

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie



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

U. Laufs
E. Mutschler
A. Schmidtke
C. Unger

Schwerpunkt Pneumologie

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom: Pharmakotherapie

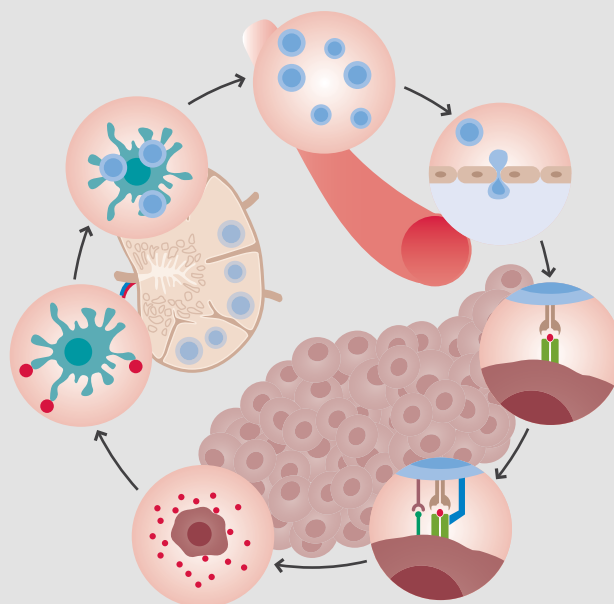


Schweres Asthma bronchiale: Benralizumab

Osteoporose: Romosozumab

Atopische Dermatitis: Dupilumab

Notizen



Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Editorial

- 57 Erhard Hiller, München
Nichtkleinzellige Lungenkarzinome
Neue Entwicklungen bei der Behandlung
- 58 Nikolaj Frost, Berlin
Medikamentöse Therapie des Lungenkarzinoms 2017
Licht am Horizont?
- 59 Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
Fortschritte mit innovativen Substanzen

Übersicht

- 60 Thomas Duell, Gauting
Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
Neues zur Pharmakotherapie
- 71 **Zertifizierte Fortbildung**



Klinische Studie

- 73 **Schweres Asthma bronchiale**
Benralizumab bewährt sich

Referiert & Kommentiert

- 77 **Aus Forschung und Entwicklung**
- 81 **Therapiehinweise**
- 85 **Kongresse, Symposien, Konferenzen**

Rezensionen

- 75 Pharmakologie und Toxikologie: Leseoptimierter Bildband mit Schönheitsfehlern
- 91 Praxisbuch Sucht: Kompakte Information
- 92 Gicht – Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie

Notizen

- 93 Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden

Pressekonferenzen

- 102 Impressum

Nichtkleinzellige Lungenkarzinome

Neue Entwicklungen bei der Behandlung

Prof. Dr. Erhard Hiller, München



Die Tatsache, dass Lungenkrebs die häufigste Tumorerkrankung mit tödlichem Ausgang ist, lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass die Erkrankung meist nur in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird und nur mäßig Chemotherapie-sensibel ist, denn chemo- und auch immunthera-

peutische Behandlungen sind nur kurzfristig wirksam und praktisch nie kurativ.

Der Autor Dr. Duell kommt in einer großen Thoraxklinik als Oberarzt täglich mit Lungenkarzinom-Patienten in Berührung. Wenn man seine in diesem Heft publizierte Übersichtsarbeit liest, wird man sich bewusst, dass das medikamentöse Behandlungskonzept der Lungenkarzinome im Jahr 2017 sehr viel Detailwissen und Erfahrung verlangt, um die richtige Medikamentenwahl für die unterschiedlich schwer erkrankten Patienten mit unterschiedlichen histologischen Subtypen und variierendem Biomarkerprofil auswählen zu können. Der „Allgemein-Onkologe“, der nur wenige Patienten mit Lungenkrebs im Jahr zu Gesicht bekommt, überblickt wohl die seit Jahren unveränderten drei bis vier Kombinationspartner der Chemotherapie, wird sich aber beim Einsatz und Stellenwert der rasant wachsenden Zahl von neuen Immuntherapeutika und zielgerichteten Substanzen verunsichert fühlen. Insofern wäre es auch vorteilhaft, wenn die Mehrzahl der Patienten mit bösartigen Lungentumoren in größeren Thoraxkliniken behandelt würde.

Positiv ist zu bemerken, dass viele neue Substanzen zur Behandlung von Lungentumoren in Studien geprüft werden und in vielen Fällen auch als zugelassenes Arzneimittel auf den Markt kommen. Zu den neueren Substanzen zählen die verschiedenen Angiogenese-Inhibitoren, die Checkpoint-Inhibitoren (PD-1- und PD-L1-Hemmer) in der Zweitlinientherapie und die zielgerichteten Medikamente (Tyrosinkinase-Inhibitoren, TKI). Letztere werden bei den Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation auch schon in der Erstlinientherapie eingesetzt und sind bei bestimmten Mutationen in den Exonen 19 und 21 sogar der Standardlinientherapie mit z. B. Pemetrexed/Cisplatin überlegen. Liest man aber sorgfältig die Daten, die der Autor Duell mit viel Akribie und Kleinarbeit in dieser Übersicht vorlegt, so sind diese Fortschritte, gemessen am Überleben, doch insge-

samt recht bescheiden, und bleiben auch dann bescheiden, wenn zum Beispiel in rascher Abfolge die Erstgenerations-TKI (z. B. Gefitinib, Erlotinib) durch Zweitgenerations-TKI (z. B. Afatinib) ersetzt werden. Dasselbe gilt für die Immuntherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren, deren Wirkung auf der Aufhebung der zellulären Immuntoleranz beruht.

Klinische Studien mit den verschiedenen Substanzen wie Pembrolizumab, Nivolumab und Atezolizumab an jeweils hunderten Patienten mit dem Ziel des Wirkungsnachweises und damit der Zulassung sind ungeheuer aufwendig und kostspielig. Um das wieder hereinzuholen, werden von den pharmazeutischen Herstellern dann nach Zulassung fast unbezahlbare „Mondpreise“ gefordert. Dies wäre noch einzusehen und zu vertreten, wenn der neue therapeutische Ansatz zu länger dauernden Remissionen oder gar zu Heilungen führen würde. Beispielhaft für lange Remissionen und auch mögliche Heilungen seien die neuen Medikamente aus der Klasse der TKI und der Immuntherapeutika in der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) und chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) genannt. Bei den Lungenkarzinomen führen die neuen Substanzen meist zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Bereich von Monaten, aber nur zu einem sehr geringen bis grenzwertigen Vorteil im Gesamtüberleben. Daher muss man man mit dem Autor übereinstimmen, dass angesichts der Kosten, die für die Immuntherapeutika und die zielgerichtete Therapie bei dieser sehr häufigen Tumorentität entstehen, eine sorgfältige Indikationsstellung und Patientenauswahl erfolgen muss. Dennoch sind Anstrengungen der forschenden Pharmaindustrie, bei dieser sehr häufigen Tumorerkrankung weiterhin innovative und neue Medikamente zu entwickeln, als richtig zu bezeichnen, um nicht auf dem Stand von etwa 1990 stehen zu bleiben, als man begann, die nichtkleinzelligen Lungenkarzinome mit Kombinationen von drei bis vier Chemotherapeutika, die auch heute noch zur Anwendung kommen, zu behandeln.

Es dürfte nicht die Absicht des Autors Duell gewesen sein, die Übersichtsarbeit als Erfolgsmeldung im Sinne von Fortschritten in der Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zu verstehen. Vielmehr ging es dem Autor mehr um eine kritische Zusammenstellung der derzeitigen Therapiemöglichkeiten dieser häufigen und schwer behandelbaren Erkrankung.

[Foto: privat]

Medikamentöse Therapie des Lungenkarzinoms 2017

Licht am Horizont?

Dr. med. Nikolaj Frost, Berlin



Die Bedeutung von Lungenkrebs für die gesamtgesellschaftliche Morbidität und Mortalität kann kaum unterschätzt werden. So werden Tumorerkrankungen kardiovaskulär bedingte Todesfälle in Kürze von Platz eins der Sterbestatistik verdrängt haben und unter Ersteren nehmen Lungenkarzi-

nome stabil den vorderen Rang an. Weltweit gesehen geht jeder vierte krebsbedingte Todesfall auf das Konto von pulmonalen bösartigen Neubildungen. Die damit einhergehende hohe Fallzahl an Neuerkrankungen, ein medianes Erkrankungsalter von 70 Jahren sowie häufige kardiovaskuläre Begleiterkrankungen oder eine fortgeschrittene COPD lassen Lungenkrebs zu einer gesellschaftlichen, diagnostischen und therapeutischen Herausforderung werden. Da bei Diagnosestellung über 50 % der Patienten eine Metastasierung aufweisen, ist eine kurativ intendierte Behandlung oft nicht mehr möglich. Mit Platin-basierter Chemotherapie als Rückgrat lassen sich mediane Überlebenszeiten von rund einem Jahr erzielen. Die genannten epidemiologischen (nicht veränderbaren) Grundvoraussetzungen sowie der aktuelle therapeutische Stand sind die Basis zur Beurteilung neuer Behandlungsverfahren.

2014 hat die American Society of Clinical Oncology (ASCO) Zielkriterien für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC), Kolorektal-, Mamma- und Pankreaskarzinom hinsichtlich Überlebenszuwachs (median overall survival, mOS) bzw. Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Therapie (median progression free survival, mPFS) festgelegt [2]. Demnach ist beim NSCLC-Adenokarzinom (NSCLC/ADC) ein Zuwachs von 3,25 bis 4 Monaten beim Gesamtüberleben als klinisch bedeutsam anzusehen. Beim Plattenepithelkarzinom (NSCLC/SCC) liegt die Messlatte mit einem mOS-Zuwachs von 2,5 bis 3 Monaten etwas niedriger. Die europäische Krebsgesellschaft (ESMO) hat 2015 mit ihrer „Magnitude of clinical benefit“-Skala (ESMO-MCBS) ähnliche Anforderungen formuliert [1]. Eine Definition von Zielparametern wurde als überfällig angesehen, da (aus reiner Größe generierte) statistische Signifikanz eben nicht mit klinischer Relevanz einhergehen muss. Die ASCO ist mit einem umfassenden Bewertungsmaßstab für Krebstherapien aus Gesamtüber-

leben, Toxizitätsprofil, Effekten auf tumorassoziierte Beschwerden (Husten, Dyspnoe und Schmerzen) sowie therapiefreien Zeiten noch einen Schritt weiter gegangen [3]. Die Immuntherapie scheint die angesprochenen Kriterien für eine bislang jedoch unzureichend definierte Population zu erfüllen. Nachdem sowohl PD-1- als auch PD-L1-Inhibitoren in der Zweitlinie konsistente Verbesserungen gegenüber der Standardchemotherapie gezeigt haben, ist in der Erstlinientherapie eine genauere Charakterisierung derjenigen Patienten, die einen echten Zugewinn verzeichnen, vonnöten. Insbesondere die inkonsistenten Ergebnisse der Nivolumab- und Pembrolizumab-Studien werfen derzeit eher neue Fragen auf, als klare Antworten zu liefern. Wahrscheinlich profitieren insbesondere Patienten ohne Treibermutation, mit (höherer) PD-L1-Expression und gutem Allgemeinzustand von einer Immuntherapie.

Weiterhin wird es für Patienten mit Treibermutationen künftig oral verfügbare Therapiesequenzen geben. Bei EGFR-mutierten Patienten mit Progress durch eine T790M-Mutation hat Osimertinib verglichen mit Chemotherapie einen beeindruckenden Vorteil bewiesen. Die Substanz ist trotz Zulassung in Deutschland derzeit nur mit deutlichem Mehraufwand als Import zu beziehen.

Bei Vorliegen einer ALK-Translokation und Progress unter Crizotinib ist 2017 (neben dem bereits verfügbaren Ceritinib) mit der Zulassung von Alectinib zu rechnen; Drittgenerations-ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren zur Behandlung eines neuerlichen Therapieversagens unter den genannten Substanzen befinden sich ebenfalls bereits in klinischer Prüfung.

Insgesamt besteht jedoch Aussicht darauf, geeignete Patienten zielgerichtet teils jahrelang behandeln zu können, ohne auf eine klassische Chemotherapie zurückgreifen zu müssen. Die andere Seite der Medaille besteht hier in künftig wiederholt nötigen Rebiopsien zur Therapiesteuerung. Inwiefern „liquid biopsies“ klassische Biopsien werden ersetzt können, kann derzeit noch nicht ausreichend bewertet werden.

Literatur

1. Cherny NI, et al. Ann Oncol 2015;26:1547–73.
2. Ellis LM, et al. J Clin Oncol 2014;32:1277–80.
3. Schnipper LE, et al. J Clin Oncol 2015;33:2563–77.

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Fortschritte mit innovativen Substanzen

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg



Das fortgeschrittene nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist ein Tumor mit sehr schlechter Prognose. Deshalb knüpfen sich Hoffnungen an neue Therapiestrategien. Auch bei der Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 in Kopenhagen wurden einige neue Studienergebnisse zu diesem

Tumor präsentiert. Auch wenn die Fortschritte klein sind, können sie für betroffene Patienten durchaus relevant sein.

Neoadjuvante Immuntherapie beim frühen NSCLC

Bisher wurde eine Immuntherapie mit Anti-PD-1- bzw. Anti-PD-L1-Substanzen nur bei Patienten mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten NSCLC eingesetzt. Jetzt wurde die Wirksamkeit des PD-1-Inhibitors Nivolumab erstmals in einem frühen Stadium der Erkrankung neoadjuvant vor der Operation anhand von biopsischem Material untersucht. Dabei zeigte sich bei 80 % der Fälle eine pathologische Regression. Daraus könnte man ableiten, dass der präoperative neoadjuvante Einsatz dieser Substanz in einem frühen Stadium der Erkrankung sinnvoll ist [1].

Immuntherapie plus Chemotherapie ist alleiniger Chemotherapie überlegen

Die Wirksamkeit des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab (Keytruda®) beim fortgeschrittenen NSCLC wurde bereits in früheren Studien belegt. Jetzt konnte erstmals im Rahmen der KEYNOTE-021-Cohort-G-Studie gezeigt werden, dass die kombinierte Gabe des PD-1-Inhibitors zusammen mit einer Chemotherapie in der Erstlinientherapie der alleinigen Chemotherapie überlegen ist. Nach einem medianen Follow-up von 10,6 Monaten lag die ORR (objective response rate) unter der Kombination mit Pembrolizumab bei 55 % im Vergleich zu 29 % bei alleiniger Chemotherapie ($p=0,0016$). Beim PFS (progression-free survival) waren die Vergleichswerte 13,0 Monate vs. 8,9 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,53; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,31–0,91; $p=0,0102$). In der kombiniert behandelten Gruppe waren die Patienten im Durchschnitt 8 Monate, in der Chemotherapie-Gruppe nur 4,9 Monate unter der Therapie. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ war die An-

sprechrate mit etwa 80 % noch höher. Das OS (overall survival) war allerdings nicht unterschiedlich und lag in beiden Gruppen nach 6 Monaten bei 92 % [2].

Ceritinib ist der Chemotherapie überlegen

Die Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen NSCLC mit Translokation der anaplastischen Lymphomkinase (ALK⁺) ist der ALK-Inhibitor Crizotinib. Doch die meisten Patienten entwickeln eine Resistenz gegenüber dieser Substanz. Bisher wurde dann als Zweitlinientherapie eine Chemotherapie eingeleitet. Eine sinnvolle Alternative in solchen Situationen ist nach den Ergebnissen der ASCEND-5-Studie Ceritinib, ein ALK-Inhibitor der zweiten Generation, der in pharmakologischen Studien eine 20-fach stärkere Wirkung zeigte.

Eingeschlossen in diese Studie wurden 121 Patienten mit einem fortgeschrittenen ALK⁺ metastasierten NSCLC, bei denen es unter der Therapie mit Crizotinib zu einer Progression gekommen war. Sie erhielten randomisiert entweder Ceritinib oder eine Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel). Die Therapie mit Ceritinib konnte im Durchschnitt über 30,3 Wochen, die Chemotherapie nur über 6,3 Wochen durchgeführt werden. Das PFS lag unter Ceritinib bei 5,4 Monaten, unter der Chemotherapie bei 1,6 Monaten (HR 0,49; $p < 0,001$). Die ORR betrug unter Ceritinib 39,1 % vs. 6,9 % unter der Chemotherapie. Bezüglich des OS gab es keinen signifikanten Unterschied [3].

Quellen

1. Forde PM, et al. Neoadjuvant anti-PD1, nivolumab, in early stage resectable non-small-cell lung cancer. LBA41-PR, ESMO 2016, 7.10.2016, Kopenhagen.
2. Langer C, et al. Randomized, phase 2 study of carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab as first-line therapy advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohort G. LBA46_PR, ESMO 2016, 9.10.2016, Kopenhagen.
3. Scagliotti G, et al. Ceritinib vs chemotherapy in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK⁺) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib: results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. LBA42_PR, ESMO 2016, 9.10.2016, Kopenhagen.

Weitere Studiendaten vom ESMO finden Sie in der Übersichtsarbeit in diesem Heft:
Atezolizumab; Pembrolizumab in der Erstlinientherapie; Patientenselektion für die Nivolumab-Therapie; Behandlung bei T790M-Mutation

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Neues zur Pharmakotherapie

Thomas Duell, Gauting

Lungenkrebs ist weltweit die führende Ursache für krebserkrankten Tod; das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist für 80 % der Lungenkrebsfälle verantwortlich. Das Krankheitsstadium ist dabei einer der wichtigsten prognostischen Faktoren. Da spezifische Symptome im Frühstadium selten vorhanden sind, werden die meisten Patienten in einem lokal fortgeschrittenen oder fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn die Prognose in der Regel von Metastasen bestimmt und die systemische Behandlung zur wesentlichen therapeutischen Option wird. In den letzten Jahren wurden große Fortschritte bei der Entwicklung neuer Arzneimittel für das NSCLC gemacht. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die aktuellen Standards und die neuesten Entwicklungen bei der systemischen Behandlung des NSCLC mit einem Fokus auf der zielgerichteten und der Immuntherapie.

Arzneimitteltherapie 2017;35:60–70.

Lungenkrebs ist die häufigste zum Tode führende Tumorerkrankung. In Deutschland erkranken etwa 52 000 Menschen jährlich neu an Lungenkrebs (Robert-Koch-Institut; www.krebsdaten.de), im Jahr 2014 sind über 45 000 Personen daran verstorben (Statistisches Bundesamt; www.destatis.de). Während die Neuerkrankungen bei Männern langsam zurückgehen, steigen die Inzidenzraten bei Frauen weiter. Erfreulicherweise nimmt die Prävalenz des Rauchens als Hauptrisikofaktor unter Jugendlichen seit einigen Jahren ab (www.drogenbauauftrag.de).

Die Prognose der Erkrankung hängt unabhängig vom Subtyp stark vom Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ab.

Da Lungenkrebs im Frühstadium selten zu Symptomen führt, wird die Diagnose zu etwa 80 % im lokal fortgeschrittenen oder fortgeschrittenen Stadium gestellt, also dann, wenn der Krankheitsverlauf im Wesentlichen von der Entwicklung von Fernmetastasen geprägt ist. Entsprechend wird für die Mehrzahl der Patienten früher oder später eine systemische Therapie zur einzig verbleibenden spezifischen Behandlungsoption. Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist für gut 80 % der Lungenkrebsfälle verantwortlich und steht deshalb im Fokus der Forschung.

Diagnostik und Stadien-adaptierte Therapie beim Lungenkarzinom

Die im individuellen Fall adäquate Therapie hängt vom Tumortyp, Tumorstadium und den funktionellen Reserven ab. Zur prätherapeutischen Diagnostik gibt es entsprechende Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie [15], aber auch anderer Fachgesellschaften wie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (www.esmo.org) oder des American College of Chest Physicians (ACCP; www.chestnet.org). Seit Anfang des Jahres hat eine revidierte Fassung der TNM-Klassifikation von Lungentumoren Gültigkeit. **Tabelle 1** (s. Online-Supplement) zeigt die neue, 8. Version, die eine genauere Differenzierung nach Tumorgöße und Metastasierungsmuster vorsieht [16]. Beim NSCLC unterscheidet man lichtmikroskopisch und gegebenenfalls immunhistochemisch (IHC) den squamösen (Plattenepithelkarzinom; PK) und den nichtsquamösen Subtyp (Nicht-PK) [47], was für die medikamentöse Therapie bedeutsam ist. Letzterer umfasst neben dem überhaupt häufigsten Adenokarzinom (AK), das in weitere Subgruppen unterteilt wird [47], auch nicht spezifizierbare NSCLC, die als NSCLC-NOS („not otherwise specified“) bezeichnet

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Duell, Asklepios Lungenfachkliniken, Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting, E-Mail: t.duell@asklepios.com



Zusatzmaterial

Die deutsche Übersetzung der TNM-Klassifikation (**Tab. 1**) und eine ungekürzte Fassung der Diagnostik, Stadien-adaptierten Therapie sowie der Therapie ohne molekulare Alteration findet sich im Online-Supplement des Artikels unter www.arzneimitteltherapie.de/archiv/ausgabe/2017/03.html



net werden. Beim pulmonalen Adenokarzinom und allen übrigen NSCLC bei Nichtrauchern sollte zum Zeitpunkt der Diagnose eines fortgeschrittenen Stadiums eine molekularpathologische Untersuchung durchgeführt werden [20]. Für aktivierende Mutationen im EGFR-Gen sowie für ALK- und ROS-1-Genfusionen stehen zugelassene Medikamente zur Verfügung, die im Weiteren auch besprochen werden. Diese zusätzlichen Untersuchungen setzen ausreichend Biopsiematerial voraus.

In den frühen Stadien I und II (Tumor mit und ohne hiläre Lymphknotenmetastasen) wird bei operablen Patienten die Resektion empfohlen; im Stadium II (mit Lymphknotenmetastasen) – wenn möglich – gefolgt von einer Cisplatin-basierten adjuvanten Chemotherapie [48]. Im lokal fortgeschrittenen Stadium III sollte je nach individueller Situation eine multimodale Therapie mit oder ohne Operation durchgeführt werden, wobei eine systemische Therapiekomponente hier bei Patienten in gutem Zustand obligat ist. Eine Strahlentherapie wird je nach individueller Gegebenheit in Kombination mit und ohne Operation beziehungsweise Chemotherapie in variabler Sequenz verabreicht [12]. Es empfiehlt sich immer die Diskussion in einem interdisziplinären Lungentumorboard. Im fortgeschrittenen Stadium IV (Metastasenstadium inkl. malignem Pleuraerguss) ist die systemische Therapie Mittel der Wahl [22], wobei der Wert von supportiven Maßnahmen wie einer frühzeitigen Palliativversorgung [41] und im Einzelfall auch einer palliativen Strahlentherapie und anderer Lokalmaßnahmen nicht zu unterschätzen ist [22].

Standardtherapie des NSCLC ohne Nachweis einer therapierelevanten molekularen Alteration

Bei der Mehrzahl der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist die Platin-basierte Kombinationstherapie derzeit immer noch Mittel der Wahl in der Erstlinienbehandlung [22], da die Prävalenz therapierelevanter Mutationen in unserer Bevölkerung bei deutlich unter 20 % liegt.

Abkürzungsverzeichnis

AK	Adenokarzinom
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
CCT	Kraniale Computertomographie
CT	Computertomographie
DCR	Disease control rate
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FDG-PET	Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FGF	Fibroblastärer Wachstumsfaktor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIF	Hypoxie-induzierbarer Faktor
HR	Hazard-Ratio
ICI	Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren
IHC	Immunhistochemisch
MAB	Monoclonal antibody
MRT	Magnetresonanztomographie
NR	Not reached
n.s.	Nicht signifikant
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NSCLC-NOS	NSCLC not otherwise specified
OS	Overall survival
PD-1	Programmed-death-receptor-1
PDGF	Platelet-derived growth factor
PD-L1	Ligand des programmed-death-receptor-1
PFS	Progression-free survival
PK	Plattenepithelkarzinom
ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase
SCLC	Small cell lung cancer
TGF	Tumorstwachstumsfaktor
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Seit einer 2002 publizierten, ersten groß angelegten Studie zum fortgeschrittenen NSCLC [37] gilt die Platin-basierte Dublette mit Gemcitabin, Vinorelbin, Docetaxel oder Paclitaxel unabhängig vom histologischen Subtyp als jeweils gleichwertiger Standard, wobei in Deutschland bei Patienten in gutem Zustand Cisplatin bevorzugt eingesetzt werden sollte [15].

Für Patienten mit pulmonalem Nicht-Plattenepithelkarzinom ist es in den letzten Jahren zu relevanten Verbesserungen in der medikamentösen Tumorthherapie gekom-

men. Zunächst wurde der monoklonale Antikörper (MAB) gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) Bevacizumab (Avastin®) auf Basis einer 2006 publizierten Studie zugelassen, in der ein signifikanter Überlebensvorteil unter der Kombination von Bevacizumab mit Paclitaxel/Carboplatin gegenüber der alleinigen Chemotherapie (12,3 vs. 10,3 Monate; HR 0,79; $p=0,003$) demonstriert wurde [33]. Bevacizumab kann bei Erreichen einer zumindest stabilen Erkrankungssituation und problemloser Verträglichkeit nach üblicherweise sechs Zyklen einer Induktionsphase im Sinne einer Erhaltungstherapie bis zum Progress oder intolerablen Nebenwirkungen weiter gegeben werden, wobei der Nutzen dessen nie mittels einer Studie überprüft wurde. Als weitere spezifische Therapie für das Nicht-Plattenepithelkarzinom kam die Kombination von Pemetrexed mit Cisplatin auf Basis der Daten einer 2008 veröffentlichten Studie hinzu. Später kam es zu einer

Zulassungserweiterung für die Erhaltungstherapie, wobei Pemetrexed nach Erreichen einer Stabilisierung (oder besserem Ergebnis) nach vier bis sechs Zyklen einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Pemetrexed/Cisplatin als Monotherapie weitergegeben werden kann [24].

Somit stehen für Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-Plattenepithelkarzinom laut Zulassung neben den oben genannten Platin-Dubletten auch die Kombination Pemetrexed/Platin sowie die Dreierkombination aus Paclitaxel/Carboplatin und Bevacizumab zur Verfügung.

