

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie



Herausgegeben von:
H. C. Diener
R. Gugler
F. Lammert

E. Mutschler
A. Schmidtke
C. Unger

Schwerpunkt Onkologie

Multiples Myelom: Neue Substanzen



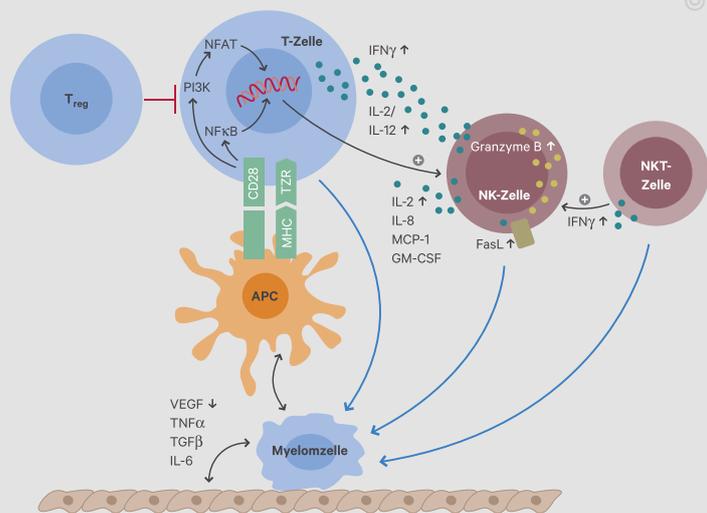
Akute lymphatische Leukämie: Neue Therapieansätze

Harnblasenkarzinom: Aktuelle Therapiekonzepte

Fortgeschrittenes Zervixkarzinom: Bevacizumab

NSCLC und Mammakarzinom:
ASCO-Berichterstattung

Notizen



© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Editorial

- 355 Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Game change
Krebstherapie im Wandel

Übersichten

- 356 Nicola Katharina Lang und Florian Bassermann,
München
Therapie des multiplen Myeloms
Neue Substanzen und Substanzklassen

- 368 **Zertifizierte Fortbildung**



- 371 Nicola Göckbuget, Frankfurt/M.
Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen
Aktuelle Standardtherapie und neue
Therapieansätze

- 383 Clemens Unger, Freiburg
Harnblasenkarzinom
Aktuelle Therapiekonzepte

Klinische Studie

- 390 **Zervixkarzinom**
Bevacizumab bei fortgeschrittener Erkrankung

Referiert & Kommentiert

- 391 **Aus Forschung und Entwicklung**
392 **Kongresse, Symposien, Konferenzen**

Rezensionen

- 404 **Doping im Sport**
405 **Schwindel**
Praktischer Leitfaden zur Diagnose und Therapie

Notizen

- 406 Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs-
und Pharmakovigilanzbehörden
- 409 **Pressekonferenzen**
- 410 Impressum

Game change

Krebstherapie im Wandel

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg



Die Jahrestagung der American Society of Clinical Onkology (ASCO) bietet alljährlich einen umfassenden Überblick über die neuen Strategien und Perspektiven in der Onkologie. Die beiden Säulen, von denen der rasante Fortschritt im Wesentlichen getragen wird, sind die Genetik und die Immunologie. Sie begründen den

Paradigmenwechsel, der sich bei der Therapie vieler onkologischer Erkrankungen zurzeit vollzieht.

Ohne Genetik geht in der Onkologie nichts mehr – so könnte man plakativ den Stellenwert der modernen molekularen Diagnostik beschreiben. Unter anderem geht es darum, Risikoträger für ein erhöhtes Malignomrisiko mittels Gendiagnostik zu identifizieren. Bekanntes Beispiel ist der Nachweis von BRCA-Mutationen beim Mammakarzinom. Ein solcher beeinflusst nicht nur Therapieentscheidungen, sondern ist auch relevant für Vorsorgestrategien und Familienuntersuchungen.

Targeted therapy auf dem Vormarsch

Im Hinblick auf den Einsatz neuer zielgerichteter Therapiestrategien sollte das Genprofil des Tumors heute zur Standarddiagnostik bei vielen Tumoren (v. a. beim kolorektalen und Lungenkarzinom sowie beim malignen Melanom) gehören; denn der Nachweis von Treibermutationen hat wesentlichen Einfluss auf Therapieentscheidungen im Sinne einer personalisierten Behandlung und ist relevant für die prognostische Einschätzung. Bei fehlendem Ansprechen oder Progression gilt es, Resistenzmechanismen zu analysieren, und auch dabei ist die molekulare Diagnostik unverzichtbar. Eine noch breitere Anwendung der molekularen Diagnostik ist durch die Einführung der Liquid Biopsy zu erwarten. Mit diesem Verfahren können nicht nur zirkulierende Stamm- und Tumorzellen aus dem Blut detektiert werden, sondern auch zellfreie Tumornukleinsäuren wie cfDNA, mikroRNA und mRNA. Nur so gelingt es, die Heterogenität des genetischen Tumorprofils zu erfassen; denn nicht alle Bereiche eines Tumors haben das gleiche Genprofil und bei Metastasen kann es wiederum anders sein als beim Primärtumor. Somit bietet die Liquid Biopsy einen umfassenderen Einblick in das genetische Tumorprofil als die Biopsie, die nicht immer möglich und auch nicht unbedingt repräsentativ für alle Tumorbereiche ist.

Tumorkontrolle mithilfe des Immunsystems

Nicht weniger spannend und Erfolg versprechend ist die Immuntherapie. Dazu gehören einmal Antikörper, die natürliche Killerzellen aktivieren und/oder Tumorzellen markieren, sodass diese durch die Antikörper-vermittelte Zytotoxizität zerstört werden. Zur Verfügung stehen auch bispezifische Antikörper, die auf der einen Seite an T-Zellen andocken und diese aktivieren. Auf der anderen Seite heften sie sich an Tumorzellen, wodurch T-Zellen und Tumorzellen in einen direkten räumlichen Kontakt gebracht werden. Ein anderes Wirkprinzip sind die Checkpoint-Inhibitoren, die bei den T-Zellen die „Bremsen“ lösen, die der Tumor ihnen angelegt hat. Nach dem malignen Melanom hat dieses Therapiekonzept mittlerweile auch in die Therapie des Lungen- bzw. Nierenzellkarzinoms und des Morbus Hodgkin Einzug gehalten. Weitere Tumoren folgen.

Es ist naheliegend, beim Einsatz eines solchen PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitors (PDI: Programmed cell death protein 1) den Nachweis einer PD-L1/2-Expression auf den Tumorzellen zu fordern. Doch das Ansprechen auf diese Substanzen ist ein sehr komplexer Vorgang, der nicht nur von der PD-L1-Expression bestimmt wird, sondern auch vom Genprofil des Tumors und sogar von der Zusammensetzung des Mikrobioms. Mit anderen Worten: Es gibt auch Tumoren mit fehlender PD-L1-Expression, die auf einen PD-1/PD-L1-Inhibitor gut ansprechen, sodass sich PD-L1 nicht unbedingt als Biomarker zur Stratifizierung eignet. Eine gute Wirksamkeit ist dann zu erwarten, wenn unabhängig vom Tumortyp eine Mikrosatelliten-Instabilität bzw. eine Störung der DNA-Reparatur (mismatch repair deficiency) vorliegt. Je höher diese Mutationslast, umso besser sprechen Tumoren auf eine solche Immuntherapie an. Und so schließt sich der Kreis zur Genetik.

Immer komplexer

Unbestritten hat die therapeutische Vielfalt bei vielen Tumoren stark zugenommen und die Dynamik ist ungebrochen. Damit wird die Therapie zwangsläufig immer komplexer. Für den behandelnden Arzt ist es eine besondere Herausforderung, aus dem, was medizinisch möglich ist, das für den einzelnen Patienten Sinnvolle herauszufiltern. Dabei muss im Einzelfall unter Einbeziehung des Patienten entschieden werden, ob eine Zweit- oder sogar Drittlinientherapie wirklich von Nutzen ist.



Therapie des multiplen Myeloms

Neue Substanzen und Substanzklassen

Nicola Katharina Lang und Florian Bassermann, München

Zunehmende Erkenntnisse über die Biologie und Pathogenese des multiplen Myeloms haben zur Entwicklung neuer, molekular gezielter Substanzen geführt, die nicht mehr primär in die DNA-Replikation eingreifen wie die klassischen Zytostatika.

Die ersten sogenannten neuen Substanzen waren die immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) Thalidomid und Lenalidomid und der Proteasom-Inhibitor Bortezomib. Durch deren Einsatz konnte erstmals seit Einführung der Hochdosistherapie ein deutlicher Überlebensvorteil erzielt werden [11]. Mit der Zulassung von Pomalidomid (IMiD) im August 2013 und den beiden Proteasom-Inhibitoren Carfilzomib im November 2015 und Ixazomib im November 2016 wurde das Spektrum der sogenannten neuen Substanzen deutlich erweitert.

Erhebliche Fortschritte wurden auch in der Entwicklung neuer Substanzklassen erzielt. Im August 2015 erfolgte die Zulassung des ersten Histondeacetylase-Hemmers (HDAC-Inhibitors) Panobinostat und im Mai 2016 die Zulassung der beiden monoklonalen Antikörper Elotuzumab (gerichtet gegen CS-1/SLAMF7) und Daratumumab (gerichtet gegen CD38).

In dieser Arbeit wird ein Überblick über die neuen Substanzen und Substanzklassen gegeben, wobei der Schwerpunkt auf die erst kürzlich zugelassenen Medikamente gerichtet wird (Abb. 1).

Arzneimitteltherapie 2017;35:356–67.

Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs): Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid

Wirkungsmechanismus IMiDs

Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft wird ein Großteil der antitumorösen Aktivitäten von IMiDs, zu denen neben der direkten tumoriziden Funktion immunmodulatorische (Abb. 2), antiangiogenetische, antiinvasive und antimetabolische Eigenschaften zählen, durch die Bindung an Cereblon vermittelt.

Cereblon ist ein Molekül, das unter anderem einen E3-Ubiquitin-Ligasekomplex mit „damaged DNA binding protein 1“ (DDB1) und Cul4A bildet. In Gegenwart von IMiDs wird dieser Ligasekomplex derart modifiziert, dass er über die Bindung von B-Zell-Transkriptionsfaktoren der Ikaros-Familie (IKZF1 und IKZF3) und deren Degradierung zu einer reduzierten Expression des Transkriptionsfaktors IRF4 (Interferon regulatory factor 4) führt, der für die Bildung Immunglobulin-sezierender Plasmazellen benötigt wird und das Onkogen c-Myc induziert. Neben dieser Ubiquitin-*abhängigen* Funktion beruht eine weitere Wirkung von IMiDs auf einer Ubiquitin-*unabhängigen* Funktion von Cereblon: Die Wirkstoffe hemmen die Chaperon-Funktion von Cereblon für Proteine, die Angiogenese, Invasion, Proliferation sowie metabolische Funktionen

wie den Lactatexport steuern. Über diesen Mechanismus vermitteln IMiDs zum einen ihre antitumoröse Aktivität, zum anderen aber auch ihre teratogene Wirkung [6, 16, 32]. Für den immunmodulatorischen Effekt werden eine Modulation der NK-Zell-Funktion mit Steigerung der NK-Zell-Zytotoxizität sowie eine Hemmung von regulatorischen T-Zellen angenommen. Zudem wirken IMiDs über eine Hemmung der Interaktion zwischen Tumorzellen und ihrem Mikromilieu, indem sie die Zelladhäsion stören und die Sekretion von Zytokinen (wie z. B. IL-6, IGF-1 und VEGF) blockieren, die das Wachstum bzw. die Proliferation von Myelomzellen fördern.

Zulassungsstatus IMiDs

Thalidomide Celgene (Thalidomid) ist indiziert in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplem

Dr. med. Nicola Katharina Lang, Medizinisches Zentrum für Hämatologie und Onkologie München MVZ GmbH, Winthirstraße 7, 80639 München, E-Mail: nicola.lang@onco-concept.de

Prof. Dr. med. Florian Bassermann, III. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München

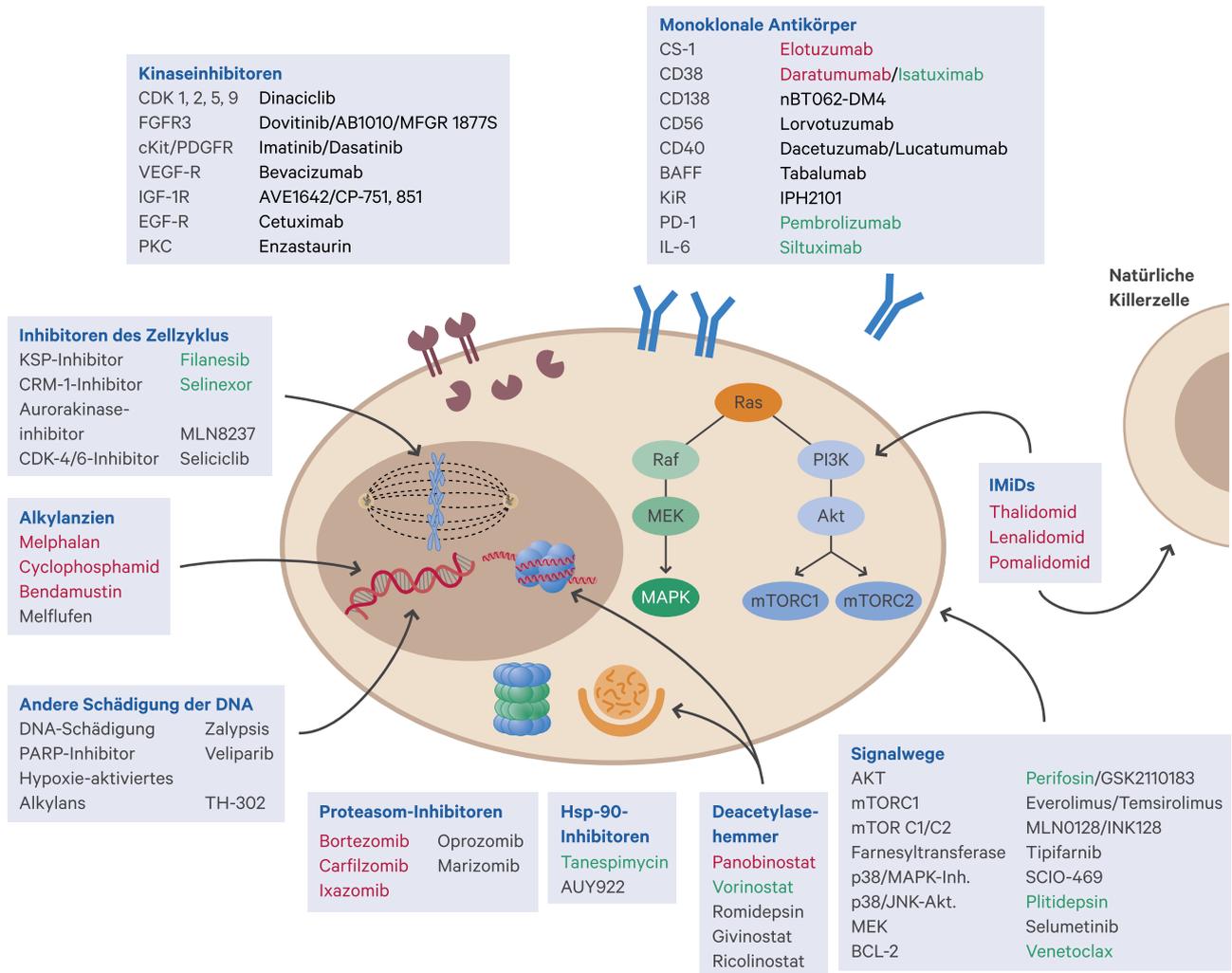


Abb. 1. Darstellung der verschiedenen Angriffspunkte der neuen Substanzen und Substanzklassen [mod. nach 21]
Zugelassene Wirkstoffe sind rot markiert, Wirkstoffe in Phase-III-Studien sind grün markiert.

Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht infrage kommt.

- MPT: Thalidomid 200 mg p.o. täglich, bei Patienten > 75 Jahre: 100 mg p.o. täglich, in Kombination mit Melphalan und Prednison, maximal 12 Zyklen von jeweils 6 Wochen (42 Tagen)

Revlimid® (Lenalidomid) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit *unbehandeltem* multiplem Myelom, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht infrage kommt:

- RD: Lenalidomid (25 mg p.o. Tag 1–21) in Kombination mit Dexamethason, q28d, bis zur Progression
- MPR-R: Lenalidomid (10 mg p.o. Tag 1–21, q28d) in Kombination mit Melphalan und Prednison, bis zu 9 Zyklen, gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungsmonotherapie (10 mg p.o. Tag 1–21), q28d, bis zur Progression

Revlimid® (Lenalidomid) ist indiziert in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit mul-

tiplem Myelom, die *mindestens eine vorausgegangene Therapie* erhalten haben.

- RD: Lenalidomid (25 mg p.o. Tag 1–21), q28d, bis zur Progression

Revlimid® (Lenalidomid) ist seit Februar 2017 als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation zugelassen.

- R-Maintenance: 10 mg p.o. Tag 1–28, q28d, bis zur Progression

Imnovid® (Pomalidomid) ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die *Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms* bei erwachsenen Patienten, die *mindestens zwei vorausgegangene Therapien*, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

- Pomalidomid (4 mg p.o. Tag 1–21, q28d) in Kombination mit Dexamethason, bis zur Progression

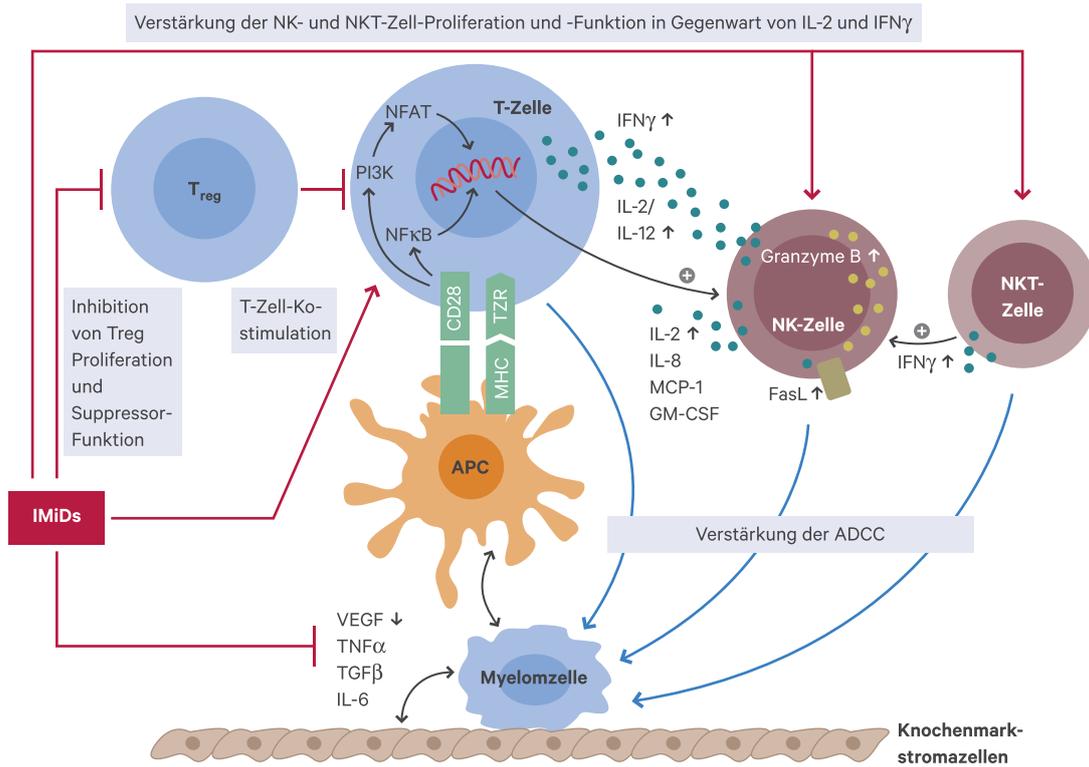


Abb. 2. Darstellung der immunmodulatorischen Effekte von IMiDs (zu den weiteren Mechanismen der IMiDs siehe Text) [mod. nach 24]
 ADCC: antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität; APC: Antigen-präsentierende Zelle; IFN: Interferon; IL: Interleukin; IMiD: Immunmodulatorische Substanz; MHC: major histocompatibility complex; NFAT: nuclear factor of activated T-cells; NF- κ B: nuclear factor kappa B; NK: Natürliche Killerzelle; NKT-Zelle: Natürliche Killer-T-Zelle; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; TGF: transforming growth factor; TNF: Tumornekrosefaktor; T_{reg}: Regulatorische T-Zelle; TZR: T-Zell-Rezeptor; VEGF: vascular endothelial growth factor

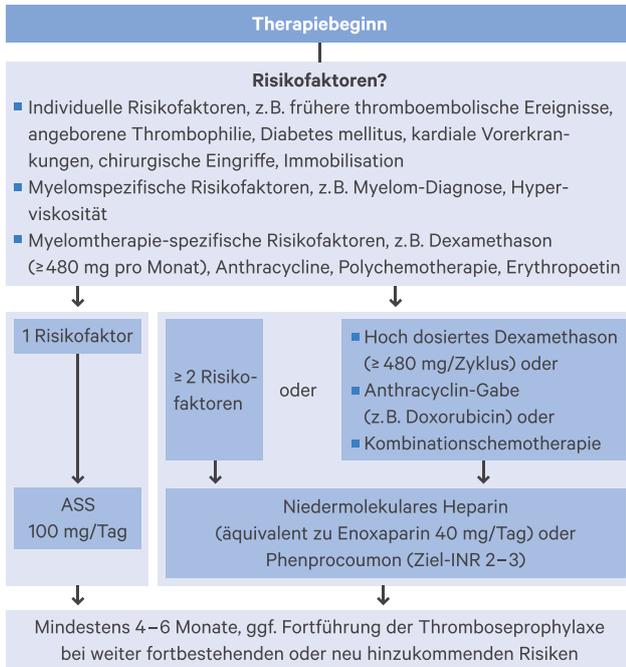


Abb. 3. Expertenempfehlung zur Thromboseprophylaxe unter Thalidomid- und Lenalidomid-Therapie [mod. nach 23]
 INR: international normalized ratio

Nebenwirkungen IMiDs

Zentralnervöse dosisabhängige Nebenwirkungen, wie Somnolenz, Schwindel, Tremor, Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit, unscharfes Sehen und Verwirrtheit, sowie periphere Neuropathien sind bekannte, häufige und zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen von Thalidomid. Da die Thalidomid-induzierten peripheren Neuropathien zu irreversiblen Schäden führen können, sind Dosisreduktionen bzw. eine Beendigung der Therapie frühzeitig bei Auftreten von Beschwerden in Erwägung zu ziehen.

Lenalidomid und Pomalidomid führen hingegen zu deutlich weniger ZNS-Nebenwirkungen. Die Inzidenz von Polyneuropathien Grad 3/4 unter Lenalidomid und Pomalidomid lag in den Studien zum rezidierten/refraktären multiplen Myelom unter bzw. bei 1%.

Patienten mit multiplem Myelom haben ein gegenüber der allgemeinen Bevölkerung erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen (zwischen 3% und 10%). Unter IMiDs steigt dieses Risiko. In **Abbildung 3** werden die Expertenempfehlungen zur Thromboseprophylaxe unter Thalidomid- und Lenalidomid-Therapie dargestellt. Diese lassen sich grundsätzlich auch auf Pomalidomid übertragen, allerdings ist die Entscheidung für eine Thromboseprophy-

laxe stets nach sorgfältiger Beurteilung der individuellen Risikofaktoren zu treffen. Im Falle eines thromboembolischen Ereignisses unter Therapie mit IMiDs sollte die Behandlung unterbrochen werden. Nach Stabilisierung kann unter entsprechender therapeutischer Antikoagulation die Behandlung fortgesetzt werden.

Hämatologische Nebenwirkungen sind vor allem beim Einsatz von Lenalidomid und Pomalidomid zu beachten. Es sollten daher regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt und in Abhängigkeit vom Grad der Hämatotoxizität Therapieunterbrechungen und/oder Dosisanpassungen vorgenommen werden.

IMiDs sind nicht nephrotoxisch. Aufgrund der Gefahr einer Akkumulation im Falle einer *Nierenfunktionsstörung* und daraus resultierender verstärkter Hämatotoxizität ist die Dosierung von Lenalidomid bei eingeschränkter Nierenfunktion anzupassen. Zu Thalidomid liegen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine speziellen Dosierungsempfehlungen vor, Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen sollten sorgfältig überwacht

werden. Nach einer gepoolten Analyse dreier Pomalidomid-Studien (MM-002, MM-003, MM-010) [27] kann Pomalidomid auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz in der empfohlenen Startdosis von 4 mg ohne relevante Erhöhung der Toxizität angewendet werden.

Weitere relevante Nebenwirkungen der IMiDs sind Obstipation (etwa 20%), Mundtrockenheit, Bradykardie und Herzinsuffizienz (v.a. unter Thalidomid, ca. 10%), periphere Ödeme und Hautreaktionen wie Erythem, Exanthem und Pruritus.

Unter Thalidomid und Lenalidomid wurde in seltenen Fällen das Auftreten eines Stevens-Johnson-Syndroms oder einer toxisch-epidermalen Nekrolyse beschrieben, zudem kann sich eine hypothyreote Stoffwechsellage entwickeln, sodass eine regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenfunktion und gegebenenfalls eine Substitutionstherapie zu empfehlen sind.

Risikominimierungsprogramm und Sonderrezepte

Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid wirken teratogen. Bei einer Behandlung mit IMiDs müssen die gesetzlich vorgegebenen Sicherheitsbestimmungen eingehalten werden. In Deutschland sind diese Maßnahmen in der Arzneimittelverschreibungsverordnung (§ 3a AMVV) und der Apothekenbetriebsordnung (§ 17, Abs. 2b und 6b ApBetrO) sowie den Bekanntmachungen des BfArM festgeschrieben.

Das *Risikominimierungsprogramm* dient der Sicherstellung einer strukturierten Information und beinhaltet eine kontrollierte Distribution, um eine sichere Anwendung zu gewährleisten. Die Patienten müssen vor Behandlungsbeginn umfangreich aufgeklärt werden. Das Informationsmaterial (Aufklärungsbögen und Checklisten) stellt der jeweilige Zulassungsinhaber (Celgene) zur Verfügung.

Das T-Register überwacht die Verschreibung und Abgabe von Arzneimitteln, die die Wirkstoffe Thalidomid, Lenalidomid oder Pomalidomid enthalten. Diese Arzneimittel dürfen nur auf Sonderrezepten, sogenannten T-Rezepten, die über das BfArM angefordert werden müssen, verschrieben werden. Detaillierte Informationen zu T-Rezepten sind der Homepage des BfArM (www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/T-Rezept/_node.html) zu entnehmen.

Proteasom-Inhibitoren: Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib

Wirkungsmechanismus Proteasom-Inhibitoren

Das Proteasom ist ein aus mehreren Untereinheiten bestehender Enzymkomplex im Zytoplasma und Zellkern aller Eukaryonten, der eine zentrale Rolle bei der Regulation

Abkürzungsverzeichnis

ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
CDC	Komplement-vermittelte Zytotoxizität
CR	Komplette Remission
HDAC	Histondeacetylase
HSP	Hitzeschockprotein
IMiD	Immunmodulatorische Substanz
KD	Carfilzomib, Dexamethason
KRD	Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason
MPR-R	Melphalan, Prednison, Lenalidomid, gefolgt von Lenalidomid-Erhaltungstherapie
MPT	Melphalan, Prednison, Thalidomid
MPV	Melphalan, Prednison, Bortezomib
nCR	Nahezu komplette Remission
ORR	Gesamtansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PD	Programmed cell death protein
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielle Remission
RD	Lenalidomid, Dexamethason
R-Maintenance	Lenalidomid-Erhaltungstherapie
VD	Bortezomib, Dexamethason
VDT	Bortezomib, Dexamethason, Thalidomid
VGPR	Sehr gute partielle Remission

von Proteinen spielt, die wiederum wichtige zelluläre Funktionen wie Zellzyklus, Zellwachstum, Differenzierung und Apoptose steuern.

Eine Blockade der Proteasom-Degradation-Signalwege resultiert in einer Akkumulation von ubiquitinierten Proteinen. Dies führt zu Zellstress und -tod. Hierbei scheinen maligne Zellen sensitiver als normale Zellen auf die proapoptotischen Effekte der Proteasom-Inhibition zu reagieren. Dieser Effekt beruht wahrscheinlich auch auf der Hemmung tumorspezifisch deregulierter Ubiquitinierungsreaktionen, die beispielsweise den Abbau von Tumorsuppressoren fördern.

Proteasomale Inhibition ermöglicht so die Re-Expression dieser Proteine, welche nachfolgend eine Apoptose einleiten können. Außerdem kommt es im Rahmen der proteasomalen Inhibition zu einer Inhibierung der protektiven Interaktion zwischen Myelomzellen und Knochenmarkstromazellen. Neben den proapoptotischen und antiproliferativen Effekten führt die Proteasom-Inhibition zur Downregulation der Expression von Adhäsionsmolekülen, zur Inhibierung der Angiogenese und Inhibierung von DNA-Reparaturmechanismen (Abb. 4).

Ixazomib und Carfilzomib sind Proteasom-Inhibitoren der zweiten Generation. Ixazomib, ein oral verfügbarer Proteasom-Inhibitor, ist wie Bortezomib ein Boronatpeptid, Carfilzomib hingegen gehört zur Familie der Epoxyketone. Sie unterscheiden sich darin, dass sie verschiedene katalytische Untereinheiten des Proteasoms blockieren. Während Boronatpeptide sowohl die Chymotrypsin-ähnliche als auch die Caspase-ähnliche Aktivität des Proteasoms hem-

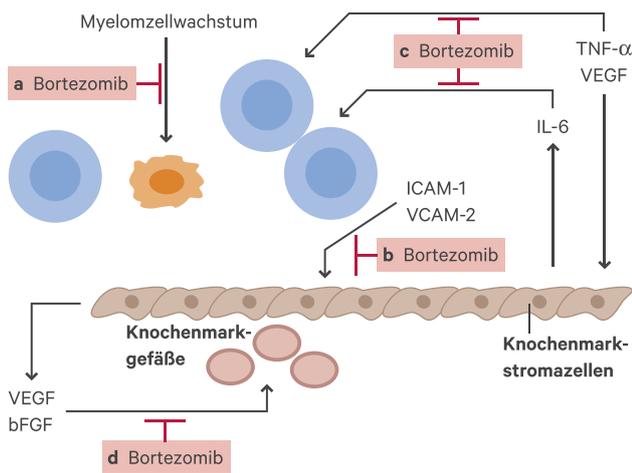


Abb. 4. Darstellung der Interaktion von Myelomzellen mit dem Mikroenvironment und die entsprechenden therapeutischen Ansatzpunkte für den Proteasom-Inhibitor Bortezomib [mod. nach 8–10, 17].

bFGF: basic fibroblast growth factor; ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor; VEGF: vascular endothelial growth factor; VCAM-2: vascular cell adhesion protein 2

men, wirkt Carfilzomib spezifisch auf die Chymotrypsin-ähnliche Aktivität. Ein weiterer Unterschied besteht in der Reversibilität der Hemmung. Ixazomib führt im Gegensatz zu Bortezomib zu einer zeitabhängigen reversiblen Proteasom-Inhibition mit einer etwa sechsmal schnelleren Dissoziationshalbwertszeit, wodurch sich das gegenüber Bortezomib veränderte Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil erklärt. Die Hemmung des Proteasoms durch Carfilzomib hingegen ist irreversibel.

