussen wird. Zu beachten ist weiterhin, dass die Kombinationstherapie mit deutlich mehr und schwereren Nebenwirkungen einherging. Mehr als 50% der Patienten, die die Kombinationstherapie erhalten hatten, entwickelten eine Grad-3/4-Toxizität, die in der Regel zur Hospitalisation führte [49]. Das Nebenwirkungsspektrum unterschied sich nicht wesentlich von den Monotherapien, die häufigsten Nebenwirkungen im Kombinationsarm waren Diarrhö (44,1%), Fatigue (35,1%) und Pruritus (33,2%).

Tab. 2. Dosisvergleich Pembrolizumab [nach 44]

	2 mg/kg KG Pembrolizumab (n=89)	10 mg/kg KG Pembrolizumab (n=84)
Objektive Ansprechrate	26% (95%-KI 17–37%)	26% (95%-KI 17–38%)
	p=0,96	
Progressionsfreies Überleben	22 Wochen (95%-KI 12–36)	14 Wochen (95%-KI 12–24)
	HR 0,84 (95%-KI 0,57–1,23)	
1-Jahres-Gesamtüberlebensrate	58% (95%-KI 47–68%)	63% (95%-KI 51–72%)
	HR 1,09 (95%-KI 0,68–1,75)	

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard-Ratio

Zwischenfazit

Die erfolgversprechenden Ergebnisse dieser Studien werden ohne Zweifel dazu führen, dass sich tumorimmunologische Ansätze – insbesondere die Checkpoint-Blockade mit PD-1-Antikörpern – beim fortgeschrittenen Melanom in den nächsten Jahren als wesentliche Therapiesäule etablieren werden.

Wichtig bei dem Einsatz von Checkpoint-Blockern ist jedoch die Kenntnis und die genaue Aufklärung des Patienten und seiner mitbehandelnden Ärzte über mögliche Nebenwirkungen, vor allem die Autoimmunkolitis, -hepatitis, -thyreoiditis und -hypophysitis [49]. Diese besondere Art der Nebenwirkungen muss rechtzeitig erkannt und entsprechend behandelt werden, um schwerste Komplikationen bis hin zu Todesfällen zu verhindern [49].

Blockade der Signalkaskade

Das BRAF-Protein nimmt eine zentrale Rolle im MAPK-Signalweg ein (Abb. 3), der am normalen Wachstum und Überleben der Zellen beteiligt ist [49]. Durch aktivierende Mutationen des BRAF-Gens kommt es zu einer Überaktivierung dieses Signalwegs, was zu exzessivem Zellwachstum und Krebs führen kann [49]. Die routinemäßige Bestimmung von BRAF-Mutationen in Tumorgewebe wird zunehmend genutzt, um Patienten für geeignete zielgerichtete Therapien auszuwählen [49].

Parallel zur Entschlüsselung der Bedeutung des MAPK-Signalwegs für Tumoren wurden selektive BRAF-Inhibitoren entwickelt, von denen zwei Substanzen, Vemurafenib (Zelboraf®) und Dabrafenib (Tafinlar®), aufgrund des Nachweises ihrer Überlegenheit (Ansprechrate, Tumorkontrolle, Gesamtüberleben) [5, 19] gegenüber der traditionellen Chemotherapie mit Dacarbazin seit 2012 beziehungsweise 2013 in Deutschland zugelassen sind [49]. Für Dabrafenib konnte eine Wirksamkeit auch bei Patienten mit Hirnmetastasen nachgewiesen werden [29]. In der *BREAK-MB-Studie* (NCT01266967) zeigten 39,2% (95%-KI 28,0–51,2) der Patienten mit BRAF-V600E-Mutation ohne lokale Vortherapie der Hirnmetastasen ein intrakranielles Ansprechen, während es 30,8% (95%-KI 19,9–43,4) der Patienten mit lokal vortherapierten Hirnmetastasen waren.

Das große Problem der BRAF-Inhibitoren ist jedoch die bereits erwähnte Resistenzentwicklung, die zu Überlegungen führte, den MAPK-Signalweg zusätzlich an weiteren Stellen zu inhibieren. Als weiterer Angriffspunkt wird beispielsweise das nachgelagerte MEK-Protein (Abb. 3) gesehen. Unterschiedliche MEK-Inhibitoren wurden und werden in klinischen Studien untersucht (u. a. Binimetinib, Cobimetinib und Trametinib).

Trametinib

In einer *Phase-III-Studie* (NCT01245062) erhielten Melanompatienten mit Metastasen und einer BRAF-V600E- oder -V600K-Mutation eine Monotherapie mit dem MEK-Inhibitor Trametinib oder eine Chemotherapie mit entweder Dacarbazin oder Paclitaxel (Randomisierung 2:1) [13]. Das PFS lag bei 4,8 Monaten im Trametinib-Arm und bei 1,5 Monaten im Chemotherapie-Arm (HR für Tumorprogression

oder Tod im Trametinib-Arm 0,45; 95%-KI 0,33–0,63). Zum Zeitpunkt von sechs Monaten lebten 81% der Patienten im Trametinib-Arm und 67% im Chemotherapie-Arm, obwohl ein Cross-over in den Trametinib-Arm nach Progress im Chemotherapie-Arm erlaubt war (HR für das Versterben 0,54; 95%-KI 0,32–0,92). Hautausschläge, Diarrhö und periphere Ödeme waren die häufigsten Nebenwirkungen im Trametinib-Arm, asymptomatische und reversible Erniedrigungen in der kardialen Ejektionsfraktion und Augen Nebenwirkungen traten selten auf. Somit konnte zwar ein klinischer Effekt der MEK-Inhibition gezeigt werden, dieser war aber deutlich geringer als bei den BRAF-Inhibitoren.

MEK-Inhibitoren werden aktuell auch für Melanompatienten mit NRAS-Mutationen im Tumorgewebe in klinischen Studien getestet [49].

BRAF- und MEK-Inhibitoren in der Kombination

Der Erfolg der BRAF- und MEK-Inhibitoren in der Monotherapie wurde in der Kombination noch deutlich übertroffen. Durch die duale Inhibition wurde erhofft, dass einerseits eine Resistenzentwicklung umgangen oder verzögert, andererseits eine Reduktion von BRAF-spezifischen Nebenwirkungen wie den hyperproliferativen kutanen Neoplasien erreicht würde. In drei unabhängigen Phase-III-Studien (Kombination von entweder Dabrafenib mit Trametinib oder Vemurafenib mit Cobimetinib) wurde eine weitere Verbesserung des klinischen Ansprechens, eine verbesserte Tumorkontrolle sowie eine Überlebensverbesserung gesehen [25, 28, 42]. Das Gesamtüberleben liegt mit diesen Kombinationstherapien im Median deutlich über zwei Jahren.

Die Ergebnisse der beiden Phase-III-Studien mit Dabrafenib plus Trametinib haben inzwischen zur Zulassung (September 2015) von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib geführt [8a]. In der *COMBI-D-Studie* (NCT01584648) wurden 423 therapienaive Patienten mit V600E/K-Mutation randomisiert auf die Studienarme Dabrafenib (150 mg 2-mal täglich) plus Trametinib (2 mg 1-mal täglich) oder Dabrafenib plus Placebo aufgeteilt [28]. Das mediane PFS betrug 11,0 Monate im Kombinationsarm und 8,8 Monate im Monotherapie-Arm (HR 0,67; 95%-KI 0,53–0,84). Die ORR lag mit 69% im Kombinationsarm deutlich höher als im Monotherapiearm mit 53% (p=0,0014). Auch das Gesamtüberleben war im Kombinationsarm signifikant länger, das mediane OS lag im Kombinationsarm bei 25,1 Monaten (95%-KI 19,2–nicht erreicht), während es im Monotherapiearm 18,7 Monate (95%-KI 15,2–23,7) erreichte (HR 0,67; 95%-KI 0,53–0,84). Die Nebenwirkungsrate beider Arme war ähnlich hoch, obwohl mehr Dosismodifikationen im Dabrafenib-Monotherapie-Arm notwendig waren. Die Anzahl kutaner Plattenepithelkarzinome war – wie vorab aufgrund der dualen Inhibition von sowohl BRAF als auch MEK erhofft – im Kombinationsarm niedriger (3% vs. 9%), während Pyrexie im Kombinationsarm häufiger (52% vs. 25%) und in stärkerer Ausprägung (Grad 3: 7% vs. 2%) auftrat.

In der *COMBI-V-Studie* (n=704, NCT01597908) wurde ebenfalls die Kombination aus Dabrafenib plus Trametinib, in der Monotherapie jedoch Vemurafenib (960 mg 2-mal täglich) statt Dabrafenib getestet [42]. In der Interims-Analyse zeigte sich, dass die OS-Rate zum Zeitpunkt von zwölf Monaten im Kombinationsarm 72% (95%-KI 67–77%) betrug,

im Vemurafenib-Arm 65% (95%-KI 59–70%). Das Risiko zu versterben war im Kombinationsarm um 31% niedriger (HR 0,69; 95%-KI 0,53–0,89; $p=0,005$). Auch das mediane PFS war im Kombinationsarm signifikant verlängert (11,4 Monate vs. 7,3 Monate; HR 0,56; 95%-KI 0,46–0,69). Die ORR lag bei 64% im Kombinationsarm und 51% im Vemurafenib-Arm ($p<0,001$).

Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der MEK1/2-Kinase. Die empfohlene Dosis von Trametinib liegt bei 2 mg einmal täglich oral zusammen mit Dabrafenib 150 mg zweimal täglich, die Behandlung sollte kontinuierlich bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten intolerabler Nebenwirkungen erfolgen. Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 127 Stunden (5,3 Tage) nach einer Einzelgabe [Fachinformation Trametinib]. Trametinib wird primär über den Stuhl ausgeschieden, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind unwahrscheinlich [Fachinformation Trametinib]. Vor einer Therapie mit Trametinib muss eine BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. Der Einsatz von Trametinib sollte bei eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) und anderen kardialen Erkrankungen sowie bei Netzhautvenenverschluss in der Anamnese kritisch geprüft werden.

Seit November 2015 ist Cobimetinib (Cotellic®) in Kombination mit Vemurafenib sowohl in den USA als auch in Europa gelassen.

Zusammenfassende Beurteilung

Durch die Zulassung von Checkpoint- und MAPK-Inhibitoren besitzt die Dermatoonkologie erstmals nachweislich wirksame Substanzen zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms. Die Euphorie bezüglich beider Substanzklassen wird jedoch dadurch getrübt, dass Patienten a priori resistent sind oder erworbene Resistenzen entwickeln. Interessanterweise scheint es aber für jede Therapieoption eine mehr oder weniger große Subpopulation von Patienten zu geben, die auch über Jahre hinweg ein Ansprechen zeigt. Wir wissen heute noch nicht, ob es sich hierbei um eine dauerhafte Elimination aller Tumorzellen handelt oder ob es auch Spätresistenzen gibt. Daher ist heute auch noch nicht klar, wie lange diese neuen Arzneimittel gegeben werden müssen oder ob eine Kombination beispielsweise aus Checkpoint und MAPK-Inhibitoren sinnvoll und seitens der Nebenwirkungen verträglich ist. Diese Fragen sowie die Suche nach geeigneten prädiktiven Biomarkern, die gerade diejenigen Patienten im Vorfeld einer Therapie identifizieren, die am wahrscheinlichsten profitieren, sind Gegenstand aktueller klinischer und translationaler Studienkonzepte. Die Entwicklungen insbesondere in der systemischen Therapie des Melanoms werden momentan in die deutsche S3-Melanomleitlinie [35] aufgenommen. Die überarbeitete Fassung soll Anfang 2016 erscheinen und wird damit weiterhin als Entscheidungshilfe für die Auswahl der geeigneten Therapie zur Verfügung stehen.

Interessenskonflikterklärung

- EL hat von Roche, Bristol-Myers Squibb, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Merck Sharp & Dohme und Merck Honorare für Berater- und Vortragstätigkeit erhalten und von Amgen, Bristol-Myers Squibb und Boehringer-Ingelheim Reisekostenunterstützung.
- AR hat von Roche und Merck Sharp & Dohme Honorare für Vortragstätigkeiten, von Novartis Forschungsförderung und von Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Novartis und TEVA Reisekostenunterstützung erhalten.
- BS hat von Roche, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme Honorare für Berater- und Vortragstätigkeit erhalten, von Amgen, Bristol-Myers Squibb und Roche Reisekostenunterstützung und von Bristol-Myers Squibb und Merck Sharp & Dohme Forschungsförderung.
- LZ hat von Roche, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Merck, Novartis, GlaxoSmithKline Honorare für Berater- und Vortragstätigkeit erhalten und von Bristol-Myers Squibb, Novartis und Merck Sharp & Dohme Reisekostenunterstützung.
- DS hat von Amgen, Array, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Grünenthal, LeoPharma, Merck Sharp & Dohme, Merck-Serrono, Novartis, Pfizer, Roche und Sysmex Honorare für Berater- und Vortragstätigkeit und Reisekostenunterstützung und von Bristol-Myers Squibb, MSD und Plexikon Forschungsförderung erhalten.

Systemic therapy of metastatic melanoma

For years, the treatment of patients with metastatic melanoma proved to be an almost impossible challenge. New advances in the molecular pathology as well as immunobiology of melanoma showed potential starting-points for systemic therapies offside the conventional chemotherapy. These findings led to the development of MAPK inhibitors, which selectively block kinases within an upregulated signalling pathway, as well as of checkpoint inhibitors, which increase the body's own tumour immune response. Large phase III trials impressively demonstrated the efficacy of these substances with regard to tumour response and improved overall survival. Until October 2015 alone, three new substances, nivolumab, pembrolizumab and trametinib have been approved in Germany, which sensibly expand the armamentarium of melanoma treatment. Further studies are required to determine the best sequence of drugs as well as the required duration of treatment.

Key words: melanoma, BRAF mutation, PD-1, systemic therapy, checkpoint inhibitor, BRAF inhibitor, MEK inhibitor

Literatur

- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415–21.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199–206.
- Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2014;9:239–71.
- Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, Deribe YL, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature* 2012;485:502–6.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16.
- Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev* 2006;20:2149–82.
- Dankort D, Curley DP, Cartlidge RA, Nelson B, et al. Braff(V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma. *Nat Genet* 2009;41:544–52.
- Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2014;383:816–27.
- EMA (European Medicines Agency). Dabrafenib assessment report. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp.
- EMA (European Medicines Agency). Nivolumab assessment report. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp.
- EMA (European Medicines Agency). Pembrolizumab assessment report. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp.
- Feng Y, Masson E, Dai D, Parker SM, et al. Model-based clinical pharmacology profiling of ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:106–17.
- FitzGerald MG, Harkin DP, Silva-Arrieta S, MacDonald DJ, et al. Prevalence of germ-line mutations in p16, p19ARF, and CDK4 in familial melanoma: analysis of a clinic-based population. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8541–5.

11. Flaherty KT, Hodi FS, Fisher DE. From genes to drugs: targeted strategies for melanoma. *Nat Rev Cancer* 2012;12:349–61.
12. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694–703.
13. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107–14.
14. Gangadhar TC, Mehnert J, Patnaik A, Hamid O, et al. Population pharmacokinetic (popPK) model of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in patients (pts) treated in KEYNOTE-001 and KEYNOTE-002. *J Clin Oncol* 2015;33 suppl; abstr 3058.
15. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Gillanders EM, et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res* 2006;66:9818–28.
16. Griewank KG, Scolyer RA, Thompson JF, Flaherty KT, et al. Genetic alterations and personalized medicine in melanoma: progress and future prospects. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt435.
17. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:134–44.
18. Hartsough E, Shao Y, Aplin AE. Resistance to RAF inhibitors revisited. *J Invest Dermatol* 2014;134:319–25.
19. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358–65.
20. Hawryluk EB, Tsao H. Melanoma: Clinical features and genomic insights. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4.
21. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.
22. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arold ST, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012;150:251–63.
23. Jakob JA, Bassett RL, Jr., Ng CS, Curry JL, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2012;118:4014–23.
24. Krauthammer M, Kong Y, Ha BH, Evans P, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. *Nat Genet* 2012;44:1006–14.
25. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867–76.
26. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34.
27. Lito P, Rosen N, Solit DB. Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. *Nat Med* 2013;19:1401–9.
28. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:444–51.
29. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087–95.
30. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15:323–32.
31. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, Denoyelle C, et al. BRAF(V600E)-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 2005;436:720–4.
32. Miller AJ, Mihm MC, Jr. Melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:51–65.
33. Noonan FP, Zaidi MR, Wolnicka-Glubisz A, Anver MR, et al. Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment. *Nat Commun* 2012;3:884.
34. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252–64.
35. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, et al. Malignant melanoma S3-guideline „Diagnosis, therapy and follow-up of melanoma“ *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(Suppl 6):1–116.
36. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudit LM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003;33:19–20.
37. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013;19:1423–37.
38. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012;366:2517–9.
39. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014;15:954–65.
40. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908–18.
41. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Auflage. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012.
42. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30–9.
43. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
44. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384:1109–17.
45. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521–32.
46. Roesch A. Tumor heterogeneity and plasticity as elusive drivers for resistance to MAPK pathway inhibition in melanoma. *Oncogene* 2014;Epub ahead of print.
47. Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, et al. Melanoma. *Nature Reviews Disease Primers* 2015;1–20.
48. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889–94.
49. Schadendorf D, Livingstone E, Schilling B, Roesch A, Zimmer L. Therapie des malignen Melanoms. *Onkologie* 2015;21:965–76.
50. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21–34.
51. Tsao H, Goel V, Wu H, Yang G, Haluska FG. Genetic interaction between NRAS and BRAF mutations and PTEN/MMAC1 inactivation in melanoma. *J Invest Dermatol* 2004;122:337–41.
52. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:2191–9.
53. Ward KA, Lazovich D, Hordinsky MK. Germline melanoma susceptibility and prognostic genes: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1055–67.
54. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375–84.

Metastasiertes malignes Melanom

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage über das maligne Melanom ist falsch?

- A Primäre Melanome können in Schleimhäuten, der Iris, der Choroidea, dem Innenohr oder der Substantia nigra entstehen
- B Seit 2008 gibt es einen gesetzlichen Anspruch auf eine Hautkrebsfrüherkennungsuntersuchung
- C In den letzten 30 Jahren ist die Inzidenz des malignen Melanoms stetig zurückgegangen
- D Melanome sind für die Mehrzahl der durch Hautkrebsverursachten Todesfälle verantwortlich

2. Molekularbiologie des Melanoms. Was stimmt?

- A CTLA4 wird nur auf dendritischen Zellen exprimiert
- B Die Expression von PD-L1 und PD-L2 im Tumorgewebe hemmt die Aktivität von Effektor-T-Lymphozyten
- C Da B-Lymphozyten und NK-Zellen kein PD-1 exprimieren, ist ihre Funktion durch die von Melanomzellen gesteuerte PD-L1- und -L2-Expression nicht beeinträchtigt
- D BRAF- und NRAS-Mutationen werden nur in malignen Melanomen gefunden

3. Welche Aussage ist nicht korrekt?

- A Wichtige Prognosefaktoren des primären Melanoms sind Tumoreindringtiefe, Mitoserate und Ulzeration
- B Nur 10% der Melanome werden mit dünner vertikaler Tumordicke ohne weitere Risikofaktoren diagnostiziert
- C Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium IA liegt im 5-Jahresvergleich nur gering unter der Normalbevölkerung
- D Eine Lymphknotenmetastasierung tritt bei etwa einem Fünftel der Melanompatienten in Deutschland auf

4. Bei welcher der folgenden Substanzen handelt es sich nicht um einen Immun-Checkpoint-Inhibitor?

- A Nivolumab
- B Ipilimumab
- C Dabrafenib
- D Pembrolizumab

5. Welche Aussage ist falsch? Nivolumab

- A zeigte in CHECKMATE-066 gegenüber Dacarbazin ein um 58% reduziertes Sterberisiko
- B eignet sich für mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten
- C richtet sich gegen CTLA-4
- D ist als First-Line-Therapie zugelassen

6 Was ist falsch? Pembrolizumab

- A führte bei einer geplanten Zwischenanalyse von KEYNOTE-006 gegenüber Ipilimumab zu einem signifikant erhöhten Gesamtüberleben
- B wurde nur für vorbehandelte Patienten zugelassen
- C richtet sich gegen PD-1
- D ist in einer Dosierung von 2 mg/kg KG alle 3 Wochen zugelassen

7. Was gilt für Checkpoint-Inhibitoren?

- A Es können schwere Entzündungsreaktionen an Schilddrüse oder Hirnanhangdrüse auftreten
- B Es kommt praktisch nie zu Fatigue
- C Bis 2015 wurden sechs Checkpoint-Inhibitoren in Europa zugelassen
- D Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich nicht von Dacarbazin

8. Welche Aussage ist korrekt?

- A Eine Hemmung des BRAF-Gens führt zu einer Überaktivierung des MAPK-Signalwegs
- B Ein großes Problem der BRAF-Inhibitoren ist die Resistenzentwicklung
- C Da das MEK-Protein in der Signalkaskade BRAF nachgelagert ist, bringt eine kombinierte Hemmung von MEK und BRAF keine Vorteile für Melanompatienten
- D Eine routinemäßige Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus im Tumorgewebe ist obsolet

9. Welche Aussage zu Trametinib ist korrekt?

- A Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 53 Stunden nach Einzelgabe
- B Für eine Therapie mit Trametinib muss nicht zwingend eine BRAF-V600-Mutation vorliegen
- C Die empfohlene Dosis liegt bei 20 mg täglich zusammen mit Dabrafenib 150 mg zweimal täglich
- D Bei kardialen Erkrankungen ist der Einsatz von Trametinib kritisch zu prüfen

10. Welche Aussage ist falsch?

- A Mit den Checkpoint- und MAPK-Inhibitoren gibt es in der Dermatoonkologie nachgewiesene wirksame Substanzen zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms
- B Die notwendige Einnahmedauer der neu gelassenen Arzneimittel ist noch nicht abschließend geklärt
- C Die neu zugelassenen Checkpoint- und MAPK-Inhibitoren eliminieren nachgewiesenermaßen dauerhaft alle Melanomzellen
- D Die Suche nach geeigneten prädiktiven Biomarkern ist Gegenstand aktueller klinischer Studien

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

Lösungen aus Heft 11/2015

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

Lösungen aus Heft 12/2015

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Metastasiertes malignes Melanom

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-

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.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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. Februar 2016 bis
15. März 2016)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum	Unterschrift
-------	--------------

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. März 2016** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)				
	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sacubitril - Valsartan

Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor-Wirkstoffkomplex gegen Herzinsuffizienz

Claudia Bruhn, Schmölln

Der supramolekulare Salzkomplex bestehend aus Sacubitril und Valsartan ist der erste Vertreter eines neuen, dualen Wirkprinzips zur Behandlung der Herzinsuffizienz: der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibition (ARNI). Sie zeigte sich bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz dem bisherigen Standard Enalapril überlegen, da sie die Zahl der Herzinsuffizienz-assoziierten kardiovaskulären Todesfälle und der Klinikeinweisungen wegen Herzinsuffizienz um 20 % reduzierte. Patienten sollten unter der Therapie in Bezug auf Anzeichen für Angioödem und Blutdruckabfall beobachtet werden. Bei empfindlichen Patienten empfiehlt sich ein Monitoring der Nierenfunktion und der Serum-Kaliumspiegel.