Die jeweilige Auswahl erfolgt nach individueller Erfahrung, etwaigen Komorbiditäten, dem klinischen Zustand sowie

Tab. 2. Übersicht über die zugelassenen pharmakologischen Innovationen für das fortgeschrittene NSCLC

Substanz	Handelsname	Wirkstoff	Wirkprinzip	Indikation	Verabreichung	Vergleichstherapie	Vorteil-OS (95%-KI)
Necitumumab	Portrazza®	IgG1-MAB	MAB gegen EGFR	PK, EGFR ⁺ (IHC)	800 mg i. v. Tag 1+8, 3-wöchentlich	Cisplatin/ Gemcitabin ± Necitumumab	HR 0,84 (0,74–0,96)
Nintedanib	Vargatef®	Multikinase-Inhibitor	TKI von VEGF, PDGF und FGF	AK, vorbehandelt	2-mal 200 mg p. o. Tag 2–21, 3-wöchentlich	Docetaxel 3-wöchentlich ± Nintedanib	HR 0,83 (0,70–0,99)
Ramucirumab	Cyramza®	IgG1-MAB	MAB gegen VEGF-2	NSCLC, vorbehandelt	10 mg/kg i. v. Tag 1, 3-wöchentlich	Docetaxel 3-wöchentlich ± Ramucirumab	HR 0,86 (0,75–0,98)
Nivolumab	Opdivo®	IgG4-MAB	MAB gegen PD-1	PK, vorbehandelt	3 mg/kg i. v. Tag 1, 2-wöchentlich	Nivolumab vs. Docetaxel 3-wöchentlich	HR 0,59 (0,44–0,79)
				AK, vorbehandelt	3 mg/kg i. v. Tag 1, 2-wöchentlich	Nivolumab vs. Docetaxel 3-wöchentlich	HR 0,73 (0,59–0,89)
Pembrolizumab	Keytruda®	IgG4-MAB	MAB gegen PD-1	NSCLC, PD-L1 ⁺ , vorbehandelt	2* bzw. 10 mg/kg i. v. Tag 1, 3-wöchentlich	Pembrolizumab vs. Docetaxel 3-wöchentlich	HR 0,71 (0,58–0,88) bzw. 0,61 (0,49–0,75)
Osimertinib	Tagrisso®	Small molecule TKI	EGFR-TKI	EGFR-pos. AK, T790M pos.	80 mg p. o. tgl.	Keine Vergleichsstudie	–
Crizotinib	Xalkori®	Small molecule TKI	TKI gegen ALK, ROS1 und MET	ALK und ROS1 pos. NSCLC	2-mal 250 mg p. o. tgl.	Chemotherapie bei ALK, keine bei ROS1	Vorteil im PFS, nicht im OS
Ceritinib	Zykadia®	Small molecule TKI	TKI gegen ALK und ROS1	ALK-pos. NSCLC nach Crizotinib	1-mal 750 mg p. o. tgl.	Ceritinib vs. Chemotherapie	Vorteil im PFS, nicht im OS

AK: Adenokarzinom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermal growth factor receptor; HR: Hazard-Ratio; ICH: immunhistochemisch; KI: Konfidenzintervall; MAB: monoklonaler Antikörper; NSCLC: non-small cell lung cancer; OS: overall survival; PD-1: programmed-death-receptor-1; PDGF: platelet-derived growth factor; PD-L1: Ligand am programmed-death-receptor-1; PFS: progression-free survival; PK: Plattenepithelkarzinom; ROS1: proto-oncogene tyrosine-protein kinase; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

*im Zulassungstext empfohlene Dosis

den zu erwartenden spezifischen Toxizitäten. Bei Patienten in gutem klinischem Zustand wird bei Progress auch die Einleitung einer Zweit-, Dritt- und gegebenenfalls weiterführenden Therapie empfohlen [15, 22]. Im klinischen Alltag erreichen nur etwa 50 % der Patienten einer Linie auch die folgende Therapielinie [51], sodass derzeit nur ein Teil der betroffenen Patienten von den aktuellen therapeutischen Innovationen profitiert. **Tabelle 2** gibt eine Übersicht über alle zugelassenen Therapieinnovationen, die im Folgenden diskutiert werden.

Therapeutische Innovationen bei der Behandlung des NSCLC ohne therapierelevante molekulare Alterationen in der Erst- und Zweitlinientherapie

EGFR-Inhibition beim Plattenepithelkarzinom in der Erstlinientherapie

Lange gab es für Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom keine Fortschritte. Das hat sich nun geändert. Für die Erstlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms wurde im April 2016 der EGFR-MAB *Necitumumab* (*Portrazza*®) in Kombination mit Cisplatin/Gemcitabin für Patienten zugelassen, deren Tumor immunhistochemisch eine EGFR-Expression aufweist. Dies ist bei 95 % der Betroffenen zu erwarten [25]. Bei *Necitumumab* handelt es sich um einen rekombinanten, humanen IgG1-MAB, der gegen die extrazelluläre Domäne des EGFR-Rezeptors gerichtet ist [10]. Der MAB wird in einer Fixdosis von 800 mg parenteral und wie Gemcitabin an den Tagen 1 und 8 eines 3-wöchentlichen Therapiezyklus gegeben. In der zulasungsrelevanten Phase-III-Squire-Studie (1093 Patienten mit PK) [46] konnte ein Überlebensvorteil demonstriert werden (11,5 vs. 9,9 Monate; HR 0,84; $p=0,01$). In einer vor kurzem vorgestellten Subgruppenanalyse von Patienten mit EGFR-Expression ($n=935$) zeigte sich ein etwas größerer relativer Unterschied (11,7 vs. 10 Monate; HR 0,79; $p=0,002$) [25], weshalb die Zulassung an einen positiven EGFR-Nachweis gebunden ist. In einer weiteren Subgruppenanalyse mit insgesamt 96 nur in Deutschland rekrutierten EGFR-positiven Patienten war der Unterschied im Überleben nochmals größer (HR 0,59; $p=0,029$) [31]. Die Ansprech- bzw. Erkrankungskontrollraten (DCR) waren nur marginal unterschiedlich (31 bzw. 82 % vs. 29 bzw. 77 %) [46]. Hauptnebenwirkungen waren zumeist milde Hautreaktionen (Ausschlag, Trockenheit, Juckreiz) in bis zu 80 % der Fälle, Kopfschmerz (42 %), Übelkeit und Erbrechen (20–30 %) sowie Hypomagnesiämie (80 %), die jedoch in der Regel gut kontrollierbar waren [46]. Die Zugabe des MAB war nicht mit einer messbaren Verschlechterung des Gesundheitsstatus assoziiert [46].

Der Vertrieb der Substanz wurde zum 1. Februar 2017 über-

raschend eingestellt, da aus Sicht des Herstellers eine adäquate Vergütung des Medikaments nicht gewährleistet ist.

Angiogenese-Inhibition in der Zweitlinientherapie

Nach einer langen Zeit ohne Fortschritte in der Zweitlinienbehandlung des NSCLC hat es hier in den vergangenen zwei Jahren relevante Neuzulassungen gegeben.

Es wurden zwei Angiogenese-Inhibitoren eingeführt, die jeweils einen Überlebensvorteil in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zur Docetaxel-Monotherapie gezeigt haben.

Docetaxel wurde in allen relevanten Zweitlinienstudien im Kontrollarm im 3-wöchentlichen Schema mit 75 mg/m² als Monotherapie verabreicht, auch in den später aufgeführten Immuntherapiestudien.

Bei *Nintedanib* (*Vargatef*®) handelt es sich um einen sogenannten Multiangiokinase-Inhibitor, der für die Behandlung von Patienten mit Adenokarzinom zugelassen ist. Die Ausbildung tumoreigener Blutgefäße spielt eine essenzielle Rolle beim Wachstum von Tumoren und Metastasen, die Angiogenese ist ein komplexer Prozess aus pro- und antiangiogenen Faktoren [9]. Neben VEGF und seinen Rezeptoren (R) sind auch andere Liganden/Rezeptoren wie PDGF-R (Platelet-derived growth factor), FGF-R (fibroblastärer Wachstumsfaktor) und TGF- β (Tumorstromafaktor) sowie der Transkriptionsfaktor HIF-1 α (Hypoxie-induzierbarer Faktor) beteiligt [9]. Tumor- oder beteiligte Stromazellen setzen spezifische Liganden frei, die auf Endothelzellen an entsprechende Rezeptoren binden und so abnorme Tumorgefäße entstehen lassen.

Nintedanib ist ein oral verfügbarer Kinase-Inhibitor, der den VEGF-R, PDGF-R sowie FGF-R spezifisch hemmt [44]. Durch die Blockade mehrerer Signaltransduktionswege soll eine effizientere Hemmung der Angiogenese erfolgen, da ein Bypass über den jeweils anderen Weg ebenfalls unterbunden wird. *Nintedanib* wird an den Tagen 2 bis 21 in einem 3-wöchentlichen Therapiezyklus in einer Dosis von 2-mal 200 mg oral zusammen mit Docetaxel verabreicht. In Kombination konnte in einer entsprechenden Phase-III-Studie (LUME-Lung 1, $n=1314$) ein Überlebensvorteil (sekundärer Endpunkt) gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie gezeigt werden, allerdings nur für die Subgruppe der Patienten mit Adenokarzinom (12,6 vs. 10,3 Monate; HR 0,83; $p=0,036$), jedoch nicht für das Gesamtkollektiv [29]. Eine vergleichbare Studie unter Einsatz von Pemetrexed (LUME-Lung 2) verlief dagegen negativ. Besonders ausgeprägt war der Überlebensunterschied in

der präspezifizierten Subgruppe von Patienten mit Adenokarzinom und kurzem Zeitintervall (<9 Monate) nach Einleitung der Erstlinientherapie (HR 0,75; $p = 0,0073$) und der Subgruppe (explorative Analyse) mit „progressive disease“ als bestem Ansprechen auf die Erstlinientherapie (HR 0,62; $p = 0,0246$). Die Ansprechraten waren jeweils vergleichbar, die DCR für Patienten mit Adenokarzinom war im Kombinationsarm signifikant höher (60 vs. 44 %). Einen prädiktiven Biomarker gibt es nicht.

Eine weitere zugelassene Innovation ist *Ramucirumab* (Cyramza®). Dies ist ein voll humanisierter IgG1-MAB, der spezifisch gegen die Ligandenbindungsstelle des VEGFR-2 gerichtet ist und eine Bindung der natürlichen Liganden und damit die Aktivierung dieser Rezeptor-Tyrosinkinase verhindert [8]. VEGF und seine Rezeptoren spielen eine essenzielle Rolle bei Tumorwachstum und Metastasierung, wobei es mehrere Rezeptoren (VEGFR 1–3) und Liganden (VEGF A–E) gibt [8]. Vor allem dem VEGFR-2 kommt eine entscheidende Bedeutung bei der Tumor- und -lymphoangiogenese zu. Er wird entsprechend selektiv durch Ramucirumab blockiert und so die Endothelzellpermeabilität, -mi-

gration und -proliferation gehemmt [8]. Die Substanz ist bereits seit Ende 2014 für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen und steht seit Februar 2016 auch für die Therapie des vorbehandelten NSCLC, unabhängig vom histologischen Subtyp, zur Verfügung. Sie wird parenteral zusammen mit Docetaxel in einer Dosis von 10 mg/kg an Tag 1 eines 3-wöchentlichen Therapiezyklus verabreicht. Grundlage ist eine 2014 publizierte Studie (REVEL; $n = 1245$), in der im Kombinationsarm gegenüber der Monochemotherapie ein Überlebensvorteil (primärer Endpunkt OS) darstellbar war (10,5 vs. 9,1 Monate; HR 0,86; $p = 0,023$) [13]. Ansprechraten und DCR waren ebenfalls signifikant höher (23 bzw. 64 % vs. 14 bzw. 53 %). Relevante Unterschiede in der Toxizität im Kombinations- vs. Kontrollarm waren febrile Neutropenie (16 vs. 10 %), Stomatitis (23 vs. 13 %), Schleimhautentzündungen (16 vs. 7 %), Blutungen (29 vs. 15 %), periphere Ödeme (16 vs. 8 %) und Hypertension (11 vs. 5 %) [13]. Eine Verschlechterung der Lebensqualität war im Kombinationsarm dennoch nicht festzustellen, die Nebenwirkungen wurden als gut beherrschbar bezeichnet [13]. Ein prädiktiver Biomarker für die Patientenauswahl steht nicht zur Verfügung.

Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren (ICI)

Die aktuell innovativsten Wirkstoffe bei der Behandlung von Patienten mit Lungenkrebs, wie auch bei anderen Tumoren, sind die ICI, insbesondere die sogenannten PD-1- und PD-L1-Hemmer.

Die Wirkung der Checkpoint-Inhibitoren beruht letztlich auf einer Aufhebung der zellulären Immuntoleranz gegenüber dem Krebs, was zu einer lang andauernden Kontrolle des Krebswachstums führen kann [6].

Diese Substanzen stellen eine bahnbrechende Entwicklung in der Therapie von Krebserkrankungen dar.

Der „Programmed-Death-Receptor-1“ (PD-1) und sein Ligand-1 (PD-L1) spielen neben anderen „Immuneckpoints“ eine wesentliche Rolle bei der Immunregulation. Physiologisch verhindern sie eine überschießende Immunantwort, können aber auch eine eigentlich sinnvolle T-Zell-Aktivierung gegen maligne entartete Zellen unterbinden (Abb. 1). Krebszellen setzen für das Immunsystem erkennbare Antigene frei, die durch Antigen-präsentierende Zellen aufgenommen, prozessiert und präsentiert werden (Abb. 2). Die Menge an potenziell antigenen Strukturen eines Tumors hängt von der Quantität an somatischen Mutationen ab (Mutationslast), die wiederum von exogenen Faktoren bei der Krebsentstehung beeinflusst werden [32]. So erklärt sich wohl, dass Tumoren wie Melanome

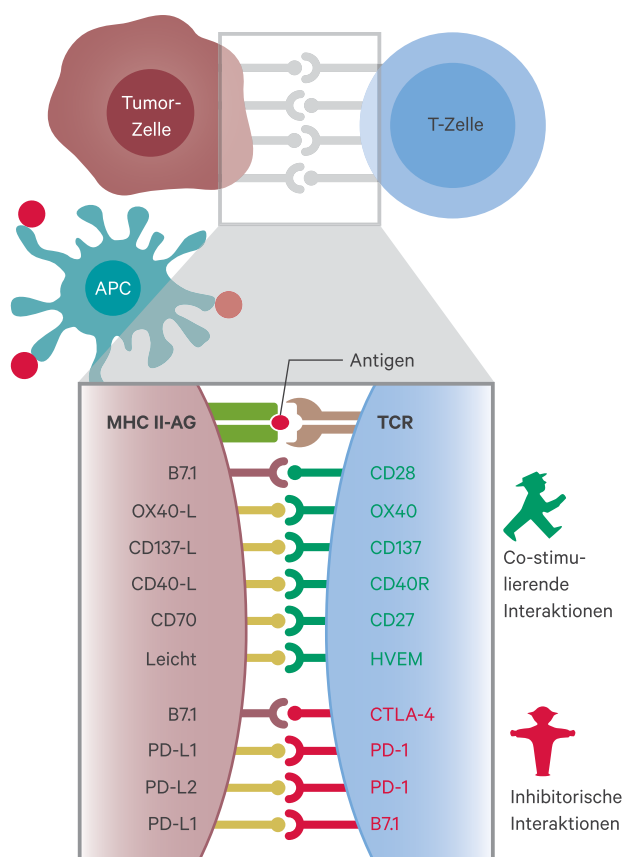


Abb. 1. Angriffspunkte an T-Zellen zur Modulation der Aktivität [nach 23]; APC: antigenpräsentierende Zelle. T-Zellen benötigen mehrere Signale für die Aktivierung. Die MHC/Antigen-TCR-Interaktion ist dabei der zentrale Schlüssel für die T-Zell-Aktivierung, die co-stimulatorischen und inhibitorischen Signale spielen eine zentrale Rolle bei der Immuntoleranz

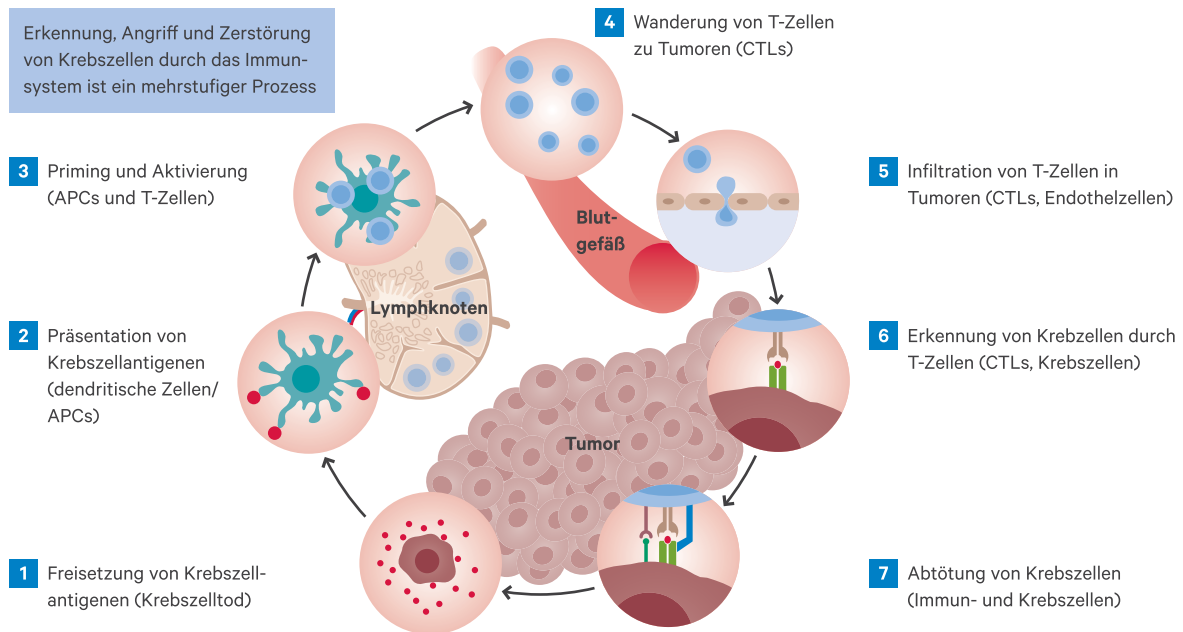


Abb. 2. Krebsimmunitätszyklus [nach 7]

Bei der Krebsimmunität spielt die Regulation zytotoxischer T-Zellen durch co-stimulatorische und co-inhibitorische Moleküle eine entscheidende Rolle

APC: antipresentierende Zelle; CTL: zytotoxische T-Zelle

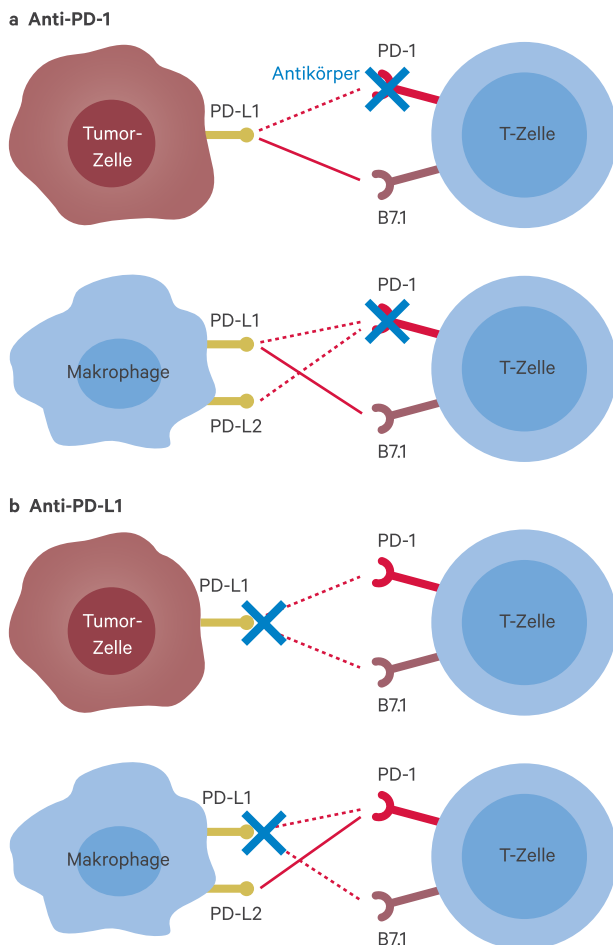


Abb. 3. PD-1 versus PD-L1 als Zielstruktur [nach 6 und 50]

(UV-Exposition) und durch Rauchen induzierte NSCLC bevorzugt auf eine solche Immuntherapie ansprechen. Der PD-1-Rezeptor wird in erster Linie auf T-Zellen exprimiert, der maßgebliche Ligand PD-L1 auf diversen Zelltypen wie T- und B-Zellen, dendritischen Zellen, Makrophagen, aber auch auf vielen menschlichen Tumoren [6]. Kommt es nun zur Bindung einer spezifischen T-Zelle an eine entsprechende Tumorzelle, die PD-L1 exprimiert, so kann dies zu einer Hemmung der eigentlich zu erwartenden T-Zell-Aktivierung führen [6]. Es gibt nun zwei therapeutische Prinzipien, die in diese immundeaktivierende Interaktion eingreifen, nämlich MAB, die gegen PD-1 oder PD-L1 gerichtet sind (Abb. 3). Die PD-L1-Expression als potenzieller Biomarker kann immunhistochemisch am Tumor bestimmt werden, wobei es derzeit noch konkurrierende Bestimmungsverfahren und Scoringssysteme gibt. Deren Wert als prädiktiver Biomarker für die Immuntherapie ist auch deshalb nicht einheitlich zu beurteilen. Wichtig bei der Indikationsstellung ist, dass Patienten mit präexistenter Autoimmunopathie, Pneumonitis oder aktiver Hepatitis nicht mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden sollten, da das Risiko einer unkontrollierbaren Exazerbation besteht. Solche Patienten waren zumeist auch von den entsprechenden Studien ausgeschlossen.

Nivolumab in der Zweitlinientherapie

Nivolumab (Opdivo®) ist ein humaner IgG4-MAB gegen PD-1. Seit Juli 2015 ist Nivolumab für das vorbehandelte, fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom zugelassen und

damit das erste allgemein verfügbare Immuntherapeutikum für diese vergleichsweise häufige Tumorerkrankung. Grundlage für die Zulassung ist die CheckMate-017-Studie (n = 272), in der Patienten mit vorbehandeltem Plattenepithelkarzinom randomisiert entweder Nivolumab (3 mg/kg i. v. 2-wöchentlich) oder Docetaxel erhielten [5]. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, welches in der experimentellen Gruppe gegenüber dem Standard deutlich verbessert war (9,2 vs. 6 Monate; HR 0,59; $p < 0,001$). Wie auch schon bei Studien zum Melanom zeigte sich unter der Immuntherapie nach längerer Beobachtungszeit eine Art Plateaubildung in der Überlebenskurve; das 2-Jahres-Überleben liegt aktuell bei 23 versus 8 % [2]. Die Ansprechrate bzw. DCR lagen bei 20 bzw. 49 % vs. 9 bzw. 43 %, wobei zum Teil lang anhaltende Tumorstabilisierungen zu beobachten waren. Eine Abhängigkeit des Therapieansprechens beziehungsweise Überlebens von der tumoralen PD-L1-Expression war nicht darstellbar, entsprechend ist eine PD-L1-Analyse hier nicht erforderlich. Zu bemerken ist, dass es sich bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom bei > 90 % um (Ex-)Raucher handelt (eigenes Kollektiv, n = 378).

Ähnlich günstige Daten haben sich in der fast identischen CheckMate-057-Studie unter Einschluss von Patienten mit vorbehandeltem Adenokarzinom ergeben [3], eine entsprechende Zulassungserweiterung für diese Indikation wurde im April 2016 erteilt. Bei 582 randomisierten Patienten zeigte sich für das Gesamtkollektiv ein signifikanter Vorteil im Überleben (12,2 vs. 9,4 Monate; HR 0,73; $p = 0,002$), das Ansprechen und die DCR lagen bei 19 bzw. 44 % versus 12 bzw. 44 % [3]. Die Dauer des Ansprechens lag im Median bei 17,2 vs. 5,6 Monaten, wobei in einem aktuellen Follow-up nach zwei Jahren noch 29 vs. 16 % der Patienten am Leben waren [2]. Im Gegensatz zu Patienten mit Plattenepithelkarzinom war bei Patienten mit Adenokarzinom eine Abhängigkeit des Überlebens vom PD-L1-Expressionsstatus festzustellen. Bei hoher Expression (≥ 10 %, 37 % der Gesamtgruppe) waren im Nivolumab-Arm im Vergleich zur Gruppe mit niedrigerer Expression (< 10 %) höhere Ansprechraten festzustellen (37 vs. 11 %); im Vergleich zu Docetaxel auch ein noch deutlicherer Überlebensvorteil (11,4 vs. 8 Monate) [4]. Dennoch erfolgte die Zulassung ohne Notwendigkeit einer Biomarkeranalyse, nachdem in der Gruppe der PD-L1-Negativen (46 % der Gesamtpopulation) kein Überlebensunterschied zwischen den Armen bestand [3]. Das Toxizitätsprofil von Nivolumab war, wie auch in der CheckMate-017-Studie, durchgehend besser als unter Docetaxel, Grad-3/4-Toxizitäten traten bei 10 vs. 54 % auf. Relevante Nebenwirkungen unter einer Immuntherapie sind immunvermittelte Reaktionen, die aber insgesamt selten auftreten. In der CheckMate-057-Studie wurden potenziell bedrohliche UAW unter Nivolumab in

folgender Häufigkeit berichtet: Hauterscheinungen 9 %, Diarrhöen 8 %, Hypothyreose 7 %, Leberwerterhöhungen/Hepatitis 3 % und Pneumonitis 3 % [3]. Wichtig ist, unter einer Immuntherapie immer an solche potenziell bedrohlichen immunvermittelten UAW zu denken und gegebenenfalls immunsuppressiv mit Glucocorticoiden zu behandeln. Grundsätzlich kann jedes Organsystem betroffen sein.

Pembrolizumab in der Zweitlinientherapie

Pembrolizumab (Keytruda®) ist seit Anfang August 2016 ebenfalls für das vorbehandelte, PD-L1-exprimierende NSCLC zugelassen. Es handelt sich um einen hochselektiven humanisierten IgG4-MAB gegen PD-1 [14]. In der dreiarmligen Zulassungsstudie (Keynote-010) wurden 1034 NSCLC-Patienten 1:1:1 zwischen Pembrolizumab 2 mg/kg bzw. 10 mg/kg und Docetaxel randomisiert [18]. Voraussetzung hier war eine PD-L1-Expression in ≥ 1 Tumorzelle, was bei 66 % der ursprünglich untersuchten NSCLC-Patienten zutraf. Im Gesamtkollektiv fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil (primärer Endpunkt) für die experimentellen Arme gegenüber der Standardchemotherapie (10,4 bzw. 12,7 vs. 8,5 Monate; HR 0,71 bzw. 0,61; $p < 0,001$). In der Subgruppe mit PD-L1 ≥ 50 % (28 % der Ausgangspopulation) waren die Unterschiede noch prägnanter (14,9 bzw. 17,3 vs. 8,2 Monate; HR 0,54 bzw. 0,50; $p < 0,001$) [18]. Die Ansprechraten in beiden experimentellen Armen lagen im Gesamtkollektiv bei 18 vs. 8 %; bei den Hochexprimierenden waren es 30 vs. 8 % [18]. Am wenigsten scheinen die Patienten von einer PD-1-Inhibition zu profitieren, die eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen oder nicht geraucht haben.