Studienergebnisse Carfilzomib

Carfilzomib wurde auf Basis einer einarmigen Phase-IIb-Studie *PX-171-003-A1* [26] von der FDA bereits im Juli 2012 für Patienten mit rezidiertem multiplem Myelom zugelassen. Jedoch wurde die Durchführung einer Phase-III-Studie zur Auflage gemacht.

In *PX-171-003-A1* wurden 266 Patienten mit fortgeschrittenem, rezidiertem/refraktärem multiplem Myelom mit bis zu fünf vorausgegangenen Therapien eingeschlossen. Unter der Carfilzomib-Therapie erreichten die Patienten eine ORR von 23,7%, eine mediane Ansprechdauer von 7,8 Monaten und ein medianes OS von 15,6 Monaten.

In der *ENDEAVOR-Studie* [4] wurde zwischen Carfilzomib/Dexamethason und Bortezomib/Dexamethason randomisiert. Bei den eingeschlossenen 929 Patienten, die mit einer bis drei Therapien vorbehandelt waren, war das mediane PFS mit 18,7 vs. 9,4 Monaten in der Carfilzomib-Gruppe signifikant länger als in der Bortezomib-Gruppe.

In der *ASPIRE-Studie* [28] wurden insgesamt 792 Patienten, die im Median zwei vorangegangene Therapieregime erhalten hatten und von denen knapp 60% bereits mit Bortezomib und 20% mit Lenalidomid vorbehandelt waren, randomisiert und erhielten entweder Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason oder Lenalidomid/Dexamethason. Der primäre Endpunkt, das PFS, konnte signifikant durch die Hinzunahme von Carfilzomib zu Lenalidomid/Dexamethason verlängert werden (26,3 Monate vs. 17,6 Monate). Das mediane OS war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht; das 2-Jahres-OS betrug 73,3% im Behandlungsarm mit Carfilzomib und 65,0% im Kontrollarm. Die ORR lag bei 87,1% vs. 66,7%. In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination mit Carfilzomib auch in der *Hochrisikogruppe* (genetische Subtypen mit t(4;14), t(14;16) oder del(17p)) ein deutlicher Vorteil mit einem medianen PFS von 23,1 Monaten erreicht werden konnte, was eine 9-monatige Verlängerung des PFS gegenüber dem Kontrollarm darstellt [1].

Studienergebnisse Ixazomib

Die Zulassung von Ixazomib durch die FDA beruht auf Daten der *TOURMALINE-MM1-Studie* [18], einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie, in der 722 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom und einer bis drei Vortherapien entweder Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason oder Placebo/Lenalidomid/Dexamethason erhielten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS, das durch die Hinzunahme von Ixazomib (Verum-Arm) von 14,7 Monate auf 20,6 Monate signifikant verlängert werden konnte. Da in der Gruppe der zytogenetisch definierten *Hochrisikopatienten* (Nachweis einer del(17p), t(4;14) oder t(14;16) bei insgesamt 19 % aller Studienpatienten) durch die Hinzunahme von Ixazomib ein mit dem Gesamtkollektiv vergleichbares PFS erzielt werden konnte, wird angenommen, dass durch die Kombination von Ixazomib mit Lenalidomid/Dexamethason der negative Effekt dieser zytogenetischen Veränderungen überwunden werden kann.

Auch die ORR war im Verum-Arm signifikant höher (78,3 % vs. 71,5 %), ebenso die CR-Rate (11,7 % vs. 6,6 %) und die Rate der Patienten mit mindestens sehr guter partieller Remission (VGPR: 48,1 % vs. 39 %).

Zulassungsstatus Proteasom-Inhibitoren

Velcade® (Bortezomib) ist als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem multiplem Myelom, die *mindestens eine vorangehende Therapie* durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.

- Bortezomib-Monotherapie: Bortezomib 1,3 mg/m² i. v. oder s. c. Tag 1, 4, 8, 11, q21d, bis zu insgesamt 8 Zyklen
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®): 30 mg/m² i. v. Caelyx® an Tag 4 des Bortezomib-Behandlungszyklus
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason: Dexamethason 20 mg p. o. Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 des Bortezomib-Behandlungszyklus

Velcade® (Bortezomib) ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher *unbehandeltem multiplem Myelom* indiziert, die für eine Hochdosischemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

- MPV: Bortezomib 1,3 mg/m² i. v. oder s. c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (Zyklus 1–4) und Bortezomib 1,3 mg/m² i. v. oder s. c. Tag 1, 8, 22, 29 (Zyklus 5–9) in Kombination mit Melphalan und Prednison, bis zu insgesamt 9 Zyklen

Velcade® (Bortezomib) ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher *unbehandeltem multiplem Myelom* indiziert, die für eine Hochdosischemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind.

- VD: Bortezomib 1,3 mg/m² i. v. oder s. c. Tag 1, 4, 8, 11, q21d, in Kombination mit Dexamethason, insgesamt 4 Zyklen
- VDT: Bortezomib 1,3 mg/m² i. v. oder s. c. Tag 1, 4, 8, 11, q28d, in Kombination mit Dexamethason und Thalidomid, insgesamt 4 Zyklen

Zwischen den aufeinanderfolgenden Bortezomib-Dosen sollen mindestens 72 Stunden liegen.

Velcade® (Bortezomib) ist seit 2012 für die *subkutane Applikation* zugelassen. Die Zulassung basiert auf den Daten einer Phase-III-Studie [19], mit der die Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Wirksamkeit gegenüber der intravenösen Applikationsform nachgewiesen wurde. Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen, insbesondere von peripheren Neuropathien, können durch die subkutane Verabreichung deutlich reduziert werden, sodass Bortezomib heute in erster Linie subkutan verabreicht wird.

Kyprolis® (Carfilzomib) ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

- KR: Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: Carfilzomib i. v. (10 min), 1. Zyklus Tag 1/2: Carfilzomib 20 mg/m², ab 1. Zyklus Tag 8: Carfilzomib 27 mg/m², Zyklus 1–12: Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, ab Zyklus 13: Tag 1, 2, 15, 16, in Kombination mit Lenalidomid (25 mg p. o. Tag 1–21) und Dexamethason (40 mg Tag 1, 8, 15, 22), q28d, bis zur Progression (wobei eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung aufgrund limitierter Daten nur nach individueller Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen sollte)
- KD: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason allein: Carfilzomib i. v. (30 min), 1. Zyklus Tag 1/2: Carfilzomib 20 mg/m², ab 1. Zyklus Tag 8: Carfilzomib 56 mg/m², Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, in Kombination mit Dexamethason (20 mg Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23), q28d, bis zur Progression

Ninlaro® (Ixazomib) (4 mg p. o. Tag 1, 8, 15) ist in Kombination mit Lenalidomid (25 mg p. o. Tag 1–21) und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert (q28d, bis zur Progression), die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Nebenwirkungen Proteasom-Inhibitoren

Polyneuropathien treten bei etwa jedem dritten Patienten auf, der mit *intravenösem Bortezomib* behandelt wird, sind nur zum Teil dosisabhängig und können schlagartig, auch bereits mit der ersten Gabe, eintreten. Neben der sensorischen Neuropathie können auch motorische Symptome (bis zu Lähmungen) oder eine Beteiligung des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotonie) auftreten. Ab einer Neuropathie Grad 1 (d.h. Neuropathie ohne Funktionsverlust) mit Schmerzen oder einer Neuropathie Grad 2 (d.h. Neuropathie mit Funktionseinschränkung, jedoch ohne Einschränkung der alltäglichen Aktivität) wird eine Dosisreduktion empfohlen. Bei höhergradiger Neuropathie sollte die Therapie pausiert bzw. bei einer Neuropathie Grad 4 abgebrochen werden. Wie bei der seit 2012 zugelassenen subkutanen Gabe von Bortezomib konnte in einigen Analysen mit intravenösem Bortezomib gezeigt werden, dass auch durch Umstellung der Behandlung auf eine *einmal wöchentliche Bortezomib-Applikation* das Neuropathie-Risiko ohne Verminderung der Wirksamkeit gesenkt werden kann [2, 20, 29]. Unter Carfilzomib und Ixazomib ist die Rate an Polyneuropathien nicht bzw. kaum erhöht.

Bortezomib verursacht eine vorübergehende, meist leichte Leuko- und Thrombozytopenie, Carfilzomib und Ixazomib können höhergradige Zytopenien verursachen. Dosisanpassungen gemäß Empfehlung der Fachinformation sind daher zu beachten.

Unter Proteasom-Inhibitoren können *gastrointestinale Nebenwirkungen* wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Diarrhöen, aber auch Obstipation auftreten. Letztere kann unter Bortezomib bis zum Ileus führen, möglicherweise infolge einer Polyneuropathie mit viszeraler Ausprägung.

Außerdem wurde unter Proteasom-Inhibitoren ein vermehrtes Auftreten von *Herpes-zoster- bzw. Herpes-simplex-Reaktivierungen* beschrieben. Es wird daher im Allgemeinen, unter Berücksichtigung der jeweiligen individuellen Situation, eine Prophylaxe mit beispielsweise Aciclovir (400 mg p. o. täglich) für die Dauer der Therapie empfohlen. Für Ixazomib wird bei Patienten mit schwerer *Nierenfunktionsstörung* (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) und terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion empfohlen. Für Bortezomib (bis zu einer Creatinin-Clearance von 20 ml/min/1,73 m²) und Carfilzomib ist dies nicht notwendig, allerdings sollten die Patienten hinsichtlich ihrer Nierenfunktion regelmäßig überwacht werden.

Unter Carfilzomib wurden *Infusionsreaktionen* wie Fieber, Schüttelfrost, Arthralgien, Myalgien, Gesichtsrötung und -ödem, Erbrechen, Schwäche, Kurzatmigkeit, Hypotonie, Kollaps, Angina pectoris bis hin zu lebensbedrohlichen Reaktionen berichtet. Diese Reaktionen können unmittelbar oder bis zu 24 Stunden nach der Anwendung von Carfil-

zomib auftreten. Es sollte daher eine Prämedikation mit Dexamethason 30 Minuten bis vier Stunden vor Carfilzomib gegeben werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein *Tumorlysesyndrom* ist zudem zu Therapiebeginn auf eine ausreichende Hydrierung zu achten.

Außerdem wurden unter Carfilzomib sowohl *kardiale* (Neuaufreten oder Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie/Infarkt und Hypertonie) als auch *pulmonale Nebenwirkungen* (wie pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, ARDS, Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung) beobachtet. Auch Bortezomib kann in seltenen Fällen zu Hypotension, Angina pectoris, Auftreten bzw. Verstärkung von Rhythmusstörungen sowie zu einer diffus-infiltrativen Pneumonitis führen.

Histondeacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren)

Wirkungsmechanismus HDAC-Inhibitoren

Histone sind Proteine des Nukleosoms, die eine wichtige Rolle in der Chromatinorganisation spielen. Sie fungieren als Multiproteinkomplex, um den sich die DNA wickelt. Die Genexpression wird durch Acetylierung und Deacetylierung von Histonen beeinflusst: Im deacetylierten Zustand binden die Histonproteine stärker an die Phosphatgruppen der DNA, wodurch die Transkription gehemmt wird. Durch Acetylierung hingegen wird die DNA besser zugänglich für Transkriptionsfaktoren. Histon-Acetylasen und Histon-Deacetylasen regulieren somit als Gegenspieler und kontrollieren eine Reihe von physiologischen Prozessen wie Zellzyklus, Apoptose und Proteinfaltung, die Zellwachstum und -überleben beeinflussen.

Epigenetisches Silencing von Tumorsuppressor-Genen ist ein häufiges Ereignis bei der Transformation von Tumorzellen [3]. Über epigenetische Effekte von Histondeacetylasen kommt es zur Aktivierung von Tumorsuppressor-Genen. Hemmt man die Histondeacetylase, wird die Transkription begünstigt, was zu einer Aktivierung von Tumorsuppressor-Genen führt.

Histondeacetylasen deacetylieren aber auch andere Proteine in der humanen Zelle, darunter Zellzyklusregulatoren, wie p53 und NFκB, oder Hitzeschockproteine, wie HSP-90, das für die korrekte Faltung mehrerer Onkogenproteine verantwortlich ist. Mindestens 50 definierte Proteine sind als Nicht-Histon-Substrate identifiziert, sodass man auch allgemeiner von Deacetylase-Inhibitoren sprechen könnte. Als Monosubstanz waren HDAC-Inhibitoren beim multiplen Myelom in den klinischen Studien praktisch nicht wirksam. In der Kombination mit Proteasom-Inhibitoren wird jedoch gleichzeitig in zwei proteolytische Pathways eingegriffen: den Ubiquitin-Proteasom-Pathway durch Proteasom-Inhibitoren und den Aggresom-Protein-Degra-

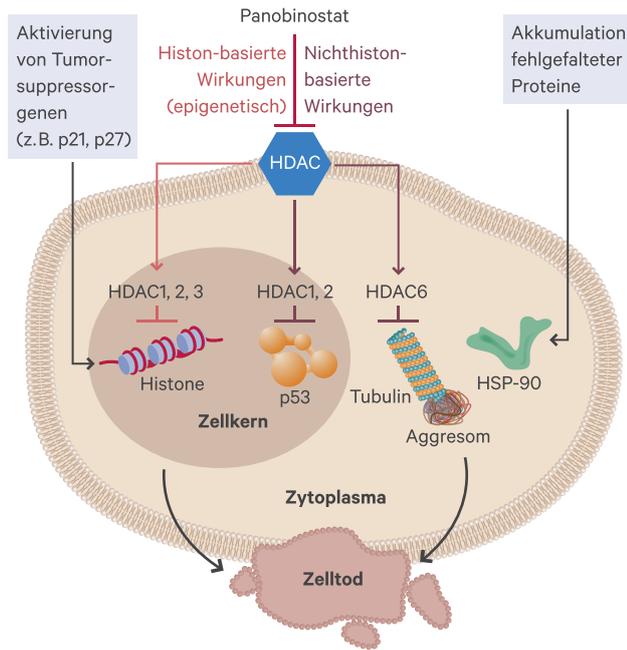


Abb. 5. Wirkungsmechanismus von HDAC-Inhibitoren [mod. nach 12]. HDAC: Histondeacetylase; HSP: Hitzeschockprotein

dations-Pathway durch HDAC-Inhibitoren. Durch diesen Synergismus kommt es zu einer Akkumulation defekter Proteine in der Myelomzelle und dadurch schließlich zu deren Apoptose (Abb. 5).

Studienergebnisse Panobinostat

Die Zulassung basiert auf einer Subgruppenanalyse der Phase-III-Studie *PANORAMA-1* [7, 25], in die insgesamt 768 Patienten mit multiplem Myelom, davon 147 mit mindestens zwei Vortherapien, eingeschlossen wurden und die entweder Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason oder Placebo/Bortezomib/Dexamethason erhielten. Panobinostat verlängerte das mediane PFS um 7,8 Monate (von 4,7 auf 12,5 Monate). Auch bei der ORR kam der Vorteil für die Therapie mit Panobinostat am deutlichsten bei der am stärksten vorbehandelten Subgruppe zum Tragen. Die ORR lag im Kombinationsarm mit Panobinostat bei 58,9%, im Placebo-Arm bei 39,2%, die CR/nCR-Rate bei 21,9% vs. 8,1%.

Zulassungsstatus Panobinostat

Farydak® (Panobinostat) (20 mg p. o. Tag 1, 3, 5, 8, 10, 12) ist in Kombination mit Bortezomib (1,3 mg/m² Tag 1, 4, 8, 11 [Zyklus 1–8] bzw. Tag 1, 8 [Zyklus 9–16]) und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom (q22d, bis zu maximal 16 Zyklen), die *mindestens zwei vorausgegangene Therapien*, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.

Nebenwirkungen Panobinostat

Häufige unerwünschte Ereignisse der Schweregrade 3/4 sind *Thrombozytopenien und Lymphozytopenien*, sodass das Blutbild während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden sollte.

Bei den nichthämatologischen Nebenwirkungen stehen *gastrointestinale Beschwerden*, vor allem Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, im Vordergrund. Bei ersten Anzeichen von abdominalen Krämpfen, dünnem Stuhl oder Einsetzen von Diarrhö wird empfohlen, die Patienten mit einem Antidiarrhoikum (z. B. Loperamid) zu behandeln. Bei Diarrhöen \geq Grad 2 sind Dosisanpassungen (Dosisreduktionen) oder auch Therapieunterbrechungen erforderlich.

Panobinostat kann möglicherweise zu einer *Verlängerung des QTc-Intervalls* führen. Daher sollten regelmäßige EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Vor Behandlungsbeginn mit Panobinostat sollte die QTcF unter 480 ms liegen. Falls es zu einer QT-Verlängerung kommt (QTcF \geq 480 ms oder 60 ms über dem Ausgangswert), sollte die Therapie mit Panobinostat unterbrochen werden.

Monoklonale Antikörper: Elotuzumab und Daratumumab

Elotuzumab

Wirkungsmechanismus Elotuzumab

Elotuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das Glycoprotein SLAMF7 (Signaling lymphocytic activation molecule family member 7, CS1) gerichtet ist, welches sich auf Myelomzellen und natürlichen Killerzellen (NK) befindet.

CS1 spielt zu einem entscheidenden Teil bei der NK-Zell-Aktivierung, zum anderen wird vermutlich über die CS1-Oberflächenexpression auf Myelomzellen deren Adhäsion an Knochenmarkstromazellen und somit die Interaktion mit dem Mikroenvironment beeinflusst.

Es wird angenommen, dass der vorherrschende Mechanismus von Elotuzumab auf einer antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC) beruht. Durch die Bindung von Elotuzumab an CS1 auf den Myelomzellen werden diese markiert, was zu einer NK-Zell-Aktivierung, die gegen Myelomzellen gerichtet ist, führt. Zudem bindet der Fc-Anteil von Elotuzumab auch an den Fc-Rezeptor (CD16) auf NK-Zellen. Hierdurch wird die NK-Zell-Aktivierung mit Freisetzung von zytotoxischen Granula ausgelöst.

Des Weiteren wird angenommen, dass Elotuzumab myeloide Suppressorzellen (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) blockiert, die in der Lage sind, durch T-Zellen vermittelte Immunantworten zu unterdrücken.

Da IMiDs ebenfalls eine ADCC auslösen, erfolgt die Kombination mit Lenalidomid, um diese zu verstärken [31].

Studienergebnisse Elotuzumab

In der Phase-III-Studie *ELOQUENT-2* [14] wurden insgesamt 646 Patienten mit multiplem Myelom, bei denen es nach einer bis drei Vortherapien zu einer Tumorprogression gekommen war, randomisiert und erhielten entweder Lenalidomid/Dexamethason oder Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason. Die ORR lag im Elotuzumab-Arm bei 79 %, im Kontrollarm bei 66 %. Das 1-Jahres-PFS konnte durch die Dreierkombination von 57 % auf 68 % angehoben werden, das 2-Jahres-PFS von 27 % auf 41 %. Das mediane PFS wurde durch die Hinzunahme von Elotuzumab von 14,9 Monate auf 19,4 Monate signifikant verlängert, was einer 30%igen Verringerung des Progressionsrisikos entspricht. Der Vorteil hinsichtlich der Verlängerung des PFS fand sich in allen Subgruppen, auch für ältere Patienten (über 65 Jahren) und für Patienten mit einer Refraktärität auf die letzte Behandlung, einer Vorbehandlung mit Bortezomib oder IMiDs, nach autologer Stammzelltransplantation, mit einer Hochrisikokonstellation (del(17p) oder t(4;14)) oder einer eingeschränkten Nierenfunktion.

Zulassungsstatus Elotuzumab

Empliciti® (Elotuzumab) (10 mg/kg Körpergewicht i. v. Tag 1, 8, 15, 22 [Zyklus 1–2] bzw. Tag 1, 15 [ab Zyklus 3]) ist in Kombination mit Lenalidomid (25 mg p. o. Tagen 1–21) und Dexamethason (Wiederholung q28d) zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Nebenwirkungen Elotuzumab

Infusionsreaktionen wie Fieber, Schüttelfrost und Hypertonie sind überwiegend von geringem Toxizitätsgrad (Grad 1/2) und treten vor allem während des ersten Behandlungszyklus auf. Wenn eine Infusionsreaktion Grad ≥ 2 während der Elotuzumab-Infusion auftritt, muss die Infusion unterbrochen, kann jedoch nach Abklingen der Symptome wieder aufgenommen werden. Zur Vermeidung von Infusionsreaktionen müssen die Patienten 45 bis 90 Minuten vor der Elotuzumab-Infusion eine Prämedikation – bestehend aus Dexamethason, H₁- und H₂-Antihistaminikum sowie Paracetamol – erhalten.

Hinsichtlich der *hämatologischen Nebenwirkungen* zeigte sich in der Zulassungsstudie, abgesehen von einer höheren Rate an Lymphozytopenien Grad 3/4 im Elotuzumab-Behandlungsarm (77 % vs. 49 %), kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Infektionen, hierunter vor allem Nasopharyngitiden, Infektionen der oberen Atemwege und Pneumonien, traten etwas häufiger im Elotuzumab-Behandlungsarm auf (81 %

vs. 74 %). Außer einer gering erhöhten Rate an Herpes-Zoster-Infektionen (4,1 % vs. 2,2 %) wurde keine erhöhte Rate an opportunistischen Infektionen im Elotuzumab-Behandlungsarm beobachtet.

Weitere häufige *nicht-hämatologische Nebenwirkungen* wie Fatigue, Fieber, Ödeme, Nasopharyngitis, Diarrhö, Obstipation, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Husten und Schlaflosigkeit wurden zwar etwas häufiger im Elotuzumab-Behandlungsarm beobachtet, waren jedoch in den Studien nur von geringem Toxizitätsgrad. Hinsichtlich der nicht-hämatologischen Toxizitäten Grad 3/4 und der Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich zwischen beiden Behandlungsarmen kein Unterschied.

Daratumumab

Wirkungsmechanismus Daratumumab

Eine zweite Gruppe monoklonaler Antikörper in der klinischen Entwicklungsphase richtet sich gegen das CD38-Antigen, ein transmembranes Glykoprotein Typ II, das von verschiedenen Immunzellen, aber auch neoplastischen Zellen exprimiert wird. Etwa 80 bis 100 % aller Myelomzellen tragen dieses Protein auf ihrer Oberfläche.

Der monoklonale Anti-CD38-Antikörper Daratumumab führt sowohl über eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) als auch über eine Komplement-vermittelte Zytotoxizität (CDC) zur Lyse von Myelomzellen.

Studienergebnisse Daratumumab

In einer Phase-I/II-Studie [13] und einer Phase-II-Studie, der sogenannten Sirius-Studie (MMY2002) [15], wurde gezeigt, dass Daratumumab in der Monotherapie eine hohe Effektivität bei intensiv vorbehandelten bzw. refraktären Patienten mit multiplem Myelom hat und dabei ein günstiges Nebenwirkungsprofil besitzt.

In der Phase-I/II-Studie waren die Patienten im Median mit vier Therapien vorbehandelt, 79 % der Patienten waren refraktär auf die letzte Therapie, die ORR betrug in der Kohorte, die 16 mg/kg Körpergewicht erhalten hatte, 36 %; das mediane PFS lag bei 5,6 Monaten.

In der Sirius-Studie waren die 106 Patienten, die Daratumumab in der Dosierung 16 mg/kg Körpergewicht erhielten, im Median mit fünf Therapien vorbehandelt, 80 % waren stammzelltransplantiert, 95 % refraktär auf Proteasom-Inhibitoren und IMiDs, 97 % refraktär auf die zuletzt durchgeführte Therapie. Die ORR lag bei 29,2 % (stringente CR: 2,8 %, VGPR: 9,4 %, PR: 17,0 %). Das mediane PFS betrug 3,7 Monate, das 1-Jahres-OS 64,8 % bzw. das mediane OS 17,5 Monate.

In der *Phase-III-Studie MMY3003 (POLLUX)* [5] wurde die Kombination Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason mit einer alleinigen Lenalidomid/Dexamethason-Therapie verglichen. Es konnte bei Patienten, die zuvor mindestens eine Therapielinie erhalten hatten, durch die Kombinationstherapie mit Daratumumab eine signifikante Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod um 63 % erreicht werden. Der primäre Endpunkt, das PFS, war bei einem medianen Follow-up von 13,5 Monaten unter Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason noch nicht erreicht, verglichen mit 18,4 Monaten unter alleiniger Lenalidomid/Dexamethason-Therapie. Zudem konnte mit der Kombination Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason eine signifikant höhere ORR mit einer doppelt so hohen Rate an kompletten Remissionen (43 % vs. 19 %) erreicht werden.

Die Daten aus der *Phase-III-Studie MMY304 (CASTOR)* [22] zeigten, dass bei Patienten, die im Median bereits zwei Therapielinien erhalten hatten, auch unter der Kombination Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason eine Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod (PFS) um 61 % im Vergleich zu Bortezomib/Dexamethason erzielt werden konnte. Das mediane PFS im Daratumumab-Arm wurde noch nicht erreicht, verglichen mit einem medianen PFS von 7,2 Monaten unter Bortezomib/Dexamethason. Die Kombination mit Daratumumab erhöhte auch signifikant die Gesamtansprechrate (83 % vs. 63 %), zusätzlich lag bei ihr die Rate kompletter Remissionen doppelt so hoch (19 % vs. 9 %), ebenso die Rate sehr guter partieller Remissionen (59 % vs. 29 %).

Zulassungsstatus Daratumumab

Darzalex® (Daratumumab) (16 mg/kg Körpergewicht i.v. wöchentlich in der Woche 1 bis 8, alle zwei Wochen in der Woche 9 bis 24 und ab Woche 25 alle vier Wochen bis zur Krankheitsprogression) ist indiziert als *Monotherapie* für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Darzalex® (Daratumumab) ist indiziert *in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason* für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

- Standarddosierungsschema für Daratumumab-Monotherapie in Kombination mit Lenalidomid (25 mg p.o. Tag 1–21, q28d) und Dexamethason
- Modifiziertes Dosierungsschema für Daratumumab (16 mg/kg Körpergewicht i.v. wöchentlich in der

Woche 1–9, alle drei Wochen in der Woche 10–24 und ab Woche 25 alle vier Wochen bis zur Krankheitsprogression) in Kombination mit Bortezomib (1,3 mg/m² Tag 1, 4, 8, 11, q21d, insgesamt 8 Bortezomib-Zyklen) und Dexamethason

Nebenwirkungen Daratumumab

Infusionsreaktionen, die sich häufig mit dem Gefühl einer verstopften Nase, Rachenreizung oder Husten ankündigen, sich aber auch in Form von Schüttelfrost, Dyspnoe und Übelkeit äußern können, treten bei mehr als der Hälfte aller mit Daratumumab behandelten Patienten auf, in der Regel (zu 95 %) bei der ersten Infusion. Nur 5 % der mit Daratumumab behandelten Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine Infusionsreaktion. Zur Prävention sollen die Patienten etwa eine Stunde vor jeder Infusion eine Prämedikation bestehend aus Glucocorticoiden, Antipyretika und Antihistaminika und am Tag nach jeder Infusion nochmals Glucocorticoide erhalten.

Weitere sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (≥ 20 %) sind Fatigue, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Zur Prävention einer *Herpes-Zoster-Virusreaktivierung* soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Es besteht ferner ein theoretisches Risiko für eine *Hämolyse*.

Wichtige Hinweise zur Interferenz von Elotuzumab und Anti-CD38-Antikörpern mit Labortests

Elotuzumab ist ein monoklonaler humanisierter IgG-kappa-Antikörper, der sowohl in der Serumelektrophorese als auch in der Immundefixation detektiert werden kann, vor allem bei Patienten mit einem multiplen Myelom vom Typ IgA, IgM, IgD oder vom Leichtkettentyp lambda. Diese Interferenz ist auch bei der Beurteilung des Ansprechens von Patienten mit IgG-kappa-Myelom zu berücksichtigen. Aber auch Daratumumab kann zu falsch positiven Ergebnissen bei Patienten mit IgG-kappa-Myelom führen. Derzeit werden Labortests zur Vermeidung dieser Interferenzen entwickelt.

Darüber hinaus binden Daratumumab und vermutlich auch andere Anti-CD38-Antikörper an CD38 auf Erythrozyten. Dies hat einen positiven indirekten Coombs-Test (Nachweis von Antikörpern gegen Erythrozyten) zur Folge, der bis zu sechs Monaten nach der letzten Daratumumab-Applikation persistieren kann. Durch die Bindung von Daratumumab an Erythrozyten werden Minor-Antigene im Patientenserum maskiert; das ABO- und Rhesus-System ist nicht betroffen. Allerdings kann dies zur Beeinträchtigung von Blutkompatibilitätstests wie Antikörpersuchtests und auch der Kreuzprobe führen und dadurch die Freigabe von Blutprodukten erschweren. Blutlabore bzw. Blutspendedienste sollten im Falle einer Anforderung von Blutkon-

serven hierüber informiert werden. Durch Neutralisation der therapeutischen Anti-CD38-Antikörper oder durch CD38-Denaturierung können Daratumumab-bedingte Interferenzen umgangen werden. Im Notfall können ungekreuzte AB0/Rhesus-kompatible Erythrozytenkonzentrate appliziert werden.

Zudem ist zu beachten, dass therapeutische Antikörper die durchflusszytometrische Differenzierung von normalen und neoplastischen Plasmazellen stören können, da therapeutische Antikörper die Epitopbindung kommerziell verfügbarer diagnostischer Antikörper beeinflussen können [30].

Fazit

Beim multiplen Myelom sind neben klassischen Zytostatika derzeit drei IMiDs (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), drei Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), ein HDAC-Inhibitor (Panobinostat) und zwei Antikörper (Elotuzumab, Daratumumab) zugelassen. In **Tabelle 1** sind, basierend auf dem aktuellen Zulassungsstatus (Stand 08/17), die Indikationsgebiete der neuen Substanzen und Substanzklassen zusammengefasst.

Tab. 1. Zusammenfassung der Indikationsgebiete der zugelassenen neuen Substanzen und Substanzklassen (Stand 08/2017)

Erstlinie	Non-TX-geeignete Patienten	TX-geeignete Patienten	Erhaltungstherapie nach TX
Bortezomib	MPV	VD, VDT	
Lenalidomid	MPR-R, RD		Lenalidomid Mono
Thalidomid	MPT		
Zweitlinie			
Bortezomib	Bortezomib Mono, Bortezomib/Dexamethason, Bortezomib/peg-liposomales Doxorubicin		
Lenalidomid	Lenalidomid/Dexamethason		
Carfilzomib	Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason, Carfilzomib/Dexamethason		
Ixazomib	Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason		
Elotuzumab	Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason		
Daratumumab	Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason, Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason		
Drittlinie			
Pomalidomid	Pomalidomid/Dexamethason		
Panobinostat	Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason		
Daratumumab	Daratumumab Mono		

MPR-R: Melphalan, Prednison, Lenalidomid, gefolgt von Lenalidomid-Erhaltungstherapie; MPT: Melphalan, Prednison, Thalidomid; MPV: Melphalan, Prednison, Bortezomib; RD: Lenalidomid, Dexamethason; TX: Stammzelltransplantation; VD: Bortezomib, Dexamethason; VDT: Bortezomib, Dexamethason, Thalidomid

Zahlreiche Substanzen, so beispielsweise die beiden Proteasom-Inhibitoren, Marizomib (NPI-0052) und Oprozomib (ONX-0912), sowie zwei weitere Antikörper, der humanisierte IgG1-Antikörper Isatuximab (SAR650984) und der voll humane IgG1-Anti-CD38-Antikörper MOR03087 bzw. MOR202, werden aktuell in Studien geprüft.

Vielversprechende Fortschritte werden auch von immunologischen Ansätzen wie dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab und CAR-T-Zellen erwartet.

Interessenkonflikterklärung

NL gibt an, für die Beratung von Amgen GmbH und Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Honorare erhalten zu haben.
 FB hat Beratungshonorare und Forschungsbeihilfe von Celgene erhalten.