Arzneimitteltherapie 2016;34:25–8.

Indikationsgebiet

Der in den USA und seit Kurzem auch in der EU zugelassene Wirkstoffkomplex aus dem Angiotensin-II-Typ-1-(AT₁-) Rezeptorblocker Valsartan und dem Nepriylsin-Inhibitor Sacubitril (Substanzbezeichnung LCZ696, Handelsname Entresto®) vereint zwei Wirkprinzipien: die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Valsartan sowie die Hemmung des Enzyms Nepriylsin. Letzteres ist verantwortlich für den Abbau des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) und des B-type natriuretischen Peptids (BNP). Indiziert ist Sacubitril/Valsartan für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association)-Stadien II–IV und reduzierter Ejektionsfraktion, um das Risiko für kardiovaskulären Tod und Klinikeinweisung wegen Herzinsuffizienz zu reduzieren.

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Während AT₁-Blocker schon seit Langem in der Behandlung der Herzinsuffizienz etabliert sind, konnte das Prinzip der Nepriylsin-Inhibition – obwohl bereits mehrfach klinisch untersucht – lange nicht zur Zulassungsreife entwickelt werden. So wurden bereits vor mehr als zehn Jahren mehrere Studien veröffentlicht, in denen Nepriylsin-Inhibitoren mit ACE-Hemmern kombiniert worden waren [3,4].

Bei der neuen Sacubitril-Valsartan-Kombination handelt es sich um einen Molekül-Komplex, der die anionischen Formen der beiden Substanzen, Natrium-Ionen und Wasser im Verhältnis 1:1:3:2,5 enthält. Nach oraler Einnahme dissoziiert dieser Komplex in Valsartan und Sacubitril (AHU377), das weiter zu seiner aktiven Form (LBQ657) verstoffwechselt wird. LBQ657 hemmt Nepriylsin, eine neutrale Endopeptidase (NEP), die für den Abbau natriuretischer Peptide wie ANP und BNP verantwortlich ist [13]. ANP und BNP sind Gegen-

spieler des Angiotensin II und spielen eine wichtige Rolle in der Blutdruckregulation, zum Beispiel durch Ausscheidung von Wasser und Salzen (Diurese und Natriurese) sowie durch vasodilatatorische Wirkungen. Eine Blockade ihres Abbaus führt unter anderem zu einer Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens [2]. Valsartan bindet an den Angiotensin-Rezeptor (AT₁), hemmt die Angiotensin-II-vermittelte Aldosteron-Freisetzung und führt dadurch zur Blutdrucksenkung. Nepriylsin ist außerdem für den Abbau von Amyloid-beta-Proteinen (Aβ) im Gehirn und in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) verantwortlich. Die Gabe von 194 mg Sacubitril/206 mg Valsartan einmal täglich über zwei Wochen führte bei gesunden Freiwilligen zu einem Anstieg der Aβ_{1–38}-Fraktion in der CSF im Vergleich zu Placebo, jedoch nicht zu Veränderungen bei den Konzentrationen von CSF Aβ_{1–40} oder CSF Aβ_{1–42}. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar [13]. Es wird diskutiert, ob eine längerfristige Einnahme Demenzen begünstigen oder deren Verlauf beschleunigen könnte [2]. In weiteren Studien soll das Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung zusätzlich untersucht werden.

Pharmakokinetik

Nach oraler Applikation dissoziiert der Komplex in Valsartan und Sacubitril. Einen Überblick über die pharmakokinetischen Daten der beiden Verbindungen sowie des aktiven Sacubitril-Metaboliten LBQ657 gibt **Tabelle 1**. Die Pharmakokinetik von Sacubitril, LBQ657 und Valsartan ist über einen Dosisbereich von 24 mg Sacubitril/26 mg Valsartan bis 194 mg Sacubitril/206 mg Valsartan linear [13]. Untersuchungen zeigen, dass die Bioverfügbarkeit von Valsartan nach Freisetzung aus dem Komplex höher ist als bei bereits auf dem Markt befindlichen Formulierungen. So

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

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Sacubitril, LBQ657 und Valsartan [nach 13]

Parameter	
Mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit (Sacubitril)	≥60%
Zeit bis zum Erreichen von C_{max} (t_{max})	
• Sacubitril	0,5 h
• LBQ657	2 h
• Valsartan	1,5 h
Zeit bis zum Steady State (alle drei Verbindungen)	3 d
Plasmaeiweißbindung (alle drei Verbindungen)	94–97%
Mittleres Verteilungsvolumen	
• Sacubitril	103 l
• Valsartan	75 l
Ausscheidung über Fäzes	
• Sacubitril (hauptsächlich als LBQ657)	37–48%
• Valsartan und Metaboliten	86%
Ausscheidung über Urin	
• Sacubitril (hauptsächlich als LBQ657)	52–68%
• Valsartan und Metaboliten	ca. 13%
Eliminationshalbwertszeit	
• Sacubitril	1,4 h
• LBQ657	11,5 h
• Valsartan	9,9 h

waren beispielsweise 26 mg, 51 mg und 103 mg Valsartan in LCZ696 40 mg, 80 mg und 160 mg der Substanz in anderen Formulierungen äquivalent. Im Steady State akkumulieren Sacubitril und Valsartan nicht signifikant, der aktive Metabolit LBQ657 dagegen geringfügig (um das 1,6-Fache).

Der Vergleich der LBQ657-Konzentrationen in Plasma und Zerebrospinalflüssigkeit zeigte, dass der Metabolit in geringem Maße (0,28%) die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Die Metabolisierung von Sacubitril erfolgt durch Esterasen zu LBQ657, das in nicht signifikantem Ausmaß weiter metabolisiert wird. Valsartan unterliegt nur einem geringen Metabolismus; etwa 20% einer Dosis sind in Form von Metaboliten nachweisbar. Ein Valsartan-Hydroxyl-Metabolit wurde in geringer Konzentration (<10%) im Blutplasma identifiziert.

Relevante pharmakokinetische Unterschiede bei Anwendung von Sacubitril/Valsartan bei älteren (≥65 Jahre) oder alten (≥75 Jahre) Patienten wurden nicht beobachtet.

Klinische Ergebnisse

Daten zur Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor-Kombination wurde in zahlreichen Phase-II- und -III-Studien unter verschiedenen Gesichtspunkten untersucht [5–7, 9, 11, 12, 14, 15]. In der zulassungsrelevanten multinationalen, randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure [10]) wurde bei erwachsenen Patienten mit Herzinsuffizienz und systolischer Dysfunktion (NYHA II–IV, linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤40%) untersucht,

ob Sacubitril/Valsartan dem ACE-Hemmer Enalapril bei der Reduktion des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod oder Klinikeinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz überlegen war. Zu den Einschlusskriterien zählten eine Vorbehandlung mit einem ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorantagonisten, mit einer stabilen Dosis äquivalent zu täglich 10 mg Enalapril für mindestens vier Wochen, sowie eine Vorbehandlung mit einer stabilen Dosis eines Betablockers, sofern keine Kontraindikation vorlag. Ausschlusskriterium war unter anderem ein systolischer Blutdruck <100 mmHg. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei 64 Jahren, 78% waren männlich.

Vor Beginn der doppelblinden Phase lag eine Run-in-Phase mit zunächst Enalapril 10 mg zweimal täglich für zwei Wochen, gefolgt von Sacubitril/Valsartan 100 mg zweimal täglich und Sacubitril/Valsartan 200 mg zweimal täglich für insgesamt vier bis sechs Wochen für alle Studienteilnehmer. Jeweils rund 10% der Patienten (10,5% unter Enalapril, 10,4% unter Sacubitril/Valsartan) beendeten die Studie vorzeitig. Unerwünschte Wirkungen waren Nierenfunktionsstörungen, Hyperkaliämie und Hypotension. Patienten, die die Run-in-Phase erfolgreich durchlaufen hatten, wurden auf eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan (200 mg zweimal täglich, n=4209) oder der Vergleichssubstanz Enalapril (10 mg zweimal täglich, n=4233) randomisiert. Primärer Endpunkt war das erste Ereignis im kombinierten Endpunkt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 27 Monaten, einige Patienten wurden bis zu 4,3 Jahre therapiert. 10,7% der Patienten unter Verum und 12,3% unter Enalapril beendeten die Einnahme der Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse vorzeitig.

Nach einer mittleren Follow-up-Zeit von 27 Monaten wurde die Studie vorzeitig beendet: die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan war der Behandlung mit Enalapril bezüglich des primären Endpunktes signifikant überlegen (Hazard-Ratio [HR]: 0,80; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,73–0,87; p<0,001). Außerdem verbesserte sich in der Verum-Gruppe das Gesamtüberleben (HR 0,84; 95%-KI 0,76–0,93; p=0,0009).

Daten zur Verträglichkeit

Unerwünschte Wirkungen

Hypotonie, Hyperkaliämie und Nierenfunktionsstörungen traten unter einer Behandlung mit Sacubitril/Valsartan sehr häufig, das heißt bei mindestens 10% der Behandelten auf (Tab. 2). Weitere häufige, das heißt bei ≥1% und weniger als 10% der Patienten beobachtete unerwünschte Wirkungen waren Anämie, Hypokaliämie, Hypoglykämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope, Husten, Vertigo, orthostatische Hypotonie, gastrointestinale Beschwerden (Diarrhö, Übelkeit, Gastritis), Nierenversagen, Ermüdung und Asthenie. Zu einem Therapieabbruch aufgrund einer Nebenwirkung kam es bei 10,7% der mit Sacubitril/Valsartan behandelten und bei 12,2% der mit Enalapril behandelten Patienten [10, 13]. Tritt unter Sacubitril/Valsartan ein Blutdruckabfall auf, sollten die Dosierung gleichzeitig verabreichter Diuretika oder anderer antihypertensiver Arzneistoffe kontrolliert und andere Ursachen (z. B. Hypovolämie) geprüft werden. Gegebenenfalls muss die Dosis von Sacubitril/Valsartan vorübergehend reduziert oder die Gabe unterbrochen werden.

Tab. 2. Häufigkeit ausgewählter Nebenwirkungen [nach 13]

	Sacubitril/Valsartan (n=4203) [%]	Enalapril (n=4229) [%]
Hypotonie	18	12
Hyperkaliämie	12	14
Kaliumkonzentrationen im Serum von >5,4 mmol/l	20	21
Nierenfunktionsstörungen	10	12
Husten	9	13

In Studien [10] wurde unter Sacubitril/Valsartan Nierenversagen beobachtet. Wird bei Patienten ein klinisch signifikanter Abfall der Nierenfunktion beobachtet, sollten die Serumcreatinin-Werte engmaschig überwacht und die Sacubitril/Valsartan-Dosis gegebenenfalls reduziert oder die Gabe von Sacubitril/Valsartan unterbrochen werden.

Wegen des Risikos einer Hyperkaliämie sollte auch die Serum-Kalium-Konzentration regelmäßig kontrolliert werden, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren wie beispielsweise schwerer Nierenfunktionsstörung, Diabetes mellitus, Hypoaldosteronismus oder kaliumreicher Ernährung. Möglicherweise sind Dosisreduktionen oder ein Unterbrechen der Therapie notwendig.

Außerdem wurden unter Sacubitril/Valsartan Angioödeme beobachtet (bei Schwarzafrikanern häufiger als bei anderen Patienten). In der Zulassungsstudie PARADIGM-HF [10] erlitten 0,5% der Patienten unter Sacubitril/Valsartan und 0,2% unter der Vergleichssubstanz Enalapril ein Angioödem. Angioödeme, die den Kehlkopf betreffen, können lebensbedrohlich sein. Treten lediglich Schwellungen im Gesichtsbereich oder Lippenbereich auf, können diese auch ohne Behandlung abklingen; zur Symptomlinderung tragen Antihistaminika bei. Sind Zunge, Glottis oder Kehlkopf von Schwellungen betroffen, sollten 0,3 bis 0,5 ml einer Epinephrin-Lösung 1 : 1000 appliziert und die Atemtätigkeit des Patienten überwacht werden. Bei Patienten mit einem Angioödem unter ACE-Hemmer/AT₁-Rezeptorantagonisten-Therapie oder anderer Ursache in der Vorgeschichte ist die Sacubitril/Valsartan kontraindiziert [13].

Verträglichkeit in Schwangerschaft und Stillzeit

Nach Bekanntwerden einer Schwangerschaft sollte die Einnahme Sacubitril/Valsartan so schnell wie möglich beendet werden, da Arzneistoffe mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System Schäden am Fetus bis hin zum Abort bewirken können.

Daten zum Übergang von Sacubitril/Valsartan in die Muttermilch, zur Wirkung auf das gestillte Kind oder zur Wirkung auf die Milchbildung wurden bislang nicht publiziert. Bei stillenden Müttern sollte entweder das Stillen oder die Arzneimittelgabe beendet werden [13].

Daten zu Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Um eine Doppelblockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu vermeiden, soll Sacubitril/Valsartan nicht zusammen mit einem ACE-Hemmer oder einem weiteren AT₁-Rezeptorblocker verabreicht werden. Patienten mit

Diabetes mellitus sollen Sacubitril/Valsartan – genauso wie alle anderen RAAS Blocker – nicht in Kombination mit Aliskiren erhalten. Laut Fachinformation soll die Nierenfunktion überwacht werden, wenn Patienten sowohl Sacubitril/Valsartan als auch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einnehmen [13].

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da Sacubitril/Valsartan zu Erhöhungen des Kaliumspiegels führen kann, soll bei einer Kombination mit kaliumsparenden Diuretika ein Monitoring des Kaliumspiegels erfolgen. In-vitro-Daten zufolge kann Sacubitril die Transporter OATP1B1 und OATP1B3 hemmen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sacubitril/Valsartan und Atorvastatin kam es zu einer Erhöhung der C_{max} von Atorvastatin und seinen Metaboliten um das bis zu 2-Fache und der AUC um das bis zu 1,3-Fache [13].

Da Sacubitril und Valsartan nur geringfügig durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, ist ein Einfluss von gleichzeitig verabreichten Substanzen mit Wirkung auf dieses Enzymsystem auf die Pharmakokinetik der beiden Wirkstoffe nicht zu erwarten. In Interaktionsstudien wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Furosemid, Warfarin, Digoxin, Carvedilol, Levonorgestrel-Ethinylestradiol-Kombinationen, Amlodipin, Omeprazol oder Hydrochlorothiazid die systemische Verfügbarkeit von Sacubitril, LBQ657 oder Valsartan nicht veränderten [13].

Weitere Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe mit Lithium kann dessen Toxizität erhöhen.

Eine gleichzeitige Einnahme von Sacubitril/Valsartan mit Nahrung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit der Wirkstoffe oder des Metaboliten LBQ657. Daher bestehen keine Bedenken bezüglich der Einnahme während einer Mahlzeit [13].

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

In den USA ist Sacubitril/Valsartan seit Juli 2015 zugelassen für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der Stadien NYHA II–IV und reduzierter Ejektionsfraktion, um das Risiko für kardiovaskulären Tod und Klinikeinweisung wegen Herzinsuffizienz zu reduzieren. Der Europäische Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Zulassungsbehörde EMA gewährte Sacubitril/Valsartan ein beschleunigtes Prüfverfahren. Die Zulassung in Europa erfolgte Ende 2015 [1]. Üblicherweise wird das neue Arzneimittel mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien kombiniert und ersetzt dabei den ACE-Hemmer oder den AT₁-Rezeptorenblocker. Die empfohlene Startdosis ist 49 mg/51 mg (Sacubitril/Valsartan) zweimal täglich. Je nach Verträglichkeit sollte die Dosis nach zwei bis vier Wochen auf die Ziel-Erhaltungsdosis 97/103 mg (Sacubitril/Valsartan) zweimal täglich verdoppelt werden.

Folgende Patientengruppen sollten eine reduzierte Startdosis (bis zu 24 mg/26 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich) erhalten, die dann je nach Verträglichkeit alle zwei bis vier Wochen bis zum Erreichen der Ziel-Erhaltungsdosis

(97/103 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich) verdoppelt wird:

- Patienten ohne Vormedikation mit einem ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorantagonisten oder solche, die mit einer niedrigen Dosierung dieser Substanzen behandelt wurden
- Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²)
- Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung.

Bei Umstellung von einem ACE-Hemmer auf Sacubitril/Valsartan wird eine Auswaschphase von 36 Stunden empfohlen. Eine gleichzeitige Gabe von Sacubitril/Valsartan mit einem ACE-Hemmer ist kontraindiziert, ebenso die gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren bei Diabetikern. Bei milder Nierenfunktionsstörung (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m²) sowie bei milder Leberfunktionsstörung ist keine reduzierte Startdosis notwendig. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase (Child-Pugh-Klassifikation C) ist Sacubitril/Valsartan kontraindiziert. Die verfügbaren Daten zur Überdosierung von Sacubitril/Valsartan sind begrenzt. Bei gesunden Probanden wurden Einzeldosen bis zu 583 mg Sacubitril/617 mg Valsartan und Mehrfachdosen mit 437 mg Sacubitril/463 mg Valsartan über 14 Tage gut toleriert.

Die wahrscheinlichste Folge einer Überdosierung Sacubitril/Valsartan ist Blutdruckabfall, der durch eine symptomatische Therapie behandelt werden kann. Eine Entfernung von Sacubitril/Valsartan mittels Hämofiltration ist wegen der hohen Proteinbindung nicht möglich [13].

Basierend auf der Gesamtmenge der beiden Substanzen wird die Dosis in Studienpublikationen häufig wie folgt angegeben: 50 mg für 24 mg Sacubitril/26 mg Valsartan, 100 mg für 49/51 mg, 200 mg für 97/103 mg.

Interessenkonflikterklärung

Claudia Bruhn gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Sacubitril · Valsartan – angiotensin receptor neprilysin inhibitor combination against heart failure

The molecular combination of sacubitril and valsartan (Entresto[®], former named as LCZ696) is a new drug for reducing the risk of cardiovascular death and hospitalization due to heart failure in patients with chronic heart failure (NYHA class II–IV) and reduced ejection fraction. It is usually administered in conjunction with other heart failure therapies, in place of an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or other angiotensin II receptor blockers (ARB). In several studies, LCZ696 has been shown to be superior to enalapril in reducing the risks of death and hospitalization due to heart failure. Possible side effects of LCZ696 are hypotension, angioedema, impaired renal function and elevation in serum potassium levels. The drug should not be used in times of pregnancy and breast feeding, in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) and in combination with aliskiren in patients with diabetes mellitus.

Key Words: Sacubitril, valsartan, LCZ696, enalapril, Entresto[®], chronic heart failure, NYHA class II–IV, reduced ejection fraction, cardiovascular death, angiotensin-receptor-neprilysin-inhibition, ARNI

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.



Literatur

1. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). European public assessment report Entresto (Sacubitril/Valsartan). www.ema.europa.eu [Zugriff am 03.12.2015]
2. Borsch J. „ARNI“ – die neue Wunderwaffe? Dtsch Apoth Ztg 2014; 154:3815.
3. Cruden NL, et al. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. Hypertension 2004;44:913–8.
4. Emmons GT, et al. Pharmacokinetics of M100240 and MDL 100,173, a dual angiotensin-converting enzyme/neutral endopeptidase inhibitor, in healthy young and elderly volunteers. J Clin Pharmacol 2004;44:901–5.
5. Jhund PS, et al. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696. Circ Heart Fail 2014;7:953–9.
6. Jhund PS, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. Eur J Heart Fail 2014;16:671–7.
7. Kario K, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension. Hypertension 2014;63:698–705.
8. Kraigher-Krainer E et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2014;63:447–56.
9. McMurray JJ, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail 2013;15:1062–73.
10. McMurray JJ, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993–1004.
11. McMurray JJ, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail 2014;16:817–25.
12. Packer M, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation 2015;131:54–61.
13. Fachinformation Entresto[®], Stand November 2015.
14. Ruilpoe LM, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet 2010;375:1255–66.
15. Solomon SD, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1387–95.

Sacubitril · Valsartan

Aus Expertensicht

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Arzneimitteltherapie 2016;34:29.

Die medikamentöse Therapie der chronischen Linksherzinsuffizienz hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Die Standardtherapie sollte heute alle prognostisch wirksamen Therapieprinzipien, nämlich Betablocker, Blocker des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) wie Angiotensinkonversionsenzym(ACE)-Hemmer oder Angiotensin-II-Typ-1(AT₁)-Rezeptorblocker und Mineralocorticoid-Rezeptorblocker umfassen. Dies führt zu einer kumulativen Verlängerung des Überlebens um das Dreifache im Vergleich zu einer nur symptomatisch orientierten Therapie. Trotz dieser Fortschritte besteht weiterhin Bedarf für neue Therapien, zumal die Prognose dieses Krankheitsbildes in fortgeschrittenen Stadien durchaus der einer malignen Erkrankung ähnelt.

Ein solch neuer Arzneistoff ist LCZ696, der bereits in den USA zugelassen ist und kürzlich auch in Deutschland die Zulassung erhielt [1]. Der Wirkstoff ist der erste Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, auch ARNI genannt. Dieses neue Arzneimittel vereint zwei Wirkungsmechanismen in sich, nämlich die AT₁-Blockade mit Valsartan und die Hemmung einer Endopeptidase, nämlich Nepriylisin, welches für den Abbau der natriuretischen Peptide verantwortlich ist, durch Sacubitril. Nach den Ergebnissen der PARADIGM-HF-Studie [2] erscheint LCZ696 wie ein hell leuchtender Stern am Firmament der Herzinsuffizienztherapie. Der Unterschied bei den Endpunkten zwischen LCZ696 und der bisherigen Standardtherapie ist nämlich so groß wie der zwischen dem ACE-Hemmer und Placebo. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind auch deshalb überraschend, da eine ähnliche Substanz, nämlich Omapatrilat, vor vielen Jahren wegen gravierender Nebenwirkungen nicht weiter entwickelt wurde. Somit kann man davon ausgehen, dass LCZ696 in absehbarer Zeit der neue Standard bei der Therapie der Herzinsuffizienz sein wird.