Pembrolizumab hat Anfang 2017 auch die Zulassung als Monotherapie zur *Erstlinienbehandlung* des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor proportion score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen erhalten.

Atezolizumab – erster in Kürze verfügbarer Vertreter der PD-L1-Inhibitoren

Atezolizumab (Tecentriq®) wurde im Oktober 2016 in den USA sowohl zur Therapie des vorbehandelten, fortgeschrittenen Urothelkarzinoms als auch für das vorbehandelte NSCLC zugelassen. Es handelt sich um einen humanisierten IgG1-MAB, der an PD-L1 im Tumor bindet, so in die Interaktion mit PD-1 auf der T-Zelle eingreift (Abb. 3b) und letztlich zur Wiederherstellung einer geregelten Immunantwort führt. Aufgrund der gentechnischen Konstruktion des MAB wird eine antikörperabhängige zellvermittelte Toxizität vermieden. Die Verabreichung erfolgt in einer Fixdosis von 1200 mg alle drei Wochen parenteral. Grundlage für die Zulassung beim NSCLC ist die Phase-III-OAK-Studie (n = 850 Analysierbare), in der der MAB



Zusatzmaterial

Eine Diskussion zu offenen Fragen und ungelösten Problemen bei der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren findet sich im Online-Supplement des Artikels unter

[www.arzneimitteltherapie.de
/archiv/ausgabe/2017/03.html](http://www.arzneimitteltherapie.de/archiv/ausgabe/2017/03.html)



gegen Docetaxel 1 : 1 randomisiert geprüft wurde. Im Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) zeigte sich ein signifikanter Vorteil unter Atezolizumab (13,8 vs. 9,6 Monate; HR 0,73; $p=0,0003$), der Unterschied nach 18 Monaten betrug 40 vs. 27 % [1]. Bei der Biomarkeranalyse wurde in dieser Studie ein modifiziertes Scoringssystem verwendet, bei dem die PD-L1-Expression nicht nur auf Tumorzellen, sondern auch auf intratumoralen Immunzellen bewertet wurde. Hierbei konnte eine Assoziation zwischen Ausmaß der PD-L1-Expression und dem Überleben demonstriert werden, jedoch profitierten auch PD-L1-negative Patienten (45 % der Ausgangspopulation) von der Immun- gegenüber der Chemotherapie (12,6 vs. 8,9 Monate; HR 0,75; $p=0,0205$). Hochexprimierende (16 %) hatten jedoch einen weitaus stärkeren Benefit (20,5 vs. 8,9 Monate; HR 0,41; $p<0,0001$). Patienten mit Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom profitierten in gleicher Weise (HR 0,73). Das Ansprechen war in der Gruppe der Hochexprimierenden besser (31 vs. 11 %), im Gesamtkollektiv vergleichbar (18 vs. 16 %) und bei den PD-L1-Negativen geringer (8 vs. 11 %). Wie auch mit den PD-1-Inhibitoren wurde ein zum Teil sehr lang anhaltendes Ansprechen beobachtet, das weit über das unter konventioneller Chemotherapie zu erwartende hinausgeht. Relevante Toxizitäten traten unter der Immuntherapie wiederum deutlich seltener auf, immunvermittelte UAW waren sehr selten (Pneumonitis 1 %; Hepatitis und Colitis jeweils 0,3 %). EGFR-Mutierte stellen die einzige Subgruppe dar, die hier eher von der Chemotherapie profitieren [1]. Die Zulassung in den USA erfolgte nun ohne Notwendigkeit einer Biomarkeranalyse.

Es gibt noch weitere Substanzen, wie die Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab und Avelumab, die derzeit ebenfalls in Studien zum NSCLC (und natürlich auch anderen Tumoren) geprüft werden. Außerdem gibt es vielversprechende Ansätze von Kombinationen aus PD-1/PD-L1-Inhibitoren mit CTLA-4-MAB und anderen Immunmodulatoren, mit Chemotherapie, zielgerichteten Medikamenten sowie Strahlentherapie. Auch drängt die Immuntherapie in die

Erstlinientherapie, wobei auch hierzu erste Ergebnisse vorliegen.

Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des NSCLC

Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie (CheckMate 026, $n=341$), in der Nivolumab (3 mg/kg i. v. 2-wöchentlich) gegenüber einer frei zu wählenden Platin-basierten Chemotherapie in der Erstlinientherapie 1 : 1 randomisiert geprüft wurde, sind enttäuschend [42]. Einschlusskriterium war unter anderen eine PD-L1-Expression in ≥ 1 % der Tumorzellen. Der primäre Endpunkt (PFS) war nicht signifikant unterschiedlich (4,2 vs. 5,9 Monate) und auch das Gesamtüberleben in einer präspezifizierten Subgruppe mit PD-L1-Expression ≥ 5 % (bei einem Crossover zu Nivolumab von 57 %) war vergleichbar (14,4 vs. 13,2 Monate; HR 1,02). Die DCR lag bei 64 vs. 81 %, entsprechend wiesen mehr Patienten unter Nivolumab einen Progress auf (27,5 vs. 9,9 %). Keine Subgruppe hatte einen Überlebensvorteil unter der Immuntherapie, auch nicht die mit hoher PD-L1-Expression von ≥ 50 % [42].

Im Gegensatz dazu ließ sich in einer ähnlichen randomisierten Studie mit Pembrolizumab (Keynote 024; $n=305$) ein Überlebensvorteil darstellen [30]. Pembrolizumab wurde hier in einer Fixdosis von 200 mg i. v. 3-wöchentlich gegenüber einer Standardplatinchemotherapie 1 : 1 geprüft. Einschlusskriterium war eine PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen (30 % der Screeningpopulation). Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein Überlebensvorteil für die Patienten unter der Immuntherapie, die laut Protokoll bis zu zwei Jahre gegeben werden konnte. Das primäre Ziel (PFS) wurde erreicht (10,3 vs. 6 Monate; HR 0,50; $p<0,001$), trotz Crossover-Rate >40 % fand sich auch ein signifikanter Überlebensvorteil (median NR; HR 0,60; $p=0,005$), auch im 1-Jahres-Überleben (70 vs. 54 %). Die Ansprechrate war höher (45 % vs. 28 %), die Toxizität insgesamt dagegen geringer, wobei es aber zum Auftreten relevanter immunvermittelter Reaktionen kam (u. a. Hypothyreose 9 %, Hyperthyreose 8 %, Pneumonitis 6 %, schwere Hautreaktion 4 %, Thyreoiditis 3 %, Kolitis 2 %) [30]. In naher Zukunft ist auf Basis dieser Daten mit einer Zulassung von Pembrolizumab für die Erstlinienbehandlung des NSCLC zu rechnen.

Zwischenfazit

Trotz dieser ermutigenden Daten plädiert der Autor für einen überlegten Einsatz dieser neuen Therapieform unter strikter Beachtung der Zulassungsbedingungen, Kontraindikationen und individuellen Besonderheiten der betroffenen Patienten, nicht zuletzt auch wegen der zu erwartenden immensen Kosten.

Zielgerichtete Therapie für Patienten mit definierten molekularen Veränderungen

Für Patienten mit Adenokarzinom und mit definierten, therapeutisch angehbaren somatischen Mutationen hat es in den letzten Jahren große Fortschritte gegeben. Leider sind solche Mutationen selten und finden sich bei uns sicher in deutlich weniger als 20 % der NSCLC.

Adenokarzinome mit aktivierender Mutation im EGFR-Gen

Derzeit gibt es vier zugelassene Substanzen (Tyrosinkinase-Inhibitoren, TKI) für Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation (EGFR-TKI). Neben den bereits länger verfügbaren Erstgenerations-TKI Gefitinib (Iressa®) und Erlotinib (Tarceva®) steht auch der Zweitgenerations-TKI Afatinib (Giotrif®) zur Verfügung. Am häufigsten sind Mutationen in den Exonen 19 (Deletionen) und 21 (Punktmutation L858R), die etwa 90 % ausmachen [38]. Gerade für Patienten mit einer Exon-19-Mutation konnte mit Afatinib im Vergleich zu einer Standarderstlinientherapie mit Pemetrexed/Cisplatin trotz hoher Crossover-Rate ein Überlebensvorteil dargestellt werden [38], was für eine primäre TKI-Therapie in dieser Patientenpopulation spricht. In einer ersten Head-to-Head-Studie bei Patienten mit häufiger Mutation (LUX-Lung 7; n=316) zeigte sich im Vergleich von Afatinib zu Gefitinib ein Vorteil im PFS (11 vs. 10,9 Monate; HR 0,73; p=0,017). Nach zwei Jahren waren noch 18 versus 8 % ohne Progression, auch zeigte sich eine höhere Ansprechrate (70 vs. 56 %) sowie ein Trend für ein längeres Überleben (27,9 vs. 24,5 Monate; HR 0,86; n.s.) bei vergleichbarer Lebensqualität [26].

Bei Patienten, bei denen unter einem Erst-/Zweitgenerations-TKI ein Progress auftritt, ist in 50 bis 60 % der Fälle die erworbene Resistenz(Gate-Keeper)-Mutation T790M in Exon 20 des EGFR-Gens verantwortlich [27]. Diese kann am Tumorgewebe und in speziellen Labors auch im Blut (liquid biopsy) bei Progress nachgewiesen werden. Für diese hochspezielle Patientengruppe ist seit März 2016 der irreversible EGFR-TKI *Osimertinib* (Tagrisso®) zugelassen, der sehr spezifisch die durch die T790M-Mutation alterierte Tyrosinkinase inhibiert [17], aber auch bei nicht TKI-vorbehandelten Patienten eine hohe Wirksamkeit zeigt. Osimertinib wird in einer Dosis von 80 mg einmal täglich oral verabreicht. Die Zulassung erfolgte auf Basis einer Phase-II-Studie (AURA2), in der 210 EGFR-TKI vorbehandelte, T790M-positive Patienten mit Osimertinib behandelt wurden, von denen 70 % ein objektives Ansprechen erreichten [17]. Gravierende UAW waren selten, vor allem kam es kaum zu den für Erst-/Zweitgenerations-TKI typischen Hautreaktionen und Durchfällen; ein Patient verstarb aber an einer therapiebedingten Pneumonitis [17]. Osimertinib wird derzeit auch in der Erstlinientherapie im Vergleich zu Erstgenerations-TKI

geprüft (FLAURA-Studie). So bleibt abzuwarten, ob die TKI der nächsten Generation auch in die Erstlinientherapie aufgenommen werden. Nach EU-Zulassung wurde nun durch den G-BA trotz der hier vorgestellten Daten kein Zusatznutzen für diese Substanz festgestellt, sodass Tagrisso® Anfang Dezember 2016 wieder vom deutschen Markt genommen wurde und jetzt für die betroffenen Patienten gegebenenfalls importiert werden muss. Die aktuelle AURA3-Studie impliziert nun einen erheblichen Nutzen für diese hoch-selektionierte Patientengruppe: 419 Patienten hatten nach TKI-Ver sagen bei Nachweis der T790M Mutation 2:1 randomisiert entweder Osimertinib oder eine Pemetrexed/Platin-Chemotherapie erhalten. Dabei zeigte sich ein signifikant verlängertes PFS (10,1 vs. 4,4 Monate; HR 0,3; p<0,001) bei signifikant besserem Ansprechen (71 vs. 31 %) und insgesamt geringerer Toxizität [21].

Adenokarzinome mit ALK- und ROS1-Genfusion

Für Patienten mit Translokationen im ALK-Gen (>20 Fusionspartner, am häufigsten EML-4) steht für die Zweitlinientherapie seit längerem *Crizotinib* (Xalkori®) zur Verfügung. Es handelt sich dabei um einen niedermolekularen TKI der ALK-, ROS1- und MET-Kinasen, der in einer Dosis von 2-mal täglich 250 mg oral eingenommen wird. Er ist seit Oktober 2015 auch für die Erstlinientherapie für ALK-positive und seit August 2016 nun auch für ROS1-positive Patienten zugelassen. Die ALK- und ROS1-Diagnostik erfolgt über Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH) oder auch immunhistochemisch am Tumorgewebe. Beides sind sehr seltene Veränderungen (<5 % der AK), die eher bei jüngeren Patienten und Nie-Rauchern zu finden sind. Grundlage für die Erstlinien-ALK-Zulassung ist die PROFILE-1014-Studie (n=343), in der Patienten mit ALK-Genfusion 1:1 randomisiert Crizotinib oder eine Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed und Cis- oder Carboplatin erhielten [43]. Der primäre Endpunkt PFS wurde erreicht (10,9 vs. 7 Monate; HR 0,45; p<0,001), das 1-Jahres-Überleben war ebenfalls besser (84 vs. 79 %) bei verbessertem Ansprechen (74 vs. 45 %) und geringerer Toxizität [43]. Hauptnebenwirkungen unter Crizotinib waren Sehstörungen (71 %), Durchfälle (61 %), Erbrechen (46 %) und Ödeme (49 %). Die Zulassung für ROS1-Positive beruht auf einer Phase-I-Studie mit 50 ROS1-FISH-positiven, zumeist vorbehandelten Patienten, die zu 72 % ein Ansprechen zeigten, das im Median über 17,6 Monate anhielt [40].

Für Patienten mit Progress unter Crizotinib ist seit August 2015 der erste Zweitgenerations-ALK-TKI *Ceritinib* (Zykadia®) zugelassen. Ähnlich wie bei EGFR-Mutierten kommt es bei ALK-Patienten unter Crizotinib zur Entwicklung von sekundären Resistenzen, die häufigsten werden durch Ceritinib erfasst. Ceritinib ist ebenfalls ein niedermolekularer TKI mit 20-fach höherer Potenz gegen ALK als Crizotinib,

mit Aktivität gegen ROS1 und IGF-1, aber ohne Wirksamkeit gegen MET [39]. Die empfohlene Dosis liegt bei 750 mg oral 1-mal täglich. Eine Phase-I-Dosisesskalationsstudie mit 130 ALK-positiven Patienten (68 % Crizotinib-, 94 % chemotherapeutisch vorbehandelt) zeigte bei denjenigen mit einer Mindestdosis von 400 mg (n = 114) eine Ansprechrate von 58 % (bei Crizotinib-Vorbehandelten [n = 80] von 56 %) und ein medianes PFS von sieben Monaten [39]. Dosislimitierende UAW waren vor allem gastrointestinale Symptome (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen), die stark dosisabhängig waren; darüber hinaus auch Leberwerterhöhungen. In vier Patienten wurden interstitielle Pneumonien beobachtet, die nach Absetzen und Glucocorticoid-Gabe sistierten [39]. In einer kürzlich vorgestellten Studie (ASCEND-5) im Vergleich einer Ceritinib-Therapie mit einer Standardchemotherapie bei Crizotinib-Vorbehandelten wurde ein verbessertes PFS (5,4 vs. 1,6 Monate; HR 0,49; $p < 0,001$) sowie Ansprechen (39,1 vs. 6,9 %) berichtet, jedoch kein Vorteil im Gesamtüberleben [34].

Weitere Nächstgenerations-ALK- und ROS1-TKI (Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib, Entrectinib u. a.) befinden sich derzeit in klinischer Prüfung [45] und sind zum Teil (Alectinib) außerhalb der EU auch schon zugelassen. Anzumerken ist, dass die verschiedenen Substanzen bei unterschiedlichen Resistenzmutationen unterschiedlich wirksam sind und deshalb in Zukunft wohl auch bei ALK- (und ROS1-)Positiven zur gezielten Auswahl der Folgetherapie eine Rebiopsie zur erneuten molekularpathologischen Analyse erforderlich werden wird [45]. Zu hoffen ist, dass in naher Zukunft modernere molekularpathologische Untersuchungstechniken, wie das Next-Generation-Sequencing (NGS) breit für die Untersuchung von Patienten mit Lungenkrebs zur Verfügung stehen werden, um mit wenig Material umfassende Genanalysen in kurzer Zeit durchführen zu können.

Diskussion und Fazit

Die medikamentöse Therapie beim NSCLC ist ein wesentlicher Pfeiler der Behandlung in fast allen Krankheitsstadien, da die Prognose wesentlich von der Entwicklung oder Präsenz von Fernmetastasen geprägt ist, die nur so hinreichend zu beherrschen sind. Im fortgeschrittenen Stadium stehen eine ganze Reihe neuer Therapieoptionen zur Verfügung, die mehr oder weniger viel Nutzen für den einzelnen Patienten bringen können. Insbesondere die Immuntherapie ist ein großer Hoffnungsträger, die im Einzelfall mit bislang unerreichten Überlebenszeiten einhergehen kann. Angesichts der Kosten, die sowohl mit den Immuntherapeutika als auch mit den zielgerichteten Therapien bei dieser vergleichsweise häufigen Tumorerkrankung verbunden sind, sollte stets eine sorgfältige Indikationsstellung und Patientenauswahl erfolgen. Dabei erleichtern Biomarker vor



Dr. med. Thomas Duell,
M. P. H. studierte Humanmedizin an der LMU München und erwarb die Facharztanerkennung zum Internisten sowie die Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und Internistische Onkologie an der Medizinischen Klinik III

am Klinikum Großhadern der LMU; 2006 erfolgreicher Abschluss des Postgraduierten-Studienganges Public Health an der LMU, seit 2001 tätig als Oberarzt im Bereich thorakale Onkologie in der Klinik für Pneumologie an den Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting; habilitierte 2016 über das Thema Nutzen sequenzieller Therapieverfahren beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom.

allem vor dem Einsatz zielgerichteter Medikamente die Patientenselektion. Solche strengen Auswahlkriterien sind für alle modernen und kostenträchtigen Medikamente zu fordern, um die Wahrscheinlichkeit eines Nutzens beim Einzelnen zu erhöhen und die Kosten für die Gemeinschaft zu minimieren.

Die Politik ist hier gefragt, sich rechtzeitig mit der Frage der zu erwartenden Kostenexplosion bei den Arzneimitteln auseinanderzusetzen und uns bei der Bewältigung dieses vorhersehbaren Problems nicht allein zu lassen.

Non-small cell lung cancer: the latest developments in pharmacotherapy

Lung cancer is the leading cause of cancer mortality worldwide, non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 80 % of all cases. Disease stage is one of the most important prognostic factors. Due to the lack of specific symptoms in early stages, most patients are in (locally) advanced stages at diagnosis when prognosis is primarily determined by distant metastases. Therefore, most patients will be candidates for systemic treatment. Because of its high incidence, the scientific focus is mainly on drug development for NSCLC. In the last few years great advances have been made in pharmacologic therapy for this disease. This article gives an overview on the actual standard and the latest developments in non-small cell lung cancer systemic treatment with a special focus on targeted and immunotherapy.

Key words: non-small cell lung cancer, systemic treatment, immunotherapy, targeted therapy, latest developments

Interessenkonflikterklärung

TD hat Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit erhalten von Boehringer Ingelheim, Lilly, Roche. Außerdem Honorare für Vorträge von BMS, Novartis und Pfizer.

Literatur

1. Barlesi F, Park K, Ciradiello F, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in advanced NSCLC. ESMO Congress 2016, Abstr. LBA44_PR.

2. Barlesi F, Steins M, Horn L, et al. Checkmate 017/057: Nivolumab vs. docetaxel – Updated analysis with 2 years minimum follow-up. ESMO 2016, Abstr. 1215PD.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39.
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Supplement to: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(Suppl):1627–39.
5. Brahmer J, Reckamp K, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35.
6. Chen D, Irving I, Hodi S. Molecular pathways: Next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Cancer Res* 2012;18:6580–7.
7. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39:1–10.
8. Chiorean E, Hurwitz H. Phase I study of every 2- or 3-week dosing of ramucirumab, a human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2 in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2015;23:1230–7.
9. Cook K, Figg W. Angiogenesis inhibitors – Current strategies and future prospects. *CA Cancer J Clin* 2010;60:222–43.
10. Dienstmann R, Felip E. Nectin-1 in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: translation from preclinical to clinical development. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:1223–31.
11. Duell T, Kappler S, Knöferl B, et al. Prevalence and risk factors of brain metastases in patients with newly diagnosed advanced NSCLC. *Cancer Treat Com* 2015;4:106–12.
12. Eberhardt W, De Ruysscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26:1573–88.
13. Garon E, Ciuleanu TE, Arrietta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665–73.
14. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018–28.
15. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2010;64(S 02):e1, e164.
16. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39–51.
17. Goss G, Tsai C, Shepherd F, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1643–52.
18. Herbst R, Baas P, Kim D. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540–50.
19. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, et al. Programmed death-ligand 1-immunohistochemistry in lung cancer – In what state is this art? *J Thorac Oncol* 2015;10:985–89.
20. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagnostics* 2013;15:415–53.
21. Mok T, Wu Y, Ahn M, et al. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1612674 [Epub ahead of print].
22. Novello, Barlesi F, Califano R, et al. (2016) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v1–27.
23. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252–64.
24. Paz-Ares L, Marinis F, Dediu M. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2895–902.
25. Paz-Ares L, Socinski MA, Shahidi J, et al. Subgroup analyses of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing tumors in SQUIRE: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin plus nectin-1 versus gemcitabine-cisplatin alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer (sq-NSCLC). *European Lung Cancer Conference* 2016; elcc2016.org.
26. Paz-Ares L, Tan EH, Zhang L, et al. Afatinib (A) vs gefitinib (G) in patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFRm+) non-small-cell lung cancer (NSCLC): overall survival (OS) data from the phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7). *ESMO 2016, Abstract #LBA43.*
27. Peters S, Zimmermann S, Adjei A. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: Comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev* 2014;40:917–26.
28. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:1974–82.
29. Reck M, Kaiser R, Douillard JY, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143–55.
30. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33.
31. Reck M, Thomas M, Kropf-Sanchen C, et al. Nectin-1 plus gemcitabine and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV EGFR-expressing squamous non-small-cell lung cancer: German subgroup data from an open-label, randomized controlled phase 3 study (SQUIRE). *Oncol Res Treat* 2016;39:539–47.
32. Rizvi N, Hellmann M, Snyder A, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124–8.
33. Sandler R, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
34. Scagliotti G, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): Results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. *ESMO 2016, Abstract LBA42_PR.*
35. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *JCO* 2008;26:3543–51.
36. Scheel A, Dietel M, Heukamp L, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous cell and adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2016;10:1165–72.
37. Schiller JH, Harrington D, Belzani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
38. Sequist L, Yang J, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327–34.
39. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189–97.
40. Shaw AT, Ou S, Bang Y, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963–71.
41. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012;30:880–7.
42. Socinski, Creelan B, Horn L, et al. CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1-positive NSCLC. *ESMO 2016, Abstract LBA7_PR.*
43. Solomon B, Mok T, Kim D, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77.
44. Stopfer P, Rathgen K, Bischoff D, et al. Pharmacokinetics and metabolism of BIBF 1120 after oral dosing to healthy male volunteers. *Xenobiotica* 2011;41:297–311.
45. Sullivan J, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8:32–47.
46. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Nectin-1 plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:763–74.
47. Travis WD, Brambilla E, Nicholson A, et al. The 2015 World Health Organization Classification of lung tumors. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243–60.
48. Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:1462–74.
49. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Laboratory Investigation* 2014;94:107–16.
50. Yang J, Riella LV, Chock S, et al. The novel costimulatory programmed death ligand 1/B7.1 pathway is functional in inhibiting alloimmune responses in vivo. *J Immunol* 2011;187:1113–9.
51. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;68:273–7.



Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Fragen zum Thema

1. Die Wahl der Therapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) hängt wovon *nicht* ab?
 - A. Erkrankungsstadium
 - B. Lungenfunktion und kardialer Status
 - C. Hauttypus
 - D. Histologischer Subtyp
2. Welche Aussage ist falsch? Beim fortgeschrittenen Adenokarzinom der Lunge ...
 - A. hat die Platin-basierte Chemotherapie ihren Stellenwert verloren
 - B. sollte der molekularpathologische Status (EGFR-Mutation, ALK- und ROS1-Genfusion) zum Zeitpunkt der Diagnose bestimmt werden
 - C. sollte bei geeigneten Patienten primär ein entsprechender Tyrosinkinasehemmer gegeben werden
 - D. kann nach primärer Pemetrexed-basierter Platinkombination eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie angeschlossen werden
3. Welche Aussage trifft zu: Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom ...
 - A. ist die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung
 - B. ist häufig im frühen Erkrankungsstadium mit Symptomen assoziiert
 - C. führt im Gegensatz zum kleinzelligen Karzinom nur selten zur Entwicklung von Fernmetastasen
 - D. kann in den meisten Fällen operiert werden
4. Welche Aussage ist richtig? Die Immuntherapie beim Lungenkarzinom ...
 - A. ist bei allen Tumortypen gleich wirksam
 - B. ist die erste Wahl in der Zweitlinientherapie des NSCLC
 - C. richtet sich im Vergleich zur zielgerichteten Therapie nicht direkt gegen die Tumorzellen
 - D. ist eine kostengünstige Alternative zur Chemotherapie
5. Welche Substanz zählt *nicht* zu den Angiogeneseinhibitoren?
 - A. Bevacizumab (Avastin®)
 - B. Osimertinib (Tagrisso®)
 - C. Nintedanib (Vargatef®)
 - D. Ramucirumab (Cyramza®)
6. Wie groß ist im klinischen Alltag in etwa der Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die derzeit nach einer Erstlinientherapie noch eine Zweitlinientherapie bekommen können?
 - A. 20 %
 - B. 35 %
 - C. 50 %
 - D. 80 %
7. Welche Substanz kann laut Zulassung nach einer entsprechenden Erstlinienkombinationstherapie als Erhaltungstherapie weiter gegeben werden?
 - A. Pemetrexed (Alimta®) nach Cisplatin-basierter Pemetrexed-Kombination
 - B. Bevacizumab (Avastin®) nach Platin-basierter Pemetrexed-Kombination
 - C. Erlotinib (Tarceva®) nach Platin-basierter Erstlinientherapie
 - D. Nivolumab (Opdivo®) nach Taxan-basierter Erstlinientherapie
8. Bei welcher Substanz ist vor Gabe keine entsprechende Biomarkeranalyse erforderlich?
 - A. PD-L1-Status bei Pembrolizumab (Keytruda®)
 - B. ALK-Genfusionsanalyse bei Ceritinib (Zykadia®)
 - C. PD-L1-Status bei Nivolumab (Opdivo®)
 - D. EGFR-Mutationsanalyse bei Gefitinib (Iressa®)
9. Für welche Substanz ist keine besondere Wirksamkeit beim ALK-positiven NSCLC zu erwarten?
 - A. Alectinib
 - B. Ceritinib
 - C. Necitumumab
 - D. Crizotinib
10. Welche Aussage zum Einsatz von Afatinib (Giotrif®) beim Lungenadenokarzinom trifft *nicht* zu?
 - A. ist als Erstlinientherapie zugelassen bei Nachweis einer aktivierenden Mutation im EGFR-Gen
 - B. ist zugelassen bei TKI-Versagen und Nachweis der EGFR-Resistenzmutation T790M
 - C. verursacht bisweilen starke Hautexantheme und Durchfälle
 - D. verursacht in seltenen Fällen eine Pneumonitis

(Auflösung in Heft 5/2017)

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



Punkte sammeln mit der AMT

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

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

Abonentennummer*

Straße

PLZ / Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig

beantwortet zu haben

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber 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 beantworten und Ihre Lösung abschicken. Nach dem unten genannten Einsendeschluss 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. April 2017** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

Antwortfeld

(nur eine Antwort pro Frage)

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

Klinische Studie

Schweres Asthma bronchiale

Benralizumab bewährt sich

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Der monoklonale Antikörper Benralizumab hat in zwei großen Phase-III-Studien die Rate der Exazerbationen bei Patienten mit schwerem Asthma und eosinophiler Entzündung gesenkt sowie die Lungenfunktion verbessert. Nach Mepolizumab und Reslizumab ist das gegen eosinophile Granulozyten gerichtete Benralizumab damit der dritte Antikörper, der sich in klinischen Studien als wirkungsvoll erwiesen hat.