Novel agents for the treatment of multiple myeloma

Multiple myeloma is the second most common hematologic malignancy that remains incurable in the majority of patients. However, due to a better understanding of disease biology and pathogenesis much progress has been made with regard to treatment approaches in the past two decades.

The proteasome inhibitor bortezomib and the immunomodulatory drugs (IMiD) thalidomide and lenalidomide have been the first new drugs which have joined the traditional armamentarium consisting of glucocorticoids, alkylating agents and anthracyclines more than ten years ago and which have led to a survival advantage for the first time since the introduction of high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation.

With the EMA approval of pomalidomide (IMiD) in August 2013 and the proteasome inhibitors carfilzomib in November 2015 and ixazomib in November 2016 the spectrum of the new drugs has been extended.

In addition, new classes of drugs have enriched tremendously the treatment options in the past two years. In August 2015, the first histone deacetylase inhibitor panobinostat has been approved, followed by two monoclonal antibodies in May 2016: elotuzumab (directed against CS-1/SLAMF7) and daratumumab (directed against CD38).

This article presents an overview about the mode of action, medical indication and side effects of the novel agents, including a summarization of clinical data of major studies focusing on the most recently approved drugs for the treatment of multiple myeloma.



Dr. med. Nicola Katharina Lang,
 Fachärztin für Innere Medizin und
 Hämatologie und Internistische
 Onkologie.

1996-2008 Assistenzärztin an der
 Medizinische Klinik III, Klinikum
 Großhadern, Ludwig-Maximilians-
 Universität München, dort

Aufbau einer Myelom-Spezialambulanz.

Danach Leitende Oberärztin in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie des Klinikum Traunstein/Trostberg und anschließend bis Oktober 2010 Senior Medical Advisor und Leitung der Abteilung Medical Information & Communication der Celgene GmbH, München.

Seit November 2010 angestellte Ärztin in der Praxis für Hämatologie und Onkologie, seit August 2016 Medizinisches Zentrum für Hämatologie und Onkologie München MVZ GmbH

Key words: Multiple myeloma, novel agents, immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors, histone deacetylase inhibitors, monoclonal antibodies.

Literatur

1. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel DS, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016;128:1174–80.
2. Brinchen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010;116:4745–53.
3. De Bruyne E, Bos TJ, Asosingh K, Vande Broek I, et al. Epigenetic silencing of the tetraspanin CD9 during disease progression in multiple myeloma cells and correlation with survival. *Clin Cancer Res* 2008;14:2918–26.
4. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27–38.
5. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319–31.
6. Eichner R, Heider M, Fernández-Sáiz V, van Bebbler F, et al. Immunomodulatory drugs disrupt the cereblon-CD147-MCT1 axis to exert antitumor activity and teratogenicity. *Nat Med* 2016;22:735–43.
7. Einsle H, Richardson P, Hungria V, Yoon SS, 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. *Haematologica* 2015;100(Suppl 1):S102 (Abstract).
8. Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, Mitsiades C, et al. NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem* 2002;277:16639–47.
9. Hideshima T, Chauhan D, Schlossman R, Richardson P, et al. The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic applications. *Oncogene* 2001;20:4519–27.
10. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001;61:3071–6.
11. Kumar S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–20.
12. Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JE, Richardson PG. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2015;21:4767–73.
13. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207–19.
14. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621–31.
15. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551–60.
16. Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, Miller K, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 2012;26:2326–35.
17. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, et al. Biologic sequelae of nuclear factor-kappaB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2002;99:4079–86.
18. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621–34.
19. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431–40.
20. Munshi NC, Lee S, Kambhampati S, Rose M, et al. Once a week bortezomib with dexamethasone is effective with limited toxicity in newly diagnosed multiple myeloma patients with older age and co-morbidities. *Blood* 2011;118:3964 (Abstract).
21. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 2014;28:525–42.
22. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754–66.
23. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414–23.
24. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010;24:22–32.
25. San-Miguel JE, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195–206.
26. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120:2817–25.
27. Siegel DS, Weisel KC, Dimopoulos MA, Baz R, et al. Analysis of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma with vs without moderate renal impairment. *Blood* 2015;126:3031 (Abstract).
28. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–52.
29. Suvannasankha A, Smith GG, Juliar BE, Abonour R. Weekly bortezomib/methylprednisolone is effective and well tolerated in relapsed multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:131–4.
30. Van de Donk NW, Moreau P, Plesner T, Palumbo A, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* 2016;127:681–95.
31. Veillette A, Guo H. CS1, a SLAM family receptor involved in immune regulation, is a therapeutic target in multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:168–77.
32. Zhu YX, Braggio E, Shi CX, Bruins LA, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood* 2011;118:4771–9.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin
 Dr. Maja Christ bloggt für Sie:
 Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen ab sofort aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.





Therapie des multiplen Myeloms

Neue Substanzen und Substanzklassen

Fragen zum Thema

1. **Welche Aussage in Zusammenhang mit den verfügbaren neuen Substanzen und Substanzklassen trifft nicht zu?**
 - A. Durch die Verfügbarkeit der neuen Substanzen in der Behandlung des multiplen Myeloms konnte erstmals seit Einführung der Hochdosistherapie ein Überlebensvorteil erzielt werden
 - B. Aktuell stehen zur Behandlung des Myeloms neun zugelassene sogenannte neue Substanzen zur Verfügung
 - C. Aufgrund der Verfügbarkeit dieser neuen Substanzen in der Therapie des multiplen Myeloms spielt die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nur noch eine untergeordnete Rolle
 - D. Die Therapieentscheidung in der rezidivierten/refraktären Situation des multiplen Myeloms orientiert sich vor allem an den Vortherapien, der Remissionsqualität und -dauer der Vortherapien und an den Komorbiditäten der Patienten
2. **Welche Aussage zum Wirkungsmechanismus der IMiDs (immunmodulatorischen Substanzen) trifft zu?**
 - A. IMiDs besitzen keine direkte tumorizide Wirkung
 - B. Nach derzeitigem Kenntnisstand wird angenommen, dass ein wesentlicher Anteil der antitumorösen Wirkung der IMiDs durch die Bindung an das Molekül Cereblon vermittelt wird
 - C. Die immunmodulatorische Wirkung der IMiDs basiert allein auf einer T-Zell-Kostimulation
 - D. Die Interaktion von Myelomzellen und den Knochenmarkstromazellen wird durch IMiDs nicht gestört
3. **Welche Aussage trifft für die IMiDs Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid nicht zu?**
 - A. Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid unterliegen dem Risikominimierungsprogramm und können ausschließlich über T-Rezepte verordnet werden
 - B. Hämatologische Nebenwirkungen sind vor allem beim Einsatz von Lenalidomid und Pomalidomid zu beachten, bei Thalidomid stehen zentralnervöse Nebenwirkungen im Vordergrund
 - C. IMiDs sind nicht nephrotoxisch, jedoch wird vor allem für Lenalidomid aufgrund der Gefahr einer Akkumulation bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion empfohlen
 - D. Beim Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses unter einer Therapie mit IMiDs muss die Therapie sofort abgebrochen werden und darf nicht wieder aufgenommen werden
4. **Welche Aussage zu den Proteasom-Inhibitoren Carfilzomib und Ixazomib ist falsch?**
 - A. Ixazomib und Carfilzomib sind Proteasom-Inhibitoren der zweiten Generation, die verschiedene katalytische Untereinheiten des Proteasoms blockieren
 - B. Die Hemmung des Proteasoms durch Carfilzomib und Ixazomib ist im Gegensatz zu Bortezomib irreversibel
 - C. Eine Subgruppenanalyse der ASPIRE-Studie zeigt, dass durch die Kombination von Carfilzomib mit Lenalidomid/Dexamethason auch in Hochrisikosituationen (genetische Subtypen mit t(4;14), t(14;16) oder del(17p)) eine deutliche Verlängerung des PFS erreicht werden kann
 - D. Für die Kombination von Ixazomib mit Lenalidomid/Dexamethason wird vermutet, dass der negative Effekt der zytogenetischen Veränderungen t(4;14), t(14;16) oder del(17p) überwunden werden kann
5. **Welche Aussage bezüglich der Anwendung der zugelassenen Proteasom-Inhibitoren ist falsch?**
 - A. Alle derzeit zugelassenen Proteasom-Inhibitoren sind parenteral zu applizieren
 - B. Durch die subkutane Applikation von Bortezomib kann das Neuropathierisiko gesenkt werden
 - C. Für die Dauer der Anwendung von Proteasom-Inhibitoren sollte die Durchführung einer antiviralen Prophylaxe erwogen werden, um das Risiko von Zoster-Reaktivierungen zu senken
 - D. Carfilzomib und Ixazomib können höhergradige Zytopenien verursachen, die gegebenenfalls Dosisanpassungen erforderlich machen

6. Welche Aussage zum Histondeacetylase-Inhibitor (HDAC-Inhibitor) Panobinostat ist falsch?

- A. Panobinostat ist der erste und bislang einzige zugelassene HDAC-Inhibitor
- B. Durch die Kombination von Panobinostat mit Bortezomib wird in zwei proteolytische Pathways eingegriffen, wodurch ein Synergismus entsteht
- C. Von der Kombination Panobinostat mit Bortezomib profitieren am stärksten Patienten in der ersten und zweiten Behandlungslinie
- D. Neben hämatologischen Nebenwirkungen ist vor allem auf gastrointestinale (Diarrhö) und kardiale Nebenwirkungen (QTc-Zeit-Verlängerung) zu achten

7. Was haben die monoklonalen Antikörper Elotuzumab und Daratumumab gemeinsam?

- A. Beide Antikörper sind gegen das CD38-Antigen gerichtet, das von 80 bis 100% aller Plasmazellen exprimiert wird
- B. Beide Antikörper sind ausschließlich in der Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason zugelassen
- C. Beide Antikörper können Infusionsreaktionen verursachen, sodass die Gabe einer Prämedikation vor Applikation der Antikörper empfohlen wird
- D. Beide Antikörper führen zur Beeinträchtigung von Blutkompatibilitätstests, wie Antikörpersuchtests und auch Kreuzproben

8. Welche Aussage zu Elotuzumab ist falsch?

- A. Die Wirkung von Elotuzumab beruht auf einer antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC) und einer NK-Zell-Aktivierung
- B. In der Kombination mit IMiDs kommt es zu einer Verstärkung der auch durch IMiDs ausgelösten ADCC
- C. In der Zulassungsstudie ELOQUENT-2 zeigte sich durch die Kombination von Elotuzumab mit Lenalidomid/Dexamethason gegenüber einer alleinigen Lenalidomid/Dexamethason-Therapie eine 30%ige Reduktion des Progressionsrisikos
- D. In der Kombination von Elotuzumab mit Lenalidomid/Dexamethason ist mit deutlich mehr höhergradigen, nichthämatologischen Nebenwirkungen zu rechnen

9. Welche Aussage zu Daratumumab ist falsch?

- A. Die Wirkung des Anti-CD38-Antikörpers Daratumumab wird ausschließlich über eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) vermittelt
- B. Daratumumab zeigt nicht nur in der Kombinationstherapie mit Lenalidomid bzw. Bortezomib, sondern auch in der Monotherapie eine gute Wirksamkeit
- C. Infusionsreaktionen sind sehr häufig, treten jedoch überwiegend nur bei der ersten Gabe von Daratumumab auf
- D. Die Anwendung von Daratumumab sollte bis zur Krankheitsprogression erfolgen

10. Welche Aussage zum Zulassungsstatus der neuen Substanzen beim multiplen Myelom ist falsch?

- A. In der Erstlinienbehandlung des multiplen Myeloms sind aktuell (Stand 08/17) nur die Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib zugelassen
- B. Für die Konsolidierungs- bzw. Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation haben Bortezomib und Lenalidomid einen gesicherten Stellenwert und haben beide für diese Indikation Anfang 2017 eine Zulassungserweiterung erhalten
- C. Die monoklonalen Antikörper Elotuzumab und Daratumumab sind erst ab der Zweitlinientherapie zugelassen, werden jedoch derzeit im Rahmen von Studien in der Erstlinientherapie evaluiert
- D. Pomalidomid und Panobinostat sind erst ab der Drittlinientherapie des multiplen Myeloms zugelassen

(Auflösung in Heft 12/2017)

Den Antwortbogen zur Bescheinigung Ihres Fortbildungspunkts finden Sie auf der nächsten Seite.



Punkte sammeln mit der AMT

Therapie des multiplen Myeloms

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 2016/341; 1. 1. 2017–15. 1. 2018) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbei-

tung 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	Abonnen- tennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnen-
tennummer finden Sie auf dem Adress-
aufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Abonnement-Rechnung.
Online-Teilnahme: Die Teilnahme an der Zertifizierten Fortbildung ist auch im
Internet unter <http://www.arzneimitteltherapie.de> unter dem Link „Zertifizierte
Fortbildung“ möglich.

Sie können dort die Fragen beant-
worten und Ihre Lösung abschicken.
Nach dem unten genannten Einsen-
deschluss erhalten Sie Ihr Zertifikat
per E-Mail.

Ihre Erfolgsbescheinigung

Mindestens 70 % der Fragen
sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

Datum	Stempel / Unterschrift AMT-Redaktion
-------	--------------------------------------

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und
frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. November 2017** (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"/>

Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen

Aktuelle Standardtherapie und neue Therapieansätze

Nicola Gökbüget, Frankfurt/M.

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist im Kindesalter die häufigste maligne Erkrankung und hat einen Anteil von etwa 20 % an den akuten Leukämien des Erwachsenenalters. In den vergangenen Jahrzehnten wurden in der Charakterisierung der Erkrankung und der Therapieoptimierung wesentliche Fortschritte gemacht. Hierfür ist vor allem die konsequente Durchführung von Therapieoptimierungsstudien verantwortlich. Es konnten biologische Subgruppen und Risikogruppen mit unterschiedlichem klinischem Verlauf identifiziert werden. Darauf basieren aktuelle, individualisierte risikoadaptierte Therapieprotokolle. Etwa 90 % der erwachsenen ALL-Patienten erreichen nun eine komplette Remission. Die Heilungschancen konnten in den vergangenen 30 Jahren von unter 10 % auf über 50 % erhöht werden. Wesentlich für die Verbesserung der Therapieergebnisse war eine Optimierung der Chemotherapie und Supportivbehandlung, individualisierte Therapiemodifikationen unter Berücksichtigung der minimalen Resterkrankung und zielgerichtete Therapie wie der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren bei der Ph/BCR-ABL-positiven ALL. Das Arsenal der Substanzen zur Behandlung der ALL wurde in jüngster Zeit vor allem durch neue Immuntherapeutika wesentlich erweitert.

Arzneimitteltherapie 2017;35:371–82.

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine maligne Erkrankung lymphatischer Vorläuferzellen des Knochenmarks, Lymphsystems oder des Thymus. Die unlimitierte Expansion des leukämischen Zellklons führt zu einer Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark mit entsprechender hämatopoetischer Insuffizienz, zur Ausschwemmung der Blasten in das periphere Blut und zur nachfolgenden Besiedlung anderer lymphatischer Gewebe. Auch alle anderen Organe können einen leukämischen Befall aufweisen.

Meist tritt die ALL akut auf, ist rasch progredient und führt unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Die kindliche

ALL, die mehrheitlich die Altersgruppe von ein bis vier Jahren betrifft, kann in 80 bis 90 % der Fälle geheilt werden. Bei Erwachsenen können mit aktuellen Standardregimen abhängig vom Alter in 80 bis 90 % der Fälle komplette Remissionen (CR) erreicht werden und das Gesamtüberleben liegt bei 50 bis 70 % nach drei bis fünf Jahren [2, 25]. Ungünstiger sind die Ergebnisse bei älteren Patienten und nach Auftreten eines Rezidivs (Tab. 1).

Eine aktuelle Guideline der ESMO enthält eine Übersicht zu den wesentlichen Aspekten des Managements der ALL [25]. Eine umfassende Übersicht zu den aktuellen Konzepten wurde von der European Working Group for Adult ALL (EWALL) publiziert [22]. Weiterhin findet sich eine Leitlinie im System der DGHO (Onkopedia). In Deutschland wird die Mehrzahl der erwachsenen ALL-Patienten analog zu Protokollen der German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) behandelt. Die Studiengruppe stellt für verschiedenste Behandlungssituationen detaillierte Expertenempfehlungen zur Verfügung.

Tab. 1. Therapieergebnisse in Subgruppen der ALL

Subgruppe	Altersgruppen	CR-Rate	Frühmortalität	Überleben
Kinder	< 18 Jahre	> 95 %	< 3 %	> 85 %
Jüngere Erwachsene	18–40 Jahre	> 90 %	< 5 %	70 %
Erwachsene	18–55 Jahre	85–90 %	5–10 %	50–60 %
Ältere Erwachsene	> 55 Jahre	70–80 %	10–20 %	30–40 %
Rezidierte ALL	18–65 Jahre	30–60 %	5–20 %	< 20 %

CR: komplette Remission

Nicola Gökbüget, MD, Universitätsklinikum, Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/M., E-Mail: goekbuget@em.uni-frankfurt.de

Symptome und klinische Merkmale

Meist sind die Symptome der ALL eher unspezifisch und stehen mit der zunehmenden Knochenmarkinsuffizienz in Zusammenhang, die durch die Verdrängung der normalen Blutbildung durch lymphatische Blasten entsteht. Häufig verschlechtert sich das Allgemeinbefinden rasch, einhergehend mit Thrombopenie (Petechien, Zahnfleischbluten, verlängerte Menstruationsblutungen etc.), Granulopenie (Infektionen) und Anämie (Blässe, Müdigkeit, Tachykardie etc.). Der Befall verschiedener Organe wie Milz, Leber, ZNS, Niere etc. kann spezifische Symptome hervorrufen. Bei T-ALL liegt häufig ein Mediastinal-Tumor vor, der zu Atemnot und oberer Einflusstauung führen kann. Bei reifer B-ALL (= Burkitt-Leukämie) können größere, extramedulläre Lymphome, beispielsweise im Bereich des Abdomens vorliegen, die dazu führen, dass Patienten primär chirurgisch vorgestellt werden. Etwa die Hälfte der Patienten weist eine Leukozytose $> 10\,000/\mu\text{l}$ auf. Mehr als 90 % der Patienten zeigen lymphatische Blasten im peripheren Blut. Die Diagnose wird letztlich durch eine Knochenmarkpunktion gestellt.

Diagnostik

Zytologische, immunologische, zyto- und molekulargenetische Untersuchungen eines Knochenmarkspirats sind obligatorisch und sollten in einem Referenzlabor bestätigt werden. Vor Therapiebeginn ist auch eine Liquoruntersuchung erforderlich.

Mithilfe der *Immunphänotypisierung* wird die Diagnose der ALL bestätigt. Weiterhin erfolgt eine Differenzierung zwischen B- und T-Vorläufern sowie reifzelliger B-ALL (Burkitt-Leukämie). Die reifzellige B-ALL hat einen Anteil von etwa 4%. Innerhalb der B- und T-Linien-ALL werden Subgruppen mit prognostischer Relevanz identifiziert. Bei der B-Vorläufer-ALL ist dies vor allem die pro-B-ALL mit einem Anteil von etwa 11%. Innerhalb der T-ALL werden die Subgruppen early T-ALL (6%), thymische T-ALL (13%) und mature T-ALL (7%) identifiziert. Der Nachweis von Oberflächenmarkern auf den Lymphoblasten ist nicht nur für die Diagnosestellung relevant, sondern auch um potenzielle Zielstrukturen für eine Antikörpertherapie nachzuweisen.

Die *zyto- und molekulargenetische Untersuchung* dient dazu, die prognostisch relevanten Aberrationen wie die Translokation $t(9;22)/\text{BCR-ABL}$ (Philadelphia-positive ALL) in etwa 25 % der Fälle sowie die Translokation $t(4;11)/\text{ALL1-AF4}$ in etwa 6 % der Fälle zu identifizieren. Auch mithilfe der Molekulargenetik werden potenzielle Zielstrukturen beispielsweise für den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren identifiziert.

Unverzichtbar ist die Bestimmung der *minimalen Resterkrankung* (MRD). Sie sollte auf jeden Fall in einem Referenzlabor durchgeführt werden. Dafür muss zum Zeitpunkt der Primärdiagnose Material für die Etablierung individueller MRD-Marker eingesandt werden. Dies kann zu einem späteren Zeitpunkt nicht nachgeholt werden.

Therapieansprechen und minimale Resterkrankung bei der ALL

Neben dem Alter ist das Therapieansprechen der wichtigste Prognosefaktor bei der ALL. Standard ist die Remissionskontrolle mithilfe der mikroskopischen Untersuchung eines Knochenmarkausstrichs. Die Sensitivität dieses Verfahrens zur Identifikation von Blasten liegt nur bei 5%. Zusätzlich stehen verschiedene Verfahren zur Messung der minimalen Resterkrankung (MRD) [50] zur Verfügung. Der Begriff der MRD beschreibt den geringen Anteil von Leukämiezellen im Knochenmark, der unterhalb der Nachweisgrenze der Mikroskopie liegt. Mithilfe der MRD-Bestimmung kann ein Anteil von bis zu 0,01 % Leukämiezellen quantitativ gemessen werden.

Hierbei kann die Flow-Zytometrie leukämiespezifischer Oberflächenmarker, die quantitative PCR-Messung spezifischer Gen-Rearrangements beispielsweise BCR-ABL oder die quantitative PCR individueller, klonaler Rearrangements der T-Zell- und Immunglobulin-Rezeptorgene zum Einsatz kommen. Das letztgenannte Verfahren ist aufgrund der breiten Anwendbarkeit und dem hohen Grad der Standardisierung der Methodik weiter der Goldstandard [50]. Standardisierungsverfahren für die Bestimmung der MRD mithilfe der Flow-Zytometrie sind noch im Gang.

Die MRD wird im Verlauf mehrfach gemessen (Abb. 1). Besonders relevant ist die Messung des MRD-Status nach der ersten Konsolidierungstherapie. Bei Patienten, die zu

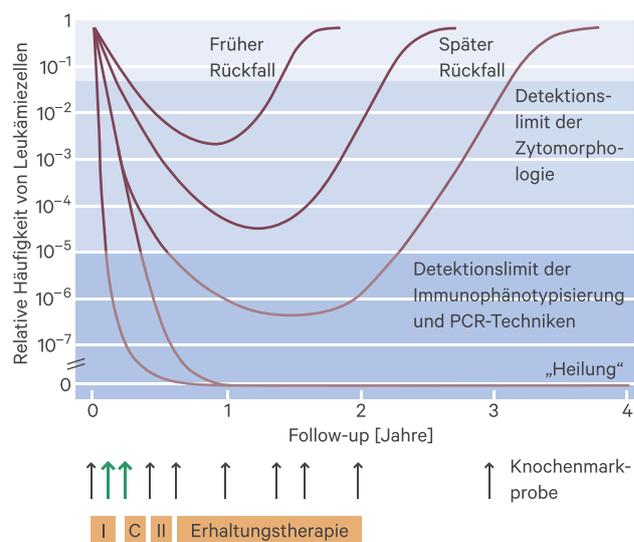


Abb. 1. Exemplarische Darstellung der relativen Häufigkeit von ALL-Zellen im Knochenmark während und nach einer Behandlung. C: Konsolidierung; I: Induktion; II: Reinduktion [nach 50]

Tab. 2. Definitionen der kompletten Remission bei ALL

Remissionskontrolle mithilfe der Knochenmark-Zytologie		Remissionskontrolle mithilfe der minimalen Resterkrankung	
Komplette zytologische Remission	<ul style="list-style-type: none"> ■ < 5 % Blasten im KM-Ausstrich und ■ Regeneration des peripheren Blutbilds und ■ Rückbildung extramedullärer Manifestationen 	Molekulare Remission/MRD-Remission	Negativer MRD-Status nachgewiesen mit einer Sensitivität von mindestens 0,01%
Rückfall	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nachweis von über 5 % Blasten im Knochenmark nach vorheriger CR oder ■ Neubildung einer extramedullären Manifestation 	Molekulares/MRD-Therapieversagen	Positiver MRD-Status über 0,01%
		Molekulares/MRD-Rezidiv	Erneuter positiver MRD-Status über 0,01% nach vorheriger molekularer CR

CR: komplette Remission; KM: Knochenmark; MRD: minimalen Resterkrankung

diesem Zeitpunkt eine zytologische Remission erreicht haben, sollte auch der molekulare Remissionsstatus evaluiert werden. Die molekulare komplette Remission (CR) ist definiert als negativer MRD-Status nach Induktion bzw. Konsolidation und ist ein wichtiger neuer Endpunkt für die Effektivitätsmessung von Induktions- oder Konsolidationstherapien. Das molekulare Rezidiv ist definiert als erneuter Nachweis von MRD nach Erreichen einer molekularen Remission. Die neue Terminologie wurde in einer Konsensuspublikation bestätigt [7] und ermöglicht nun eine neue Definition der Remissionsevaluation bei ALL (Tab. 2).

MRD ist zu jedem Zeitpunkt während und nach der Therapie ein sehr aussagekräftiger Prognosefaktor [19]. Patienten, die weiterhin MRD-positiv über 0,01% bleiben, haben trotz fortgesetzter Therapie ein sehr hohes Rezidivrisiko. Bei diesen Patienten besteht die Indikation für eine Stammzelltransplantation (SZT). Viele Patienten entwickeln trotz fortgesetzter Chemotherapie in der Vorbereitungsphase der Transplantation ein Rezidiv. Auch nach Transplantation haben Patienten mit hohem MRD-Niveau eine ungünstigere Prognose. Durch zielgerichtete, experimentelle Therapieansätze wird versucht, das Niveau der MRD vor Transplantation zu senken und ein zytologisches Rezidiv zu verhindern. Die Optimierung der Therapie bei Patienten mit persistierender MRD bzw. dem sogenannten molekularen Therapieversagen steht im Mittelpunkt künftiger Therapiestudien bei ALL.

Prognosefaktoren und wichtige Subgruppen der ALL

Das Gesamtüberleben bei erwachsenen ALL-Patienten zeigt in den einzelnen Subgruppen eine große Variationsbreite zwischen 40 bis 60% für Hochrisiko-Patienten, 50 bis 60% für die Ph⁺-ALL, 60 bis 80% für Standardrisiko-Patienten und 80% für die reife B-ALL. Die aktuelle Risiko-

stratifikation der GMALL-Studiengruppe geht aus Tabelle 3 hervor. Hierbei wird zwischen Faktoren unterschieden, die bereits bei Diagnose feststehen und Verlaufsparemtern wie der MRD. Früher war das Hauptziel der Risikostratifikation die Definition von Patientengruppen, die potenziell von einer Stammzelltransplantation (SZT) profitieren könnten. Heute werden die Ziele noch breiter definiert und auch die altersadaptierte Therapie, die zielgerichtete und die individualisierte Therapie mit in das Konzept der Risikostratifikation integriert. Höheres Alter (> 55 Jahre) an sich stellt einen relevanten Risikofaktor dar.

Aktuell wird als neue prognostisch relevante Subgruppe häufig die sogenannte „Ph-like“- oder „BCR-ABL-like“-ALL diskutiert. Sie ist durch ein spezielles Gen-Expressionsprofil gekennzeichnet, das der Ph/BCR-ABL-positiven ALL ähnlich ist; außerdem weist ein Teil der Patienten Translokationen und Mutationen beispielsweise im Bereich

Tab 3. Ungünstige Prognosefaktoren nach GMALL-Modell

	B-Vorläufer-ALL	T-ALL
Bei Diagnose		
Leukozytenzahl	> 30 000/μl	
Immunologischer Subtyp	Pro-B-ALL	Frühe T-ALL Reife T-ALL
Zytogenetik/ Molekulargenetik	t(9;22)/BCR-ABL t(4;11)/ALL1-AF	
Individuelles Ansprechen unter Therapie		
Zeit bis Erreichen der CR	Erst nach Induktion II oder später	
MRD nach Induktion	Positiv > 10 ⁻⁴	
Alter		
	Kontinuierlich	

CR: complete Response; GMALL: German Multicenter Study Group for Adult ALL; MRD: minimale Resterkrankung

der ABL- und JAK-Gene auf, die gegebenenfalls durch zielgerichtete Therapien mit Kinaseinhibitoren adressiert werden könnten [40]. Patienten dieser Gruppe haben tendenziell eine ungünstigere Prognose und zeigen einen verzögerten Abfall der MRD [24]. Eine prospektive, validierte diagnostische Identifikation der „Ph-like“-ALL ist derzeit nicht möglich. Bei schlechtem Ansprechen oder ungünstigem MRD-Verlauf kann jedoch der Versuch unternommen werden, durch zyto- und molekulargenetische Untersuchungen mögliche Zielstrukturen für den Einsatz von Kinaseinhibitoren (z. B. Dasatinib) oder Jak-Inhibitoren zu identifizieren.

Zwischenfazit

Die ALL geht einher mit Thrombopenie, Granulopenie und Anämie. Die Diagnose der Erkrankung wird durch eine Knochenmarkpunktion gestellt und durch eine Immunphänotypisierung bestätigt. Die minimale Resterkrankung (MRD) ist ein zentraler Parameter für die Effektivitätsmessung von Therapien. Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose muss Material für die Etablierung individueller MRD-Marker eingesandt werden.

Therapie der ALL

Die Standardtherapie der ALL basiert auf einer intensiven Kombinationschemotherapie, die in mehreren Zyklen – Induktion, Konsolidierung/Intensivierung, Erhaltung – verabreicht wird. Erfolgreiche Therapieprotokolle basieren in der Regel ursprünglich auf pädiatrischen Protokollen, die für die ALL des Erwachsenen angepasst sind. Dazu gehören auch die aktuellen GMALL-Protokolle. Für jüngere Patienten (18–55 Jahre) wird in Deutschland derzeit die GMALL-Studie 08 an rund 80 Kliniken durchgeführt. Für Zentren, die nicht an der Studie teilnehmen, steht eine aktuelle Therapieempfehlung zur Verfügung. Die wesentlichen Fragestellungen der GMALL-Studie 08 sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.

Induktionstherapie

Ziel der Induktionstherapie ist die rasche Reduzierung der Blastenzahl und die Regeneration der normalen Hämatopoese (CR). Die gängigen Zytostatika in der ersten Phase der Induktion sind Dexamethason, Vincristin, ein Anthracyclin und Asparaginase.