Erstmalig wird mit LCZ696 ein neues Therapieprinzip eingeführt, ohne dass die Zahl der einzunehmenden Medikamente ansteigt, da LCZ696 statt eines ACE-Hemmers gegeben wird. Das ist sicherlich relevant für die Therapieadhärenz, die ja bekanntlich mit der Anzahl der einzunehmenden Tabletten abnimmt. Zu beachten ist, dass die neue Substanz nie gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker gegeben werden sollte. Das bedeutet, dass die Therapie mit einer solchen Substanz 36 Stunden vor Beginn der LCZ696-Gabe beendet werden muss. Mögliche Nebenwirkungen sind Angioödem, Hypotonie und Hyperkaliämie, vor allem bei einer Niereninsuffizienz. Da Sacubitril beziehungswei-

se dessen Metabolit auch den Abbau des BNP hemmt und somit zu einem Anstieg des B-type natriuretischen Peptids (BNP) führt, kann zur Diagnostik und Therapiekontrolle nur noch NTproBNP verwendet werden.

Doch wo Licht ist, ist auch Schatten. Es ist bekannt, dass eine Zink-haltige Endopeptidase das Beta-Amyloid-Protein im Gehirn abbaut. Diesem wiederum wird eine Rolle bei der Pathogenese des *Morbus Alzheimer* zugeschrieben. Deshalb wird Nepriylisin auch als Target für potenzielle Antidementiva untersucht. Folglich wird diskutiert, ob eine längerfristige Therapie mit LCZ696 das Demenzrisiko erhöhen beziehungsweise die Progression dieser Erkrankung begünstigen könnte. Ob diese theoretische Möglichkeit eine Relevanz für die mit LCZ696 behandelten Patienten hat, lässt sich noch nicht abschließend beurteilen.

Interessenkonflikterklärung

PS gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Sacubitril/Valsartan

Pharmacotherapy of chronic left heart failure has progressed throughout the past years, resulting in a threefold increase of survival compared to a solely symptomatically oriented therapy. Despite these advances, there remains a need for new therapeutic principles, particularly with regard to the poor prognosis of this disease in advanced stages. Such a new drug is the combination of sacubitril and valsartan (Entresto®). Results of the study PARADIGM-HF were surprisingly positive regarding risk of death and hospitalization due to heart failure, but there remain open questions, especially regarding a possible risk of dementia with long-term therapy.

Key Words: Sacubitril, valsartan, LCZ696, Entresto®, chronic heart failure, angiotensin-rezeptor-nepriylisin-inhibition, ARNI

Literatur

1. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). European public assessment report Entresto (Sacubitril/Valsartan). www.ema.europa.eu [Zugriff am 03.12.2015]
2. McMurray JJ, et al. Angiotensin-nepriylisin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.

Dr. Peter Stiefelhagen
ist Chefarzt der internistischen Abteilung im DRK-Krankenhaus Hachenburg.



Dr. med. Peter Stiefelhagen, Alte Frankfurter Str. 12, 57627 Hachenburg, E-Mail: peter.stiefelhagen@drk-kh-hachenburg.de

Sacubitril - Valsartan

Realistische oder unrealistische Erwartungen?

Aus Expertensicht

Angelika Costard-Jäckle und Thomas Meinertz, Hamburg

Arzneimitteltherapie 2016;34:30-2.

Herzinsuffizienz ist ein Krankheitsbild mit hoher Mortalität, ausgeprägter Einschränkung der Lebensqualität und hoher ökonomischer Belastung: Als eine mit steigendem Lebensalter zunehmende Erkrankung rechnet man bis zum Jahre 2050 mit 20% betroffenen Patienten > 65 Jahre. Die Prognose ist mit einer 5-Jahres-Mortalität von etwa 50% trotz gut etablierter „Standardtherapie“ schlecht.

Pathophysiologisch spielt die neurohormonale Aktivierung eine Schlüsselrolle, die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems sind Basis einer erfolgreichen Standardtherapie. Leitlinienentsprechend sollten deshalb alle Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion mit einem ACE-Hemmer (oder einem Angiotensin-Rezeptorblocker), einem Betablocker und gegebenenfalls zusätzlich einem Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten (MRA) behandelt werden.

Natriuretische Peptide und Neprilysin-Hemmung

Die natriuretischen Peptide sind eine Gruppe strukturell ähnlicher Peptide, die im Wesentlichen natriuretisch und vasodilatierend wirken.

Sie sind kompensatorisch als Gegenregulation zu der RAAS-Aktivierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht. Ihre Wirkung ist durch den Abbau durch neutrale Endopeptidasen (NEP), beispielsweise Neprilysin, limitiert. Die Hemmung von Neprilysin ist also eine Möglichkeit, die hämodynamisch günstigen Effekte der natriuretischen Peptide zu verstärken.

Sacubitril/Valsartan (LCZ696)

LCZ696 ist der erste Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI), in dem ein Angiotensin-Rezeptorblocker, Valsartan, mit dem Prodrug des Neprilysin-Inhibitors, Sacubitril, kombiniert wird. Die Idee beim Design dieser Substanz ist eine gleichzeitige Blockierung des RAAS-Systems und eine Erhöhung der Konzentration endogener natriuretischer Peptide. Die Überlegung, einen Angiotensin-Rezeptorblocker gegenüber einem ACE-Inhibitor vorzuziehen,

beruht primär auf Sicherheitsaspekten: Das Auftreten potenziell gefährlicher Nebenwirkung wie schweren Hypotonien und Angioödem hatten den Erfolg von Omapatrilat, einer Kombination aus ACE-Hemmer und Neprilysin-Inhibitor, limitiert. Dies war mit der „doppelten“ Wirkung auf den Bradykinin-Abbau in Verbindung gebracht worden, die mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker vermieden werden sollte.

Eine tägliche Dosis von 400 mg LCZ696 entspricht 206 mg Valsartan sowie 194 mg Neprilysin-Inhibitor.

PARADIGM-HF

In der PARADIGM-HF-Studie (Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact of global mortality and morbidity in heart failure) wurde die Wirkung von LCZ696 mit zweimal 10 mg Enalapril täglich bei Patienten mit chronischer und symptomatischer Herzinsuffizienz verglichen [1].

Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten entsprachen im Wesentlichen denen der SOLVD-Studie [3] (NYHA-Stadium II-IV, 80% NYHA II) und hatten eine linksventrikuläre Auswurffraktion von <40%. Im Gegensatz zur SOLVD-Studie mussten bei der PARADIGM-HF-Studie bestimmte Einschlusskriterien im Bezug auf BNP (B-type natriuretisches Peptid) erfüllt sein (BNP > 150 pg/ml oder NT-proBNP > 600 pg/ml). Diese Einschlusskriterien wurden gewählt, da deutlich erhöhte Konzentrationen von BNP und NT-proBNP aussagekräftige Prädiktoren für eine ungünstige Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind. Alle Patienten der PARADIGM-HF-Studie sollten mit einem ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorblocker, möglichst zusätzlich mit einem Betablocker und einem Aldosteronantagonisten, „bestmöglich“ vorbehandelt sein.

Die PARADIGM-HF-Studie wurde aufgrund einer beeindruckenden Überlegenheit von LCZ696 nach einem mittleren Follow-up von 27 Monaten vorzeitig beendet.

Prof. Dr. Angelika Costard-Jäckle, Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Klinikum Stephansplatz Hamburg, Alte Oberpostdirektion, Stephansplatz 3, 20354 Hamburg, E-Mail: jaeckle@ks-hamburg.de

Gezeigt werden konnte:

- Eine Reduktion des primären Endpunkts kardiovaskulärer Tod oder erste Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 20%
- Eine Reduktion der Gesamtmortalität um 16%
- Eine Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 21%

Zusätzlich wurden Lebensqualitätsparameter verbessert und die Progression der Herzinsuffizienz im weiteren klinischen Verlauf günstig beeinflusst [2].

Die PARADIGM-HF-Studie ist gut geplant und ebenso gut durchgeführt. Die Ergebnisse scheinen eindeutig. Trotzdem gibt es wie bei allen großen Studien Limitationen und Kritikpunkte.

- Ein wichtiger Aspekt ist die Vergleichstherapie mit zweimal 10 mg Enalapril. Natürlich wäre es überzeugender gewesen, als direkten Vergleich Valsartan in der Dosierung von 206 mg täglich gewählt zu haben. Unter diesen Bedingungen hätte man das „Mehr“ an klinischer Wirkung durch den Neprilysin-Inhibitor „sauberer“ herausarbeiten können.

Der Hintergrund der Kombination des Neprilysin-Inhibitors mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker – und nicht mit einem ACE-Inhibitor – war in erster Linie „sicherheitspolitisch“: Man wollte eine duale Hemmung des Bradykinin-Abbaus mit daraus resultierendem Risiko relevanter Nebenwirkungen wie Hypotonie und Angioödem vermeiden.

- Das Studienprotokoll sah eine Run-in-Phase vor, in der zunächst die vollständige Auftitrierung auf zweimal 10 mg Enalapril, danach auf die Zieldosis von LCZ696 geprüft wurde. Das Ziel dieses Vorgehens, eine faire Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Testsubstanzen durch Erzielung jeweils hoher Dosen sicherzustellen, ist nachvollziehbar. In dieser Run-in Phase wurden jedoch nahezu 20% der Patienten von der späteren Randomisierung ausgeschlossen, am häufigsten wegen auftretender Nebenwirkungen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und Verschlechterung der Nierenfunktion. Es ist also anzunehmen, dass im Praxisalltag der Anteil an Patienten mit diesen Nebenwirkungen deutlich höher ausfallen wird als in der Studienpopulation.

- Die PARADIGM-HF-Studie wurde wegen Erreichen des Endpunkts früher als geplant abgebrochen, womit die Anzahl der tatsächlich geprüften Patienten geringer ausfiel als statistisch geplant. Subgruppenanalysen sind mithin nur begrenzt aussagefähig. Das untersuchte Patientenkollektiv war zwar klar definiert, jedoch heterogen beispielsweise bezüglich Alter, Schweregrad der Erkrankung oder Begleittherapie; die meisten Patienten waren jünger als 65 Jahre, gering symptomatisch (NYHA II), hatten eine Ejektionsfraktion von durchschnittlich 30% sowie einen stabilen systolischen Ausgangsblutdruck (von etwa 120 mmHg). Damit muss davor gewarnt werden, die Studienergebnisse auf sehr alte Patienten, auf Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion oder auf Patienten mit akut dekompensierter, hochsymptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Grad IV) zu übertragen.

- Obwohl eine „bestmögliche“ medikamentöse Vorbehandlung Voraussetzung zur Studienaufnahme war, war die Betablocker-Dosis nicht „ausgereizt“, lediglich 56% hatten einen Aldosteronantagonisten erhalten; lediglich wenige Patienten waren mit einem automatischen Defibrillator (ICD) oder biventrikulären Schrittmachersystem versorgt (15% ICD, 7% CRT, 5% CTR-D) [1]. Es ist erwiesen, dass diese Device-Therapie die Prognose herzinsuffizienter Patienten verbessert. Unklar ist somit, ob die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie in einem Patientenkollektiv, in dem diese Therapieoptionen voll ausgeschöpft gewesen wären, ebenso eindrucksvoll gewesen wären.

Über welchen Mechanismus könnten die günstigen klinischen Wirkungen zustande kommen?

ACE-Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptorblocker senken im Vergleich zu Placebo die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei systolischer Herzinsuffizienz. Außerdem begünstigen beide den klinischen Verlauf dieses Krankheitsbildes. Diese Effekte werden nicht nur der Abmilderung der durch Aktivierung des RAAS-Systems induzierten Vasokonstriktion und Natriumretention zugeschrieben, sondern auch der Abschwächung der Angiotensin-II-vermittelten Myokardfibrose und -hypertrophie.

Zur Frage, über welche Mechanismen die Überlegenheit des LCZ696 gegenüber der konventionellen ACE-Therapie zu erklären ist, gibt die PARADIGM-HF-Studie lediglich indirekte Hinweise:

Die Analyse der Biomarker-Daten ergab erwartungsgemäß für die mit einem Neprilysin-Inhibitor behandelten Patienten höhere BNP-Spiegel sowie höhere Spiegel an c-GMP im Urin (zahlreiche Effekte der natriuretischen Peptide erfolgen cGMP-vermittelt). Andererseits fanden sich niedrigere Serumspiegel für NTproBNP und Troponin (als Hinweis für eine Reduktion von myokardialer Wandspannung und reduzierte Ischämie) – allein über eine Neprilysin-Inhibition der zirkulierenden natriuretischen Peptide wäre Letzteres nicht zu erklären. Es bleibt spekulativ, ob dies als direkter myokardialer Effekt zu interpretieren ist oder indirekt als Folge einer relaxierenden Wirkung auf die Gefäßmuskulatur (wofür die niedrigeren Blutdruckmittelwerte in der LCZ696-Gruppe sprechen) und/oder über positive renale Effekte (Verschlechterungen der Nierenfunktion traten trotz niedrigerer Blutdruckwerte seltener auf als in der ACE-Hemmer-behandelten Gruppe).

Welcher Patient kommt aus heutiger Sicht am ehesten für eine Therapie mit LCZ696 infrage?

Grundsätzlich sollten zunächst nur solche Patienten behandelt werden, die in wesentlichen Kriterien dem Studienkollektiv der PARADIGM-HF-Studie entsprechen: also stabile, gering symptomatische Patienten mit einer mittelgradig eingeschränkten Ejektionsfraktion zwischen 30 und 35% und adäquaten Ausgangs-Blutdruckwerten unter einer Therapie mit ACE-Inhibitoren und/oder Angiotensin-Rezeptorblockern.

Aufgrund der beeindruckenden Studienergebnisse bei diesen Patienten wird zu prüfen sein, ob nicht auch andere Patienten mit Herzinsuffizienz wie solche nach akuter Dekompensation, Patienten mit höhergradig eingeschränkter Pumpfunktion, aber auch Erkrankte mit erhaltener systolischer Pumpfunktion von LCZ696 profitieren. Letztlich wird die Frage zu beantworten sein, unter welchen Umständen LCZ696 anstelle eines ACE-Inhibitors oder Angiotensin-Rezeptorblockers von vornherein vorzuziehen ist.

Interessenkonflikterklärung

ACJ hat von Novartis Honorare für Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat erhalten.

TM gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Sacubitril · Valsartan – realistic or unrealistic expectations?

Sacubitril - Valsartan (LCZ696) is the first drug which combines the inhibition of the degradation of natriuretic peptides with angiotensinreceptor blockade.

In the PARADIGM-HF-study (Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine the impact of global mortality and morbidity in heart failure), the effect of LCZ696 was compared to enalapril 10 mg semi-daily. The study was terminated prematurely because LCZ696 was clearly superior to enalapril with respect to mortality and morbidity. One of the major limitations of the study is that all patients were exposed to both drugs during a run-in phase. 20% of these patients were excluded from the randomised study because of side effects (e.g. severe hypotension). These side effects may limit the use of this promising drug in clinical practice.

Key Words: Sacubitril, valsartan, LCZ696, Entresto®, chronic heart failure

Literatur

1. McMurray JJ, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
2. Packer M, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131:54–61.
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.

— Bücherforum —

Endokrinologie für die Praxis

Diagnostik und Therapie von A-Z

Von Frank Herrmann, Peter Müller, Tobias Lohmann. Thieme Verlag, Stuttgart 2014. 7., aktualisierte Auflage. 376 Seiten, 112 Abbildungen. Kartoniert 59,99 Euro. ISBN 978-3-13-131017-0.

Bei dem vorliegenden Buch handelt es sich bereits um die 7. Auflage eines ebenso umfassenden wie konzentrierten Nachschlagewerkes. Die Autoren sind im Raum Dresden-Leipzig als spezialisierte Internisten tätig, überwiegend in endokrinologischen Praxen. Die Herstellung in hochwertiger Ausstattung wurde ermöglicht durch die finanzielle Unterstützung von drei pharmazeutischen Firmen, die eingangs genannt sind. Im ersten und mit Abstand umfangreichsten Teil (298 Seiten) werden 61 endokrinologische Krankheitsbilder bzw. Problemfelder von Adipositas über Kinderwunsch, unerfüllter und Osteomalazie bis Virilisierung behandelt. Das alles wirkt aktuell und fundiert, aber in der Darstellung stets extrem knapp. Hervorzuheben ist der konsequent einheitliche Kapitelaufbau: Definition – Symptom inkl. anatomischer Lokalisation (schematische Körperskizze) – Ursache oder Auslöser (nicht in allen Kapiteln), oft graphisch differenziert in häufig/selten oder primär/sekundär, nicht immer wird die Pathophysiologie beschrieben –

Diagnostik, beginnend jeweils mit der Anamnese. Den Abschluss bildet jeweils die Therapie, wobei hier der Schwerpunkt in erdrückender Weise auf technischen, operativen und medikamentösen Verfahren liegt. Nicht-medikamentöse Verfahren werden nur stichwortartig erwähnt; so wird beim Diabetes Ernährungsberatung benannt, aber ohne einen einzigen Hinweis zu den Grundzügen der diätetischen Behandlung.

Teil II Diagnostische Methoden (40 Seiten) besteht aus neun Kapiteln, überwiegend nach endokrinologischen Funktionssystemen gegliedert (Diabetes, Hypophyse, Nebennierenrinde, Knochenstoffwechsel usw.). Hier finden sich auch eigene Kapitel über molekulargenetische Diagnostik, gastroenteropankreatische Tumordiagnostik sowie endokrinologische Tumormarker.

Es folgt ein zehnteiliger Abschnitt mit ausgewählten Medikamenten, darunter gängige wie Furosemid, spezielle nicht-endokrinologische wie Lithium sowie hochspezialisierte endokrinologische Präparate. Es sind nur die generischen Bezeichnungen, (exemplarische) Handelsnamen und Handelsformen aufgeführt, es gibt hingegen keinerlei Erläuterungen, ja noch nicht einmal die Indikationen werden benannt. Das Sachregister enthält keine Medikamentennamen, sodass man nicht „rückwärts“ von einem Arznei-



mittel ausgehend das Einsatzgebiet suchen kann.

Zum Schluss, vor dem gut achtseitigen Register, findet sich das Abkürzungsverzeichnis von fast 3½ Seiten Länge, womit ein weiteres Element zum wesentlichen Charakteristikum des Buches hinzu tritt: auf Effizienz getrimmt, mit vielen Abkürzungen, Symbolen und telegrammstilartigem Text passt es zu einer Medizin, die mehr und mehr durch kalte, nüchterne, fabrikartige Abläufe und eine zunehmende Fragmentarisierung gekennzeichnet ist. Und in der zum Hinterfragen oder Vertiefen keine Zeit mehr bleibt, beides vielleicht auch nicht mehr erwünscht ist: das Buch enthält keinerlei Literaturreferenzen, weder als Beleg, noch als Wegweiser zu einer Vertiefung.

Dr. Dirk K. Wolter,
Haderslev, Dänemark

Klinische Studie

Multiples Myelom

Pan-HDAC-Inhibitor Panobinostat als neue Therapieoption

Das multiple Myelom ist eine nicht heilbare maligne Erkrankung. Trotz gewisser Fortschritte kommt es unter der bisherigen Therapie bei einem Teil der Patienten zu einem rezidierten beziehungsweise therapierefraktären Verlauf. Mit dem Pan-HDAC-Inhibitor Panobinostat steht jetzt eine neue Therapieoption mit einem innovativen Wirkungsmechanismus als Kombinationspartner zur Verfügung. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie PANORAMA-1 wurden im Rahmen einer von Novartis Oncology veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt.

Das multiple Myelom gehört sicherlich zu den seltenen Erkrankungen, es stellt aber die dritthäufigste Form einer hämatologischen Neoplasie dar. In Deutschland werden jährlich etwa 6140 Neuerkrankungen diagnostiziert, wobei das mittlere Alter bei Diagnosestellung 71 Jahre für Männer und 74 Jahre für Frauen beträgt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 45%. Eine kurative Therapie gibt es nicht. Die meisten Patienten erleiden ein Rezidiv, und einige werden therapieresistent. Zwar wurden in den letzten Jahren bei der Therapie gewisse Fortschritte erzielt, aber es besteht die Notwendigkeit für neue Therapiestrategien. Zu den bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen gehören die Chemotherapie mit Melphalan oder Bendamustin in Kombination mit Dexamethason, Immunmodulatoren wie Thalidomid (Thalidomid

Celgene™), Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®), Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib (Velcade®) oder Carfilzomib (Kyprolis®, bisher in Deutschland nicht zugelassen) und die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer, seltener auch allogener Stammzelltransplantation.

Pan-HDAC-Inhibitor Panobinostat: Wirkungsmechanismus

Panobinostat (Farydak®) ist der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse, der Pan-Histon-Deacetylase(HDAC)-Inhibitoren. Histon-Deacetylasen sind Enzyme, welche die Deacetylierung von Histonen katalysieren. Sie spielen bei der Entstehung bestimmter maligner Erkrankungen wie dem multiplen Myelom eine wichtige Rolle. Histone sind Multiproteinkomplexe, um die sich die DNA wickelt. Die Übertragung von Acetyl-Gruppen auf Histone führt

dazu, dass sich die Bindung zwischen Histon und DNA abschwächt, also die DNA entpackt wird, sodass eine Genexpression möglich wird. Die Entfernung von Acetyl-Gruppen – die Deacetylierung – führt umgekehrt zur Kondensierung der DNA und unterbindet so die Transkription. Dieser epigenetische Mechanismus hat einen erheblichen Einfluss auf die Regulation der Genexpression.

Panobinostat hemmt verschiedene Histon-Deacetylasen. Dies führt zu einem vermehrten Zellarrest und einer Steigerung der Apoptose. Darüber hinaus blockiert die Substanz den Aggresom-vermittelten Proteinabbau, was zu einer intrazellulären Akkumulation funktionsuntüchtiger Proteine, zu einem erhöhten zellulären Stress und daraus resultierender Apoptose führt. Hierbei wirkt Panobinostat synergistisch mit Bortezomib, das den Abbauweg über die proteasomale Protein-Degradierung blockiert.