Etwa 10% der Patienten mit Asthma leiden an einem schwergradigen Asthma, das oft nur unzureichend medikamentös zu beherrschen ist. Diese Patienten haben häufig eine Eosinophilie. Studien haben gezeigt, dass eine erhöhte Zahl eosinophiler Granulozyten verbunden ist mit vermehrten Exazerbationen und einem schweren Verlauf der Erkrankung. Bei diesen Patienten kommen entsprechend der ak-

tuellen Leitlinien der Global Initiative for Asthma (GINA) mehrere Therapiemöglichkeiten infrage. Neben dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab beim allergischen Asthma kann seit einem Jahr der Anti-Interleukin(IL)-5-Antikörper Mepolizumab eingesetzt werden. Vor Kurzem wurde zusätzlich der Anti-IL-5-Antikörper Reslizumab von der Europäischen Kommission als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit

schwerem eosinophilen Asthma bronchiale zugelassen.

Apoptose der Eosinophilen

Mit Benralizumab steht nun ein weiterer monoklonaler Antikörper zur Verfügung, der sich gegen eosinophile Granulozyten richtet. Der neue Wirkstoff bindet – anders als Mepolizumab und Reslizumab – an die Alpha-Kette der IL-5-Rezeptoren auf eosinophilen Granulozyten. Benralizumab löst damit eine Immunreaktion gegen die eosinophilen Granulozyten aus, verursacht so die Apoptose der Zellen und führt zu einer direkten, schnellen und fast kompletten Depletion der Zellen.

Therapie über 48 und 56 Wochen

Untersucht wurde Benralizumab in den zwei parallel durchgeführten multizentrischen Phase-III-Studien SIROCCO und CALIMA (Tab. 1 und 2). In beide Studien wurden Patienten eingeschlossen, die trotz hochdosierter Therapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden plus lang wirksamen Beta₂-Agonisten (LABA) mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr gehabt hatten. Die Patienten erhielten hochdosiert inhalierbare Glucocorticoide plus LABA sowie randomisiert entweder alle vier Wochen (Q4W) oder alle acht Wochen (Q8W, die ersten 3 Dosen alle 4 Wochen) 30 mg Benralizumab s. c. oder alle vier Wochen ein Placebo s. c. über 48 Wochen (SIROCCO) bzw. über 56 Wochen (CALIMA) (Tab. 1 und 2). Der primäre Endpunkt der Studie war die *Rate der Exazerbationen*. Die primäre Analyse der Daten wurde bei den Patienten vorgenommen, die eine Eosinophilenzahl > 300/μl aufwiesen.

Tab. 1. Studiendesign von SIROCCO [nach 2]

Erkrankung	Schweres Asthma bronchiale
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Benralizumab als Add-on-Therapie bei Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma und Eosinophilenzahl > 300/μl nach 48 Wochen Therapie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	809
Intervention	■ Benralizumab 30 mg alle vier Wochen s. c. (n = 275) ■ Benralizumab 30 mg alle acht Wochen s. c. (n = 267) ■ Placebo s. c. (n = 267)
Primärer Endpunkt	Exazerbationsrate
Sekundäre Endpunkte	FEV ₁ , Asthma Quality of Life Questionnaire
Sponsor	AstraZeneca, Kyowa Hakko Kirin
Studienregisternummer	NCT 01928771 (ClinicalTrials.gov)

Klinische Studie

Tab. 2. Studiendesign von CALIMA [nach 1]

Erkrankung	Schweres Asthma bronchiale
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Benralizumab als Add-on-Therapie bei Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma und Eosinophilenzahl > 300/μl nach 56 Wochen Therapie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	728
Intervention	■ Benralizumab 30 mg alle vier Wochen s.c. (n = 241) ■ Benralizumab 30 mg alle acht Wochen s.c. (n = 239) ■ Placebo s.c. (n = 248)
Primärer Endpunkt	Exazerbationsrate
Sekundäre Endpunkte	FEV ₁ , Asthma Quality of Life Questionnaire
Sponsor	AstraZeneca, Kyowa Hakko Kirin
Studienregisternummer	NCT 01914757 (ClinicalTrials.gov)

Tab. 3. Wirksamkeit bei Patienten, die Benralizumab erhielten, gegenüber Placebo [nach 1 und 2]

	SIROCCO (Woche 48)		CALIMA (Woche 56)	
	Benralizumab Q4W	Benralizumab Q8W	Benralizumab Q4W	Benralizumab Q8W
Exazerbationen pro Jahr	↓ 45 %	↓ 51 %	↓ 36 %	↓ 28 %
FEV ₁ vor Bronchodilatation [Liter]	↑ 0,106	↑ 0,159	↑ 0,125	↑ 0,116
Total Asthma Symptom Score (0–6)*	↓ 0,08**	↓ 0,25	↓ 0,12**	↓ 0,23

FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; Q4W: alle 4 Wochen; Q8W: alle 8 Wochen (die ersten drei Dosen Q4W).

* kleinere Werte zeigen eine Verbesserung an; ** nicht signifikant

Alle Ergebnisse im Vergleich zu Placebo

Exazerbationen signifikant reduziert

Die Raten der Exazerbationen reduzierten sich durchgängig in allen Therapiegruppen signifikant gegenüber Placebo (Abb. 1). Nach 48 Wochen Therapie mit Benralizumab alle vier Wochen bzw. alle acht Wochen war die Exazerbationsrate um 45 % (Rate-Ratio [RR] 0,55; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,42–0,71; $p < 0,0001$) bzw. um 51 % gegenüber Placebo gesunken (RR 0,49; 95%-KI 0,37–0,64; $p < 0,0001$). Nach 56 Wochen Therapie zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Die Exazerbationsrate war im vierwöchigen Be-

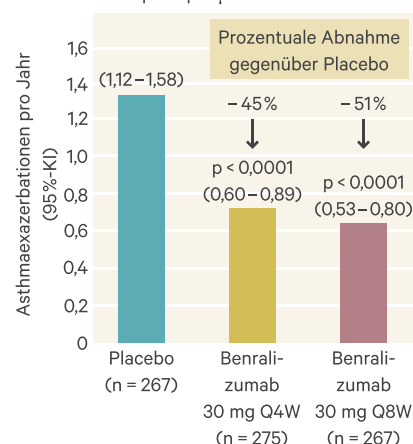
handlungsintervall um 36 % (RR 0,64; 95%-KI 0,49–0,85; $p < 0,0018$) und im achtwöchigen Behandlungsintervall um 28 % (RR 0,72; 95%-KI 0,54–0,95; $p < 0,0188$) niedriger als in der Placebo-Gruppe.

Lungenfunktion und Lebensqualität verbessert

Zudem verbesserten sich die Lungenfunktion und die Lebensqualität der Patienten unter Benralizumab (Tab. 3). Das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV₁) vor Bronchodilatation stieg bei mit Benralizumab behandelten Patienten gegen-

A SIROCCO

≥ 300 Eosinophile pro μl



B CALIMA

≥ 300 Eosinophile pro μl

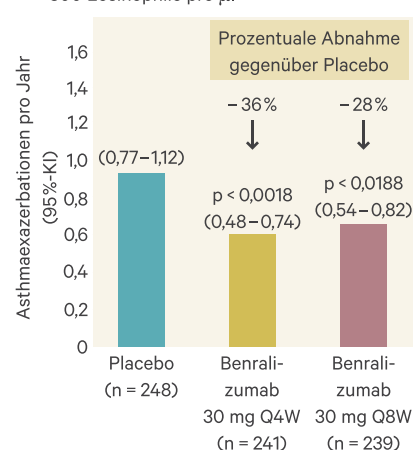


Abb. 1. Rate der Exazerbationen unter Benralizumab [nach 1 und 2]

KI: Konfidenzintervall

über Placebo schnell um 0,106 Liter für Q4W (95%-KI 0,016–0,196; $p = 0,0215$) und 0,159 Liter für Q8W (95%-KI 0,068–0,249; $p = 0,0006$) nach 48 Wochen. Ähnliche Ergebnisse wurden in der CALIMA-Studie nach 56 Wochen beobachtet. Auch die ACQ-6-Scores des Asthmakontrolltests (Einschätzung der Beschwerden der Patienten) verbesserten sich in den Verum-Gruppen. Allerdings konnte eine signifikante Verbesserung in beiden Studien nur unter dem längeren Therapieintervall Q8W festgestellt werden. Die Nebenwirkungen unter Benralizumab waren in beiden Studien nicht größer als unter Placebo. Am häufigsten verschlechterten

Klinische Studie

sich die Asthma-Beschwerden oder eine Nasopharyngitis trat auf.

Fazit

Damit bestätigen beide Studien die positiven Ergebnisse der vorangegangenen Phase-II-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab und eröffnen eine zusätzliche Therapieoption für Patienten mit schwerem Asthma bronchiale und erhöhten Eosinophilenzahlen. Da Benralizumab auch in der Dosierung Q8W gut wirksam und sicher war, könnte das

Arzneimittel auch in einer niedrigeren Dosierung als bei den bereits klinisch eingesetzten monoklonalen Antikörpern verabreicht werden. Eine Kostenersparnis erscheint so möglich. Um die Sicherheit von Benralizumab auch über einen längeren Zeitraum zu prüfen, werden die Patienten der SIROCCO- und CALIMA-Studie über weitere zwei Jahre beobachtet. Hierfür wurde die BORA-Studie (NCT02258542) initiiert.

Literatur

1. FitzGerald JM, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-4-receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA). A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128–41.
2. Bleecker ER, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388:2115–27.

Rezension

Leseoptimierter Bildband mit Schönheitsfehlern

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Haag i.OB/München

Über 50 Jahre nach der 1. Auflage liegt der „Klassiker Kuschinsky – Lüllmann“ (beide verstorben) jetzt in 18., vollständig überarbeiteter Auflage vor – auch online verfügbar. Das 700 Seiten umfassende Standardwerk ist als Lehrbuch für Studenten der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften sowie als Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker konzipiert. Mit 560 Abbildungen reich illustriert folgt es folgendem didaktischen Gliederungskonzept: Nach einem Überblick folgt der Haupttext unterteilt in Wirkungsweise (farblich markiert), Pharmakokinetik, Anwendungen und Nebenwirkungen, klinische Aspekte (durch einen grünen Randstrich hervorgehoben), Zusatzinformationen (in einer Box), Tabellen mit Auswahl wichtiger Wirkstoffe (Generika sind durch das Symbol G kenntlich gemacht), abschließend finden sich (grün markiert) „therapeutische Aspekte“.

Teil 1 umfasst generelle Prinzipien: Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Nebenwirkungen, Interferenzen, Einfluss des Lebensalters auf die Dosierung, Einführung neuer und Bewertung vorhandener Arzneimittel (hier wird auf unzureichende Fortbildung, Probleme des deutschen Arzneimittelmarktes und auf Schwierigkeiten bei der klinischen Prüfung neuer Substanzen hingewiesen), alternative Heilverfahren und medizinischer Alltag (Hinweis auf Arzneiverordnungsreport, Bedeutung des Apothekers für die Arzneimittelsicherheit). Teil 2 umfasst auf 400 Seiten die Organ- und Funktionssystem-bezogene Pharmakologie in 14 Hauptkapiteln (Vegetatives System, Herzkreislauf, Verdauungstrakt, Stoffwechsel etc.). Fachkompetenz-bedingt sei auf Kapitel 21 Zentralnervensystem näher eingegangen: Einleitend wird ausgeführt, dass Neuroleptika und Antidepressiva eine antipsychotische Wirkung besitzen und bei „endogenen Psychosen“



Pharmakologie und Toxikologie

Arzneimittelwirkungen verstehen
– Medikamente gezielt einsetzen

Von Heinz Lüllmann (verstorben), Klaus Mohr, Martin Wehling, Lutz Hein. Thieme Verlag, Stuttgart 2016. 18., überarbeitete Auflage. 704 Seiten, 560 Abbildungen. Medienkombination. 69,99 Euro. Softcover ISBN 978-3-13-368518-4, E-Book ISBN: 978-3-13-151648-0.

eingesetzt werden. Dies entspricht nicht dem heutigen Konzept affektiver Störungen, auch hat sich der Begriff Antipsychotika anstelle der Bezeichnung Neuroleptika durchgesetzt. Diese werden mit Schwerpunkt auf Phenothiazine breit abgehandelt, für die heute im Vordergrund stehenden Antipsychotika der 2. Generation („Atypika“) findet sich nur eine knappe Ausführung auf einer Seite, die Depot-Antipsychotika finden keine Erwähnung, für Quetiapin und nicht für Olanzapin wird als gravierende Nebenwirkung Übergewicht attestiert. Antidepressiva werden zur Behandlung „endogener Depressionen und der Zykllothymie“ alloziert, Schwerpunkt liegt auf den älteren trizyklischen Antidepressiva, neuere Antidepressiva wie selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) werden nur am Rande erwähnt, der irreversible MAO-Hemmer Tranylcypromin unverständlicherweise als obsolet charakterisiert. Das erwähnte Nefazodon ist nicht mehr verfügbar, die Ausführungen zum Wirkmechanismus von Antidepressiva

entsprechen nicht dem heutigen Erkenntnisstand. Die Therapie einer bipolaren affektiven Störung beinhaltet primär Stimmungsstabilisierer und nicht Antidepressiva, der angeführte Plasmaspiegel für Lithium von 0,8 bis 1,2 mmol/l zur Rezidiv-Prophylaxe ist zu hoch angegeben. Bezugspunkt sollten die S3-Leitlinien 2015 statt 2012 sein. Im Kapitel über Anxiolytika findet sich noch der veraltete Indikationsbereich „Neurosen“. Im Abschnitt Psychoanaleptika finden sich Ausführungen zu Koffein, Amphetaminen und Methylphenidat, knapp auch zu Atomoxetin. Angesichts der Bedeutung dieser Substanzen für die Kinder- und Jugendpsychiatrie (ADHS) wäre hier eine ausführlichere Darstellung angezeigt. Das nächste Kapitel ist mit „Schlafstörungen“ statt „Hypnotika“ überschrieben. Zum Teil auch nachfolgend erfolgt jetzt die Einteilung nach Störungsbildern/klinischen Indikationen. Begriffe wie „Zerebralsklerotische Unruhe“ sowie die Empfehlung von Antihistaminika fallen auf. Im Folgekapitel „degenerative Hirnerkrankungen“ – die Bezeichnung „An-

tidementiva“ wird als „unangebrachter Euphemismus“ abgelehnt werden Morbus Alzheimer, amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Morbus Parkinson und vaskuläre Demenz (degenerativ?) und ihre medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten dargestellt. Es folgen die Kapitel „Nausea und Erbrechen“ sowie Antikonvulsiva (Antiepileptika) sowie abschließend Narkotika. In Kapitel 26 Vergiftungen fehlt im Abschnitt Therapie des Alkoholismus Nalmefen. Doping wird trotz der großen heutigen Bedeutung („Neuro-Doping“) nur kurz abgehandelt, Schädigungen durch Tabak sind gut und ausführlich dargestellt. Im Anhang finden sich chemische Grundstrukturen, die Zeittafel endet 1987.

Fazit

Das reich und instruktiv bebilderte, absolut preiswerte umfassende Lehrbuch gibt einen informationsreichen Überblick für Ärzte und Apotheker. Das Kapitel Zentralnervensystem (Psychopharmaka) bedarf einer Aktualisierung.

Aus Forschung und Entwicklung

Kopf-Hals-Tumoren

Immuntherapie mit Nivolumab verlängert Überleben

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Patienten mit einem metastasierten oder rezidierten Tumor in Mundhöhle, Rachen oder Kehlkopf nach einer Platin-basierten Chemotherapie haben eine sehr schlechte Prognose. Auch die therapeutischen Möglichkeiten von ärztlicher Seite sind in diesem Stadium sehr eingeschränkt. Der monoklonale Antikörper Nivolumab hat nun in einer Phase-III-Studie die Lebenszeit der Patienten geringfügig verlängert und zeigte weniger Nebenwirkungen als die Standardtherapie.

Nivolumab bindet an den Immun-Checkpoint PD-1 (Programmed death receptor 1) auf T-Zellen. Das führt zu einer gesteigerten T-Zell-Aktivität gegen die Tumorzellen. Der Antikörper aktiviert das Immunsystem also gegen die Krebszellen, eine

direkt gegen den Tumor gerichtete Wirkung hat Nivolumab nicht. In Deutschland ist es bereits zugelassen für die Therapie von nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen, Melanomen und Nierenzellkarzinomen. Ob der monoklonale Antikörper auch bei

Tumoren im Kopf- und Hals-Bereich wirksam ist, wurde in der Check-Mate-141-Studie geprüft (Tab. 1).

Studiendesign

In die randomisierte offene Studie wurden 361 Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen, bei denen es innerhalb von sechs Monaten nach einer Platin-basierten Chemotherapie zu einem Rezidiv gekommen war. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Therapie mit Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen oder eine Chemotherapie mit Methotrexat oder Docetaxel oder Cetuximab randomisiert. Die Chemotherapie wurde beendet, wenn toxische Wirkungen auftraten oder es zu einer Tumorprogression kam. Die Nivolumab-Therapie wurde fortgesetzt, solange ein klinischer oder radiologischer Nutzen vermutet wurde.

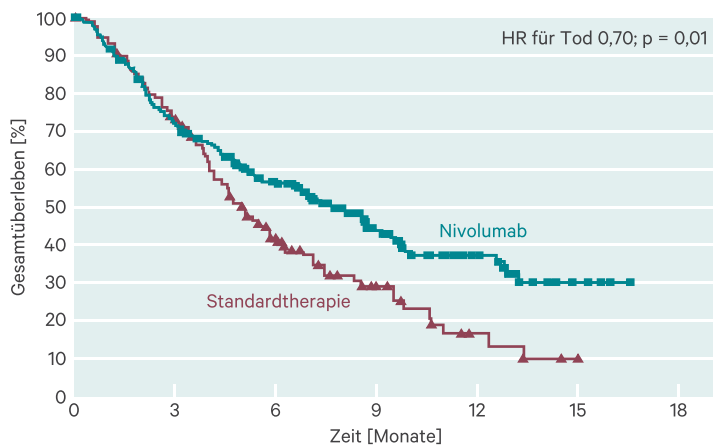
Tab. 1. Studiendesign von CheckMate-141 [nach Ferris RL et al.]

Erkrankung	Rezidivierendes Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich
Studienziel	Nachweis, ob Nivolumab die Überlebenszeit bei Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich signifikant gegenüber einer Standardtherapie verlängert
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, offen, parallel
Eingeschlossene Patienten	361, davon erhielten 347 mind. eine Dosis
Intervention	■ Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht (n = 236) ■ Methotrexat 40–60 mg/m² Körperoberfläche (n = 46) oder Docetaxel 30–40 mg/m² Körperoberfläche (n = 52) oder Cetuximab 250 mg/m² Körperoberfläche mit einer Anfangsdosis von 400 mg/m² Körperoberfläche (n = 13)
Primäre Endpunkte	Überlebensrate (Zeit von der Randomisierung bis zum Todestag)
Sekundäre Endpunkte	Progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates, Sicherheit, vom Patienten eingeschätzte Lebensqualität
Sponsor	Bristol-Myers Squibb
Studienregisternummer	NCT 02105636 (ClinicalTrials.gov)

Überlebensvorteil von 2,4 Monaten

Die mit Nivolumab therapierten Patienten lebten im Mittel 7,5 Monate (95%-Konfidenzintervall [KI] 5,5–9,1) verglichen mit 5,1 Monaten unter Standardtherapie (95%-KI 4,0–6,0). Dieser Überlebensvorteil von 2,4 Monaten unter Nivolumab war signifikant (Hazard-Ratio [HR] für die Mortalität 0,70; 97,73%-KI 0,51–0,96; p = 0,01). Die 1-Jahres-Überlebensrate war unter Nivolumab mehr als doppelt so hoch wie unter Chemotherapie (36,0 % vs. 16,6 %) (Abb. 1).

Unter Nivolumab vergingen im Median 2,0 Monate, bis bei den Patienten eine Progression auftrat (95%-KI 1,9–2,1), unter der Standardtherapie



Patienten unter Risiko							
	240	167	109	52	24	7	0
Nivolumab	240	167	109	52	24	7	0
Standardtherapie	121	87	42	17	5	1	0

Abb. 1. Überlebensrate unter Nivolumab im Vergleich zur Chemotherapie [nach Ferris RL, et al.]; HR: Hazard-Ratio

2,3 Monate (95%-KI 1,9–3,1). 19,7 % der mit Nivolumab therapierten Patienten erreichten eine sechs Monate andauernde Progressionsfreiheit, unter Chemotherapie waren dies lediglich 9,9 % der Patienten. Die Ansprechraten unter Berücksichtigung der RECIST-Kriterien betrugen unter Nivolumab 13,3 % (95%-KI 9,3–18,3), unter Chemotherapie 5,8 % (95%-KI 2,4–11,6).

Subgruppen mit weiteren Vorteilen

Bei einer Subgruppenanalyse stellten die Wissenschaftler außerdem fest, dass Patienten, bei denen mehr als 1 % der Tumorzellen den Liganden PD-L1 exprimierten, die mediane Überlebenszeit unter Nivolumab auf 8,7 Monate stieg, während sie unter

Standardtherapie bei 4,6 Monaten lag. Auch Patienten, bei denen das Antigen p16 nachgewiesen werden konnte, hatten eine längere mediane Überlebenszeit unter Nivolumab als unter Standardtherapie (9,1 Monate vs. 4,4 Monate).

Weniger Nebenwirkungen unter Nivolumab

Die mit Nivolumab behandelten Patienten vertrugen die Therapie besser als Patienten unter Chemotherapie. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 traten seltener unter Nivolumab auf (13,1 % vs. 35,1 %). Während die von den Patienten selbst eingeschätzte Lebensqualität unter Nivolumab stabil blieb, verschlechterte sie sich bei Patienten, die die Standardtherapie erhielten.

RECIST-Kriterien

RECIST ist die Abkürzung für Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. Mithilfe der RECIST-Kriterien wird das Therapieansprechen eines soliden Tumors eingeschätzt. Dafür wird die Mindestgröße einer messbaren Läsion in einer Ebene ermittelt. Bei mehreren Läsionen wird die Summe der längsten Durchmesser der einzelnen Zielläsionen beurteilt (bis maximal fünf Läsionen/Organ und zehn Läsionen insgesamt). Es sind immer alle initial identifizierten Läsionen zu beurteilen. Alle übrigen Läsionen werden als Nichtzielläsionen eingestuft. Das Therapieansprechen wird in den Folgeuntersuchungen jeweils in eine der vier Kategorien eingeteilt: partielle Remission, komplette Remission, „stable disease“ oder „progressive disease“.

Fazit

Laut der CheckMate-141-Studie profitieren Patienten mit einem Platin-refraktären fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich von einer Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab.

Quelle

Ferris RL, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New Engl J Med* 2016;375:1856–67.

Atopische Dermatitis

Dupilumab verbessert Symptomatik

Dr. Matthias Desch, Kogl bei Wien

Menschen, die unter atopischer Dermatitis (AD) leiden, können oft nur unzureichend therapiert werden. Dupilumab, ein Antikörper, der auch bei Asthma und chronischer Sinusitis getestet wurde, konnte in den beiden Phase-III-Studien SOLO 1 und SOLO 2 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD signifikant die Krankheitssymptomatik bei gleichzeitig guter Verträglichkeit verbessern.

Atopische Dermatitis ist eine bis heute unheilbare, nicht ansteckende Erkrankung der Haut, die sich in oft schubförmigen Inflammationen äußert. Die Ekzeme sind meist trocken, schuppig und mit starkem Juckreiz verbunden; häufig betroffene Areale sind Kniekehlen, Armbeugen sowie die Hals- und Gesichtspartie. Die Ursache der Erkrankung ist wahrscheinlich multifaktoriell, wobei die genetische Prädisposition eine große Rolle spielt. Die Erkrankung nimmt mit einer Prävalenz von 23 % im Säuglings- und Kleinkindalter über das Schulkindalter (8 %) bis zum

Erwachsenenalter (2–4 %) hin ab. Begleiterkrankungen wie Infektionen der Haut (meistens mit *Staphylococcus aureus*) und Depression aufgrund der Stigmatisierung sind häufig. Die aktuelle S2-Leitlinie empfiehlt eine pharmakologische Therapie in einem Vier-Stufen-Schema: Stufe 1 sieht eine Reduktion der Triggerfaktoren und eine Behandlung der trockenen Haut vor. Leichte Ekzeme (Stufe 2) werden wie Stufe 1 behandelt, zusätzlich kommen niedrigpotente topische Glucocorticoide und/oder Calcineurin-Inhibitoren zum Einsatz. Stufe 3 erfordert höherpotente Glucocorti-

coide und Calcineurin-Inhibitoren. Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme (Stufe 4) sollten mit systemischen, immunmodulierenden Substanzen, wie dem zur Therapie zugelassenen Ciclosporin oder mit Methotrexat, Mycophenolatmofetil oder Azathioprin (alle drei off Label) behandelt werden.

Schlüsselmediatoren der Erkrankung sind die Interleukine (IL) 4 und 13.

Dupilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen den IL-4-Rezeptor alpha und reduziert somit die Signalkaskade von IL-4 und IL-13. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab sollte in den identisch geplanten Studien SOLO 1 und SOLO 2 ermittelt werden (Tab. 1). Beide Studien waren unabhängig voneinander und sollten der Reproduktion der Ergebnisse dienen.