Das Enzym Asparaginase katalysiert den Abbau der nicht-essenziellen Aminosäure Asparagin zur Asparaginsäure. Asparagin-Synthetase katalysiert dagegen den *Aufbau* von Asparagin. Sie steht in lymphatischen Blasten nur in geringer Aktivität zur Verfügung. Daher sind die Blasten von

Abkürzungsverzeichnis

ESMO	European Society for Medical Oncology
ALL	Akute lymphatische Leukämie
CAR-T-Zellen	Chimeric-Antigen-Receptor-T-Zellen
CR	Complete Response
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EWALL	European Working Group for Adult ALL
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult ALL
LBL	Lymphoblastisches Lymphom
MRD	Minimale Resterkrankung
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Ph ⁺	Philadelphia-chromosom-positiv
SZT	Stammzelltransplantation
TK	Tyrosinkinase

der externen Asparagin-Zufuhr abhängig. Asparaginase führt zu einer Depletion von Asparagin in Zytoplasma und Gewebe und zum Zelltod der Blasten. Es stehen drei verschiedene Asparaginase-Präparate zur Verfügung, die signifikant unterschiedliche Halbwertszeiten aufweisen: Native E.-coli-Asparaginase (1,2 Tage), Erwinia-Asparaginase (0,65 Tage) und pegylierte Asparaginase (5,7 Tage) [39]. Entsprechend unterscheiden sich die Therapieschemata. Während E.-coli-Asparaginase und Erwinase alle zwei bis drei Tage appliziert werden, reicht eine Dosis pegylierte (PEG-)Asparaginase aus, um je nach Dosis eine Aktivität über zwei bis vier Wochen zu erreichen. In Deutschland wird bei der Therapie der Erwachsenen-ALL vorwiegend PEG-Asparaginase eingesetzt. Die Dosiserhöhung der PEG-Asparaginase in den GMALL-Studien hat zu einer

Tab. 4. Wichtige Fragestellungen der GMALL-Studie 08

Zeit- und Dosisintensivierung der gesamten Chemotherapie
Gabe von Rituximab bei B-Vorläufer-ALL (CD20-positiv/negativ)
Gabe von Nelarabin als zielgerichtete Therapie bei T-ALL/LBL
Optimierung der Erhaltungstherapie
Bewertung des Stellenwerts der Schädelbestrahlung
Bewertung des Stellenwerts der Chemotherapie im Vergleich zu Stammzelltransplantation bei Hochrisiko-ALL und molekularer Remission
Prospektive, therapiebegleitende Erfassung von Komorbiditäten und Lebensqualität
Subgruppen-spezifische und experimentelle Therapie bei Patienten mit molekularem Therapieversagen oder molekularem Rezidiv
Therapieoptimierung bei Ph/BCR-ABL-positiver ALL durch eine innovative Induktionstherapie

LBL: Lymphoblastisches Lymphom

weiteren Verbesserung der Ergebnisse beigetragen [14]. Gleichzeitig nimmt die Erfahrung im Umgang mit dieser Substanz zu, bei der ein spezielles Nebenwirkungsspektrum (z. B. Gerinnungsstörungen, Lebertoxizität, Pankreatitis, Hyperglykämien und Hypertriglyzeridämien) zu beobachten ist [43]. Insbesondere die vorsichtiger Dosierung bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Hepatotoxizität (z. B. Steatosis hepatis) wird derzeit untersucht. Im Fall von Allergien oder einer stillen Inaktivierung, bei der zum Teil ohne Symptome ein rascher Abbau der Asparaginase erfolgt, kann als Ersatzpräparat Erwinase eingesetzt werden [39]. Als Grundlage für eine individuelle Dosisanpassung und die Identifikation der stillen Inaktivierung kann die Messung der Asparaginase-Aktivität im Serum herangezogen werden.

In der zweiten Phase der Induktion werden Cyclophosphamid, Mercaptopurin und Cytarabin eingesetzt, um eine frühe Intensivierung zu erreichen und durch den Einsatz alternativer Substanzen die Entwicklung von Kreuzresistenzen zu vermeiden.

Die Gesamtdauer der Induktion beträgt sechs bis sieben Wochen. Parallel zu der Induktionsphase II wird eine prophylaktische Schädelbestrahlung (24 Gy) appliziert und die Patienten erhalten insgesamt vier Gaben Methotrexat intrathekal. In der GMALL-Studie 08 wird randomisiert geprüft, ob die Schädelbestrahlung bei einer definierten Gruppe von Patienten entfallen kann.

Die kumulative CR-Rate nach Induktionstherapie beträgt bei der ALL des Erwachsenen im Alter unter 55 Jahren nunmehr etwa 90 %. Bei 5 % der Patienten tritt ein Therapieversagen auf. Die krankheits- oder therapieassoziierte Frühmortalität während der Induktionstherapie liegt bei etwa 5 %. Haupttodesursache sind Infektionen. 30 bis 40 % der Patienten entwickeln unter Induktionstherapie eine schwere Infektion. Blutungen und Organtoxizitäten sind dagegen in den Hintergrund getreten. Der Prophylaxe und frühzeitigen Behandlung von Infektionen kommt daher eine besondere Bedeutung zu.

Konsolidierungstherapie

Ziel der Konsolidierungstherapie ist die weitere Reduzierung der MRD, die in etwa 40 % der Fälle trotz Erreichens einer kompletten zytologischen Remission sogar noch messbar ist [19]. Durch die zyklische Gabe wechselnder Zytostatika-Kombinationen soll gleichzeitig die Resistenzentwicklung vermindert und ein Effekt auf sich teilende und nicht teilende Blasten erzielt werden. Bestandteile sind Blöcke mit Hochdosis-Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin, eine Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion) sowie wiederholte Gaben von Asparaginase. Unnötige Verzögerungen im Therapieablauf sollten möglichst vermieden

werden, da sie sich prognostisch ungünstig auswirken können.

Erhaltungstherapie

Die Erhaltungstherapie hat sich immer wieder als essenzieller Bestandteil der ALL-Therapie erwiesen. Standard ist die Kombination von Methotrexat (20 mg/m² wöchentlich) und 6-Mercaptopurin (6-MP) (60 mg/m² täglich) bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2,5 Jahren. Während der Erhaltungstherapie wird auch die intrathekale Prophylaxe fortgesetzt. Die Dosierungen von Methotrexat und Mercaptopurin müssen an das Blutbild angepasst werden. Hierbei ist die Compliance, insbesondere die konsequente Einnahme der oralen Medikation, essenziell. Bereits relativ geringe Abweichungen von der Standard-Dosierung waren bei der pädiatrischen ALL mit einer höheren Rezidivrate assoziiert [4].

ZNS-Prophylaxe

30 bis 50 % aller ALL-Patienten ohne initialen ZNS-Befall entwickeln ein ZNS-Rezidiv, wenn keine spezielle ZNS-Prophylaxe durchgeführt wird. Die ZNS-Prophylaxe ist daher ein essenzieller Bestandteil der Therapie. Sie setzt sich aus intrathekaler Therapie mit Methotrexat oder einer Dreifachkombination (Dexamethason, Methotrexat und Cytarabin) und systemischer Therapie mit ZNS-aktiven Substanzen, wie Hochdosis-Methotrexat oder Hochdosis-Cytarabin, sowie – in vielen Therapieprotokollen – einer Schädelbestrahlung zusammen und beginnt in der Induktionstherapie. Der frühzeitige Beginn der ZNS-Prophylaxe ist für die Erfolgsrate besonders bedeutsam.

Stammzelltransplantation (SZT)

Die Mehrzahl der Studiengruppen in Europa favorisiert eine risikoadaptierte Indikationsstellung für die Stammzelltransplantation. Praktisch bedeutet dies, dass für Patientengruppen mit einem Gesamtüberleben von 30 bis 40 % unter Chemotherapie eine Transplantation empfohlen wird. Auch der Verlauf der MRD wird als wichtiger Prognosefaktor für die Indikationsstellung der SZT hinzugezogen. Dies bedeutet, dass bei Patienten mit persistierender MRD die SZT-Indikation gestellt wird. Umgekehrt kann bei Patienten, die trotz initial bestehender Hochrisikomerkmale eine rasche MRD-Negativität erreichen, die Transplantationsindikation hinterfragt werden. In der aktuellen GMALL-Studie soll randomisiert geprüft werden, ob in dieser Situation die Transplantation entfallen kann. Bei Patienten ohne Hochrisiko-Merkmale wird eine Optimierung der systemischen Chemotherapie favorisiert, da sie mit einer geringeren therapieassoziierten Mortalität und weniger Spätfolgen assoziiert ist.

Die Transplantation wird nach einer initialen Induktions- und Konsolidierungstherapie nach Erreichen einer kompletten, möglichst auch molekularen Remission durchgeführt. Familien- und Fremdspender-Transplantation erbringen vergleichbare Ergebnisse. Die besten Ergebnisse werden bei der ALL weiterhin mit Konditionierungsschemata erreicht, die auf einer Ganzkörper-Bestrahlung (TBI) mit 12 Gy beruhen. Aufgrund der mit zunehmendem Alter steigenden Mortalität sollen ab einem Alter von 45 bis 55 Jahre dosisreduzierte Schemata mit 8 Gy TBI erwogen werden [6]. Wichtig ist der MRD-Status vor Transplantation. Patienten mit hohem MRD-Niveau haben ein erhöhtes Rezidivrisiko. Daher sollte, wenn möglich, eine Senkung des MRD-Niveaus mit zielgerichteten Therapien versucht werden. Auch nach Transplantation ist die MRD-Bestimmung essenziell, um bei einem beginnenden Rezidiv frühzeitig, beispielsweise durch Reduzierung der Immunsuppression oder Immuntherapien, therapeutisch eingreifen zu können.

Therapie der reifzelligen B-ALL/ Burkitt-Leukämie

Die reifzellige B-ALL wird analog zu Protokollen für Burkitt-Lymphome erfolgreich mit kurzen und intensiven Block-Chemotherapien behandelt, die als wesentliche Elemente fraktioniertes Ifosfamid/Cyclophosphamid sowie Hochdosis-Methotrexat enthalten [26].

Therapie älterer Patienten mit ALL

Die Verschlechterung der Prognose der ALL mit zunehmendem Alter beginnt bereits in pädiatrischen Patientenkohorten und setzt sich im Erwachsenenalter fort [21]. Dies ist auf die mit zunehmendem Alter schlechtere Verträglichkeit der Chemotherapie, Komorbiditäten und die Zunahme ungünstiger Prognosefaktoren zurückzuführen. Inzwischen ist es jedoch gelungen, auch für Patienten im Alter über 55 bis 65 Jahre durch spezifische, altersadaptierte Protokolle die Heilungschancen zu verbessern. Die CR-Rate liegt bei 76 % mit einer Überlebensrate von 33 % nach zwei Jahren [15]. Demgegenüber zeigen Daten aus populationsbasierten Registern, dass es keine erfolgreiche Palliativtherapie bei ALL gibt. Die Frühmortalität ist bei „palliativer“ Therapie häufig höher als bei einer altersadaptierten, kurativen Therapie [29]. Um sich bei älteren Patienten ein möglichst umfassendes Bild zu verschaffen, sollte ein geriatrisches Assessment einschließlich der standardisierten Erfassung von Komorbiditäten und des Allgemeinzustands erfolgen.

Im Hinblick auf die weitere Optimierung der Therapie steht eine Reduzierung der Frühmortalität im Vordergrund. Außerdem soll durch Optimierung der Chemotherapie die Rezidivrate weiter reduziert werden. Neue Studien, die auf

der Kombination einer Immuntherapie (Blinatumomab, Inotuzumab) mit dosisreduzierter Chemotherapie beruhen, werden derzeit von der GMALL-Studiengruppe vorbereitet und sollen in Deutschland in Kürze anlaufen.

Therapie der Ph-positiven ALL

Bei der Ph⁺-ALL besteht wie bei der CML die Möglichkeit, den pathogenetischen Mechanismus durch den Einsatz von Tyrosinkinase-(TK-)Inhibitoren direkt zu adressieren. Eine alleinige TK-Inhibitor-Therapie reicht bei der ALL aufgrund der raschen Entwicklung von Resistenzen jedoch nicht aus.

Bei jüngeren Patienten wird Imatinib in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt. Dabei werden CR-Raten von über 90 % erreicht. Jüngste Daten zeigen, dass eine dosisreduzierte Induktionstherapie in Kombination mit TK-Inhibitoren zu günstigeren Ergebnissen als eine intensive Induktionstherapie führen kann. So wurde in einer randomisierten Studie gezeigt, dass eine Kombination von Imatinib mit Vincristin und Dexamethason eine höhere Remissionsrate induziert als eine intensive Chemotherapie in Kombination mit Imatinib. Gleichzeitig waren auch die Langzeitergebnisse für die weniger intensive Chemotherapie günstiger [8]. In der GMALL-Studiengruppe wird daher bei jüngeren Patienten eine stark dosisreduzierte Chemotherapie in Kombination mit Imatinib empfohlen. Es besteht weiterhin die Indikation für eine SZT gegebenenfalls mit dosisreduzierter Konditionierung. Erste Daten zur Gabe von Imatinib nach Transplantation sind ebenfalls sehr vielversprechend [38], sodass dies als Standard angesehen werden muss. Die Heilungschancen jüngerer Patienten mit Ph⁺-ALL haben sich von früher unter 20 % auf über 50 bis 60 % verbessert.

Die Ergebnisse mit TK-Inhibitoren der zweiten und dritten Generation sind noch nicht abschließend zu bewerten. Es wird Gegenstand weiterer Prüfungen sein, in welcher Kombination eine optimale Verträglichkeit und Wirksamkeit erreicht wird. Eine Studie mit intensiver Chemotherapie in Kombination mit Ponatinib zeigte bei 37 behandelten Patienten eine vielversprechende Überlebensrate von 80 % nach zwei Jahren [27]. Allerdings wurden relevante Toxizitäten beobachtet und die optimale Dosierung von Ponatinib für Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie ist noch nicht definiert. Auch die Kontraindikationen im Hinblick auf vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen müssen berücksichtigt werden.

Bei älteren Patienten mit Ph-positiver ALL wurde bisher vorwiegend der Ansatz einer Induktionstherapie mit Imatinib als Monotherapeutikum durchgeführt, um dann eine mäßig intensive Konsolidationschemotherapie in Kombination mit Imatinib einzusetzen. Die Induktionstherapie, die häufig ambulant durchgeführt werden kann, erzielt bei

Tab. 5. Studien mit neuen Substanzen als Monotherapie bei der rezidierten/refraktären ALL

Autor, Jahr	Substanz	Rezidivform	Patienten [n]	Gesamt CR
Jeha et al., 2006 [28]	Clofarabin	(≥2 vorangegangene Therapien)	49	20 %
Berg et al., 2005 [3]	Nelarabin	(≥2 vorangegangene Therapien)	39	23 %
DeAngelo et al., 2007 [9]	Nelarabin	(≥2 vorangegangene Therapien)	28	21 %
O'Brien et al., 2008 [36]	Marqibo	(≥2 vorangegangene Therapien)	101	20 %
Topp et al., 2014 [48]	Blinatumomab	(verschiedene, einschließlich späte Rezidive)	36	69 %
Topp et al., 2014 [45]	Blinatumomab	(frühe/refraktäre Rezidive)	189	43 %
Kantarjian 2017 [30]	Blinatumomab	(frühe/refraktäre Rezidive)	119	44 %
Kantarjian et al., 2012 [31]	Inotuzumab	(verschiedene, einschließlich späte Rezidive)	90	58 %
Kantarjian et al., 2016 [32]	Inotuzumab	(verschiedene, einschließlich späte Rezidive)	109	81 %

CR: komplette Remission

90 % der Patienten eine CR. Trotz dieses initial guten Ansprechens entwickeln viele Patienten im weiteren Verlauf ein Rezidiv. Erste Daten mit TK-Inhibitoren der 2. Generation wie Dasatinib oder Nilotinib in Kombination mit einer milden Induktionstherapie zeigen ebenso gute Ansprechraten und tendenziell bessere Langzeitergebnisse [37, 41]. Es bleibt unklar, ob dies auf den geänderten TK-Inhibitoren oder auf die Kombinationstherapie in der Induktion zurückzuführen ist. Auch bei älteren Patienten sollte die Option einer SZT mit dosisreduzierter Konditionierung erwogen werden.

Standard der Induktionstherapie außerhalb von klinischen Studien bei Ph-positiver ALL bleibt weiterhin Imatinib. Ein Wechsel des TK-Inhibitors kann beispielsweise bei persistierender oder steigender MRD erwogen werden.

Zwischenfazit

Die *erste Phase* der Induktion basiert auf einer Kombination aus Dexamethason, Vincristin, einem Anthracyclin und pegylierter Asparaginase. In der *zweiten Phase* werden dann Cyclophosphamid, Mercaptopurin und Cytarabin eingesetzt. In der *Konsolidierung* soll durch die zyklische Gabe wechselnder Zytostatika-Kombinationen gleichzeitig die Resistenzentwicklung vermindert und ein Effekt auf sich teilende und nicht teilende Blasten erzielt werden. Standard in der *Erhaltungstherapie* ist die Kombination von Methotrexat und 6-Mercaptopurin. Unnötige Verzögerungen im Therapieablauf können sich prognostisch ungünstig auswirken. Ein frühzeitiger Beginn der *ZNS-Prophylaxe* ist für die Erfolgsrate besonders bedeutsam. Die Transplantation wird, wenn indiziert, nach Erreichen einer kompletten, möglichst

auch molekularen Remission durchgeführt. Bei der Ph⁺-ALL wird außerhalb von Studien nach wie vor primär der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt.

Neue Substanzen in der Therapie der ALL

In den letzten Jahren wurde eine Reihe neuer Substanzen für die Therapie der ALL zugelassen (Tab. 5). Es handelt sich um neue Zytostatika, aber auch Immuntherapien mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen (Abb. 2). Be-

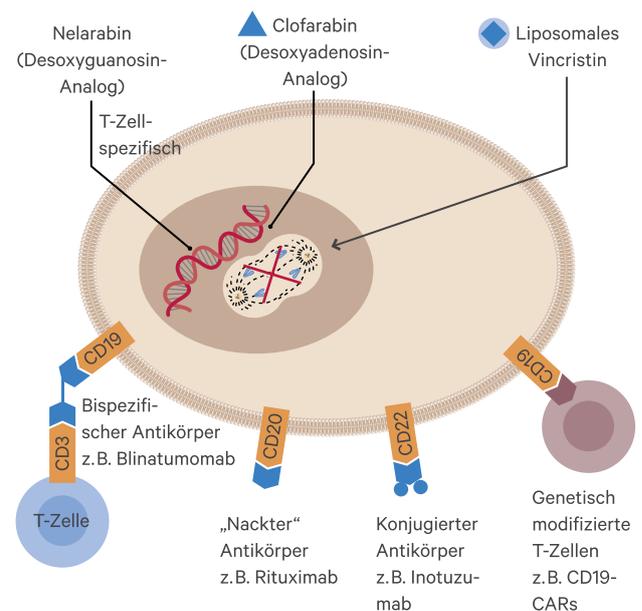


Abb. 2. Wirkungsmechanismen neuer Substanzen in der Therapie der ALL

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

sonders wichtig sind die Immuntherapien, da Zielstrukturen wie CD19 und CD22 auf der Mehrzahl der Blasten bei B-Vorläufer-ALL vorhanden sind. Darüber hinaus könnten noch zahlreiche weitere Substanzen für die Behandlung der ALL relevant sein und werden in klinischen Studien untersucht. Dazu gehören Kinase-Inhibitoren – beispielsweise Jak- oder Abl-Inhibitoren bei der „Ph-like“-ALL [24], Bortezomib in Kombination mit Chemotherapie [35], Flt3-Inhibitoren bei Vorliegen einer entsprechenden Mutation, BCL2-, M-TOR-, Aurorakinase-, Notch- oder Syk-Inhibitoren sowie epigenetisch wirksame Substanzen [5].

Rituximab

In etwa 50 % der Fälle von B-Vorläufer-ALL exprimieren die leukämischen Blasten CD20 auf der Zelloberfläche. Eine randomisierte Studie der französischen Studiengruppe hat belegt, dass der Einsatz von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie zu einer Verbesserung des molekularen Ansprechens und der Remissionsdauer führt [34]. Dieses Konzept wird daher auch in der GMALL-Studiengruppe weiterverfolgt. In der neuen GMALL-Studie 08 wird Rituximab auch bei CD20-negativer ALL eingesetzt.

Nelarabin

Nelarabin ist ein T-Zell-spezifisches Purinanalogue. Es wurde in der Rezidivtherapie der ALL entwickelt und man erzielte Remissionsraten von knapp 40 % nach Monotherapie [13]. Inzwischen wurde die Substanz bereits in die Erstlinientherapie der pädiatrischen T-ALL integriert [10]. Auch in der aktuellen GMALL-Studie wird Nelarabin als Konsolidierungstherapie sowie bei MRD-positiver ALL eingesetzt (Tab. 4).

Clofarabin

Clofarabin ist ein Deoxyadenosin-Analogue, das vor allem bei der pädiatrischen ALL geprüft wurde [28]. Die Ansprechraten für die Monotherapie lagen bei 20 % [28]. Bessere Ergebnisse wurden im Kontext von Kombinationsregimen beobachtet [1]. Bei Erwachsenen ist die Datenlage bisher begrenzt.

Liposomales Vincristin

Liposomales Vincristin hat im Vergleich zu dem konventionellen Vincristin eine verlängerte Halbwertszeit. Daher kann eine höhere Dosisintensität erreicht werden. Eine Zulassungsstudie bei rezidivierender ALL zeigte eine CR-Rate von 20 % nach Monotherapie fortgeschrittener Rezidive [36]. Die Toxizität ist mit derjenigen von Standard-Vincristin vergleichbar. Liposomales Vincristin ist bisher nur in den USA zugelassen und wird möglicherweise einen Stellenwert im Rahmen von Kombinationsregimen erhalten.

Blinatumomab

Über 90 % der Leukämiezellen bei B-Vorläufer-ALL exprimieren CD19. Der bispezifische Antikörper Blinatumomab (Blinicyto®) bringt über eine CD3-Domäne zytotoxische T-Zellen mit den CD19-positiven Leukämiezellen in Kontakt und löst so deren Abtötung aus [12]. Eine Studie bei ALL-Patienten mit rezidivierender/refraktärer (R/R-)ALL, überwiegend beschränkt auf frühe und refraktäre Rezidive mit besonders ungünstiger Prognose, zeigte bei 189 Patienten eine CR-Rate von 43 % mit 82 % molekularen Remissionen [46]. Das mediane Überleben lag bei 6,1 Monaten. Dass auch ältere Patienten über 65 Jahre von dieser Therapie profitieren und vergleichbare Remissionsraten wie jüngere Patienten erzielen, ist eine wichtige Beobachtung [33]. Außerdem waren die Ansprechraten bei geringerer Knochenmarkinfiltration (< 50 % Blasten) deutlich besser (73 % vs. 29 %) [46].

In der Folge wurde wiederum bei Rezidiven mit ungünstiger Prognose eine randomisierte Studie durchgeführt. Dabei wurde Blinatumomab mit einer Standardbehandlung verglichen, die eine Auswahl verschiedener Therapiezyklen, beispielsweise Flag-Ida, Hochdosis-Cytarabin, Hochdosis-Methotrexat oder Clofarabin bot. Insgesamt wurden 405 Patienten (271 für Blinatumomab und 134 im Standardarm) eingeschlossen. Nur 42 % der Patienten erhielten Blinatumomab als erste Rezidivtherapie und 35 % hatten eine vorangegangene Stammzelltransplantation. Die Ansprechraten (einschließlich Remissionen ohne vollständige Regeneration) waren mit 44 % für Blinatumomab signifikant besser als für die Standardtherapie mit 25 %. Auch das mediane Überleben war mit 7,7 Monaten signifikant besser für Blinatumomab als für die Standardtherapie mit 4,0 Monaten [30]. Ein Ansprechen wird meist schon nach einem Zyklus gesehen und etwa 80 % der Patienten mit einer CR erreichen auch einen negativen MRD-Status [30, 46].

Blinatumomab wird als 4-Wochen-Dauerinfusion mit einer mobilen Infusionspumpe appliziert. Bei den Nebenwirkungen (Grad III–IV) stehen, neben Neutropenien (38 %) und Infektionen (34 %), vor allem neurologische Ereignisse (9 %) im Blickpunkt des Interesses. Nachdem die aktuellen Therapieregime eine Dosissteigerung nach einer Woche beinhalten, tritt ein Zytokin-Release-Syndrom eher selten auf (5 %), sollte aber insbesondere bei höherer Leukämiebelastung als potenzielles Risiko beachtet werden [30]. Neurologische Ereignisse wie Tremor oder Symptome einer Enzephalopathie sollten frühzeitig identifiziert und beispielsweise mit Dexamethason-Gaben behandelt werden. Bei einer Infusionsunterbrechung sind die Symptome in der Regel rasch reversibel.

Blinatumomab wurde auch bei der MRD-positiven ALL untersucht. In zwei Phase-II-Studien wurden 21 bzw.

116 Patienten mit einem MRD-Niveau über 0,1 bis 0,01 % eingeschlossen [16, 17, 47, 49]. In der ersten Pilotstudie wurde bei 20 Patienten in 80 % der Fälle eine komplette molekulare Remission beobachtet [49]. Das Rezidiv-freie Überleben lag bei 61 % und vier Patienten blieben in Langzeit-Remission auch ohne weitere Therapie [47]. In einer nachfolgenden Studie mit 116 Patienten mit MRD-Niveau über 0,1 % wurden auch Patienten mit vorangegangenen Rezidiv eingeschlossen. Die molekulare Remissionsrate lag bei 78 % [16]. Das mediane Überleben lag bei 36,5 Monaten [17]. Die Studie zeigte für Patienten, die eine molekulare Remission erreichten, einen signifikanten Überlebensvorteil (35,2 Monate) im Vergleich zu Patienten ohne molekulare Remission (7,1 Monate). Die Mehrzahl der Patienten wurde im Anschluss stammzelltransplantiert (78 %); auch in dieser Studie erreichten einige Patienten ohne nachfolgende SZT eine Langzeitremission [17]. Insgesamt waren die Ergebnisse mit Blinatumomab in der MRD-Situation sehr vielversprechend und deutlich besser als die Rezidivtherapie. Daher ist es ein wesentliches Ziel, beginnende Rezidive durch MRD-Messung frühzeitig zu identifizieren und die Patienten zu behandeln.

Inotuzumab

CD22 ist in mehr als 90 % der Fälle auf B-Lymphoblasten exprimiert. Der konjugierte Antikörper Inotuzumab (Besponsa®) richtet sich gegen CD22 und ist mit dem Zytotoxin Calicheamicin verknüpft. In ersten monozentrischen Phase-I/II-Studien wurden vielversprechende Ansprechraten beobachtet [31]. In einer großen randomisierten Studie wurde Inotuzumab (n = 109) mit der Standardbehandlung (n = 109) verglichen, wobei in der Standardtherapie Hochdosis-Cytarabin-basierte Schemata zur Auswahl standen. Patienten mit Blastenzahl > 10 000/µl im peripheren Blut wurden ausgeschlossen. 67 % der Patienten erhielten Inotuzumab als erste Rezidivtherapie und auch Spätrezidive wurden eingeschlossen. 16 % der Patienten hatten eine vorangegangene Transplantation. Die Remissionsraten (einschließlich Remissionen ohne vollständige Regeneration) lagen bei 81 % für Inotuzumab und 29 % für die Standardbehandlung. Auch für Inotuzumab zeigte sich kein Unterschied im Ansprechen zwischen jüngeren und älteren Patienten (< 55 Jahre: 80 %; 55 ≥ Jahre: 81 %) [32]. Das mediane Überleben lag bei 7,7 Monaten für Inotuzumab und 6,7 für den Vergleichsarm [32]. Im Hinblick auf die Nebenwirkungen steht bei Inotuzumab das Risiko einer Venooclusiv-Disease (VOD) im Vordergrund. In der Studie lag die Inzidenz einer Grad-III/IV-VOD bei 9 % [32]. Das Risiko hängt unter anderem von der Dosisdichte und Dauer der Therapie ab und steht auch mit dem Einsatz von zwei alkylierenden Substanzen in der Konditionierung bei nachfolgender SZT in Zusammenhang [32, 44]. Außerdem wird Hämatoxi-

zität beobachtet. 37 % der Patienten entwickelten Grad-III/IV-Thrombozytopenien, 46 % eine Neutropenie und 24 % febrile Neutropenien.

CAR-T-Zellen

Eine weitere Option der Immuntherapie besteht in der Gabe von gentechnisch veränderten T-Zellen. Diese sogenannten Chimeric-Antigen-Receptor-T-Zellen (CAR-T) werden aus T-Zellen der Patienten ex vivo hergestellt und dabei mit einem Antigen-Rezeptor gegen Oberflächen-Marker von Leukämiezellen sowie verschiedenen Signaltransduktions-Elementen versehen [42]. Das Design von Studien mit CAR-T-Zellen ist besonders herausfordernd. Patienten werden mit R/R-ALL zunächst einer Apherese unterzogen und die entnommenen T-Zellen werden ex vivo weiter verarbeitet. Zwischenzeitlich erhalten die Patienten zum Teil eine Rezidiv-Chemotherapie. Vor der eigentlichen CAR-T-Zell-Infusion wird eine weitere Lymphozyten-depletierende Chemotherapie durchgeführt. Die Ergebnisse im Hinblick auf die Effizienz der CAR-T-Zellen in der Remissionsinduktion beziehen sich häufig auf diejenigen Patienten, die letztlich eine Infusion erhalten haben, wobei nicht immer eindeutig ist, ob zu diesem Zeitpunkt noch ein manifester Leukämienachweis gegeben war. Erste Ergebnisse mit gegen CD19 gerichteten CAR-Ts, die überwiegend an pädiatrischen Patienten und gemischten Kollektiven von Patienten mit zytologischem Rezidiv und molekularem Rezidiv erhoben wurden, sind vielversprechend. Es liegen auch die Daten einer ersten internationalen Zulassungsstudie mit CD19-gerichteten CAR-Ts bei pädiatrischen Patienten (bis 21 Jahre) vor. Die CR-Rate bei den tatsächlich infundierten Patienten lag bei 83 %. 21 % bzw. 24 % der Patienten entwickelten ein CRS Grad III bzw. IV und 21 % ein neuropsychiatrisches Event vom Grad III–IV [23]. Bei erwachsenen Patienten liegen nur begrenzte Daten vor; weitere Studien sollen durchgeführt werden. Sicherlich wird diese Behandlung hoch spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben, vor allem um ein adäquates Management der Nebenwirkungen zu gewährleisten [11].

Rezidivtherapie

Publizierte Daten zum Gesamtüberleben nach rezidivierter ALL zeigen Heilungschancen unter 20 % [20]. Während Patienten mit spätem Rezidiv einer ALL in über 70 % der Fälle durch Wiederholung der Induktionstherapie eine komplette Remission erreichen, liegt die Remissionsrate bei Frührezidiven unter 40 %. Insbesondere die ungünstigen Ergebnisse bei Patienten mit Frührezidiven und refraktären Rezidiven wurden in einer internationalen Kohortenstudie bestätigt [18]. Für die Beurteilung der Ergebnisse mit neuen Substanzen ist es daher besonders wichtig, die Zusammensetzung der jeweiligen Patientenkohorte zu kennen. Bei der

Auswahl geeigneter Rezidivtherapien spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, beispielsweise Verfügbarkeit zielgerichteter oder experimenteller Therapien, Alter und Allgemeinzustand sowie Spenderverfügbarkeit.

Nachdem randomisierte Studien bei B-Vorläufer-ALL eine Überlegenheit der Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab im Vergleich zu Standardbehandlung gezeigt haben, sollten diese Therapien bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Rezidiven (Frührezidive, refraktäre Rezidive, Rezidive nach SZT) erwogen werden. Es gibt Hinweise, dass ein früherer Einsatz als erste Rezidivtherapie günstiger als ein späterer Einsatz ist. Die Datenlage bei prognostisch günstigen Rezidiven (Spätrezidiven) ist bisher unklar. Hier kommt eine Wiederholung der Induktionstherapie als erster Ansatz infrage. Trotz verbessertem Ansprechen bei rezidivierter ALL sind die Heilungschancen allerdings auch mit neuen Substanzen und SZT nicht befriedigend. Es besteht erheblicher Optimierungsbedarf, beispielsweise durch die Entwicklung von Kombinations- oder sequenziellen Therapien. Auch die nachfolgende SZT muss wegen weiterhin hoher Mortalität und auch Rezidivrate optimiert werden. In der Rezidivtherapie sollten längere therapiefreie Intervalle, wenn möglich, vermieden werden. Auch länger dauernde Monotherapien können zur Selektion von resistenten Subklonen beitragen. Essenziell ist die frühzeitige Identifikation drohender Rezidive durch konsequente Messung der MRD.