PANORAMA-1-Studie

Zugelassen wurde Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Patienten mit einem multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben. Die Zulassung basiert auf den Daten der PANORAMA-1-Studie (Tab. 1). In dieser Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz bei der Therapie des rezidierten oder rezidierten und refraktären Myeloms bei insgesamt 768 Patienten, davon 147 Patienten mit zwei oder mehr Vorbehandlungen mit Bortezomib und einer immunmodulatorischen Substanz, untersucht. Dabei erhielten die Patienten entweder die Dreier-Kombination aus Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason oder die Zweier-Kombination aus Bortezomib und Dexamethason plus Placebo. Im Gesamt-Studienkollektiv konnte mit Panobinostat im Vergleich zu Placebo das mediane progressionsfreie Überleben von 8,1 auf 12,0 Monate verlängert und die Rate tiefer Remissionen

Tab. 1. Studiendesign von PANORAMA-1 (Panobinostat oral in multiple myeloma) [nach 1]

Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Panobinostat mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten mit wiederkehrendem Multiplen Myelom
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	768, davon 147 Patienten mit zwei oder mehr Vorbehandlungen
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason (n=387) • Placebo + Bortezomib + Dexamethason (n=381)
Primäre Endpunkte	Progressionsfreies Überleben
Sekundäre Endpunkte	Gesamtüberleben, Ansprechrate und -dauer, Sicherheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptome
Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT01 023 308 (ClinicalTrials.gov)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. PANORAMA-1-Studie: Wirksamkeit von Panobinostat bei rezidiertem oder rezidiertem und refraktärem Myelom bei insgesamt 768 Patienten; in einer Subgruppenanalyse wurden 147 Patienten mit zwei oder mehr Vorbehandlungen mit Bortezomib und einer immunmodulatorischen Substanz betrachtet [nach 1, 2]; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard-Ratio

Gesamtanalyse (n = 768)	Dreier-Kombination: Panobinostat, Bortezomib, Dexamethason (n = 387)	Zweier-Kombination: Bortezomib, Dexamethason, Placebo (n = 381)
Medianes progressionsfreies Überleben [Monate (95%-KI)]	12,0 (10,3-12,9)	8,1 (7,6-9,2)
HR; 95%-KI; p-Wert	HR: 0,63; 95%-KI: 0,52-0,76; p < 0,0001	
Rate tiefer Remissionen [n (%; 95%-KI)]	107 (27,6%; 23,2- 32,4)	60 (15,7%; 12,2-19,8)
p-Wert	p = 0,00006	
Gesamtansprechrage [n (%; 95%-KI)]	235 (60,7%; 55,7-65,6)	208 (54,6%; 49,4-59,7)
p-Wert	p = 0,09	
Subgruppenanalyse mit vorbehandelten Patienten (n = 147)	Dreier-Kombination: Panobinostat, Bortezomib, Dexamethason (n = 73)	Zweier-Kombination: Bortezomib, Dexamethason, Placebo (n = 74)
Medianes progressionsfreies Überleben [Monate (95%-KI)]	12,5 (7,26-14,03)	4,7 (3,7- 6,0)
HR; 95%-KI	HR: 0,47; 95%-KI: 0,31 -0,72	
Rate tiefer Remissionen [n (%; 95%-KI)]	16 (21,9%; 13,1-33,1)	6 (8,1%; 3,0-16,8)
Gesamtansprechrage [n (%; 95%-KI)]	43 (58,9%; 46,8-70,3)	29 (39,2%; 28,0-51,2)

von 15,7 auf 27,6% gesteigert werden (Tab. 2). Die Steigerung der Gesamtansprechrage von 54,6 auf 60,7% war nicht signifikant. Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde nicht signifikant von 30,39 auf 33,64 Monate (HR 0,87) verlängert, die finale Anzahl an Ereignissen wurde jedoch bisher noch nicht erreicht.

Die Subgruppenanalyse der 147 Patienten mit zwei oder mehr Vorbehandlungen zeigte unter Panobinostat eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 7,8 Monate, nämlich von 4,7 auf 12,5 Monate (Tab. 2). Die Gesamtansprechrage betrug in der Panobinostat-Gruppe 58,9%, in der Placebo-Gruppe 39,2%. Bei der Rate tiefer Remissionen standen 21,9% in der Panobinostat-Gruppe 8,1% in der Placebo-Gruppe gegenüber.

Die häufigsten nichthämatologischen Nebenwirkungen waren Diarrhöen (Grad 3/4: unter Panobinostat 25,5% vs. 8,0% unter Placebo) und

Asthenie beziehungsweise Fatigue (Grad 3/4: 23,9% vs. 11,9%). Bei der peripheren Neuropathie standen 18% unter Panobinostat 15% unter Placebo gegenüber. Eine Thrombopenie Grad 3/4 trat unter Panobinostat bei 67,4%, unter Placebo bei 31,4% der Patienten und eine Neutropenie Grad 3/4 bei 34,5% unter Panobinostat und bei 11,4% unter Placebo auf [1, 2].

Fazit

Mit dem Pan-HDCA-Inhibitor Panobinostat steht jetzt eine neue Option mit einem innovativen Wirkungsmechanismus für die Behandlung des multiplen Myeloms zur Verfügung. Zugelassen ist die Substanz als Kombinationspartner für Patienten mit mindestens zwei Vorbehandlungen. Für dieses Kollektiv konnte in der Zulassungsstudie PANORAMA-1 das progressionsfreie Überleben um 7,8 Monate verlängert werden.

Quelle

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg, Prof. Dr. Hermann Einsele, Würzburg, Dr. Andreas Günther, Kiel; Zulassungs-Pressekonferenz „Farydak® (Panobinostat) – die neue Therapieoption beim Multiplen Myelom“, Frankfurt am Main, 15. September 2015, veranstaltet von Novartis Oncology.

Literatur

- San Miguel JF, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195-206.
- Einsele H, et al. Subgroup analysis by prior treatment among patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma in the PANORAMA 1 study of panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone. Abstract # S102. 20th Congress of the European Hematology Association (EHA), Vienna, Austria, 2015.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung und Entwicklung

Checkpoint-Inhibitoren

Pembrolizumab beim Merkelzell-Karzinom

Erste vorläufige Daten einer multizentrischen einarmigen Studie deuten darauf hin, dass eine Behandlung mit dem PD1-Inhibitor Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Merkelzell-Karzinom sinnvoll sein könnte.

Das Merkelzell-Karzinom ist eine seltene, aber häufig aggressive Krebserkrankung der Haut. Die Entstehung wird durch UV-Licht-Exposition, Immunsuppression und höheres Lebensalter begünstigt. In 80% der Fälle kann das *Merkelzell-Polyoma-Virus* nachgewiesen werden. Bei mehr als 40% der Patienten bilden sich distante Metastasen. Dann liegt die Überlebenszeit im Median bei 9,6 Monaten.

Bislang gibt es keine speziell zugelassene Therapie. Meist werden initial *Platin* plus *Etoposid* eingesetzt, auf die mehr als die Hälfte der Patienten ansprechen. Das Ansprechen hält aber in der Regel nicht lange an. Bei mehr als 50% der Patienten kommt es inner-

halb von drei Monaten und bei mehr als 90% nach zehn Monaten zur Progression.

Hohe Expression von PD-L1

PD-L1 wird von etwa 55% der Merkelzell-Tumoren exprimiert. Deshalb wurden in einer multizentrischen einarmigen, offenen Phase-II-Studie Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Merkelzell-Karzinom untersucht. Beim Europäischen Krebskongress wurden die Zwischenergebnisse von 24 der geplanten 26 in die Studie aufgenommenen Patienten präsentiert. Sie hatten mindestens eine Dosis Pembrolizumab

erhalten, bei 14 Patienten war mindestens ein Scan nach Therapiebeginn durchgeführt worden.

Das Nebenwirkungsprofil entsprach dem, was in anderen Studien mit Pembrolizumab beobachtet worden war. Bei je einem Patienten kam es zu einer Grad-4-Myokarditis nach der ersten Dosis bzw. einer Transaminasenerhöhung vom Grad 4 nach zwei Gaben, die sich nach Absetzen der Behandlung unter Glucocorticoidgabe besserten.

Zehn von 14 Patienten (71%) sprachen auf die Therapie an, wobei drei Ansprecher zum Berichtszeitpunkt noch nicht durch einen weiteren Scan bestätigt waren. Das Ansprechen erfolgte rasch und scheint anhaltender als bei Chemotherapie zu sein.

Quelle

Nghiem P, et al. Activity of PD-1 blockade with pembrolizumab as first systemic therapy in patients with advanced Merkel cell carcinoma. Europäischer Krebskongress, Wien, 25. bis 29. September 2015, Abstract LBA 22.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas

Erythropoetin nicht wirksam

Erythropoetin bessert die Schwere der neurologischen Ausfälle nach Schädel-Hirn-Traumen nicht. Das zeigt eine große randomisierte Placebo-kontrollierte Studie.

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

Bisher gibt es keine Evidenz-basierte medikamentöse Therapie des schweren Schädel-Hirn-Traumas. Alle prospektiven randomisierten Studien der letzten Jahre verliefen negativ. Erythropoetin ist in Tiermodellen des Schädel-Hirn-Traumas neuroprotektiv wirksam und hat auch pleiotrope Effekte. Es schien daher gerechtfertigt, eine Therapie-Studie bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma durchzuführen.

Studiendesign

Es handelt sich um eine doppelblinde Placebo-kontrollierte prospektive

randomisierte Studie in Australien, Neuseeland und einigen europäischen Ländern. Die Studie nahm 606 Patienten auf, die innerhalb von 24 Stunden randomisiert wurden und entweder einmal wöchentlich 40 000 Einheiten Erythropoetin subkutan über drei Wochen erhielten oder Placebo. Der primäre Endpunkt war der neurologische Befund gemessen mit der Extended Glasgow Outcome Scale nach sechs Monaten (Tab. 1).

Die Studie schloss zwischen Mai 2010 und November 2014 606 Patienten ein. Die Patienten waren im Mittel 30 Jahre

Tab. 1. Erythropoetin in Traumatic Brain Injury (EPO-TBI) [Nichol A et al]

Erkrankung	Moderate bis schweren traumatische Gehirnverletzungen
Studienziel	Wirksamkeit von Erythropoetin alpha auf die neurologische Funktion sechs Monate nach der Verletzung
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, doppelblind
Eingeschlossene Patienten	606
Intervention (Patienten in Auswertung)	<ul style="list-style-type: none"> • s. c. Erythropoetin 40 000 I. E. an Tag 1, 8, 15 auf Intensivstation (n = 302) • Placebo (n = 294)
Primäre Endpunkte	Schwere Behinderung (GOSE 2-4) oder Tod (GOSE 1)
Sponsor	Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre
Studienregisternummer	NCT00987454 (ClinicalTrials.gov)

GOSE: Glasgow outcome scale extended

alt und 16% waren Frauen. Beim Großteil der Patienten lagen Verkehrsunfälle oder Stürze vor. Ein schweres Schädel-Hirn-Trauma bestand bei 75% der Patienten.

Studienergebnisse

Für die Endauswertung standen die Daten von 302 Patienten in der Erythropoetin-Gruppe und 294 in der Placebo-Gruppe zur Verfügung. Verglichen mit Placebo hatte Erythropoetin keinen Einfluss auf die Patienten mit schwerwiegenden Restschäden, wobei dies jeweils 44% der Patienten betraf.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Sterblichkeit. Tiefe Beinvenenthrombosen waren ebenfalls nicht unterschiedlich häufig.

Kommentar

Diese randomisierte Studie reiht sich in eine Reihe anderer Studien mit neuroprotektivem Ansatz beim schweren Schädel-Hirn-Trauma ein, die alle negativ waren. In letzter Zeit betraf dies den Einsatz von Glucocorticoiden und Progesteron. Bezüglich Erythropoetin hatte es bereits parallel zu der jetzigen Studie eine kleinere Studie mit 200 Pa-

tienten gegeben, die ebenfalls negativ verlief. Daher bleibt die medikamentöse Therapie des schweren Schädel-Hirn-Traumas weiterhin unbefriedigend.

Quelle

Nichol A, et al; EPO-TBI Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2015 Oct 6. pii: doi: 10.1016/S0140.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Prävention der chronischen Migräne

Monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper TEV-48125

Die subkutane Gabe von TEV-48125 alle 28 Tage ist in der Prophylaxe der chronischen Migräne wirksam. Die Substanz ist gut verträglich.

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

CGRP (Calcitonin-gene related peptide) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. TEV-48125 ist ein humanisierter monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper, der subkutan injiziert werden muss. In der vorliegenden Studie sollte er zur Prävention der chronischen Migräne (> 15 Kopfschmerztag/Monat) untersucht werden.

Studiendesign

In die multizentrische randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer Migräne eingeschlossen. Die Patienten erhielten im Abstand von 28 Tagen drei subkutane Injektionen:

- initial 675 mg TEV-48125, gefolgt von 2-mal 225 mg oder
- 900 mg TEV-48125 oder
- Placebo.

Die Kopfschmerzinformation wird über elektronische Tagebücher erfasst. Der primäre Endpunkt war die Reduktion von Kopfschmerzstunden zwischen Baseline und den Wochen 9 bis 12 sowie die Verträglichkeit der Substanz. Sekundäre Endpunkte waren die

Veränderung in der Zahl der Tage mit mittelschweren und schweren Kopfschmerzen.

In die Studie wurden 264 Teilnehmer eingeschlossen. 89 erhielten Placebo, 88 die niedrige Dosis und 86 die hohe Dosis von TEV-48125 (Tab. 1). Die Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt. 85% waren Frauen. Die mittlere Zahl der Kopfschmerzstunden pro Monat betrug zwischen 160 und 170 Stunden. Mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen traten im Mittel an 14 Tagen auf; Migräne an 17 Tagen. An zehn Tagen im Monat wurden Triptane eingenommen. Etwa die Hälfte aller Patienten hatte zuvor bereits eine prophylaktische Migräne-Therapie erhalten.

Studienergebnisse

Die mittlere Reduktion der Kopfschmerzstunden in den Wochen 9 bis 12 verglichen mit der Baseline waren 59,8 Stunden in der niedrigen Dosisgruppe, 67,5 Stunden in der Hochdosis-Gruppe und 37,1 Stunden in der Placebo-Gruppe. Die Differenz betrug 22,7 Stunden für die niedrige Dosis und 30,4 Stunden für die hohe Dosis. Alle Unterschiede waren statistisch

signifikant. Die Zahl der berichteten Nebenwirkungen insgesamt war zwischen den einzelnen Therapiearmen nicht unterschiedlich, am häufigsten wurde über Schmerzen an der Injektionsstelle und Juckreiz geklagt. Infektionen waren etwas häufiger in den beiden Verum-Gruppen.

Kommentar

Diese große Phase-IIb-Studie gibt einen deutlichen Hinweis, dass TEV-48125

Tab. 1. Assessment of LBR-101 (TEV-48 125) In Chronic Migraine [Bigal ME et al.]

Erkrankung	Chronische Migräne
Studienziel	Prävention mit TEV-48125
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase IIb
Studiendesign	Randomisiert, parallel, doppelblind
Eingeschlossene Patienten	264
Intervention (Patienten mit Studienmedikation)	<ul style="list-style-type: none"> • 675/225 mg TEV-48125 (n=88) • 900 mg TEV-48125 (n=86) • Placebo (n=89) Jeweils alle 28 Tage
Primäre Endpunkte	Reduktion von Kopfschmerzstunden sowie Verträglichkeit
Sekundärer Endpunkt	Änderung der moderaten bis schweren Kopfschmerztag
Sponsor	Teva Pharmaceutical Industries
Studienregisternummer	NCT02021773 (ClinicalTrials.gov)

in der Prävention der chronischen Migräne wirksam ist. Zwischen den beiden Dosierungen besteht aber kein Unterschied in der Wirksamkeit. Bemerkenswert ist, dass auch fast alle sekundären Endpunkte der Studie positiv waren. Im Gegensatz zu vielen bisher verwendeten Migräne-Prophylaktika (z.B. Topiramate) scheinen unerwünschte Wirkungen keine größere Rolle zu spielen. Allerdings kam es in der Hochdosis-Gruppe bei zwei Patienten zur Entwicklung einer Depression mit einem Suizidversuch. Ein kausaler Zusammenhang ist allerdings unwahrscheinlich. Durch die Injektion des Arzneimittels ist gewährleistet, dass die Therapie auch tatsächlich erfolgt.

Bei oraler Migräne-Prophylaxe besteht häufig eine schlechte Compliance und Adhärenz. Die Ergebnisse dieser Studie müssen jetzt noch in einer großen Phase-III-Studie repliziert werden, wobei diese mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der niedrigen Dosis von TEV-48125 durchgeführt werden wird.

Quelle

Bigal ME, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015;14:1091–100.

Hans-Christoph Diener war beteiligt an der Durchführung der hier vorgestellten Studie.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

**Prophylaxe der hochfrequenten episodischen Migräne
Monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper TEV-48125**

Die Gabe von 225 oder 675 mg TEV-48125 alle 28 Tage als subkutane Injektion ist in der Migräne-Prophylaxe sicher und wird gut toleriert. Die Substanz ist wirksam in der Migräne-Prophylaxe bei häufiger episodischer Migräne.

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

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) wird während Migräne-Attacken ausgeschüttet. CGRP ist ein potenter Vasodilatator und hat offenbar eine Vielzahl von biologischen Wirkungen im ZNS, die bisher nicht ausreichend aufgeklärt sind. CGRP-Antagonisten wurden zur Behandlung von Migräne-Attacken entwickelt. Erste Substanzen waren wirksam. Die weitere Entwicklung dieser Substanzen musste allerdings wegen hepatotoxischer Nebenwirkungen eingestellt werden. Der nächste Therapie-Ansatz zur Migräne-Prophylaxe war die Entwicklung von monoklonalen humanisierten Antikörpern gegen CGRP. Ein solcher Antikörper ist TEV-48125.

Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie, in die Patienten mit 8 bis 14 Migräne-Tagen pro Monat rekrutiert wurden. Nach einer 28-tägigen Run-in-Phase erhielten die Patienten alle vier Wochen eine subkutane Gabe von 225 mg oder 675 mg TEV-48125 oder Placebo. Die Kopfschmerzhäufigkeit wurde

in einem elektronischen Tagebuch erfasst. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Migräne-Tage zwischen Baseline und den Wochen 9 bis 12. Der sekundäre Endpunkt war die Reduktion der Kopfschmerz-tage (Tab. 1). In die Studie wurden 297 Teilnehmer eingeschlossen. 104 erhielten Placebo, 96 die niedrige und 96 die hohe Dosis von TEV-48125. Die Patienten waren im Mittel 41 Jahre alt und etwa 90% waren Frauen. Die mittlere Zahl der Migräne-Tage pro Monat betrug 11, die mittlere Zahl der Kopfschmerz-tage pro Monat betrug 12,5. An zehn Tagen pro Monat wurden Arzneimittel eingenommen, an acht Tagen Triptane.

Studienergebnisse

Die Abnahme der Migräne-Tage zwischen Baseline und Woche 9 bis 12 betrug 3,46 Tage für Placebo, 6,27 Tage für die niedrige Dosis und 6,09 Tage für die hohe Dosis von TEV-48125. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Die Differenz der Kopfschmerz-tage betrug 2,63 Tage zwischen Placebo und der niedrigen Dosis und 2,58 Tage zwischen Placebo und der hohen Dosis

von TEV-48125 ($p < 0,0001$). Die Zahl der berichteten Nebenwirkungen war zwischen den drei Therapiegruppen nicht unterschiedlich.

Kommentar

Es gibt jetzt vier neue Antikörper gegen CGRP oder dessen Rezeptor, die alle in Phase-II-Studien besser wirksam sind als Placebo. Besonders hervorzuheben ist das gute Nebenwirkungsprofil, das sich nicht von Placebo unterscheidet. Soweit bisher zu beurteilen, stellt die Entwicklung von Antikörpern gegen den therapeutischen Antikörper kein größeres Problem dar. Allerdings liegen für alle Substanzen bisher keine Langzeitbehandlungsraten vor. Der nächste Schritt in der Entwicklung von TEV-48125 wird sein, die Ergebnisse dieser Studie durch eine große Phase-III-Studie zu bestätigen.

Quelle

Bigal ME, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015;14:1081–90.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Tab. 1. A Multicenter Assessment of LBR-101 in High Frequency Episodic Migraine [Bigal ME et al.]

Erkrankung	Hochfrequente episodische Migräne
Studienziel	Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von TEV-48125 in der Prophylaxe
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase IIb
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	297
Intervention (Patienten mit erhaltener Dosis)	<ul style="list-style-type: none"> • TEV-48125: 225 mg alle 4 Wochen (n=96) • TEV-48125: 675 mg alle 4 Wochen (n=96) • Placebo (n=104)
Primärer Endpunkt	Reduktion der Migräne-Tage
Sekundäre Endpunkte	Reduktion der Kopfschmerz-tage
Sponsor	Teva Pharmaceutical Industries
Studienregister-nummer	NCT02025556 (ClinicalTrials.gov)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Menstruelle Migräne

Triptane zur Prophylaxe und Therapie

Serotonin(5-Hydroxytryptamin, 5-HT)-1B/1D-Agonisten („Triptane“) wirken bei menstruellen Migräneattacken signifikant besser als Placebo. Zur Kopfschmerzprophylaxe können sie niedrig dosiert über einen Zeitraum von vier bis sechs Tagen eingesetzt werden. Andere Methoden zur Kopfschmerzprophylaxe von menstruellen Migräneattacken sind nur marginal oder nicht wirksam. Dies ist das Ergebnis einer systematischen Literaturliteraturarbeit aus den USA.



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

Migräneattacken, die vor, während und nach der weiblichen Periode auftreten, gelten als besonders intensiv, langdauernd und schwer zu behandeln. Dieser Behauptung liegt allerdings ein Selektionsbias zugrunde: Üblicherweise suchen nur Frauen mit sehr langen und schweren Migräneattacken während der Menstruation einen Arzt auf.

Die Autoren von der Georgetown University in Washington führten eine systematische Literaturrecherche durch. Sie identifizierten elf prospektive Studien zur Akuttherapie und 25 zur präventiven Therapie der menstruellen Migräne.

Bezüglich der Akuttherapie wurden sieben randomisierte Studien mit Triptanen durchgeführt, wobei diese Almotriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan umfassten. Bei den meisten Studien handelte es sich um Zulassungsstudien für diese Substanzen. Im Rahmen dieser Studien wurden Migräneattacken, die während der Menstruation auftraten, getrennt ausgewertet. Als Vergleich diente eine Behandlung mit Placebo. In all diesen Studien waren die Triptane besser wirksam als Placebo. In den

meisten Studien wurde als Endpunkt eine Besserung der Kopfschmerzen von „schwer“ und „mittelschwer“ auf „leicht“ oder „kein Kopfschmerz“ nach zwei Stunden verwendet. In einem direkten Vergleich war Frovatriptan 2,5 mg genauso wirksam wie Almotriptan 2,5 mg. Zwischen Sumatriptan 50 und 100 mg bestand kein Unterschied. In einer Studie wurden Rizatriptan 10 mg als Monotherapie, Dexamethason 4 mg als Monotherapie und die Kombination der beiden Substanzen verglichen. Hier war Rizatriptan wirksamer als Dexamethason und die Kombinationstherapie wirksamer als die Monotherapie mit Rizatriptan.