Studiendesign

In die beiden multizentrischen, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien wurden 671 (SOLO 1) und 708 (SOLO 2) erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD eingeschlossen und 1 : 1 : 1 randomisiert. Alle Patienten hatten seit mindestens drei Jahren chronische AD und eine topische Therapie war bisher unzureichend. Die Teilnehmer erhielten entweder

- wöchentlich alternierend subkutan 300 mg Dupilumab und Placebo (Arm 1),
 - wöchentlich subkutan 300 mg Dupilumab (Arm 2) oder
 - Placebo (Arm 3) über 16 Wochen.
- Patienten der beiden Dupilumab-Arme erhielten an Tag 1 eine 600-mg-Boosterdosis von Dupilumab. Während der Studiendauer war die Anwendung von niedrig wirksamen Lokaltheraeutika erlaubt; hoch wirksame Optionen wie topische und systemische Glucocorticoide, Calcineurin-Inhibitoren sowie andere systemische Immunsuppressiva waren nicht gestattet. Falls eine Res-

Tab. 1. Studiendesign von SOLO 1 und SOLO 2 [nach Simpson EL et al.]

Erkrankung	Atopische Dermatitis
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Studienphase	Phase III
Studienteilnehmer	671 (SOLO 1) und 708 (SOLO 2)
Intervention	■ Arm 1: 300 mg Dupilumab/Placebo wöchentlich alternierend ■ Arm 2: 300 mg Dupilumab wöchentlich ■ Arm 3: Placebo wöchentlich
Primärer Endpunkt	IGA-Score 0 oder 1 und Reduktion ≥ 2 Punkte vom Ausgangswert nach Woche 16
Sekundäre Endpunkte	EASI-75 (Woche 16), Verbesserung Pruritus NRS (Woche 2, 4, 16), EASI-50 (Woche 16), EASI-90 (Woche 16), DLQI (Woche 16), POEM (Woche 16), HADS (Woche 16), GISS (Woche 16), u. a.
Sponsor/Mitarbeit	Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT 02277743 (SOLO 1), NCT 02277769 (SOLO 2), ClinicalTrials.gov

DLQI: Dermatology life quality index; EASI: Eczema area and severity index; GISS: Global individual signs score; HADS: Hospital anxiety depression scale; IGA: Investigator global assessment; NRS: Numeric rating scale; POEM: Patient oriented eczema measure

Tab 2. Ergebnisse aus SOLO 1 und SOLO 2

	SOLO 1 (n = 671)			SOLO 2 (n = 708)		
	Dupilumab alle zwei Wochen	Dupilumab wöchentlich	Placebo	Dupilumab alle zwei Wochen	Dupilumab wöchentlich	Placebo
IGA-Score 0 oder 1 und Reduktion ≥ 2 Punkte vom Ausgangswert nach Woche 16	38 % *	37 % *	10 %	36 % *	36 % *	8 %
EASI-75	51 % *	52 % *	15 %	44 % *	48 % *	12 %

* p < 0,001 vs. Placebo

EASI: Eczema area and severity index; IGA: Investigator global assessment

cue-Medikation zwingend erforderlich war, durften topische Präparate eingesetzt werden, bei der Anwendung von systemischen Präparaten wurde die Therapie mit Dupilumab unterbrochen. Der *primäre Endpunkt* beinhaltete den Anteil der Patienten, die einen IGA (Investigator's global assessment; Skala 0–4) von 0 oder 1 und eine Reduktion des IGA von 2 oder mehr Punkten im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 16 aufwiesen (weitere Endpunkte siehe Tab. 1).

Studienergebnisse

Etwa die Hälfte der Patienten hatte eine mittelschwere (IGA 3) AD, die andere Hälfte eine schwere (IGA 4) AD.

Beide Dupilumab-Arme zeigten eine signifikante Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Placebo in SOLO 1. Ähnlich waren die Ergebnisse in SOLO 2 (Tab. 2).

Zu Verbesserungen kam es auch bei den sekundären Endpunkten. Unter anderem konnte nahezu bei jedem zweiten Teilnehmer eine Besserung um 75 % unter Verum erreicht werden (EASI-75, Eczema area and severity index).

Auch verbesserten sich die krankheitsassoziierten Symptome Juckreiz, Depression, Angst sowie Infektionen der Haut und damit auch die Lebensqualität.

Dupilumab wurde allgemein gut vertragen und die Inzidenz an unerwünschten Ereignissen war ähnlich der im Placebo-Arm. Es kam zu

keinem Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse. Reaktionen an der Einstichstelle und Konjunktivitis waren unter Dupilumab häufiger. In aktuellen Studien wird die Ursache hierfür untersucht. Bakterielle Infektionen der Haut traten unter Dupilumab seltener auf als unter Placebo, was durch eine Verbesserung der Hautbarriere zu erklären ist. Zwei Patienten aus den Verum-Armen verstarben, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation konnte aber ausgeschlossen werden.

Fazit

Mit Dupilumab wird wahrscheinlich erstmals ein Antikörper zur systemischen Therapie der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis zur Verfügung stehen und die bisherigen Optionen erweitern. Die beiden Studien im identischen Design belegen eine gute Wirksamkeit bei ebenso guter Verträglichkeit. Bisherige systemische Therapieoptionen sind oft mit starken Nebenwirkungen behaftet. Hier könnte Dupilumab ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis bieten. Ob Wirkung und Sicherheit langfristig gewährleistet sind, muss in weiteren Studien geklärt werden. Studien mit einem größeren Patientenkollektiv zur Identifikation von seltenen unerwünschten Wirkungen sowie im Vergleich zu bisherigen systemischen Therapien sind vonnöten. Ebenso sollte der Antikörper bei Kindern getestet werden, da im Kindesalter die Prävalenz am höchsten ist.

Quelle

Simpson EL, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med 2016;375:2335–48.

Literatur

S2k-Leitlinie Neurodermitis; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271_S2k_Neurodermitis_2016-06.pdf (Letzter Zugriff am 06.01.2017).



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



Therapiehinweise

Kardiovaskuläre Erkrankungen/Diabetes mellitus



Genetische Variationen von PCSK9 und HMGCR beeinflussen das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg/Saar
Mit einem Kommentar des Autors

Die Gabe von PCSK9-Antikörpern (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) zusätzlich zu Statinen ist aktuell ein „hot topic“ in der kardiovaskulären Prävention, da die PCSK9-Hemmer zu einer starken Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C, ca. 50 %) zusätzlich zu einer Statin-Therapie führen. PCSK9-Inhibitoren werden in großen, vollständig rekrutierten klinischen Studien getestet. Während die LDL-C-Senkung und die gute Verträglichkeit in Phase-III-Studien gut belegt sind, sind die Effekte auf klinische Endpunkte und seltene oder kleinere durch die Behandlung verursachte Nebenwirkungen vor Auswertung der großen Endpunktstudien weiterhin unklar.

Brian Ference und Kollegen untersuchten diese Fragestellung, indem sie genetische Scores mit Daten von Patienten mit vererbten Mutationen im PCSK9- oder im HMGCR (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reductase)-Gen, dem Angriffspunkt der Statine, nutzten. Basierend auf diesen Daten identifizierten und randomisierten sie 112 772 Teilnehmer aus 14 Studien. Die Teilnehmer wurden je nach Anzahl ihrer vererbten LDL-C-senkenden Allele in verschiedene Gruppen eingeteilt („natürliche Mendelsche Randomisierung“). 14 120 Teilnehmer zeigten kardiovaskuläre Ereignisse, 10 635 einen Diabetes mellitus. Die wichtigste Beobachtung war, dass die Effekte bei Patienten mit PCSK9- und HMGCR-Mutationen bemerkenswert ähnlich waren: Pro 10-mg/

dl-Senkung des LDL-C-Werts zeigte sich eine 18,9%ige Risikoreduktion für Myokardinfarkt beziehungsweise Tod durch Herzerkrankungen bei Trägern der PCSK9-Varianten (Odds-Ratio [OR] 0,81; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,74–0,89), Träger der HMGCR-Variante wiesen ein um 19,1 % geringeres Risiko auf (OR 0,81; 95%-KI 0,72–0,90).

Eine Statin-Therapie ist mit einem um circa 9 % gesteigerten Auftreten von HbA_{1c}-Werten > 6,5 %, definiert als „Diabetes mellitus“, assoziiert. In Übereinstimmung mit diesen Daten zeigte die genetische Randomisierung, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins mit einer erhöhten Ereignisrate für das Auftreten von Diabetes assoziiert war. Jede Senkung des LDL-C um 10 mg/dl ging mit einem um 11,2 % erhöhten Risiko



Zusatzmaterial

Eine Tabelle mit einer Zusammenfassung des Studiendesigns findet sich online unter www.arzneimitteltherapie.de.

(OR 1,11; 95%-KI 1,04–1,19) bei Trägern der PCSK9-Varianten einher, Träger der HMGCR-Varianten hatten ein um 12,7 % gesteigertes Risiko (OR 1,13; 95%-KI 1,06–1,20). Interessanterweise war das Risiko, an Diabetes zu erkranken, vor allem bei Personen mit einer gestörten Glucosetoleranz (> 100 mg/dl; 5,6 mmol/l) zu beobachten. Ein gemeinsames Vorliegen der Genvarianten von PCSK9 und HMGCR führte zu einem additiven Effekt für das Risiko sowohl für kardiovaskuläre Erkrankungen als auch für Diabetes mellitus. Die Studie, publiziert am 1. Dezember 2016 im *New England Journal of Medicine*, wurde finanziert vom *Medical Research Council* und vom *National Heart, Lung, and Blood Institute*.

Kommentar

Die Autoren nutzen die neue Methodik der genetischen „Mendelschen Randomisierung“ zur detaillierten Vorhersage von zwei wichtigen Endpunkten der laufenden PCSK9-Outcome-Studien. Diese Methode ist aufgrund der großen Patientenzahl mit genetischer Charakterisierung und Phänotypisierung möglich. Bei Bestätigung durch Endpunktdaten wird diese Publikation dazu beitragen, dass künftig ähnliche genetische Mendelsche Randomisierungen bei

der Entwicklung von Wirkstoffen genutzt werden können.

Aus der Perspektive der Prävention bestätigen die Ergebnisse die Kausalität von LDL-C/Apo-B, dies wird durch die fast identische Effektstärke der „genetischen PCSK9-Inhibition“ und dem „genetischen Statin“ pro LDL-C-Senkung unterstrichen. Die Daten zum Auftreten von Diabetes sind grundlegend für klinisch wichtige und neue mechanistische Betrachtungen, da die Wahrscheinlichkeit, an Diabetes zu erkranken, unabhängig vom Body-Mass-Index war und hauptsächlich bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz auftrat. Der Mechanismus dieser Assoziation ist unklar. Die Autoren vermuten einen durch das LDL-Rezeptorgen verursachten Verlauf. PCSK9- und HMGCR-Inhibition könnten zu einer

leichten Störung der Glucosetoleranz führen, was wiederum zu einem gesteigerten Risiko für Diabetes führt. Diese Theorie wird durch Daten der JUPITER-Studie gestützt: Auch hier führte die Behandlung mit Rosuvastatin nur bei Patienten mit einer gestörten Glucosetoleranz zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Diabetes, und nicht zu einem Anstieg der Nüchtern-glucose [1]. Die pharmakologische PCSK9-Hemmung durch Antikörper unterscheidet sich von der Genetik, da nur extrazelluläres PCSK9 inhibiert wird. Insofern könnten die klinischen Studien möglicherweise auch andere Daten bezüglich des Diabetes-Risikos zeigen. Sicherlich sind weitere grundlagenwissenschaftliche Arbeiten zur Erforschung der zugrunde liegenden molekularen Signalwege erforderlich.

Aus der klinischen Perspektive unterstreicht die Studie die Ereignisreduktion durch eine LDL-C-Rezeptor vermittelte Reduktion von LDL-C im Plasma. Die Reduktion von klinischen Ereignissen überwiegt bei Weitem den möglichen Nachteil eines HbA_{1c}-Anstiegs bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz, die in besonderer Weise von einer LDL-C-Senkung profitieren.

Quelle

Ference BA, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risks of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:2144–53.

Literatur

1. Ridker PM, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565–71.

Osteoporose



Der Antikörper Romosozumab senkt das Frakturrisiko

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Mit einem Kommentar von Professor Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen

Als „potenzieller Durchbruch“ wurde Romosozumab 2014 nach einer vielversprechenden Phase-II-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose bezeichnet. Die damaligen Ergebnisse konnten nun in der großen multizentrischen Phase-III-Studie FRAME untermauert werden [3]. Romosozumab senkte das Risiko neuer Wirbelbrüche bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose bereits nach einem Jahr Therapie signifikant. Das Risiko für Frakturen anderer Knochen lag ebenfalls niedriger als unter der Therapie mit Placebo.

Der monoklonale Antikörper Romosozumab bindet an Sklerostin, ein Protein, das nur im Knochen gebildet wird und dort die Aktivität der Osteoblasten hemmt. Romosozumab schaltet dieses Protein aus und führt so zu einem vermehrten Kno-

chenaufbau. In einer Phase-II-Studie konnte bereits gezeigt werden, dass Romosozumab die Knochendichte stärker steigert als das Bisphosphonat Alendronat, das Parathormon-Fragment Teriparatid oder Placebo [1]. In FRAME wurde nun erstmals

ein monoklonaler Antikörper, der an Sklerostin bindet, in einer Phase-III-Studie getestet.

Romosozumab in Kombination mit Denosumab

In die FRAME-Studie (Fracture study in postmenopausal woman with osteoporosis) (Tab. 1) wurden 7180 postmenopausale Frauen eingeschlossen, die einen T-Score von –2,5 bis –3,5 an der Hüfte oder am Oberschenkelhals aufwiesen. 18 % dieser Frauen hatte vertebrale und 22 % nichtvertebrale Frakturen in der Anamnese. Die Frauen wurden randomisiert auf zwei Gruppen verteilt: Sie erhielten entweder monatlich Romosozumab 210 mg s. c. oder ein Placebo, das ebenfalls s. c. gespritzt wurde. Nach zwölf Monaten bekamen die Teilnehmerinnen beider Gruppen über ein Jahr alle sechs Monate 60 mg des monoklonalen Antikörpers Denosumab (Prolia®). Denosumab bindet an den Botenstoff RANK-Ligand, der

Tab. 1. Studiendesign von FRAME (Fracture study in postmenopausal woman with osteoporosis) [nach Cosman F et al.]

Erkrankung	Osteoporose
Studienziel	Effekt einer Therapie mit Romosozumab über ein Jahr auf das Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen; Wirkung einer nachfolgenden Therapie mit Denosumab.
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	International, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	7180
Intervention	Romosozumab + Denosumab (n = 3591) Placebo + Denosumab (n = 3589)
Primäre Endpunkte	Häufigkeit vertebraler Frakturen nach 12 und 24 Monaten
Sekundäre Endpunkte	Häufigkeit klinischer Frakturen und nichtvertebraler Frakturen nach 12 und 24 Monaten
Sponsor	Amgen, UCB Pharma
Studienregisternummer	NCT 01575834 (ClinicalTrials.gov)

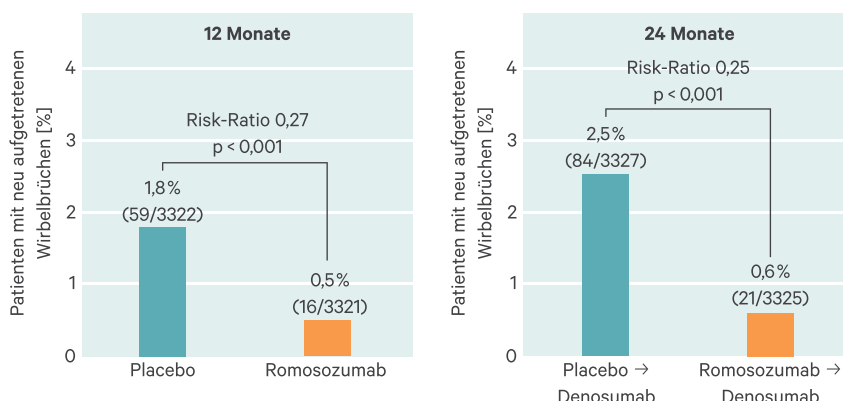


Abb. 1. Neu aufgetretene Wirbelbrüche nach 12 bzw. 24 Monaten [nach Cosman F, et al.].

die Osteoklasten hemmt. So sollte verhindert werden, dass die zuvor gewonnene Knochendichte rasch wieder verloren geht. Alle Patientinnen erhielten zusätzlich Calcium (500–1000 mg) und Vitamin D (600–800 I. E.). Der primäre Endpunkt der Studie war die *Häufigkeit vertebraler Frakturen* nach 12 und nach 24 Monaten.

Wirbelbrüche deutlich seltener

Die Rate der Wirbelbrüche war im ersten Jahr in der Romosozumab-Gruppe signifikant um 73 % gegenüber Placebo zurückgegangen (Risk-Ratio [RR] 0,27; 95%-Kon-

fidenzintervall [KI] 0,16–0,47; p < 0,001) (**Abb. 1**): Eine Fraktur trat unter Romosozumab bei 16 von 3321 Patientinnen auf (0,5 %), unter Placebo bei 59 von 3322 Patientinnen (1,8 %). Bei Frakturen, die *nicht* die Wirbel betrafen, zeigte sich kein Unterschied (1,6 % vs. 2,1 %; p = 0,10). Auch nach der nachgeschalteten Therapie mit Denosumab blieben diese Unterschiede bestehen. In der Romosozumab-Denosumab-Gruppe waren nach zwei Jahren fünf weitere Frakturen aufgetreten (21 von 3325; 0,6 %). In der Placebo-Denosumab-Gruppe waren 25 hinzugekommen, sodass insgesamt 84 von 3327 Frauen

(2,5 %) einen Wirbelbruch erlitten hatten. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 75 % (RR 0,25; 95%-KI 0,16–0,40; p < 0,001) nach zwei Jahren Therapie. Uneindeutig war das Bild bei den nichtvertebralen Frakturen. Hier hatten nach zwei Jahren 96 von 3589 Patientinnen (2,7 %) in der Romosozumab-Denosumab-Gruppe eine Fraktur erlitten. In der Placebo-Denosumab-Gruppe waren es 129 von 3591 (3,6 %) Frauen. Diese Differenz war nicht signifikant (p = 0,06).

Zunahme der Knochendichte

Die positiven Ergebnisse der Phase-II-Studie bezüglich der Knochendichte konnten in FRAME bestätigt werden. In der Romosozumab-Gruppe stieg die Knochendichte im ersten Therapiejahr in den Wirbeln um 13,3 % (95%-KI 11,9–14,7; p < 0,001), in der Hüfte um 6,9 % (95%-KI 5,6–8,1; p < 0,001) und im Oberschenkelhals um 5,9 % (95%-KI 4,3–7,4; p < 0,001). Im zweiten Therapiejahr nahmen diese Werte unter Denosumab weiter zu.

Knochennekrosen an Kiefer und Femur

In der Therapiegruppe gab es keine Hinweise, dass Romosozumab Osteoarthritis, Hyperostosen, Tumorerkrankungen oder kardiovaskuläre Erkrankungen gegenüber Placebo begünstigte. Lediglich lokale Reaktionen an der Injektionsstelle traten unter Romosozumab häufiger auf (5,2 % vs. 2,9 %). Allerdings erlitten zwei Patientinnen der Verum-Gruppe eine Osteonekrose des Kiefers. Bei einer Patientin war zuvor ein Zahn gezogen worden, die andere Patientin hatte eine schlechtsitzende Zahnprothese. Zudem trat eine atypische Femurnekrose auf. Im Editorial zur Studie [2] warnen die Autoren, dass unklar ist, wie häufig solche für die Osteoporose-Therapie typischen Nebenwirkungen bei einer breiten Anwendung des Arzneimittels auftreten werden.

Fazit

Mit Romosozumab steht erstmals eine in einer Phase-III-Studie getestete Substanz zur Verfügung, die an Sklerostin bindet und damit einer Hemmung von Osteoblasten entgegenwirkt. In der sequenziellen Kombination mit Denosumab könnten diese zwei monoklonalen Antikörper in der Sekundärprävention der Osteoporose einen neuen Therapieansatz darstellen.

Kommentar

Romosozumab – Beginn eines Paradigmenwechsels in der Osteoporosetherapie?

Bei der direkt in den Knochenumbau eingreifenden spezifischen Osteoporosetherapie stehen seit Jahren die antiresorptiven Substanzen im Vordergrund, das heißt Osteoklastenhemmer wie selektive Estrogenrezeptormodulatoren, Bisphosphonate und Denosumab. Eine osteoanabole Therapie mit primärer Stimulation der Osteoblasten ist grundsätzlich der interessantere Behandlungsansatz. Entsprechend wirksame Fluoridpräparate wurden vor etwa zehn Jahren wegen diskrepanter Wirksamkeitsdaten weitgehend aufgegeben. Osteoblasten stimulierende PTH-Peptide erreichten wegen hoher Kosten und der Notwendigkeit täglicher s. c. Injektionen keine breite Anwendung.

Romosozumab steigert durch Hemmung von Sklerostin hochspezifisch die Knochenneubildung der Osteoblasten. Für diesen neuen monoklonalen Antikörper wurden signifikant höhere Zuwachsraten an Knochendichte nachgewiesen als für das ebenfalls anabol wirksame PTH-Peptid Teriparatid und das rein antiresorptiv wirkende Referenz-Bisphosphonat Alendronat. Bei Letzterem ist zu bedenken, dass ein Anstieg der Knochendichte gemessen mit DXA-Technik nicht ein Zuwachs an Knochensubstanz bedeutet, sondern bei Hemmung weiteren Knochenabbaus eine stärkere Mineralisation der verbliebenen Substanz.

Die kürzlich im New England Journal of Medicine erschienene FRAME-Studie bestätigt die hohe anabole Potenz von Romosozumab, das somit – falls der Preis mit dem herkömmlicher Substanzen vergleichbar ist – das Osteoporose-Medikament der ersten Wahl mit mehrjähriger Anwendung werden könnte [1]. In dieser neuen Studie wurde interessanterweise ein seit vielen Jahren diskutiertes Konzept der Osteoporosebehandlung realisiert: eine Sequenztherapie. Im ersten Jahr anabol mit Romosozumab und im zweiten Jahr antiresorptiv mit Denosumab. Wir hatten bereits im Jahr 2005 über positive Ergebnisse einer im Prinzip entsprechenden intermittierenden Therapie mit ana-

bolem Fluorid und dem Resorptionshemmer Etidronat berichtet [4]. Die FRAME-Studie belegt eindeutig die hohe Potenz einer derartigen Therapiesequenz. Die im ersten Jahr unter Romosozumab an drei Messorten signifikant gestiegenen Knochendichten werden im zweiten Jahr nicht nur gehalten, sondern steigen linear weiter an; die Inzidenz vertebraler, klinischer und nichtvertebraler Frakturen wird im ersten und zweiten Jahr konsekutiv gesenkt.

Wir halten dieses intermittierende Therapiekonzept für sehr vielversprechend. Praxis-Studien für die nachfolgenden Jahre, Studien mit unterschiedlichen Intervallen und auch bei der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose und bei Männern sind von großem Interesse.

Quellen

1. Cosman F, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43.
2. Rosen CE, Ingelfinger JR. Building better bones with biologics – A new approach to osteoporosis? *N Engl J Med* 2016;375:1583–4.
3. McClung MR, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412–20.
4. Ringe JD, et al. Efficacy of etidronate and sequential monofluorophosphate in severe postmenopausal osteoporosis: a pilot study. *Rheumatol Int* 2005;25:296–300.



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Epilepsien: Diagnostik, Therapie und Therapiebeendigung
Neue Arzneimittel in der Diskussion: Venetoclax

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Ältere Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

Neue Chemotherapie-Freisetzungsmethode führt zur Überlebensverlängerung nach Transplantation

ASH

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Ältere Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) leben länger, wenn sie vor der allogenen Transplantation mit der experimentellen Chemotherapie-Freisetzungstherapie CPX-351 anstatt der Standard-Chemotherapie „7+3“ mit Cytarabin und Daunorubicin behandelt wurden. CPX-351 ist eine liposomale Formulierung von Cytarabin und Daunorubicin in einer Kapsel. Die Überlebensverbesserung ist besonders deutlich für Hochrisiko-AML-Patienten, für die es momentan wenig Optionen und kurze Überlebenszeiten gibt. Die entsprechende Studie wurde am 05. Dezember 2016 während der 58. Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen (ASH) in San Diego vorgestellt.

Die Induktionstherapie „7+3“ beinhaltet die Kombination aus der dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins/Anthracendions (z. B. Daunorubicin 60 mg/m², Idarubicin 10–12 mg/m², oder Mitoxantron 10–12 mg/m²) und sieben Tage Cytarabin (100–200 mg/m²

kontinuierlich). Diese intensive Induktionschemotherapie ist Standard für Patienten mit AML. Aber bei Patienten, die 60 Jahre oder älter sind, führt sie zu geringeren Remissionsraten und im Vergleich zu jüngeren Patienten zu höheren Mortalitätsraten in der Induktion. Die aktiven Inhalts-



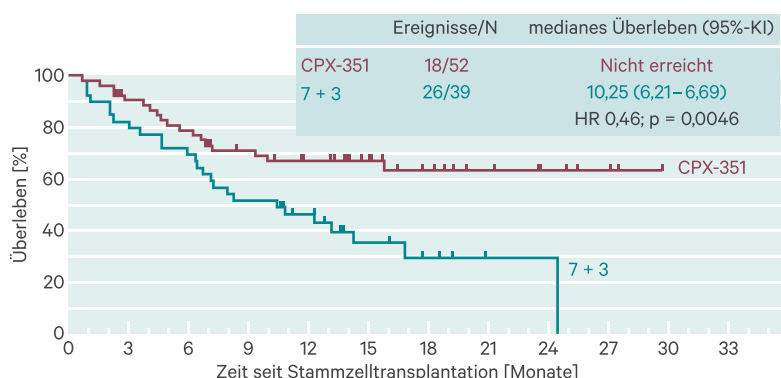
Zusatzmaterial

Eine Tabelle mit einer Zusammenfassung des Studiendesigns findet sich online unter www.arzneimitteltherapie.de.

stoffe von CPX-351 (Vyxeos™) sind die gleichen wie in der 7+3-Therapie. Aber im Gegensatz zu 7+3, in der Cytarabin und Daunorubicin einzeln appliziert werden, sind sie in CPX-351 in ein gemeinsames Vehikel im molaren Verhältnis 5 : 1 verkapselt. Sie werden gleichzeitig freigesetzt und entfalten an der malignen Zelle eine synergistische Wirkung. Da es schon Hinweise darauf gab, dass CPX-351 im Vergleich zu 7+3 bei älteren Patienten mit sekundärer AML zu längerem Überleben führt, sollte jetzt in einer Studie getestet werden, wie der Effekt von CPX-351 bei älteren AML-Patienten ist, die auch noch einer Stammzelltransplantation zugeführt werden sollten, und ob dadurch bei einigen noch eine Heilung möglich ist.