Rolle multizentrischer Studiengruppen

Die Fortschritte bei den Behandlungsergebnissen der ALL des Erwachsenen und im Kindesalter konnten durch konsequente Therapieoptimierung im Rahmen multizentrischer Studien erreicht werden. Standards für die Therapie der ALL des Erwachsenen sind in Expertenempfehlungen der GMALL-Studiengruppe definiert. Für die Qualitätssicherung der Therapie ist es essenziell, dass die Ergebnisse in Registern dokumentiert werden und die Umsetzung der Therapie in enger Interaktion mit der Studiengruppe erfolgt.

Informationen zu klinischen Studien, hämatologischen Zentren und Ansprechpartnern lassen sich über das Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“ (Kasten) sowie im Studienregister auffinden.

Fazit

- Eine Intensivierung der Chemotherapie auf der Basis pädiatrischer Protokolle auch bei erwachsenen ALL-Patienten ist möglich und führt zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens. Essenzielle Medikamente sind hier Vincristin, Glucocorticoide, PEG-Asparaginase, Methotrexat sowie die Erhaltungstherapie mit Mercaptopurin und Methotrexat.

- Auch bei älteren Patienten ist eine mäßig intensive Chemotherapie erfolgreich durchführbar. Hier werden Studien mit neuen Immuntherapien (Blinatumomab, Inotuzumab) in Kürze starten, die auf der bisherigen Standardtherapie der GMALL aufbauen.
- Essenziell ist für alle Altersgruppen eine konsequente Durchführung der Erhaltungstherapie.
- Bei allen ALL-Patienten sollte eine Referenzdiagnostik einschließlich der Asservierung von Primärmaterial für die MRD-Bestimmung und Biomaterialsammlung erfolgen.
- Die Messung des MRD-Verlaufs ist unverzichtbar für ein adäquates Management der ALL. Es ist ein Kernelement der aktuellen Behandlungsstrategie, Patienten mit molekularem Therapieversagen oder molekularem Rezidiv zu identifizieren und mit zielgerichteten neuen Medikamenten zu behandeln – beispielsweise Nelarabin bei T-ALL und Inotuzumab bei B-Vorläufer-ALL.
- Neue Therapien der Ph/BCR-ABL-positiven ALL basieren in allen Altersgruppen auf einer dosisreduzierten Chemotherapie in Kombination mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor. Bei jüngeren Patienten ist die SZT in Erstremission weiterhin indiziert. Bei älteren Patienten sollte die Möglichkeit einer SZT mit dosisreduzierter Konditionierung erwogen werden.
- Die Prognose vieler Rezidivpatienten ist insgesamt weiterhin ungünstig. Eine Heilung kann nur durch SZT erreicht werden.
- Neue Immuntherapien (Blinatumomab, Inotuzumab) stehen für die Behandlung von Rezidiven der B-Vorläufer-ALL zur Verfügung und sind bei Frührezidiven und refraktären Rezidiven den bisherigen Standardtherapien überlegen.
- Die Therapie der ALL sollte spezialisierten Zentren vorbehalten sein.



<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de>

Informationen zu klinischen Studien, hämatologischen Zentren und Ansprechpartnern unter der Rubrik „Fachkreise – Studiengruppen – GMALL“



- Aufgrund der immer besseren Heilungschancen überleben viele ALL-Patienten langfristig und eine adäquate Nachsorge mit Blick auf potenzielle Spätfolgen ist bedeutsam.

Interessenkonflikterklärung

NG hat von den folgenden Firmen Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat sowie für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel erhalten: Amgen, Pfizer, Shire, Kite, Jazz.
NG und/oder eine Einrichtung, die sie vertritt, haben Forschungsbeihilfe von den folgenden Firmen erhalten: Amgen, Pfizer, Shire, Jazz, Novartis.

Acute lymphoblastic leukemia in adults

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent malignancy in childhood and accounts for 20% of acute leukemias in adulthood. In the past decades considerable progress has been made in terms of characterisation of the disease and treatment optimisation. This is mainly a success of consequent therapy optimisation trials. Biological subgroups and risk groups with different clinical course have been characterised. This achievement was the basis for contemporary, individualized and risk adapted treatment protocols. Approximately 90% of the adult ALL patients achieve a complete remission nowadays. The cure rates were improved from less than 10% to more than 50% in the past 30 years. The improved treatment results are essentially due to optimised chemotherapy and supportive care, individual treatment modifications based on minimal residual disease and targeted therapies such as tyrosine kinase inhibitors in Ph/BCR-ABL-positiven ALL. More recently mostly new immunotherapies have expanded the therapeutic options for adult ALL.
Key words: Acute lymphoblastic leukemia, blinatumomab, inotuzumab, therapy.

Literatur

1. Advani AS, Gundacker HM, Sala-Torra O, et al. Southwest Oncology Group Study S0530: a phase 2 trial of clofarabine and cytarabine for relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2010;151:430–4.
2. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:532–43.
3. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:3376–82.
4. Bhatia S, Landier W, Hageman L, et al. Systemic exposure to thiopurines and risk of relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A children's oncology group study. *JAMA Oncol* 2015;1:287–95.
5. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2013;14:e205–17.
6. Bornhauser M, Kienast J, Trenschel R, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1035–44.
7. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010;24:521–35.
8. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125:3711–9.
9. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and leukemia group B study 19801. *Blood* 2007;109:5136–42.
10. Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2753–9.
11. Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016: 567–72.
12. Goebler ME, Bargou R. Blinatumomab: a CD19/CD3 bispecific T-cell engager (BiTE) with unique anti-tumor efficacy. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1021–32.

13. Gökbuget N, Basara N, Baurmann H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:3504–11.
14. Gökbuget N, Baumann A, Beck J, et al. PEG-asparaginase intensification in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Significant Improvement of outcome with moderate increase of liver toxicity in the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) Study 07/2003. *Blood* 2010;116:Abstract 494.
15. Gökbuget N, Beck J, Brüggemann M, et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS-prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): Results of a prospective trial from the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Blood* 2012;120:Abstract 1493.
16. Gökbuget N, Brüggemann M, Topp M, et al. Effects of the BITE® antibody blinatumomab on molecular response in a phase 2 open-label, multicenter confirmatory study in relapsed refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL). *Haematologica* 2014;99(Suppl 1): Abstract: S1314.
17. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Long-term outcomes after blinatumomab treatment: Follow-up of a phase 2 study in patients with minimal residual disease (MRD) positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2015;126:23.
18. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016;101:1524–33.
19. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120:1868–76.
20. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012;120:2032–41.
21. Gökbuget N. Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016: 573–9.
22. Gökbuget N. Treatment recommendation of the European working group for adult ALL. 1st Edition. Bremen: UNI-MED, 2011.
23. Grupp SA, Laetsch TW, Buechner J, et al. Analysis of a global registration trial of the efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2016;128: Abstract 221.
24. Herold T, Schneider S, Metzler KH, et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica* 2017;102:130–8.
25. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v69–v82.
26. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014;124:3870–9.
27. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:1547–55.
28. Jha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:1917–23.
29. Juliusson G, Karlsson K, Hallbook H. Population-based analyses in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;116:1011; author reply 1012.
30. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836–47.
31. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012;13:403–11.
32. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:740–53.
33. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC, et al. Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Results from 2 phase 2 studies. *Cancer* 2016;122:2178–85.
34. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:1044–53.
35. Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, et al. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma (TACL) ltudy. *Blood* 2012;120:285–90.
36. O'Brien S, Damon LE, Larson ML, et al. Early signs of tolerability and activity in a phase 2 study of weekly vincristine sulfate liposomal injection (VSLI, Marqibo®) in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic

- leukemia (ALL) in second relapse or progressing following two anti-leukemia treatment lines. ASH Annual Meeting Abstracts 2008;112:3959.
37. Ottmann OG, Pfeifer H, Cayuela J-M, et al. Nilotinib (Tasigna®) and chemotherapy for first-line treatment in elderly patients with de novo Philadelphia chromosome/BCR-ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia (ALL): A trial of the European Working Group for Adult ALL (EWALL-PH-02). *Blood* 2014;124:#798.
 38. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013;27:1254–62.
 39. Pieters R, Hunger SP, Boos J, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer* 2011;117:238–49.
 40. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1005–15.
 41. Rousselot P, Coude MM, Gökbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2016;128:774–82.
 42. Sadelain M. CAR therapy: the CD19 paradigm. *J Clin Invest* 2015;125:3392–400.
 43. Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010: 21–9.
 44. Thota S, Advani A. Inotuzumab ozogamicin in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2017;98:425–34.
 45. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57–66.
 46. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57–66.
 47. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 2012;120:5185–7.
 48. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bi-specific T-cell engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:4134–40.
 49. Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011;29:2493–8.
 50. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015;125:3996–4009.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Solvejg Langer bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen ab sofort aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.



Harnblasenkarzinom

Aktuelle Therapiekonzepte

Clemens Unger, Freiburg

Das Harnblasenkarzinom ist der häufigste Tumor der ableitenden Harnwege weltweit. Die histologische Zuordnung der überwiegenden Zahl dieser Tumoren in Europa und den Vereinigten Staaten entspricht dem Urothelkarzinom, früher auch bezeichnet als Transitionalzellkarzinom. In anderen Teilen der Welt wie dem Mittleren Osten dominieren nicht-urotheliale Histologien. Dies lässt sich insbesondere durch die hohe Prävalenz der Schistosomiasis erklären. Weniger häufig können Tumoren des Urothels auch vom Nierenbecken, den Ureteren oder der Urethra ausgehen. Harnblasenkarzinome des Urothels können nichtmuskelinvasiv, muskelinvasiv oder primär metastasiert auftreten.

Arzneimitteltherapie 2017;35:383–9.

Harnblasenkarzinome gehören zu den zehn häufigsten Tumoren der westlichen Welt mit steigender Tendenz. Die Diagnose wird bei Männern mit einem Altersgipfel von 69 Jahren, bei Frauen mit 71 Jahren gestellt [23, 33]. Aber auch Kinder und junge Erwachsene können betroffen sein, dann handelt es sich allerdings meist um niedrig maligne, nichtinvasive Tumoren. Die Risikofaktoren sind in aller Regel Umweltfaktoren. Das Oberflächenepithel des Urintrakts ist verschiedensten toxischen Substanzen ausgesetzt, die als potenzielle Karzinogene gelten. Die Exposition chemischer Karzinogene bei Arbeitern in der chemischen Industrie führte zu einer erhöhten Inzidenz von Blasenkarzinomen, hier sind vor allem die aromatischen Amine wie 2-Naphthylamin, Benzidin und deren Derivate zu nennen [37].

Der größte Verursacher von Blasenkrebs stellt zweifellos das Zigarettenrauchen dar.

Mehr als 60 Karzinogene sind im Zigarettenrauch nachgewiesen worden. Hierzu gehören 4-Aminobiphenyl (4-ABP), polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, N-Nitroso-Verbindungen und ungesättigte Aldehyde [13, 15]. Aber auch das Passivrauchen scheint das Risiko für Blasenkarzinome deutlich zu erhöhen [16, 36]. Darüber hinaus könnte das Nachchlorieren von Trinkwasser zur Dekontamination ein Risiko darzustellen [41]. Weitere die Krankheit begünstigende Faktoren sind die chronische Zystitis, HPV-Infekte (insbesondere der Subtyp HPV 16) [21] sowie die Strah-

lentherapie des kleinen Beckens bei Rektum-, Prostata-, Zervix- und Hodenkrebs [20, 39]. Die Cyclophosphamid-Exposition verschiedener Chemotherapie-Regime kann das Risiko von Blasenkrebs bis zum 9-Fachen steigern [38].

Diagnostik und Staging

Das erste Symptom eines Blasentumors ist häufig die schmerzlose Hämaturie. Diese kann als Mikro- oder als Makrohämaturie auftreten. Andere Symptome sind Miktionsbeschwerden, Dysurie, Pollakisurie oder Blasen-schmerzen. Das diagnostische Vorgehen beinhaltet die Untersuchung des gesamten Harnwegtrakts. Auszuschließen sind eine Blutung des oberen Harntrakts oder eine Harnwegsinfektion. Die Zystoskopie ist die wichtigste initiale Untersuchung. Sie wird mit einer Urinzytologie kombiniert zum Ausschluss versteckter tumoröser Läsionen in der Blase und im oberen Harntrakt, die mit der Zystoskopie nicht entdeckt werden. Die Fluoreszenz-Zystoskopie kann helfen, „Carcinoma in situ“-Tumoren zu entdecken. In jedem Fall werden sichtbare Blasentumoren entweder biopsiert oder durch transurethrale Resektion (TUR-B) entfernt, um die histologische Einschätzung des Tumors vorzunehmen und die Tiefeninvasion korrekt zu bestimmen. Die bildgebenden Untersuchungen umfassen die Computertomographie (CT) des Beckens und die Magnetresonanztomographie (MRT), jeweils mit Kontrastmittel. Dem PET-CT kommt eine zunehmende Bedeutung bei muskel-

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

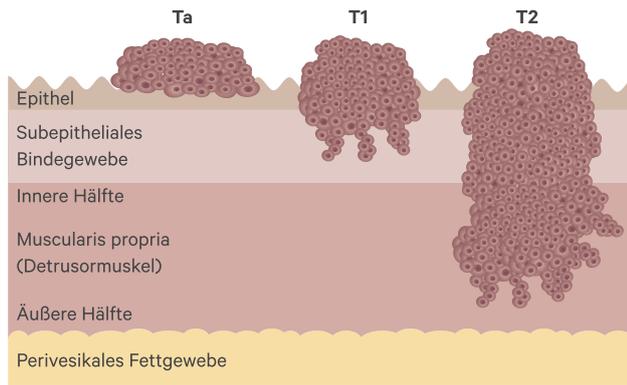


Abb. 1. Die Infiltrationstiefe des Blasentumors bestimmt das therapeutische Vorgehen

invasiven Tumoren und bei metastasierten Tumoren zu. Es zählt noch nicht zur Standard-Diagnostik beim Staging von Harnblasenkarzinomen, wird aber zunehmend eingesetzt. Die kritische Bewertung und endgültige Einordnung wird wahrscheinlich bald erfolgen.

Für lokalisierte Blasen Tumoren ist die Infiltrationstiefe des Tumors von prognostischer Bedeutung. Die Infiltrationstiefe bestimmt das therapeutische Vorgehen (Abb. 1. und Tab. 1).

Tab. 1. Blasenkarzinom TNM-Klassifikation AJCC UICC 2017

Primärtumor (T)	
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom
Tis	Urothelkarzinom in situ: (flacher Tumor)
T1	Tumor invadiert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor invadiert die Muscularis propria
pT2a	Tumor invadiert die oberflächliche Muscularis propria
pT2b	Tumor invadiert die tiefe Muscularis propria
T3	Tumor invadiert das perivesikale Gewebe
pT3a	Mikroskopisch
pT3b	Makroskopisch (extravesikal)
T4	Extravesikaler Tumor invadiert direkt perivesikale Organe
T4a	Prostata, Samenbläschen, Uterus, Vagina
T4b	Becken- und Bauchwand

Nichtmuskelinvasive Tumoren

Etwa 70% der neu entdeckten Harnblasenkarzinome sind nicht invasiv [19]. Dazu gehören Ta-Tumoren, sogenannte papilläre Läsionen, die die Basalmembran noch nicht penetrieren. Weiterhin die T1-Tumoren, die die Submukosa (Lamina propria) penetrieren, aber noch nicht die Muscularis propria (Abb. 1). Die Tis (carcinoma in situ [CIS]) sind charakterisiert durch eine schwere Dysplasie ohne sicheren Tumornachweis. Die Therapie von nichtinvasiven Blasen Tumoren besteht in einer kompletten transurethralen Resek-

tion (TUR-B) mit ausreichender Tiefe unter Einbeziehung der Muscularis propria. Die TUR-B sollte auch weitere verdächtige Areale angehen, insbesondere im Bereich des Blasenhalsses, der prostatistischen Urethra und CIS-verdächtige Gewebsformationen. Eine einmalige Instillation eines Chemotherapeutikums wird postoperativ empfohlen. Eine erneute TUR-B im Sinne einer Nachresektion sollte vier Wochen nach initialer Resektion erfolgen, wenn diese nicht vollständig war oder der Tumor einem High-Grade-T1-Stadium entsprach. T1-Tumoren sind häufig nach initialer Resektion „understaged“, und die Nachresektion gibt die Möglichkeit einer größeren Sicherheit hinsichtlich der pathologischen Bewertung. Das hat prognostische und therapeutische Bedeutung. Durch das Progressionsrisiko des T1-Tumors – die Rückfallrate wird im ersten Jahr mit 50% angegeben [28] – wird hier intravesikal generell eine Behandlung mit BCG (Bacillus Calmette-Guérin; lebend attenuierte Form des Mycobacterium bovis) empfohlen. Diese kann das Rückfallrisiko um 30 bis 40% reduzieren [26].

Risiko-Stratifizierung nichtinvasiver Blasenkarzinome

Nach histologischer Sicherung erfolgt die Risiko-Stratifizierung zur Einschätzung des Rückfall- und/oder Progressionsrisikos. Beurteilungsparameter sind unter anderem die Invasionstiefe des Tumors, das histologische Grading, das Vorliegen multi- oder unifokaler Tumoren, CIS und die Lymphgefäßinvasion. Daraus ergibt sich folgende Einteilung:

- **Niedriges Risiko:** Einzelner Tumor < 3 cm Durchmesser, Low-Grade Ta, kein carcinoma in situ (CIS)
- **Mittleres Risiko:** Alle Tumoren, die weder Low- noch High-Grade-Kriterien erfüllen
- **Hohes Risiko:** CIS, High-Grade- oder T1-Tumoren, ferner multifokale Tumoren, Tumor > 3 cm Durchmesser sowie Ta Grade 1 oder 2.

Patienten, die in die Low-Risk-Kategorie fallen, bedürfen keiner adjuvanten Nachbehandlung mit Ausnahme einer einmaligen intravesikalen Chemotherapie, die 30 bis 60 Minuten in der Blase verbleibt. Für Patienten mit intermediärem Risiko ist eine intravesikale Therapie nach TUR-B vorgesehen [17]. Die Substanzen sind entweder BCG oder ein Chemotherapeutikum. Patienten mit hohem Risiko wird die Nachbehandlung mit BCG empfohlen.

Intravesikale Therapie

Die Instillation von Immun- oder Chemotherapeutika in die Blase als adjuvante Therapie dient dem Ziel, mögliche verbliebene Tumorzellen zu vernichten. Die Therapie kann Nebenwirkungen wie Blasenirritation und Dysurie, Schmerzen und Fieber bewirken. Kleinmolekulare Zytostatika wie Mitomycin können infolge partieller Diffusion

in ableitende Blut- oder Lymphgefäße systemische Nebenwirkungen verursachen. Als Chemotherapeutika werden neben Mitomycin auch Doxorubicin und Gemcitabin verwendet. Am häufigsten wird heute BCG in der adjuvanten Nachbehandlung eingesetzt. Diese Therapie für ausgewählte Patienten mit intermediärem Risiko und Patienten mit hohem Risiko wird sowohl von der American Urological Association (AUA) als auch von der European Association of Urology (EAU) empfohlen [2, 8]. BCG wird zwei bis sechs Wochen nach der TUR-B in wöchentlichen Abständen für insgesamt sechs Wochen instilliert. Der exakte Wirkungsmechanismus ist unklar. Es werden verschiedene Mechanismen postuliert, wie lokale Expression von IFN- γ , Induktion mononukleärer Zellen und die Induktion verschiedener Interleukine [7, 29]. Langzeitergebnisse der BCG-Instillation für nichtinvasive Blasen Tumoren wurden in einer Reihe von Studien analysiert [9, 14, 25]. Insgesamt fanden sich nach zehn Jahren sowohl beim progressionsfreien Intervall als auch beim Gesamtüberleben (OS) signifikant bessere Ergebnisse bei Patienten die nach TUR-B eine Behandlung mit BCG bekamen im Vergleich zu den nicht mit BCG behandelten Patienten [14]. Die amerikanische (AUA), die europäischen (EUA) und die kanadischen Fachgesellschaften (CUA) empfehlen die Erhaltungstherapie mit BCG für mindesten ein Jahr [2, 8, 18].

Zystektomie und Strahlentherapie

Eine Zystektomie für Patienten mit nichtinvasivem Blasenkarzinom kommt nur dann infrage, wenn folgende Voraussetzungen vorliegen: T1-Tumoren mit lymphovaskulärer Invasion, große T1-Tumoren Grad 3, die nicht vollständig resezierbar sind, sowie beim Vorliegen reiner SCC- oder Adenokarzinome. Die Strahlentherapie mit oder ohne Platin-basierter Chemotherapie stellt eine mögliche Alternative zur Zystektomie dar. Dies gilt insbesondere für Patienten mit High-Grade-T1-Tumoren [12, 43].

Zwischenfazit

Bei nichtinvasiven Tumoren erfolgt eine komplette transurethrale Resektion. Bei intermediärem und hohem Risiko folgt eine intravesikale Therapie. Insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko wird dafür BCG empfohlen.

Muskelinvasive Tumoren

Etwa 30 % der neu entdeckten Harnblasentumoren sind muskelinvasive Tumoren. Diese Tumoren infiltrieren die Muscularis propria (T2), das perivesikale Gewebe (T3) oder die benachbarten Gewebe im kleinen Becken (T4).

Für diese Patienten ist die radikale Zystektomie der Eckpfeiler einer potenziell kurativen Therapie. Die Zystektomie erfolgt unter gleichzeitiger Entfernung von Uterus, Ovarien und Tuben bei weiblichen Patienten und der Entfernung von Prostata und Samenblasen bei männlichen Patienten. Aufgrund der potenziell systemischen Ausbreitung des Tumors bzw. eines frühen Rückfalls kommt der systemischen Chemotherapie hier eine wichtige Bedeutung zu. Die Chemotherapie kann sowohl neoadjuvant als auch adjuvant erfolgen. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach der kombinierten Behandlung liegen zwischen 40 und 60 % [10, 44]. Alle Patienten mit muskelinvasiven Harnblasentumoren sollten bildgebend ein MRT erhalten, damit die Eindringtiefe des Tumors, aber auch die Beteiligung der Nachbarorgane gut eingeschätzt werden kann.

Die Therapie besteht aus der neoadjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie mit nachfolgender radikaler Zystektomie. Für Patienten, für die die Zystektomie keine Therapieoption darstellt, ist die TUR-B gefolgt von einer kombinierten Radio-Chemotherapie die therapeutische Alternative. Allerdings gibt es bislang keine prospektiven Phase-III-Studien, die eine kombinierte Radio-Chemotherapie mit der radikalen Zystektomie vergleichen. Verschiedene retrospektive Studien mit kleinen Fallzahlen wurden mittels Metaanalyse ausgewertet, und es zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Therapiemodalitäten bezüglich Gesamtüberleben, krankheitspezifischem oder progressionsfreiem Überleben nach fünf und zehn Jahren [40].

Radio-Chemotherapie

Eine gepoolte Analyse von sechs Studien, die eine simultane Radio-Chemotherapie mit einer alleinigen Strahlentherapie verglich, wurde von der Britischen Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) publiziert [24]. Das krankheitspezifische Überleben war länger mit einer Radiochemotherapie als mit der alleinigen Strahlentherapie; die lokalen Rückfälle in der Blase waren allerdings vergleichbar.

Die Daten sind mit Vorsicht zu sehen, da es sich um einen Datenpool handelt. Die einzelnen Studien waren nicht vergleichbar. Von 1982 bis 2000 hat die Universität Erlangen 414 Patienten mit Blasenkarzinomen der Stadien High Risk T1 sowie cT2 bis T4 randomisiert. Nach TUR-B wurden 126 Patienten mit Strahlentherapie und 302 Patienten kombiniert mit Radiochemotherapie behandelt. Die Strahlendosen variierten von 45 bis 69,4 Gy, die Chemotherapie wurde mit Carboplatin, Cisplatin oder mit Fluorouracil (FU)/Cisplatin durchgeführt [30]. Nach fünf Jahren zeigte die Auswertung nach Restaging eine komplette Response rate für alle Patienten von 72 %. Für Patienten mit alleiniger Strahlentherapie betrug die komplette Responderate 61 %. Für die kombiniert behandelten Patienten betragen diese Daten in Abhängigkeit von der verabreichten Che-

motherapie 66 % (Carboplatin), 82 % (Cisplatin) und 87 % (FU/Cisplatin). In der multivariablen Analyse zeigte die kombinierte Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie eine bessere komplette Responderate und ein besseres Gesamtüberleben.

Zwischenfazit

Bei invasiven Tumoren erfolgt eine neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie mit anschließender radikaler Zystektomie. Ist dies nicht möglich, kann eine kombinierte Radio-Chemotherapie erfolgen, die nach jetzigem Stand des Wissens vergleichbar effektiv ist wie die radikale Zystektomie.

Blasenkrebs und Rezidivbehandlung

Wichtige Faktoren für die Auswahl einer angemessenen Therapie des Rezidivs sind unter anderem der Allgemeinzustand des Patienten, der Zeitverlauf bis zum Rückfall, Blasenprobleme und das histopathologische Staging des Rückfalls. Patienten, die keine komplette Remission nach einer Radiochemotherapie erreichen, sollten zystektomiert werden. Das gilt auch für Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom-Rückfall. Bei histologisch nicht muskelinvasivem Rückfall kann eine erneute TUR-B mit anschließender adjuvanter Therapie mit BCG oder Mitomycin erfolgen. Entspricht die Histologie des Rückfalls einem Carcinoma in situ (CIS) oder T1-Tumor, ist eine Zystektomie empfehlenswert.

Lokal fortgeschrittene und metastasierte Tumoren

Chemotherapie

Das fortgeschrittene bzw. metastasierte Blasenkarzinom wurde über viele Jahre mit einer Kombinationschemotherapie aus Cisplatin, Methotrexat, Vinblastin und Doxorubicin (MVAC-Schema) behandelt. Diese Kombinationschemotherapie war deutlich effektiver als eine Monotherapie mit Cisplatin bezüglich des Gesamtüberlebens [22, 32]. Allerdings ist die Toxizität dieses Regimes erheblich mit Myelosuppression, neutropenischem Fieber, Sepsis und Mukositis. Toxizitäts-assoziierte Todesfälle wurden beschrieben [22, 35]. Für Patienten, die aufgrund der Toxizität für diese Therapie nicht infrage kommen, sind Monotherapien mit Carboplatin, Taxol oder Gemcitabin oder auch Kombinationstherapien (z. B. Carboplatin/Gemcitabin bzw. Carboplatin/Taxol) mögliche Alternativen. Die Kombination Gemcitabin/Cisplatin (GC) ist ähnlich effektiv wie MVAC, aber deutlich weniger toxisch. In einer Phase-III-Studie wurden

405 Patienten entweder mit MVAC oder mit GC behandelt. Das Therapieansprechen war ähnlich (49 vs. 46 %); die Zeit bis zur Progression war mit je sieben Monaten ebenfalls vergleichbar. Das OS betrug 14 und 15 Monate. Die Toxizität war im GC-Arm deutlich günstiger bezüglich Neutropenie, neutropenischem Fieber und Mukositis [42]. Vinflunin (Javlor®) ist zugelassen in der Zweitlinien-Therapie beim Blasenkarzinom. Es wurde gezeigt, dass diese Substanz gegenüber Best Supportive Care (BSC) vorteilhaft ist. In einer Phase-III-Studie mit 370 vorhertherapierten Patienten zeigte Vinflunin gegenüber BSC eine Ansprechrates von 9 % und ein Überleben von 6,9 Monaten gegenüber 4,6 Monaten bei BSC [6].

Immuntherapie

Die Behandlung von Krebserkrankungen wird filigraner und zielgenauer – die „Schrotschusstherapie“ der frühen Jahre mit Zytostatika wird zunehmend abgelöst durch Strategien der „zielorientierten Therapie“ und der Immuntherapie. Da das Immunsystem sehr komplex ist, galt die Immuntherapie als schwer einschätzbar und konnte in den letzten Jahren nur begrenzte Erfolge aufweisen. Das hat sich deutlich geändert, nicht zuletzt durch die Entwicklung der Checkpoint-Inhibitoren. Checkpoint-Proteine maskieren die Krebszelle und machen sie schwer angreifbar durch das Immunsystem. Das derzeit am besten untersuchte Checkpoint-Protein ist PD-L1 (Programmed death ligand 1), der zugehörige Rezeptor ist PD-1. Krebszellen können die Produktion von PD-L1 hochregulieren, um sich vor dem Angriff des Immunsystems zu schützen: *Immune escape* (Abb. 2). Ansatzpunkt der Checkpoint-Inhibitor-Therapie ist die Erkenntnis, dass sogenannte „Checkpoints“ eine Inaktivierung der T-Zell-Aktivität bewirken, was eine überschießende Aktivierung des Immunsystems verhindert und gleichzeitig auch Immunreaktionen gegen Tumorzellen blockiert. Durch die Kenntnis dieser Checkpoints war

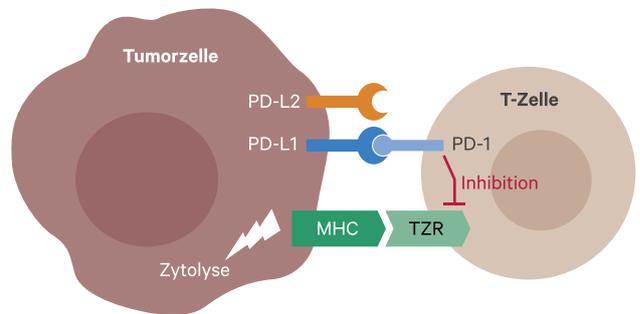


Abb. 2. Checkpoint PD-1 (im Tumor). Über den T-Zell-Rezeptor (TZR) erkennt die aktivierte T-Zelle das Tumorantigen. Die Zielzelle wird zerstört (Zytolyse). Die Tumorzelle exprimiert Liganden (PD-L1, PD-L2), die über den PD-1-Rezeptor die Immunantwort des TZR inhibieren. Antikörper gegen PD-1 und PD-L1 stellen die Immunantwort wieder her. PD-L: Programmed death ligand

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

es möglich, Antikörper zu entwickeln, sogenannte Checkpoint-Inhibitoren, die hier eingreifen und die Inaktivierung der T-Zellen verhindern. Diese Antikörper sind so konstruiert, den Effekt der Checkpoint-Proteine erheblich zu reduzieren. Damit wird die Krebszelle demaskiert und kann damit vom Immunsystem erkannt und vernichtet werden.

Pembrolizumab

Auf dem ASCO-Meeting 2017 wurde die KEYNOTE-052-Phase-II-Studie vorgestellt. In dieser First-Line-Studie wurden 370 Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom eingeschlossen, die nicht geeignet waren für eine Platin-basierte Chemotherapie [27]. Die Patienten erhielten 200 mg 3-wöchentlich für bis zu zwei Jahre. Nach einem mittleren Follow-up von 9,5 Monaten betrug die objektive Response-rate 29%; 7% zeigten eine komplette Remission und 22% eine partielle Remission. Das Ansprechen war nicht eindeutig abhängig von der PD-L1-Expression, auch Patienten mit fehlender Expression sprachen auf die Therapie an.

In einer Second-Line-Phase-III-Studie wurden 542 Patienten eingeschlossen, die einen Rückfall nach oder eine Progression unter einer Platin-basierten Therapie zeigten. Die Therapiearme bestanden entweder aus 200 mg Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen für 24 Monate oder Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) nach Entscheid des behandelnden Arztes [5]. Patienten wurden eingeschlossen unabhängig von der PD-L1-Expression. Aktuelle Ergebnisse wurden auf dem ASCO-Meeting 2017 berichtet [3]. Das Gesamtüberleben wurde signifikant im Pembrolizumab-Arm verlängert auf 10,3 Monate gegenüber 7,4 Monate im Chemotherapie-Arm. Das progressionsfreie Überleben war in beiden Armen gleich. Die Responderate war mit Pembrolizumab 21,1%, im Chemotherapie-Arm 11%. Auch waren die Nebenwirkungen unter Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie deutlich geringer.