In acht Studien wurde die Kopfschmerzprophylaxe mit Triptanen untersucht, wobei in den meisten Studien die Prophylaxe ein bis zwei Tage vor dem zu erwartenden Beginn der Periode einsetzte und über einen Zeitraum von vier bis sechs Tagen durchgeführt wurde. Dabei war eine Kopfschmerzprophylaxe mit Frovatriptan 2,5 mg ein- oder zweimal täglich besser wirksam als Placebo. Dies galt auch für Zolmitriptan 2,5 mg zwei- oder dreimal täglich sowie für Naratriptan

1 mg zweimal täglich. Die Studien zur Estrogen-Substitution waren fast alle unbrauchbar, da sie methodisch schlecht waren oder nur sehr geringe Patientenzahlen umfassten. In der einzig verwertbaren Studie aus England konnte gezeigt werden, dass ein Estradiol-Gel verglichen mit Placebo zwar die Häufigkeit von Migräneattacken während der Periode verringerte, aber anschließend zu einem Rebound-Phänomen führte. Die Datenlage zum Einsatz nichtsteroidaler Antirheumatika ist ebenfalls sehr schlecht, da die Studien eine insuffiziente Methodik und geringe Patientenzahlen aufwiesen. Eine Studie zur Verum-Akupunktur versus Placebo-Akupunktur war negativ.



Kommentar

Diese Literaturübersicht zeigt, dass eigentlich nur die Wirksamkeit von Triptanen in der Behandlung der akuten Migräneattacke und die Kopfschmerzprophylaxe mit der Gabe von Triptanen über vier bis sechs Tage belegt sind. Triptane sind allerdings zur Kurzzeitprophylaxe nicht zugelassen. Zweifelsfrei besteht ein erheblicher Forschungsbedarf zum Einsatz der in den Leitlinien empfohlenen nichtsteroidalen Antirheumatika sowie zum Kurz- oder Langzeiteinsatz einer Hormonsubstitutionstherapie. Hier sollten in Zukunft noch größere randomisierte Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt werden.

Quelle

Nierenburg Hdel C, et al. Systematic review of preventive and acute treatment of menstrual migraine. *Headache* 2015;55:1052–71.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Migräne-Prophylaxe**Simvastatin und Vitamin D₃ zur Migräne-Prophylaxe**

Möglicherweise führt die prophylaktische Gabe der Kombination von Simvastatin und Vitamin D₃ zu einer Reduktion von Migränetagen. Dies ist das Ergebnis einer kleinen Phase-II-Studie.

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

Die derzeitige medikamentöse Prophylaxe der Migräne ist dadurch gekennzeichnet, dass viele der Substanzen unerwünschte Nebenwirkungen haben und deshalb die Compliance nicht besonders hoch ist. Die Arbeitsgruppe um Burstein in Boston hatte tierexperimentell belegt, dass HMG-CoA-Reductasehemmer („Statine“) pleiotrope Effekte haben und die endotheliale Funktion von Hirngefäßen verbessern. In einer populationsbezogenen Beobachtungsstudie hatten sie herausgefunden, dass möglicherweise die Kombination von Statinen und Vitamin D die Migräne-Frequenz reduzieren kann. Deshalb führten sie eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie durch.

Die Studie hatte eine 12-wöchige Baseline-Periode und eine Behandlungsperiode von 24 Wochen. Es wurden 57 Erwachsene mit episodischer Migräne eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten zweimal täglich 20 mg Simvastatin plus 1000 I.E. Vitamin D₃ oder Placebo. Einschlusskriterium war eine Migränehäufigkeit von mehr als vier Tagen pro Monat. Der primäre Endpunkt war die Änderung der Migräne-Tage zwischen der Baseline-Periode und den Wochen 1 bis 12 und 13 bis 24. Außerdem wurde die Responderrate berechnet, das heißt der Prozentsatz der Patienten mit einer über 50%igen Reduktion der Migräne-Tage.

28 Teilnehmer erhielten die aktive Behandlung und 29 Placebo. Das mittlere Alter betrug 40 Jahre in der aktiven Behandlungsgruppe und 28 Jahre in der Placebo-Gruppe. Über 90% der Teilnehmer waren Frauen. In der 12-wöchigen Baseline-Phase hatten die Patienten in der aktiven Behandlungsgruppe im Schnitt 25 Kopfschmerztag und in der Placebo-Gruppe 18. In den ersten 12 Wochen kam es in der aktiven Be-

handlungsgruppe zu einer Reduktion von durchschnittlich acht Migräne-Tagen und in der zweiten 12-wöchigen Behandlungsphase von neun Tagen. In der Placebo-Gruppe kam es im ersten Abschnitt zu einer durchschnittlichen Zunahme von einem Migräne-Tag und in der zweiten Behandlungsphase von drei Migräne-Tagen. Diese Unterschiede waren mit p-Werten von <0,001 signifikant. Die Responderrate betrug 25% und 29% in der ersten und zweiten Behandlungsphase mit Verum und 3% in der Placebo-Gruppe. Bei den Nebenwirkungen ergaben sich keine Unterschiede.

 **Kommentar**

Diese prospektive randomisierte Studie scheint zu belegen, dass die Kombination von Simvastatin und Vitamin D

Akuter Schlaganfall**Prophylaktische Gabe von Antibiotika zur Reduktion von Pneumonien bei Patienten mit Schluckstörungen?**

Bei Schlaganfall-Patienten mit Schluckstörungen kann eine prophylaktische antibiotische Behandlung die Entwicklung einer Pneumonie nicht verhindern, so das Ergebnis einer vor Kurzem veröffentlichten Studie.

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

Etwa 10% aller Patienten mit einem akuten Schlaganfall entwickeln auf der Stroke-Unit eine Pneumonie. Infektionen wie eine Pneumonie verschlechtern die Prognose des Schlaganfalls. Bei bis zu 50% der Patienten mit Schlaganfall besteht in der Akutphase eine Schluckstörung. Diese Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, zu aspirieren und eine Pneumonie zu ent-

wickeln. Bei Patienten mit Schlaganfall und Schluckstörungen (Dysphagie) ist das Pneumonierisiko um den Faktor 2 bis 3 erhöht. Im Moment werden Patienten, die eine Pneumonie entwickeln, antibiotisch behandelt. Bisher wurde nicht untersucht, ob bei dieser Patientenpopulation eine *prophylaktische* antibiotische Behandlung die Entwicklung von

Quelle

Buettner C, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized controlled trial. *Ann Neurol* 2015 Sep 29; doi: 10.1002/ana.24534. [Epub ahead of print].

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Pneumonien verhindert und die Prognose verbessert.

Es handelt sich um eine prospektive multizentrische Cluster-randomisierte offene Studie mit einer verblindeten Beurteilung der Endpunkte, die in 48 Stroke-Units in England durchgeführt wurde. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen Kontraindikationen für eine Gabe von Antibiotika bestanden, Patienten mit vorbestehender Schluckstörung oder bekannten Infektionen, Patienten mit Antibiotikagabe in den vorangegangenen sieben Tagen sowie Patienten mit schlechter Prognose. Die Schlaganfall-Zentren wurden 1:1 randomisiert: Man behandelte die Patienten entweder über sieben Tage mit Antibiotika (Amoxicillin in Kombination mit Clarithromycin) oder nur mit der in der Stroke-Unit üblichen Standardtherapie. Die antibiotische Behandlung sollte innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik eingesetzt werden. Alle Patienten mussten in der Schluckdiagnostik eine Dysphagie haben. Der primäre Outcome war die Entwicklung einer Pneumonie in den ersten 14 Tagen.

Zwischen April 2008 und Mai 2014 wurden 24 Stroke-Units in die Antibiotika-Gruppe und 24 Stroke-Units in die Standardtherapie-Gruppe randomisiert. In der Studie befanden sich insgesamt 1224 Patienten. Für die Endauswertung standen 615 Patienten in der Antibiotika-Gruppe und 602 in der Kontrollgruppe zur Verfügung. Die Patienten waren im Mittel 78 Jahre alt und 55% waren weiblich, 90% hatten eine Ischämie und 10% eine Blutung als Schlaganfallursache. Bei 30% der Patienten wurde eine systemische Thrombolyse durchgeführt. Bei 25% musste das Antibiotikum über eine Nasensonde appliziert werden. Der mittlere Wert auf der NIHSS-Skala, welche die Schwere des Schlaganfalls misst, betrug 14.

Die Inzidenz einer Pneumonie betrug 71 von 564 Patienten in der Antibiotika-Gruppe (13%) versus 52 von 524 Patienten in der Kontrollgruppe (10%). Das Odds-Ratio betrug 1,12 und war statistisch nicht signifikant. In der Studie fiel auf, dass in der Antibiotika-Gruppe weniger Atemwegsinfektionen auftraten. Bei den klinischen Parametern ergab sich kein Unterschied in der

Schwere des Schlaganfalls gemessen mit dem NIHSS-Score nach 14 Tagen, in der Sterblichkeit nach 14 und 90 Tagen sowie im funktionellen Outcome gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala. Dasselbe galt für die Lebensqualität.

Kommentar

Es gab in letzter Zeit zwei große und gut durchgeführte Studien zum präventiven Einsatz von Antibiotika bei Patienten mit Schlaganfall. Die Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS), die in Holland durchgeführt wurde, zeigte bei einer prophylaktischen Antibiotika-Behandlung bei allen Schlaganfall-Patienten zwar eine reduzierte Rate an Atemwegsinfektionen, aber keine Konsequenz für den funktionellen Outcome [1]. Die vorliegende englische Studie ist sehr viel praxisrelevanter, da sie untersucht, ob bei Patienten mit Schluckstörungen, bei denen per se das Pneumonie-Risiko deutlich erhöht ist, eine prophylaktische antibiotische Behandlung die Entwicklung

von Pneumonien verhindert und die Prognose verbessert. Beides war nicht der Fall. Auf Stroke-Units kann daher abgewartet werden, ob sich eine Pneumonie entwickelt, und in diesem Fall dann rasch antibiotisch zu behandeln. Am wichtigsten ist es natürlich, mit einer frühen Diagnose und entsprechenden Therapie-Aspiration Pneumonien per se zu verhindern.

Quelle

Kalra L, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial. *Lancet* 2015 Sep 3. doi: S0140-6736(15)00126-9.

Literatur

1. Westendorp WF, et al. The preventive antibiotics in stroke study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet* 2015;385:1519-26.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Nichtsteroidale Antirheumatika plus Thrombozytenfunktionshemmer

Können Protonenpumpenhemmer gastrointestinale Blutungen verhindern?

Patienten, die nach einem Herzinfarkt mit antithrombotischer Therapie behandelt werden und gleichzeitig nichtsteroidale Antirheumatika einnehmen, profitieren von der gleichzeitigen Gabe von Protonenpumpenhemmer bezüglich gastrointestinaler Blutungen. Das zeigt eine Analyse mit Daten des dänischen nationalen Krankenregisters.

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

Patienten, die einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben, werden üblicherweise mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt. Wenn sie Vorhofflimmern haben, kommen noch Antikoagulanzen hinzu. Diese Therapie hat per se bereits ein erhöhtes Blutungsrisiko. Dieses wird durch die gleichzeitige Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika erhöht, wobei dann vor allem gastrointestinale Blutungen auftreten. Es stellt sich hier die Frage, ob Patienten, die gleichzeitig Antithrombotika und nichtsteroidale

Antirheumatika einnehmen, auch routinemäßig Protonenpumpenhemmer erhalten sollten.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Analyse mit Datenmaterial des dänischen nationalen Krankenregisters, in dem Daten aller Krankenhäuser zwischen 1997 und 2011 erfasst sind. Eingeschlossen wurden Patienten ab 30 Jahren mit einem ersten Herzinfarkt, der über einen Zeitraum von mindestens 30 Tagen nach Krankenhausentlassung überlebt wurde. Erfasst wurden die Einnahme

einer antithrombotischen Therapie, die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika und die Einnahme von Protonenpumpenhemmern. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen. In die Studie wurden 82 955 Patienten nach einem Myokardinfarkt eingeschlossen, das mittlere Alter betrug 67 Jahre, und 64% waren Männer. Alle Patienten wurden entweder mit einem oder zwei Thrombozytenfunktionshemmern behandelt. Von der Gesamtpopulation von 82 955 Patienten hatten 68 044 weder ein nichtsteroidales Antirheumatikum noch einen Protonenpumpenhemmer eingenommen. 2006 Patienten erhielten ein nichtsteroidales Antirheumatikum, 12 334 einen Protonenpumpenhemmer und 571 sowohl einen Protonenpumpenhemmer als auch nichtsteroidale Antirheumatika. Über einen mittleren Zeitraum von fünf Jahren traten 3229

gastrointestinale Blutungen auf. Die Inzidenzraten für Blutungen (Ereignisse pro 100 Patientenjahre) betragen 1,8 für Patienten, die Protonenpumpenhemmer einnahmen, und 2,1 für Patienten, die keine Protonenpumpenhemmer einnahmen. Das Blutungsrisiko war damit um 28% reduziert, und dieser Unterschied war statistisch signifikant (Hazard-Ratio 0,72; 95%-Konfidenzintervall 0,54–0,95). Dabei machte es keinen Unterschied, welcher Protonenpumpenhemmer und welches nichtsteroidale Antirheumatikum verwendet wurde.

Kommentar

Es handelt sich hier nicht um eine randomisierte Studie, sondern um die Analyse mit Daten eines großen Patientenregisters aus Dänemark. Die Auswertung erfolgte anhand der Daten von Patienten mit Myokardinfarkt. Die Ergebnisse legen nahe, dass Patienten,

die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden und gleichzeitig beispielsweise wegen Rücken- oder Gelenkschmerzen nichtsteroidale Antirheumatika einnehmen, Protonenpumpenhemmer erhalten sollten. Betroffene Patienten müssen auch bei der Krankenhausentlassung darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika, die weitgehend nicht verschreibungspflichtig sind, das Risiko gastrointestinaler Blutungen erhöhen kann.

Quelle

Schjerning Olsen AM, et al. Impact of proton pump inhibitor treatment on gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use among post-myocardial infarction patients taking antithrombotics: nationwide study. *BMJ* 2015;351:h5096.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen*

Helicobacter pylori/Gastrointestinale Erkrankungen

Standard-Tripletherapie zur Eradikation am wenigsten wirksam

Die Standard-Tripletherapie mit Protonenpumpenhemmer, Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol über sieben Tage ist nach den Ergebnissen einer im *British Medical Journal* veröffentlichten Netzwerk-Metaanalyse nicht die effektivste Therapieoption für die Eradikation von *Helicobacter pylori*.

Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* zählt zu den behandelbaren Risikofaktoren für verschiedene gastrointestinale Erkrankungen wie beispielsweise peptische Ulzera. Bei klinischen Beschwerden und positivem Nachweis von *Helicobacter pylori* wird deshalb in vielen Fällen eine Eradikationstherapie durchgeführt, nach einem europäischen Konsensus am häufigsten mit einer Kombination von Protonenpumpenhemmern (PPI), Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol (Standard-Tripletherapie über sieben Tage) [2].

Methoden

In einer Mitte 2015 veröffentlichten Netzwerk-Metaanalyse wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Therapieregime für die

Eradikation von *Helicobacter pylori* untersucht [1]. Eingeschlossen wurden 143 randomisierte kontrollierte Studien zu 14 verschiedenen Therapieansätzen für die Primäreradikation des Magenkeims bei Erwachsenen ohne Komorbiditäten. Primäre Zielgröße war der nachgewiesene Eradikationserfolg mindestens vier Wochen nach Therapieende. In die metaanalytische Zusammenfassung mithilfe eines Bayes'schen Modells flossen Daten von mehr als 32 000 Patienten zur Wirksamkeit und von rund 22 000 Patienten zur Verträglichkeit ein.

Ergebnis

Die Standard-Tripletherapie wies von den analysierten Therapieoptionen mit etwa 73% die niedrigste Eradikationsrate auf. Mit anderen Therapie-

regimen ließen sich deutlich höhere Erfolgsquoten, teilweise >90% erzielen (Tab. 1). Nebenwirkungen traten in den Studien bei 14 bis 34% der Patienten auf. Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen gehörten je nach Therapieregime epigastrische oder abdominale Schmerzen, Geschmacksveränderungen sowie Kopfschmerzen mit oder ohne Erbrechen. Am besten verträglich war die Behandlung mit einer Levofloxacin-basierten Tripletherapie über sieben Tage sowie Bismut-basierte Viererkombinationen. Eine längere Therapie führte in den meisten, aber nicht allen Fällen zu höherer Wirksamkeit, während die Verträglichkeit abnahm.

Diskussion

Auch wenn Sensitivitätsanalysen der Netzwerk-Metaanalyse zu keinen wesentlichen Änderungen bei den Ergebnissen führen, müssen dennoch die Limitationen der eingeschlossenen Studien bedacht werden: In den meisten der Studien wurde vorab nicht getestet, ob eine lokale Resistenz beziehungsweise Empfindlichkeit von *Helicobacter pylori* gegen die eingesetzten Antibiotika vorlag. Deshalb ist es möglich, dass sich die Ausgangsbedingungen in den Studien unter-

Tab. 1. Eradikationsraten für *Helicobacter pylori* mit verschiedenen Therapieregimen [nach 1]

Komponenten und Dauer der Anwendung	Berechnete Eradikationsrate [% (95%-KI)]
7 Tage gleichzeitig PPI, Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol („Standard-Tripletherapie“)	73 (71–75)
7 Tage gleichzeitig PPI und drei Antibiotika (oft Amoxicillin, Clarithromycin und ein 5-Nitroimidazol-Derivat, etwa Metronidazol)	94 (89–98)
5 oder 7 Tage PPI und Amoxicillin, gefolgt von 5 oder 7 Tagen PPI und Clarithromycin und Amoxicillin oder ein 5-Nitroimidazol-Derivat, etwa Metronidazol	87 (85–90)
10 oder 14 Tage gleichzeitig PPI und Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol	80 (78–84)
10 oder 14 Tage gleichzeitig PPI und Bismut-Verbindung und zwei Antibiotika	85 (82–89)
7 Tage gleichzeitig PPI und Bismut-Verbindung und zwei Antibiotika	79 (73–84)
10 oder 14 Tage gleichzeitig PPI und drei Antibiotika (oft Amoxicillin, Clarithromycin und 5-Nitroimidazol-Derivat)	91 (87–94)
7 Tage Standard-Tripletherapie und Probiotika	83 (78–87)
10 oder 14 Tage Standard-Tripletherapie und Probiotika	90 (85–94)
7 Tage gleichzeitig Ranitidin, Bismut-Verbindung und zwei Antibiotika (Amoxicillin, Clarithromycin oder Metronidazol)	82 (76–86)
10 oder 14 Tage gleichzeitig Ranitidin, Bismut-Verbindung und zwei Antibiotika (Amoxicillin, Clarithromycin oder Metronidazol)	86 (78–91)
7 Tage gleichzeitig PPI und Levofloxacin und ein weiteres Antibiotikum	76 (69–81)
10 oder 14 Tage gleichzeitig PPI und Levofloxacin und ein weiteres Antibiotikum	90 (84–94)
7 Tage gleichzeitig PPI und Amoxicillin, gefolgt von 7 Tagen gleichzeitig PPI, Amoxicillin, Clarithromycin und ein 5-Nitroimidazol-Derivat, etwa Metronidazol	89 (81–94)

KI: Konfidenzintervall; PPI: Protonenpumpenhemmer

schieden. Auch wichen in den Studien teilweise die Therapiemodalitäten voneinander ab. Die Qualität der Evidenz zu Probiotika stufen die Autoren als niedrig ein und verweisen auf die Heterogenität im Hinblick auf eingesetzte Präparate und Dosierungen. Zudem wurde über mögliche Effektmodifikatoren wie Rauchen oder Alkoholkonsum nicht konsistent berichtet.

Fazit

Die Ergebnisse der Metaanalyse stellen die bisherige Standardthe-

rapie für die Eradikationsbehandlung des *Helicobacter pylori* in Frage. Es bleibt abzuwarten, wie diese Erkenntnisse bei einer Überarbeitung der Leitlinie berücksichtigt werden. Die Frage nach dem besten Therapieregime lässt sich allerdings nicht eindeutig beantworten, da in der Metaanalyse die Konfidenzintervalle für die Erfolgsraten verschiedener Therapieschemata überlappen. Deshalb sollten bei der Therapieentscheidung im Einzelfall auch Faktoren wie lokale Resistenzen, Kosten,

Verfügbarkeit und Verträglichkeitsrisiken für bestimmte Patientengruppen bedacht werden.

Literatur

1. Li BZ, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4052.
2. Malfertheiner P, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–64.

Dr. Iris Hinneburg,
Halle (Saale)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Radioiod-refraktäres Schilddrüsenkarzinom/ Nierenzellkarzinom

Überlebensverlängerung durch Lenvatinib?

Patienten mit Radioiod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom leben länger, wenn sie mit Lenvatinib (Lenvima®) anstelle eines Placebos behandelt werden. Außerdem führt Lenvatinib beim metastasierten Nierenzellkarzinom im Vergleich zu Everolimus zu einer Überlebensverlängerung. Lenvatinib hemmt sowohl proangiogene als auch onkogene Rezeptor-Tyrosinkinasen. Diese Daten wurden auf dem europäischen Krebskongress (ECC) im September 2015 in Wien vorgestellt.

Die jährliche Inzidenz für Schilddrüsenkarzinome beträgt in Europa etwa 53000, 6336 Menschen starben im Jahr 2012 in Europa an Schilddrüsenkrebs [3]. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome werden meist mit Operation und einer anschließenden Radioiod-Therapie behandelt. Eine Radioiod-refraktäre Erkrankung ist nur noch schwer zu behandeln, weil kaum effektive Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Das oral applizierte Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor mit unterschiedlichen Zielstrukturen: Es werden nicht nur die drei Rezeptor-Tyrosinkinasen der Gefäßneubildung (VEGFR-1, -2 und -3), sondern auch diejenigen des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGF), des „Platelet derived growth factor“ (PDGF)-Rezeptors, der „Rearranged during transfection“ (RET)-Rezeptoren und die der KIT-Rezeptoren gehemmt.

Aktualisierte Daten der SELECT-Studie

Zur Zulassung von Lenvatinib hatten Daten der SELECT-Studie geführt. Hier waren 392 Patienten mit Radioiod-refraktärem (RAI) Schilddrüsenkarzinom mit 24 mg Lenvatinib täglich oder Placebo behandelt worden. Das mediane progressionsfreie Überleben war signifikant länger für Patienten im Lenvatinib-Arm (18,3 vs. 3,6 Monate; $p < 0,001$) [5]. Nach Progression war ein Cross-over erlaubt. Auf dem ECC wurden Daten zum Gesamtüberleben (OS) dieser Studie vorgestellt. Wegen des erlaubten Cross-overs war das OS

in beiden Armen nahezu identisch [2]. Wurde aber mit einer „rank-preserving structural failure time“ (RPSFT)-Analyse dieser Cross-over-Effekt herausgerechnet, ergab sich ein signifikant längeres medianes OS für Patienten im Lenvatinib-Arm (nicht erreicht vs. 19,1 Monate; $p = 0,005$) (Abb. 1).