Die Studie

Von Dezember 2012 bis November 2014 wurden in die randomisierte Open-label-Studie 309 Patienten mit neu diagnostizierter sekundärer AML im Alter von 60 bis 75 Jahren aufgenommen, die noch in einem ausreichenden Gesundheitszustand waren, aggressive Therapien zu erhalten (ECOG PS: 0–2). Sie wurden 1 : 1 randomisiert und erhielten Induktionstherapien mit CPX-351 oder mit 7+3. Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) wurden einer allo-



Patienten unter Risiko

CPX-351	52	46	40	34	27	20	15	9	6	3	0	0
7 + 3	39	31	27	20	15	7	4	1	1	0	0	0

Abb. 1. CPX-351 versus 7+3: Überlebensanalyse der beiden Therapiearme nach der Stammzelltransplantation [nach Lancet JE, et al. 2016]
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl

genen Stammzelltransplantation zu-geführt. Insgesamt wurden 91 Patienten transplantiert, 52 (34 %) aus dem CPX-351-Arm und 39 (25 %) aus dem 7+3-Arm. Die Patienten- und AML-Charakteristiken waren in den beiden Armen ähnlich, aber mehr Patienten ≥ 70 Jahre konnten im CPX-351-Arm transplantiert werden (31 % vs. 15 %). Die Sterblichkeit 100 Tage nach der Transplantation betrug 9,6 % für die CPX-351-Patienten und 20,5 % für die Patienten im 7+3-Arm. Die Kaplan-Meier-Analyse der 91 Patienten ab dem Zeitpunkt der Transplantation zeigt, dass sich unter CPX-351 das Gesamtüberleben im Vergleich zu dem 7+3-Regime fast verdoppelt (Hazard-Ratio [HR] 0,46; $p = 0,0046$, Abb. 1).

Fazit der Autoren

Das Ergebnis nach der allogenen Transplantation bei älteren Patienten mit Hochrisiko-AML scheint besser für die Patienten zu sein, die Induktionstherapien mit CPX-351 bekommen hatten. 100 Tage nach der Transplantation kam es zu 53 % weniger Todesfällen. Allerdings sollten – so die Autoren – diese Resultate mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich nur um eine explorative Analyse einer nicht randomisierten Subgruppe der Studie handelte. CPX-351 könnte vermutlich eine neue Option für erfolgreiche Transplantationen für eine Subgruppe von AML-Patienten mit hohem Risiko sein, da die schwächere Induktionstherapie zu weniger Morbidität und Mortalität führt und

die Patienten deswegen in einem besseren Zustand transplantiert werden könnten. Außerdem habe die Induktion mit CPX-351 zu einer besseren Krankheitskontrolle geführt, wodurch mehr Patienten mit CR transplantiert werden konnten.

Quelle

Lancet JE, et al. Survival following allogeneic hematopoietic cell transplantation in older high-risk acute myeloid leukemia patients initially treated with CPX-351 liposome injection versus standard cytarabine and daunorubicin: subgroup analysis of a large phase III trial. ASH 2016 abstr. 906.

Chronische myeloische Leukämie (CML)

Einstellen der Therapie oder Reduzierung der Dosis wird möglich

ASH

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wie Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und weitere sind in der Behandlung der CML teilweise so effektiv, dass viele Patienten aufgrund der Nebenwirkungen wünschen, diese wieder abzusetzen oder die Dosis zu reduzieren. Gemäß den momentanen Leitlinien werden die meisten Patienten, die unter der TKI-Therapie eine Remission erzielt haben, aber angehalten, den TKI unbegrenzt weiter zu nehmen, obwohl es unklar ist, ob das wirklich für alle Patienten notwendig ist. Zwei Studien zu diesem Thema wurden am 05. Dezember 2016 während der 58. Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen (ASH) vorgestellt.

Die CML gehört zur Gruppe der myeloproliferativen Neoplasien, also Krankheiten, die aus einer Entartung der im Knochenmark vorzufindenden hämatopoetischen Stammzellen resultieren. Durch den Einsatz der TKI seit etwa der Jahrtausendwende haben sich Prognose und Behandlungsmöglichkeiten der CML deutlich gewandelt. Die Lebenserwartung

von Patienten, die ein stabiles Level der Leukämieremission erreichen, ist nun ähnlich wie die der allgemeinen Bevölkerung. Wegen der Nebenwirkungen wie Flüssigkeitsretention, Hauttoxizität (Rash), Übelkeit/Erbrechen, Fatigue und anderen stellt sich aber immer wieder die Frage, ob ein Absetzen oder eine Dosisreduktion möglich sind.

Absetzen der Therapie

In die größte bislang durchgeführte Studie mit dem Ziel, die Sicherheit des Abbruchs einer TKI-Therapie bei CML-Patienten zu überprüfen, waren zwischen Juni 2012 und Dezember 2014 insgesamt 821 CML-Patienten aus elf europäischen Ländern aufgenommen worden. Sie waren ohne Anzeichen auf einen Rückfall mindestens ein Jahr lang mit einem TKI (Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib) behandelt worden und hatten währenddessen eine tiefe molekulare Remission erreicht (DMR; Abnahme von BCR-ABL auf $< 0,01$ % des Ausgangswertes bei Diagnose; entsprechend $-4,0$ log, MR 4,0; zur Erläuterung siehe Tab. 1). Ein molekulares Rezidiv war definiert als Verlust des molekularen Ansprechens (MMR, MR 3,0 = BCR-ABL $< 0,1$ % IS; Tab. 1) zu irgendeinem Zeitpunkt. Zum Screening wurde im ersten Jahr nach Absetzen zunächst alle vier Wochen, dann alle sechs Wochen und ab dem zweiten Jahr alle drei Monate eine PCR durchgeführt. Als Zielparameter

Tab. 1. Internationale Skala (IS) zum Krankheitsrückgang bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) [nach 1]

Abnahme von BCR-ABL seit Diagnosestellung		Ansprechen
[Log-Stufen]	[%]	
	100	CML-Zellen bei Diagnose
-1 log	10	Partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR)
-2 log	1	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)
-3 log	0,1	Gutes molekulares Ansprechen (MMR; MR 3,0)
-4 log	0,01	Tiefes molekulares Ansprechen (DMR; MR 4,0)
-4,5 log	0,032	Tiefes molekulares Ansprechen (MR 4,5)
-5,0 log	0,001	MR 5,0
-6,0 log	< 0,0001	Nicht messbare Anzahl an BCR-ABL-Genen

ABL: Abelson murine leukemia viral oncogene homolog; BCR: Breakpoint cluster region

wurde dann mithilfe der Kaplan-Meier-Methode die molekulare rückfallfreie Zeit (MRFS) ermittelt. Von den Studienpatienten verloren während der Beobachtungszeit 348 ihre MMR, fünf starben in Remission. Das molekulare rezidivfreie Überleben (MRFS) betrug nach sechs Monaten 62 %, nach 12 Monaten 56 % und nach 24 Monaten 52 % (Abb. 1). Für Studienteilnehmer, die vor Therapiestopp die TKI mehr als 5,8 Jahre eingenommen hatten, war die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall innerhalb von sechs Monaten kleiner (34,5 %) im Vergleich zu denen mit kürzerer TKI-Therapie (57,4 %). Jedes weitere Jahr TKI-Therapie erhöhte die Chance des Patienten dafür, dass der

TKI-Therapie-Abbruch erfolgreich war, um ca. 16 %. Die Patienten, bei denen ein Rückfall festgestellt wurde, bekamen daraufhin den gleichen TKI wieder, mit dem sie vorher behandelt worden waren und mit dem sie die tiefe molekulare Remission erreicht hatten. Das führte meist zum Erfolg; für keinen der Studienteilnehmer entwickelte sich in der Zeit des Studien-Follow-ups ein gefährliches Stadium einer fortgeschritten Erkrankung.

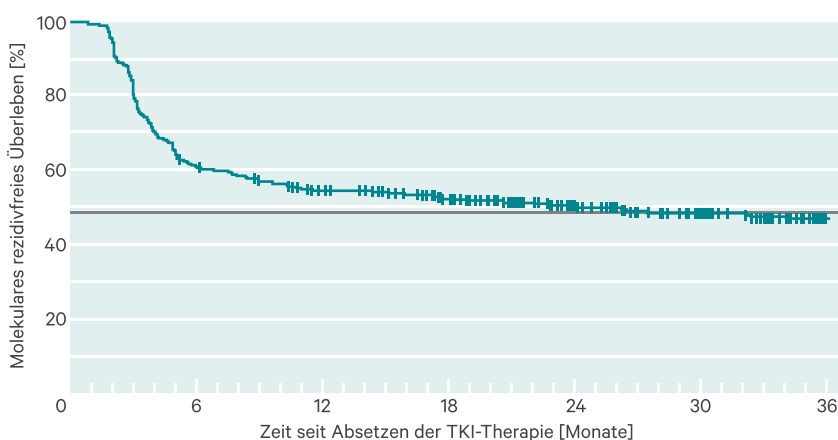
Geringere Dosis bei Patienten in molekularer Remission

Im Gegensatz zu der Studie von Mahon et al., in der ein Absetzen der TKI-Therapie bei Patienten getestet wurde, die fast frei von Leukämiezellen

waren (MR 4,0), integrierte eine weitere während des ASH vorgestellte Studie zusätzlich zu MR-4-Patienten auch solche mit stabiler molekularer Remission, nämlich solche nach der internationalen Skala MR 3 (Tab. 1). Die Patienten wurden für 12 Monate nur mit der Hälfte der TKI-Standarddosis therapiert, gefolgt von einem völligen Absetzen der Therapie. Alle diese Patienten hatten vorher für mindestens drei Jahre einen TKI bekommen, und alle PCRs in den letzten 12 Monaten zeigten mindestens MR 3,0. Ein Rückfall in dieser Studie war definiert als Verlust von MR 3,0 (BCR-ABL > 0,1 %). Von den 174 Patienten, die an dieser Studie teilgenommen hatten, war es bei den meisten (93 %) innerhalb eines Jahres nach der Dosisreduzierung nicht zu einem Rückfall gekommen. Viele berichteten jedoch von einem signifikanten Rückgang der TKI-assoziierten Nebenwirkungen schon innerhalb der ersten drei Monate. Nur bei 12 Teilnehmern der Studie gab es Hinweise auf einen Rückfall, aber sie alle konnten innerhalb von vier Monaten mit der vollen TKI-Dosis wieder in die MR-3,0-Remission zurückgeführt werden.

Fazit der Studienautoren

In der ersten Studie konnte gezeigt werden, dass etwa die Hälfte von 821 CML-Patienten zwei Jahre nach Abbruch der TKI-Therapie keine Anzeichen für einen Rückfall hatten. Aufgrund der großen Patientenzahl in dieser Studie, könnten, so Studienleiter Francois-Xavier Mahon, Bordeaux, diese Erkenntnisse helfen, neue Leitlinien-Empfehlungen für den Langzeitgebrauch von TKI zu geben. In der Summe scheinen diese Erkenntnisse zu zeigen, dass es Patienten gibt, die unnötigerweise überbehandelt werden, ergänzte die Studienleiterin der zweiten Studie, Mhairi Copland, Glasgow. Ihre Ergebnisse zeigen, dass sich sehr viele Patienten offensichtlich in einem Zu-

**Abb. 1.** Die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall nimmt nach dem Absetzen der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie kontinuierlich ab [nach Mahon F-X, et al. 2016]

stand befinden, in dem die TKI-Dosis reduziert werden kann, ohne dass ein hohes Risiko für einen nicht mehr zu beherrschenden Rückfall besteht. Eine andere wichtige Konsequenz, so Copland, sei außerdem, dass es offensichtlich gar nicht notwendig sei, mit extrem sensitiven Tests ganz besonders geringe Leukämiespiegel zu

erzielen und nachzuweisen, bevor die TKI-Dosis reduziert werde.

Quellen

- Mahon F-X, et al. Chronic myeloid leukaemia patients with stable molecular responses (at least MR3) may safely decrease the dose of their tyrosine kinase inhibitor: data from the British destiny study. ASH 2016, abstr. 787.
Clark R, et al. Chronic myeloid leukaemia patients with stable molecular responses (at least MR3)

may safely decrease the dose of their tyrosine kinase inhibitor: Data from the British destiny study. ASH 2016, abstr. 938.

Literatur

1. Baccarani M, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. Blood 2006;108:1809–20.

Myelofibrose

Neue Daten werfen ein neues Licht auf potenzielle Vorteile von Pacritinib

ASH

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Pacritinib, deren Zulassung zurzeit von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA aufgrund einiger Todesfälle auf Eis gelegt ist, kann bei Myelofibrose signifikant das Volumen der Milz verkleinern und außerdem in zweimal täglicher Dosierung die Symptome lindern. Diese Analyse stammt von den Daten vor dem von der FDA veranlassten Stopp aller klinischen Prüfungen mit Pacritinib. Sie wurden am 06. Dezember 2016 während des amerikanischen Hämatologiekongresses (ASH) vorgestellt und diskutiert.

Die Myelofibrose (MF) ist eine chronische, potenziell lebensgefährliche Erkrankung des Knochenmarks. Im Zuge der Erkrankung kommt es zu einer Verfaserung im Knochenmark. Das blutbildende Knochenmarkgewebe wird durch Bindegewebe ersetzt. Betroffen sind meist ältere Menschen: Im Durchschnitt wird die Myelofibrose in einem Alter von 60 bis 65 Jahren diagnostiziert. Die Inzidenz in Deutschland beträgt rund 1,5/100 000/Jahr. Im klinischen Verlauf kommt es zu Entzündungen und Vernarbung im Knochenmark, wodurch die Produktion von Blutkörperchen gestört wird. Die Patienten entwickeln schwere Anämien, Schwäche und Fatigue. Da die Leber und die Milz die Blutzellproduktion übernehmen, vergrößern sich diese Organe. Menschen mit vergrößerter Milz sind jedoch anfälliger für Infektionen, Anämien

und potenziell Blutungen oder Riss der Milz. Deshalb ist es für diese Patienten wichtig, effektive Behandlungen für eine Größenreduktion der Milz zu finden.

Die nicht verblindete Phase-III-Studie PERSIST-2 war initiiert worden, um die Sicherheit und die Effektivität von Pacritinib mit zurzeit zur Verfügung stehenden MF-Therapien zu vergleichen, inklusive des Januskinase(JAK)1/2-Inhibitors Ruxolitinib, der von der FDA seit 2011 zur Behandlung von intermediärer oder Hochrisiko-Myelofibrose zugelassen wurde. Die Herausforderung – so die Forscher – ist, dass Ruxolitinib bei Patienten mit Thrombozytenzahlen < 50 000/μl nicht eingesetzt werden sollte, was jedoch bei rund einem Drittel der Patienten der Fall ist. Die FDA ordnete im Februar 2016 eine vollständige Unterbrechung aller



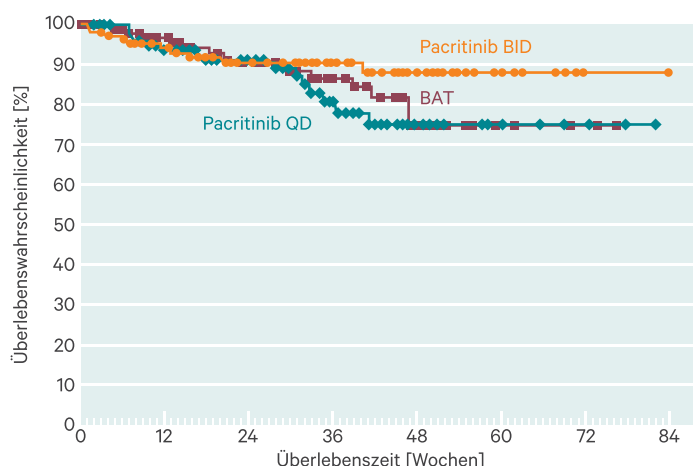
Zusatzmaterial

Eine Tabelle mit einer Zusammenfassung des Studiendesigns findet sich online unter www.arzneimitteltherapie.de.

klinischen Studien mit dem JAK2/FLT3-Inhibitor Pacritinib an, da es in der PERSIST-2-Studie zu Todesfällen durch intrakranielle Hämorrhagien, Herzversagen und Herzstillstand gekommen war.

Die PERSIST-2-Studie

Von den ursprünglich 311 randomisierten Patienten mit Thrombozytenzahlen $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, die in die Studie aufgenommen worden waren, waren zum Zeitpunkt des Studienabbruchs Daten von 221 MF-Patienten auswertbar. Sie hatten entweder Pacritinib 200 mg zweimal täglich (PAC BID), 400 mg einmal täglich (PAC QD) oder im dritten Arm die beste zur Verfügung stehende Therapie (BAT) erhalten. Ungefähr die Hälfte der Patienten in der PERSIST-2-Studie wiesen Thrombozytenzahlen von $< 50\,000/\mu\text{l}$ auf. Der Anteil der Patienten, die schon einmal Ruxolitinib bekommen hatten, betrug 41 % in den Pacritinib-Gruppen und 46 % im BAT-Arm. Die beiden gleichwertigen primären Endpunkte waren zum einen der Prozentsatz an Patienten, die mindestens eine 35%ige Größenreduktion des Milzvolumens – gemessen mit Magnetre-



Patienten unter Risiko								
Pacritinib QD	n =	104	80	55	31	13	7	3
Pacritinib BID	n =	107	85	62	41	22	9	1
BAT	n =	100	83	60	41	18	4	2

Abb. 1. Diese Analyse des Gesamtüberlebens in der Persist-2-Studie basiert auf der Zensur zum Zeitpunkt des vollständigen Unterbindens der klinischen Prüfung von Pacritinib [nach Mascarenhas J, et al. 2016].

sonanz- oder Computertomographie – und zum anderen eine mindestens 50%ige Verbesserung der Symptome wie Fatigue, Knochenschmerz, Juckreiz und Bauchschmerzen aufwiesen. Zum Zeitpunkt des klinischen Abbruchs der Studie hatten 221 Patienten die vorher definierte Zielmarke von 24 Wochen Therapie erreicht und wurden in die Intent-to-treat-Analyse aufgenommen, um die Effektivität zu ermitteln.

Es zeigte sich, dass 18 % der Patienten, die Pacritinib erhalten hatten, die 35%-Marke der Milzverkleinerung erreicht hatten, im Vergleich zu nur 3 % im BAT-Arm ($p=0,001$). Auch wenn im Vergleich zum BAT-Arm ein größerer Anteil der Pacritinib-Patienten von einer Verbesserung ihrer Symptome berichteten, war dieser Unterschied nicht signifikant (25 % vs. 14 %; $p=0,079$). Bei Betrachtung der Gruppe, die zweimal täglich Pacritinib bekommen hatten, war der Unterschied zur BAT-Gruppe hingegen signifikant: Ein Drittel der erstgenannten Patienten (32 %) berichtete von einer mindestens 50%igen Reduktion ihrer Symptome im Vergleich zu 14 % im BAT-Arm ($p=0,011$).

Während der aktiven Studienphase starben 10 (9 %), 15 (14 %) und 15 (14 %) in den Armen PAC BID, PAC QD beziehungsweise BAT.

In Bezug auf das Gesamtüberleben gab es in den drei Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede (Abb. 1).

Die Hazard-Ratios betrugen

- 0,68 für PAC BID versus BAT,
- 1,18 für PAC QD versus BAT und
- 0,61 für PAC BID versus PAC QD.

Der Trend zum Überlebensvorteil in der PAC-BID-Gruppe versus BAT, wie er in Abbildung 1 ersichtlich ist, blieb jedoch in fast allen demographischen Untergruppen und MF-assoziierten Risikofaktoren erhalten.

Die häufigsten Nebenwirkungen in den PAC-Armen waren gastrointestinale (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen) und hämatologische (Anämie und Thrombozytopenie). Sie waren generell seltener im BID-Arm als im QD-Arm. Kardiale Nebenwirkungen Grad 3/4 traten bei 7 %, 13 % und 9 % der Patienten auf; Grad-3/4-Blutungen bei 14 %, 7 %, 7 % (jeweils PAC BID, PAC QD und BAT). Die Grad-3/4-Blutungen waren jeweils assoziiert mit Grad-3/4-Thrombozytopenien,

die ebenfalls am häufigsten in der PAC-BID-Gruppe auftraten. Bei neun Patienten kam es zu Herzversagen (2 % PAC QD, 4 % PAC BID, 3 % BAT) und bei einem (1 % PAC QD) zu intrakraniellen Blutungen.

Fazit der Studienautoren

Obwohl diese Patienten sehr geringe Thrombozytenzahlen aufwiesen und 45 % von ihnen schon mit Ruxolitinib vorbehandelt waren, war es möglich, Pacritinib effektiv zu applizieren, das Milzvolumen zu verkleinern und die Symptome signifikant zu verbessern, fasste der leitende Studienautor John Mascarenhas, New York, zusammen. Ruxolitinib ist ein JAK1/2-Inhibitor. Pacritinib hemmt JAK2 und FLT3 sowie einige weitere Enzyme. Das könnte laut Mascarenhas die größere klinische Effektivität wie etwa das 25%ige Anämie-Ansprechen und die bessere Symptomkontrolle im Vergleich zu Ruxolitinib ausmachen. Die schweren kardialen Toxizitäten und Blutungsvorfälle waren relativ selten und unterschieden sich in den drei Gruppen nicht signifikant voneinander. Das Sicherheitsprofil bleibe zumutbar, wenn man davon ausgehe, Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen zu behandeln, die schon per se ein erhöhtes Risiko für Blutungen und kardiale Vorfälle haben, ergänzte Mascarenhas. Somit sei aus seiner Sicht gerade für Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen eine Pacritinib-Therapie zweimal täglich eine gute Therapieoption, falls eine Neuaufnahme des Zulassungsverfahrens zu einer Zulassung führen würde.

Quelle

Mascarenhas J, et al. Results of the persist-2 phase 3 study of pacritinib (PAC) versus best available therapy (BAT), including ruxolitinib (RUX), in patients (pts) with myelofibrosis (MF) and platelet counts < 100,000/ μ l. ASH 2016, abstr. LBA-5.

Blutzuckerexkursionen mit eklatanten Folgen

Reimund Freye, Baden-Baden

Bei Patienten mit Diabetes mellitus sind mehrere Parameter zu beachten, die sowohl etwas über den aktuellen Gesundheitszustand der Betroffenen aussagen als auch über ihre Prognose hinsichtlich von Komplikationen. Nachdem der Langzeitblutzuckerwert, der HbA_{1c}, lange Zeit im Zentrum der diabetologischen Bemühungen stand, erlebt die postprandiale Hyperglykämie eine Renaissance in Bezug auf die Relevanz für eine umfassende glykämische Kontrolle. Auf einem von Novo Nordisk unterstützten Symposium während der Herbsttagung der DDG in Nürnberg wurden die Auswirkungen der zirkadianen Glucose-Varianz diskutiert.

In der UKPDS (United kingdom prospective diabetes study) wurde die Frage untersucht, ob eine strenge Blutzuckerkontrolle Vorteile für das kardiovaskuläre Outcome erbringt. Es traten bei gleichem HbA_{1c} weniger kardiovaskuläre Ereignisse auf, wenn die Blutzuckerschwankungen möglichst gering waren. Als dann mit den schnellwirkenden Insulinen die postprandialen Hyperglykämien (PPH) effektiver behandelt werden konnten (zusammen mit exakten kontinuierlichen Blutzuckermessungen), flammte die Diskussion um die postprandiale Glucose-Fluktuation erneut auf. Der selbe HbA_{1c}-Wert ergibt sich bei sehr variablem Plasmagluco-Verlauf. Dieser kann sehr große Amplituden oder auch nur geringe Schwankungen aufweisen. So erscheint ein Patient bei punktueller Messung gut eingestellt, aber eine kontinuierliche Messung ergibt womöglich Glucose-Exkursionen mit Spitzenwerten über 250 mg/dl.

Blutzuckerschwankungen aktivieren Proteinkinase C

Hat dies eine Bedeutung bezüglich des Outcomes des Patienten? Sind stark schwankende Glucose-Verläufe, die vornehmlich postprandial auftreten, therapeutisch bedenklich? Die Pathogenese der mit Blutzucker-

erhöhung assoziierten Komplikationen ist größtenteils bekannt. So kommt es bei einer chronischen Blutzuckererhöhung mittels Glykosylierung des Hämoglobins zu den diabetischen Gewebeschädigungen. Auch akute, also kurzzeitige Blutzuckerspitzen, können zu erheblichen Schädigungen führen: Neben Gerinnungsstörungen, Zell-Adhäsionen und oxidativem Stress kann eine Proteinkinase-C-(PKC-)Aktivierung auftreten. Bestimmte Isoformen der PKC setzen über Phosphorylierungen Signalkaskaden in Gang, die mit mikro- und makrovaskulären diabetischen Komplikationen in Zusammenhang gebracht werden. Die Aktivierung der PKC geschieht, sobald der Blutzuckerwert über 180 mg/dl steigt; sie bleibt für 48 Stunden aktiv. Die PKC ist hoch atherogen. Neue Untersuchungen weisen auf die koronare Plaquestruktur in Abhängigkeit von den Blutzuckerschwankungen hin: Dabei besteht eine deutliche Korrelation zwischen der Höhe der PPH und der Größe des Lipidkerns der Plaques [1].

Hohe postprandiale Glucose-spiegel destabilisieren Plaques

Die Korrelation war jedoch invers in Bezug auf die Dicke der Kappe der Atherome, welche für deren Stabili-

tät eine wesentliche Rolle spielt. Bei hohen postprandialen Plasmagluco-spiegeln war die Kappe besonders dünn, und damit das Risiko besonders groß, dass die Plaques rupturieren und zur Thrombenbildung beitragen. Diese Hypothese wurde in weiterführenden Untersuchungen bestätigt, in denen gezeigt wurde, dass eine hohe Blutzuckervariabilität mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einer Plaque-Ruptur einhergeht ($p=0,036$) [2].

Eine – bereits ältere – prospektive Studie fand einen Zusammenhang zwischen der PPH und kardiovaskulären Ereignissen. In der STOP-NIDDM-Untersuchung (Study to prevent non-insulin-dependent diabetes mellitus) konnten mit Acarbose mittels einer besseren Kontrolle der PPH die kardiovaskulären Ereignisse signifikant reduziert werden [3]. Dieser Ansatz wurde in der Heart2D-Studie allerdings nicht bestätigt. Hier wurde ein Basalinsulin gegen eine postprandiale Insulin in Hinblick auf das kardiovaskuläre Outcome getestet. Dabei konnte keine Differenz beobachtet werden. Der Grund mag darin liegen, dass die über den Tag gesehen bessere Kontrolle der PPH mittels des kurzwirksamen Insulins durch die schlechtere Kontrolle über Nacht kompensiert wurde. Die nächtlichen Werte waren unter dem Basalinsulin besser [4].