Atezolizumab

Eine Multicenter-Phase-II-Studie mit Atezolizumab bei 119 Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom wurde 2017 publiziert [4]. Eingeschlossen wurden ebenfalls Patienten, die für eine Platin-basierte Therapie nicht infrage kamen. Nach einem mittleren Follow-up von 17 Monaten wurde bei 23% der Patienten ein objektives Ansprechen beobachtet einschließlich 9% komplette Remissionen. Für Patienten, die einen Progress nach einer Platin-basierten Chemotherapie zeigten, wurden 310 Patienten in einer Phase-II-Studie mit Atezolizumab 1200 mg i.v. alle drei Wochen behandelt [31]. Objektive Remissionen wurden in 15% der Fälle beobachtet; bei 84% der Patienten dauert das Ansprechen an. Auch hier sprachen Patienten an, bei denen die PD-L1-Expression des Tumors negativ war. Die häufigste Nebenwirkung war die Fatigue in 16% der Fälle,

Abkürzungsverzeichnis

BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BSC	Best supportive care
CIS	Carcinoma in situ
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food an Drug Administration
FU	Fluorouracil
GC	Gemcitabin/Cisplatin
OS	Gesamtüberleben
PD-L1	Programmed death ligand 1
TUR-B	Transurethrale Resektion der Harnblase
TZR	T-Zell-Rezeptor

bei weniger als 5% der Patienten traten Nebenwirkungen Grad 3/4 auf, beispielsweise Pneumonitis, Hautveränderungen, Anstieg der Leberenzyme oder auch Dyspnoe. Eine Phase-III-Studie, die Atezolizumab mit Chemotherapie vergleicht, wird derzeit durchgeführt.

Nivolumab

Ein weiterer PD-1-Inhibitor, Nivolumab, ist zugelassen für Patienten, die nach oder während einer Cisplatin-basierten Therapie einen Progress zeigen. Es handelt sich um eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie (CheckMate 275), in die 270 Patienten eingeschlossen wurden. Die Responderate betrug 19,6%, unabhängig vom PD-L1-Status. Nach sieben Monaten Follow-up betrug das Gesamtüberleben 8,7 Monate; für Patienten mit PD-L1-Expression < 1 und ≥ 1 betragen die mittleren Überlebensraten 6,0 und 11,3 Monate [34].

Durvalumab

Der PD-L1-Inhibitor Durvalumab wurde im Mai 2017 von der FDA zugelassen für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die nach oder während einer Cisplatin-basierten Chemotherapie progredient waren. In die expanded Phase-I-Studie wurden 191 Patienten eingeschlossen [11]. Die objektive Response-Rate betrug 17,8%, davon waren fünf komplette Remissionen. Die Ansprechraten waren bei deutlicher PD-L1-Expression höher als bei niedriger Expression. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, Muskel- und Knochenschmerz sowie Verstopfung.

Avelumab

Der PD-L1-Inhibitor Avelumab wurde im März 2017 von der FDA zugelassen in der Zweitlinien-Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom nach Progress unter oder nach einer Cisplatin-basierten Therapie. Die Zulassung wurde erteilt mit den Phase-I-Daten von

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

44 Patienten, die im Mittel ein Follow-up von 13,7 Monate aufwiesen. Die objektive Ansprechrate betrug 18 %, darunter fünf Patienten mit einer kompletten und drei Patienten mit einer partiellen Remission. Das mittlere Überleben betrug 13,7 Monate; die 1-Jahres-Überlebensrate 54 % [1].

Fazit

Die Behandlung des Harnblasenkarzinoms erfolgt streng Stadien-adaptiert. Die nichtmuskelinvasiven Tumoren (Ta, T1, Tis) werden komplett transurethral reseziert, Kontrolluntersuchungen gegebenenfalls mit einer Nachresektion sollten vier Wochen später erfolgen. Die lokale Nachbehandlung besteht in einer einmaligen Instillation eines Chemotherapeutikums. Längerdauernde Nachbehandlungen erfolgen ebenfalls risikostratifiziert und beinhalten in der Regel die intravesikale Instillation von BCG. Eine Zystektomie bei Patienten mit nichtmuskelinvasivem Tumor kommt bei großen T1-Tumoren infrage, die nicht vollständig reseziert werden können. Eine Strahlen-Chemotherapie bei Erhalt der Blase stellt eine mögliche Alternative dar. Bei muskelinvasiven Tumoren der Klassifikationen T2 und T3 ist die radikale Zystektomie der Eckpfeiler einer potenziellen Heilung. Diese kann in Verbindung mit einer neoadjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie erfolgen. Für Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Tumorerkrankung, die in einem guten körperlichen Zustand sind, ist die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin die Therapie der Wahl. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie infrage kommen, ist eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren indiziert. In der Erstlinien-Therapie ist Pembrolizumab in der EU zugelassen, in der Zweitlinie die Substanz Nivolumab. Atezolizumab hat von der EMA eine positive Opinion für die Zweitlinien-Therapie im Juli 2017 erhalten und steht damit kurz vor der Zulassung in der EU. Die Substanzen Durvalumab und Avelumab sind

von der FDA für den Bereich der USA in der Zweitlinie zugelassen.

Interessenkonflikterklärung

Der Autor gibt keine Interessenkonflikte an.

Urothelial bladder cancer: novel therapeutic approaches

Bladder cancer is the most common malignancy involving the urinary system. Urothelial bladder cancer includes non-muscle invasive, muscle-invasive, and advanced or metastatic disease. Primary tumors without muscle invasion (Ta and T1) are generally managed with transurethral resection (TURBT) of the bladder tumor (TURBT). Patients at significant risk of recurrence and/or progression may require intravesical therapy. Radical cystectomy is the treatment of choice for patients with muscle invasive disease and neoadjuvant chemotherapy should be considered. A bladder sparing approach could be TURBT following concurrent chemoradiation. In advanced and metastatic disease chemotherapy with cisplatin/gemcitabine is the treatment of choice. Checkpoint inhibition immunotherapy has substantial clinical activity in post-chemotherapy patients. Ongoing trials are further defining its role. **Key words:** Urothelial bladder cancer, novel therapeutic approaches, checkpoint inhibitors, pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab.

Literatur

1. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: Results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol* 2017;35:2117–24.
2. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447–61.
3. Bajorin DE, De Wit R, Vaughn DJ, et al. Plans survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open label study of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2017: Abstract 4501.
4. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389:67–76.
5. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as a second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015–20.
6. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454–61.
7. Böhle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 2003;170:964–9.
8. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol* 2016;196:1021–9.
9. Davis JW, Sheth SI, Doviak MJ, Schellhammer PF. Superficial bladder carcinoma treated with bacillus Calmette-Guerin: progression free and disease specific survival with minimum 10-year follow up. *J Urol* 2002;167:494.
10. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859–66.
11. Hahn NM, Powles T, Massard C, et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 15):Abstract 4525.
12. Harland SJ, Kynaston H, Grigor K, et al. A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2007;178:807–13.
13. Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Lancet* 2006;367:603–13.
14. Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13:1404–8.
15. Hoffman D, Masuda Y, Wynder EL. Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 1969;221:255–6.
16. Jiang X, Yuan JM, Skipper PL, et al. Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. *Cancer Res* 2007;67:7540–5.



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

17. Kamet AM, Witjes JA, Brausi M, et al. Defining and treating the spectrum of intermediate risk non-muscle invasive cancer. *J Urol* 2014;192:305–15.
18. Kassouf W, Traboulsi SL, Kulkarni GS, et al. CUA guidelines on the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2015;9:E690–704.
19. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66:4–34.
20. Kleinerman RA, Boice JD Jr, Storm HH, et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 1995;76:442–52.
21. Li N, Yang L, Zhang Y, et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2011;204:217–23.
22. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1066–73.
23. Lynch CF, Clohen MB. Urinary system. *Cancer* 1995;75:316–29.
24. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long term outcomes in patients with muscle invasive bladder cancer after selective bladder preserving combined modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32:3801–9.
25. Margel D, Tal R, Golan S, et al. Long-term follow-up of patients with T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by bacille Calmette-Guerin immunotherapy. *Urology* 2007;69:78–82.
26. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsala A, et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 2015;33:643–50.
27. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV, et al. Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: First line pembrolizumab in cisplatin ineligible advanced urothelial cancer. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2017: Abstract 4502.
28. Peyromaure M, Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. *BJU Int* 2004;93:60–3.
29. Prescott S, Jackson AM, Hawkyard SJ, et al. Mechanism of action of intravesical bacillus Calmette-Guerin: local immune mechanisms. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 3):S91–3.
30. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061–71.
31. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909–20.
32. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2564–9.
33. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in US. *Cancer* 2009;115:68–74.
34. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312–22.
35. Siefker-Radtke AO, Millikan RE, Tu SM, et al. Phase III trial of fluorouracil, interferon alpha-2b, and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in metastatic or unresectable urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1361–7.
36. Skipper PL, Tannenbaum SR, Ross RK, Yu MC. Nonsmoking-related arylamine exposure and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:503–7.
37. Steineck G, Plato N, Norell SE, Hogstedt C. Urothelial cancer and some industry-related chemicals: an evaluation of the epidemiologic literature. *Am J Ind Med* 1990;17:371–91.
38. Travis LB, Curtis RE, Gimelius B, et al. Bladder cancer and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:524–30.
39. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasm among long term survivors of testicular cancer. *J Nat Cancer Inst* 1997;89:1429–39.
40. Vashistha V, Wang H, Mazzone A, et al. Radical cystectomy compared to combined modality treatment for muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2017;97:1002–20.
41. Villanueva CM, Fernandez F, Malats N, et al. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:166–73.
42. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068–77.
43. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, et al. Radiochemotherapie after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 2006;24:2318–24.
44. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 2011;186:1261–8.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unser Redakteur
 Dr. Stefan Fischer bloggt für Sie:
 Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen ab sofort aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.



Klinische Studie

Zervixkarzinom

Bevacizumab bei fortgeschrittener Erkrankung

Sabine Fischer, Stuttgart

Der Angiogenesehemmer Bevacizumab verbessert das Gesamtüberleben bei Frauen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom. Dies konnte in der Phase-III-Studie GOG (Gynecologic Oncology Group) 240 gezeigt werden.

Mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 530 000 neuen Fällen weltweit pro Jahr und etwa 275 100 Toten im Jahr 2011 stellt das Zervixkarzinom weiterhin eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mor-

talität bei Frauen zwischen 20 und 60 Jahren dar. Durch Bevacizumab (Avastin®) könnte das Gesamtüberleben dieser Frauen gesteigert werden. Der humanisierte monoklonale Antikörper bindet an den Wachstumsfaktor VEGF (Vascular endothelial growth factor) und hemmt dadurch die Angiogenese.

Tab. 1. Studiendesign GOG 240

Erkrankung	Zervixkarzinom
Studienziel	Bevacizumab bei fortgeschrittenem Zervixkarzinom
Studientyp	Phase III, Interventionsstudie
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, kontrolliert, open Label
Eingeschlossene Patienten	452 Frauen mit metastasiertem, persistierendem oder rezidivierendem Zervixkarzinom
Intervention	Randomisierte Zuordnung 1:1:1:1 Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel jeweils mit oder ohne Bevacizumab
Primäre Endpunkte	Gesamtüberleben (OS) und Nebenwirkungen
Sekundäre Endpunkte	Progressionsfreies Überleben (PFS)
Sponsor	National Cancer Institute
Studienregisternummer	NCT 00803062 (ClinicalTrials.gov)

Studiendesign

In die randomisierte, kontrollierte, unverblindete Phase-III-Studie (GOG 240) wurden 452 Patienten eingeschlossen (Tab. 1). Diese hatten ein metastasiertes, persistierendes oder rezidivierendes Zervixkarzinom. Randomisiert erfolgte die Zuteilung zu einem von vier Behandlungsregimen:

- Cisplatin (50 mg/m² an Tag 1 oder 2) plus Paclitaxel (175 mg/m² an Tag 1) oder
- Topotecan (0,75 mg/m² an Tag 1 bis 3) plus Paclitaxel (175 mg/m² an Tag 1)

jeweils *mit* oder *ohne* intravenöse Verabreichung von *Bevacizumab* (15 mg/kg an Tag 1) in Zyklen von 21 Tagen.

Primäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und Nebenwirkungen. *Sekundärer Endpunkt* war unter anderem das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Endanalyse erfolgte nach 346 Todesfällen.

Studienergebnisse

Der Zeitpunkt für die Endanalyse wurde etwa fünf Jahre nach Beginn der Studie erreicht.

Die Gruppen mit Chemotherapie plus Bevacizumab zeigten eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den Chemotherapie-Gruppen ohne Bevacizumab: 16,8 Monate vs. 13,3 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,77; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,62–0,95; p=0,007). Das Überleben *nach Progression* war nicht signifikant verschieden durch Behandlung mit Bevacizumab: 8,4 Monate vs. 7,1 Monate (HR 0,83; 95%-KI 0,66–1,05; p=0,06).

Fisteln traten bei 15 % der Patienten unter Bevacizumab auf, bei 1 % der Patienten unter Chemotherapie ohne Bevacizumab. Keine der Fisteln führte zu chirurgischen Notfällen, Sepsis oder Tod.

Fazit

Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu einer Chemotherapie verbessert das Gesamtüberleben von Frauen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom. Die Verträglichkeit der Antiangiogenese-Therapie konnte in der GOG-240-Studie ebenfalls gezeigt werden.

Zu bedenken bleibt allerdings, dass die zusätzlichen Therapiekosten für eine 60 kg schwere Frau bei etwa 3800 Euro/Behandlungszyklus liegen.

Quelle

Tewari KS, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31607-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31607-0).

Aus Forschung und Entwicklung

Akute myeloische Leukämie (AML)

Midostaurin verlängert Überleben bei FLT3-mutierter AML

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Den Daten einer Phase-III-Studie zufolge verbessert der Multitarget-Tyrosinkinasehemmer Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie bei AML-Patienten mit FLT3-Mutation das Gesamtüberleben sowie das ereignisfreie Überleben signifikant.

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, deren Klassifikation anhand zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika erfolgt. Eine Subgruppe ist durch eine aktivierende Mutation des *FLT3*-Gens

gekennzeichnet, die bei rund 30 % der Erwachsenen mit einer neu diagnostizierten AML auftritt. Ungefähr drei Viertel dieser Subgruppe weisen eine interne Tandemduplikation (ITD-Subtyp) auf, die mit hohen Rückfallraten und einer schlechten Prognose verbunden ist; dies vor allem bei Vorliegen eines hohen Mutant-Wildtyp-Allel-Quotienten. Ein Therapieansatz ist – neben der Stammzelltransplantation und Chemotherapie – das Unterbinden der Auswirkungen von aktivierenden Mutationen mithilfe von *small molecules*.

Ein Kandidat hierfür ist der oral verfügbare Multitarget-Kinaseinhibitor Midostaurin – ein Derivat von Staurosporin, einem Indolalkaloid, das von *Streptomyces staurosporeus* und anderen *Streptomyces*-Arten gebildet wird. Midostaurin oder seine aktiven Metaboliten hemmen mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen, beispielsweise FLT3 (Subtypen: Wildtyp, ITD und TKD), KIT, PDGFR α/β und VEGFR2 sowie die Aktivität der Serin/Threonin-Kinase PKC. Midostaurin wurde bereits von der FDA zur Behandlung der AML zugelassen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europä-

ischen Zulassungsbehörde (CHMP) empfiehlt die Zulassung von Midostaurin (Rydapt®) für die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie und Mastrozytose (Stand 14.09.2017).

RATIFY-Studie

Die Wirksamkeit von Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie wurde in der multinationalen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten RATIFY-Studie untersucht (Tab. 1). Im Rahmen dieser Phase-III-Studie wurden 3277 Patienten im Alter zwischen 18 und 59 Jahren mit neu diagnostizierter AML auf FLT3-Mutationen hin untersucht und anschließend zwei Gruppen zugeteilt. Eine Gruppe erhielt eine Standard-Chemotherapie (Induktionstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin sowie eine Konsolidierungstherapie mit hoch dosiertem Cytarabin) plus Midostaurin, die andere Gruppe eine Standard-Chemotherapie plus Placebo. Diejenigen Patienten, die nach der Konsolidierung eine Remission erzielten, erhielten in der Erhaltungsphase ein Jahr lang entweder Midostaurin oder Placebo. Bei der Randomisierung wurde der Subtyp der Mutation berücksichtigt und zwar Punktmutationen in der Tyrosinkinase-Domäne (TKD) oder interne Tandemduplikationen. Diese wurden wiederum unterteilt nach dem Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient FLT3-ITD hoch und FLT3-ITD niedrig. Eine allogene Stammzelltransplantation war erlaubt. Der primäre Studienendpunkt war das Gesamtüberleben.

Tab. 1. Studiendesign RATIFY [nach Stone et al. 2017]

Erkrankung	Akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation
Studienziel	Wirksamkeit von Midostaurin zusätzlich zur Chemotherapie
Studientyp/Design	Doppelblind, Placebo-kontrolliert
Randomisierte Patienten	717
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Midostaurin + Standardchemotherapie ■ Standardchemotherapie
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben
Sponsor	Alliance for Clinical Trials in Oncology
Studienregister-nummer	NCT 00651261 (ClinicalTrials.gov)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Ergebnisse

Von den insgesamt 717 Patienten mit neu diagnostizierter AML und FLT3-Mutation erhielten 360 eine Standard-Chemotherapie plus Midostaurin (Midostaurin-Gruppe), 357 eine Standard-Chemotherapie plus Placebo (Placebo-Gruppe). Der FLT3-ITD war bei 214 Patienten hoch und bei 341 niedrig; Punktmutationen in der Tyrosin-Kinasedomäne lagen bei 162 Patienten vor. Die Nachbeobachtungszeit betrug median 59 Monate. Das mediane Gesamtüberleben lag in der Midostaurin-Gruppe bei 74,7 Monaten (95%-Konfidenzintervall [KI] 31,5 bis nicht erreicht), in der Placebo-Gruppe bei 25,6 Monaten (95%-KI 18,6–42,9; einseitiges $p=0,009$). Das Gesamtüberleben war in der Midostaurin-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio für Tod 0,78; 95 % KI

0,63–0,96; einseitiges $p=0,009$). Die 4-Jahres-Überlebensrate betrug in der Midostaurin-Gruppe 51,4 % und 44,3 % in der Placebo-Gruppe. Bei jeder Subgruppe zeigte sich der Benefit einer Midostaurin-Gabe. Eine vollständige Remission erzielten 58,9 % in der Midostaurin-Gruppe vs. 53,5 % in der Placebo-Gruppe. Das mediane ereignisfreie Überleben lag in der Midostaurin-Gruppe bei 8,2 Monaten, in der Placebo-Gruppe bei drei Monaten. Die Rate schwerer Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich; unter Midostaurin traten mehr Hautausschläge und Hautabschuppungen auf als unter Placebo.

Fazit der Autoren

Der Multitarget-Tyrosinkinase-Inhibitor Midostaurin führte bei jüngeren Erwachsenen, die an einer FLT3-mutierten AML erkrankt waren, zu

einem verbesserten Behandlungsergebnis. Dies ist besonders bemerkenswert, da FLT3-Mutationen mit einer schlechten Prognose einhergehen. Noch bleibt zu klären, ob auch spezifischere FLT3-Inhibitoren zur Therapie der AML geeignet sind und ob eine Chemotherapie plus Midostaurin auch für ältere AML-Patienten geeignet ist.

Quelle

Stone RM, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454–64.

Literatur

<http://www.ema.europa.eu> (Zugriff am 03.08.2017).
<https://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal/name/Midostaurin> (Zugriff am 03.08.2017).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00651261> (Zugriff am 03.08.2017).

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Dacomitinib hoch wirksam, aber toxisch

ASCO

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Dacomitinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor der zweiten Generation, verlängerte im Vergleich zu Gefitinib das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Dauer des Ansprechens in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-mutiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Im Median lebten die Dacomitinib-Patienten 14,7 Monate ohne weiteres Fortschreiten der Erkrankung, die Gefitinib-Patienten 9,2 Monate. Dies ergab die Phase-III-Studie ARCHER 1050, die bei der Jahrestagung 2017 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt wurde.

Dacomitinib (Abb. 1) ist ein neuer Tyrosinkinase-Inhibitor der zweiten Generation, der über eine

irreversible Hemmung von EGFR/HER1, HER2 und HER4 wirkt. Eine einarmige Phase-II-Studie (ARCHER

1017) ergab mit Dacomitinib als Erstlinientherapie eine Ansprechrate von 75,6 % und eine medianes PFS von 18,2 Monaten. Daher wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dacomitinib und Gefitinib als Erstlinientherapie in der offenen, randomisierten ARCHER-1050-Studie direkt verglichen (Tab. 1).

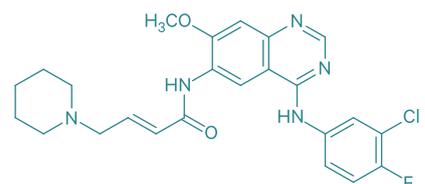


Abb. 1. Dacomitinib (Pfizer), Tyrosinkinase-Inhibitor der zweiten Generation

Tab. 1. Studiendesign ARCHER 1050 [ClinicalTrials.gov]

Erkrankung	NSCLC
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Dacomitinib vs. Gefitinib bei fortgeschrittenem EGFR-mutiertem NSCLC
Studientyp/-phase	Intervention/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, offen, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	452 therapienaive Patienten
Intervention	■ Dacomitinib (n = 227) ■ Gefitinib (n = 225)
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor	SFJ Pharmaceuticals, Inc.
Studienregis-ter-Nr.	NCT01774721 (ClinicalTrials.gov)

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Head-to-Head-Studie in der Erstlinientherapie

In die Phase-III-Studie wurden in 71 Zentren in 7 Ländern 452 therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem

EGFR-mutierten NSCLC eingeschlossen, die keine Hirnmetastasen aufwiesen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung hatte man noch keine Kenntnisse zur ZNS-Gängigkeit von Dacomitinib. Die Patienten wurden nach Rasse (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und nach EGFR-Mutationstyp (Exon 19 versus Exon 21) stratifiziert. Randomisiert erhielten 227 Patienten Dacomitinib (45 mg/Tag) und 225 Patienten Gefitinib (250 mg/Tag). Primärer Endpunkt war das verblindet und unabhängig beurteilte progressionsfreie Überleben. Die demographischen Parameter der beiden Gruppen waren ähnlich. Das mediane Alter lag bei 62 Jahren, rund 75 % waren Asiaten, 64 % Nichtraucher, 28 % Ex-Raucher. 59 % wiesen eine Exon-19-Deletion und 41 % eine Exon-21-Mutation auf.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht. Dacomitinib verlängerte das mediane PFS von 9,2 auf 14,7 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,59; $p < 0,0001$). Die PFS-Kurven begannen sich nach etwa 5 Monaten zu teilen, nach 24 Monaten lebten in der Dacomitinib-Gruppe 30,6 % der Patienten und

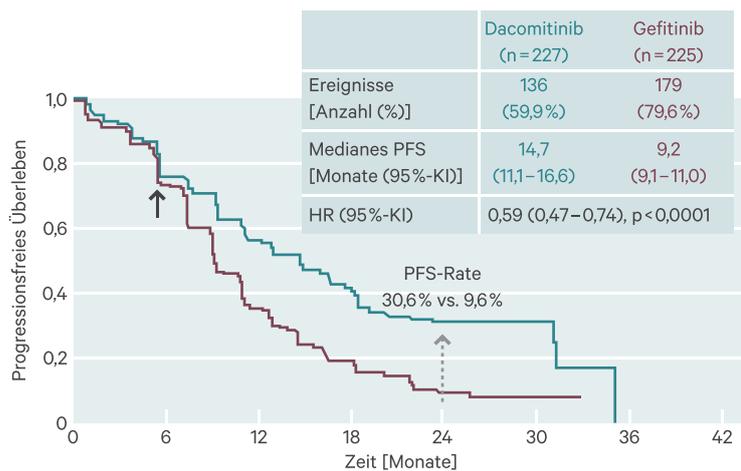
in der Vergleichsgruppe 9,6 % ohne weitere Progression der Erkrankung (Abb. 2).

Die Wirksamkeit zeigte sich in nahezu allen Subgruppen, nur Nicht-Asiaten profitierten von der Dacomitinib-Therapie mit einer HR von 0,89 weniger gut. Möglicherweise spielte die relativ geringe Zahl der Patienten in dieser Gruppe (n = 106) für das Ergebnis eine Rolle.

In der Dacomitinib-Gruppe sprachen 74,9 % der Patienten, unter Gefitinib-Therapie 71,6 % an. Signifikant unterschiedlich war die Dauer des Ansprechens mit 14,8 Monaten unter Dacomitinib und 8,3 Monaten im Vergleichsarm ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben stehen noch aus: Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren 36,9 % der Patienten verstorben.

Höhere Toxizität als Preis

Die höhere Potenz ging mit einer höheren Toxizität einher. Häufigere Nebenwirkungen von Dacomitinib vom Schweregrad 3 waren Durchfall (8,4 % vs. 0,9 %), Paronychie (7,5 % vs. 1,3 %), akneiforme Dermatitis (13,7 % vs. 0) und Stomatitis (3,5 % vs. 0,4 %). Unter Gefitinib kam es häufiger zu einem Anstieg der Lebertransaminasen (8,5 % vs. 0,9 %). Wegen unerwünschter Wirkungen musste die Therapie bei 9,7 % der Dacomitinib-Patienten und bei 6,7 % der Gefitinib-Patienten abgebrochen werden. In der Dacomitinib-Gruppe musste die Dosierung bei 66,1 % der Patienten modifiziert werden, während dies unter Gefitinib nur bei 8 % der Patienten erforderlich war.



Patienten unter Risiko	0	6	12	18	24	30	36	42
Dacomitinib	227	154	106	73	20	6	0	0
Gefitinib	225	155	69	34	7	1	0	0

Abb. 2. Dacomitinib verlängerte das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Gefitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-positiven Lungenkarzinom [nach Mok et al. 2017] HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; PFS: Progressionsfreies Überleben

Quelle

Mok T, et al. Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomized, open-label phase III trial. ASCO Annual Meeting, Chicago 2. bis 6. Juni 2017. http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_192638.html.

Fortgeschrittenes ALK(+) NSCLC

Länger progressionsfrei leben mit Alectinib ASCO

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Werden Patienten mit fortgeschrittenem ALK(+) NSCLC schon in der Erstlinientherapie mit Alectinib behandelt, so führt das für sie im Vergleich zu einer Crizotinib-Behandlung zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben. Das konnte in der ALEX-Studie, dem ersten Head-to-Head-Vergleich zweier ALK-Inhibitoren, gezeigt werden. Diese wurde während der 53. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) am 6. Juni 2017 in Chicago vorgestellt und diskutiert.

Der derzeitige Therapiestandard für Patienten mit einem neu diagnostizierten fortgeschrittenen oder metastasierten anaplastische Lymphomkinase-positiven nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (ALK[+] NSCLC) ist der ALK-Inhibitor Crizotinib. Crizotinib war der erste ALK-Inhibitor, der aufgrund der Studien PROFILE 1007 und PROFILE 1014 zur Therapie des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC von der FDA 2011 zugelassen wurde, in den USA auch schon deutlich früher als von der EMA für die Erstlinientherapie. Im Vergleich zu der nicht individualisierten Chemotherapie wurden in diesen Studien deutlich längere progressionsfreie Überlebenszeiten erzielt. Die meisten Patienten mit ALK-positivem NSCLC profitieren von Crizotinib, entwickeln aber innerhalb eines Jahres nach Beginn der Behandlung eine Resistenz dagegen. Das zentrale Nervensystem (ZNS) ist ein häufiger Ort, an dem sich die Progression zeigt. Daraufhin kam es in den folgenden Jahren zur Zulassung einiger Vertreter der nächsten Generation von ALK-Inhibitoren wie Ceritinib (FDA-Zulassung 2014) und Alectinib (FDA-Zulassung 2015, EMA-Zulassung 2/2017), jeweils zugelassen für Patienten nach Crizotinib-Progress.

Alectinib erwies sich nach einer Crizotinib-Therapie als hochwirksam und penetrierte außerdem besser als Crizotinib die Blut-Hirn-Schranke. Das war die Rationale für die ALEX-Studie, den ersten *Head-to-head*-Vergleich zweier ALK-Inhibitoren für die Erstlinientherapie [2].

Die ALEX-Studie

In die nicht verblindete multizentrische Studie wurden 303 Kaukasier eingeschlossen, die noch keine vorherige Therapie gegen ihr fortgeschrittenes ALK(+) Bronchialkarzinom im Stadium IIIB/IV erhalten hatten (Tab. 1). Sie wurden 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder 600 mg Alectinib oder 250 mg Crizotinib, jeweils zweimal täglich oral. Der primäre Endpunkt war das durch die Forscher bestimmte progressionsfreie Überleben (PFS). Eine systematische ZNS-Kontrolle wurde durchgeführt. Patienten, die zu Beginn schon asymptomatische ZNS-Metastasen hatten, durften auch eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse im Februar 2017 zeigte sich für die Patienten im Alectinib-Arm schon ein deutlicher Vorteil, nämlich eine signifikante Risikoreduktion für einen Progress beziehungsweise Tod um 53 % (Hazard-Ratio [HR] 0,47; 95%-Konfidenzintervall [KI]

Tab. 1. Studiendesign von ALEX [ClinicalTrials.gov]

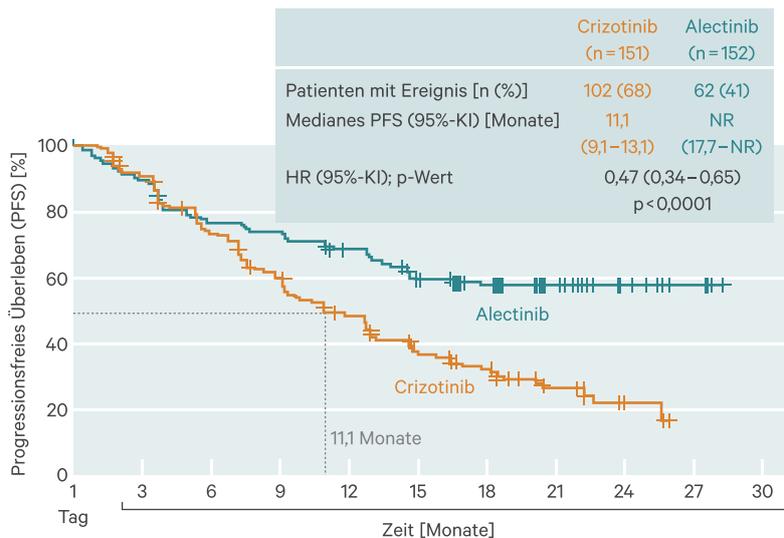
Erkrankung	Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Alectinib versus Crizotinib bei therapie-naivem ALK(+) fortgeschrittenem NSCLC
Studientyp/Phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, Open-Label
Eingeschlossene Patienten	303 Kaukasier
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alectinib 600 mg BID oral ■ Crizotinib 250 mg BID oral
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben, bestimmt anhand der RECIST-Kriterien von den Studiendurchführenden
Sponsor	Hoffmann-La Roche
Studienregis-ter-Nr.	NCT02075840 (ClinicalTrials.gov)

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BID: zweimal täglich; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

0,34–0,65; $p < 0,0001$). Das mediane PFS (primärer Studienendpunkt) war im Alectinib-Arm noch nicht erreicht (95%-KI 17,7–NE) und betrug im Crizotinib-Arm 11,1 Monate (95%-KI 9,1–13,1) (Abb. 1). Basierend auf dem Review eines unabhängigen Gremiums betrug das mediane PFS – einer der sekundären Endpunkte der Studie – 10,4 gegenüber 25,7 Monate (HR 0,50; 95 %-KI 0,36–0,70; $p < 0,0001$). Außerdem verlangsamte Alectinib signifikant die Zeit bis zur ZNS-Progression, zu der es unter Crizotinib nach einem Jahr schon bei 41,4 % (95%-KI 33,2–49,4), unter Alectinib aber erst bei 9,4 % (95%-KI 5,4–14,7) der Patienten gekommen war. Zu schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) kam es unter Alectinib

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



Patienten unter Risiko											
Crizotinib	151	132	104	84	65	46	35	16	5	0	0
Alectinib	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3	0

Abb. 1. Patienten im Alectinib-Arm lebten in der ALEX-Studie statistisch signifikant länger progressionsfrei (PFS) im Vergleich zu denen, die mit Crizotinib behandelt worden waren. In der Auswertung war das mediane PFS (primärer Endpunkt; bestimmt durch die Studiendurchführenden) noch nicht erreicht (NR), im Crizotinib-Arm betrug es 11,1 Monate [mod. nach 2; mit freundlicher Genehmigung der ASCO].
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

weniger häufig als unter Crizotinib (41 % vs. 50 %). Die häufigsten Nebenwirkungen unter Alectinib waren Fatigue, Obstipation, Muskelschmerzen und -schwellungen sowie Gewichtszunahme, während Crizotinib zu gastrointestinalen Problemen und Abnormalitäten der Leberenzymwerte führte.