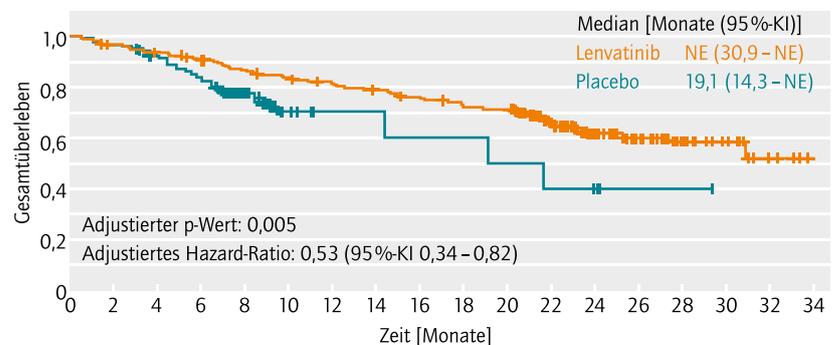
Wie bei der Therapie mit anderen VEGF-Inhibitoren fiel bei den Nebenwirkungen besonders die Hypertonie auf, die im Lenvatinib-Arm bei 41,8% der Studienteilnehmer die Schweregrade 3 oder höher erreichte (vs. 2,3% unter Placebo). Diese führte jedoch nur bei 1,1% der Patienten im Lenvatinib-Arm zum Therapieabbruch. Die meisten Nebenwirkungen konnten mit standardmäßig verwendeten Supportivtherapien oder Dosismodifikationen kontrolliert werden.

Im Mai 2015 wurde Lenvatinib von der EMA zur Behandlung von Radioiod-refraktären metastasierten differenzierten (papillären, follikulären und Hürthel-Zell-) Schilddrüsenkarzinomen zugelassen.

Längeres progressionsfreies Überleben auch beim Nierenzellkarzinom

Eine dreiarmlige randomisierte Phase-II-Studie verglich den Einsatz der Kombination Lenvatinib/Everolimus (18 mg/5 mg täglich p.o.) mit Lenvatinib (24 mg täglich p.o.) und Everolimus (10 mg täglich p.o.) bei 153 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC), die unter einer vorherigen Therapie mit einem VEGF-Inhibitor progressiert waren. Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Lenvatinib oder Everolimus allein (14,6 vs. 7,4 vs. 5,5 Monate; $p < 0,001$) sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (25,5 vs. 18,4 vs. 17,5 Monate; $p < 0,024$; bis Dezember 2014) [4]. Die objektiven Ansprechraten waren am höchsten im Kombinationsarm und unter Lenvatinib deutlich besser als unter Everolimus (43% vs. 27% vs. 6%).

Während des ECC wurde eine Subgruppenanalyse dieser Studie präsen-



Patienten unter Risiko

Lenvatinib	261	248	239	230	218	210	202	194	186	177	173	108	73	51	30	15	4	0
Placebo	131	126	118	106	58	15	7	7	6	6	5	4	3	1	1	0	0	0

Abb. 1. Gesamtüberleben unter Lenvatinib versus Placebo bei Patienten mit Radioiod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom, adjustiert mit „Rank preserving structural failure time“ (RPSFT)-Modell [nach 2] KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Progressionsfreies und Gesamtüberleben bei Patienten mit niedrigen und hohen Ausgangs-Angiopoetin-2-Spiegeln bei Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus versus Everolimus allein [1]

	Ang2-Subgruppe	Median [Monate] LEN+EVE (n=51)	Median [Monate] EVE (n=50)	HR (95%-KI); Log-rank p-Wert
PFS	Niedrig	20,1	5,6	0,30 (0,12–0,73); p=0,006
	Hoch	6,9	5,5	0,53 (0,29–0,99); p=0,043
	p Interaktion			p=0,263
OS	Niedrig	NE	NE	0,90 (0,28–2,96); p=0,864
	Hoch	21,7	12,2	0,44 (0,23–0,82); p=0,008
	p Interaktion			p=0,348

Ang2: Angiopoetin-2; EVE: Everolimus; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; LEN: Lenvatinib; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben

tiert, in der verschiedene potenzielle Biomarker und deren Einfluss auf das Ergebnis der Patienten untersucht wurden. Auffallend war, dass ein hoher Angiopoetin-2(Ang2)-Spiegel zu Therapiebeginn ein schlechter prognostischer Faktor in allen Therapiearmen und mit einem kürzeren Gesamtüberleben verbunden war. Auch in dieser Gruppe mit schlechterer Prognose profitierten Patienten von der Kombina-

tionstherapie aus Lenvatinib und Everolimus (Tab. 1) [1]. Somit könnte Ang2 ein wichtiger Biomarker im Hinblick auf eine Therapieentscheidung sein. Für abschließende Aussagen sind weitere Studien mit Lenvatinib bei RCC notwendig.

Quelle

Hans Gelderblom, Leiden, John Crown, Dublin, Jaume Capdevila, Barcelona, Petra Rietschel,

Woodcliff Lake, Eisai Oncology Press Conference im Rahmen des Europäischen Krebskongresses (ECC), Wien, 27. September 2015.

Literatur

- Glen H, et al. Correlative analyses of serum biomarkers and clinical outcomes in the phase 2 study of lenvatinib, everolimus, and the combination, in patients with metastatic renal cell carcinoma following 1 VEGF-targeted therapy. Presented at ECC 2015. Abstr. 432.
- Guo M, et al. Overall survival gain with lenvatinib vs. placebo in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. An updated analysis. Presented at ECC 2015. Abstr. 2805.
- International Agency for Cancer Research. World Health Organization. EUCAN. <http://eco.iarc.fr/eucan> [Zugriff am 27.11.2015].
- Motzer R, et al. Randomized phase II, three-arm trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN+EVE in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2015;33(Suppl):Abstr. 4506.
- Schlumberger M, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015;372:621–30.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Mit Nivolumab in der Zweitlinientherapie erstmals verlängertes Überleben

Die Zweitlinientherapie mit dem Programmed-Death(PD-1)-Inhibitor Nivolumab verlängerte bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom die Überlebenszeit signifikant im Vergleich zu Everolimus. Dies ergab die Phase-III-Studie CHECKMATE 025, deren Ergebnisse im September 2015 auf dem Europäischen Krebskongress (ECC) in Wien vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine publiziert wurden.

Weltweit werden pro Jahr 338 000 Patienten mit Nierenkrebs diagnostiziert, bei rund 30% hat die Erkrankung bei der Diagnose bereits metastasiert. Nur etwa 12% der Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium überleben fünf Jahre. Alle bisher zugelassenen Therapien haben lediglich eine Wirkung auf das progressionsfreie Überleben (PFS) gezeigt.

In der von Bristol-Myers Squibb finanzierten CheckMate-025-Studie wurden randomisiert und offen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab und Everolimus verglichen. In die Phase-III-Studie wurden 821 Patienten

mit klarzelligem Nierenzellkarzinom aufgenommen, das nach ein oder zwei vorhergehenden Therapien fortgeschritten war. Sie erhielten entweder Nivolumab (3 mg/kg KG i. v. alle 2 Wochen; n=410) oder Everolimus (10 mg oral einmal täglich; n=411). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Endpunkte waren u. a. die objektive Ansprechrates, progressionsfreies Überleben, Lebensqualität, Überleben in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression und die Sicherheit der Therapie.

Erstmals Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht

Nivolumab verlängerte die mediane Überlebenszeit der Patienten von 19,6 auf 25 Monate signifikant. Damit war das Sterberisiko unter Nivolumab um 27% geringer (Hazard-Ratio 0,73; p=0,002) (Abb. 1). Dieser Effekt konnte in allen Subgruppen, außer den Patienten über 75 Jahren, nachgewiesen werden. Zudem war Nivolumab besser verträglich als Everolimus.

Zwischen der Expression von PD-L1 und der Wirkung von Nivolumab auf das Gesamtüberleben wurde kein Zusammenhang gefunden.

Es traten weniger behandlungsassoziierte Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 und 4 auf (19 vs. 37%). Am häufigsten war unter Nivolumab eine Fatigue (2%), unter Everolimus waren Anämien (8%) am häufigsten.

Auch in der objektiven Ansprechrates zeigte sich eine eindeutige Überlegenheit von Nivolumab mit 25% zu 5% (p<0,001), und zwar mit einem partiellen Ansprechen von 24,1% versus 4,9% und einem kompletten Ansprechen von 1,0% versus 0,5%. Das mediane progressionsfreie Überleben war mit im Median 4,6 Mona-

ten unter Nivolumab nicht länger als unter dem mTOR-Inhibitor Everolimus mit 4,4 Monaten.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie hat die Food and Drug Administration (FDA) am 23. November 2015 Nivolumab nun auch zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen.

Quellen

- Motzer R, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2015, online publiziert am 25. September 2015, www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1510665.
- Sharma P, et al. CheckMate 025: a randomized, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC). The European Cancer Congress (ECC) 2015, 25. bis 29. September 2015, Wien, Abstract 3LBA.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

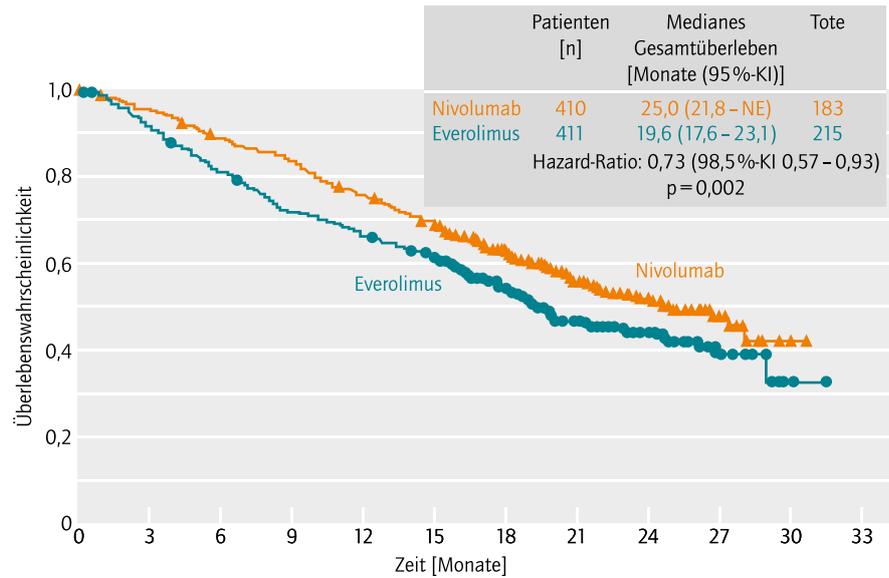


Abb. 1. CHECKMATE-025-Studie: Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom unter Behandlung mit Nivolumab und Everolimus [nach Motzer et al.]

Nierenzellkarzinom (RCC)

Cabozantinib verlängert das Überleben

Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom leben fast doppelt so lange progressionsfrei, wenn sie mit dem Multikinase-Inhibitor Cabozantinib statt mit Everolimus behandelt werden. Diese Ergebnisse der METEOR-Studie wurden am 26. September 2015 während des europäischen Krebskongresses ECC in Wien vorgestellt [1].

Beim Nierenzellkarzinom handelt es sich um ein solides Malignom der Niere, dessen Zellen vom Nierenparenchym abstammen. Sie werden in verschiedene histologische Subtypen aufgliedert. Am häufigsten (70–80%) ist das sogenannte klarzellige Nierenkarzinom. Bei früher Diagnose im Stadium I ist die Prognose dieser Patienten noch gut. Aber nur etwa 8% der Patienten im fortgeschrittenen Stadium IV überleben noch fünf Jahre. Arzneimittel, die den vaskulären epidermalen Wachstumsfaktor (VEGF) und seine Rezeptoren oder aber mTOR (mammalian target of rapamycin) zum Ziel haben, sind zurzeit Standardtherapien beim metastasierten RCC. Kommt es zur Resistenz gegen die Anti-VEGF- oder Anti-mTOR-Therapien, bleiben nur wenige Therapiemöglichkeiten. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass sich eine Resistenz gegen VEGF-Inhibition auf andere proangiogeneti-

sche Signalwege wie den MET- und den AXL-Signalweg auswirkt. Cabozantinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor, der gegen die Rezeptoren MET, VEGF und AXL gerichtet ist. Cabozantinib ist als Cometriq® sowohl in den USA als auch in Europa bereits zugelassen für die Behandlung des

fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms. In einer einarmigen Studie konnte Cabozantinib auch schon seine Wirksamkeit bei stark vorbehandelten RCC-Patienten zeigen.

Die METEOR-Studie: Studiendesign

Ab Juni 2013 wurden in diese nicht verblindete Phase-III-Studie 658 Patienten mit fortgeschrittenen RCC vom Klarzelltyp aufgenommen, die innerhalb der letzten sechs Monate unter einer Anti-VEGF-Therapie progressiert waren (Tab. 1). Sie wurden randomisiert und dann entweder mit einmal täglich oral 60 mg Cabozantinib oder 10 mg Everolimus behandelt. Ein Cross-over war nicht vorgesehen.

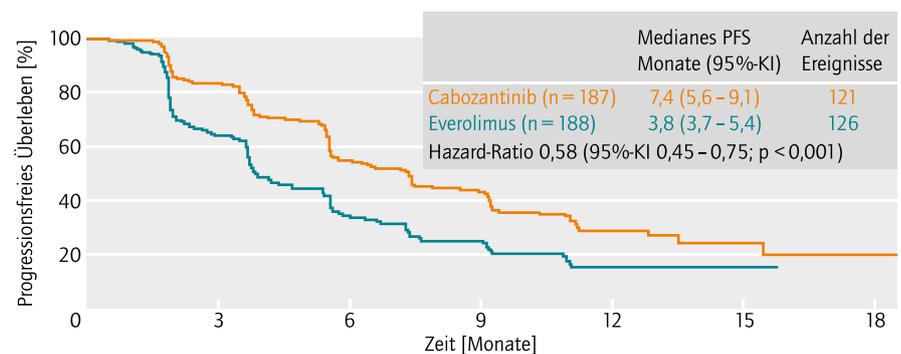


Abb. 1. Das mediane progressionsfreie Überleben, bestimmt von einem unabhängigen Review-Komitee, war für Patienten im Cabozantinib-Arm fast doppelt so lang wie für diejenigen im Everolimus-Arm [2] KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Ergebnisse

Bei einer Analyse der Ergebnisse im Juli 2015 war der primäre Studienendpunkt erreicht: Das mediane PFS war signifikant länger für Patienten im Cabozantinib-Arm im Vergleich zu denen im Everolimus-Arm (7,4 vs. 3,8 Monate, $p < 0,001$) (Abb. 1). Die objektiven Ansprechraten betragen 21% versus 5% ($p < 0,001$) im Cabozantinib- und im Everolimus-Arm.

Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war für beide Medikamente ähnlich. Zu Dosisreduktionen kam es häufiger im Cabozantinib-Arm, aber die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von Toxizität war ähnlich häufig (9% im Cabozantinib-Arm vs. 10% im Everolimus-Arm). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen im Cabozantinib-Arm waren Hypertonie (15%), Diarrhö (11%) und Fatigue (9%). Bei Patienten im Everolimus-Arm waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen Anämien (16%), Fatigue (7%) und Hyperglykämie (5%) [2].

Perspektive

Zum Zeitpunkt des Erreichens des primären Endpunkts (PFS) war schon in der Studienplanung vorgesehen gewesen, auch die erste Interimsanalyse im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) durchzuführen. Bis dahin war es zwar erst zu 50% Todesfällen gekommen, und die mediane Nachbeobachtungszeit betrug erst sechs Monate. Es zeigte

Tab. 1. Studiendesign von METEOR [nach 2]

Erkrankung	Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib (XL184) vs. Everolimus in Bezug auf PFS und Gesamtüberleben bei Patienten mit progressivem mRCC nach bereits erfolgter Behandlung mit VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, kontrolliert, Open Label
Eingeschlossene Patienten	658
Intervention	60 mg Cabozantinib, einmal täglich oral (n=330) 10 mg Everolimus, einmal täglich oral (n=328)
Primäre Endpunkte	PFS (von unabhängigem radiologischen Review-Komitee bestimmt)
Sekundäre Endpunkte	Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate (ORR)
Sponsor	Exelixis
Studienregisternummer	NCT01865747 (ClinicalTrials.gov)

PFS: Progressionsfreies Überleben; VEGFR: vaskulärer-epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor

sich jedoch bei dieser Zwischenanalyse schon ein deutlicher Trend für ein längeres OS im Cabozantinib-Arm (HR: 0,67; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,51–0,89; $p = 0,005$) [2].

Die Rekrutierung in die METEOR-Studie ist abgeschlossen. Da die *Food and Drug Administration* (FDA) Cabozantinib bereits als eine *breakthrough therapy* bewertet hat, wird mit einer beschleunigten Zulassungserweiterung noch im Jahr 2016 gerechnet. Als weitere hoffnungsvolle Perspektiven für Cabozantinib wurden auf dem ECC Kombinationstherapien genannt, unter anderem mit Substanzen, die das Immunsystem beeinflussen. Eine frühe klinische Studie, die Cabozantinib mit Checkpoint-Inhibitoren bei urologi-

schen Karzinomen kombiniert, ist bereits angelaufen.

Quelle

Choueiri T, Vortrag im Rahmen der offiziellen Pressekonferenz des Europäischen Krebskongresses (ECC), Wien, 26. September 2015.

Literatur

1. Choueiri T, et al. Late breaking abstract: Cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Results of the randomized phase 3 METEOR trial. ECC 2015, Wien, Abstract number: 4LBA.
2. Choueiri TK, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814–23.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Kombination mit Glucocorticoiden impliziert mehrfachen Zusatznutzen

Beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC), insbesondere auch bei seiner metastasierten Form (mCRPC), steht seit einiger Zeit nach Resistenzentwicklung auf eine Chemotherapie mit Docetaxel eine sekundäre Hormonmanipulation zur Verfügung. Auf einer von Janssen-Cilag unterstützten Presseveranstaltung auf dem Kongress der Gesellschaft für Urologie 2015 in Hamburg thematisierten Experten die Kombination von Abirateronacetat mit Prednison/Prednisolon. Im Fokus stand vor allem die zusätzliche Wirkung durch die kombinierte Gabe mit einem Glucocorticoid. Dies hat zum einen Auswirkungen auf die Lebensqualität, da es schmerzlindernd wirkt. Zum anderen werden potenzielle antitumoröse Wirkungen angenommen, sodass es möglicherweise zu additiven Effekten kommen kann.

In der Historie der Behandlung des CRPC konnte vor gut zehn Jahren Docetaxel plus Prednison gegenüber dem vormaligen Therapiestandard mit Mitoxantron plus Prednison lediglich einen Gesamtüberlebensvorteil von 2,4 Monaten bewirken [3]. Zwar wurde dadurch die Lebensqualität gut erhalten, aber Tumorverkleinerungen, also Remissionen, waren kaum zu verzeichnen. Es wurde daher nach neuen systemischen Therapieansätzen gesucht, die das Gesamtüberleben (OS) deutlicher verlängern und zugleich eine Therapieoption darstellen, wenn die Patienten auf die Chemotherapie mit Docetaxel refraktär werden – dies ist früher oder später bei praktisch allen Patienten der Fall.

Eigenversorgung der Metastasen wird unterbrochen

In dieser Situation hat sich beim mCRPC mittlerweile die sekundäre Hormonmanipulation mit Abirateronacetat (Zytiga®) oder Enzalutamid (Xtandi®) etabliert. Die Rationale, dass eine solche Hormonmanipulation nach Versagen der Hormonsuppression noch einen Benefit erbringen kann, liegt bei Abirateronacetat in der Blockade vor allem von CYP17 (17alpha-Hydroxylase/C17,20-Lyase). Mithilfe dieses Enzyms können kastrationsresistente Metastasen etwa aus Cholesterol androgenartige Metaboliten bis hin zum Testosteron produzieren. Dabei handelt es sich also um eine Eigenversorgung der Metastasen mit Androgenen. Dass sich mit der Blockade dieses Enzyms in der Phase nach Chemotherapieversagen noch positive Effekte erzielen lassen, konnte mithilfe der Studie COU-AA-301 bewiesen werden. Eingeschlossen waren insgesamt 1195 Patienten nach Versagen von ein bis zwei Chemotherapie-Regimen. Die Kombination Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon war gegenüber Placebo plus Prednison/Prednisolon in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben signifikant überlegen mit 15,8 Monaten (95%-Konfidenzintervall [KI] 14,8–17,0) versus 11,2 Monaten (95%-KI 10,4–13,1; Hazard-Ratio [HR] 0,74; 95%-KI 0,64–0,86; $p < 0,0001$) [1]. Im COU-AA-Studienprogramm zeigte sich außerdem, dass die alleinige Gabe von Prednison/Prednisolon (plus Placebo) in den Kontrollarmen nicht nur erwünschte Effekte bezüglich der palliativen Situation der Patienten hatte, wie etwa Schmerzlinderung. Außerdem bewirkte die Applikation eines Glucocorticoids allein, dass bei 29% der chemotherapienaiven Patienten und bei 5,5% nach Chemotherapiegabe der PSA-Wert um mindestens 50%

gesenkt wurde. Dies deutet auf einen zusätzlichen antitumoralen Effekt hin. Die Kombination aus Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon könnte folglich eine additive positive Wirkung auf das Tumorgeschehen haben; zusätzlich käme durch das niedrig dosierte Glucocorticoid der Nutzen dieser Substanzklasse bei palliativen Patienten zum Tragen. Beim Prostatakarzinom wie auch bei zahlreichen anderen Krebsentitäten finden Glucocorticoide ganz allgemein Anwendung, um tumorbedingte Symptome wie Knochenschmerzen, Appetitlosigkeit oder Gewichtsverlust zu lindern und dadurch die Lebensqualität zu steigern. Glucocorticoide werden ferner als wirksames Antiemetikum eingesetzt. Daneben lassen sich Ödeme und allergische Reaktionen behandeln. Glucocorticoide müssen mit Abirateronacetat kombiniert werden, um die aus dessen Wirkungsmechanismus resultierenden Mineralglucocorticoid-bedingten Nebenwirkungen zu minimieren. Die typischen Glucocorticoid-bedingten Langzeitnebenwirkungen wie Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Katarakt, Nebenniereninsuffizienz oder Osteoporose-bedingte Frakturen traten aufgrund der niedrigen Dosierung von 10 mg/Tag selten auf; mit einem Schweregrad von 3 oder 4 gemäß einer gepoolten Analyse der Studien COU-AA-301 und COU-AA-302 unter der Kombination insgesamt bei nur 5,1% der Patienten. Die Häufigkeit nahm auch bei einer Therapiedauer von mehr als 30 Monaten nicht zu [2].

Kombination mit Corticoid auch für Diabetiker

Patienten mit Diabetes mellitus können einer Therapie mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon zugeführt werden. Der Blutzucker-Wert bei Patienten mit Diabetes sollte häu-

fig gemessen werden, aber ein gut eingestellter Diabetes ist kein Ausschlusskriterium für diese Therapie. Es wird noch untersucht, ob eine tägliche Gabe von 5 mg/Tag Prednison/Prednisolon nicht ebenfalls ausreichend ist.

Fazit

Die Gabe von Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon erbringt in der Sequenztherapie sowohl nach Versagen einer Chemotherapie als auch bei chemotherapienaiven Patienten mit mCRPC einen signifikanten Benefit bezüglich des Gesamtüberlebens. Die Zugabe des Corticoids bewirkt nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, sondern es wird sogar ein antitumoraler Effekt angenommen.

Quelle

Prof. Dr. med. Markus Kuczyk, Hannover, Prof. Dr. Johannes-Maria Wolff, Golzheim, Fachpressekonferenz „Zytiga® plus Prednison/Prednisolon beim mCRPC: Gute Wirksamkeit, Verträglichkeit und Akzeptanz im Behandlungsalltag“, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH im Rahmen des 67. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Hamburg, 24. September 2015.

Literatur

1. Fizazi K, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983–92.
2. Fizazi K, et al. Assessment of corticosteroid (CS)-associated adverse events (AEs) with long-term (LT) exposure to low-dose prednisone (P) given with abiraterone acetate (AA) to metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (Pts). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 7; abstr 169).
3. Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.

Reimund Freye,
Baden-Baden

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Neuroendokrine Tumoren (NET)

Neue Behandlungsoptionen für NET des Gastrointestinaltrakts und der Lunge

Für gastrointestinale NET sind die Behandlungsoptionen noch sehr begrenzt, besonders wenn sie fortgeschritten sind. Für fortgeschrittene NET der Lunge gibt es zurzeit noch keine zugelassene Therapieoption. Während verschiedene NET noch großenteils mit Somatostatin-Analoga behandelt werden, gibt es möglicherweise bald zwei neue Optionen: eine zielgerichtete Therapie mit Everolimus und eine Behandlung mit dem Radionukleotid ¹⁷⁷-Lutetium-DOTATATE. Zwei Phase-III-Studien zu diesen neuen Möglichkeiten zeigten vielversprechende Ergebnisse und wurden während des europäischen Krebskongresses (ECC) im September 2015 in Wien vorgestellt.

Bei NET handelt es sich um eine seltene und sehr heterogene Tumorentität. Sie entwickeln sich in Zellen, die Hormone sezernieren und dadurch Körperfunktionen regulieren. Verschiedene Typen von NET werden im Körper gefunden, die meisten im Gastrointestinaltrakt, der Lunge und im Pankreas. Man unterscheidet zwischen sogenannten funktionellen und nichtfunktionellen NET. Die funktionellen NET sezernieren selbst Hormone, wodurch es häufiger zu Symptomen kommt. Da die nichtfunktionellen NET keine Hormone produzieren, bleiben sie zunächst symptomlos. Diagnostiziert werden sie oft erst später durch Symptome wie Schmerzen, intestinale Blockade oder Blutungen, die schon auf eine Metastasierung schließen lassen.

Besonders bei funktionellen NET werden für die medikamentöse Behandlung häufig Somatostatin-Analoga eingesetzt, die die Hormonausschüttung und das Tumorwachstum hemmen können.

Als zielgerichtete Therapie konnte der mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®) schon in Phase-II-Studien bei fortgeschrittenen NET in verschiedenen Organen seine Effektivität zeigen. Zur Behandlung von fortgeschrittenen NET des Pankreas ist Everolimus bereits in mehr als 95 Ländern zugelassen. Grundlage für die Zulassung waren die Ergebnisse der Phase-III-Studie RADIANT-3, in der Everolimus im Vergleich zu Placebo signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) auf mehr als das Doppelte verlängerte (11,0 vs. 4,6 Monate; p<0,001) [1, 3].

Die RADIANT-4-Studie

Fortgeschrittene, nichtfunktionale NET der Lunge und des Gastrointestinaltrakts standen im Fokus der RADIANT-4-Studie. Ziel der Studie waren Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus bei diesen NET. In die kontrollierte Phase-III-Studie wurden 302 Patienten mit nichtfunktionalen NET der Lunge oder des Gastrointestinaltrakts aufgenommen, 2:1 randomisiert und entweder mit 10 mg Everolimus/Tag oder Placebo behandelt [4]. Der erste Studienendpunkt, das mediane progressionsfreie Überleben, war signifikant länger für die Patienten im Everolimus-Arm (14,0 vs. 5,5 Monate; p<0,00001; Abb. 1). Die erste Interimsanalyse im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) fiel ebenfalls

günstiger für die Patienten im Everolimus-Arm aus (Hazard-Ratio [HR] 0,64; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,40–1,05 (p=0,037). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant; die nächste OS-Analyse wird im Jahr 2016 erwartet.

Die unerwünschten Wirkungen unterschieden sich nicht von den bereits bekannten unter Everolimus. An Nebenwirkungen der Grade 3/4 kam es hauptsächlich zu Stomatitis (7% vs. 0%), Diarrhö (9% vs. 2%) und Infektionen (7% vs. 0%).

Die NETTER-1-Studie

Im Mittelpunkt der NETTER-1-Studie standen Patienten mit NET des Mitteldarms, die 20 bis 45% aller NET ausmachen. Bei vielen NET sind die Somatostatin-Rezeptoren überexprimiert, sodass hier zunächst Somatostatin-Analoga mit guter Wirksamkeit eingesetzt werden können. Falls die Patienten jedoch progredient werden, gibt es kaum weitere Therapieoptionen.

¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®) ist ein Peptidrezeptor-Radionukleotid. Dieses Molekül ist zusammengesetzt aus einem Lutetium-Radionukleotid-Teil, das ein Chelatbildner ist, und einem Peptidrest, dessen Aminosäurezusammensetzung dem des Octreotid ähnelt. Nach Injektion von ¹⁷⁷Lu-DOTATATE kommt es zu einer Konzentrierung in den NET, da der Peptidrest an die Somatostatin-Rezeptoren der Tumorzellen

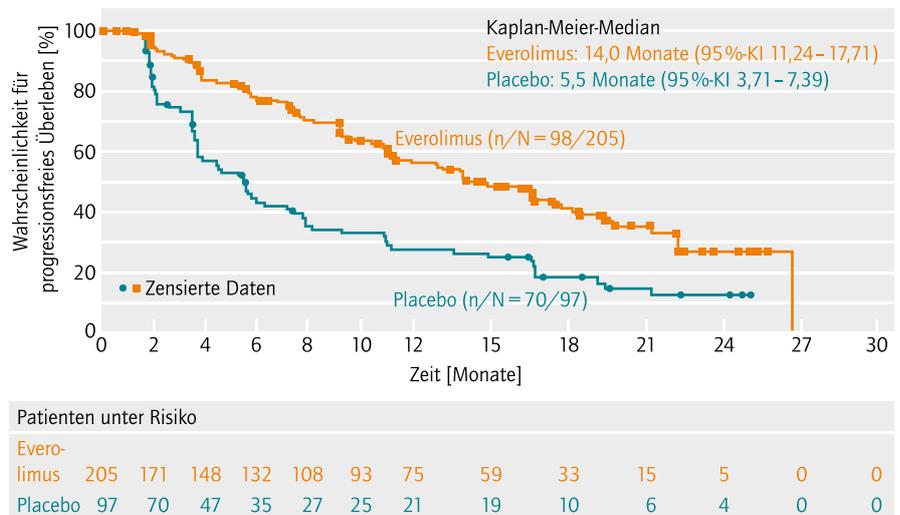


Abb. 1. RADIANT-4-Studie: Bereits nach zwei Monaten wird für die Patienten im Everolimus-Arm im Vergleich zu Placebo der Vorteil im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben deutlich und ist im weiteren Verlauf beständig und statistisch hoch signifikant (HR=0,39 [95%-KI 0,28–0,54]; p<0,00001; der p-Wert wurde via stratifiziertem Log-Rank-Test ermittelt, das Hazard-Ratio via stratifizierter Cox-Regression) [mod. nach 4]; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

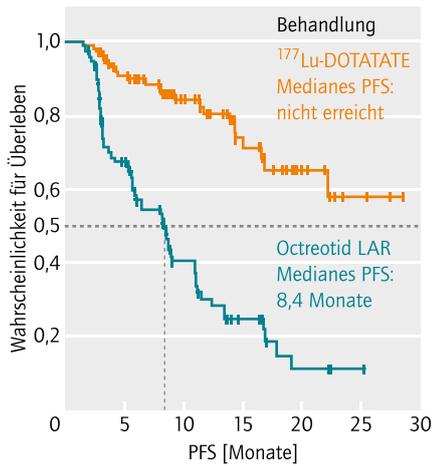


Abb. 2. Netter-1-Studie: Im Hinblick auf den ersten Studienendpunkt (PFS) kam es bei Patienten unter ¹⁷⁷Lu-DOTATATE zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Progressionsrisikos von 79,1 % ($p < 0,0001$) (HR 0,209; 95%-KI 0,129–0,338). Alle Progressionen waren von einem zentralen Komitee bestätigt. [nach Ruzsniowski P, ECC 2015]; PFS: Progressionsfreies Überleben

len bindet. Die radioaktive Strahlung wirkt so direkt an den Tumorzellen. In die NETTER-1-Studie wurden 229 Patienten mit metastasierten NET des Mitteldarms aufgenommen, die unter einer Therapie mit dem Somatostatin-Analogen Octreotid-LAR – einer Retardform von Octreotid und derzeitige

Standardtherapie bei dieser Erkrankung – bereits progredient geworden waren [2]. Sie wurden randomisiert und erhielten entweder ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (vier Dosen i.v. innerhalb von acht Wochen) in Kombination mit 30 mg Octreotid LAR (alle 28 Tage), Letzteres hauptsächlich zur Symptomlinderung. Im zweiten Arm erhielten die Patienten eine erhöhte Dosis Octreotid LAR (60 mg) alle 28 Tage. Zum Zeitpunkt der vorgestellten Datenanalyse war das mediane progressionsfreie Überleben im ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-Arm nicht erreicht; bei den Patienten, die die hohe Dosis Octreotid erhalten hatten, betrug es 8,4 Monate (Abb. 2).

Das Sicherheitsprofil im Lutathera-Arm war gut, ebenso wie die Lebensqualität. Späte Nebenwirkungen aufgrund der Strahlenbelastung seien zwar, so die Autoren, nicht auszuschließen. Das werde durch die sehr beeindruckende Wirkung bei dieser Entität, für die sonst kaum noch Therapeutika zur Verfügung stünden, jedoch überwogen.

Fazit

Eine Zulassungserweiterung von Everolimus beziehungsweise eine Zulassung von ¹⁷⁷Lu-DOTATATE würden, so die Experten während

des ECC, mit Sicherheit zu einer Veränderung der bisherigen Therapiestandards von NET führen. Weitere Studien mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE sollen weitere NET-Typen identifizieren, bei denen sich ein Einsatz des Radionukleotids lohnt.

Quelle

Yao, JC; Ruzsniowski, P; Vorträge im Rahmen der offiziellen Pressekonferenz des Europäischen Krebskongresses (ECC). Wien. 26. September 2015.

Literatur

1. Junker A. Neue Therapieoption mit Everolimus. Med Monatsschr Pharm 2012;35:71–2.
2. Strosberg J, et al. Late breaking abstract: ¹⁷⁷Lu-Dotatate significantly improves progression-free survival in patients with midgut neuroendocrine tumors: Results of the phase III NETTER-1 trial. European Cancer Congress 2015: abstract 6LBA.
3. Yao JC, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011;364:514–23.
4. Yao Y, et al. Late breaking abstract: Everolimus in advanced nonfunctional neuroendocrine tumors (NET) of lung or gastrointestinal (GI) origin: Efficacy and safety results from the placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 RADIANT-4 study. European Cancer Congress 2015: abstract 5LBA.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Nebenwirkung von Immuntherapeutika

Pneumonitis erfordert hohe Aufmerksamkeit und Expertise

Eine Pneumonitis als unerwünschte Wirkung tritt bei etwa 5% der Patienten auf, die mit PD-1- und PD-L1-Inhibitoren behandelt werden. In der Mehrzahl der Fälle verläuft sie jedoch leicht. Meist kann die unerwünschte Wirkung durch Therapieunterbrechung und/oder Glucocorticoid-Therapie erfolgreich behandelt werden. In Einzelfällen kann sich die Pneumonitis jedoch trotz Immunsuppression verschlechtern und zum Tod führen.

Eine Pneumonitis, also eine fokale oder diffuse Entzündung des Lungenparenchyms, ist eine zwar seltene, aber schwere unerwünschte Wirkung bei der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren, die tödlich enden kann. Daten zu den klinischen und radiologischen Zeichen sowie zur Therapie und ihrer Wirksamkeit wurden retrospektiv anhand der Unterlagen von allen Patienten

analysiert, die am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten hatten. Zwischen 2009 und 2014 waren rund 650 Patienten mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor behandelt worden. Hiervon entwickelten 33 (5%) eine Pneumonitis. Vier Patienten verstarben, und zwar einer an der Pneumoni-

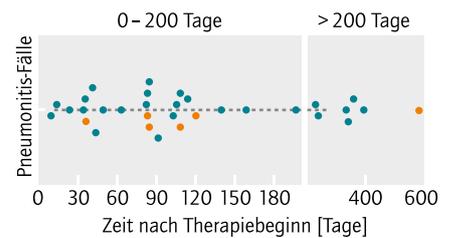


Abb. 1. Zeitlicher Verlauf der Entstehung einer Pneumonitis bei Patienten, die mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren behandelt worden sind (grün: Grad 1-2; orange: Grad 3+) [nach Naidoo et al.]

tis und drei an Infektionen. An einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) waren 13 Patienten, an einem Melanom 12 Patienten erkrankt. 13 Patienten hatten den Checkpoint-Inhibitor als Erstlinientherapie, 13 als Zweitlinientherapie und sieben in weiteren Therapielinien erhalten. Bei 14 Patienten wurde er in Monotherapie eingesetzt.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Meist vom Schweregrad 1 oder 2

Meist war die Pneumonitis nicht sehr schwer ausgeprägt, Schweregrad 1 lag bei 16 Patienten, Grad 2 bei zehn Patienten vor. Bei sechs Patienten kam es zu einer Pneumonitis vom Grad 3 und bei einem Patienten lag eine Grad-5-Pneumonitis vor. Die Nebenwirkung trat auch noch nach mehr als 200 Tagen nach Therapiebeginn auf (Abb. 1). Die Zahl der verabreichten Dosen schien keine Rolle zu spielen: 15 Pneumonitis-Patienten hatten weniger als fünf Dosen erhalten, zehn Patienten waren mit fünf bis zehn Dosen behandelt worden und acht Patienten hatten mehr als zehn Dosen bekommen.

Therapie mit Glucocorticoiden

Bei zehn Patienten wurde die Therapie abgesetzt. Sechs Patienten mit Grad-

1-Pneumonitis und je zwei mit Grad-2- und Grad-3-Pneumonitis erhielten orale Glucocorticoide. Intravenöse Glucocorticoide wurden bei sechs Patienten mit Grad-2- und bei drei Patienten mit Grad-3-Pneumonitis eingesetzt. Andere Immunsuppressiva wie Infliximab, Cyclophosphamid oder Mycophenolatmofetil wurden bei zwei Patienten mit Grad-2- und je einem Patienten mit Grad-3- und Grad-5-Pneumonitis angewendet.

Bei 20 Patienten konnte die Pneumonitis völlig ausgeheilt und bei sieben Patienten verbessert werden. Bei sechs Patienten verschlechterte sich der Zustand.

Fünf Subtypen im Röntgenbild

Nach dem radiologischen Befund konnten fünf Subtypen klassifiziert werden, und zwar ähnlich einer kryp-

togenen organisierenden Pneumonie (n=7), Milchglaszeichnung (n=12), Hypersensitivitätstyp (n=6), interstieller Typ (n=4) und Pneumonitis anderer Ursache (n=4). Radiologisch wurden 17 Patienten als leicht erkrankt, neun als mäßig schwer und sieben als schwer erkrankt eingestuft. Die radiologische Einstufung korrelierte mit dem Auftreten von Husten und dem Bedarf an Glucocorticoiden.

Quelle

Naidoo J, et al. Pneumonitis with anti-PD-1/PD-L1 therapy. Europäischer Krebskongress, Wien, 25. bis 29. September 2015, Abstract 503.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

— Bücherforum —

Giftlexikon

für Ärzte, Apotheker, Biologen, Chemiker

Begründet von Ruth Seeger und Hans-Günther Neumann. Fortgeführt von Dieter Schrenk. Unter Mitarbeit von Stefanie Knerr, Hans-Joachim Schmitz und Alexander T. Cartus. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2015. 1. Auflage inklusive 6. Aktualisierungslieferung. 666 Seiten. Ringordner 44,- Euro. ISBN 978-3-7692-6133-2.

Gifte sind im beruflichen Alltag von Heilkundigen oder Naturwissenschaftlern ein häufiges Problem. Dennoch ist es oftmals schwer, umfassende und wissenschaftlich fundierte Informationen zu finden. Gerade im Zeitalter der einfach erhältlichen Basisinformationen aus dem Internet ist es wichtig, dass man sich nicht in die Hände des Beraters Dr. Google begibt, sondern sich bei dem sensiblen Thema Giftstoffe auf wissenschaftlich korrekte, umfangreiche und von Fachautoren bewertete Informationen verlässt und eben auch verlassen kann. Manches ändert sich und manches ändert sich nicht. Eine Loseblattsamm-

lung ist daher genau das richtige Format, um sich im sich wandelnden Bereich der Giftstoffe aktuell zu informieren. Neben den jeweiligen physikalischen und chemischen Eigenschaften werden Verwendung, Vergiftungsmöglichkeiten, Toxizitäten, Vergiftungserscheinungen, Therapie, Verlauf und Prognose für die einzelnen Giftstoffe detailliert beschrieben. Besonders verständlich und informativ sind jeweils die Beschreibungen der Vorkommen, eine für Patienten oftmals sehr wichtige und entscheidende Information. Spätestens bei der Beschreibung der Wirkungsmechanismen wird klar, wieso es zur Darstellung der Giftstoffe eine ausführliche Loseblattsammlung benötigt und was das Schöne an Büchern ist. Die 6. Aktualisierungslieferung aktualisiert das Giftlexikon und setzt die Tradition fort, über die wichtigsten Aspekte zu Schadstoffen und Giftstoffen zu informieren. Die Gliederung des Buchs, beginnend mit allgemeinen Maßnahmen bei akuten Vergiftungen oder Verätzungen, gefolgt von der Darstellung der einzelnen Gifte ist



praktikabel und genau so dargestellt, wie die Informationen im Berufsalltag benötigt werden. Von A bis Z sind umfassend alle wesentlichen natürlichen und synthetischen Giftstoffe aufgelistet. Ein Standardwerk, das durch seine klare und praktikable Gliederung vielfach von Nutzen sein kann.

Prof. Dr. Martin Storr,
Starnberg

Pressekonferenz

Chronische lymphatische Leukämie und Mantelzell-Lymphom

Mit einem oralen Tyrosinkinase-Hemmstoff wandelt sich die Therapie bei B-Zell-Lymphomen

Seit einem Jahr existiert mit dem oralen Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Hemmstoff Ibrutinib eine vielversprechende Option bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und dem rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom (MCL). Inzwischen auch bei Morbus Waldenström zugelassen, ist die Hemmung des durch die BTK vermittelten B-Zell-Rezeptor-Signalwegs derart erfolgreich, dass sie mittlerweile in die deutschen DGHO-Leitlinien als Option bei CLL zur Erstlinientherapie bei einer Chromosom-17p-Deletion sowie zur Behandlung von CLL-Rezidiven aufgenommen wurde. Dies wurde im Oktober 2015 auf einer von Janssen-Cilag veranstalteten Pressekonferenz berichtet.

Vorteile gegenüber Ofatumumab bei CLL

In der Phase-III-Studie RESONATE [4] (Tab. 1) bei CLL-Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung erwies sich Ibrutinib dem Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab als klar überlegen: Auch in einer aktualisierten Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten [3] war unter Ibrutinib das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) noch nicht erreicht, unter Ofatumumab dagegen bereits nach 8,1 Monaten. Das entspricht einer starken und signifikanten Risikoreduktion (Hazard-Ratio [HR]=0,106;

95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,073–0,153; $p < 0,001$). Nach zwölf Monaten war die PFS-Rate unter Ibrutinib deutlich höher als unter Ofatumumab (84% vs. 18%; $p < 0,001$). Dieses Ergebnis war zudem bei mit dem BTK-Inhibitor behandelten Patienten unabhängig davon, ob Risikofaktoren wie eine 17p-Deletion oder eine Lymphozytose bestand. Allerdings war das PFS bei Patienten mit nur einer Vortherapie unter Ibrutinib signifikant besser (objektives Gesamtansprechen [ORR] 100%) als nach mehreren Vortherapien (ORR 79%). Eine multivariate Subgruppen-Analyse fand für alle Untergruppen

einen Vorteil für den BTK-Inhibitor im Vergleich zum Anti-CD20-Antikörper. Auch das Gesamtansprechen nach 16 Monaten war unter Ibrutinib mit neun von zehn Patienten (90%) klar besser als unter Ofatumumab mit 25%.

Sicherheit

Zu den häufigsten Nebenwirkungen, meist in den ersten drei bis sechs Monaten der Behandlung, zählten Blutungen. Sie traten bei knapp der Hälfte (48%) aller Patienten auf, waren überwiegend aber nur leicht ausgeprägt (Grad 1). Sie schließen daher bei regelmäßiger Kontrolle in den ersten Therapiemonaten eine orale Antikoagulation nicht aus. Eine solche bestand bei 155 der Patienten als Begleitmedikation. RESONATE ergab außerdem Vorteile hinsichtlich hämatologisch-immunologischer Parameter (T-/B-Zellzahl) für Ibrutinib [2]. Das erharteten auch 3-Jahres-Daten aus zwei Phase-Ib/II-Studien [4]. Hier bestätigten sich auch im dritten Behandlungsjahr sowohl eine geringe Rate relevanter Infektionen (<10%) als auch anhaltende Verbesserungen des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens.

Fazit

In der Summe erweist sich der BTK-Inhibitor damit heute als fester Baustein in der Erstlinientherapie bei Patienten mit Hochrisiko-CLL sowie bei rezidivierter oder refraktärer CLL unabhängig vom Fitness-Status. Er ist außerdem Bestandteil neuer Therapiestrategien der Deutschen CLL-Studiengruppe, in denen zum Beispiel einer initialen Chemotherapie mit Bendamustin eine Induktions- und Erhaltungstherapie mit Ibrutinib und Obinutuzumab folgt.

Neue Optionen beim Mantelzell-Lymphom

Deutlich unbefriedigender ist derzeit noch die Lage beim Mantelzell-Lymphom (MCL), das nach wie vor die schlechteste Prognose aller nodalen Lymphome hat. Vor allem bei der Rezidivtherapie werden meist extrem

Tab.1. Studiendesign von RESONATE [nach ClinicalTrials.gov]

Erkrankung	Chronische lymphatische Leukämie
Studienziel	Verbessert Ibrutinib als Monotherapie klinisch signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu Ofatumumab bei Patienten mit wiederkehrender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem Lymphom (SLL)?
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, offen, parallel, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	391
Intervention	Ofatumumab; 12 Dosen über 24 Wochen oder bis Progression/ unzumutbare Toxizität; Woche 1 : 300 mg Initialdosis, Woche 2–8 : 2000 mg einmal wöchentlich, Woche 12, 16, 20 und 24 : 2000 mg alle 4 Wochen (n = 196) Ibrutinib; 420 mg (3 × 140-mg-Kapseln) einmal täglich bis Progression/ unzumutbare Toxizität (n = 195)
Primäre Endpunkte	PFS
Sekundäre Endpunkte	Gesamtüberleben (OS), hämatologische Verbesserung
Sponsor	Pharmacyclics/Janssen
Studienregisternummer	NCT01578707 (ClinicalTrials.gov)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

kurze Remissionszeiten von nur wenigen Monaten erreicht. In der Phase-II-Zulassungsstudie [6] zu Ibrutinib sprachen zwei Drittel aller Patienten mit MCL-Rezidiv und meist mehreren Vortherapien partiell (44%) oder komplett (23%) auf den BTK-Hemmer an. Das mittlere progressionsfreie Überleben hierunter war mit 13,9 Monaten deutlich länger als mit herkömmlichen Chemotherapien. Nebenwirkungen wie Blutungen, Infektionen, gastrointestinale und dermatologische Symptome sowie Vorhofflimmern waren zwar häufig [7], aber meist nicht schwer. Sie nahmen

zudem im Behandlungsverlauf oft ab. Bestimmte Mutationen, die Proteine wie NF-kappaB, PIM/mTOR oder epigenetische Modifizierer betreffen, prädestinieren nach einer neuen Analyse [1] allerdings für ein Nichtansprechen auf den BTK-Hemmer. Sie könnten sich zum prätherapeutischen Screening eignen.

Quelle

Prof. Dr. Clemens Wendtner, München, Priv.-Doz. Dr. Georg Heß, Mainz; Pressekonferenz „1 Jahr Imbruvica®: Neue Studienergebnisse und erste Praxiserfahrungen zur Therapie mit dem selektiven BTK-Inhibitor“, Frankfurt am Main, 21. Oktober 2015, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.

Literatur

1. Balasubramanian, et al. ASH 2014; Vortrag, #78.
2. Barrientos JC, et al. ASH 2014, Poster #4696.
3. Brown JR, et al. ASH 2014; Poster #3331.
4. Byrd JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213–23.
5. Byrd JC, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;125:2497–506.
6. Wang ML, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507–16.
7. Wang ML. ASH 2014; Poster #4453.

Dr. Andreas Häckel,
Frankfurt/M.

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.

— Bücherforum —

Wider die ärztliche Kunst?

Recht und Unrecht in der Medizin

Von Jörg Bossenmayer. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2015. 144 Seiten. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 19,99 Euro. ISBN 978-3-13-198931-4.

Das vorliegende Büchlein erinnert sehr stark an den Bestseller von Ferdinand von Schirach „Schuld“, in dem dieser sehr tragische Fälle aus seinem Alltag als Strafverteidiger schildert. Geschichten, die das Leben schrieb – nach diesem Motto hat auch dieser Autor, Fachanwalt für Medizinrecht, eigene höchst interessante Fälle und solche von Kollegen zusammengetragen, die für die betroffenen Ärzte besonders dramatisch verliefen und sogar die Existenz als Arzt bedrohten oder gar zerstörten. Da geht es um echte und vermeintliche Kunstfehler, um Komplikationen bei schönheits-

chirurgischen Eingriffen, um Verstöße gegen Hygienevorschriften und um unzureichende Aufklärung ebenso wie um einen Arzt, der gar keiner war, um einen Krankenpfleger, der einen Nebenjob bei einem Bestattungsunternehmen ausübte, um Zerwürfnisse in einer Gemeinschaftspraxis und um einen Rosenkrieg, der fast zum beruflichen Aus geführt hätte. Die Geschichten sind sehr unterhaltsam, ja sogar spannend erzählt. Im Anschluss an jeden Fall erfolgt eine kurze fachjuristische Information zu den Themen Arztrecht, Arzthaftung, Schadenersatz, Gesellschafts- und Arbeitsrecht im Krankenhaus. Kurzum, das Büchlein bietet ein kurzweiliges und sehr unterhaltsames, zugleich aber auch sehr informatives Lesevergnügen.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg



Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Blinatumomab** (Blincyto, Amgen) bei Philadelphia-Chromosom-negativer rezidivierender oder refraktärer akuter B-Vorläufer lymphoblastischer Leukämie (siehe Notizen Nr. 11/2015)
- **Carfilzomib** (Kyprolis, Amgen) bei multiplem Myelom (siehe Notizen Nr. 11/2015)
- **Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovir alafenamid** (Genvoya, Gilead) bei HIV-1-Infektion (siehe Notizen Nr. 11/2015)
- **Glycerolphénylbutyrat** (Ravicti, Horizon Therapeutics) bei Störungen im Harnstoffzyklus (siehe Notizen Nr. 11/2015)
- **Lumacaftor/Ivacaftor** (Orkambi, Vertex Pharmaceuticals) bei zystischer Fibrose (siehe Notizen Nr. 11/2015)
- **Mepolizumab** (Nucala, GlaxoSmithKline) als „Add-on-Therapie“ bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bronchiale (siehe Notizen Nr. 11/2015)
- **Talimogen Laherparepvec** (Imlygic, Amgen) bei nicht resezierbarem metastasiertem Melanom (siehe Notizen Nr. 12/2015)

Zulassungsempfehlung für **Birkenrindenextrakt** (Episalvan, Birken AG): Das Gel mit einem Trockenextrakt aus Birkenrinde (*Betula pendula* Roth/*Betula pubescens* Ehrh., standardisiert auf Betulin) soll für die lokale Behandlung oberflächlicher Wunden bei Erwachsenen zugelassen werden. Es soll in den ersten Tagen der Wundheilung auf verschiedene proinflammatorische Mediatoren modulierend wirken und die Keratinozyten bei der Reparatur der geschädigten Haut unterstützen.

Mitteilung der EMA vom 20.11.2015

Zulassungsempfehlung für **Brivaracetam** (Briivact, UCB): Das Antiepileptikum soll als Add-on-Therapie zur Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren zugelassen werden. Die Wirkung beruht auf einer

Interaktion mit dem synaptischen Vesikelprotein 2A (SV2A). Brivaracetam soll als Filmtablette, Tropf- und Injektionslösung zur Verfügung stehen.

Mitteilung der EMA vom 20.11.2015

Zulassungsempfehlung für **Pitolisant** (Wakix, Bioprojekt Pharma): Das H₃-Antihistaminikum soll bei Erwachsenen mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie zugelassen werden, um die Tagesschläfrigkeit und Kataplexien zu reduzieren.

Mitteilung der EMA vom 20.11.2015

Zulassungsempfehlung für Biosimilar zu **Etanercept** (Benepali, Samsung Bioepis): Der TNF- α -Inhibitor soll bei rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis und axialer Spondylarthritis sowie bei Plaque Psoriasis zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 20.11.2015

Zulassungsempfehlung für **Eisen-III-maltol** (Feracru, Iron Therapeutics): Das Eisenpräparat soll für die Behandlung von Erwachsenen mit Eisenmangelanämie, die an einer entzündlichen Darmerkrankung leiden, zugelassen werden. Die Kapseln enthalten 30 mg dreiwertiges Eisen als Maltol, was eine Resorption im Dünndarm ermöglicht.

Mitteilung der EMA vom 17.12.2015

Zulassungsempfehlung für **Lesinurad** (Zurampic, AstraZeneca): Das Gichtmittel soll in Kombination mit einem Xanthinoxidaseinhibitor für die Behandlung der Hyperurikämie von erwachsenen Patienten zugelassen werden, bei denen mit einem Xanthinoxidasehemmer allein keine ausreichende Senkung der Harnsäurespiegel erreicht werden konnte. Lesinurad hemmt die Reabsorption von Harnsäure, indem es selektiv den Transporter URAT1 hemmt.

Mitteilung der EMA vom 17.12.2015

Zulassungsempfehlung für **Necitumumab** (Portrazza, Eli Lilly): Der EGFR-Hemmer soll in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-exprimierendem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zugelassen werden, die zuvor keine Chemotherapie erhalten haben.

Mitteilung der EMA vom 17.12.2015

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).

Zulassungsempfehlung für **Osimertinib** (Tagrisso, AstraZeneca): Der EGFR-Hemmer soll für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zugelassen werden, deren Tumor eine T790M-EGFR-Mutation aufweist und deren Erkrankung sich nach Gabe anderer EGFR-Hemmer verschlechtert hat.

Mitteilung der EMA vom 17.12.2015

Zulassungsempfehlung für **Sechsfachimpfstoff** (Vaxelis, Sanofi Pasteur): Der Impfstoff soll für Kinder ab einem Alter von sechs Wochen zur Prophylaxe von Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis und *Haemophilus influenzae* Typ B als Grundimmunisierung und zur Auffrischung zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 17.12.2015

Zulassungserweiterung für **Certolizumab pegol** (Cimzia, UCB) empfohlen: Der TNF- α -Inhibitor soll zukünftig auch für die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen ohne Vorbehandlung mit Methotrexat oder

anderen DMARDs eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 20.11.2015

Zulassungserweiterung für Pyronaridin-artesunat (Pyramax, Shin Poong) *empfohlen*: Das Mittel zur Behandlung der Malaria soll in einer neuen Darreichungsform, nämlich Granulat zur Herstellung einer oralen Suspension, zugelassen werden. Diese soll bei Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 und 20 kg eingesetzt werden können. Außerdem sollen die Beschränkungen auf eine einmalige Gabe und auf Gebiete mit niedriger Artemisinin-Resistenz entfallen.

Mitteilung der EMA vom 20.11.2015

Zulassungserweiterung für humanes Hepatitis-B-Immunglobulin (Zutectra, Biotest) *empfohlen*: Das Immunglobulin wird zur Prävention der Hepatitis-B-Virus-Reinfektion bei HBsAG(HBV surface antigen)- und HBV-DNA-negativen Erwachsenen eingesetzt, zukünftig gilt nur noch ein zeitlicher Abstand zur Lebertransplantation von mindestens einer Woche (bisher sechs Monate).

Mitteilung der EMA vom 20.11.2015

Zulassungserweiterung für Eltrombopag (Revolade, Novartis) *empfohlen*: Die Indikation für Eltrombopag ist zukünftig die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer thrombozytopenischer Purpura (ITP), die auf andere Therapien (z.B. Glucocorticoide, Immunglobuline) nicht ansprechen. Somit entfällt die Beschränkung auf splenektomierte Patienten bzw. auf Patienten mit Kontraindikation für eine Operation in der Erstlinientherapie.

Mitteilung der EMA vom 17.12.2015

Zulassungserweiterung für Erlotinib (Tarceva, Roche) *empfohlen*: Zukünftig ist Erlotinib indiziert zur Switch-Erhaltungstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-aktivierenden Mutationen und stabiler Erkrankung nach Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung.

Mitteilung der EMA vom 17.12.2015

Zulassungserweiterung für Ramucirumab (Cyramza, Eli Lilly) *empfohlen*: Der bisher bei fortgeschrittenem Adenom des Magens oder des gastroösophagealen

Übergangs angewendete monoklonale Antikörper soll zukünftig auch bei Kolorektalkarzinom und NSCLC eingesetzt werden. Bei Darmkrebs soll es in Kombination mit FOLFIRI (Folinsäure/Fluorouracil/Irinotecan) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierter Erkrankung, die nach Behandlung mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluorpyrimidin fortgeschritten ist, eingesetzt werden. Bei NSCLC soll es in Kombination mit Docetaxel für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung und Progression nach Platin-basierter Chemotherapie eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 17.12.2015

Zulassungserweiterung für Romiplostim (Nplate, Amgen) *empfohlen*: Wie bei Eltrombopag entfällt die Beschränkung auf splenektomierte Patienten bzw. auf Patienten mit Kontraindikation für eine Operation in der Erstlinientherapie. Romiplostim kann dementsprechend für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP), die auf andere Therapien (z.B. Glucocorticoide, Immunglobuline) nicht ansprechen, eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 17.12.2015

Zulassungserweiterung für Ticagrelor (Brilique, Astra Zeneca) *empfohlen*: Der Thrombozytenfunktionshemmer kann neben dem Einsatz bei akutem Koronarsyndrom zukünftig auch bei Myokardinfarkt in der Anamnese und hohem Risiko für ein atherothrombotisches Ereignis angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 17.12.2015

Negatives Votum für Mercaptamin als Augentropfen (Dropcys, Lucane Pharma): Die Augentropfen waren vorgesehen zur Anwendung als Prophylaxe und Therapie bei Cystinose, die das Auge betrifft. Der Wirkstoff ist bei der seltenen Erkrankung Cystinose bereits als orale Therapie zugelassen. Das CHMP befand allerdings, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Darreichungsform nicht ausreichend belegt ist.

Mitteilung der EMA vom 17.12.2015

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Cobimetinib (Cotellic, Roche): Der MEK-Inhibitor wurde beschleunigt als Orphan-Drug für die Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom in Kombination mit Vemurafenib zugelassen. Cobimetinib hemmt den Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-Weg, indem er an MEK1 und MEK2 angreift. Hierdurch werden intrazelluläre Signalwege gehemmt, die Tumorzellproliferation verringert und die Resistenzentwicklung durch eine BRAF-Inhibitor-Monotherapie verzögert. Bei der EMA wurde die Substanz im Oktober 2015 ebenfalls zur Zulassung empfohlen.

Mitteilung der FDA vom 10.11.2015

Zulassung für Daratumumab (Darzalex, Janssen-Cilag): Der monoklonale Antikörper wurde beschleunigt als Orphan Drug für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom zugelassen, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben. Darzalex ist der erste von der FDA zugelassene monoklonale Antikörper für die Behandlung des multiplen Myeloms. Daratumumab ist gegen CD38 gerichtet, das sich auf der Oberfläche von Multiplen-Myelom-Zellen befindet.

Mitteilung der FDA vom 16.11.2015

Zulassung für Ixazomib (Ninlaro, Takeda): Der Proteasomhemmer wurde beschleunigt als Orphan-Drug in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem multiplem Myelom zugelassen. Er ist der erste oral applizierbare Proteasomhemmer.

Mitteilung der FDA vom 20.11.2015

Zulassung für Mepolizumab (Nucala, GSK): Der humanisierte monoklonale Interleukin-5-Antikörper wurde als Add-on-Therapie bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zugelassen. Die Halbwertszeit beträgt etwa 19 Tage, daher wird Mepolizumab vierwöchentlich subkutan appliziert. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Bindung von freiem Interleukin 5, das

eine zentrale Rolle bei der Eosinophilen-Bildung spielt.

Mitteilung der FDA vom 4.11.2015

Zulassung für Necitumumab (Portrazza, Eli Lilly): Der EGFR-Inhibitor wurde in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin als Firstline-Therapie bei Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom der Lunge (NSCLC) zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 24.11.2015

Zulassung für Nivolumab (Opdivo, BMS): Der PD(programmed death receptor)-1-Hemmer wurde von der FDA bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zugelassen, die bereits eine spezifische Therapie erhalten haben. Im Laufe des Jahres 2015 wurde das sogenannte Immuntherapeutikum bereits bei Melanom und bei Plattenepithelkarzinom der Lunge zugelassen. Die Nivolumab-Therapie hat in den USA den Status „Break through designation“.

Mitteilung der FDA vom 23.11.2015

Zulassung für Osimertinib (Tagrisso, Astra Zeneca): Der EGFR-Hemmer wurde beschleunigt für die Behandlung von Patienten mit NSCLC zugelassen, deren Tumor eine T790M-EGFR-Mutation aufweist und deren Erkrankung sich nach Gabe anderer EGFR-Hemmer verschlechtert hat. Gleichzeitig wurde ein begleitender Test (Cobas EGFR Mutation Test v2) zum Nachweis der EGFR-Resistenz-Mutation zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 13.11.2015

Zulassung für Talimogen Laherparepvec (Imlygic, Amgen): Das genetisch modifizierte virale Therapeutikum soll zur lokalen Behandlung von inoperablen kutanen, subkutanen und Knoten-Läsionen bei Patienten mit Melanom im Rezidiv nach der ersten Operation zugelassen werden. Es wird unmittelbar in die Läsion injiziert. Es ist das erste zugelassene Therapeutikum dieser Art, in Europa wurde die Zulassung im Oktober 2015 empfohlen. In Talimogen Laherparepvec (T-VEC) sind Herpes-simplex-Viren Typ 1 (HSV-1) so modifiziert, dass sie sich nur noch selektiv in Tumorzellen replizieren und die Tumorzellen lokal zerstören. Als Folge der lokalen Freisetzung von Tumorantigenen und

der Produktion von humanem GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor) wird zusätzlich eine systemische Immunantwort gegen den Tumor ausgelöst.

Mitteilung der FDA vom 27.10.2015

Zulassung für Trabectedin (Yondelis, Janssen): Das Zytostatikum wurde zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Liposarkom und Leiomyosarkom, die mit einer Anthracyclin-haltigen Chemotherapie vorbehandelt wurden. Trabectedin ist in der EU seit September 2007 für diese Indikation zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 23.10.2015

Zulassung für Alectinib (Alecensa, Roche): Der orale ALK-Hemmer wurde beschleunigt für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und positivem ALK-Status zugelassen, deren Erkrankung unter der Behandlung mit Crizotinib fortschritt oder die Crizotinib nicht vertragen.

Mitteilung der FDA vom 11.12.2015

Zulassung für Elotuzumab (Empliciti, BMS): Der monoklonale Antikörper wurde mit „Breakthrough-Status“ und als Orphan-Drug in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem multiplem Myelom zugelassen. Die Wirkung von Elotuzumab beruht auf einer Aktivierung des körpereigenen Immunsystems gegen die Krebszellen. Nach Daratumumab ist dies der zweite monoklonale Antikörper, der für die Therapie des multiplen Myeloms zugelassen wurde.

Mitteilung der FDA vom 30.11.2015

Zulassung für Sebelipase alfa (Kanuma, Alexion): Das Enzym wurde mit Orphan-Drug-Status für die Enzymersatztherapie bei dem seltenen genetisch bedingten Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL) zugelassen. In Europa besteht bereits eine Zulassung.

Mitteilung der FDA vom 8.12.2015

Zulassung für Uridintriacetat (Vistogard, Wellstat): Uridintriacetat wurde mit Orphan-Drug-Status als erste Notfallbehandlung für Erwachsene und Kinder zugelassen, die eine Überdosis von Fluorouracil oder Capecitabin er-

halten haben oder die nach Behandlung mit diesen Substanzen innerhalb von vier Tagen schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen erleiden. Das oral applizierbare Uridintriacetat verhindert Zellschäden und Zelltod, die durch Fluorouracil ausgelöst werden. Das Antidot sollte so rasch wie möglich nach Überdosierung oder bei Auftreten schwerer unerwünschter Wirkungen eingenommen werden.

Mitteilung der FDA vom 11.12.2015

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Sicherheitshinweis zu Dimethylfumarat (Tecfidera, Biogen) und **Präparaten mit Fumarsäureestern** (Fumaderm, Biogen): Es werden neue Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) und eine vermehrte Überwachung empfohlen, zudem gibt es neue Hinweise zum Absetzen der Therapie: Eine Auflistung der einzelnen Maßnahmen finden Sie unter www.akdae.de > Arzneimittelsicherheit.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 35-2015, 34-2015 vom 24.11.2015

Sicherheitshinweis zu Mycophenolatmofetil (CellCept, Roche) wegen Teratogenität und Schwangerschaftsverhütung: Es ist bekannt, dass Mycophenolatmofetil beim Menschen stark teratogen wirkt und bei Exposition in der Schwangerschaft das Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen erhöht. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über neue, stark verschärfte Warnhinweise zur Teratogenität von Mycophenolatmofetil:

Mycophenolatmofetil soll in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zur Verfügung steht. Mycophenolatmofetil soll bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden. Um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen, soll eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage eines Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden.

Ärzte sollen sicherstellen, dass Frauen und Männer, die Mycophenolatmofetil anwenden, die Risiken einer Schädigung des Babys, die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung und die Notwendigkeit der sofortigen Benachrichtigung ihres Arztes im Fall einer möglichen Schwangerschaft verstehen. Weitere Hinweise zu Schwangerschaftstests und zur Verhütung bei Frauen und Männern können dem Rote-Hand-Brief entnommen werden. Schulungsmaterialien werden zur Verfügung gestellt. Die Fachinformationen werden aktualisiert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 33–2015 vom 10.11.2015

Sicherheitshinweis zu Thalidomid (Thalidomide Celgene, Celgene) bei Patienten über 75 Jahren: Nach Überprüfung neuer Sicherheitsdaten informiert der Hersteller in einem Rote-Hand-Brief,

dass für diese Altersgruppe eine reduzierte Initialdosis von 100 mg pro Tag empfohlen wird. In Kombination mit Thalidomid sollte die Initialdosis von Melphalan bei Patienten >75 Jahre reduziert werden. Das Nebenwirkungsprofil bei Patienten >75 Jahre, die mit 100 mg Thalidomid einmal täglich behandelt wurden, ähnelte dem Nebenwirkungsprofil bei Patienten ≤75 Jahre, die mit 200 mg Thalidomid einmal täglich behandelt wurden. Bei Patienten >75 Jahre besteht jedoch möglicherweise das Risiko eines vermehrten Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 32–2015 vom 10.11.2015

Rote-Hand-Brief zu Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm 1000/500 mg p.i. Durchstechflaschen und Ampicillin+Sulbactam-ratiopharm 2000/1000 mg

p.i. Durchstechflaschen wegen Partikeln in der fertigen Lösung: Die genannten Produkte waren wegen Problemen bei der Herstellung (sichtbare Partikel in der Lösung) nicht mehr freigegeben und in den Handel gebracht worden. Um die Arzneimittelverknappung aufzuheben, wird die Belieferung mit den genannten Arzneimitteln wieder aufgenommen.

Bei der Verwendung ist ab sofort folgende Vorsichtsmaßnahme zu beachten: Bei der Applikation muss unbedingt ein Partikelfilter ≤15 µm verwendet werden. Handelsübliche Infusionsbestecke beinhalten entsprechende Filter.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 36–2015 vom 21.12.2015

Bettina Christine Martini,
Legau

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Stefan Fischer, Dr. Maja M. Christ, Solvejg Langer,
Rika Rausch und Dr. Tanja Sauße; Assistenz: Gabriele
Frey, Eva Manzo
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -2 90
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -2 63

E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 34 vom 1.10.2015

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90
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 unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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