Postprandiale Blutzuckerspitzen mit Auswirkungen auf den Alltag

Eine webbasierte Befragung von 906 Erwachsenen mit Diabetes, die Mahlzeiteninsuline spritzen, ergab, dass 62 % in der Woche vor der Befragung eine PPH hatten; 30 % sogar drei oder mehr. Durch die PPHs kommt es zu häufigeren Arztbesuchen, es entstehen folglich höhere Kosten im Gesundheitssystem. Menschen im Berufsleben mit Diabetes, vor allem mit Typ 2, gaben an, dass eine PPH

Referiert & kommentiert

sie oft in ihrer Arbeitsfähigkeit beeinträchtigt. Dies äußerte sich in einer verringerten Arbeitsproduktivität, zum Teil verursacht durch Konzentrationsschwierigkeiten. Sie bemerkten an sich fehlerhafte Arbeitsergebnisse und mussten unter einer PPH häufiger Termine absagen oder verschieben [5, 6]. Die Kontrolle der postprandialen Blutzuckereinstellung ist für Menschen mit Diabetes, die ein Mahlzeiteninsulin spritzen, häufig eine Herausforderung. Daher ist es wichtig, dass in der Praxis neben dem Langzeit- und Nüchtern-Blutzucker auch die postprandialen Plasmaglukosewerte im Rahmen des Diabetes-Managements ausreichend berücksichtigt werden. Letztlich weist die gegenwärtige Datenlage auf die Notwendigkeit für neue Therapieoptionen hin. Aktuell verfügbare schnell

wirksame Insuline erreichen noch nicht die Geschwindigkeit der physiologischen Insulinantwort bei Gesunden. Es besteht damit ein Bedarf nach neuen, noch schneller wirksamen Insulinen für Menschen mit Diabetes, die unter ihren derzeitigen Insulinen keine ausreichende postprandiale Blutzuckerkontrolle erreichen.

Quelle

Prof. Dr. Thomas Forst, Neuss, Dr. Thorsten Siegmund, München, Dipl.-Psych. Susan Clever, Hamburg; Satelliten-Symposium: „Postprandiale Hyperglykämie – der vernachlässigte Zwilling der Diabeteseseinstellung?“, veranstaltet von Novo Nordisk im Rahmen der 10. Herbsttagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), Nürnberg, 11. November 2016.

Literatur

1. Kuroda M, et al. Association between daily glucose fluctuation and coronary plaque properties in patients receiving adequate lipid-lowering therapy assessed by continuous glucose monitor-

ing and optical coherence tomography. Cardiovasc Diabetol 2015;14:78.

2. Teraguchi I, et al. Impact of glucose fluctuation and monocyte subsets on coronary plaque rupture. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:309–14.
3. Chiasson JL, et al. The STOP-NIDDM trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21:1720–5.
4. Raz I, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. Diabetes Care 2009;32:381–6.
5. Heller S, et al. Towards a better understanding of acute post-prandial hyperglycaemic episodes: a qualitative study. Präsentiert auf dem World Diabetes Congress 2015, Poster #0956-P.
6. Brod M, et al. The economic burden of post-prandial hyperglycemia (PPH) among people with type 1 and type 2 diabetes in three countries. Diabetes Ther 2016;7:75–90.

Rezension

Praxisbuch Sucht: Kompakte Information

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Haag i.OB/München

In zweiter, aktualisierter Auflage liegt nun dieser Leitfaden für die Arbeit mit Suchtkranken vor, kompakt auf 280 Seiten mit 24 Abbildungen, verfasst von 26 Autoren. Die neuen S3-Leitlinien „Tabak“ und „Alkohol“ haben Eingang gefunden, hinsichtlich der „Verhaltenssuchte“ wird auf ein separates Praxisbuch verwiesen. Gegliedert ist das Buch in allgemeine Grundlagen, psychotherapeutische Verfahren und die Darstellung der spezifischen Substanzen. Bei den biologischen Grundlagen der Suchtentwicklung wünschte man sich eine illustrierende Abbildung, ebenso bei den psychologischen Konstrukten zur Erklärung der Suchtentwicklung. Als psychotherapeutische Verfahren werden neben Psychoedukation, kognitiver Therapie, psychodynamisch orientierter Therapie, multidimensio-

naler Familientherapie und multisystemischer Therapie Angehörigenarbeit und Paartherapie kurz skizziert. Die in der Suchtbehandlung verbreitete „motivierende Gesprächsführung“ wird mit eingängigen Fallbeispielen als „motivational Interview“ orientiert am Original erläutert, auch „Cue Exposure“ als Expositionsbehandlung bleibt unübersetzt. Die dargestellte Kurzzeitintervention Community Reinforcement and Family Training ist auf Deutsch noch nicht verfügbar. Die einzelnen Substanzen werden – nicht ganz einheitlich – untergliedert dargestellt nach Substanz-Charakteristik (Wirkungen, Nebenwirkungen), Epidemiologie und soziokulturelle Besonderheiten, Abhängigkeitsentwicklung, Akuttherapie und Postakutbehandlung. Bei den Ausführungen zu Alkohol wünschte man sich



einige Abbildungen. Ausführungen zu Alkohol im Straßenverkehr und zur Fahrtauglichkeit sollten in einer Neuauflage ergänzt werden. Es folgen die Darstellungen zu Tabak, Cannabis, Ecstasy, Opiaten, Kokain, „Sedativa“ und Hypnotika und zu Psychostimulanzien. Besondere Beachtung verdient das Kapitel über Biodrogen

(LSD, Psilocybin/Pilze, „Badesalze“ und pflanzliche Halluzinogene) angesichts zunehmender Verbreitung. Gleiches gilt für das Kapitel über Gammahydroxybuttersäure und Gammabutyrolacton (Liquid Ecstasy), die Ausführungen zu den Metamphetaminen (Crystal Meth) sowie den neuen synthetischen Drogen (Legal Highs) und Partydrogen. Abschließend folgen angesichts wachsender Bedeutung kurze Aus-

führungen zur Glücksspielsucht nach Aufnahme in DSM-5, zur Computerspiel- und Internet-Abhängigkeit sowie zu anderen Süchten (Kaufsucht, Sportsucht, Arbeitssucht, Sexsucht). Besonders positiv hervorzuheben ist mit 868 Titeln das umfangreiche Literaturverzeichnis. Das nicht ganz billige Buch besticht durch eine Informationsfülle in kompakter Form, ihm ist eine weite Verbreitung zu wünschen.

Praxisbuch Sucht

Therapie der Suchterkrankungen im Jugend- und Erwachsenenalter

Anil Batra, Oliver Bilke-Hentsch (Hrsg.).
Thieme Verlag, Stuttgart 2016. 2., überarbeitete Auflage. 280 Seiten, 24 Abbildungen. 59,99 Euro.
Softcover ISBN 978-3-13-149202-9.
E-Book ISBN 978-3-13-165542-4.

Gicht – Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

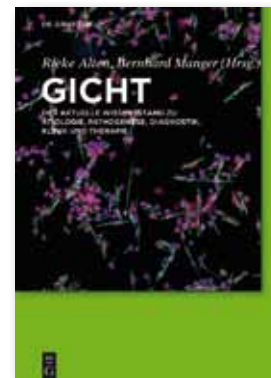
Kaum eine andere internistische rheumatologische Erkrankung hat in den letzten Jahren eine solche Dynamik bezüglich Pathophysiologie und Therapieoptionen erfahren wie die Gicht.

Dies nicht nur aus dem Grund, dass die Gicht vor einer rein metabolischen Entität durch die aktuellen Erkenntnisse in der Pathophysiologie als Interleukin-1-abhängige autoinflammatorische Erkrankung völlig neu eingeordnet werden musste, sondern auch durch die vielfältigen therapeutischen Entwicklungen, beginnend bei nebenwirkungsärmeren Xanthinoxidase-Hemmern und spezifischen Interleukin-1-Hemmern hin zu innovativen Urattransporter-Inhibitoren. Des Weiteren zeigen die verschiedenen Langzeit-Studien, dass die Gicht auch als signifikanter kardio-vaskulärer Morbiditätsfaktor eine entscheidende Rolle in der Morbidität und Mortalität der Bevölkerung spielt.

Diese Entwicklungen fordern geradezu ein neues Buch, welches alle diese Aspekte, einschließlich der kommenden Entwicklungen, anschaulich und gut erklärend zusammenfasst. Diesem nicht ganz einfachen Anspruch haben sich zwei erfahrene

Kollegen aus der Rheumatologie, Frau Dr. Rieke Alten und Herr Prof. Bernhard Manger, gestellt und in einem sehr flüssig und prägnant geschriebenen Lehr- beziehungsweise Weiterbildungswerk all diese Aspekte praxisnah zusammengefasst. Unterstützt wurden sie von zahlreichen Kollegen, die sich seit längerer Zeit um das Thema Gicht in Forschung und Klinik verdient gemacht haben, sodass die komplette Expertise für alle Aspekte dieser Erkrankung von der molekularen Pathophysiologie bis hin zu den klinischen Studien genutzt werden konnte. Besonders wertvoll ist dieses Buch durch die zahlreichen Illustrationen, insbesondere der entsprechenden sonographischen und radiologischen Bilder für die tägliche Praxis, einschließlich der neuen Computertomographie(CT)-basierten Bildgebung des Dual-Energy-CT, welches ja „endlich“ Kristalle nicht nur als radiologischen Tophus sondern als „echte“ Kristallablagerung, zum Beispiel im Bereich der Sehnen darstellen kann.

Abschließend bietet dieses Buch auch einen Ausblick auf die kommenden Medikamente, die in den nächsten Jah-



Gicht

Der aktuelle Wissensstand zu Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie

Rieke H. E. Alten und Bernhard Manger (Hrsg.), De Gruyter, Berlin 2016, XIV, 126 Seiten, 70 Farb-Abbildungen.
Auch als E-Book erhältlich. Gebunden. 69,95 Euro, ISBN 978-3-11-045138-2.

ren mit Sicherheit Eingang in die tägliche klinische Praxis finden werden. Insgesamt also eine Lektüre für jede/n an der Gicht Interessierten – sei es im Labor oder wenn einem ein Patient mit akutem Gichtanfall gegenüber sitzt.

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Bezlotoxumab** (Zinplava, MSD)
- **Lonococog alfa** (Afstyla, CSL Behring) bei Hämophilie A (siehe Notizen Nr. 1-2/2017)
- **Tenofoviralfenamid** (Vemlidy, Gilead) bei chronischer Hepatitis B (siehe Notizen Nr. 1-2/2017)

Zulassungsempfehlung für Tofacitinib (Xeljanz, Pfizer): Der selektive Hemmstoff der Januskinase (JAK) soll für die Behandlung von Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis zugelassen werden, die auf mindestens ein Krankheits-modifizierendes Arzneimittel (DMARD) nicht ausreichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben. Es wird in Kombination mit Methotrexat eingesetzt, kann aber auch als Monotherapie angewendet werden, wenn Methotrexat unverträglich oder unwirksam ist. Mitteilung der EMA vom 27.1.2017

Zulassungserweiterung für Lenalidomid (Revlimid, Celgene) *empfohlen*: Der Immunmodulator kann zukünftig als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom zur Erhaltung nach einer autologen Stammzelltransplantation eingesetzt werden. Bisher wurde die Substanz als Kombinationstherapie bei Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom, die nicht transplantierbar sind und in Kombination mit Dexamethason, nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie angewendet. Zudem ist Lenalidomid bei myelodysplastischen Syndromen und Mantelzelllymphom indiziert. Mitteilung der EMA vom 27.1.2017

Zulassungserweiterung (bzw. Änderung der Formulierung) für **Empagliflozin/Metformin** (Synjardi, Boehringer Ingelheim): Der SGLT-2-Hemmer in fixer

Kombination mit Metformin soll für die Behandlung von Erwachsenen zusätzlich zur Diät und körperlicher Aktivität eingesetzt werden, wenn mit Metformin allein oder Metformin und anderen Antidiabetika keine ausreichende Kontrolle des Diabetes mellitus Typ 2 erreicht wird. Neu hinzugefügt wurde folgender Hinweis: Zu Studienergebnissen mit Berücksichtigung der eingesetzten Kombination, Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und Auswirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchte Patientenpopulation siehe gesonderte Abschnitte in der Fachinformation.

Mitteilung der EMA vom 27.1.2017

Antrag auf Zulassungserweiterung für Denosumab (Xgeva, Amgen) *zurückgezogen*: Der Anti-RANKL-Antikörper wird angewendet zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei tumorbedingten Knochenmetastasen. Angestrebt wurde die Zulassungserweiterung für die Behandlung der Hyperkalzämie bei Krebserkrankungen. Dieser Antrag wurde nun vom Hersteller zurückgezogen, nachdem das CHMP mitgeteilt hatte, dass die vorliegenden Daten nicht ausreichen, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis abzuleiten.

Mitteilung der EMA vom 27.1.2017

Sicherheitsinformation zu Hormonkombination Dienogest/Ethinylestradiol – weiterhin bei Akne einsetzbar: Die britische Arzneimittelbehörde hatte das Risikobewertungsverfahren in Gang gesetzt, weil sie den Nutzen der Hormonkombination bei Akne nicht hinreichend belegt sah und das Risiko venöser Thromboembolien für diese Kombinationsarzneimittel nicht ausreichend beschrieben sei. Das CHMP kommt aber zu dem Schluss, dass Arzneimittel, die 2 mg Dienogest und 0,03 mg Ethinylestradiol enthalten, weiterhin zur Behandlung mittelschwerer Akne eingesetzt werden können. Den Nutzen sieht das CHMP bei mittelschwerer Akne als belegt an. Die vorhandenen Daten geben außerdem keinen Anlass zu Sicherheitsbedenken. Das bekannte Risiko für

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.

venöse Thromboembolien, das bei allen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva besteht, wird als gering eingestuft.

Eingesetzt werden sollte die Kombination, wenn topische Therapien und oral applizierte Antibiotika nicht ausreichend wirksam sind. Außerdem sollte es nur bei Frauen verordnet werden, die oral verhüten wollen.

Mitteilung der EMA vom 27.1.2017

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Nusinersen (Spinraza, Biogen of Cambridge): Das Antisense-Oligonucleotid ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit spinaler Muskeldystrophie, einer seltenen, häufig tödlich verlaufenden, autosomal rezessiven Erbkrankheit. Die Erkrankung beruht auf einer Mutation im Gen *SMN1* („Survival Motor Neuron“). Die Ausprägung der spinalen Muskeldystrophie ist sehr variabel. Die Substanz wird direkt in den Liquorraum injiziert. Die als Orphan-Drug eingestufte Therapie erhielt die Zulassung in den USA mit „fast track designation“ und „priority review“, der Hersteller wurde zudem in das Programm „rare pediatric disease priority review voucher“ aufgenommen.

Das BfArM hat einem Härtefallprogramm zugestimmt, das eine Behandlung bereits vor Erteilung der Zulassung in Europa an verschiedenen Zentren ermöglicht.

Mitteilung der FDA vom 23.12.2016, www.bfarm.de

Zulassung für Plecanatid (Trulance, New York-based Synergy Pharmaceuticals): Das einmal täglich oral einzunehmende Laxans wirkt lokal im oberen Gastrointestinaltrakt und stimuliert lokal die Sekretion von Flüssigkeit in den Darm, Darmbewegungen werden angeregt und eine normale Darmfunktion unterstützt. Es ist zugelassen zur Therapie der chronisch idiopathischen Obstipation bei erwachsenen Patienten.

Mitteilung der FDA vom 19.1.2017

Zulassung für Rucaparib (Rubraca, Clovis Oncology): In einem beschleunigten Zulassungsverfahren wurde der PARP-Hemmer (Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Hemmer) Rucaparib zugelassen für die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die bereits zwei Chemotherapien erhalten haben.

Mit einem ebenfalls von der FDA zugelassenen Test muss eine Mutation in den BCRA-Genen nachgewiesen worden sein, die bei etwa 20 % der Betroffenen vorliegt.

Mitteilung der FDA vom 19.12.2016

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Publikation des Paul-Ehrlich-Instituts: Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach Therapie mit **Checkpoint-Inhibitoren** aus Deutschland: Die derzeit in der EU zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab (Yervoy), Nivolumab (Opdivo) und Pembrolizumab (Keytruda) werden zur Behandlung des Melanoms, des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, des Nierenzellkarzinoms und des Hodgkin-Lymphoms eingesetzt. Checkpoint-Inhibitoren verstärken die körpereigene Abwehr von Tumorzellen, indem sie über verschiedene Wege verhindern, dass die Immunabwehr durch bestimmte Tumorzellen „abgeschaltet“ wird. Wegen ihres Wirkungsmechanismus weisen diese Arzneimittel ein anderes Nebenwirkungsprofil auf als herkömmliche Therapien. Durch überschießende Immunreaktionen können sie neben häufigen Symptomen wie Fieber und Hautreaktionen auch zu Entzündungen des Darms, der Leber, der Hirnanhangsdrüse, der Nieren und der Lunge führen.

In einer Veröffentlichung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) wurden insgesamt 956 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen durch Checkpoint-Inhibitoren aus dem deutschen Spontanmeldesystem analysiert. Die gemeldeten Reaktionen spiegeln weitgehend das bekannte Nebenwirkungsprofil dieser Wirkstoffe wider. Darüber hinaus wird aber auch über

Einzelfälle kardiotoxischer Reaktionen wie Myokarditis und Kardiomyopathie berichtet. Fallberichte zu Panzytopenie und Agranulozytose, die bislang nicht als bekannte Nebenwirkungen gelten, werden vom PEI als neues potenzielles Risikosignal beurteilt.

Die Fachkreise werden gebeten, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren zu melden, damit weitere Erkenntnisse zum Nebenwirkungsprofil dieser neuen Substanzklasse gewonnen werden können.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 01–2017 vom 10.1.2017

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Ceritinib (Zykadia, Novartis) bei fortgeschrittenem ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach Vorbehandlung mit Crizotinib: Ein Zusatznutzen ist weder gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed noch gegenüber Best Supportive Care belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 2.1.2017

Crizotinib (Xalkori, Pfizer) bei ROS1-positivem fortgeschrittenem Lungenkarzinom (Enzym Protoonkogen-Tyrosinproteinkinase [ROS1] im Tumorgewebe verändert): Ein Zusatznutzen ist weder für vorbehandelte noch für nicht vorbehandelte Patienten belegt. Teilweise wurden Studien herangezogen, auf deren Basis Crizotinib für das fortgeschrittene NSCLC mit ALK-positiven Tumoren, also einer anderen Mutation, zugelassen worden war. Die anschließende Nutzenbewertung hatte für bestimmte Patienten einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergeben. Dafür, dass die Studienergebnisse übertragbar sind, fehlt der wissenschaftliche Nachweis.

Mitteilung des IQWiG vom 2.1.2017

Ibrutinib (Imbruvica, Janssen-Cilag) bei chronisch lymphatischer Leukämie nach Vorbehandlung: Das IQWiG sieht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatz-

Notizen

nutzen für Patienten, die mindestens zwei Vorbehandlungen erhalten haben und die für eine Therapie mit Bendamustin plus Rituximab (BR) geeignet sind. Beim Vergleich von BR mit BR plus Ibrutinib ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein positiver Effekt. Dem positiven Effekt zum Gesamtüberleben steht kein negativer Effekt entgegen.

Mitteilung des IQWiG vom 2.1.2017

Idelalisib (Zydelig, Gilead Sciences) bei chronisch lymphatischer Leukämie: Ein Zusatznutzen ist weder für vorbehandelte noch für nicht vorbehandelte Patienten belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 2.1.2017

Lenvatinib (Kisplyx, Eisai) bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung gegen VEGF: Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen – der Mortalitätsvorteil überwiegt die Nachteile bei Nebenwirkungen.

Mitteilung des IQWiG vom 2.1.2017

Macitentan (Opsumit, Actelion) bei pulmonaler arterieller Hypertonie: Ein Zusatznutzen ist mangels geeigneter Daten nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 16.1.2017

Opicapone (Ongentys, Bial-Portela & Ca) bei Morbus Parkinson: Indiziert ist die Therapie als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmer-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden.

Mitteilung des IQWiG vom 2.1.2017

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie (neues Anwendungsgebiet) von

Brentuximab Vedotin (Adcetris, Takeda) bei Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko: Da Brentuximab Vedotin als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß ist nicht quantifizierbar.

G-BA-Beschluss vom 19.1.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie (neues Anwendungsgebiet) von **Carfilzomib** (Kyprolis, Amgen) in Kombination mit Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Da Carfilzomib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß ist gering.

G-BA-Beschluss vom 19.1.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid** (Odefsey, Gilead) zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml: Ein Zusatznutzen ist weder für therapie-naive noch für antiretroviral vorbehandelte Patienten belegt.

G-BA-Beschluss vom 5.1.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Pitolisant** (Wakix, Biopropjekt Pharma) bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie: Da Pitolisant als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß ist nicht quantifizierbar.

G-BA-Beschluss vom 19.1.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Sofosbuvir/Velpatasvir** (Epclusa, Gilead) zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion

bei Erwachsenen: Es wurden zehn Fragestellungen unterschieden in Abhängigkeit von Virustyp (Genotyp 1 bis 6) und Zustand der Leber (ohne Zirrhose, mit kompensierter und mit dekomensierter Zirrhose): Für drei von zehn Patientengruppen ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen:

- Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
- Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- Patienten mit dekomensierter Zirrhose, Genotyp 2, 3, 4, 5 oder 6: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

(siehe Notizen Nr. 12/2016)

G-BA-Beschluss vom 5.1.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Tasimelepton** (Hetlio, Vanda Pharmaceuticals) bei völlig blinden Erwachsenen zur Behandlung des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms: Da Tasimelepton als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß ist nicht quantifizierbar.

G-BA-Beschluss vom 19.1.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie (neues Anwendungsgebiet) von **Teduglutid** (Revestive, Shire) bei Patienten ab dem Alter von einem Jahr mit Kurzdarmsyndrom: Da Teduglutid als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß ist nicht quantifizierbar.

G-BA-Beschluss vom 19.1.2017

Bettina Christine Martini,
Legau

Pressekonferenz

Fortgeschrittene Weichgewebesarkome

Beschleunigte EU-Zulassung für Olaratumab

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Am 9. November 2016 wurde von der Europäischen Kommission die Zulassung für den monoklonalen humanen Antikörper Olaratumab (Lartruvo™) ausgesprochen. Olaratumab ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Doxorubicin-naiver Patienten mit einem fortgeschrittenen Weichgewebesarkom zugelassen, wenn eine kurative Therapie nicht möglich ist. Die Zulassung beruht auf überzeugenden Daten einer Phase-II-Studie, in der im Vergleich zur Standardtherapie ein deutlich verlängertes Gesamtüberleben von knapp zwölf Monaten gezeigt wurde. Ergebnisse einer bereits laufenden Phase-III-Studie müssen nachgereicht werden. Olaratumab besitzt einen Orphan-Drug-Status.

Zu den Weichgewebesarkomen gehören heterogene solide Tumoren, die vom mesenchymalen Gewebe ausgehen. Man kennt rund 70 maligne Subtypen, am häufigsten sind Leiomyosarkome, Liposarkome und pleomorphe Sarkome. Weichteilsarkome gehören mit einer Inzidenz von 4 bis 5 pro 100 000 zu den sehr seltenen Tumoren und machen rund 1 % aller Krebserkrankungen im Erwachsenenalter aus. Das mediane Überleben bei metastasierter Krankheit liegt bei rund 15 Monaten; die 2-Jahres-Überlebensrate bei etwa 30 %. Die Standardtherapie besteht in der Gabe von Doxorubicin und Ifosfamid beziehungsweise neueren Wirkstoffen wie etwa Trabectedin (Yondelis®), Eribulin (Halaven®) oder Pazopanib (Votrient®). Die Behandlung kann als Mono- oder Kombinationstherapie erfolgen. Mit Olaratumab steht erstmals ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-G-Subklasse 1 (IgG1) zur Verfügung. Der Wirkstoff

richtet sich gegen den PDGFRα (Platelet derived growth factor receptor α), der auf Tumor- und Stromazellen exprimiert wird. Olaratumab bindet spezifisch an die Rezeptor-Tyrosinkinase PDGFRα und verhindert Bindungen der Wachstumsfaktoren PDGF-AA, PDGF-BB sowie PDGF-CC und somit nachfolgend die Rezeptor-Aktivierung. Als Ergebnis blockiert Olaratumab in vitro die Signalübertragung des PDGFRα auf Tumor- und Stromazellen. Zusätzlich zeigte Olaratumab in vivo eine Unterbrechung der PDGFRα-Signalübertragung in die Tumorzellen und damit eine Hemmung des Tumorwachstums.

Zulassungsstudie

Die beschleunigte Zulassung erfolgte aufgrund der Daten, die in einer Phase-II-Studie (JGDG, Tab. 1) bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Weichgewebesarkom erhoben wurden. In dieser offenen randomisierten Studie

Tab. 1. Studiendesign von JGDG

Erkrankung	Weichgewebesarkom
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign	Randomisiert, Open Label, parallel
Studienphase	Phase II
Intervention	■ Olaratumab plus Doxorubicin (n = 66) ■ Doxorubicin (n = 67)
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sekundäre Endpunkte	Gesamtüberleben, objektive Ansprechräte
Sponsor	Eli Lilly
Studienregister-nummer	NCT 01185964, ClinicalTrials.gov

wurde Doxorubicin als Monotherapie (Placebo/Doxorubicin-Arm; n = 67) mit einer Kombination aus Doxorubicin plus Olaratumab (Olaratumab/Doxorubicin-Arm; n = 66) verglichen. Die Probanden hatten bislang kein Doxorubicin erhalten und waren für eine kurative Therapie nicht geeignet. Die Therapieprotokolle sahen wie folgt aus:

- Im Kombinationsarm erhielten die Patienten Olaratumab (15 mg/kg) an Tag 1 und Tag 8 plus Doxorubicin (75 mg/m²) an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt bis zu 8 Zyklen.
- Im Monotherapie-Arm erhielten die Patienten alle 21 Tage Doxorubicin (75 mg/m²) für insgesamt bis zu 8 Zyklen.

In beiden Behandlungsarmen durfte Dexrazoxan während der Zyklen 5 bis 8 an Tag 1 eines jeden Zyklus nach Ermessen des Prüfarztes gegeben werden, um mögliche Kardiotoxizitäten durch Doxorubicin zu reduzieren.

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

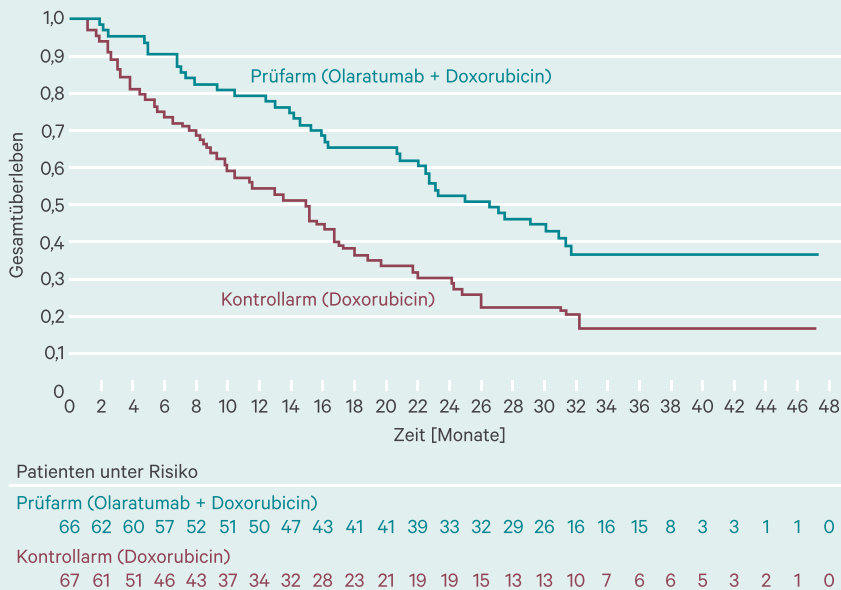


Abb. 1. Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben für Lartruvo™ plus Doxorubicin versus Doxorubicin allein [1]

Der *primäre Studienendpunkt* war das progressionsfreie Überleben (PFS); sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS) und die objektive Ansprechrate (ORR).

Unter der Kombinationstherapie mit Olaratumab/Doxorubicin erreichten die Patienten ein *medianes PFS* von 6,6 Monaten im Vergleich zu 4,1 Monaten unter Monotherapie mit Doxorubicin (Hazard-Ratio [HR] 0,67; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,44–1,02; $p = 0,062$).

Patienten im Kombinationsarm Olaratumab/Doxorubicin erreichten zudem ein verlängertes Gesamtüberleben mit einem medianen OS von 26,5 Monaten verglichen mit 14,7 Monaten im Doxorubicin-Arm (HR 0,46; 95%-KI 0,30–0,71;

$p = 0,0003$) (Abb. 1). Dieses verlängerte Gesamtüberleben von knapp einem Jahr zeigte sich in allen Subgruppen. Die ORR betrug 18,2 % im Olaratumab/Doxorubicin-Arm verglichen mit 11,9 % unter Doxorubicin-Monotherapie ($p = 0,34$).

Unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen

Die in der Zulassungsstudie am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Wirkungen waren Neutropenie, muskuloskelettale Schmerzen, Übelkeit und Mukositis. In einer Arzneimittelinteraktionsstudie wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Olaratumab und Doxorubicin beobachtet. Da monoklonale Antikörper nicht über Cytochrom-P450-

Enzyme oder andere Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verstoffwechselt werden, ist eine Hemmung oder Induktion dieser Enzyme unwahrscheinlich. Impfungen mit einem Lebendimpfstoff sollten bei Patienten vermieden werden, die Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin erhalten.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Olaratumab beträgt 15 mg/kg Körpergewicht und wird als intravenöse Infusion an Tag 1 und 8 eines jeden 3-wöchigen Zyklus bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität verabreicht. Olaratumab wird in Kombination mit Doxorubicin für bis zu 8 Zyklen der Behandlung verabreicht, gefolgt von einer Olaratumab-Monotherapie bei Patienten, deren Erkrankung nicht fortgeschritten ist.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. Peter Reichardt, Berlin; Pressekonferenz „Im Fokus: Olaratumab erhält beschleunigte EU-Zulassung beim fortgeschrittenen Weichgewebsarkom“, veranstaltet von Lilly im Rahmen des AIO-Herbstkongresses 2016, Berlin, 18. November 2016.

Literatur

1. Fachinformation Lartruvo™; Stand November 2016.
2. <http://www.ema.europa.eu> (Letzter Zugriff am 08.02.2017).
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01185964?term=01185964&rank=1> (Letzter Zugriff am 08.02.2017).
4. Tap WD, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet 2016;388:488–97.



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



Zulassung für liposomales Irinotecan

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Mit Onivyde® steht erstmals Irinotecan in liposomaler Formulierung zur Verfügung. Der Wirkstoff wird in Kombination mit Folinsäure und Fluorouracil zur Behandlung eines metastasierten Pankreaskarzinoms eingesetzt, wenn Vortherapien mit Gemcitabin nicht erfolgreich waren. Die zugehörigen Studiendaten wurden auf einem von der Firma Shire veranstalteten Pressegespräch im November 2016 vorgetragen.

Seit dem 14. Oktober 2016 ist der Topoisomerase-I-Inhibitor Irinotecan in einer pegylierten liposomalen Arzneiform (Onivyde®) in der EU zugelassen. Das Arzneimittel soll in Kombination mit Folinsäure (FA) und Fluorouracil (FU) bei Erwachsenen mit einem metastasierten Pankreaskarzinom, deren Erkrankung unter einer Gemcitabin-basierten Therapie fortgeschritten ist, angewendet werden. Onivyde® besitzt einen Orphan-Drug-Status.

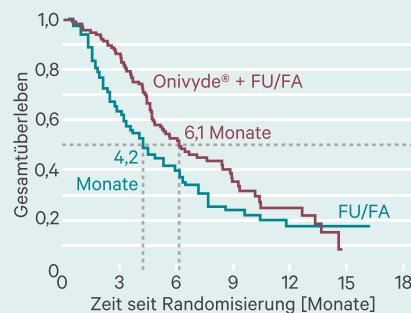
Liposomales Irinotecan enthält den Wirkstoff Irinotecan Sucrosofat (Sucroseoctasulfat) in pegylierten liposomalen Nanopartikeln, das sind kleine unilamellare Bilayer-Fettvesikel mit einem Durchmesser von etwa 100 nm. Dadurch wird Irinotecan in der Zirkulation gehalten und verzögert in seinen aktiven Metaboliten SN-38 umgewandelt. In der Folge werden die intratumoralen Spiegel erhöht und länger aufrechterhalten. Das zeigt sich in fünf- bis sechsfach erhöhten Spiegeln von SN-38 im Tumor im Vergleich mit Plasmawerten nach 72 Stunden. Dies lässt auf eine in Tumor-assoziierten Makrophagen stattfindende Aktivierung von Irinotecan zu SN-38 schließen. Irinotecan und sein aktiver Metabolit SN-38 binden reversibel an den Topoisomerase-I-DNA-Komplex und induzieren Einzelstrang-DNA-Brüche, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Zytotoxizität verantwortlich sind.

Zulassungsstudie Napoli-1

Die Zulassung von liposomalem Irinotecan beruht auf den Daten der Napoli-1-Studie. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, open-Label-Phase-III-Studie an 76 Zentren in 14 Ländern. Eingeschlossen wurden 417 Patienten mit einem metastasierten duktalen Adenokarzinom des Pankreas, die bereits eine Gemcitabin-basierte Therapie bekommen hatten. Die Patienten erhielten eines der folgenden Therapieregime:

- Liposomales Irinotecan (80 mg/m²) in Kombination mit FA/FU (FA 400 mg/m² gefolgt von FU 2400 mg/m² während 46 Stunden) alle zwei Wochen
- Liposomales Irinotecan als Monotherapie (120 mg/m²) in dreiwöchentlicher Gabe
- 200 mg/m² FA gefolgt von 2000 mg/m² FU als 24-Stunden-Dauerinfusion wöchentlich die ersten vier Wochen eines sechswöchigen Therapiezyklus (Kontrollgruppe)

Der primäre Studienendpunkt war das **Gesamtüberleben**. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrates sowie die Sicherheit der Therapie. Die Kombination aus liposomalem Irinotecan mit FA/FU war dem FA/FU-Regime überlegen. Dies zeigte sich im Gesamtüberleben (6,1 Monate vs. 4,2 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,67; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,49–0,92;



Patienten unter Risiko [n]

Onivyde® + FU/FA	117	97	51	20	8	0	0
FU/FA	119	68	34	11	6	1	0

Abb. 1. 6,1 Monate Gesamtüberleben unter Onivyde® für Gemcitabin-vorbehandelte Patienten

FA: Folinsäure; FU: Fluorouracil

$p = 0,012$; **Abb. 1**), beim medianen progressionsfreien Überleben (3,1 Monate vs. 1,5 Monate; HR 0,56; 95%-KI 0,41–0,75; $p = 0,0001$) und bei der objektiven Ansprechrates (16,2 % vs. 0,8 %; 95%-KI 8,5–22,3; $p < 0,0001$). Der Vorteil einer Kombinationstherapie mit liposomalem Irinotecan zeigte sich in allen Subgruppen. Die alleinige Gabe von liposomalem Irinotecan führte im Vergleich mit FA/FU *nicht* zu einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben (4,9 Monate vs. 4,2 Monate).

Dosierung

Liposomales Irinotecan wird nur in Kombination (nicht als Monosubstanz) nach folgendem Schema eingesetzt: 80 mg/m² liposomales Irinotecan in NaCl oder Glucose 5 % (Gesamtvolumen 500 ml) intravenös über 90 Minuten, gefolgt von Folinsäure 400 mg/m² intravenös über 30 Minuten und danach FU 2400 mg/m² intravenös über 46 Stunden; Wiederholung nach 14 Tagen. Dosisanpassungen sind für bestimmte Patientengruppen sowie bei Auftreten von Toxizitäten vorgesehen und in der Fachinformation explizit aufgeführt. Als Prämedikation werden Standarddosen von Dexamethason in Kombination mit einem 5-HT₃-Antagonisten empfohlen. Treten cholinerge Reaktionen ein (früh einsetzende Diarrhö), sollte Atropin einge-

setzt werden. Cave: Liposomales Irinotecan darf nicht gegen Irinotecan ausgetauscht werden.

Unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen

Zu den häufigsten schweren Nebenwirkungen gehören Diarrhö, Erbrechen, febrile Neutropenie, Übelkeit, Fieber, Sepsis, Dehydratation, septischer Schock, Pneumonie, akutes Nierenversagen und Thrombozytopenie. Hervorzuheben sind die geringe Inzidenz einer Neurotoxizität und nur geringer Haarausfall.

Liposomales Irinotecan sollte weder mit starken CYP3A4-Induktoren noch mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder starken UGT1A1-Inhibitoren zusammen gegeben werden.

Derzeitige Einschätzung von Onivyde®

In einem Kommentar zur Veröffentlichung der Napoli-1-Studie gehen die Autoren auf die Unzulänglichkeit einer chemotherapeutischen Behandlung des Pankreaskarzinoms ein, da dieses generell schlecht auf Zytostatika anspricht. Die ersten Fortschritte nach Gemcitabin wurden mit an Albumin gebundenem Paclitaxel (nab-Pac; Abraxane®) erzielt. Analog dazu wurden mit liposomalem Irinotecan Verbesserungen erreicht. Somit stehen nun nach ungenügendem Ansprechen einer Gemcitabin-Therapie mehrere Optionen zu Verfügung: Nach Versagen des neurotoxischen nab-Pac/Gemcitabin-Regimes kann eine Therapie mit liposomalem Irinotecan plus FA/FU eingesetzt werden, die nur eine geringe Neurotoxizität aufweist. In der Drittlinien-Therapie kann dann die Gabe von Oxaliplatin plus FA/FU erwogen werden, die wiederum mit Neurotoxizitäten verbunden ist – so die Einschätzung der Kommentatoren. In der ESMO (European society of clinical oncology)-Leitlinie zum Pankreaskarzinom von 2015 wird in der Zweitlinientherapie unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko für liposomales Irinotecan eine Empfehlung ausgesprochen („may be the best opinion“; Empfehlung II B, was

einer schwachen Empfehlung bei moderater Evidenzlage entspricht).

Quelle

Prof. Dr. med. Hanno Riess, Berlin, Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Ulm; Launch-Presskonferenz „Onivyde® – Neue Perspektive für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom“, Berlin, 18. November 2016; veranstaltet von Shire.

Literatur

Ducreux M, Cuhna A, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines

for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:56–68.

Fachinformation Onivyde; Stand Oktober 2016. Oettle H, et al. Gemcitabine-resistant pancreatic cancer: a second-line opinion. Lancet 2016; 387:507–8.

Wang-Gillam A, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016;387:545–57.

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Antihormonelle Medikamente zeigen gute Wirksamkeit

Martina Eimer, Nürnberg

Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon und Enzalutamid sind antihormonelle Medikamente, die heute in der Erstlinientherapie des nicht oder mild symptomatischen metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) oft zum Einsatz kommen. Dabei ist die Wahl der Erstlinientherapie eine individuelle Entscheidung. Doch mit Abirateronacetat war eine gute Lebensqualität vor allem auch bezüglich Fatigue zu beobachten.

Beim mCRPC kann eine antihormonelle Therapie der nächsten Generation erfolgen. Da heute mehrere Wirkstoffe für die Therapie zur Verfügung stehen, werden diese nach Angaben von Prof. Axel Merseburger, Lübeck, in der Regel sequenziell eingesetzt, um ihre Wirksamkeit möglichst auszuschöpfen. „Mit welchem Wirkstoff man die Therapie beginnt und welche Wirkstoffe in weiteren Therapielinien zum Einsatz kommen, sind individuelle Entscheidungen“, betonte Merseburger. Beide Substanzen (bzw. Wirkstoffkombinationen) Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon (Zytiga®) und Enzalutamid (Xtandi®) hatten in ihren Zulassungsstudien jeweils sehr gute Wirksamkeit gezeigt, wobei kein Wirkstoff dem anderen überlegen war [1, 3]. „Welche die sinnvollere Sequenz sei, bleibt

bislang offen, denn direkte Vergleichsstudien fehlen bis zum jetzigen Zeitpunkt“, so Merseburger.

Evidenzlage zur Sequenztherapie

Zwei unterschiedliche Ansätze lägen nach Versagen der antihormonellen Erstlinientherapie beim mCRPC vor. Zum einen könne der jeweils andere antihormonelle Wirkstoff zum Einsatz kommen, um die Chemotherapie möglichst lange hinauszuzögern, erläuterte Merseburger. Ob es Unterschiede in der Wirksamkeit der Sequenz Abirateronacetat, gefolgt von Enzalutamid, und der umgekehrten Sequenz gibt, soll mit der prospektiven, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie beantwortet werden. Darin wird bei mCRPC-Patienten nach Versagen der Kastration im Cross-over-Design die Wirksamkeit der Sequenz

Abirateronacetat gefolgt von Enzalutamid mit der umgekehrten Sequenz verglichen [2]. Der zweite Ansatz besteht darin, den Wirkungsmechanismus zu wechseln und nach Versagen der antihormonellen Erstlinientherapie des mCRPC auf eine Chemotherapie mit Docetaxel umzustellen. Merseburger zeigte aktuelle Daten, nach denen unter Abirateronacetat und Enzalutamid mit der Zeit Splice-Varianten des Androgenrezeptors, etwa AR-V7, entstehen können. Diese sind konstitutiv aktiv und resistent gegenüber den antihormonellen Therapien. Docetaxel bleibt hingegen auch bei Vorliegen von AR-V7 bei vielen Patienten noch wirksam. „Wenn ein Test auf AR-V7 für die Routine verfügbar ist, könnte er zukünftig Therapieentscheidungen erleichtern“, argumentierte Merseburger.

Bessere Verträglichkeit

Nach aktuellen Daten vom Jahrestreffen der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) 2016 gibt es Unterschiede im Nebenwirkungsprofil der beiden Wirkstoffe. Priv.-Doz. Dr. med. Henrik Suttman, Hamburg, zeigte Daten, die auf eine bessere Verträglichkeit von Abirateronacetat hindeuten. So lag der Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen im Zentralnervensystem bei 30,3 % versus 37,5 % ($p = 0,005$). Zwei weitere Studien, die auf dem ASCO vorgestellt wurden, bestätigten die gute kardiovaskuläre Verträglichkeit und Anwendbarkeit von Abirateronacetat. Ein häufiges und belastendes Symptom für mCRPC-Patienten ist laut Suttman die Tumor-assoziierte Fatigue. Daten der nichtinterventionellen zweiarmigen Studie IMPACT, die Suttman auf dem DGU vorstellte, liefern Hinweise, dass Patienten unter Abirateronacetat eine gute Lebensqualität – vor allem auch bezüglich Fatigue – aufweisen [4]. Nach drei Monaten Therapie mit Abirateronacetat waren die Fatigue-Werte laut Suttman insgesamt nicht sehr hoch. So lagen die Durchschnittswerte der Fatigue-Intensität nach drei Monaten Abirateronacetat-Therapie bei 3,25 und der Fatigue-Interferenz bei 1,96 (Durchschnittswerte aller Fatigue-

Interferenz-Items der letzten 24 Stunden), erfasst mit dem etablierten Messinstrument „Brief-Fatigue-Inventory“ (BFI, mit einer Skala von 0 [nicht vorhanden] bis 10 [stark ausgeprägt], die zu Beginn sowie nach drei Monaten beurteilt wurden). Auch lieferte die IMPACT-Studie Hinweise auf eine gute Adhärenz der Patienten unter der Therapie mit Abirateronacetat. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nichtadhärenz war sowohl bei Patienten, die an einem speziellen Adhärenz-Programm teilgenommen hatten ($n = 150$), als auch bei Patienten ohne ein derartiges Programm ($n = 127$) gering.

Quelle

Prof. Dr. Axel Merseburger, Lübeck, Priv.-Doz. Dr. med. Henrik Suttman, Hamburg, Pressekonferenz

„Praxis und Theorie: Erstlinientherapie des mCRPC mit Zytiga“, veranstaltet von Janssen-Cilag im Rahmen des 68. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), Leipzig, 29. September 2016.

Literatur

1. Beer TM, et al. Enzalutamide (ENZA) in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 2015;33(Suppl.):Abstr. 5036.
2. ClinicalTrials.gov. NCT02125357. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125357>.
3. Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302). Lancet Oncol 2015;16:152–60.
4. Suttman H, et al. Prospective, non-interventional study on the influence of adherence measures on the therapy with abiraterone acetate (AA) + prednisone/prednisolone (P) in patients with metastatic, castration resistant prostate carcinoma (mCrPC). 68. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Leipzig, 28.9.–1.10.2016. Vortragssitzung V03.

Hyperurikämie

Nicht nur Gelenke, sondern auch Herz, Gefäße und Nieren werden geschädigt

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Dass die Hyperurikämie Gicht auslöst, ist allseits bekannt. Darüber hinaus dürfte die Hyperurikämie aber auch einen eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellen. Dafür gibt es zumindest plausible pathophysiologische Konzepte und auch eine epidemiologische Evidenz. Was aber fehlt, sind die Ergebnisse von Interventionsstudien, die eine Verbesserung des Outcomes durch eine Senkung des Harnsäurespiegels belegen, so das Fazit der von der Firma Berlin Chemie veranstalteten Gicht-Akademie im Frühjahr 2016.

Mit einer Prävalenz von 1 bis 3 % gehört die Gicht zu den häufigsten Stoffwechselerkrankungen, und die Gicht-Arthritis ist die häufigste Gelenkentzündung überhaupt. Dabei handelt es sich um eine durch Harnsäurekristalle ausgelöste autoinflammatorische Erkrankung. Der wichtigste Mediator ist Interleukin 1. Der Goldstandard bei der Diagnosestellung ist die Gelenkpunktion mit Nachweis von Harnsäurekristallen.

Pathogenese der Hyperurikämie

Der Harnsäurespiegel wird von der endogenen Produktion, beispielsweise durch Zellerfall oder Stoffwechselerkrankungen, und von der exogenen Zufuhr beeinflusst. Die Harnsäure ist ein Produkt des Purinstoffwechsels. Die exogenen Puringquellen, die täglich rund 100 mg Harnsäure liefern, sind vornehmlich Fleisch und Fisch. Heute ist der wichtigste Harnsäuretreiber aber

die Fructose als Folge des vermehrten Genusses von Softgetränken. Auch endogen wird Harnsäure in einer Menge von 600 mg täglich gebildet und zwar über den Nukleinsäureabbau und eine De-novo-Synthese. Dies erklärt, warum der Einfluss des Lebensstils und der Ernährung auf erhöhte Harnsäurewerte begrenzt ist. Bei Gesunden besteht ein *steady state*: Die täglich anfallende Harnsäure wird vollständig ausgeschieden, zu 30 % über den Darm und zu 70 % über die Nieren. Die Regulation des Harnsäurespiegels erfolgt über Urat-Transporter im proximalen Tubulus der Niere. Somit kommt der renalen Ausscheidung im Hinblick auf den Harnsäurespiegel eine besondere Bedeutung zu. Die tubuläre Harnsäureausscheidung ist genetisch determiniert und wird durch Alkoholexzesse, aber auch durch Medikamente wie Diuretika, Acetylsalicylsäure (ASS) und Ciclosporin gehemmt.

Antientzündliche Therapie plus Harnsäuresenkung

Für die Therapie des akuten Gichtanfalls stehen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Colchicin, injizierbare Steroide und systemisches Prednison zur Verfügung. Bei Colchicin empfiehlt sich eine kurze, niedrig dosierte Gabe, nämlich zunächst 1 mg und eine Stunde später 0,5 mg, ab dem 2. Tag 2-mal 0,5 mg. Bei einer Niereninsuffizienz beziehungsweise einer Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Um Gichtrezidive zu verhindern, sollte auch eine Harnsäure-senkende Medikation eingeleitet werden, mit dem Ziel, den Harnsäure-Wert auf $< 360 \mu\text{mol/l}$ beziehungsweise $< 6 \text{ mg/dl}$ zu senken und somit neue Schübe zu verhindern. Eine Diät zur Senkung der Harnsäure ist nur bei Patienten mit erhöhter Purinzufuhr sinnvoll. Als wirksame Medikamente stehen die Xanthinoxidase-Inhibitoren Allopurinol und Febuxostat (Adenuric®) und die Ausscheidung erhöhende Substanzen (Probenecid und Benzbromaron) zur Verfügung. Bei Gabe von Allopurinol sollte man mit 100 bis 300 mg täglich beginnen und,

wenn erforderlich, die Dosis auf maximal 900 mg täglich steigern. Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz besteht ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen, deshalb sollte man mit 1,5 mg pro ml glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beginnen. Febuxostat hat den Vorteil, dass es renal und hepatisch eliminiert wird, sodass bei einer Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich ist. Grundsätzlich empfiehlt es sich, die Harnsäure nicht im akuten Schub zu bestimmen, da dann die Werte falsch niedrig sein können. Eine vorbestehende Therapie mit einem Xanthinoxidase-Inhibitor sollte man im Schub nicht absetzen. Allerdings kann eine Harnsäureabsenkung auch Schübe auslösen. Mit der Harnsäure-senkenden Medikation sollte sofort nach Abklingen des Schubs begonnen werden. Bei einer asymptomatischen Hyperurikämie besteht bisher nach den offiziellen Empfehlungen keine Indikation für eine Harnsäurespiegel-senkende Therapie.

Erhöhter Harnsäurewert begünstigt metabolisches Syndrom

Gicht als Folge eines erhöhten Harnsäurespiegels ist assoziiert mit allen Facetten des metabolischen Syndroms, also mit Hypertonie, Diabetes mellitus, Nieren- und kardiovaskulären Erkrankungen. Die entscheidende Frage jedoch ist, ob die Hyperurikämie die Kausalitätskriterien erfüllt und deshalb auch als therapeutisches Target angesehen werden sollte.

Vieles spricht allerdings dafür, dass die Hyperurikämie auch ein unabhängiger Risikofaktor für die Hypertonie und den Diabetes darstellt. So führt eine Harnsäuresenkung zu einer Blutdrucksenkung. Diskutiert wird, inwieweit eine Hyperurikämie insbesondere bei jugendlichen Hypertonikern als auslösender Faktor eine Rolle spielt. Dafür sprechen Untersuchungen, die zeigen, dass eine Senkung des Harnsäurespiegels mit Allopurinol in dieser Altersgruppe den Blutdruck senkt. Nicht nur die Blutdruckwerte, sondern auch die Insulinresistenz werden durch die Hyperurikämie verstärkt. Gerade die Fructose-induzierte Hyperurikämie führt

zu einer Störung des Glucose-Metabolismus und begünstigt somit die Manifestation eines metabolischen Syndroms. Erhöhte Harnsäurewerte sind ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der Hypertonie, des Diabetes mellitus und der chronischen Niereninsuffizienz.

Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

Die Hyperurikämie entfaltet eine athetogene Wirkung nicht nur indirekt über die vaskulären Risikofaktoren. Vielmehr zeigte sich in tierexperimentellen Untersuchungen auch ein direkter ungünstiger Effekt auf die Gefäßwand: Die Hyperurikämie verursacht ein *small-vessel disease* im Sinne einer Arteriolsklerose.

Die Therapie der Wahl zur Senkung erhöhter Harnsäurewerte ist ein Xanthinoxidase-Hemmer wie Allopurinol oder Febuxostat. Bisher gibt es zwar keine Ergebnisse von prospektiven Interventionsstudien, um eine Wirkung dieser Substanzen auf harte klinische Endpunkte belegen zu können. Verlaufsbeobachtungen haben jedoch gezeigt, dass die Hemmung der Xanthinoxidase bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz sowohl den GFR-Verlust bremst als auch kardiovaskuläre Ereignisse verhindert.

Fazit

Die Hyperurikämie ist der Auslöser der Gicht. Deren Behandlung erfordert neben einer akuten antiphlogistischen Therapie die Gabe eines Xanthinoxidase-Inhibitors, wobei Febuxostat in Vergleich zu Allopurinol bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz vorteilhaft ist. Darüber hinaus spricht vieles dafür, dass ein erhöhter Harnsäurespiegel bei der Pathogenese des metabolischen Syndroms und der Arteriosklerose eine wichtige Rolle spielt.

Quelle

Dr. Anne-Kathrin Tausche, Dresden, Prof. Dr. Jan T. Kielstein, Braunschweig; Vortragsession veranstaltet von Berlin-Chemie MENARINI im Rahmen der Gicht-Akademie „Fokus 2016 – Fortschritte in der Diagnose und der Therapie der Arthritis urica“, Berlin, 12. März 2016.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber



Prof. Dr. Hans-Christoph Diener
Essen



Prof. Dr. Roland Gugler
Karlsruhe



Prof. Dr. Frank Lammert
Homburg



Prof. Dr. med. Ulrich Laufs
Homburg



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



Prof. Dr. Dr. Achim Schmidt
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 Schölmerich, †
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

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

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
Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle
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 elektroni-
schen 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-
ginalbeiträge 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