Fazit

ALEX ist die erste Phase-III-Studie, die einen ALK-Inhibitor der nächs-

ten Generation mit einem der ersten Generation bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK(+) NSCLC, die noch nicht vorbehandelt worden waren, verglichen hat. Im Vergleich zu Crizotinib führte Alectinib in dieser Studie zu einem signifikant längeren PFS, einer signifikant verzögerten Zeit bis zur ZNS-Progression, einer signifikant verbesserten intrakraniellen Gesamtansprechrate und einer längeren Ansprechdauer. Die Parallel-Studie

J-ALEX, die 207 Therapie-naive Patienten *asiatischer* Abstammung mit ALK-positiven, fortgeschrittenen oder rezidivierenden NSCLC, eingeschlossen hatte und deren erste Ergebnisse im Jahr 2016 während der ASCO-Sitzung präsentiert wurden, hatte ebenfalls im Hinblick auf das PFS und die Reduzierung von Hirnmetastasen einen Vorteil für Alectinib gezeigt [1].

Das mediane Gesamtüberleben, als einer der sekundären Endpunkte der ALEX-Studie, war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in beiden Armen noch nicht erreicht. Weitere Studien sollten ermitteln, unter welcher Sequenztherapie, also Crizotinib → Alectinib oder Alectinib → Crizotinib die Patienten länger überleben, beziehungsweise ob es einen Unterschied gibt.

Literatur

1. Nokihara H, et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. J Clin Oncol 2016;34 (suppl; abstr 9008).
2. Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results of the global phase III ALEX study. J Clin Oncol 2017;35 (suppl; abstr LBA9008).



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



EGFR-mutiertes NSCLC mit mittlerem Risiko

Adjuvante Therapie mit Gefitinib verzögert die Zeit bis zu einem Rückfall



Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Die zielgerichtete Therapie mit Gefitinib scheint bei bestimmten Patienten effektiver einen Rückfall nach einer Bronchialkrebs-Operation verhindern zu können als die Standard-Chemotherapie. In einer Phase-III-Studie hatten Patienten mit EGFR-mutiertem Bronchialkrebs, die mit Gefitinib behandelt worden waren, zehn Monate länger keinen Rückfall als diejenigen, die nach der Operation mit Chemotherapie behandelt worden waren. Das konnte in einer Studie gezeigt werden, die während der 53. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vorgestellt wurde.

Ungefähr 20 bis 25 % der Patienten, bei denen ein nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) diagnostiziert wird, können so komplett operiert werden, dass Hoffnung auf eine Heilung besteht. Das mediane krankheitsfreie Überleben (DFS) und das 3-Jahres-DFS für Patienten im Stadium N2 betragen 12,2 Monate beziehungsweise 23 %. Eine adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie ist zurzeit der Therapiestandard für NSCLC-Patienten in den Stadien II bis III. In dieser Gruppe weisen etwa 30 % oder 140 000 Menschen weltweit eine EGFR-Mutation in ihrem Tumor auf und könnten theoretisch von einer adjuvanten Behandlung mit einer zielgerichteten Therapie gegen EGFR profitieren.

Aufgrund der Daten von neun randomisierten klinischen Studien sind EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKIs) zum Standard in der Erstlinientherapie von EGFR-positiven, fortgeschrittenen NSCLC geworden. Beim adjuvanten Einsatz mit nicht selektierten Patienten mit NSCLC konnten EGFR-TKIs bislang allerdings keine Vorteile zeigen [1, 2]. Die ADJUVANT-Studie (NCT01405079) ist die erste prospektive randomisierte Studie, die in der

adjuvanten Situation Gefitinib mit Vinorelbin+Cisplatin (VP) bei komplett resezierten Patienten des Stadiums II–IIIa (N1–N2) mit EGFR-aktivierenden Mutationen verglichen hat [3] (Tab. 1).

Die ADJUVANT-Studie

In die ADJUVANT-Studie wurden zwischen 9/2011 und 4/2014 insgesamt 222 komplett resezierte NSCLC-Patienten im Stadium II–IIIa (N1–N2) aufgenommen, bei denen EGFR-aktivierende Mutationen nachgewiesen worden waren. Sie wurden 1 : 1 randomisiert und erhielten dann entweder 250 mg Gefitinib einmal täglich für 24 Monate oder Vinorelbin (25 mg/m², Tag 1 und 8) plus Cisplatin (75 mg/m², Tag 1) alle drei Wochen für vier Zyklen. Als primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS) definiert worden. Zum Zeitpunkt der Analyse der jetzt vorgestellten Daten waren die Patienten im Gefitinib-Arm median 21,9 Monate lang behandelt worden, die im VP-Arm vier Zyklen lang. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36,5 Monaten zeigte sich bei den Patienten im G-Arm mit 28,7 Monaten ein signifikant längeres medianes DFS als bei denen im VP-

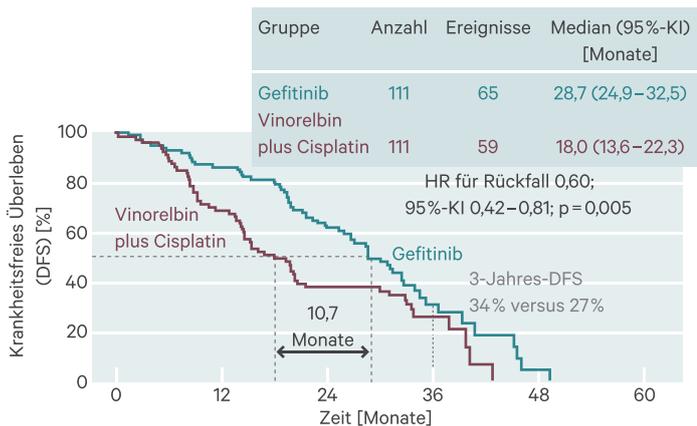
Tab. 1. Studiendesign von ADJUVANT [ClinicalTrials.gov]

Erkrankung	Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Gefitinib vs. Vinorelbin+Cisplatin als Adjuvans bei NSCLC-Patienten Stadium II–IIIa (N1–N2) mit EGFR-Mutation
Studientyp/Phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, Open-Label
Eingeschlossene Patienten	222
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gefitinib 250 mg/Tag oral ■ Vinorelbin 25 mg/m² intravenös an Tag 1 und 8 plus Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 über vier Zyklen
Primäre Endpunkte	Krankheitsfreies Überleben (DFS)
Sekundäre Endpunkte	Gesamtüberleben (OS), 3-Jahres-DFS, 5-Jahres-DFS, 5-Jahres-OS, Nebenwirkungen, Lebensqualität
Sponsor	Guangdong Association of Clinical Trials
Studienregis-ter-Nr.	NCT01405079 (ClinicalTrials.gov)

Arm (18 Monate, Hazard-Ratio [HR] 0,60; p = 0,005) (Abb. 1). Die Rate der Patienten, die nach drei Jahren noch krankheitsfrei waren, war auch unter Gefitinib signifikant höher im Vergleich zu VP (34 % vs. 27 %; p = 0,013). Nebenwirkungen der Grade 3 oder höher waren unter Gefitinib seltener als unter VP (12,3 % vs. 48,3 %; p < 0,001). Dabei kam es unter G häufiger zu Rash, erhöhten Leberwerten und Diarrhö, wohingegen unter VP häufig hämatologische Nebenwirkungen, Übelkeit/Erbrechen und Gewichtsabnahme zu verzeichnen waren. In keinem Fall kam es unter Gefitinib zu interstitieller Lungener-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



Patienten unter Risiko						
Gefitinib	111	88	57	10	1	0
Vinorelbin plus Cisplatin	111	54	26	5	0	0

Abb. 1. Patienten mit EGFR-mutiertem Bronchialkarzinom in den Stadien II–IIIa leben nach einer erfolgreichen Operation und einer adjuvanten Therapie mit Gefitinib statistisch signifikant länger ohne Rückfall als solche, die adjuvant mit Vinorelbin plus Cisplatin behandelt worden waren [mod. nach 3, mit freundlicher Genehmigung der ASCO].
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

krankung. Die Lebensqualität – gemessen mit drei verschiedenen Erhebungsbögen, fiel immer statistisch signifikant besser für die Patienten unter Gefitinib aus.

Fazit

Die ADJUVANT-Studie erreichte ihren primären Endpunkt und konnte zeigen, dass Gefitinib als adjuvante Therapie bei Patienten mit EGFR-mutiertem Bronchialkarzinom und mittlerem Risiko zu einer signifikant längeren rückfallfreien Zeit führt als die Kombination aus Vinorelbin und Cisplatin. Das heißt, für eine Subgruppe von Lungenkrebspatienten gibt es

eine effektivere Therapie mit deutlich geringeren Nebenwirkungen als unter Cisplatin-Kombinationen. Die beiden Studien, in denen kein Benefit mit einer adjuvanten zielgerichteten Therapie hatte gezeigt werden können, hatten entweder Patienten mit allen Stadien (I–III) eingeschlossen oder in Bezug auf die EGF-Rezeptoren war nur eine Überexpression, nicht aber eine Mutation festgestellt worden. Nach Ansicht der Autoren der ADJUVANT-Studie war es wichtig für den Benefit des EGFR-TKIs, dass sie nur Patienten eingeschlossen hatten, bei denen aktivierende EGFR-Mutationen festgestellt worden waren.

Die Behandlungsdauer von zwei Jahren mit dem oralen Gefitinib war gut durchführbar und sicher. Die Daten für das mediane Gesamtüberleben standen noch nicht zur Verfügung. Nach Ansicht der Autoren sollte eine adjuvante Gefitinib-Therapie für Patienten mit N1/N2 EGFR-mutierten Bronchialkarzinomen zur bevorzugten Therapieoption werden. Bemerkenswert war auch, dass zielgerichtete Therapien also offensichtlich nicht nur bei fortgeschrittenem Krebs, sondern auch in früheren Stadien effektiv eingesetzt werden können. In Subgruppenanalysen dieser Studie soll noch festgestellt werden, ob es außer EGFR weitere Biomarker gibt, mit deren Hilfe ein Ansprechen oder eine Resistenz vorausgesagt werden kann.

Literatur

1. Goss CD, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol* 2013 Sep 20;31(27):3320–6.
2. Kelly K, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (RADIANT): A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:4007–14.
3. Wu YL, et al. Gefitinib (G) versus vinorelbine+cisplatin (VP) as adjuvant treatment in stage II–IIIA (N1–N2) non-small-cell lung cancer (NSCLC) with EGFR-activating mutation (ADJUVANT): A randomized, phase III trial (CTONG 1104). *J Clin Oncol* 2017;35 (suppl; abstr 8500).



Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005
Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken



Metastasiertes Mammakarzinom

Olaparib – neuer Standard bei BRCA-Mutation?



Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Der PARP-Hemmer Olaparib verlängerte bei vorbehandelten Frauen mit BRCA-Mutation in der Keimbahn und HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs das progressionsfreie Überleben (PFS) von 4,2 Monaten unter Chemotherapie auf 7,0 Monate im Median (Hazard-Ratio [HR] 0,58; p = 0,0009). Er senkte damit das Progressionsrisiko um 42%. Diese Ergebnisse der Phase-III-Studie OlympiAD wurden in der Plenarsitzung bei der Jahrestagung 2017 der ASCO (American Society of Clinical Oncology) vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine publiziert.

Das Enzym Poly (Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP) ist für die Reparatur von Einzelstrangbrüchen der DNA im Zellkern verantwortlich. Wird PARP gehemmt, werden diese Einzelstrangbrüche nicht mehr repariert, bei der nächsten Zellteilung entstehen deshalb Doppelstrangbrüche. Bei Mutation des BRCA-Gens ist die Doppelstrangreparatur in den Zellen gestört. Deshalb werden beispielsweise bei Patientinnen mit BRCA-1/2-Mutationen, die einen PARP-Hemmer erhalten, die Strangbrüche nur noch fehlerhaft oder gar nicht mehr repariert, und die betroffenen Tumorzellen gehen in die Apoptose. Etwa 3% aller Mammakarzinome treten bei Frauen mit Mutationen im BRCA1- und BRCA2-Gen auf. Olaparib (Lynparza®) ist in der EU seit Dezember 2014 als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms zugelassen, die auf eine Platin-basierte Chemo-

therapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen). Weitere in den USA für die Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassene PARP-Hemmer sind Rucaparib und Niraparib. Veliparib und Talazoparib werden derzeit bei metastasiertem Mammakarzinom mit BRCA-Mutationen in der Keimbahn geprüft.

OlympiAD – erste Phase-III-Studie bei Mammakarzinom

In die offene OlympiAD-Studie wurden Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom aufgenommen, die HER2-negativ und hormonrezeptorpositiv oder dreifach negativ (HER, Estrogenrezeptor, Progesteronrezeptor) waren. HER2-positive Frauen wurden nicht eingeschlossen, weil für diese schon wirksame Therapien zur Verfügung stehen.

Sie waren zuvor mit bis zu zwei Anthracyclin- oder Taxan-haltigen Chemotherapien und bei positivem Hormonrezeptornachweis mit mindestens einer endokrinen Therapie behandelt worden. In 125 Zentren in 20 Ländern wurden 302 Patienten eingeschlossen. Im Verhältnis 2:1 randomisiert erhielten 205 Frauen Olaparib-Tabletten (zweimal täglich

Tab. 1. Studiendesign OlympiAD [ClinicalTrials.gov]

Erkrankung	Metastasiertes Mammakarzinom
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit einer Olaparib-Monotherapie im Vergleich zu Chemotherapie bei metastasiertem Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutation
Studientyp/-phase	Intervention/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, offen, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	302
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Olaparib 300 mg BID (n = 205) ■ Chemotherapie: Capecitabin (n = 41), Eribulin (n = 34) oder Vinorelbine (n = 16)
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor	AstraZeneca
Studienregis-ter-Nr.	NCT02000622 (ClinicalTrials.gov)

BID: zweimal täglich

300 mg), 97 Frauen eine Chemotherapie mit Capecitabin (n = 41), Eribulin (n = 34) oder Vinorelbine (n = 16) nach Entscheidung des Arztes (Tab. 1).

Die Olaparib-Dosis war mit 300 mg in Tablettenform zweimal täglich niedriger als die für die Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassene Dosis von 400 mg zweimal täglich in Hartkapseln.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), zu den sekundären Endpunkten gehörte die Zeit bis zur zweiten Progression oder bis zum Tod, das Gesamtüberleben (OS), die Ansprechrate (ORR) und die Erfassung der Lebensqualität. Die Patienten waren im Median 44 Jahre alt, jeweils etwa die Hälfte war hormonrezeptorpositiv oder dreifach negativ.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten lag das

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

mediane PFS in der Olaparib-Gruppe bei 7 Monaten, in der Vergleichsgruppe bei 4,2 Monaten. Olaparib senkte also das Progressionsrisiko um 42 % (HR 0,58; $p = 0,0009$) (Abb. 1). Die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder bis zum Tod wurde von 9,3 Monaten unter Chemotherapie auf 13,2 Monate durch Olaparib verlängert (HR 0,57; $p = 0,0033$). Dies belegt, dass ein Tumor nach Ende der Olaparib-Therapie nicht aggressiver wieder auftritt als nach Chemotherapie. Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht, die Studie war hierfür nicht ausreichend gepowert. Die Ansprechrate (ORR) lag in der Olaparib-Gruppe bei 60 %, in der Chemotherapie-Gruppe bei 29 %. Ein komplettes Ansprechen erreichten 9 % beziehungsweise 2 % der Patienten. Im Median dauerte es unter Olaparib 47 Tage, unter Chemotherapie 45 Tage bis zum Ansprechen. Das Ansprechen hielt bei PARP-Hemmer-Therapie 6,2 Monate und bei Chemotherapie 7,1 Monate an. Subgruppenanalysen ergaben bei hormonrezeptorpositiven Patienten ein HR für das PFS von 0,82, bei dreifach negativen Patienten von 0,43, bei

früherer Chemotherapie von 0,65 und ohne vorhergehende Chemotherapie von 0,56. Unerwünschte Wirkungen vom Schweregrad 3 oder höher wurden bei 36,6 % der Olaparib- und bei 50,5 % der Chemotherapie-Patienten gesehen. Häufigste Nebenwirkungen unter Olaparib waren Übelkeit, Anämie und Erbrechen, unter Chemotherapie Neutropenie, Übelkeit, Anämie sowie Erhöhungen der Leberenzymwerte. Ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen war bei 4,9 % in der Olaparibgruppe und bei 7,7 % in der Chemotherapie-Gruppe erforderlich. Die Therapie dauerte in der Olaparib-Gruppe mit 8,2 Monaten im Median mehr als doppelt so lang wie in der Chemotherapie-Gruppe mit 3,4 Monaten. In der Olaparib-Gruppe dauerte es länger als in der Chemotherapie-Gruppe, bis sich die Scores für die Lebensqualität verschlechterten (HR 0,44; $p = 0,0043$).

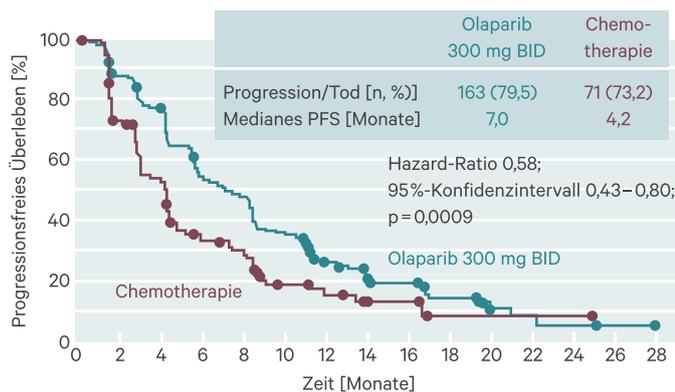
Ergebnisse ändern Praxis

„Diese Ergebnisse werden die klinische Praxis ändern“, kommentierte Prof. Dr. Allison W. Kurian, Leiterin des Women’s Clinical Cancer Genetics Program, Stanford Universität,

Stanford, Kalifornien, als Diskutantin in der Plenarsitzung. Nach Ansicht von Kurian muss nun der optimale Einsatz von PARP-Inhibitoren mit Hilfe klinischer Studien weiter definiert werden. So ist zu klären, für welche Patientengruppe und in welcher Therapielinie die Anwendung sinnvoll ist. Unklar ist bislang, ob eine Mono- oder eine Kombinationstherapie eingesetzt werden sollte. Eine Kombination wäre zum Beispiel mit Chemotherapeutika oder Immuntherapeutika denkbar. Essenziell für eine optimale Therapie ganz allgemein ist ihrer Meinung nach, dass möglichst viele Patienten genetisch getestet werden. Zu viele Patienten würden derzeit noch nicht entsprechend den Leitlinien getestet und behandelt.

Quelle

1. Robson ME, et al. OlympiAD: Phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation. ASCO Annual Meeting, Chicago 2. bis 6. Juni 2017. <http://meetinglibrary.asco.org/record/153351/abstract>.
2. Robson ME, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2017;377:523–33.



Patienten unter Risiko															
Olaparib 300 mg BID	205	177	154	107	94	69	40	23	21	11	4	3	2	1	0
Chemotherapie	97	63	44	25	21	11	8	4	4	1	1	1	1	0	0

Abb. 1. Primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben in der OlympiAD-Studie bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom und BRCA-Mutation bei Behandlung mit Olaparib oder Chemotherapie [1, 2].

BID: zweimal täglich; PFS: progressionsfreies Überleben

Frühes HER2-positives Mammakarzinom

Mäßiger Nutzen einer zusätzlichen Pertuzumab-Therapie



Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Pertuzumab nach Operation zusätzlich zu Trastuzumab und Chemotherapie gegeben kann bei Frauen mit HER2-positivem Mammakarzinom zu leichten Verbesserungen führen. Der zweite HER2-Blocker senkt innerhalb von 3 Jahren das Risiko für die Entwicklung einer invasiven Erkrankung um 19 % im Vergleich zur alleinigen Trastuzumab-Therapie. Dies zeigte eine erste Analyse der Phase-III-Studie APHINITY, die bei der Jahrestagung 2017 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine publiziert wurde.

Rationale für die APHINITY-Studie war, dass Pertuzumab über ergänzende Mechanismen zu Trastuzumab am HER2-Komplex angreift. Trastuzumab bindet in der Nähe der transmembranären Domäne und hemmt die Dimerisierung von HER2, Pertuzumab bindet an die Dimerisierungs-Domäne und verhindert die HER2-Heterodimerisierung mit anderen Rezeptoren der HER-Familie. Im metastasierten und adjuvanten Setting hatte die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Vorteile gezeigt. Weil bei frühem HER2-positivem Mammakarzinom im Langzeitverlauf immer wieder Rezidive auftreten, wurden in der APHINITY-Studie Wirksamkeit und Verträglichkeit von Chemotherapie plus Trastuzumab plus Pertuzumab im Vergleich zu Chemotherapie plus Trastuzumab plus Placebo untersucht.

APHINITY läuft über zehn Jahre

In die Studie wurden 4805 Patienten mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom eingeschlossen (Tab. 1). Innerhalb von acht Wochen nach der Operation wurden sie in eine der Therapiegruppen randomisiert und über ein Jahr behandelt. Sie sollen zehn

Jahre nachbeobachtet werden. Die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) der Patienten musste mindestens 55 % betragen. Der primäre Endpunkt IDFS (Überleben ohne invasive Erkrankung) war als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert: ipsilaterales invasives Tumorrezidiv, ipsilaterales lokal-regionales invasives Tumorrezidiv, distantes Rezidiv, kontralaterales invasives Tumorrezidiv und Tod jeder Ursache.

Risikoreduktion um 19 %

Nach einem medianen Follow-Up von 45,4 Monaten zeigte die Intention-to-treat-Analyse, dass im Pertuzumab-Arm 94,1 % und im Placebo-Arm 93,2 % der Patienten ohne invasive Erkrankung überlebten, was eine Risikoreduktion um 19 % bedeutet (Hazard-Ratio [HR] 0,81) (Abb. 1). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,045 signifikant. Der absolute Unterschied war mit 0,9 Prozentpunkten jedoch gering. Damit erklärt sich die hohe Number needed to treat (NNT) von 112. Etwas günstiger sah es nach einer vordefinierten Subgruppenanalyse für lymphknotenpositive Patienten aus. Hier wurde

Tab. 1. Studiendesign APHINITY [ClinicalTrials.gov]

Erkrankung	HER2-positives frühes Mammakarzinom
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab, Chemotherapie und Trastuzumab im Vergleich zu Chemotherapie und Trastuzumab
Studientyp/-phase	Intervention/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, zweiarmig
Eingeschlossene Patienten	4805
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie ■ Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie
Primärer Endpunkt	Überleben ohne invasive Erkrankung
Sponsor	Hoffmann-La Roche
Studienregis-ter-Nr.	NCT01358877 (ClinicalTrials.gov)

HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor

ein HR von 0,77 erreicht, was einer Risikoreduktion von 23 % entspricht. Der absolute Unterschied betrug 1,8 Prozentpunkte, die NNT lag damit bei 56. Ähnliches ergab sich für hormonrezeptornegative Tumoren mit einer HR von 0,76, einer Risikoreduktion von 24 %, einem absoluten Unterschied von 1,6 Prozentpunkten und einer NNT von 63. Das Gesamtüberleben in den beiden Gruppen unterschied sich bei dieser ersten Zwischenanalyse nicht. Eine Herzinsuffizienz NYHA (New York Heart Association)-Stadium III/IV mit einem Abfall der LVEF um mindestens 10 % vom Ausgangswert und unter 50 % trat bei 15 Patienten unter Pertuzumab (0,6 %) und bei 6 Patienten (0,2 %) in der Placebo-Gruppe auf. Je zwei Patienten starben

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

in jeder Gruppe aufgrund kardialer Erkrankungen. Ein asymptomatischer oder leicht symptomatischer Abfall der LVEF wurde bei 2,7 % unter Pertuzumab und bei 2,8 % in der Placebo-Gruppe registriert. Eine Diarrhö vom Schweregrad 3 oder höher war mit 9,8 % in der Pertuzumab-Gruppe häufiger als mit 3,7 % in der Vergleichsgruppe. Sie trat vor allem während der Chemotherapie auf.

Hoher Preis für geringen Nutzen

Prof. Dr. Carey Anders, Lineberger Comprehensive Cancer Center, Universität von North Carolina, Chapel Hill, Diskutant der Studie beim ASCO-Kongress, legte dar, dass der mäßige Effekt der zusätzlichen Pertuzumab-Therapie auf Kosten von häufigeren kardialen Ereignissen und mehr Diarrhöen vom Grad 3 gehe. Und ein Jahr zusätzliche Pertuzumab-Therapie koste – errechnet mit Medicare-Daten – weitere 94 596 US-Dollar, der finanzielle Aufwand für die Kombination insgesamt betrage mehr als 150 000 US-Dollar. Zum Vergleich: Für die Verlängerung einer Letrozol-Therapie von 5 auf 10 Jahre würden Kosten von etwa 15 000 Dollar entstehen. Für Frauen mit Lymphknoten-negativem und/oder Hormonrezeptor-positivem, frühem HER2-positivem

Brustkrebs hält sie die Behandlung mit Trastuzumab plus Chemotherapie für ausreichend. Die Kombination mit Pertuzumab könne bei Risikopatienten mit Lymphknotenbefall und negativem Hormonrezeptorstatus überlegt werden.

Im begleitenden Editorial im New England Journal of Medicine schreibt Prof. Dr. Kathy Miller, Indiana University Melvin and Bren Simon Cancer Center, Indianapolis [3]: „Die Ergebnisse für den primären Endpunkt, IDFS, waren signifikant. Um es klar zu sagen, APHINITY ist eine positive Studie. Um es ebenso klar zu sagen, im Vergleich mit Pertuzumab-Studien bei metastasierter Erkrankung oder im neoadjuvanten Setting ist die APHINITY eine Enttäuschung.“

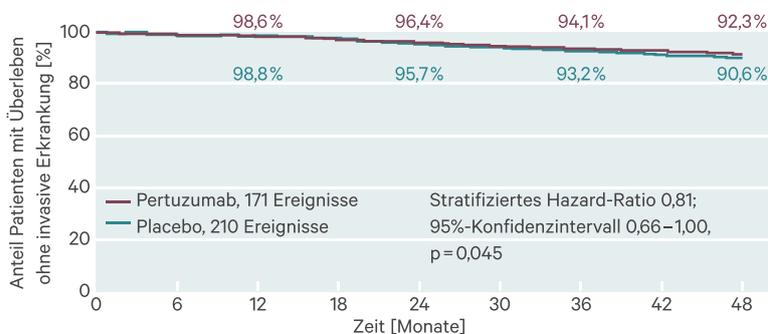
Klinische Signifikanz bedeute mehr als die reinen Zahlen, um eine statistische Signifikanz zu belegen. Man benötige eine ausbalancierte Bewertung von Wirksamkeit, Toxizität und auch der Kosten. Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab resultiert in einer absolut um 0,9 Prozentpunkte niedrigeren Rate von Rezidiven oder Tod nach drei Jahren. Miller hält es für unwahrscheinlich, dass sich die Ergebnisse bei längerer Nachbeobachtungszeit noch verbessern.

Pertuzumab führe nicht nur zu mehr schweren Diarrhöen, aus Millers Sicht sind auch die vermehrten kardiotoxi-

schen Wirkungen ein Problem. Pertuzumab werde zwar seinen Platz in der adjuvanten Therapie für Patienten mit mehrfach befallenen Lymphknoten finden oder bei solchen, die vermehrte toxische Wirkungen für einen marginalen Nutzen akzeptieren. „Allerdings sollte APHINITY die letzte Studie dieser Art sein. Es ist einfach nicht machbar, den Patienten mit HER2-positiver Erkrankung immer mehr Substanzen zu geben, die nur auf der Basis der Zergliederung ausgewählt sind. Die toxischen Wirkungen (und Kosten) sind zu hoch für zu viele, die zu wenig profitieren.“

Quellen

1. Von Minckwitz G, et al. APHINITY trial (BIG 4-11): A randomized comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with HER2-positive early breast cancer. ASCO Annual Meeting, Chicago. 2. bis 6. Juni 2017. http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_189357.html.
2. Von Minckwitz G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2017;377:122-31.
3. Miller KD. Questioning our APHINITY for more. N Engl J Med. 2017;377:186-7.



Patienten unter Risiko	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Pertuzumab	2400	2309	2275	2236	2199	2153	2101	1687	879
Placebo	2404	2335	2312	2274	2215	2168	2108	1674	866

Abb. 1. Primärer Endpunkt der APHINITY-Studie: Überleben ohne invasive Erkrankung [1, 2]

Krebs bei Kindern

Weniger Spätkomplikationen durch weniger intensive Therapien



Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Spätkomplikationen bei an Krebs erkrankten Kindern sind in den letzten Jahren seltener geworden. Sie sanken von 12,7 % bei Krebsdiagnose in den 1970er Jahren auf 8,9 % bei Krebsdiagnose in den 1990er Jahren. Das ergab eine Analyse der Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), die bei der Jahrestagung 2017 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt wurde.

Die Childhood Cancer Survivor Studie ist eine von den amerikanischen National Institutes of Health finanzierte retrospektive Kohortenstudie, in der Kinder mit Krebsdiagnose in den Jahren 1970 bis 1999 aus 31 Zentren eingeschlossen worden waren. Alle Patienten waren bei der Diagnose jünger als 21 Jahre alt und an einer Leukämie, einem Lymphom, ZNS-Tumor, Wilms-Tumor, Neuroblastom, Weichgewebe- oder Knochentumor erkrankt. Bereits in der Plenarsitzung der ASCO-Jahrestagung 2015 waren Ergebnisse vorgestellt worden, die zeigten, dass die Spätsterblichkeit bei an Krebs erkrankten Kindern durch moderne, weniger intensive Therapiemaßnahmen abgenommen hatte, was mit einer verringerten Zahl an Spätkomplikationen erklärt wurde.

Nun wurden detaillierte Daten zu den Spätkomplikationen in Abhängigkeit vom Jahrzehnt der Krebsdiagnose anhand der Daten von 23 601 Überlebenden präsentiert. Die kumulative Inzidenz von schweren, lebensbedrohlichen oder tödlichen Komplika-

kationen sank von 12,7 % (95%-Konfidenzintervall [KI] 11,8–13,6 %) bei Krebsdiagnose zwischen 1970 und 1979 auf 10,1 % (95%-KI 9,4–10,7 %) bei Krebsdiagnose zwischen 1980 und 1989 sowie auf 8,9 % (95%-KI 8,3–9,5 %) bei Krebsdiagnose zwischen 1990 und 1999. Dies bedeutet ein Hazard-Ratio [HR] von 0,82 pro Dekade (95%-KI 0,78–0,87), die Unterschiede zwischen den einzelnen Dekaden waren signifikant. Die Komplikationsrate sank über 15 Jahre in den einzelnen Diagnosegruppen unterschiedlich deutlich:

- Von 13 % auf 5 % bei Wilms-Tumor (HR 0,57; p < 0,0001)
- Von 18 % auf 11 % bei Hodgkin-Lymphom (HR 0,75; p < 0,0001)
- Von 15 % auf 9 % bei Astrozytom (HR 0,77; p = 0,004)
- Von 10 % auf 6 % bei Non-Hodgkin-Lymphom (HR 0,79; p = 0,04)
- Von 9 % auf 7 % bei akuter lymphoblastischer Leukämie (HR 0,85; p = 0,002)

Bei Patienten, die ein Neuroblastom, eine akute myeloische Leukämie oder ein Sarkom überlebt haben, ergab sich

keine signifikante Senkung der Rate an Spätkomplikationen in Abhängigkeit von der Diagnosezeit.

Die verringerte Rate an Komplikationen ergab sich aus einer signifikanten Senkung der kumulativen Inzidenz über 15 Jahre von

- Zweitmalignomen von 2,4 auf 1,6 % (HR 0,82; p = 0,001)
- Endokrinen Störungen von 4 % auf 1,6 % (HR 0,61; p < 0,0001)
- Neurologischen Störungen (HR 0,79; p = 0,003)
- Gastrointestinalen Störungen (HR 0,73; p = 0,001)

Die Rate von kardialen und pulmonalen Komplikationen, von Sehstörungen, muskuloskeletalen und renalen Funktionsstörungen änderte sich allerdings nicht. Hörstörungen nahmen sogar zu (HR 1,19; p = 0,01). Dies belegt, dass die Langzeit-Überlebenden weiterhin im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für gesundheitliche Probleme haben und dass sie engmaschig überwacht werden müssen.

In der Studie konnte der Effekt einer frühen Erkennung und Intervention von Komplikationen nicht berücksichtigt werden. Außerdem ist die Einteilung in Dekaden nicht dazu geeignet, spezifische Änderungen innerhalb einer Diagnosegruppe zu erkennen.

Quelle

Gibson TM, et al. Temporal trends in chronic disease among survivors of childhood cancer diagnosed across three decades: A report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). ASCO Annual Meeting, Chicago. 2. bis 6. Juni 2017. http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_184679.html.

Gallenwegskarzinom

Capecitabin als neuer Standard in der adjuvanten Therapie?

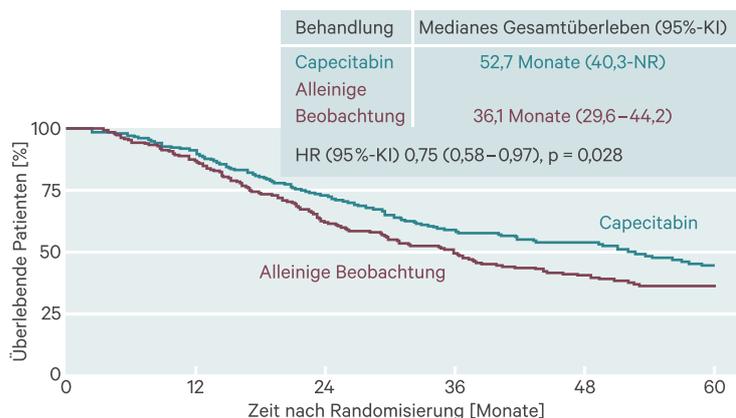


Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Eine sechsmontatige adjuvante Therapie mit Capecitabin kann im Vergleich zu alleiniger Beobachtung das Gesamtüberleben von Patienten mit einem resezierten Karzinom der Gallenwege um 15 Monate verlängern, so die Ergebnisse der britischen BILCAP-Studie, die bei der Jahrestagung 2017 der ASCO (American Society of Clinical Oncology) vorgestellt wurden.

Patienten mit einem Karzinom der Gallenwege haben eine schlechte Prognose. Nur etwa 20 % der diagnostizierten Patienten können operiert werden. Nach einer erfolgreichen Operation leben weniger als 10 % der Patienten länger als 5 Jahre. In der BILCAP-Studie wurde bei Patienten mit makroskopisch reseziertem Gallenwegskarzinom untersucht, wie sich eine Therapie mit acht Zyklen des oral applizierbaren 5-Fluorouracil- Prodrugs Capecitabin (n = 223) im Vergleich zu reiner Beobachtung (n = 224) auf das Gesamtüberleben auswirkt. Sekundäre Endpunkte der Studie waren rezidivfreies Überleben,

Verträglichkeit, Lebensqualität und gesundheitsökonomische Fragen. Als die BILCAP-Studie vor mehr als zehn Jahren geplant wurde, galt die Beobachtung der Patienten nach der Operation als Standard. Capecitabin wurde deshalb zur adjuvanten Behandlung ausgewählt, weil es oral eingenommen werden kann und bei Patienten mit Pankreaskarzinom, einem Tumor mit ebenfalls schlechter Prognose, Wirksamkeit gezeigt hatte. Die Patienten erhielten Capecitabin in konventioneller Dosis von 1250 mg/m² zweimal täglich an Tag 1 bis 14 eines 21-tägigen Zyklus über insgesamt acht Zyklen.



Patienten unter Risiko					
Alleinige Beobachtung	220	190	134	92	44
Capecitabin	210	190	152	105	56

Abb. 1. Gesamtüberleben in der Per-Protokoll-Population der BILCAP-Studie bei Patienten mit Gallenwegskarzinom [nach Primrose et al. 2017]
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Tab. 1. Studiendesign BILCAP [www.isrctn.com]

Erkrankung	Gallenwegskarzinom
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit einer adjuvanten Chemotherapie nach Chirurgie bei Gallenwegskarzinom
Studientyp/-phase	Intervention/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, offen, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	447 Patienten
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Capecitabin oral 1250 mg/m² BID an Tag 1 bis 14 über 8 Zyklen (n = 223) ■ Beobachtung (n = 224)
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben nach zwei Jahren
Sponsor	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust
Studienregis-ter-Nr.	ISRCTN72785446 NCT00363584

BID: zweimal täglich

15 Monate längeres Überleben

In der Gesamtpopulation (ITT) lag das mediane Überleben unter Capecitabin bei 51,1 Monaten (95%-Konfidenzintervall [KI] 34,6–59,1), mit Beobachtung bei 36,4 Monaten (95%-KI 29,7–44,5). Der Unterschied war mit einer Hazard-Ratio [HR] von 0,81 (95%-KI 0,63–1,04) aber nicht signifikant (p = 0,097). Einige Patienten nahmen Capecitabin jedoch nicht über die vorgesehene Zeit von sechs Monaten ein. In einer Auswertung der 430 Patienten, die nach Protokoll behandelt wurden, senkte Capecitabin das Sterberisiko um 25 %. Dieser Unterschied war signifikant (p = 0,028) (Abb. 1). Rezidivfrei überlebten die Patienten mit Capecitabin 25 Monate, ohne Capecitabin 18 Monate. Häufigste Grad-3/4-Nebenwirkung war bei 20,7 % der Patienten ein Hand-Fuß-Erythem, gefolgt von Fatigue und Diarrhö (jeweils 7,5 %). Es wurde kein

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

durch die Chemotherapie bedingter Todesfall beobachtet. Die Lebensqualität der Patienten veränderte sich durch Capecitabin nicht deutlich. Aufgrund dieser Ergebnisse lautete die Schlussfolgerung, dass Capecitabin der

Therapiestandard für Patienten nach kurativer Resektion eines Gallenwegskarzinoms werden und in weiteren Studien zur adjuvanten Therapie im Kontrollarm gegeben werden sollte.

Quelle

Primrose JN, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. ASCO Annual Meeting, Chicago 2. bis 6. Juni 2017. http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_186869.html.

Rezension

Doping im Sport – ein umfassendes Standardwerk zu den fachlichen, ethischen und strukturellen Aspekten dieses gesellschaftlichen Phänomens

Prof. Dr. Carsten Culmsee, Marburg

Das Thema „Doping“ ist im Leistungssport allgegenwärtig und bei den sportlichen Großereignissen mit weltweiter Beachtung wie den Olympischen Sommer- und Winterspielen, den Weltmeisterschaften der Leichtathletik, der nordischen Skidisziplinen oder im Radsport inzwischen in der Berichterstattung fast ebenso wichtig geworden wie die sportlichen Leistungen und Erfolge selbst. Wir haben uns schon fast gewöhnt an die regelmäßige Entlarvung einzelner Topathleten, die durch märchenhafte Leistungen ihre Disziplinen bis zur Öffnung der B-Probe beherrschen oder an die Doping-Skandale und die Erkenntnisse über systematisches Doping, kriminelle Strukturen und auch staatlich organisierte Verstöße gegen Arzneimittel- und Anti-Dopinggesetze. Während im Spitzensport Betrug und Arzneimittelmissbrauch vorwiegend aus wirtschaftlichen Gründen weiter systematisch ausgebaut und perfektioniert werden, ist Doping auch im Breitensport und sogar im Pferdesport längst angekommen und damit ein breites Thema von hoher gesellschaftlicher Bedeutung. Das vorliegende überaus gelungene Kompendium zum Thema Doping im Sport erscheint fast zehn Jahre nach der letzten Aktualisierung in der 3., vollständig überarbeiteten Auflage und gibt einen wirklich umfassenden

Überblick über dieses hochaktuelle und gesellschaftlich bedeutende Thema. Beim Thema Doping geht es um Pharmakologie, Pharmakokinetik, um medizinische Aspekte und inzwischen vor allem um rechtliche und ethische Aspekte des Arzneimittelmissbrauchs, des Betrugs und der Körperverletzung. Es geht aber auch um Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung erkrankter Spitzen- und Breitensportler, ihre Motive und Ansätze zur Aufklärung sowie um die praktische Umsetzung der Anti-Dopinggesetze, um Probennahme und -analyse. All diese Aspekte sind in der aktuellen Auflage von „Doping im Sport“ umfassend und fachlich kompetent aufgearbeitet. Die klare und übersichtliche Gliederung erlaubt einen raschen Zugriff auf die Themenbereiche, die in den einzelnen Kapiteln auch durch Informationskästen und Schaubilder sinnvoll ergänzt sind und so zum Weiterlesen animieren. Natürlich werden die aktuellen Dopingmittel und Dopingmethoden pharmakologisch fachlich kompetent besprochen und in den entsprechenden internationalen und nationalen Verbotslisten aufgeführt. Man findet Kapitel über die Entwicklungen des Dopings im Spitzen- und im Breitensport und es werden wichtige Aspekte der legalen Therapiemöglichkeiten

im Krankheitsfall und entsprechende Handlungsoptionen dargestellt. Die rechtlichen Rahmenbedingungen, strafrechtliche Verfahren und die entsprechenden Strukturen der nationalen und internationalen Dopingbekämpfungen, Probennahme und Testverfahren sowie staatliche Aufgaben und Eingriffsmöglichkeiten sind die weiteren Inhalte, die ihrer Bedeutung entsprechend ebenso umfangreiche wie praxisorientiert-informative Kapitel bilden. Das Buch schließt



Doping im Sport

Von Helga Blasius. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2017. 3., vollständig überarbeitete Auflage. XVI, 255 Seiten, 16 Farbabbildungen, 16 Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. ISBN 978-3-8047-3681-8. Kartoniert 29,80 Euro. ISBN 978-3-8047-3277-3.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

mit einem Kapitel über Doping im Pferdesport, was wiederum die breite Bedeutung des Themas in allen Bereichen des Sports aufzeigt.

Insgesamt ist der Autorin dank ihrer ausgesprochenen Expertise mit der überarbeiteten Auflage ein herausragendes Werk gelungen, das sich dem vielschichtigen Thema Doping sehr umfassend und unter Berücksichtigung so vieler Aspekte annimmt, dass es sowohl als Lektüre für pharmakologisch und (sport)medizinisch Beteiligte, für Sportler/innen und

deren medizinische Betreuer als auch für einen Überblick über die rechtlichen und strukturellen Rahmenbedingungen sowie deren praktische Umsetzung unentbehrlich sein dürfte. Dabei setzt das Buch nicht vordergründig auf die Aufwärmung von aufsehenerregenden Dopingskandalen oder Sportlerschicksalen, sondern bietet auf den mehr als 250 Seiten ein fachlich hochwertiges Kompendium, in dem alle Beteiligten und Interessierten tatsächlich alle Antworten auf mögliche Fragen nach den ver-

botenen Substanzen, den rechtlichen Bedingungen, Strukturen, Tests und Adressen zum Thema Doping finden. Dieses Standardwerk kann daher nur ausdrücklich zum Lesen, zum Nachschlagen und als Informationsquelle für Beteiligte empfohlen werden und könnte in den kommenden Auflagen lediglich durch zusätzliche und grafisch noch ansprechendere Abbildungen weiter gewinnen und so auch optisch angemessen aufgewertet werden.

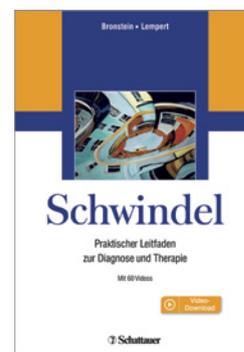
Schwindel – sicher diagnostizieren und therapieren

Dr. med. Marcus Bauer, Datteln

Schwindel ist ein vielseitiges und multidisziplinäres Symptom. Aufgrund der vielfältigen klinischen Ausprägung kann eine schnelle Differenzierung in periphere und zentrale Ursache manchmal erschwert sein. Adolfo Bronstein und Thomas Lempert, zwei ausgesprochene Experten auf dem Gebiet der Schwindelsymptomatik, bieten mit ihrem praktischen Leitfaden einen hervorragenden Einstieg in das Thema. In neun verschiedenen Kapiteln bringen sie, mithilfe übersichtlicher Tabellen und Abbildungen, Licht in das Labyrinth verschiedener Differentialdiagnosen. Bereits einleitend stellen beide Autoren klar, wie das Buch zu verwenden ist: Die Kapitel bauen nicht aufeinander auf, sodass sie keineswegs zu einem kontinuierlichen Lesen des Buches zwingen. Die einleitenden Kapitel „Kurze Anatomie und Physiologie des Gleichgewichts“ und „Symptome und Untersuchung von Schwindelpatienten“ stellen jedoch ein „verpflichtendes“ Angebot zum besseren Verständnis der angesprochenen Krankheitsbilder und Symptome dar. Alle symptomorientierten Kapitel sind ähnlich aufgebaut. Nachdem einleitend eine tabellarische Übersicht

über Differentialdiagnosen erstellt wird, folgt eine detaillierte Vorstellung der Diagnosen. Hilfreich ist in verschiedenen Kapiteln die Bereitstellung eines „letzten Strohhalms“, der einige Tipps im sicheren Umgang mit erschwerten Situationen bietet. Insgesamt sprechen die Autoren mit dem aktuellen Leitfaden ein multidisziplinäres medizinisches Fachpublikum (HNO, Neurologie, Innere Medizin, Geriatrie ...) an. Sehr erfreulich ist die ergänzende Zusammen- und Bereitstellung von 60 Videoclips, die mühelos unter der Internetadresse des Schattauer-Verlages heruntergeladen werden können. Die Videos sind bereits den verschiedenen Kapiteln zugeordnet und geben einen Einblick über die korrekte Untersuchungsweise von Patienten. Zudem werden pathologische Untersuchungsbefunde in eindrucksvoller und erstklassiger Videoqualität bereitgestellt. Die vorgeführten Lagerungsmanöver und therapeutischen Übungen vermitteln einen sicheren Umgang in der Therapie von Schwindelpatienten. Die aktuelle zweite Auflage des Leitfadens „Schwindel“ ist, nicht zuletzt aufgrund der Bereitstellung von Vi-

deosequenzen, ein Buchtipp für all diejenigen, die im klinischen Alltag mit Schwindelpatienten arbeiten. Für den ausgewiesenen Buchpreis wird im Verhältnis eine große Menge an Fachwissen sowie praktischer Anleitung weitergegeben. Lohnenswert!



Schwindel

Praktischer Leitfaden zur Diagnose und Therapie

Von Adolfo Bronstein, Thomas Lempert.
Schattauer-Verlag 2017. 2. Auflage.
256 Seiten, 44 Abbildungen, 62 Tabellen,
60 Videos (Videodownload).
Auch als E-Book erhältlich.
Printausgabe 69,99 Euro.
978-3-7945-3228-5 (Print).
978-3-7945-9059-9 (eBook PDF).

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Glecaprevir/Pibrentasvir** (Maviret, AbbVie) bei chronischer Hepatitis-C-Infektion (siehe Notizen Nr. 9/2017)
- **Patiromer** (Veltassa, Vifor Fresenius Medical Care) bei Hyperkaliämie (siehe Notizen Nr. 7-8/2017)
- **Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** (Vosevi, Gilead) bei chronischer Hepatitis-C-Infektion (siehe Notizen Nr. 9/2017)

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Daunorubicin/Cytarabin (Vyxeos, Jazz Pharmaceuticals): Die fixe Kombination der beiden Zytostatika wurde zugelassen zur Behandlung von zwei Formen der akuten myeloischen Leukämie (AML) mit schlechter Prognose bei Erwachsenen: Bei neu diagnostizierter Therapie-bezogener AML (t-AML) oder AML mit Myelodysplasie-bezogenen Veränderungen (AML-MRC).

Die Zulassung erfolgte mit „priority review“-Status als „breakthrough therapy“ sowie als Orphan-Drug.

Mitteilung der FDA vom 3.8.2017

Zulassung für Enasidenib (Idhifa, Celgene): Das kleine Molekül ist ein Hemmstoff der IDH2 (Isocitratdehydrogenase) und wurde zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML, bei denen eine spezifische genetische Mutation des IDH2-Gens nachgewiesen wurde. Ein entsprechendes Diagnostikum, der „RealTime IDH2 Assay“ (Abbott), wurde ebenfalls zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 1.8.2017

Zulassungserweiterung für Ibrutinib (Imbruvica, Pharmacyclics): Der orale Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) wurde zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Graft-versus-Host-Reaktion (cGvHR) nach Versagen

einer oder mehrerer Behandlungen. Dies ist die erste von der FDA zugelassene Therapie zur Behandlung von cGvHR.

Bereits zugelassen ist Ibrutinib bei chronisch lymphatischer Leukämie, Morbus Waldenström und Mantelzelllymphom. Die nun erfolgte Zulassung wurde mit „priority review“-Status als „breakthrough therapy“ sowie als Orphan-Drug eingestuft.

Mitteilung der FDA vom 2.8.2017

Zulassung für Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa, Pfizer): Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat wird bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) eingesetzt.

Der Antikörper bindet an CD22 auf der Zelloberfläche der entarteten B-Zellen, das Konjugat wird in die Zelle eingeschleust und der gebundene zytotoxische Wirkstoff freigegeben.

Die Zulassung erfolgte in den USA mit „priority review“-Status und als „breakthrough therapy“ sowie mit Orphan-Drug-Status.

Mitteilung der FDA vom 17.8.2017

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Information zu Fingolimod (Gilenya, Novartis): Die Britische Arzneimittelbehörde (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [MHRA]) informiert über mögliche Rebound-Effekte nach Absetzen von Fingolimod, das zur Behandlung der hochaktiven schubförmig-remitierend verlaufenden multiplen Sklerose angewendet wird.

In einer retrospektiven Auswertung von Krankenakten und einer zusätzlichen Literaturrecherche wurden Patienten identifiziert, die nach Absetzen von Fingolimod oder Umstellung auf eine andere Therapie unerwartet schwere Schübe erlitten und/oder kernspintomographische Krankheitsaktivität zeigten, die zum Teil als Rebound nach Absetzen von Fingolimod eingeschätzt wurden.

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).

IQWiG www.iqwig.de

G-BA www.g-ba.de

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt Gutachten, auf deren Basis der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

Derzeit wird die verfügbare Evidenz für dieses Risikosignal durch verschiedene nationale Arzneimittelbehörden und die

Europäische Arzneimittel-Agentur bewertet. Nebenwirkungen einschließlich möglicher Rebound-Effekte nach Absetzen von Fingolimod sollten der AkdÄ gemeldet werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 27–2017 vom 27.7.2017

Drug Safety Mail zu Ultraschallkontrastmittel **Schwefelhexafluorid** (SonoVue, Bracco International) wegen anaphylaktischem Schock: Aufgrund eines aktuellen Fallberichts erinnert die AkdÄ an eine bekannte Nebenwirkung:

SonoVue ist ein Diagnostikum zur Anwendung bei Ultraschalluntersuchungen, das nur bei Patienten angewendet werden soll, bei denen die Untersuchung ohne Kontrastmittel nicht aussagekräftig ist.

Der AkdÄ wurde der Fall eines 47-jährigen Patienten (Raucher, BMI 35,2) berichtet, der an einer koronaren Dreifäßerkrankung mit ST-Hebungsinfarkt vor wenigen Wochen sowie Diabetes mellitus Typ 2 und einem obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom erkrankt war. Die aktuelle Medikation umfasste u. a. Metoprolol. Zunächst war am Vormittag elektiv eine Koronarintervention bei verbliebener Stenose nach vorausgegangenem ST-Hebungsinfarkt erfolgt. Zum Untersuchungszeitpunkt bestand kein akutes Koronarsyndrom. Später am gleichen Tag erhielt der Patient im Rahmen einer kardialen Ultraschalluntersuchung zum Ausschluss eines Ventrikeltrombus 2 ml SonoVue. Innerhalb weniger Minuten entwickelte er einen schweren und protrahierten anaphylaktischen Schock und verstarb trotz umgehend eingeleiteter Reanimation zwei Tage später. Überempfindlichkeit einschließlich anaphylaktischem Schock wird in der Fachinformation zu SonoVue als seltene Nebenwirkung ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$) angegeben. Es soll nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder klinisch instabiler ischämischer Herzkrankheit, wozu auch kürzlich durchgeführte Koronarinterventionen zählen. Bei diesen Patienten können allergieähnliche oder

vasodilatatorische Reaktionen zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Ferner kann die Gabe von Betablockern anaphylaktische Reaktionen verstärken und das Ansprechen auf übliche Dosen von Adrenalin verhindern.

Anlässlich dieses Fallberichts möchte die AkdÄ an die strenge Indikationsstellung sowie die Beachtung der Warnhinweise gemäß Fachinformation erinnern. SonoVue sollte nur bei vorhandener Notfallausrüstung und von entsprechend geschultem Personal angewandt werden. AkdÄ Drug Safety Mail 27–2017 vom 21.8.2017

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Alectinib (Alecensa, Roche) bei fortgeschrittenem ALK-positivem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*, da keine oder keine geeigneten Daten vorhanden sind. Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2017

Dabrafenib (Tafinlar, Novartis) bei fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600-Mutation: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*, da keine oder keine geeigneten Daten vorhanden sind. Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2017

Ixekizumab (Taltz, Lilly) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: *Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Fumarsäureestern auch für Patienten, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind. Es gibt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Remission (PASI 100), jeweils einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Endpunkte Juckreiz, Hautschmerz und Erscheinungsfreiheit in Gesicht und Hals und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Dermatology quality of life index 0 oder 1) sowie einen Hinweis auf einen geringeren Schaden für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen. Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2017

Osimertinib (Tagrisso, AstraZeneca) bei fortgeschrittenem NSCLC mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit EGFR-TKI: *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen*.

Es zeigt sich in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei mehreren Endpunkten jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Osimertinib mit dem Ausmaß erheblich. Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2017

Pembrolizumab (Keytruda, MSD) in der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren und ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutation: Nach erneuter Prüfung und Nachreichung von Daten zu immunvermittelten Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation bleibt die Bewertung gleich: Es gibt einen *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin- oder Carboplatin-basierte Chemotherapie. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Bei der Symptomatik gibt es bei sechs Endpunkten einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (z. B. Übelkeit und Erbrechen, Dysphagie) sowie für zwei Endpunkte (Dyspnoe, Appetitverlust) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für den Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Schließlich zeigt sich auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich bis erheblich). Den positiven Effekten stehen auf der Seite der negativen Effekte für die spezifischen unerwünschten (immunvermittelten) Ereignisse Anhaltspunkte für einen höheren Schaden gegenüber (Ausmaß beträchtlich

Notizen

bis erheblich). Die negativen Effekte bei den immunvermittelten Nebenwirkungen stellen die positiven Effekte jedoch nicht infrage.

Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2017

Secukinumab (Cosentyx, Novartis) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind: Das Fazit der vorhandenen Dossierbewertung bleibt unverändert: Es besteht ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen* von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fumarsäureester. Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2017

Tofacitinib (Xeljanz, Pfizer) bei mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung

unzureichend angesprochen haben: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*. Bei einer Untergruppe (1-mal vorbehandelte Patienten mit ungünstiger Prognose, ≤ 65 Jahre) gibt es einen *Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen* gegenüber Adalimumab. Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2017

Trametinib (Mekinist, Novartis) bei fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600-Mutation: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*, da keine oder keine geeigneten Daten vorhanden sind. Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2017

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) bei dem neuen Anwendungsgebiet

Erstlinientherapie von Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren und ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutation: *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen* (siehe auch Meldungen des IQWiG). G-BA-Beschluss vom 3.8.2017

Bei der *Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie* von **Secukinumab** und **Ixekizumab** folgt der G-BA der Empfehlung des IQWiG. G-BA-Beschluss vom 17.8.2017

Bettina Christine Martini, Legau



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Dr. Bettina Krieg bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen ab sofort aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:
Eosinophile Granulomatose und Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)
Antiretrovirale Therapie mit Eintabletten-Präparaten

Pressekonferenz

State of the Art Mammakarzinom

Neue App umfasst das ganze Spektrum der Diagnose und Behandlung von Brustkrebs

Michael Koczorek, Bremen

Diagnose und Behandlung, supportive Maßnahmen, Nebenwirkungsmanagement und Nachsorge – die neue App „Mammakarzinom Transparent“ bietet Ärzten einen schnellen und einfachen Zugang zu aktuellen und praxisrelevanten Informationen zum Brustkrebs. Eine Testversion der neuen App wurde in einer von Novartis unterstützten Veranstaltung auf der 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) in Berlin vorgestellt.

Das Mammakarzinom ist mit fast 70 000 Neuerkrankungen pro Jahr die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Etwa jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, fast drei von zehn Frauen sind zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 55 Jahre und etwa 18 000 Patientinnen sterben pro Jahr an der Erkrankung, wie das Robert Koch-Institut (RKI) informiert [1]. Durch Fortschritte in Prävention, Diagnose und Therapie hat sich die Prognose des Mammakarzinoms in den vergangenen Jahren deutlich verbessert. Um hinsichtlich der Entwicklungen in Diagnostik und Therapie den Überblick zu behalten, vorhandene Kenntnisse und Entscheidungen zu überprüfen oder sich regelmäßig auf den aktuellen Stand des Wissens zu bringen, hat ein Expertenteam in Kooperation mit Novartis Oncology die App „Mammakarzinom Transparent“ entwickelt. Sie richtet sich zum Beispiel an Assistenzärzte in Weiterbildung, die Erlerntes überprüfen und Hilfestellung im klinischen Alltag haben wollen, aber auch an erfahrene Experten, die die App auch zu Schulungszwecken

nutzen könnten, wie Dr. Friedrich Overkamp, niedergelassener Onkologe aus Recklinghausen, erklärte. In einer von Novartis unterstützten Veranstaltung stellte der Internist, der an der Entwicklung beteiligt war, eine Testversion der neuen App vor. Die endgültige Version soll bald verfügbar sein und kann beispielsweise in Tumorkonferenzen und in der Sprechstunde genutzt werden. Overkamp beschrieb die kostenlose App als „wissenschaftlich hochwertiges, hilfreiches Tool und Wegweiser für den Praxisalltag“. Sie hat den Anspruch, herstellerunabhängig und produktneutral das komplexe Spektrum des Wissens zum Mammakarzinom zusammenzustellen und will einen schnellen und umfassenden Zugang zu praxisrelevanten Informationen bieten. In übersichtlicher Darstellung informiert die App über leitlinienbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, über Nebenwirkungen und Wechselwirkungen von Medikamenten, über Behandlungsmanagement und Nachsorge. Im Hauptmenü finden Nutzer die drei Entitäten „Hormonrezeptor-positives, HER2-negatives Mammakarzinom“,

„HER2-positives Mammakarzinom“ und „triple-negatives Mammakarzinom“. Anhand von drei entsprechenden Fallbeispielen demonstrierten Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin, Dr. Hans-Christian Kolberg, Bottrop, und Prof. Dr. Florian Schütz, Heidelberg, die Möglichkeiten der App: Sie stellten die Therapielinien bei den unterschiedlichen Formen des Mammakarzinoms vor, thematisierten supportive Behandlungsmaßnahmen etwa mit analgetischen oder antiresorptiven Medikamenten zum Beispiel bei ossärer Metastasierung und Osteolysen, und überprüften das Nebenwirkungsmanagement etwa bei Diarrhö oder beim Hand-Fuß-Syndrom unter Chemotherapie. Als weitere Hauptmenüpunkte enthält die App „Therapiemanagement“, „Lokale Therapieoptionen“, „Zugelassene Substanzen“, „Tools und Services“ sowie „Therapien von morgen“. Alle Informationen seien mit wenigen „Klicks“ erreichbar, so Overkamp. Vorbild für „Mammakarzinom Transparent“ ist die App „Nierenzellkarzinom Transparent“, die im Mai 2016 eingeführt wurde und sich seitdem bereits bewährt hat.

Quelle

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin, Dr. Hans-Christian Kolberg, Bottrop, Prof. Dr. Florian Schütz, Heidelberg, Moderation: Dr. Friedrich Overkamp, Recklinghausen. Weiterbildungsinitiative Mammakarzinom im Dialog (MiD): „Mammakarzinom State of the Art 2017 – Das interaktive Tumorboard unterstützt durch MiD 3.0“, veranstaltet von Novartis Oncology im Rahmen der 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS), Berlin, 29. Juni 2017.

Literatur

1. www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (Zugriff am 27.07.17).

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber



Prof. Dr. Hans-Christoph Diener
Essen



Prof. Dr. Roland Gugler
Karlsruhe



Prof. Dr. Frank Lammert
Homburg



Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler
Frankfurt/M.



Prof. Dr. Dr. Achim Schmidtke
Frankfurt/M.



Prof. Dr. Clemens Unger
Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Peter Borchmann, Köln
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Michael Platten, Mannheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Prof. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle
Prof. Dr. med. Martin Witzernath, Berlin
Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski, Frankfurt/M.

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: -290
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: -263, E-Mail:
khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail:
asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 35 vom 1. 10. 2016

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail:
service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich
(Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August).
Preis im Abonnement jährlich € 112,00; Vorzugspreis
für Studenten jährlich € 62,-, jeweils zzgl. Versandkosten
(Inland € 26,80 Ausland € 51,-); Einzelheft
€ 14,- (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 ge-
schützt. 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 insbeson-
dere 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 Zustim-
mung des Verlags unzulässig.
Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht un-
bedingt die Meinung der Redaktion wieder.
Der Verlag haftet nicht für unverlangt einge reichte
Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Ori-

nalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publi-
kationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsna-
men, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeit-
schrift 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.
QR Codes dieser Ausgabe wurden auf goqr.me erstellt.

Hinweis

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

Gelistet in:



Chemical Abstracts



EMBASE/Excerpta Medica



Scopus

© 2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart



Printed in Germany
ISSN 0723-6913

Grafisches Konzept:

Wessinger und Peng GmbH, Stuttgart

Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll

Druck und buchbinderische Verarbeitung:
W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG,
Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart