

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Herausgegeben von
H. C. Diener
R. Gugler
K. Kochsiek
F. Lammert
E. Mutschler
C. Unger

Schwerpunkt Onkologie

Stellenwert von Fosfomycin bei Erkrankungen durch gramnegative multiresistente Bakterien



nab-Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom

Everolimus bei fortgeschrittenem Mammakarzinom

HER2-neu-Antikörper Trastuzumab-Emtansin

Neues zum malignen Melanom:
Ipilimumab, Dabrafenib, Trametinib

Afatinib bei fortgeschrittenem Bronchialkarzinom

Notizen

10

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
30. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2012

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Hornburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Bremen
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2012
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Clemens Unger, Freiburg
Spürbare Fortschritte im Kampf gegen Krebs 295

Übersicht

Ingo Stock, Bonn
Stellenwert von Fosfomycin für die Therapie von Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien 296

Zertifizierte Fortbildung 305



Tilman Schöning, Heidelberg
nab-Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom 307
Nanoalbumin-Bindung von Paclitaxel verbessert Pharmakokinetik und Sicherheitsprofil

Referiert & kommentiert 313

Therapiehinweise 313

Multiple Myelom: Lenalidomid als Erhaltungstherapie – Fortgeschrittenes Mammakarzinom: Längeres progressionsfreies Überleben durch Kombination mit Everolimus – Protonenpumpenhemmer: Risiko für Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö erhöht? – Akuter ischämischer Schlaganfall: Acetylsalicylsäure nicht gleichzeitig mit systemischer Thrombolys

Kongresse, Symposien, Konferenzen 318

Trastuzumab-resistentes Mammakarzinom: Trastuzumab-Emtansin verbessert progressionsfreies Überleben – Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms: Ixabepilon oder nab-Paclitaxel versus wöchentliches Paclitaxel – Angiogenesehemmung: Bevacizumab bei Ovarialkarzinom zugelassen – Malignes Melanom: Ipilimumab verstärkt T-Zell-vermittelte Immunantwort – Malignes Melanom: Adjuvante Therapie mit Alpha-Interferon – Malignes Melanom: Neuer BRAF-Inhibitor Dabrafenib – Malignes Melanom: Längeres Überleben mit dem MEK-Inhibitor Trametinib – Fortgeschrittenes Bronchialkarzinom: Afatinib verlängert die Zeit bis zur Progression deutlich – Ösophaguskarzinom: Suche nach effektiven Therapien wenig erfolgreich – Gastrointestinale Stromatumoren: Regorafenib wirkt bei TKI-resistenten GIST-Patienten

Notizen 329

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 328

Spürbare Fortschritte im Kampf gegen Krebs

Die Therapieforschung in der Onkologie hat in den letzten 20 Jahren erhebliche Fortschritte erzielt, die zu einer deutlich verbesserten Versorgung von Krebspatienten geführt haben. Dies gilt nicht nur für die Entwicklung *neuer Krebsmedikamente*, sondern insbesondere für den gesamten Bereich der *supportiven Krebstherapie* mit ihren vielfältigen Möglichkeiten, die Verträglichkeit der Krebsbehandlung mit toxischen Substanzen zu verbessern, und mit einer deutlich verbesserten Therapie des Tumorschmerzes.

Trotzdem ist der Weg des Fortschritts lang und steinig. Es darf nichts darüber hinwegtäuschen, dass nur jede zehnte Ankündigung eines neuen Ansatzes zur Bekämpfung von Krebs sich später auch bestätigt. Die meisten präklinischen wissenschaftlichen Arbeiten, die Durchbrüche und neue Hoffnungen für die Krebstherapie versprechen, schaffen es nicht einmal in die frühen klinischen Studien. Wir müssen uns freimachen von der Vorstellung, es gäbe irgendwann den großen „breakthrough“ und das Krebsproblem wäre in ähnlicher Weise gelöst wie die Behandlung einer Infektion mit einem Antibiotikum.

Fortschritte gibt es nur in kleinen Stufen, aber sie sind sichtbar und spürbar. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass die *Behandlungsstrategien* zunehmend intelligenter und zielgerichteter werden. Die Entwicklung neuer Leitstrukturen gegen Krebs, von monoklonalen Antikörpern (mAK) und von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) gegen zelluläre Targets in den letzten 20 Jahren spiegelt dies wider.

Der Einsatz von *Everolimus*, einem mTOR-Inhibitor mit Makrolidstruktur, der bereits als Immunsuppressivum bekannt ist, zeigt Wirksamkeit bei der Behandlung fortgeschrittener neuroendokriner Tumoren pankreatischen Ursprungs sowie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Jetzt konnte gezeigt werden, dass bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem, Hormonrezeptor-positivem *Brustkrebs*, die resistent gegenüber einer Hormontherapie waren, die zusätzliche Gabe von Everolimus zu dem Aromatasehemmer Exemestan das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert. Das *maligne Melanom*, der schwarze Hautkrebs, war bislang in der metastasierten Form unzureichend behandelbar. Zytostatika, Interferone und Interleukine zeigten allenfalls marginale Effekte. Mit *Ipilimumab* steht jetzt ein monoklonaler Antikörper zur Verfügung, der das Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom deutlich verbessert. *Dabrafenib*, ein neuer BRAF-Inhibitor, zeigte sich hoch wirksam bei Patienten mit malignem Melanom und mutiertem B-RAF-Gen. Vermutlich steht damit demnächst ein weiterer potenter Wirkstoff für die Therapie des malignen Melanoms zur Verfügung. Mit *Trametinib*, einem MEK-Hemmer, steht ein weiterer Wirkstoff zur Behandlung des malignen Melanoms bereit: Trametinib konnte ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zur Chemotherapie zeigen. Auch in der Therapie des *nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms* (NSCLC) hat sich viel getan. Der Tyrosinkinase-Inhibitor *Afatinib* verlängert als initiale Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen der Lunge mit EGFR-Mutationen im Vergleich zur Standard-Chemotherapie mit Pemetrexed und Cisplatin das progressionsfreie Überleben signifikant. Afatinib hemmt im Gegensatz zu den bereits bekannten und klinisch eingesetzten Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib und Erlotinib die EGFR(ErbB1)-Tyrosinkinasen irreversibel. In der Therapie des *HER2-Rezeptor-positiven Mammakarzinoms* zeigt nach Einsatz von Chemotherapie und Trastuzumab das Antikörperkonjugat *Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)* ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben als Capecitabin plus Lapatinib.

Es ist zu hoffen, dass weitere Verbesserungen der Therapieergebnisse von Krebserkrankungen in absehbarer Zeit erreicht werden können damit zunehmend Licht am Ende des Tunnels sichtbar wird.

Prof. Dr. Clemens Unger,
Freiburg

Stellenwert von Fosfomycin für die Therapie von Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien

Ingo Stock, Bonn

Fosfomycin ist ein bakterizid wirkendes Phosphonsäure-Derivat, das durch Hemmung der Pyruvyltransferase zu einem frühen Zeitpunkt in die Peptidoglykansynthese eingreift. Es besitzt ein breites Wirkungsspektrum, das viele gramnegative und grampositive Bakterien umfasst. Multiresistente gramnegative Problemkeime wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacteriaceae*-Stämme, die Beta-Lactamasen mit einem erweiterten Spektrum bilden, werden häufig ebenfalls erfasst. In den letzten Jahren durchgeführte Untersuchungen belegen, dass Fosfomycin nicht nur bei unkomplizierten Erkrankungen der Harnwege, sondern auch bei vielen anderen Krankheitsbildern durch gramnegative Erreger mit und ohne Multiresistenz wirksam ist. Größere kontrollierte und vergleichende Studien, die den Stellenwert der Substanz bei Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien evaluierten, fehlen allerdings bislang. Vor dem Hintergrund der wenigen verfügbaren Antiinfektiva mit einer Wirkung auf multiresistente gramnegative Problemkeime ist Fosfomycin als wichtiges Reserveantibiotikum, bei bestimmten Indikationen möglicherweise auch als Erstrang-Antiinfektivum, zu bewerten. Da einige multiresistente Erreger gegen Fosfomycin ebenfalls resistent sind und es bei Anwendung einer Fosfomycin-Monotherapie unter Umständen zu einer raschen Resistenzentwicklung kommt, sollte die Substanz nur bei Sensibilität des Erregers gegenüber dem Wirkstoff und bei schweren Erkrankungen immer in Kombination mit einem anderen wirksamen Antiinfektivum eingesetzt werden.

Arzneimitteltherapie 2012;30:296–304.

Ein großes medizinisches Problem ist die Therapie schwerer bakterieller Erkrankungen, die durch multiresistente gramnegative Erreger hervorgerufen werden. Es gibt nur noch wenige Antibiotika mit einer Wirkung gegen solche Bakterien. Besonders problematisch ist die Tatsache, dass infolge der hohen Kosten für die Zulassung neuer Antibiotika und einem Forschungsschwerpunkt, der in den letzten zwei Jahrzehnten auf der Entwicklung von Antibiotika mit einem grampositiven „Spektrum“ lag, in den nächsten Jahren nicht mit der Zulassung neuer Substanzen mit einer Aktivität gegen multiresistente gramnegative Erreger gerechnet werden kann [76].

Multiresistente gramnegative „Problemkeime“ gehören zahlreichen und untereinander oft nur entfernt miteinander verwandten Bakterienarten an. Zu den wichtigsten multiresistenten Bakterien zählt die heterogene Gruppe der gramnegativen, nichtfermentierenden Bakterien (Kurzform: Non-Fermenter). Dies sind Bakterienarten, die Kohlenhydrate ausschließlich oxidativ verwerten. Die an sich meist eher schwach virulenten Mikroben können bei alten und multimorbiden Patienten lebensbedrohliche Erkrankungen verursachen. Durch den medizinischen Fortschritt und den sich immer rascher vollziehenden demographischen Wandel werden Erkrankungen durch *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobac-*

ter baumannii und viele andere Non-Fermenter immer häufiger [28, 57]. Non-Fermenter sind zudem als Ursache chronischer Infektionen bei Mukoviszidose-Patienten von großer medizinischer Bedeutung (Infokasten). Die meisten Non-Fermenter sind gegenüber zahlreichen Antibiotika natürlich resistent; viele Stämme dieser Arten haben zudem Resenzeigenschaften gegenüber weiteren Antibiotika erworben (sekundäre Resistenz). So sind multiresistente *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme nicht selten gegen alle Beta-Lactame, Chinolone, Aminoglykoside und Tetracycline resistent [29, 57].

Gramnegative Bakterien mit multiplen Antibiotika-Resistenzen treten häufig auch in der Familie der *Enterobacteriaceae* auf. Hierbei sind insbesondere multiresistente Stämme von *Escherichia coli*, *Klebsiella*- und *Enterobacter*-Arten klinisch bedeutsam. Sie traten erstmalig Ende der 1990er-Jahre vermehrt auf und kommen heutzutage nahezu überall häufig vor. Vielfach sind sie infolge einer Expression verschiedener Beta-Lactamasen mit einem erweiterten Spektrum (Extended spectrum beta lactamases, ESBL)

Dr. Ingo Stock, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Abteilung Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn, Meckenheimer Allee 168, 53115 Bonn; E-Mail: Ingo_Stock@web.de.

Mukoviszidose

Die Mukoviszidose (Synonym: zystische Fibrose) ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die zu einer generalisierten Störung des sekretorischen Epithels aller exokrinen Drüsen führt. Ursache sind vielfach Mutationen im sogenannten CFTR-Gen (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene), dessen Genprodukt für zelluläre Wasser- und Salztransportvorgänge notwendig ist. Diese Mutationen können Veränderungen in zahlreichen Organen nach sich ziehen. Besonders häufig kommt es im Respirationstrakt zur Bildung zähen Schleims, der die Selbstreinigungsfunktion der Alveolen beeinträchtigt. Darüber hinaus siedeln sich Bakterien an, die chronische Entzündungen hervorrufen, die Struktur des Lungengewebes verändern und somit wesentlich zur schließlich auftretenden Lungeninsuffizienz beitragen. Zu den häufigsten Bakterien, die den Respirationstrakt von Mukoviszidose-Patienten besiedeln, gehören *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*, daneben aber auch – und in den letzten Jahren zunehmend häufig – andere Non-Fermenter wie *Stenotrophomonas maltophilia* und Bakterienstämme aus dem Burkholderia-cepacia-Komplex [85].

gegen zahlreiche Beta-Lactame und – infolge der Akquirierung weiterer Resistenzmechanismen – zusätzlich nicht selten auch gegen andere Antibiotika wie Aminoglykoside, Chinolone, Sulfonamide und Tetracycline resistent [45, 58]. Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae-Stämme, zu deren Selektion und Ausbreitung es infolge des vermehrten Einsatzes von Carbapenemen bei Erkrankungen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae kommt, zeigen eine verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz gegen alle Beta-Lactame und sind häufig auch gegen viele weitere Antibiotika resistent [6, 38, 56].

Weil nur wenige Antibiotika für die antibakterielle Therapie von Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Erreger verfügbar sind, kommt es derzeit vor allem darauf an, neu entwickelte Antibiotika mit einer Wirkung gegen diese Problemkeime möglichst kalkuliert und gezielt einzusetzen, die Anwendbarkeit „ausgemusterter“ älterer Substanzen zu überprüfen und den Einsatz der vorhandenen Substanzen mit einem gramnegativen Spektrum zu optimieren. Zur letztgenannten Gruppe gehört auch Fosfomycin, ein mehr als 40 Jahre bekannter Wirkstoff, der oral appliziert seit langem für die Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen eingesetzt wird [23]. Seine gute Aktivität gegen zahlreiche gramnegative Problemkeime, die Verfügbarkeit einer intravenösen Applikationsform und seine gute Verträglichkeit führten in den letzten Jahren zu einem erneuten Interesse an der Substanz. Dies gilt insbesondere für die Anwendbarkeit bei schweren systemischen Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien.

Struktur, Formulierungen und Dosierung

Fosfomycin ist ein niedermolekulares, natürlich vorkommendes Phosphonsäurederivat (cis-1,2-Epoxypropyl-Phosphonsäure, $C_3H_7PO_4$; **Abb. 1**), das keine strukturelle Ähnlichkeit mit anderen Antibiotika aufweist. Entscheidend für die antibakterielle Wirksamkeit ist die Epoxygruppe des Moleküls, da sie eine stabile kovalente Bindung mit einem

Schlüsselenzym der bakteriellen Zellwandsynthese eingeht. Die Aktivität des Enzyms wird hierdurch gehemmt. Fosfomycin wurde erstmals 1969 aus verschiedenen Streptomyces-Arten (*Streptomyces fradiae*, *S. wedmorensis* und *S. viridochromogenes*) isoliert und zunächst als Phosphonomycin bezeichnet [27]. Heute wird die Substanz biosynthetisch hergestellt.

Fosfomycin steht für die orale und für die intravenöse Gabe zur Verfügung. Bei oraler Anwendung wird meist Fosfomycin-Trometamol (Synonym: Fosfomycin-Tromethamin, Monuril®; **Abb. 1**) eingesetzt, da es besser absorbiert wird als Fosfomycin-Calcium (in Deutschland und Österreich kein Fertigpräparat verfügbar) [16]. Die Einzeldosierung bei Erwachsenen beträgt in der Regel 5,6 g Fosfomycin-Trometamol, entsprechend 3 g Fosfomycin [13, 74]. Zugelassen ist Fosfomycin-Trometamol für die Einmalbehandlung akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen der Frau [13].

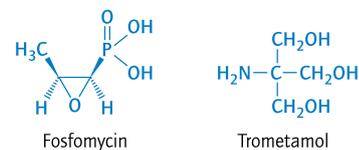


Abb. 1. Strukturformel von Fosfomycin (a) und Trometamol (b), einem häufigen Kombinationspartner von Fosfomycin in oralen Arzneiformen

Im Gegensatz zu Fosfomycin-Trometamol ist die als Dinatriumsalz vorliegende *intravenöse Formulierung* von Fosfomycin (Deutschland: Infectofos®, Österreich: z. B. Fosfomycin Sandoz®) für ein breites Spektrum von Erkrankungen durch Fosfomycin-empfindliche gramnegative und grampositive Erreger zugelassen [7, 14]. Hierzu gehören auch schwere Krankheitsbilder wie Sepsen, Meningitiden, Hirnabszesse, Endokarditiden, Erkrankungen der Atemwege, der Knochen und Gelenke, der Haut und des Weichgewebes, der Nieren und ableitenden Harnwege sowie Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich. Die Trockensubstanz zur Infusionszubereitung enthält als Hilfsstoff Bernsteinsäure (25 mg/g Fosfomycin), wodurch die „Venverträglichkeit“ des Wirkstoffs verbessert wird [83]. Erwachsene und Jugendliche erhalten je nach Grad der Empfindlichkeit des Erregers 2- bis 3-mal täglich 3, 5 oder 8 g (maximal 24 g) Fosfomycin als 30-minütige Infusion. Bei Kindern sollte 2- bis 3-mal täglich 50 bis 80 mg Fosfomycin pro kg Körpergewicht eingesetzt werden [14, 74]. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erhalten eine niedrigere Dosis, die durch Verlängerung des Dosierungsintervalls und/oder Verringerung der Einzeldosis in Abhängigkeit von der Creatininclearance (CrCl) erreicht wird. Die Fachinformation gibt hierzu differenziert Auskunft [14]. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 20 ml/min) ist die orale Gabe von Fosfomycin kontraindiziert [13].

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Fosfomycin rasch absorbiert und in seine freie Säure überführt. Die Bioverfügbarkeit beträgt bei Anwendung von Fosfomycin-Trometamol etwa 40%, bei Gabe des Calciumsalzes 12% [48]. Fosfomycin wird nicht an Eiweiß gebunden und wird zu 90 bis 95% über den Urin

ausgeschieden [48, 74]. Nach Gabe von Fosfomycin-Trometamol werden im Urin 30 bis 60% der eliminierten Dosis, nach Anwendung von Fosfomycin-Calcium 9 bis 18% wiedergefunden [48, 74].

Nach einmaliger Gabe von 5,6 g Fosfomycin-Trometamol wird die Spitzenkonzentration im Urin innerhalb von 4 Stunden erreicht; sie persistiert in der Regel für 48 Stunden [62]. Dies ist einer der wesentlichen Gründe, warum oral appliziertes Fosfomycin vor allem für die Therapie bakterieller Harnwegsinfektionen eingesetzt wird. Nach intravenöser Gabe wird der maximale Serumspiegel etwa zwei Stunden nach dem Ende der Infusion erreicht.

Fosfomycin zeigt eine gute Gewebegängigkeit, wobei die Substanz besonders gut in Knochen, Lunge, Galle, Liquor, Muskulatur, Faszie, Kutis, Subkutis und Wundsekret diffundiert [14]. Da Fosfomycin die Plazentaschranke passiert, geht die Substanz auch in den fetalen Kreislauf über. Nach intravenöser Anwendung finden sich geringe Mengen von Fosfomycin (ca. 8% der Serumkonzentration) in der Muttermilch wieder [14].

Nebenwirkungen

Fosfomycin ist eine gut verträgliche Substanz. Nach Anwendung von Fosfomycin-Trometamol werden vor allem Reaktionen des Gastrointestinalsystems wie Brechreiz, Erbrechen und Diarrhö beobachtet [7, 74]. Bei intravenöser Gabe kommt es häufig zu Phlebitiden („Venenreizungen“) in der Nähe der Injektionsstelle sowie bei etwa 8% der Patienten zu Brechreiz und „Magendrücken“ [74]. Gelegentlich

(> 1:1000, < 1:100 aller Fälle) können nach intravenöser Anwendung Exantheme, zentralnervöse Krankheitszeichen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Geschmacksirritationen sowie gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö) auftreten [14]. Bei manchen Patienten kommt es auch zu einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase oder der Transaminasen und/oder zu reversiblen Veränderungen des Elektrolythaushalts. Selten oder sehr selten wurden Veränderungen des Blutbilds (Eosinophilie, aplastische Anämie) festgestellt [7]. Bei Anwendung hoher intravenöser Dosierungen besteht infolge des hohen Natriumgehalts der Formulierung – 14,5 mmol Na⁺ je Gramm zugeführtes Fosfomycin – die Gefahr einer Hyponatriämie [7, 14, 83]. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Herzinsuffizienz, Ödemneigung oder sekundärem Hyperaldosteronismus [14, 74, 83]. Da unter einer Fosfomycin-Therapie vermehrt Kaliumionen ausgeschieden werden, ist in manchen Fällen eine Kaliumsubstitution erforderlich [7, 14].

Anwendungseinschränkungen

Die Anwendbarkeit von Fosfomycin in der Schwangerschaft wird kontrovers beurteilt. In Tierversuchen und retrospektiven klinischen Studien zur Sicherheit intravenös und oral eingesetzten Fosfomycins waren in therapeutischer Dosis keine Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Eigenschaften nachzuweisen. Da jedoch keine prospektiv kontrollierten Untersuchungen zur Sicherheit von Fosfomycin in der Schwangerschaft existieren, sollte die Substanz

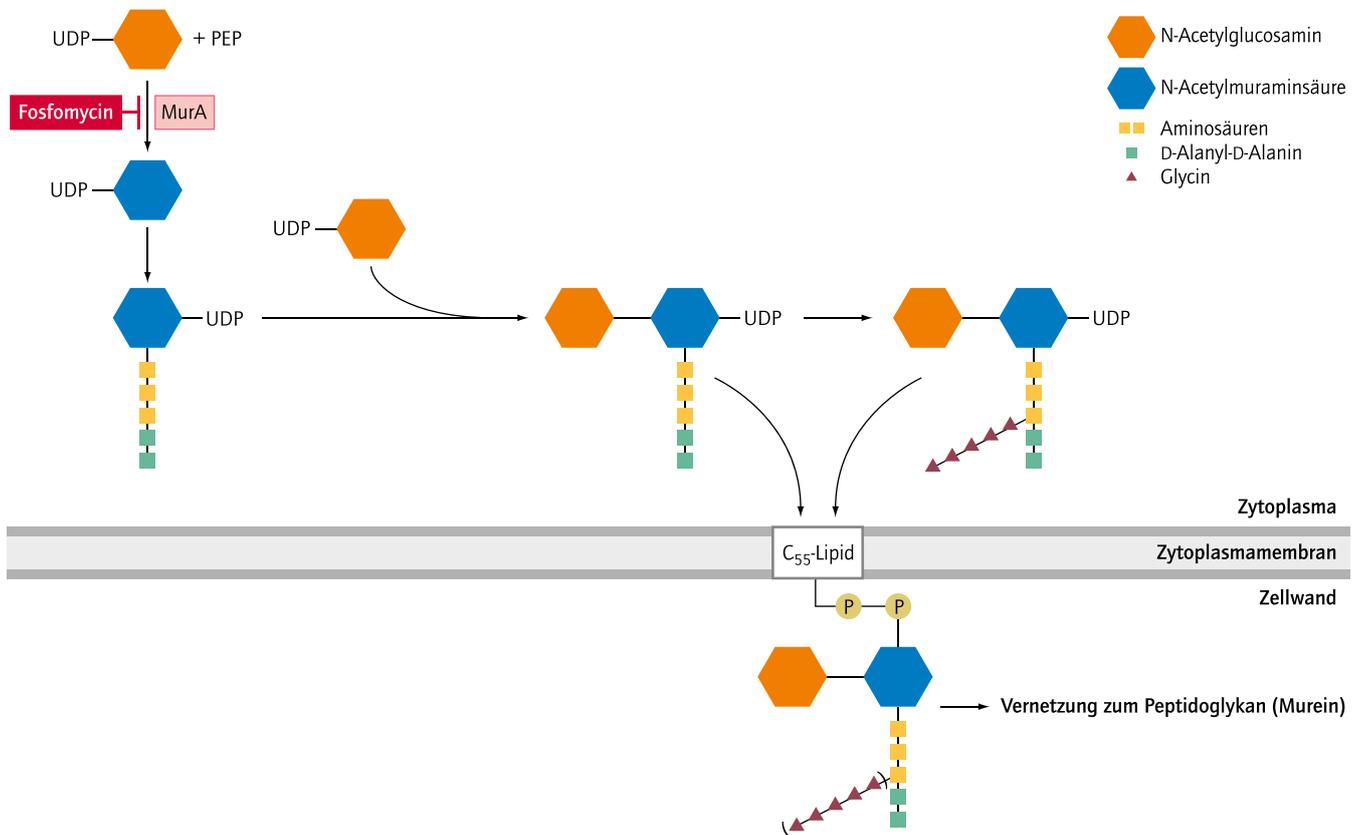


Abb. 2. Mureinbiosynthese und Angriffspunkt von Fosfomycin [nach Mutschler, Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2008]. MurA: UDP-N-Acetylglucosaminolpyruvyl-Transferase; UDP: Uridindiphosphat; PEP: Phosphoenolpyruvat; P: Phosphat

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

bei Schwangeren nach Ansicht vieler Experten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden (Beispiel: [83]); andere bewerten eine Schwangerschaft als Kontraindikation für eine Fosfomycin-Therapie (Beispiel: [74]). Einige Wissenschaftler sehen zumindest die orale Einmaltherapie in der Schwangerschaft als unbedenklich an (Beispiel: [15]). Wesentliche Grundlage hierfür ist eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fosfomycin bei der Behandlung der Zystitis der Frau, die zeigte, dass bei Schwangeren nach einmaliger Gabe von Fosfomycin weniger Nebenwirkungen auftraten als bei Anwendung anderer Antibiotika [15]. In der Metaanalyse ließen sich jedoch keine eindeutigen Aussagen über die klinische Wirksamkeit von Fosfomycin bei Schwangeren im Vergleich zu einer Behandlung mit anderen Antibiotika treffen [15]. Bei Kindern unter 12 Jahren soll die orale Gabe von Fosfomycin aus Mangel an Erfahrung unterbleiben [13, 74].

Zellaufnahme und Wirkungsmechanismus

Fosfomycin kann von vielen klinisch bedeutsamen Bakterienarten durch zwei Transportsysteme in die Zelle aufgenommen werden. Die meisten Enterobacteriaceae wie *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella*- und *Enterobacter*-Arten besitzen einen induzierbaren *Hexose-Phosphat-Transporter* (UhpT), mithilfe dessen die Substanz in Gegenwart extrazellulär vorliegenden Glucose-6-Phosphats in die Zelle gelangt [59]. In Abwesenheit von Glucose-6-Phosphat oder einem anderen als Induktor fungierenden Hexosemonophosphat ist die Expression des Transporters hingegen reprimiert. Dies ist auch für die Empfindlichkeitsbestimmung gegen Fosfomycin bedeutsam. In *Escherichia coli* und vielen anderen gramnegativen Bakterien kann Fosfomycin zudem über den sogenannten *Glycerol-3-Phosphat-Transporter* (GlpT), ein konstitutiv gebildetes Transportsystem, in die Zelle aufgenommen werden.

Fosfomycin zeigt im Zytoplasma der Bakterienzelle einen einzigartigen Wirkungsmechanismus: Im Gegensatz zu anderen Antibiotika, die in enzymatische Prozesse der Zellwandbiosynthese eingreifen, unterbindet Fosfomycin den ersten Schritt der Peptidoglykanbiosynthese, indem es an die *UDP-N-Acetylglucosaminolpyruvyltransferase* (*MurA*) bindet (Abb. 2). Hierdurch unterbleibt die Bildung der N-Acetylmuraminsäure, einer wichtigen Peptidoglykan-Vorstufe, aus N-Acetylglucosamin und Phosphoenolpyruvat [30, 72]. Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika kommen aufgrund dieses einzigartigen Mechanismus nicht vor [62]. Das *MurA*-Enzym ist eine „ideale“ Zielstruktur für die antibakterielle Therapie, da es in Säugetierzellen, einschließlich der Zellen des Menschen, nicht vorkommt und von diesen Zellen auch nicht benötigt wird [21].

Wirkungsspektrum und natürliche Resistenz

Fosfomycin ist ein bakterizid wirkendes Breitspektrum-Antibiotikum mit Aktivität gegen zahlreiche grampositive und gramnegative Bakterien [62]. Das grampositive Spektrum umfasst *Bacillus*-Arten, Enterokokken, Streptokokken sowie *Staphylococcus aureus* und *S. epidermidis*

[23, 74]. Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA)- und *S. epidermidis* (MRSE)-Stämme sowie Vancomycin-resistente Enterokokken werden größtenteils ebenfalls durch Fosfomycin erfasst [2, 23]. Potenziell wirksam ist die Substanz auch gegen viele grampositive Anaerobier wie *Peptostreptokokken* und *Clostridien* [23].

Im gramnegativen „Bereich“ sind einige klinisch besonders bedeutsame Non-Fermenter wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Stenotrophomonas maltophilia* [19, 25, 28] sowie viele Enterobacteriaceae einschließlich *Escherichia coli*, *Shigella*- und *Proteus*-Arten, die meisten *Klebsiella*-Spezies, *Salmonella enterica* und *Yersinia enterocolitica* natürlich sensibel gegen Fosfomycin [23, 67, 75, 79–81]. Gegen *E. coli*- und *Klebsiella*-Stämme, die Beta-Lactamasen mit einem erweiterten Spektrum bilden, ist Fosfomycin ebenfalls in der Regel aktiv. Eine gute Wirksamkeit besteht zudem gegen die meisten *Haemophilus influenzae*- und *Neisseria gonorrhoeae*-Stämme [23].

In Analogie zu den meisten anderen Antibiotika ist auch vor Anwendung von Fosfomycin zu bedenken, dass eine Reihe wichtiger humanpathogener Bakterien gegen Fosfomycin *natürlich resistent* sind.

Zu den humanmedizinisch relevanten gramnegativen Bakterien mit einer natürlichen (intrinsischen) Fosfomycin-Resistenz gehören einige Non-Fermenter wie *Acinetobacter baumannii* und die meisten Arten des *Burkholderia-cepacia*-Komplexes, einige (wenige) Enterobacteriaceae-Spezies, viele Vibrionen, *Bordetella pertussis*, *Fusobakterien*, *Borrelia*- und *Legionella*-Arten sowie intrazelluläre und zellwandlose Krankheitserreger (Tab. 1). Unter den grampositiven Bakterien weisen viele Mykobakterien einschließlich *Mycobacterium tuberculosis*, einige Koagulase-negative Staphylokokken wie *Staphylococcus saprophyticus* und *S. warneri* sowie *Bacteroides*-Arten eine natürliche Fosfomycin-Resistenz auf [23].

Tab. 1. Gramnegative Bakterien mit natürlicher Fosfomycin-Resistenz¹

Bakteriengruppe/-art	Literatur (Beispiele)
Non-Fermenter	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	[17, 28, 29]
<i>Burkholderia-cepacia</i> -Komplex	[28, 29, 41]
Enterobacteriaceae	
<i>Hafnia alvei</i>	[77]
<i>Klebsiella terrigena</i>	[80]
<i>Morganella morganii</i>	[78]
<i>Providencia stuartii</i>	[81]
Andere Bakterien	
<i>Bordetella pertussis</i>	[23]
<i>Borrelia</i> -Arten	[23]
<i>Chlamydia</i> -Arten	[47]
<i>Fusobakterien</i>	[23]
<i>Legionella</i> -Arten	[23]
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	[36]
<i>Mycoplasmen</i> , <i>Ureaplasmen</i>	[23]
<i>Vibrio fischeri</i>	[36]

¹ Definitionsgemäß werden alle Stämme einer Art als (natürlich) resistent betrachtet.

Resistenzmechanismen

Der Resistenz bakterieller Krankheitserreger gegen Fosfomycin können zahlreiche Mechanismen zugrunde liegen. Neben einer verminderten Aufnahme des Wirkstoffs in die Zelle kann die Resistenz auf Modifikationen der Zielstruktur oder auf einer enzymatischen Inaktivierung des Antibiotikums beruhen [32]. Darüber hinaus kann die Zielstruk-

tur auch völlig fehlen (natürliche Fosfomycin-Resistenz der Mycoplasmen).

Zu einer *verminderten Aufnahme des Wirkstoffs* kann es kommen, wenn infolge von Mutationen in den Genen, die für Proteine des Hexose-Phosphat- oder Glycerol-3-Phosphat-Transporters kodieren, die Funktion dieser Transporter gestört wird. Bereits eine Mutation, durch die die Funktion eines dieser beiden Transporter beeinträchtigt wird, kann bei *E. coli* eine Fosfomycin-Resistenz nach sich ziehen [32]. Auf Mutationen basierende Änderungen in den biologischen Systemen, die die Expression der Transporter regulieren, können ebenfalls zu einer Fosfomycin-Resistenz führen [32].

Die *Modifikation der Zielstruktur*, also die strukturelle Veränderung des MurA-Enzyms, ist ein häufiger Mechanismus der erworbenen und natürlichen Fosfomycin-Resistenz. So bindet Fosfomycin bei *Escherichia coli* kovalent an einen Cystein-Rest im aktiven Zentrum des MurA-Enzyms. Wird dieser Cystein-Rest durch Aspartat substituiert, dann führt dies zur (erworbenen) Fosfomycin-Resistenz [35]. Bei einigen Bakterien wie beispielsweise *Chlamydia trachomatis* [47], *Mycobacterium tuberculosis* [35] und *Vibrio fischeri* [36] sind Aminosäureaustausche im aktiven Zentrum des MurA-Enzyms für die natürliche Resistenz dieser Arten gegen Fosfomycin verantwortlich.

Die *enzymatische Inaktivierung* von Fosfomycin durch bakterielle Enzyme ist ebenfalls ein häufiger Grund der erworbenen und intrinsischen Fosfomycin-Resistenz. So gibt es grampositive und gramnegative Bakterien, bei denen bestimmte Stämme eine plasmidkodierte Glutathion-S-Transferase oder eine L-Cystein-Thiol-Transferase bilden, die Fosfomycin inaktiviert [63]. Solche Stämme zeigen eine (erworbene) verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz gegen Fosfomycin [63]. Die natürliche Fosfomycin-Resistenz von *Listeria monocytogenes* beruht hingegen auf der Expression einer chromosomal kodierten Epoxidhydrolase [63].

Epidemiologie der erworbenen Resistenz

Wie bei Anwendung der meisten anderen Antibiotika traten auch nach Einführung von Fosfomycin rasch erworbene Resistenzen gegen die Substanz auf. Je nach Bakterienart, „Resistenzausstattung“ der Erreger und Region kam und kommt es dabei zum Teil zu großen Unterschieden in den Resistenzhäufigkeiten; regionale Unterschiede können dabei sowohl geographische Großräume als auch eng umgrenzte Bereiche wie Krankenhäuser (oder auch Stationen eines Krankenhauses) betreffen. Bei einigen Bakterienarten sind die gefundenen Resistenzhäufigkeiten gegen Fosfomycin generell hoch und erreichen bei manchen Spezies 20% oder mehr; bei anderen Arten wie *Escherichia coli* werden unabhängig von der Region niedrige Resistenzraten gefunden. Interessanterweise blieben die Resistenzhäufigkeiten gegen Fosfomycin bei allen gramnegativen Bakterien trotz der jahrzehntelangen Anwendung der Substanz im Verlauf der Jahre weitgehend unverändert. Stark ansteigende oder sinkende Resistenzraten wurden also nicht dokumentiert [31, 69, 71]. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass über die Resistenzentwicklung gegen Fosfomycin in vielen Ländern

Tab. 2. Resistenzhäufigkeiten gramnegativer Bakterien gegen Fosfomycin

Bakterienart/-Stamm	Resistenzrate [%] ¹	Literatur (Beispiele)
Non-Fermenter		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10–23	[23, 28, 29, 42]
	35	[67]
• mit Carbapenem-Resistenz ²	11–25	[29, 42]
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10–30	[28, 29, 82]
Enterobacteriaceae		
Enterobacter-Arten	17–40	[1, 23, 42, 43]
• mit Carbapenem-Resistenz ²	20	[38]
<i>Escherichia coli</i>	0–3	[1, 24, 70, 79]
• ESBL-bildende Stämme	0–2	[18, 42, 45, 61]
• mit Carbapenem-Resistenz ²	0	[38]
Klebsiella-Arten	10–29	[1, 42, 67, 70]
• mit Carbapenem-Resistenz ²	52	[38]
Klebsiella pneumoniae		
• ESBL-bildende Stämme	10–19	[18, 61]
• mit Carbapenem-Resistenz ²	22–40	[42, 67]
<i>Proteus mirabilis</i>	0	[67]
	12–26	[1, 23, 43]
<i>Salmonella enterica</i>	0	[67]

¹ Einschließlich Stämme mit intermediär zu bewertender Empfindlichkeit. Die Stämme wurden zwischen 1995 und 2010 in europäischen Gesundheitseinrichtungen aus klinischen Materialien isoliert; ² oder mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit. ESBL: Beta-Lactamasen mit einem erweiterten Spektrum

keine oder nur einige wenige Erreger erfassende Angaben existieren.

Pseudomonas aeruginosa

In den meisten der in den letzten 15 Jahren publizierten Studien erwiesen sich zwischen 10 und 23% aller *P. aeruginosa*-Stämme als Fosfomycin-resistent (Tab. 2). Bei Untersuchungen von *P. aeruginosa*-Stämmen, die zwischen 1995 und 2001 aus Blut und anderen klinischen Materialien von Patienten in verschiedenen Krankenhäusern Deutschlands isoliert wurden, waren 10 bis 15% aller Isolate Fosfomycin-resistent [28, 29]. In einer retrospektiv angelegten griechischen Studie zeigten sogar mehr als 30% aller *P. aeruginosa*-Stämme, die 2008 isoliert worden waren, eine verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz gegen Fosfomycin [67]. Es ist unklar, ob dieser hohen Resistenzrate eine Ausbreitung resistenter Stämme innerhalb des Krankenhauses vorausging oder ob in Griechenland, wo traditionell häufig Fosfomycin eingesetzt wird, generell hohe Fosfomycin-Resistenzraten bei *P. aeruginosa* zu verzeichnen sind.

Stenotrophomonas maltophilia

Abgesehen von *P. aeruginosa* gibt es kaum Angaben über die Resistenzhäufigkeiten von Non-Fermentern gegen Fosfomycin. Bei Untersuchungen von *S. maltophilia*-Stämmen, die zwischen 1995 und 2001 von Patienten in deutschen Krankenhäusern isoliert wurden, waren etwa 10% aller Isolate Fosfomycin-resistent [28, 29]. Generell zeigen viele *S. maltophilia*-Isolate eine relativ „geringgradige“ Empfindlichkeit gegen Fosfomycin (d. h. eine relativ hohe minimale Hemmkonzentrationen des Wirkstoffs), sodass manche

Stämme je nach zugrunde liegendem Grenzwert als „sensibel“ oder „resistent“ bewertet werden können [28, 29, 40].

Escherichia coli

Fosfomycin zeigt eine sehr gute Aktivität gegen *E. coli*. Bei Untersuchungen klinischer Stämme, die zwischen 1999 und 2009 in europäischen Gesundheitseinrichtungen isoliert wurden, erwiesen sich maximal 3% aller Stämme als Fosfomycin-resistent (Tab. 2). Diese Daten stimmen mit älteren Untersuchungen aus Deutschland überein, in denen bei weniger als 2% aller *E.-coli*-Stämme, die zwischen 1995 und 1998 aus verschiedenen klinischen Materialien von Patienten in süddeutschen Krankenhäusern isoliert worden waren, eine Fosfomycin-Resistenz nachzuweisen war [75, 79]. Auch in Untersuchungen außerhalb Europas werden meist keine oder nur vereinzelt *E.-coli*-Stämme mit einer erworbenen Fosfomycin-Resistenz gefunden (Beispiel: [40]). Die bei *E. coli* gefundenen Resistenzhäufigkeiten sind in der Regel unabhängig davon, ob die betreffenden Stämme ESBL-Enzyme bilden oder nicht (Tab. 2).

Klebsiella-Arten

Verglichen mit *E. coli* sind deutlich mehr Stämme der klinisch bedeutsamsten *Klebsiella*-Arten wie *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* und *K. planticola* Fosfomycin-resistent. In Untersuchungen, die in den letzten 15 Jahren in Europa durchgeführt wurden, erwiesen sich zwischen 10 und 30% aller *Klebsiella*-Stämme, mit meist nur geringfügigen Unterschieden zwischen den einzelnen Arten, als resistent gegen Fosfomycin (Tab. 2). Die Rate der ESBL-bildenden *Klebsiella*-Stämme mit einer Fosfomycin-Resistenz liegt vermutlich in der gleichen Größenordnung [18, 61]. Bei multiresistenten *K.-pneumoniae*-Stämmen mit einer Resistenz oder verminderten Empfindlichkeit gegen Carbapeneme ist die Resistenzsituation gegen Fosfomycin als ungünstig zu bewerten. Solche Stämme weisen in bis zu 40% der Fälle auch eine Fosfomycin-Resistenz auf [42].

Andere Enterobacteriaceae

Innerhalb der Enterobacteriaceae unterscheiden sich die Resistenzraten gegen Fosfomycin je nach Bakterienart zum Teil erheblich. In der Regel niedrige Resistenzraten (unter 5%) werden nicht nur bei *Escherichia coli*-, sondern auch bei *Shigella*- und *Salmonella enterica*-Isolaten gefunden (Tab. 2). Relativ hohe Resistenzraten gegen Fosfomycin (über 10%) kommen nicht nur bei *Klebsiellen*, sondern auch bei einigen Enterobacter- und *Proteus*-Arten vor.

Resistenzentwicklung im Therapieverlauf und Wirkstoffsynergismen

Die bisherige Zurückhaltung beim Einsatz von Fosfomycin bei schweren bakteriellen Erkrankungen beruht vor allem auf der Annahme, dass unter einer Fosfomycin-Monotherapie systemischer Erkrankungen ein hohes Risiko für eine Selektion resistenter Stämme besteht [7, 62]. Grundlage dieser Befürchtungen ist vor allem, dass verschiedene Erreger *in vitro* in Anwesenheit des Wirkstoffs eine hohe Mutationshäufigkeit aufweisen, die vielfach eine Fosfomycin-Resistenz nach sich zieht [55, 62]. Ob es jedoch bei Patienten,

die eine Monotherapie mit Fosfomycin erhalten, tatsächlich häufig zu einer Selektion Fosfomycin-resistenter Erreger kommt, ist nicht bekannt.

Viele Experten nehmen an, dass das potenziell bestehende hohe Risiko für eine Selektion Fosfomycin-resistenter Stämme verkleinert werden kann, wenn Fosfomycin in Kombination mit mindestens einem weiteren aktiven antibakteriellen Wirkstoff eingesetzt wird [65]. Mit einer solchen Kombinationstherapie lassen sich möglicherweise auch synergistische Wirkungen erzielen. Tatsächlich wurden in *In-vitro*-Untersuchungen bei zahlreichen Fosfomycin enthaltenden Wirkstoffkombinationen synergistische Effekte gegen multiresistente gramnegative Bakterien dokumentiert [66]. Besonders häufig lassen sich synergistische Wirkungen bei Testung von Fosfomycin und Carbapenemen gegen multiresistente Stämme von *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* feststellen [66]. Die klinische Bedeutung dieser *In-vitro*-Beobachtungen wurde bislang jedoch nicht untersucht.

Synergismen bei natürlicher Fosfomycin-Resistenz

Mitte der 1990er-Jahre wurde gezeigt, dass Fosfomycin und Aminoglykoside *in vitro* gegen *Acinetobacter baumannii* synergistisch wirken [44]. Dies ist insofern überraschend, als dass *A. baumannii* eine natürliche Fosfomycin-Resistenz aufweist [17, 28]; der zugrunde liegende Mechanismus ist bislang nicht bekannt. Möglicherweise kann Fosfomycin normalerweise aufgrund von Mutationen in den Transportsystemen von *A. baumannii* nicht in die Zellen dieser Bakterien gelangen. Es ist denkbar, dass Fosfomycin bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden infolge der bekannten „zellwandauflockernden“ Wirkung dieser Substanzen die Zellhülle von *A. baumannii* passieren und somit seine zytoplasmatische Zielstruktur, also das MurA-Enzym, erreichen kann.

Empfindlichkeitsbestimmung

Die Empfindlichkeitstestung gegen Fosfomycin ist problematisch, da die *in vitro* erhobenen Daten, die über das Ausmaß der Empfindlichkeit (sensibel, intermediär empfindlich, resistent) eines Erregers gegen diesen Wirkstoff eine Vorhersage über den klinischen Erfolg treffen sollen, oft schlecht mit den *in vivo* zu beobachtenden Daten korrelieren. Dies war vor allem bis in die frühen 1980er-Jahre der Fall, als es noch keine standardisierten Bestimmungen für die Empfindlichkeitstestung gegen Fosfomycin gab [62]. Die *In-vitro*-Aktivität von Fosfomycin ist von zahlreichen Parametern abhängig. Die Ergebnisse der Empfindlichkeitsbestimmung gegen diese Substanz werden maßgeblich von der Wahl des Nährbodens, der Keimeinsaat und der Testtechnik beeinflusst [74]. Nach den heute allgemein akzeptierten Empfehlungen sollten Empfindlichkeitstestungen gegen Fosfomycin immer in Gegenwart von Glucose-6-Phosphat (Endkonzentration 25 mg/l) und nach Möglichkeit mithilfe der Agardilutionsmethode durchgeführt werden [3, 8]. Glucose-6-Phosphat wird für die Empfindlichkeitstestung benötigt, damit Fosfomycin seine vollständige Aktivität – infolge der verbesserten Zellaufnahme in Gegenwart des Zuckers – entfalten kann. Die Agardiluti-

onsmethode ist allerdings relativ aufwendig und daher für die klinische Routine nur bedingt geeignet. Dies gilt ebenso für Mikrodilutionsverfahren, die gegen Fosfomycin vielfach ähnliche, bisweilen aber auch deutlich abweichende Empfindlichkeitsdaten liefern. So unterscheiden sich zum Beispiel die mithilfe der Agardilution und Mikrodilution erhobenen Empfindlichkeitsdaten gegen Fosfomycin bei *Klebsiella pneumoniae* [11].

Seit kurzem wird die Anwendbarkeit eines erst seit wenigen Jahren kommerziell erhältlichen Fosfomycin-Epsilon(E)-Tests in größeren Untersuchungen evaluiert. Mithilfe des E-Tests, einer Gradient-Diffusionsmethode, sind Empfindlichkeitsbestimmungen gegen Antibiotika bei vielen Krankheitserregern schnell und sicher durchführbar. Nach den bisherigen Daten scheint der Fosfomycin-E-Test in den meisten Fällen mit der Agardilutionsmethode übereinstimmende Ergebnisse zu liefern [39, 52]. Abweichende Resultate zu den mit der Agardilutionsmethode erhobenen Referenzdaten wurden jedoch ebenfalls schon beschrieben [12].

Klinische Wirksamkeit und Therapieempfehlungen

Die größte klinische Erfahrung mit Fosfomycin besteht bei der Therapie unkomplizierter Erkrankungen der Harnwege durch gramnegative und grampositive Bakterien ohne ausgewiesene Multiresistenz [48]. Bei den meisten dieser Erkrankungen, insbesondere bei einer zugrunde liegenden Infektion mit *Escherichia coli* oder *Enterococcus faecalis*, zeigt Fosfomycin eine gute Wirksamkeit.

Oral einzusetzendes Fosfomycin wird daher bereits seit langem in einigen Ländern (einschließlich Deutschland und Österreich) für die spezifische Behandlung von Zystitiden und anderen unkomplizierten Harnwegserkrankungen verwendet und bei solchen Indikationen zumindest als Reserveantibiotikum für die Therapie empfohlen [15, 74]. Bei der Zystitis der Frau durch *E. coli* gilt Fosfomycin als eines der Standardantibiotika. In einer Metaanalyse von 27 randomisierten kontrollierten Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fosfomycin bei der Behandlung der Zystitis der Frau (orale Einmalbehandlung mit 3 g) erwies sich die Substanz bei Nicht-Schwangeren als klinisch ebenso wirksam wie die verglichenen Antibiotika (Chinolone, Trimethoprim, Beta-Lactame, Nitrofurantoin) [15].

Eine gute klinische Wirksamkeit von Fosfomycin ist auch bei intravenöser Anwendung dokumentiert. Dies gilt insbesondere für die Behandlung unkomplizierter Harnwegserkrankungen, aber auch für zahlreiche Krankheitsbilder, die nicht die Harnwege betreffen. Die Auswertung einer Literaturanalyse, in der über 1600 Patienten aus 62 zwischen 1971 und 2006 publizierten klinischen Studien berücksichtigt wurden, ergab, dass es unter einer intravenösen Fosfomycin-Monotherapie oder Fosfomycin enthaltenden Kombinationstherapie bei Erkrankungen, die nicht die Harnwege oder den Gastrointestinaltrakt betrafen, in etwa 80% der Fälle zu einer Ausheilung des Krankheitsbilds und in 3% der Fälle zu einer Verbesserung der Symptomatik kam [16]. Die Erkrankungen, darunter Pneumonien, Osteomyelitiden, Meningitiden, septische Infektionen und Peritonitiden, waren durch zahlreiche grampositive und

gramnegative Erreger, meist ohne Multiresistenz, ausgelöst worden.

Inzwischen sehen viele Experten die intravenöse Fosfomycin-Gabe als eine therapeutische Option für die Therapie der Osteomyelitis, bestimmter Sepsisformen, von Haut- und Weichgewebserkrankungen (einschließlich des diabetischen Fußes) sowie bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems an [7, 59, 74]. Für die Behandlung dieser schweren Krankheitsbilder wird meist zu einer Kombinationstherapie geraten, wobei in der Regel die gleichzeitige Einnahme von Fosfomycin mit Penicillinen oder Cephalosporinen empfohlen wird [7, 74].

Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Erreger

Die Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fosfomycin bei der Behandlung von Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Erreger beruhen bislang in erster Linie auf Kasuistiken, Fallserien und retrospektiven Studien [19]. Die meisten dieser Untersuchungen belegen eine gute Wirksamkeit von Fosfomycin, die sowohl die orale als auch intravenöse Anwendung betrifft. Hierbei liegen jedoch nur für einige Problemkeime hinreichend Daten vor, die eine fundierte Einschätzung der Anwendbarkeit der Substanz erlauben.

Obwohl nach wie vor keine größeren Placebo-kontrollierten Studien zur Anwendbarkeit von Fosfomycin bei Erkrankungen durch gramnegative Problemkeime existieren (niedriger Evidenzgrad in Leitlinien), werden infolge der vielen positiven klinischen Erfahrungen mit Fosfomycin bei der Behandlung solcher Krankheiten (hoher Empfehlungsgrad in Leitlinien) die therapeutischen Leitlinien im Hinblick auf die Anwendungsmöglichkeiten dieser Substanz allmählich erweitert. Nach den aktuellen Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) e.V. zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen ist intravenös gegebenes Fosfomycin inzwischen eine Therapieoption für die Behandlung nosokomialer Pneumonien, sofern die Betroffenen ein hohes Risikoprofil aufweisen. Pneumonien bei solchen Patienten werden in den meisten Fällen durch multiresistente (gramnegative oder grampositive) Erreger verursacht [7]. Fosfomycin sollte bei derartigen Erkrankungen in hoher Dosierung und in Kombination mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum eingesetzt werden (Tab. 3). Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 8 bis 10 Tage, bei Erkrankungen durch *Pseudomonas aeruginosa* ist die Therapiezeit zu verlängern [7].

Neben nosokomialen Pneumonien durch multiresistente Erreger wird intravenös zu applizierendes Fosfomycin inzwischen auch bei anderen Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien, beispielsweise bei unkomplizierten Harnwegserkrankungen, Sepsis und intraabdominellen Krankheitsbildern, als therapeutische Alternative oder sogar für die Erstbehandlung empfohlen.

Pseudomonas aeruginosa

Fosfomycin erwies sich in Kohortenstudien [20, 34, 51] bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen durch multire-

Tab. 3. PEG-Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie der nosokomialen Pneumonie bei Patienten mit hohem Risikoprofil [7]

Antibiotikum	Dosierung/Tag (parenteral)	Evidenz-grad ¹	Empfehlungs-grad ²
• Piperacillin/Tazobactam <i>oder</i>	3 × 4,5 g	Ia	A
• Piperacillin/Sulbactam <i>oder</i>	3 × 4 g plus 3 × 1 g	IV	B
• Ceftazidim <i>oder</i>	3 × 2 g	Ia	B
• Cefepim <i>oder</i>	3 × 2 g	Ia	A
• Doripenem <i>oder</i>	3 × 0,5 g	Ia	A
• Imipenem <i>oder</i>	3 × 1 g	Ia	A
• Meropenem	3 × 1 g	Ia	A
plus			
• Ciprofloxacin <i>oder</i>	3 × 0,4 g	IV	A
• Levofloxacin <i>oder</i>	2 × 0,5 g	IV	A
• Fosfomycin <i>oder</i>	3 × 5 g	IV	A
• Aminoglykosid	Substanzspezifisch	Ia	C

PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

¹ Ia: Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien;

IV: Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten;

² A: hoher Empfehlungsgrad, gilt als allgemein akzeptierte Empfehlung; B: mittlerer Empfehlungsgrad; C: niedriger Empfehlungsgrad

Das **Risikoprofil** der Patienten mit nosokomialer Pneumonie wird aus dem Vorliegen der folgenden Risikofaktoren abgeleitet: Alter > 65 Jahre (1 Punkt), strukturelle Lungenerkrankung (2 Punkte), antiinfektive Vorbehandlung (2 Punkte), Beginn der Pneumonie ab 5. Krankenhaustag (3 Punkte), schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (3 Punkte), extrapulmonales Organversagen (4 Punkte). Bei einer Summe von mindestens 6 Punkten besteht ein hohes Risikoprofil.

sistente *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme als erfolgreich. In etwa drei Viertel aller Fälle wurde Fosfomycin in Kombination mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen eingesetzt. Insbesondere bei Mukoviszidose-Patienten, die von einer chronischen Infektion mit multiresistenten *P.aeruginosa*-Stämmen betroffen waren, wurde unter einer Fosfomycin enthaltenden Kombinationstherapie eine klinische Besserung der Symptome beobachtet [20, 34, 51]. Für den Therapieerfolg spielen wahrscheinlich die guten Penetrationseigenschaften von Fosfomycin in die vom Erreger gebildeten Biofilme sowie die gute Wirksamkeit der Substanz innerhalb dieser Filme eine wichtige Rolle [37, 50]. Aufgrund der zahlreichen positiven klinischen Daten wird Fosfomycin inzwischen in einigen Therapieleitlinien, so auch in den aktuellen PEG-Empfehlungen [7], als Kombi-

Tab. 4. PEG-Empfehlungen zur antibakteriellen Kombinationstherapie der Sepsis durch *Pseudomonas aeruginosa* [7]

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
Ceftazidim/Cefepim <i>plus</i>	Fosfomycin <i>oder</i> Ciprofloxacin/Levofloxacin <i>oder</i> Aminoglykosid
Acylaminopenicillin mit Beta-Lactamase-Inhibitor <i>plus</i>	Fosfomycin <i>oder</i> Ciprofloxacin/Levofloxacin <i>oder</i> Aminoglykosid
Imipenem/Meropenem/Doripenem <i>plus</i>	Fosfomycin <i>plus</i> Aminoglykosid <i>oder</i> Ciprofloxacin/Levofloxacin

PEG: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

nationspartner für die gezielte Therapie der *Pseudomonas*-Sepsis empfohlen (Tab. 4). In der Regel wird eine 7- bis 10-tägige Behandlung als ausreichend erachtet [7]. Fosfomycin wird überdies inzwischen häufig als Ultima Ratio für die Behandlung respiratorischer und anderer Erkrankungen durch multiresistente *P.aeruginosa*-Stämmen eingesetzt [19].

Es ist davon auszugehen, dass Fosfomycin zukünftig auch bei der Therapie von Harnwegsinfektionen mit multiresistenten *P.aeruginosa*-Stämmen eine wichtige Rolle spielen wird, da die Substanz an diesen Infektionsorten hohe Wirkstoffkonzentrationen erreicht [17].

Andere Non-Fermenter

Fallberichte und retrospektive Untersuchungen über die Wirksamkeit von Fosfomycin bei Erkrankungen durch Non-Fermenter, die nicht auf *P. aeruginosa* zurückgehen, sind rar. Eine postoperative Meningitis durch *Acinetobacter baumannii*, eine Spezies mit natürlicher Fosfomycin-Resistenz, war mithilfe einer hoch dosierten Kombinationstherapie mit Ampicillin/Sulbactam und Fosfomycin bzw. Rifampicin erfolgreich behandelbar [46]. Eine synergistische Wirkung von Fosfomycin und Aminoglykosiden auf *A. baumannii* ist *in vitro* bereits seit längerem bekannt.

Ausgehend von vielversprechenden *In-vitro*-Befunden gehen einige Experten davon aus, dass Fosfomycin auch bei Mukoviszidose-Patienten für die Therapie von Infektionen mit *Stenotrophomonas maltophilia* einzusetzen ist [25]. Die guten Erfahrungen mit Fosfomycin gegen *P.aeruginosa*-Infektionen bei Mukoviszidose-Patienten stützen diese These. Klinische Studien hierzu fehlen jedoch (noch).

Multiresistente Enterobacteriaceae

Die bislang publizierten Untersuchungen zur Wirksamkeit von Fosfomycin bei Erkrankungen durch multiresistente Enterobacteriaceae beziehen sich vor allem auf ESBL-bildende *Escherichia coli*- und multiresistente *Klebsiella*-Stämme [18, 49, 60, 64]. In einer größeren retrospektiven türkischen Studie wurde die Wirksamkeit oral applizierten Fosfomycins (3 g pro Tag für 3 Tage) bei der Behandlung von Erwachsenen mit Erkrankungen der unteren Harnwege durch ESBL-bildende *E. coli*-Stämme untersucht [60]. In über 94% der Fälle wurde ein klinischer Erfolg, in 78,5% der Fälle auch ein mikrobiologisches Ansprechen (Eradikation des Erregers; sterile Urinproben) festgestellt. In einer kürzlich in Spanien durchgeführten multizentrischen Fall-Kontroll-Studie mit Patienten, die von ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen (asymptomatische Bakteriurie) und -erkrankungen (Zystitis, Pyelonephritis, Prostatitis) durch ESBL-bildende *E. coli*-Stämme betroffen waren, wurde nach oraler Gabe von Fosfomycin ein ähnlich gutes klinisches Ansprechen (93% aller Fälle) beobachtet [64]. In einer weiteren Untersuchung mit Patienten, die von Erkrankungen durch Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae*-Stämme betroffen waren, die sie während ihrer Liegezeit in einer Intensivstation eines griechischen Krankenhauses erworben hatten, erwies sich eine intravenöse Gabe von Fosfomycin (2 bis 4 g alle 6 Stunden für durchschnittlich 14 Tage) in Kombination mit anderen Antibiotika (in der Regel Colistin oder Gentamicin) ebenfalls als erfolgreich [49].

Aufgrund der vorliegenden günstigen klinischen Daten raten einige Experten, die bestehenden Richtlinien für die Behandlung von Harnwegserkrankungen zu ändern und *oral* zu applizierendes Fosfomycin für die empirische Erstrangtherapie bei unkomplizierten Harnwegserkrankungen durch ESBL-bildende und/oder Chinolon-resistente *E.-coli*-Stämme zu empfehlen [59]. (Um zu beurteilen, ob mit dem Auftreten multiresistenter *E.-coli*-Stämme als Erreger dieser Krankheitsbilder gerechnet werden kann, ist die Kenntnis der lokalen Resistenzsituation – entsprechende Resistenzstatistiken sollten vorliegen und ausgewertet werden – von entscheidender Bedeutung.) Ein solcher Vorschlag ist wahrscheinlich auch auf entsprechende Erkrankungen durch ESBL-bildende Stämme anderer Enterobacteriaceae-Arten (*Klebsiella*- und *Enterobacter*-Spezies) anzuwenden. Bei Erkrankungen durch Carbapenem-resistente *Klebsiella*-Stämme ist die Datenlage aus klinischen Studien jedoch bislang zu klein, um einen solchen Vorschlag aussprechen zu können. Es ist zudem zu berücksichtigen, dass bis zu 50% aller Carbapenem-resistenten *Klebsiellen* *in vitro* eine Fosfomycin-Resistenz aufweisen [42].

Abgesehen von der Therapie unkomplizierter Harnwegserkrankungen wird Fosfomycin inzwischen auch bei anderen Krankheitsbildern durch multiresistente Enterobacteriaceae-Stämme als wichtige Therapieoption angesehen. So gilt *intravenös* eingesetztes Fosfomycin in Kombination mit einem Carbapenem in den aktuellen PEG-Empfehlungen inzwischen als eine therapeutische Option für die Behandlung der Sepsis durch ESBL-bildende *E.-coli*-Stämme [7]. Eine Therapieindikation besteht zudem bei der kalkulierten antibakteriellen Therapie von *intraabdominellen* Erkrankungen durch ESBL-bildende *E.-coli*- und *Klebsiella*-Stämme, bei der die Fosfomycin-Behandlung derzeit als wichtige Alternative zur Erstrangtherapie mit Carbapenemen bewertet wird [7].

Fazit und Ausblick

Für die spezifische Therapie von Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien gibt es nur noch wenige wirksame Antibiotika. Fosfomycin, ein seit langem bei der Behandlung unkomplizierter Harnwegserkrankungen erfolgreich eingesetztes und gut verträgliches Antiinfektivum, ist nach den bisherigen Daten zahlreicher *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen als Erfolg versprechender Wirkstoff für die Therapie verschiedener Erkrankungen durch gramnegative Problemkeime wie *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL-bildende *Escherichia coli*- und *Klebsiella*-Stämme zu bewerten. Abgesehen von unkomplizierten Harnwegserkrankungen zeigt Fosfomycin vor allem bei Krankheitsbildern der Haut und des Weichgewebes durch multiresistente gramnegative Bakterien, bei der Sepsis durch *Pseudomonas aeruginosa* und ESBL-bildende *E.-coli*-Stämme (insbesondere wenn der Infektionsherd in den Atemwegen liegt) sowie bei Mukoviszidose-Patienten, die von einer Infektion mit *P. aeruginosa* betroffen sind, eine gute Wirksamkeit. Es werden allerdings größere kontrollierte und vergleichende Studien notwendig sein, um den Stellenwert der Substanz für die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen durch multiresistente Bakterien zu evaluieren. So wird zu klären sein, ob Fosfomycin bei den beschriebenen

Indikationen als therapeutische Alternative bei Versagen der Primärtherapie bzw. Intoleranz auf die Initialbehandlung oder aber für die Erstrangtherapie eingesetzt werden kann. Es sollten zudem klinische Untersuchungen über die Wirksamkeit von Fosfomycin bei Erkrankungen durch in der Regel Fosfomycin-sensible Erreger durchgeführt werden, für die es bislang aber keine oder nur wenige klinische Studien gibt. Hierzu gehören vor allem Untersuchungen zu Erkrankungen durch *Stenotrophomonas maltophilia* und einige andere Non-Fermenter sowie durch ESBL-bildende Stämme von Enterobacteriaceae, die nicht zu *Escherichia coli* oder einer *Klebsiella*-Art gehören. Es fehlen zudem Informationen über die Wirksamkeit von Fosfomycin bei der Behandlung von Mukoviszidose-Patienten, die von Infektionen mit Non-Fermentern (ausgenommen *P. aeruginosa*) betroffen sind, sowie über die klinische Bedeutung der *in vitro* gefundenen Synergismen zwischen Fosfomycin und anderen antibakteriellen Wirkstoffen.

Da je nach Bakterienart und Region eine mehr oder weniger große Anzahl der Erreger auch gegen Fosfomycin resistent ist und nach wie vor nicht ausgeschlossen werden kann, dass es unter einer Fosfomycin-Monotherapie zu einer raschen Resistenzentwicklung kommt, sollte die Substanz nur bei Sensibilität des Erregers gegenüber dem Wirkstoff und bei schweren Erkrankungen in Kombination mit einem anderen wirksamen Antiinfektivum eingesetzt werden. Bei der Empfindlichkeitsbestimmung gegen Fosfomycin ist auf die korrekte Durchführung der Resistenztestung zu achten.

Interessenkonflikterklärung

Der Autor erklärt, dass für den vorliegenden Text keine Interessenkonflikte bestehen.

Fosfomycin – role for treatment of diseases due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria

Fosfomycin is a bactericidal phosphonic acid derivative, which engages by inhibiting pyruvyltransferase at an early stage in the peptidoglycan synthesis. It shows a broad spectrum of activity that includes many Gram-negative and Gram-positive bacteria. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* as well as Enterobacteriaceae strains expressing extended spectrum beta-lactamases (ESBL) are frequently sensitive to fosfomycin. During the last decade, a variety of studies showed that fosfomycin is not only suitable for treating uncomplicated urinary tract diseases, but also for the treatment of many other diseases caused by Gram-negative pathogens with and without multidrug resistance. However, large controlled studies demonstrating the efficacy of the drug to treat diseases caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens are still missing. Considering the low number of antibacterial agents with activity against multidrug-resistant strains of Gram-negative bacteria, fosfomycin should be evaluated at least as an important reserve antibiotic. However, because some multidrug-resistant pathogens are also resistant to fosfomycin, this agent should only be applied if the pathogen is sensitive to this drug. In addition, because rapid development of resistance cannot be excluded if fosfomycin will be applied alone, this drug should only be given in combination with other effective drugs for the treatment of serious diseases due to multidrug-resistant Gram-negative pathogens.

Key words: Fosfomycin, Gram-negative bacteria, multidrug resistance, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, extended spectrum beta-lactamase, carbapenem resistance, urinary tract infections, sepsis, cystic fibrosis

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (<http://www.arzneimitteltherapie.de>) unter „Archiv“, „Literatur“, Heft 10/2012.

Fosfomycin

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zu Non-Fermentern ist falsch?

- A Non-Fermenter können Kohlenhydrate oxidativ verwerten
- B Non-Fermenter rufen besonders häufig bei Kindern, Heranwachsenden und alten Menschen lebensbedrohliche Erkrankungen hervor
- C Die meisten Non-Fermenter zeigen eine intrinsische Resistenz gegen zahlreiche Antibiotika
- D Multiresistente *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme sind nicht selten gegen alle Beta-Lactame resistent

2. Struktur und Formulierungen von Fosfomycin – welche Aussage ist korrekt?

- A Fosfomycin ist ein hochmolekulares, natürlich vorkommendes Phosphonsäurederivat
- B Es hemmt ein Schlüsselenzym der Proteinbiosynthese
- C Es wurde erstmals 1969 aus einigen Pilzarten isoliert
- D Die Trockensubstanz zur Infusionszubereitung enthält als Hilfsstoff Bernsteinsäure

3. Pharmakokinetik von Fosfomycin – was ist falsch?

- A Die Bioverfügbarkeit beträgt bei oraler Anwendung des Calciumsalzes etwa 12%
- B Fosfomycin wird nicht an Plasmaeiweiß gebunden
- C Die Substanz zeigt eine gute Gewebegängigkeit
- D Fosfomycin geht nicht in den fetalen Kreislauf über

4. Nebenwirkungen der Fosfomycin-Therapie – welche Aussage ist falsch?

- A Bei Anwendung hoher intravenöser Dosierungen besteht infolge des hohen Kaliumgehalts der Formulierung die Gefahr einer Hyperkaliämie
- B Nach Anwendung von Fosfomycin-Trometamol treten vor allem Reaktionen des Gastrointestinaltrakts auf
- C Gelegentlich werden bei intravenöser Fosfomycin-Gabe zentralnervöse Krankheitszeichen beobachtet
- D Veränderungen des Blutbilds sind selten

5. Wirkungsspektrum von Fosfomycin – was trifft zu?

- A Es zeigt eine gute Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* und *Burkholderia cepacia*
- B Alle Enterobacteriaceae sind natürlich Fosfomycin-sensibel
- C Gegen *E.-coli*-Stämme, die Beta-Lactamasen mit erweitertem Spektrum bilden, ist Fosfomycin in der Regel aktiv
- D *Shigella dysenteriae* und *Salmonella enterica* zeigen eine natürliche Fosfomycin-Resistenz

6. Resistenzepidemiologie – welche Aussage stimmt?

- A In der Regel sind bis zu 8% aller nicht-multiresistenten Klebsiellen Fosfomycin-resistent
- B Carbapenem-resistente Klebsiellen weisen fast immer eine Parallelresistenz gegen Fosfomycin auf
- C In den meisten Studien wiesen mehr als 9% aller *P.-aeruginosa*-Stämme eine Fosfomycin-Resistenz auf

- D *Stenotrophomonas-maltophilia*-Isolate zeigen eine „hochgradige“ Fosfomycin-Empfindlichkeit

7. Empfindlichkeitstestung gegen Fosfomycin – welche Antwort ist falsch?

- A Die Empfindlichkeitsbestimmung ist stets in Gegenwart eines phosphorylierten Disaccharids durchzuführen
- B Die Ergebnisse können von der Wahl des Nährbodens, der Keimeinsaat und der Testtechnik abhängig sein
- C Die Agardilutionsmethode gilt als Methode der Wahl
- D Die mithilfe der Agardilution und Mikrodilution erhobenen Daten unterscheiden sich bei *K. pneumoniae*

8. Welche Kombination wird nicht von der PEG für die Initialtherapie der nosokomialen Pneumonie bei Patienten mit hohem Risikoprofil empfohlen?

- A Fosfomycin plus Piperacillin/Tazobactam
- B Doripenem plus Levofloxacin
- C Fosfomycin plus Meropenem
- D Ciprofloxacin plus Fosfomycin

9. Welche Aussage zur Fosfomycin-Therapie bei Erkrankungen durch multiresistente *P.-aeruginosa*-Stämme trifft zu?

- A Fosfomycin erwies sich hier in zahlreichen größeren kontrollierten und vergleichenden Studien als erfolgreich
- B Bei Mukoviszidose-Patienten mit chronischer *P.-aeruginosa*-Infektion trat unter einer Fosfomycin-haltigen Kombinationstherapie eine Symptombesserung auf
- C Bei der gezielten Therapie der *Pseudomonas*-Sepsis sollte Fosfomycin mindestens 14 Tage lang eingesetzt werden
- D Fosfomycin kann nicht als Ultima Ratio für die Behandlung respiratorischer Erkrankungen verwendet werden

10. Erkrankungen durch multiresistente Enterobacteriaceae – welche Aussage zu Fosfomycin ist falsch?

- A Es ist bei unkomplizierten Harnwegserkrankungen durch ESBL-bildende *E.-coli*-Stämme erfolgreich einsetzbar
- B Seine Rolle für die Behandlung von Erkrankungen durch Carbapenem-resistente Klebsiellen ist bislang unklar
- C Fosfomycin i. v. kann zusammen mit einem Carbapenem für die Therapie der Sepsis durch ESBL-bildende *E.-coli*-Stämme eingesetzt werden
- D Keine Therapieindikation besteht bei intraabdominellen Erkrankungen durch ESBL-bildende Klebsiellen

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Fosfomycin

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 2011/395; 1.1.2012–15.1.2013) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname	Abonnenummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. 10 2012 bis
15. 11 2012)



AMT-Redaktion, Stuttgart

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

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. November 2012 (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					

nab-Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom

Nanoalbumin-Bindung von Paclitaxel verbessert Pharmakokinetik und Sicherheitsprofil

Tilman Schöning, Heidelberg

Die Albumin-gebundene Nanopartikel-Formulierung von Paclitaxel, nab-Paclitaxel, ist in der Taxan-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eine sichere Alternative zur Standard-Zubereitung mit dem hypersensibilisierenden Lösungsvermittler Cremophor® EL. Im Vergleich zu herkömmlichen Taxan-Zubereitungen zeigt nab-Paclitaxel eine verbesserte Gewebepenetration mit einem aktiven, selektiven Transport ins Tumorgewebe über Zielproteine, welche in fortgeschrittenen Tumorstadien vermehrt im Zielgewebe exprimiert werden. Durch die bessere Verteilungskinetik von nab-Paclitaxel kann eine starke Anreicherung im Gefäßkompartiment vermieden werden, insbesondere bei kurzen Infusionszeiten. Dies bedingt ein besseres Sicherheitsprofil der Formulierung bei gleichzeitig verbesserter Effektivität bei definierten Patientengruppen mit metastasiertem Mammakarzinom.

Arzneimitteltherapie 2012;30:307-12.

Die Taxane *Paclitaxel* und *Docetaxel* haben sowohl in der adjuvanten Therapiesituation als auch der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms einen festen Stellenwert. Sie gelten als Mittel der Wahl bei Anthracyclin-vorbehandelten Patientinnen [1].

Paclitaxel, ein Naturprodukt aus der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*), ist stark lipophil und unlöslich in Wasser. Es arretiert die Zellteilung in der Mitosephase durch seine antimikrotubulären Eigenschaften und stabilisiert dabei die Mikrotubuli durch Verhinderung ihrer Depolymerisation. *Docetaxel* ist ein semisynthetisch hergestelltes, verestertes Produkt von 10-Deacetylbaaccatin III, welches aus den Nadeln der europäischen Eibe gewonnen wird. Es ist ebenfalls stark lipophil und unlöslich in Wasser [2]. Beide Taxane benötigten bisher aufgrund ihrer ausgeprägten Hydrophobie *Lösungsvermittler* für den klinischen Einsatz.

Cremophor® EL

Cremophor® EL (Macroglylycerolricinoleat [Ph. Eur.]; Polyoxy 35 Castor Oil [NF]; CrEL) ist ein Gemisch aus etwa 83% eher hydrophoben Verbindungen und etwa 17% hydrophilen Anteilen. CrEL dient als Hilfsstoff (Emulgator und Lösungsvermittler) für äußerlich und innerlich anzuwendende Arzneistoffe, so auch für das ausgesprochen schlecht wasserlösliche Paclitaxel. CrEL wird in einer Reihe von Arzneimitteln als Lösungsvermittler eingesetzt, allerdings enthält derzeit die Formulierung mit Paclitaxel die anteilsmäßig größte Menge [3].

Durch CrEL kommt es zur Bildung von Mizellen, die Paclitaxel in der Blutbahn in ihrem Inneren festhalten [4]. Bei diesem dosisabhängigen pharmakokinetischen Phänomen kommt bei steigender Dosis zu einer verminderten Paclitaxel-Clearance. Daher wirken höhere Paclitaxel-Dosen nicht stärker, gleichzeitig nehmen aber hämatologische Nebenwirkungen zu. Die CrEL-Mizellen können andere hydrophobe Arzneimittel einschließen und die Verteilung von Arzneimitteln im Plasma behindern [5].

Der Anteil an freiem Paclitaxel korreliert mit der Infusionszeit der CrEL-Formulierung: Bei einer *kurzen Infusionszeit* von einer Stunde kommt es in der Regel zu *hohen Plasmakonzentrationen* von CrEL, was in einer überwiegenden Bindung von Paclitaxel an CrEL resultiert, und zu einem geringen freien Anteil von Paclitaxel im Plasma. Bei Patientinnen, die eine *24-Stunden-Infusion* erhielten, konnte hingegen eine *lineare Bindung* von Paclitaxel an Serum-Proteine und Blutzellen gezeigt werden, weil die CrEL-Konzentrationen im Blut verhältnismäßig gering waren [6]. In der Praxis wird von der 24-stündigen Applikation dennoch nur selten Gebrauch gemacht, weil Paclitaxel meist *ambulant* oder *teilstationär* verabreicht wird.

Der positive Einfluss einer verlängerten Infusionszeit auf die Bioverfügbarkeit von Paclitaxel in CrEL durch höhere Paclitaxel-Plasmaspiegel konnte durch einen Vergleich von

Dr. Tilman Schöning, Apotheke des Klinikums der Universität, Im Neuenheimer Feld 670, 69120 Heidelberg, E-Mail: tilman.schoening@med.uni-heidelberg.de

einstündiger und dreistündiger Verabreichung gezeigt werden. Bei Infusion über drei Stunden waren die AUC (Fläche unter Blutspiegel-Zeit-Kurve) um 24% ($p=0,009$) und die Plasmakonzentration signifikant höher ($p=0,0002$) [7]. Die wöchentliche Gabe von Paclitaxel über einen längeren Zeitraum führte trotz der langen CrEL-Plasmahalbwertszeit von etwa 80 Stunden zu keiner wesentlichen Akkumulation [8], was auf sein geringes Verteilungsvolumen zurückgeführt werden kann.

CrEL ist zudem in der Lage, *Weichmacher* wie Diethylhexylphthalat (DEHP) aus *Infusionsmaterial* wie Polyvinylchlorid-haltigen Infusionsbeuteln oder Polyethylen-haltigen Infusionsleitungen zu lösen. Dies kann bei den Patienten zu toxischen Begleiterscheinungen wie Leberschäden führen, weshalb diese Produkte bei Gabe von CrEL-haltigen Zubereitungen vermieden werden müssen [9].

CrEL kann *Hypersensitivitätsreaktionen* auslösen, die sich zu Infusionsbeginn in schweren, teilweise lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen äußern können. Dies betraf in Phase-I-Studien etwa 20 bis 40% der Patienten ohne Prämedikation. Auch nach adäquater Prämedikation mit Antihistaminika und Glucocorticoiden erleiden noch etwa 40% der Patienten leichtere Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautrötung oder Ausschlag und etwa 1,5 bis 3% der Patienten schwere, potenziell lebensbedrohliche Reaktionen [10–12]. In den Datenbanken des US-Projekts Medical Research on Adverse Drug Events and Reports (MED-RADAR) sind sechs Fälle schwerer *anaphylaktischer Reaktionen* unter adjuvanter Brustkrebstherapie mit Paclitaxel in CrEL beschrieben [13]. Zwei Fälle endeten trotz Prophylaxe tödlich. Die Gründe liegen in einer durch den CrEL-Bestandteil Ölsäure ausgelösten Histamin-Freisetzung [14] sowie in einer CrEL-vermittelten Komplement-Aktivierung, die als konzentrationsabhängig beschrieben wurde [15]. Wegen der Konzentrationsabhängigkeit sind *CrEL-Nester* in der Infusionslösung zu vermeiden, welche sich aufgrund einer schlechten Durchmischung des viskosen CrEL ergeben können [16]. Durch eine *niedrigere Infusionsrate* kann eine Abschwächung der beschriebenen Hypersensitivitätsreaktionen erreicht werden. Dennoch ist dieses Vorgehen nicht immer erfolgreich.

Weitere direkt mit CrEL-assoziierte Toxizitäten sind beschrieben: Verstärkung einer teils irreversiblen Neurotoxizität [5, 17–19], Aggregation von Erythrozyten, Hyperlipidämie und Myelosuppression [3]. Es wird vermutet, dass CrEL die Taxan-vermittelte *Myelosuppression verstärkt*, indem es aufgrund seines geringen Verteilungsvolumens im Gefäßkompartiment verbleibt und durch den so bedingten ständigen Kontakt mit dem Knochenmark das MDR1-P-Glykoprotein in den hämatopoietischen Vorläuferzellen hemmt [20].

Paclitaxel-Albumin (nab-Paclitaxel, Abraxane®)

Paclitaxel-Albumin (nab-Paclitaxel) ist eine lösungsmittel- bzw. lösungsvermittlerfreie, kolloidale Suspension von Paclitaxel mit nanometergroßen humanen Serum-Albumin-Partikeln, wobei Paclitaxel in einem nicht-kristallinen, amorphen Zustand vorliegt (Abb. 1). Nab-Paclitaxel wird

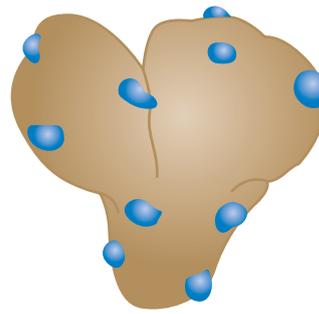


Abb. 1. Zytotoxisches Nanoalbumin-Molekül (blau: Zytostatikum)

durch Hochdruck-Homogenisierung von Paclitaxel in Anwesenheit von in physiologischer Kochsalzlösung gelöstem humanem Serum-Albumin (HSA) hergestellt. Dies führt zu einer Kolloidsuspension mit einer Albumin-Konzentration von 45 mg/ml und einer Paclitaxel-Konzentration von 5 mg/ml [21]. *Albumin* ist endogen ein wichtiger *Transporter*, der sowohl endogen als auch exogen zugeführte Substanzen in die Zielgewebe transportiert. Die negativen Ladungen der Albumin-Oberfläche der Partikel sorgen für eine Abstoßung untereinander, so dass eine *Ausfällung vermieden* wird [22]. Die Partikel haben eine Größe von 130 bis 150 nm. Durch Partikel dieser Größe werden Kapillaren nicht verstopft.

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Gabe von nab-Paclitaxel lag die *Eliminations-Halbwertszeit* von Paclitaxel zwischen 12,9 und 21,6 Stunden und die *mittlere Clearance* zwischen 11,9 und 30,6 l/h/m². Die *mittlere AUC* zeigte bis zu einer Dosis von 300 mg/m² einen linearen Anstieg [21, 23, 24]. Im Vergleich zu CrEL-basiertem Paclitaxel sind bei nab-Paclitaxel Verteilungsvolumen und Clearance höher, Maximalkonzentrationen im Serum nach Verabreichung gleicher Dosen jedoch niedriger [25]. Dies lässt Rückschlüsse auf eine *bessere Verteilung* von nab-Paclitaxel im Gewebe zu (Abb. 2).

Nach Injektion in die Blutbahn zerfallen die Nanopartikel schnell in kleinere, lösliche Albumin-gebundene Paclitaxel-Komplexe, welche eine ähnliche Größe von etwa 10 nm besitzen wie endogene Albuminmoleküle [23]. Die entstandenen Nanopartikel können so auf gleichem Weg wie endogenes Albumin ins Gewebe gelangen, auch in Tumorgewebe, und dort den Wirkstoff einschleusen. Die Nanopartikel werden durch aktiven Transport über *Albomdin(gp60)*-Rezeptoren durch die Endothelzellwand in den Tumor aufgenommen. Dies entspricht den physiologischen Vorgängen mit körpereigenem Albumin, welches sich, wahrscheinlich aufgrund des höheren Nährstoffbedarfs, verstärkt in Tumoren anreichert [24, 25]. Eine wichtige Rolle für die Aufnahme ins Tumorgewebe spielt auch *Caveolin*. Caveolin-1 ist ein Strukturprotein in Plasmamembranen, das an der Internalisierung über Vesikel sowie der Signaltransduktion beteiligt ist [26]. Yang et al. konnten eine erhöhte Expression von Caveolin-1 in Brustkrebsgewebe zeigen, welche mit der Aggressivität des Tumors und einer schlechten Prognose korrelierte [27]. Ist gp60 aktiviert, so interagiert dieses mit Caveolin-1 und führt zur Ausbildung von *Vesikeln* (Caveolae), die Albumin-gebundenes Paclitaxel durch die Endothelzellen hindurch ins Tumorgewebe transportieren. Zusätzlich spielen bei der Aufnahme in das Tumorgewebe vermutlich

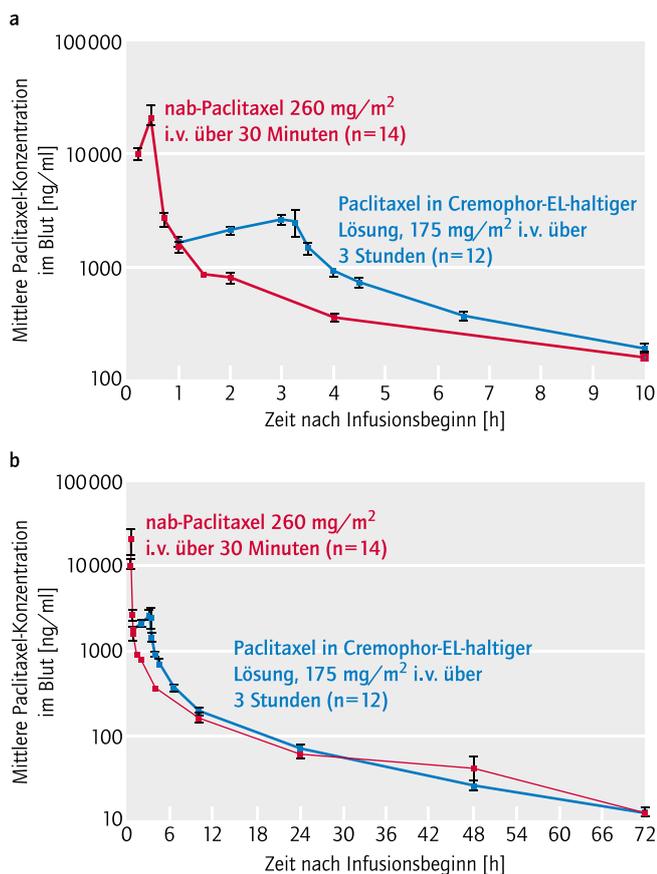


Abb. 2. Mittlere Paclitaxel-Blutkonzentrationen zur Stunde 0 bis 10 (A) und zur Stunde 0 bis 72 nach Start der Infusion (B) [nach 25]

auch andere passive Transportvorgänge eine Rolle wie die Durchlässigkeit von Gefäßen im Bereich des Tumors und der gestörte Lymphabfluss im Tumorgewebe [28]. Ein weiteres Protein, das möglicherweise Anteil an einer verbesserten Aufnahme von Albumin-gebundenem Paclitaxel hat, ist *Osteonectin*, auch bekannt als *SPARC* (Secreted protein acidic and rich in cysteine). Das kollagengebundene Protein in der Zellmatrix ist an der Regulation wichtiger Zellfunktionen, am Überleben der Zelle sowie an der Zellmigration beteiligt [29]. Es interagiert zudem mit *Wachstumsfaktoren* wie VEGF (vaskulärem endotheliale Wachstumsfaktor), welche eine wichtige Rolle bei der Tumorangio-genese und -progression spielen. SPARC wird in vielen Tumorarten, wie Prostata- und Kolonkarzinom, Melanom und auch Brustkrebs verstärkt exprimiert und geht mit einer erhöhten Aggressivität des Tumors einher [30]. SPARC begünstigt durch seine Wechselwirkung mit Albumin die Anreicherung von Albumin-gebundenen Arzneistoffen im Tumorgewebe [31, 32]. Die Expression von SPARC korreliert so auch mit dem Ansprechen auf nab-Paclitaxel in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren [33].

Sicherheit und Verträglichkeit

Hypersensitivitätsreaktionen

Sowohl in einer Dosierung von 300 mg/m² alle drei Wochen als auch bei wöchentlicher Gabe von nab-Paclitaxel 100, 125 oder 150 mg/m² kam es ohne Prämedikation zu keinen schweren Hypersensitivitätsreaktionen [34, 36, 37]. In der

zulassungsrelevanten multizentrischen, internationalen Phase-III-Studie mit nab-Paclitaxel 260 mg/m² dreiwöchentlich im Vergleich zu CrEL-Paclitaxel 175 mg/m² dreiwöchentlich bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs traten keine schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Grad 3/4) auf, während dies unter CrEL-Paclitaxel bei fünf Patienten (Grad 3) der Fall war [35].

Periphere Neuropathie

Eine *dosislimitierende Toxizität* von nab-Paclitaxel stellt die periphere Neuropathie dar [21, 34, 35]. In der zulassungsrelevanten Studie traten sensorische Neuropathien vom Grad 3 mit 10% vs. 2% (p<0,001) signifikant häufiger auf als unter CrEL-formuliertem Paclitaxel [35]. Diese konnten jedoch durch Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen gut kontrolliert werden. Nach Beendigung der nab-Paclitaxel-Therapie betrug die mediane Zeit bis zur Rückbildung der Symptome auf Grad 1 oder Grad 2 etwa 22 Tage. Dabei persistierte eine Grad-3-Neuropathie vier Wochen nach dem ersten Auftreten bei 4 von 28 (14%) Patientinnen unter nab-Paclitaxel gegenüber 4 von 5 (80%) Patientinnen unter CrEL-basiertem Paclitaxel. Bei der wöchentlichen Therapie von Taxan-vorbehandelten Patientinnen mit 100 mg/m² nab-Paclitaxel traten Grad-3-Neuropathien bei 8%, in der wöchentlichen Dosierung von 125 mg/m² dagegen bei 19% der Patientinnen auf [37]. Bei 63 nicht vorbehandelten Patientinnen kam es mit 300 mg/m² nab-Paclitaxel dreiwöchentlich in 11% der Fälle zu Neuropathien vom Grad 3. Gegenüber Docetaxel war die mittlere *Zeit bis zum Abklingen* von Grad-3-Neuropathien sowohl bei wöchentlicher als auch bei dreiwöchentlicher Gabe von nab-Paclitaxel (19 bis 22 Tage) gegenüber der dreiwöchentlichen Gabe von Docetaxel (47 Tage) deutlich kürzer [36].

Neutropenie

nab-Paclitaxel zeigte im Rahmen der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms in einer Dosierung von 260 mg/m² alle drei Wochen gegenüber der dreiwöchentlichen Gabe von 175 mg/m² CrEL-Paclitaxel eine signifikant geringere Inzidenz von Grad-4-Neutropenien (9% vs. 22%, p<0,001) [35]. Blum et al. behandelten stark vorbehandelte HER2-positive Brustkrebs-Patientinnen, bei denen es unter Taxanen zum Fortschreiten des metastasierten Tumors kam oder die innerhalb von zwölf Monaten nach der adjuvanten Therapie mit Taxanen einen Rückfall erlitten hatten. Dabei entwickelten weniger als 5% der Patientinnen unter wöchentlicher Gabe von nab-Paclitaxel eine Grad-4-Neutropenie [37]. Der Vergleich mehrerer Dosisstufen von nab-Paclitaxel (100 mg/m² oder 150 mg/m² wöchentlich über drei Wochen eines vierwöchentlichen Zyklus sowie 300 mg/m² dreiwöchentlich) mit Docetaxel (100 mg/m² in Tween® 80 dreiwöchentlich) in einer randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie an 302 nicht vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs ergab mit 5%, 9% und 5% Grad-4-Neutropenien (p<0,001 für alle drei nab-Paclitaxel-Arme) eine deutlich bessere Verträglichkeit von nab-Paclitaxel gegenüber Docetaxel (75%). Dies resultierte zudem in einem geringeren Auftreten von febrilen Neutropenien (8% versus 1% in jedem nab-Paclitaxel-Arm) [36].

Lebensqualität

Frühere Erhebungen verdeutlichten, dass unter CrEL-Paclitaxel bei einer Dosissteigerung auf 210 mg/m² oder mehr die körperliche Leistungsfähigkeit abnahm [38]. In der zulasungsrelevanten Phase-III-Studie wurde die Lebensqualität der Patientinnen anhand des QoL(Quality of life)-Fragebogens C30 der EORTC (European organisation of research and treatment of cancer) verglichen, wobei sich trotz einer um 49% höheren Dosisintensität von nab-Paclitaxel kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ergab [35].

Effektivität

Phase-III-Studie

In der zulasungsrelevanten internationalen Phase-III-Studie wurden 460 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in zwei Arme randomisiert [35]. Die Patientinnen hatten nach dem Nachweis von Fernmetastasen oder mindestens ein Jahr nach Beendigung einer Taxan-haltigen adjuvanten Therapie keine Taxane erhalten. Insgesamt waren 86% bereits chemotherapeutisch behandelt worden, 41% im Rahmen der metastasierten Erkrankung. Mit nab-Paclitaxel (260 mg/m² alle drei Wochen) waren im Vergleich zu CrEL-Paclitaxel (175 mg/m² dreiwöchentlich) die Ansprechraten signifikant besser mit 33% vs. 19% (p<0,001) für alle Patientinnen, mit 42% vs. 27% (p=0,029) bei Erstlinientherapie und mit 27% vs. 13% (p=0,006) bei Vorbehandlung (Abb. 3). Zudem verlängerte nab-Paclitaxel die Zeit bis zur Progression des Tumors signifikant (23,0 vs. 16,9 Wochen; p=0,006), und zwar sowohl in der Erstlinientherapie als auch bei vorbehandelten Patientinnen.

Bei vorbehandelten Patientinnen (Zweitlinien- oder weiter fortgeschrittene Therapien) zeigten sich signifikante Vorteile im Gesamtüberleben der Patienten gegenüber CrEL-Paclitaxel (56,4 vs. 46,7 Wochen, p=0,024). In der Subgruppe der 351 entweder adjuvant oder im metastasierten Stadium mit Anthracyclinen vorbehandelten Patienten konnte unter nab-Paclitaxel bei vergleichbarer Verträglichkeit und Sicherheit eine signifikant verlängerte mediane Zeit bis zur Tumorphorogression (23 vs. 16,6 Wochen, p=0,004) sowie ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (65 vs. 52,4 Wochen, p=0,049) nachgewiesen werden [35].

Phase-II-Studien

Bei Behandlung von 63 Patientinnen mit 300 mg/m² nab-Paclitaxel über 30 Minuten alle drei Wochen wurde eine Ansprechraten von 48% erreicht [34]. 48 Patientinnen hatten zuvor eine Chemotherapie erhalten, davon 11 Patientinnen ein Taxan, während 15 Patientinnen vorher keine Behandlung erhalten hatten. Die Ansprechraten war unter Chemotherapie-naiven deutlich höher als unter vorbehandelten Patientinnen (64% vs. 22%). Bei zwei Patientinnen zeigte sich eine komplette (CR), bei 28 Patientinnen eine partielle Remission (PR). Die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung lag bei 26,6 Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 63,3 Monaten [34].

Blum et al. behandelten 106 mit Taxanen vorbehandelte Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs mit einem wöchentlichen Schema von nab-Paclitaxel 100 mg/m² an den

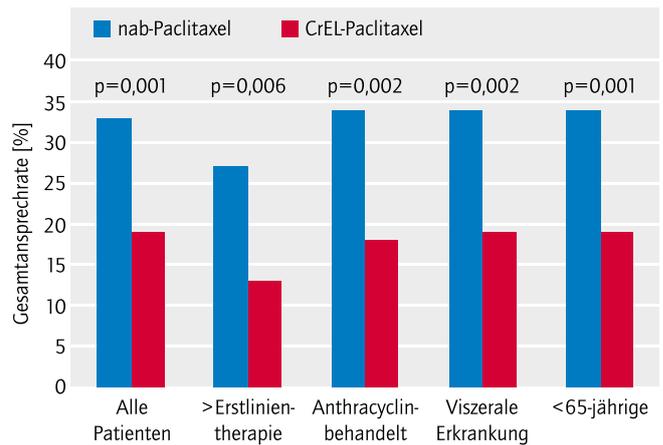


Abb. 3. Ansprechraten unter Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom mit mindestens einer Vortherapie [35]

Tagen 1, 8 und 15 eines vierwöchentlichen Zyklus [37]. Aufgrund minimaler Toxizität erhielten weitere 75 Patientinnen eine erhöhte Dosierung von 125 mg/m². Eine komplette oder partielle Remission erreichten 14% der Patientinnen der 100-mg/m²-Kohorte und 16% der 125-mg/m²-Kohorte. Eine Stabilisierung der Erkrankung über mehr als 16 Wochen konnte bei 12% bzw. 21% der Patientinnen erreicht werden. Das mediane progressionsfreie Überleben lag mit 100 mg/m² bei 3 Monaten, mit 125 mg/m² bei 3,5 Monaten, das mediane Überleben betrug 9,2 und 9,1 Monate. Es ergaben sich zwischen beiden Dosierungsgruppen keine signifikanten Unterschiede in den Gesamtansprechraten und im progressionsfreien Überleben. Bei knapp der Hälfte von Patientinnen, die im Rahmen der metastasierten Erkrankung mit Paclitaxel- oder Docetaxel vorbehandelt waren, konnte mit der Dosierung von 125 mg/m² eine Tumorkontrolle erreicht werden.

nab-Paclitaxel versus Docetaxel

In einer randomisierten multizentrischen Phase-II-Studie wurden bei 300 Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom Wirksamkeit und Verträglichkeit von nab-Paclitaxel (150 mg/m² wöchentlich und 100 mg/m² dreiwöchentlich) und Docetaxel (100 mg/m² dreiwöchentlich) in der Erstlinientherapie verglichen. Die wöchentliche nab-Paclitaxel-Gabe verlängerte das progressionsfreie Überleben signifikant besser als Docetaxel, und zwar von 7,5 auf 12,9 Monate (p<0,065). In beiden nab-Paclitaxel-Gruppen wurden mit 45% bzw. 37% bessere Ansprechraten erreicht als mit Docetaxel (35%), die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant [36].

nab-Paclitaxel + Bevacizumab

Bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs liegen Studienergebnisse zur Kombination von nab-Paclitaxel mit weiteren Substanzen vor [39–45].

In einer offenen Studie wurden Patientinnen mit metastasiertem, HER-2-negativem Brustkrebs in drei Arme randomisiert:

- Arm A: nab-Paclitaxel 260 mg/m² sowie Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen (n=72)
- Arm B: nab-Paclitaxel 260 mg/m² sowie Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen plus Filgrastim (n=54)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

■ Arm C: nab-Paclitaxel 130 mg/m² durchgehend wöchentlich sowie Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen (n=76). Eine neoadjuvante oder adjuvante Behandlung hatten 61% der Patientinnen erhalten, davon 39% Taxan-haltig. Arm B wurde frühzeitig geschlossen, weil hier signifikant stärkere Grad-2/4-Fatigue (B: 57%, A: 39%, C: 39%, p=0,048) und Knochenschmerzen (B: 19%, A: 10%, C: 4%, p=0,024) auftraten. In allen Armen kam es bei 50% der Patientinnen zu Neurotoxizitäten vom Grad 2 bis 4. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Ansprechraten, allerdings war unter der wöchentlichen Gabe von nab-Paclitaxel die *Zeit bis zur Tumorprogression* signifikant verlängert (C: 9,2 Monate, B: 6,4 Monate, A: 7,7 Monate, p=0,028) [41].

nab-Paclitaxel plus Gemcitabin

50 Patientinnen mit nicht vorbehandeltem, metastasiertem Brustkrebs erhielten eine Kombination aus wöchentlicher Gabe von nab-Paclitaxel 125 mg/m² und Gemcitabin 1000 mg/m² an Tag 1 und 8 alle 21 Tage [42]. Dabei konnten Patientinnen mit vorhergehender adjuvanter oder neoadjuvanter Behandlung mit Taxanen eingeschlossen werden, soweit der Einsatz zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mindestens sechs Monate zurücklag. Die *Ansprechrate* betrug 50% bei im Allgemeinen guter Verträglichkeit, wobei das Ansprechen im Median 6,9 Monate anhielt und das mediane *progressionsfreie Überleben* 7,9 Monate betrug.

nab-Paclitaxel plus Bevacizumab plus Gemcitabin

Die Kombination der wöchentlichen Applikation von nab-Paclitaxel 150 mg/m² mit Gemcitabin 1500 mg/m² und Bevacizumab 10 mg/kg an den Tagen 1 und 15 im Abstand von vier Wochen ergab in der Erstlinientherapie von 30 Patientinnen mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs ein *progressionsfreies Überleben* von 10,4 Monaten und ein *Gesamtüberleben* von 62% nach 24 Monaten bei einer *Gesamtansprechrate* von 76% [43]. Vorwiegende Nebenwirkungen waren Fatigue (38%), Hautausschlag (28%) und Knochenschmerzen (31%). Grad-3/4-Neutropenien traten nicht auf.

Daten zur Kombination mit Capecitabin [39], Trastuzumab sowie Carboplatin plus Trastuzumab oder Carboplatin plus Bevacizumab liegen ebenfalls vor [44–46].

Der Einsatz von nab-Paclitaxel zur Behandlung weiterer onkologischer Indikationen wie nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, Pankreaskarzinom und metastasiertem Melanom wird derzeit klinisch geprüft [47–50].

Fazit

Die Bindung von Paclitaxel an nanometergroße Albuminmoleküle ermöglicht die Herstellung einer sicheren und effektiven Alternative zu Formulierungen mit hypersensibilisierenden Lösungsvermittlern wie Cremophor® EL. Die klinischen Daten zum Einsatz von nab-Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zeigen in der Monotherapie eine zumindest gleichwertige Wirksamkeit und Verträglichkeit bei verbessertem Sicherheitsprofil und Verzicht auf Prämedikationen im Gegensatz zur Lösungsmittel-basierten Formulierung von Paclitaxel. Phase-II-

Studien zur Kombination von nab-Paclitaxel mit anderen beim metastasierten Mammakarzinom eingesetzten Substanzen weisen auf eine gute Wirksamkeit und ein akzeptables Verträglichkeitsprofil hin; direkte Vergleiche mit Kombinationen aus Lösungsmittel-basierten Taxanen und den entsprechenden Substanzen sind jedoch meist nicht vorhanden. Hier sind weitere Studien notwendig, auch zum Nachweis einer Überlegenheit von Kombinationstherapien gegenüber der Monotherapie mit nab-Paclitaxel. Insgesamt scheint die wöchentliche Gabe von nab-Paclitaxel im Gegensatz zur dreiwöchentlichen Applikation in Bezug auf Verträglichkeit und Wirksamkeit Vorteile aufzuweisen, ein sicherer Nachweis steht jedoch auch hier noch aus. Die unterschiedliche Bioverfügbarkeit von nab-Paclitaxel im Vergleich zu herkömmlichen Paclitaxel-Arzneimitteln ergibt sich aus der verbesserten Gewebepenetration, sowie dem aktiven, selektiven Transport ins Tumorgewebe über Zielproteine, die in fortgeschrittenen Tumorstadien vermehrt im Zielgewebe exprimiert werden. Die beschriebene Pharmakokinetik von nab-Paclitaxel eröffnet damit zudem die Möglichkeit, anhand von Biomarkern wie SPARC Patientpopulationen zu identifizieren, die im Besonderen von der Behandlung mit nab-Paclitaxel profitieren könnten.

Interessenkonflikterklärung

Beratungshonorare: Celgene, Roche.
Vortragshonorare: Bristol Myers Squibb, Berner International, Celgene, GlaxoSmithKline, MSD, Nycomed.
Der Autor hat das Manuskript ohne Beeinflussung oder Hilfe von Dritten erstellt.

Treatment of metastatic breast cancer with nab-paclitaxel. Nanoalbumin binding leads to optimized pharmacokinetic and safety profile of paclitaxel

Linking of paclitaxel to albumin by nanotechnology has demonstrated to be a safe alternative to the use of the hypersensitizing formulation vehicle Cremophor® EL in the treatment of metastatic breast cancer. The difference in bioavailability of nab-paclitaxel has been shown to provide better tissue penetration and active transport into the tumor by selective target proteins as caveolin-1 and SPARC which are increasingly expressed in target tissues of progressive tumors of certain tumor entities. Optimized tissue distribution of nab-paclitaxel avoids strong accumulation in blood circulation, particularly at short infusion periods used in clinical practice. This leads to a better safety profile as well as increased effectivity of nab-paclitaxel in a defined treatment setting of metastatic breast cancer.

Key words: nab-Paclitaxel, taxanes, nanotechnology, metastatic breast cancer

Literatur

1. AGO: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. www.ago-online.de (Zugriff am 01.08.2012).
2. Bissery MC. Preclinical pharmacology of docetaxel. Eur J Cancer 1995;31A(Suppl 4):S1–6.
3. ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, et al. Pharmacological effects of formulation vehicles. Implications for cancer chemotherapy. Clin Pharmacokinet 2003;42:665–85.
4. Spareboom A, van Zuylem L, Brouwer E, et al. Cremophor EL-mediated alteration of paclitaxel-distribution in human blood: clinical pharmacokinetic implications. Cancer Res 1999;59:1454–7.
5. Van Zuylem L, Gianni L, Verweij J, et al. Inter-relationships of paclitaxel disposition, infusion duration and Cremophor EL kinetics in cancer patients. Anticancer Drugs 2000;11:331–7.
6. Rischin D, Webster LK, Millward MJ, et al. Cremophor pharmacokinetics in patients receiving 3-, 6-, and 24-hour infusions of paclitaxel. J Natl Cancer Inst 1996;88:1297–301.
7. Gelderblom H, Mross K, tenTije AJ, et al. Comparative pharmacokinetics of unbound paclitaxel during 1- and 3-hour infusions. J Clin Oncol 2002;20:574–81.

8. Briasoulis E, Karavasilis V, Tzamakou E, et al. Pharmacodynamics of non-break weekly paclitaxel (Taxol) and pharmacokinetics of Cremophor-EL vehicle: results of a dose-escalation study. *Anticancer Drugs* 2002;3:481-9.
9. Boyle DA, Goldspiel BR. A review of paclitaxel (Taxol) administration, stability and compatibility issues. *Clin J Oncol Nurs* 1998;2:141-5.
10. Kloover JS, den Bakker MA, Gelderblom H, et al. Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: A critical review of premedication regimens. *Br J Cancer* 2004;90:304-5.
11. Price KS, Castells MC. Taxol reactions. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:205-8.
12. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from Taxol. *J Clin Oncol* 1990;8:1263-8.
13. Bennett CL, Adegboro OS, Calhoun EA, et al. Beyond the black box: drug- and device-associated hypersensitivity events. *Drug Health Pat Saf* 2010;3:1-5.
14. Lorenz W, Reimann HJ, Schmal A, et al. Histamine release in dogs by Cremophor EL and its derivatives: Oxethylated oleic acid is the most effective constituent. *Agents Actions* 1977;7:63-7.
15. Theis JG, Liau-Chu M, Chan HS, et al. Anaphylactoid reactions in children receiving high-dose intravenous cyclosporine for reversal of tumor resistance: the causative role of improper dissolution of Cremophor EL. *J Clin Oncol* 1995;13:767-75.
16. Van Zuylen L, Verweij J, Sparreboom A. Role of formulation vehicles in taxane pharmacology. *Invest New Drugs* 2001;19:125-41.
17. Onetto N, Canetta R, Winograd B, et al. Overview of Taxol safety. *J Natl Cancer Inst* 1993;15:131-9.
18. Brat DJ, Windebank AJ, Brimijoin S. Emulsifier for intravenous cyclosporin inhibits neurite outgrowth, causes deficits in rapid axonal transport and leads to structural abnormalities in differentiating N1E.115 neuroblastoma. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:803-10.
19. de Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. Therole of cyclosporine and cholesterol. *N Engl J Med* 1987;317:861-6.
20. Sparreboom A, Verweij J, van der Burg ME, et al. Disposition of Cremophor EL in humans limits the potential for modulation of the multidrug phenotype in vivo. *Clin Cancer Res* 1998;4:1937-42.
21. Ibrahim NK, Desai N, Lengha S, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2002;8:1038-44.
22. Desai N, De T, Ci S, et al. Characterization and in vitro/in vivo dissolution of nab-Paclitaxel nanoparticles. Presented at the 99th annual meeting of the American Association for Cancer Research (AACR), 12-16 April 2008, San Diego, CA, USA (Abstract 5624).
23. Schnitzer JE, Oh P. Albondin-mediated capillary permeability to albumin. Differential role of receptors in endothelial transcytosis and endocytosis of native and modified albumins. *J Biol Chem* 1994;269:6072-82.
24. Schnitzer JE, Oh P. Antibodies to SPARC inhibit albumin binding to SPARC, gp60, and microvascular endothelium. *Am J Physiol* 1992;263:H1872-9.
25. Spareboom A, Scripture CD, Trieu V, et al. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a Cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) and paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol). *Clin Cancer Res* 2005;11:4136-43.
26. Bouras T, Lisanti MP, Pestelli RG. Caveolin-1 in breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2004;3:931-41.
27. Yang G, Truong LD, Timme TL, et al. Elevated expression of caveolin is associated with prostate and breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:1873-80.
28. Maeda H, Wu J, Sawa T, et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release* 2000;65:271-84.
29. Podhajcer OL, Benedetti L, Girotti MR, et al. The role of the matricellular protein SPARC in the dynamic interaction between tumor and host. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:523-37.
30. Watkins G, Douglas-Jones A, Bryce R, et al. Increased levels of SPARC (osteonectin) in human breast cancer tissues and its association with clinical outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:267-72.
31. Desai N, Trieu V, Yao Z, et al. SPARC expression in breast tumors may correlate to increased tumor distribution of nanoparticle albumin bound paclitaxel (ABI-007) versus taxol. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88: S26-7.
32. Trieu V, Hwang J, Desai N. Nanoparticle albumin bound (nab) technology may enhance antitumor activity via targeting of SPARC protein. Presented at New Targets and Delivery System for Cancer Diagnosis and Treatment (SKCC), 2007, San Diego, CA, USA (Abstract 53).
33. Desai N, Trieu V, Damascelli B, et al. SPARC expression correlates with tumor response to albumin-bound paclitaxel in head and neck cancer patients. *Translational Oncol* 2009;2:59-64.
34. Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6019-26.
35. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-803.
36. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3611-9.
37. Blum JL, Savin MA, Edelman G, et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes. *Clin Breast Cancer* 2007;7:850-6.
38. Winer EP, Berry DA, Woolf S, et al. Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B trial 9342. *J Clin Oncol* 2004;22:2061-8.
39. Somer BG, Schwartzberg LS, Arena F, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel (nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABX)) + capecitabine (XEL) in first-line treatment of metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):abstract 1053.
40. Danso MA, Blum JL, Robert NJ, et al. Phase II trial of weekly nab-paclitaxel in combination with bevacizumab as first-line treatment in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):abstract 1075.
41. Conlin AK, Hudis CA, Bach A, et al. Randomized phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in three dosing schedules with bevacizumab as first line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):abstract 1006.
42. Roy V, LaPlant BR, Gross GG, et al.; North Central Cancer Treatment Group. Phase II trial of weekly nab (nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (nab-paclitaxel) (abraxane) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531). *Ann Oncol* 2009;20:449-53.
43. Lobo C, Lopes G, Baez O, et al. Final results of a phase II study of nab-paclitaxel, bevacizumab and gemcitabine as first-line therapy for patient with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:427-35.
44. Conlin AK, Seidman AD, Bach A, et al. Phase II trial of weekly nanoparticle-albumin-bound paclitaxel with carboplatin and trastuzumab as first-line therapy for women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010;10:281-7.
45. Mirtsching B, Corsgriff T, Harker G, et al. A phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without trastuzumab in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011;11:121-8.
46. Conlin AK, Seidman AD, Bach A, et al. Phase II trial of weekly nanoparticle bound paclitaxel with carboplatin and trastuzumab as first-line therapy for women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010;10:281-7.
47. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva N, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-62.
48. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patient with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4548-54.
49. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2010;116:155-63.
50. Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma. *Cancer* 2011;117:1704-10.

Therapiehinweise

Multiples Myelom

Lenalidomid als Erhaltungstherapie

In drei Phase-III-Studien konnte der Immunmodulator Lenalidomid bei Patienten, die neu an einem multiplen Myelom erkrankt waren, das progressionsfreie Überleben deutlich verlängern. In allen drei Studien wurde Lenalidomid ohne oder nach einer Stammzelltransplantation als Erhaltungstherapie eingesetzt, um Rezidive zu verhindern. Das Gesamtüberleben konnte allerdings nicht signifikant verlängert werden und es traten vermehrt sekundäre Malignome auf.

Mit Einführung der hoch dosierten Chemotherapie und neuer Wirkstoffe haben sich die Behandlungsergebnisse von Patienten mit multiplem Myelom deutlich verbessert. Heute schwanken die Therapieziele zwischen einer zeitlich limitierten Behandlung, durch die der maligne Zellklon vernichtet werden soll, und einer Erhaltungstherapie, die Rezidive verhindern soll.

Frühere Erhaltungstherapiestudien waren im Hinblick auf eine Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit wenig erfolgreich. Mehrere Behandlungsansätze, darunter Glucocorticoide, Interferon und Chemotherapie erwiesen sich als unwirksam und gingen mit erheblichen Nebenwirkungen einher. Thalidomid verbesserte zwar das progressionsfreie Überleben und in einigen Studien auch das Gesamtüberleben, wurde aber nur schlecht vertragen. Im Gegensatz dazu zeigt *Lenalidomid* (Revlimid®) ein günstiges Toxizitätsprofil und das Wirkungsspektrum des Immunmodulators reicht von einer Hemmung des Wachstums der Myelomzellen bis zu einer Veränderung der Mikroumgebung des Knochenmarks und einer Verstärkung der Immunantworten. Derzeit ist Lenalidomid für die Second-Line-Therapie in Kombination mit Dexamethason zugelassen.

In drei doppelblinden, randomisierten multizentrischen Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit von Lenalidomid als Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem neu diagnostizierten multiplen Myelom untersucht. Primärer

Studienendpunkt war jeweils das progressionsfreie Überleben.

Studie 1 [1]

In 82 klinischen Zentren in Europa, Australien und Israel wurden von Februar 2007 bis September 2008 459 Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom im Alter von 65 Jahren und darüber rekrutiert. Ungefähr 50% der Patienten hatten eine schlechte Prognose (International Staging System III). Aus Altersgründen erhielten sie keine Stammzelltherapie mehr. Verglichen wurden folgende drei Behandlungsschemata:

- MPR-R: Induktionschemotherapie mit Melphalan-Prednison-Lenalidomid über neun vierwöchige Zyklen, gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie bis zu einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht tolerierbarer unerwünschter Ereignisse (n=152)
- MPR: Induktionstherapie mit Melphalan-Prednison-Lenalidomid, danach Placebo als Erhaltungstherapie (n=153)
- MP: Induktionstherapie mit Melphalan-Prednison, anschließend Placebo (n=154)

Nach Feststellung einer signifikanten Überlegenheit von Lenalidomid wurde die Verblindung der Studie im Mai 2010 frühzeitig aufgehoben.

Die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid konnte das mediane progressionsfreie Überleben signifikant verlängern. Es lag im MPR-R-Studienarm bei 31 Monaten gegenüber 14 Monaten

im MPR-Arm (Hazard-Ratio [HR] 0,49; $p < 0,001$) und 13 Monaten mit MP (HR 0,40; $p < 0,001$). Der progressionsfreie Überlebensvorteil mit einer MPR-R-Therapie ließ sich allerdings nur bei Patienten im Alter zwischen 65 und 75 Jahren beobachten, aber nicht bei Patienten, die älter als 75 Jahre waren. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben nach drei Jahren (sekundärer Endpunkt): Dieses betrug in der MPR-R-Gruppe 70% im Vergleich mit 62% in der MPR-Gruppe und 66% bei den Patienten, die mit Melphalan und Prednison behandelt wurden.

Die Drei-Jahres-Rate für das Auftreten von sekundären Malignomen betrug in der MPR-R- und MPR-Gruppe 7% im Gegensatz zu 3% in der MP-Gruppe.

Studie 2 [2]

Die US-amerikanische Studie wurde zwischen April 2005 und Juli 2009 mit 460 Patienten mit multiplen Myelom, die jünger als 71 Jahre alt waren, durchgeführt. Bei allen Teilnehmern wurde zunächst eine Stammzelltransplantation durchgeführt. Am Tag 100 danach wurden sie bei stabiler Erkrankung, einem geringfügigen, partiellen oder kompletten Ansprechen randomisiert einer der beiden Studiengruppen zugeteilt:

- Lenalidomid, Startdosis täglich 10 mg oral (Bereich 5 bis 15 mg; n=231)
- Placebo (n=229)

Die Verblindung der Studie wurde 2009 frühzeitig aufgehoben, da sich in einer geplanten Interimsanalyse im Lenalidomid-Arm ein deutlich längerer Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung zeigte als unter Placebo. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18 Monaten hatten 47 der 231 Patienten (20%) in der Lenalidomid-Gruppe ein Rezidiv entwickelt oder waren verstorben gegenüber 101 der 229 Patienten in der Placebo-Gruppe (44%; $p < 0,001$). Von den verbleibenden 128 Patienten aus dem Placebo-Arm, bei denen das Malignom nicht wieder aufgetreten war, wechselten 86 zur Lenalidomid-Behandlung. Nach

einer medianen Beobachtungszeit von 34 Monaten war die Krankheit bei 86 von 231 Patienten (37%) mit Lenalidomid und 132 von 229 Patienten (58%) unter Placebo fortgeschritten oder sie waren verstorben (HR 0,48; 95%-Konfidenzintervall 0,36–0,63). Die mediane Zeit bis zum Rezidiv belief sich in der Lenalidomid-Gruppe auf 46 Monate gegenüber 27 Monaten in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Bei 8% der Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden, trat ein sekundäres Malignom auf im Vergleich mit 3% aus der Placebo-Gruppe.

Studie 3 [3]

Zwischen Juli 2006 und August 2008 wurden 614 Patienten mit multiplem Myelom unter 65 Jahren aus 77 Kliniken in Frankreich, Belgien und der Schweiz aufgenommen. Nach einer First-Line-Stammzelltherapie wurden sie bis zum Auftreten eines Rückfalls auf folgende Erhaltungstherapien eingestellt:

- Lenalidomid (täglich 10 mg in den ersten 3 Monaten, bei Toleranz erhöht auf 15 mg; $n = 307$)
- Placebo ($n = 307$)

Die Verblindung dieser Studie wurde wiederum frühzeitig (Juli 2010) aufgehoben, da das progressionsfreie Überleben bei den Patienten der Lenalidomid-Gruppe signifikant länger war. Lenalidomid verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben deutlich auf 41 Monate gegenüber 23 Monaten mit Placebo (HR 0,50; $p < 0,001$). Dieser Vorteil wurde in sämtlichen untersuchten Patientensubgruppen gefunden, einschließlich solcher mit einer erhöhten β_2 -Mikroglobulinkonzentration, 13q-Deletion oder einem schlechten Ansprechen auf die Stammzelltransplantation.

Das Gesamtüberleben nach drei Jahren war in beiden Studiengruppen jedoch ähnlich (80% in der Lenalidomid-Gruppe und 84% in der Placebo-Gruppe). Die Inzidenz für sekundäre Tumoren war in der Lenalidomid-Gruppe signifikant erhöht (3,1 Fälle/100 Patientenjahre vs. 1,2 Fälle/100 Patientenjahre, $p < 0,001$).

In allen drei Phase-III-Studien wurde die Verblindung frühzeitig aufgehoben, nachdem sich gezeigt hatte, dass eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid das progressionsfreie Überle-

ben oder die Zeit bis zur Progression signifikant verlängert hatte. In den beiden Studien mit Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten (Studie 2 und 3), war das mediane progressionsfreie Überleben nach 39 und 41 Monaten im Vergleich mit Placebo ähnlich (21 Monate und 23 Monate). Bei den nichttransplantierten Patienten (Studie 1) führte die Lenalidomid-Erhaltungstherapie zu einem progressionsfreien Überleben von 31 Monaten (MPR-R-Gruppe) verglichen mit 14 und 13 Monaten in den beiden anderen Gruppen (MPR- und MP-Gruppe).

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Lenalidomid waren in allen drei Studien vergleichbar. Gegenüber Placebo traten mit dem Immunmodulator vor allem vermehrt hämatologische Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 auf, darunter Neutropenien. Auch traten unter Lenalidomid häufiger Sekundär-malignome auf.

Fazit

Die drei vorliegenden Phase-III-Studien belegen die Wirksamkeit von Lenalidomid hinsichtlich der Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit beim multiplen Myelom. Trotz dieses eindeutigen Ergebnisses bleiben noch etliche Fragen offen. Dies beginnt bereits bei der Wahl des Studienendpunkts. Wie aussagekräftig eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens ist, wenn es nicht mit einem Anstieg des Gesamtüberlebens verbunden ist, bleibt umstritten. Unklar ist weiterhin, ob es überhaupt sinnvoll ist, gleich nach der Stammzelltransplantation bei einem symptomfreien Patienten mit einer niedrig dosierten Erhaltungstherapie zu beginnen. Alternativ könnte erst bei einem Rezidiv eine hoch dosierte Therapie eingesetzt werden. Bedenken gibt es auch im Hinblick auf die Sicherheit von Lenalidomid. Obwohl die Nebenwirkungen der Substanz vorhersehbar waren, haben 9 bis 27% der Studienteilnehmer die Therapie aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen frühzeitig abgebrochen. Zu bedenken ist insbesondere das erhöhte Auftreten von Zweitmalignomen.

Ob eine mögliche Behandlungsstrategie auch zu einer Standardmethode wird, hängt nicht zuletzt von den

Vorerst keine Zulassung

In den drei Phase-III-Studien konnte durch die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zwar die Krankheitsprogression bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom hinausgezögert werden; zu einer Besserung der Symptome oder einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führte die Behandlung allerdings nicht. Darüber hinaus war die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von neuen Krebserkrankungen assoziiert.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee of Human Medicinal Products, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) kam deshalb zum Entschluss, dass ohne weitere Daten zum Gesamtüberleben und längeren Nachbeobachtungszeiten das Risiko für Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom zu hoch ist. Die Firma Celgene zog den Antrag auf eine Zulassungserweiterung im Juli 2012 zurück [5].

Red.

Therapiekosten ab. Derzeit liegen die Tagestherapiekosten von Lenalidomid durchschnittlich bei etwa 330 Euro (Rote Liste® 2012), das entspricht Jahreskosten in der Höhe von etwa 110 000 Euro. Angesichts dieser Größenordnung muss der Kosten-Nutzen-Effekt der Substanz noch weiter untersucht werden, nicht zuletzt weil mit Pomalidomid und Bortezomib zwei weitere neuere Wirkstoffe für die Erhaltungstherapie und bei Lenalidomid-Resistenz untersucht werden.

Quellen

1. Palumbo A, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759–69.
2. McCarthy PL, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770–81.
3. Attal M, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782–91.
4. Badros AZ. Lenalidomide in myeloma – a high-maintenance friend. *N Engl J Med* 2012; 366:1836–8.
5. European Medicines Agency (EMA). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/07/WC500129813.pdf (letzter Zugriff am 04.09.2012).
6. Kortüm M et al. Leitlinie multiples Myelom. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom> (letzter Zugriff am 04.09.2012).

Dr. Barbara Ecker-Schlifp,
Holzgerlingen

Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Längeres progressionsfreies Überleben durch Kombination mit Everolimus

Bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem, Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs, die resistent gegenüber einer Hormontherapie waren, konnte die zusätzliche Gabe des mTOR-Inhibitors Everolimus zu dem Aromatasehemmer Exemestan das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern, so die Ergebnisse der BOLERO-2-Studie mit 724 Patientinnen, die zu einer entsprechenden Zulassungserweiterung für Everolimus führten.

Die endokrine Therapie gilt als Hauptstütze der Behandlung des Hormonrezeptor(HR)-positiven, fortgeschrittenen Mammakarzinoms. Bei postmenopausalen Frauen sind neben dem selektiven Estrogenrezeptor-Modulator Tamoxifen (z.B. Nolvadex®) Aromatase-Inhibitoren wie Letrozol (z.B. Femara®) und Anastrozol (z.B. Arimidex®) in der First-Line-Therapie die Mittel der Wahl. Doch nicht alle Patientinnen sprechen darauf an, und andere entwickeln im Laufe der Zeit eine Resistenz. Eine zentrale Frage ist, wie der Entwicklung dieser Resistenz gegenüber einer Hormontherapie entgegengewirkt werden kann. Bei der Suche nach neuen Behandlungsstrategien, die die Wirksamkeit endokriner Therapien verstärken können, zeigte sich, dass die Resistenz gegenüber endokrinen Therapien bei Brustkrebs mit der Aktivierung des intrazellulären mTOR(mammalian target of rapamycin)-Wegs zusammenhängt. Vor diesem Hintergrund wurde der mTOR-Inhibitor *Everolimus* bei Frauen mit fortgeschrittenem, HR-positivem Mammakarzinom untersucht. Everolimus (Afinitor®) ist ein Immunsuppressivum mit Makrolidstruktur und war zuerst zur Behandlung fortgeschrittener neuroendokriner Tumoren pankreatischen Ursprungs sowie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen.

Studienziel und -design

In der BOLERO-2(Breast cancer trials of oral everolimus)-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombination aus Everolimus und Exemestan (z. B. Aromasin®) bei Frauen mit fortgeschrittenem, HR-positivem Brustkrebs untersucht, die refraktär gegenüber den nichtsteroidalen Aromatasehem-

mern Letrozol oder Anastrozol waren [1]. Für die Phase-III-Studie wurden 724 Frauen aus 189 klinischen Zentren in 24 Ländern rekrutiert. Sie waren alle an einem ER-positiven, aber HER-2-negativen, fortgeschrittenen Brustkrebs erkrankt (72% waren Progesteronrezeptor-positiv). Das mediane Alter lag bei 62 Jahren.

Alle Patientinnen waren mit Letrozol oder Anastrozol vorbehandelt und sprachen nicht mehr auf diese Aromatasehemmer an. Vorhergehende Therapien umfassten außerdem Tamoxifen (48% der Patientinnen), Fulvestrant (16%) und eine Chemotherapie (68%). Zwischen Juni 2009 und Januar 2011 wurden die Frauen im Verhältnis 2:1 randomisiert einem der beiden Studienarme zugeteilt:

- Everolimus (10 mg/Tag p. o.) plus Exemestan (25 mg/Tag p. o.) (n=485)

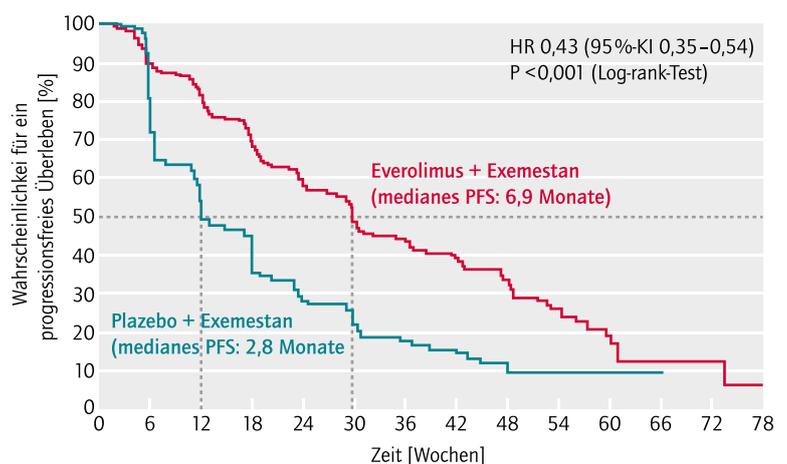
- Plazebo plus Exemestan (25 mg/Tag) (n=239)

Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben. Die sekundären Endpunkte umfassten unter anderem Gesamtüberleben, Ansprechrate und Sicherheit.

Studienergebnis

Zum Zeitpunkt einer vorab geplanten Interimsanalyse lag die mediane Expositionsdauer mit Everolimus bei 14,6 Wochen, die entsprechende Zeit in der Plazebo-Gruppe bei 12,0 Wochen. Die mediane Anwendungsdauer von Exemestan betrug in der Kombinationsgruppe 17,4 Wochen gegenüber 12,0 Wochen mit Exemestan allein. Hauptgrund für einen Therapieabbruch war das Fortschreiten der Erkrankung (37% im Kombinations- und 66% im Exemestan-Arm).

Die Studie wurde nach der Interimsanalyse vorzeitig beendet, da sich ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie mit Everolimus herausstellte. So ergab sich nach Beurteilung der lokalen Studienärzte für die Kombinationstherapie ein *medianes progressionsfreies Überleben* von 6,9 Monaten gegenüber 2,8 Monaten für Exemestan allein (Hazard-Ratio [HR] 0,43; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,35–0,54; p<0,001) (Abb. 1). Bei der zentralisierten Beurteilung ergaben sich in beiden Gruppen etwas längere Zeiten (10,6



Patienten [n]	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
Everolimus	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
Plazebo	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0

Abb. 1. Progressionsfreies Überleben bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die mit Aromatasehemmern vorbehandelt waren und eine Therapie mit Exemestan + Plazebo oder Exemestan + Everolimus erhielten [1].

Auswertung durch die lokalen Studienärzte; HR: Hazard-Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

versus 4,1 Monate; HR 0,36; 95%-KI 0,27–0,47; $p < 0,001$). Die *Ansprechrate* (komplettes + partielles Ansprechen) war in der Kombinationsgruppe mit 9,5% gegenüber 0,4% mit Exemestan ebenfalls signifikant höher.

Beim Jahreskongress 2012 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden die Ergebnisse der 7,5- und 12,5-monatigen Nachbeobachtung vorgestellt [2]. Das mediane progressionsfreie Überleben gemäß lokaler Auswertung hatte sich in der Everolimus-Gruppe auf 6,9 bzw. 7,4 Monate verlängert (Plazebo ca. 3,0 Monate).

Zulassungserweiterung

Aufgrund der Ergebnisse der BOLERO-2-Studie erweiterte die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) Ende Juli 2012 die Zulassung für Everolimus um die Indikation „Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom“. Es kann jetzt in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2-/neu-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung eingesetzt werden, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression mit einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist [Fachinformation]. *Red.*

Nach 12,5 Monaten waren in der Everolimus-Gruppe 17,2% und in der Plazebo-Gruppe 22,7% der Patientinnen verstorben. Eine Analyse der Gesamtüberlebensrate war also bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht möglich.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden mit Everolimus plus Exemestan häufiger beobachtet als mit Exemestan plus Plazebo [1]. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 23% der Patientinnen mit der Kombinationstherapie und bei 12% aus der Exemestan-Gruppe beobachtet. Ein höherer Anteil der Patientinnen brach die Therapie mit Everolimus im Vergleich mit Plazebo aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (19% vs. 4%). In der Kombinationsgruppe verstarben sieben Patientinnen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Vergleich mit einer Patientin in der Exemestan-Plazebo-Gruppe. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen vom Grad 3 oder 4 zählten Stomatitis (8% mit der Kombination versus 1% mit Exemestan allein), Anämie (6% versus <1%), Dyspnoe (4% versus 1%), Hyperglykämie (4% versus <1%), Fatigue (4% versus 1%) sowie Pneumonitis (3% versus 0%).

Fazit

Bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die gegenüber einer Hormontherapie resistent waren, konnte das progressionsfreie Überleben signifikant erhöht werden, wenn sie zusätzlich zum Aromatasehemmer Exemestan den mTOR-Inhibitor Everolimus erhielten. Der klinische Vorteil muss gegen das Nebenwirkungsspektrum von Everolimus abgewogen werden. Zu bedenken ist dabei aber auch, dass als Behandlungsalternative nur eine Chemotherapie mit entsprechenden Nebenwirkungen infrage kommt.

Quellen

1. Baselga J, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520–9.
2. Piccart-Gebhart MJ, et al. Everolimus vor postmenopausal women with advanced breast cancer: Updated results of the BOLERO-2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl), Abstract 559.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,
Holzgerlingen

Protonenpumpenhemmer

Risiko für Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö erhöht?

In einer Metaanalyse wurde ein um 70% erhöhtes Risiko von Clostridium-difficile-assoziiierter Diarrhö im Rahmen einer Therapie mit Protonenpumpenhemmern berichtet.

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhöen (CDAD) haben häufig einen schweren Verlauf und eine Letalität von etwa 10 bis 40%. In den letzten Jahren wurden zudem eine steigende Zahl von Fällen und vermehrt schwerere Verläufe beobachtet. CDAD treten vor allem nach der Gabe bestimmter Antibiotika sowie bei älteren Patienten mit mehreren Grunderkrankungen auf. Seit einiger Zeit werden Protonenpumpenhemmer (PPI) als mögliche Ursache von CDAD diskutiert. Als pathophysiologischer Mechanismus werden die Hemmung der Magensäureproduktion

und die dadurch begünstigte Vermehrung pathogener Erreger im Gastrointestinaltrakt diskutiert. Mehrere Beobachtungsstudien haben einen möglichen Zusammenhang analysiert und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Im Februar 2012 hat die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) eine Warnung hinsichtlich des Auftretens von CDAD unter einer PPI-Therapie herausgegeben. Eine Arbeitsgruppe mit Wissenschaftlern zweier amerikanischer Universitäten hat nun eine Metaanalyse von 23 Beobachtungsstudien durchgeführt [2].

Studiendesign

Die Datenbanken Medline und Pubmed wurden nach relevanten Studien aus den Jahren 1990 bis 2010 durchsucht. Voraussetzung für den Einschluss der Studien war, dass der Diagnose der CDAD eine Toxinbestimmung vorangegangen war und die untersuchten Patienten eine mindestens dreimonatige PPI-Therapie erhalten hatten. Die Publikationen wurden zusammen und getrennt nach Studiendesign (Kohortenstudien bzw. Fall-Kontroll-Studien) analysiert.

Ergebnisse

Die meisten eingeschlossenen Studien (19 von 23) wurden im stationären Bereich durchgeführt. Insgesamt wurden knapp 300 000 Patienten analysiert. Eine PPI-Therapie führte zu einem signifikant erhöhten Risiko für CDAD (relatives Risiko [RR] 1,7; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,4–2,0). Die separate Analyse der fünf Kohortenstudien (RR 1,7; 95%-KI 1,2–2,2) unter-

schied sich nicht von dem Ergebnis für die Fall-Kontroll-Studien (RR 1,7; 95%-KI 1,4–2,0). Auch weitere Subgruppenanalysen führten zu keinen unterschiedlichen Ergebnissen. Ein Effekt unterschiedlicher Dosierungen oder der Behandlungsdauer wurde in den meisten eingeschlossenen Studien nicht erwähnt und konnte daher nicht untersucht werden.

Fazit

In der vorliegenden Metaanalyse wird ein signifikant erhöhtes Risiko von CDAD unter PPI-Therapie beschrieben. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass für die meisten der eingeschlossenen Studien Daten aus Datenbanken entnommen wurden, die ursprünglich für andere Zwecke gesammelt worden waren. Informationen über mögliche Störfaktoren, wie die Medikation der

Patienten oder Komorbiditäten, fehlen. Es stellt sich somit die Frage, ob dem statistisch erhöhten Risiko für das Auftreten einer CDAD tatsächlich eine kausale Verbindung zugrunde liegt oder ob der Effekt eher auf die Grunderkrankungen der eingeschlossenen Patienten zurückzuführen ist. So wurde in Zusammenhang mit einer PPI-Therapie in Metaanalysen ein erhöhtes Frakturrisiko festgestellt [4], während in einer anderen Studie gezeigt werden konnte, dass das Frakturrisiko nur marginal erhöht war, wenn Patienten mit multiplen Begleiterkrankungen aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen wurden [3].

Dennoch ist es sicher sinnvoll, die Indikation von PPI gerade bei älteren und multimorbiden Patienten zu hinterfragen. So haben Studien gezeigt, dass PPI häufig ohne exakte Indikation

verordnet werden: Bei 63% der Patienten, die eine CDAD unter PPI-Therapie entwickelten, war die PPI-Indikation unklar [1].

Quellen

1. Choudhry M, et al. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. *QJM* 2008;101:445–8.
2. Janarthanan S, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1001–10.
3. Kaye J, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008;28:951–9.
4. Ngamruengphong S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209–18.

Dr. Claudia Becker,
Zürich

Akuter ischämischer Schlaganfall

Acetylsalicylsäure nicht gleichzeitig mit systemischer Thrombolyse

Die frühe, intravenöse Gabe von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem ischämischem Insult, die lysiert werden, verbessert das Behandlungsergebnis nicht, erhöht aber das Risiko von parenchymatösen Hirnblutungen. Das ergab die prospektive, randomisierte ARTIS (Antiplatelet therapy in combination with rt-PA thrombolysis in ischemic stroke)-Studie.

Die systemische intravenöse Thrombolyse mit rekombinantem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA, Alteplase [Actilyse®]) ist die einzig zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls im 4,5-Stunden-Fenster. Die Rekanalisierungsrate beträgt etwa 50%. Bei etwa 15 bis 20% der Patienten kommt es dann zu einem erneuten Verschluss des ursprünglich rekanalisierten Gefäßes. Diese Gefäßverschlüsse sind Prädiktoren für ein schlechtes längerfristiges Behandlungsergebnis.

Nach den derzeitigen Leitlinien soll die Thrombozytenfunktionshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel bzw. ASS plus Dipyridamol frühestens 24 Stunden nach der Gabe von Alteplase erfolgen. Die holländischen Autoren der ARTIS-Studie wollten herausfinden, ob eine frühe Gabe von

Acetylsalicylsäure möglicherweise den Reverschluss nach Thrombolyse verhindert und die Prognose verbessert.

Studiendesign und -ergebnis

Die ARTIS-Studie war eine prospektive, randomisierte, offene Studie mit verblindeter Adjudizierung der Endpunkte. An der Studie nahmen 37 Schlaganfallzentren in Holland teil. Alle Patienten, bei denen eine Thrombolyse durchgeführt wurde, erhielten randomisiert entweder 300 mg Acetylsalicylsäure intravenös innerhalb von 90 Minuten nach Beginn der Behandlung mit Alteplase oder keine solche Behandlung. Die orale Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern begann 24 Stunden nach der Gabe von Alteplase.

Der primäre Endpunkt der Studie war ein gutes Behandlungsergebnis (Out-

come), definiert als ein Score von 0 bis 2 auf der modifizierten Rankin-Skala nach drei Monaten. Auf der Skala von 0 bis 5 (6= Tod) kennzeichnet der Score von 0 bis 2 einen guten Zustand des Patienten, der ihm ein selbstständiges Leben erlaubt.

Die Studie war mit insgesamt 800 Teilnehmern geplant. Zwischen Juli 2008 und April 2011 wurden 642 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 322 intravenöse Acetylsalicylsäure und 320 die Standardtherapie erhielten. Dann wurde die Studie vom Sicherheitskomitee vorzeitig beendet, weil es in der ASS-Gruppe eine signifikante Erhöhung symptomatischer intrakranieller Blutungen gab, ohne dass ein Vorteil der frühen ASS-Behandlung erkennbar war.

Nach drei Monaten hatten 174 Patienten (54,0%) in der ASS-Gruppe einen guten Outcome verglichen mit 183 (57,2%) in der Standardtherapiegruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. In der ASS-Gruppe kam es zu 14 symptomatischen zerebralen Blutungen und in der Standardtherapiegruppe zu 5. Dieser Unterschied von 2,8 Prozentpunkten war statistisch signifikant (95%-Konfidenzintervall 0,2–5,4; p=0,04). Symptomatische Blutungen waren auch der wichtigste Prädiktor für einen schlechten Outcome in der ASS-Gruppe.

Kommentar

Diese große randomisierte Studie ist außerordentlich wertvoll, da sie eine wichtige klinische Frage beantwortet: Die zusätzliche frühe Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers zu Alteplase ist nicht in der Lage, die Prognose von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall zu verbes-

sern, sondern erhöht signifikant das Risiko von parenchymatösen Hirnblutungen. Daher sollte der bisherige Standard beibehalten werden und diese Patienten sollten frühestens 24 Stunden nach der Gabe von Alteplase einen Thrombozytenfunktionshemmer erhalten.

Quelle

Zinkstok SM, Roos YB, on behalf of the ARTIS Investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:731–7.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Trastuzumab-resistentes Mammakarzinom

Trastuzumab-Emtansin verbessert progressionsfreies Überleben

Das Antikörperkonjugat Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) verbesserte das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Behandlung mit Capecitabin (Xeloda®) plus Lapatinib (Tyverb®) bei Frauen mit HER2-Rezeptor-positivem progredientem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt worden waren. Dies ergab die Phase-III-Studie EMILIA, deren Ergebnisse in der Plenarsitzung am 3. Juni 2012 bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago präsentiert wurden.

Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) ist ein Konjugat aus dem Antikörper Trastuzumab (Herceptin®), dem Zytostatikum DM1 (Drug Maytansinoid 1) und dem Verbindungsmolekül

MCC (4-[3-Mercapto-2,5-dioxo-1-pyrrolidinylmethyl]-cylohexancarbonsäure). DM1 oder Mertansin ist ein Maytansinoid, das als Spindelgift die Tubulinpolymerisation über die gleiche Bindungs-

stelle wie Vincaalkaloide hemmt. Antikörper, in denen Mertansin über MCC gekoppelt ist, werden mit dem INN Emtansin ergänzt.

Trastuzumab bindet an den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2). Nach Internalisierung des Rezeptorkomplexes wird die kovalente Bindung zwischen dem Antikörper und dem Zytostatikum gespalten. Mertansin gelangt so in HER2-positiv Krebsezellen und hemmt deren Wachstum und Teilung. Die antitumorale Wirkung von Trastuzumab durch Blockade des HER2-Signalwegs bleibt erhalten (Abb. 1).

In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie EMILIA (TDM4370g/BO21977) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trastuzumab-Emtansin allein (3,6 mg/kg i.v. alle drei Wochen) mit Lapatinib (1250 mg/Tag) plus Capecitabin (1000 mg/m² zweimal täglich, Tag 1–14 alle drei Wochen) bei 991 Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom verglichen, deren Erkrankung nach Erstbehandlung mit Trastuzumab und Taxan-haltiger Chemotherapie progredient war. Die Therapie dauerte bis zur Progression. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt durch unabhängige Experten, Gesamtüberleben (OS) und Sicherheit. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das PFS, beurteilt durch den Untersucher, Ansprechraten, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zur Progression der Symptome. Eine Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte erst dann, wenn

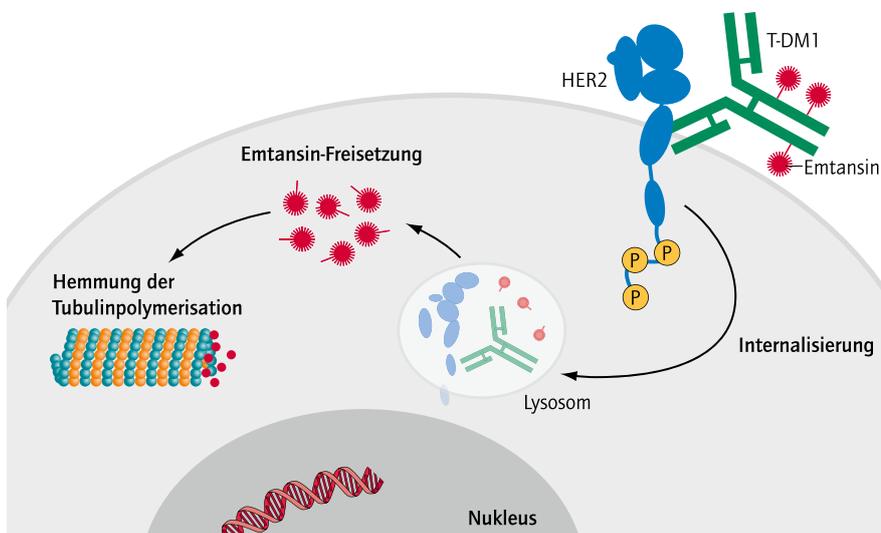


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) [nach LoRusso PM et al., *Clin Cancer Res* 2011;17:6437–47]

sich im PFS signifikante Unterschiede ergeben hatten.

Die 495 T-DM1-Patientinnen und die 496 Patientinnen der Vergleichsgruppe wurden im Median 12,4 bzw. 12,9 Monate nachbeobachtet. Das mediane Alter der Frauen lag bei 53 Jahren, die demographischen Parameter der beiden Gruppen waren vergleichbar. Alle Frauen waren mit Taxanen und Trastuzumab vorbehandelt, 61% hatten Anthracycline und 41% endokrine Therapien erhalten. Die mediane Dosisintensität betrug in der T-DM1-Gruppe 99,9%, für Capecitabin 77,2% und für Lapatinib 93,4%. Eine Dosisreduktion war in 53,4% der Fälle für Capecitabin, in 27,3% für Lapatinib und in 16,3% für T-DM1 erforderlich.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht: das progressionsfreie Überleben beurteilt durch unabhängige Experten war signifikant länger mit T-DM1 (9,6 Monate) als mit Capecitabin plus Lapatinib (6,4 Monate) (Abb. 2). Auch die Beurteilung durch die Untersucher sowie eine Analyse nach Subgruppen ergaben eine Überlegenheit von T-DM1. Nur Patientinnen über 65 Jahren schienen von der neuen Therapie nicht zu profitieren.

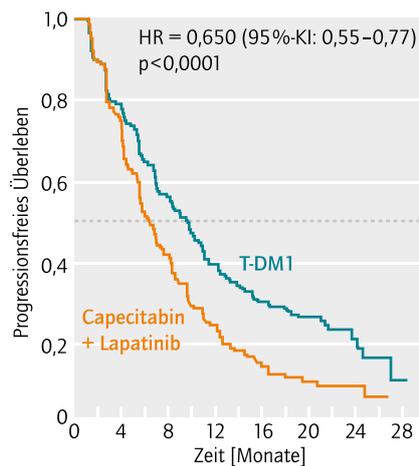


Abb. 2. EMILIA-Studie: Progressionsfreies Überleben beurteilt durch unabhängige Experten; die Beurteilung durch die Untersucher ergab nahezu identische Kurvenverläufe [nach Blackwell]. HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Die endgültige Analyse des Gesamtüberlebens wird für das Jahr 2014 erwartet. Eine Interimsanalyse ergab einen Hazard-Ratio von 0,621 zugunsten von T-DM1. Die Ansprechrate war mit 43,6% im T-DM1-Arm signifikant höher als mit 30,8% im Vergleichsarm ($p=0,0003$).

In der Vergleichsgruppe traten Nebenwirkungen ab Grad 3 bei 57%, in der

T-DM1-Gruppe bei 40,8% der Patienten auf. Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen waren mit 10,7% in der Vergleichsgruppe häufiger als mit 5,9% in der T-DM1-Gruppe. Unter T-DM1 stiegen Leberenzymparameter häufiger als in der Vergleichsgruppe.

Fazit

Für Diskutant Louis M. Weiner, Washington DC, ist mit den Ergebnissen der EMILIA-Studie Paul Ehrlichs Traum von der magischen Kugel realisiert worden. Die Studie erbrachte einen überzeugenden Nachweis der hohen Wirksamkeit des Antikörperkonjugats, das eine wichtige neue Therapieoption für Frauen ist, die refraktär auf Trastuzumab sind.

Quellen

Blackwell K, et al. Primary results from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. ASCO 2012, Chicago. J Clin Oncol 2012;30 suppl: abstr LBA1.

Weiner LM, Diskutant.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

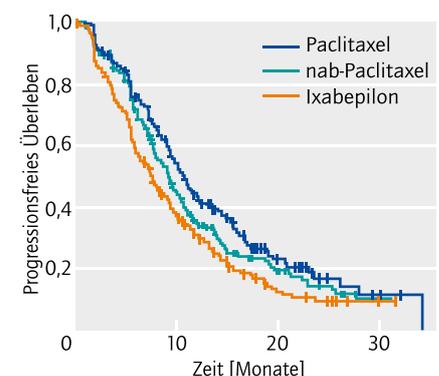
Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Ixabepilon oder nab-Paclitaxel versus wöchentliches Paclitaxel

Weder an Nanopartikel-Albumin gebundenes („nab“) Paclitaxel (Abraxane®) noch Ixabepilon (Ixempra®) sind in der Therapie von lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs besser als das inzwischen zum Standard gewordene wöchentlich applizierte Paclitaxel. Das zeigten die Ergebnisse einer Phase-III-Studie, die während der 48. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Anfang Juni 2012 in Chicago vorgestellt wurden.

In der Gruppe der Taxane steht seit 2009 in Deutschland das an Albumin gebundene Nanopartikel-Paclitaxel (nab-Paclitaxel) zur Verfügung (Abraxane®). Da nab-Paclitaxel besser wasserlöslich ist als Paclitaxel, kann auf Cremophor EL verzichtet werden. Somit ist unter nab-Paclitaxel auch keine Prämedikation mit Glucocorticoiden und Antihistaminika erforderlich. Das Etoposid Ixabepilon ist in der Europäischen Union nicht verfügbar.

In der Phase-III-Studie wurde bei 799 Patienten, die von November 2008 bis November 2011 eingeschlossen wurden, die Wirksamkeit wöchentlicher Gaben von Ixabepilon (16 mg/m²) oder nab-Paclitaxel (150 mg/m² wöchentlich) mit wöchentlich verabreichtem herkömmlichem Paclitaxel (90 mg/m² wöchentlich) jeweils in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) bei nicht vorbehandelten Patienten verglichen. Bevacizumab bekamen zunächst alle



Vergleich	Hazard-Ratio	p-Wert	95 %-KI
nab vs. Pac	1,19	0,12	0,96-1,49
Ixa vs. Pac	1,53	<0,0001	1,24-1,90

Abb. 1. CALGB-Studie 40502 bei Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom: Progressionsfreies Überleben bei Erstlinientherapie mit Paclitaxel, nab-Paclitaxel und Ixabepilon [nach Rugo]

Patienten, ab März 2011 war sein Einsatz optional. Der primäre Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, betrug unter nab-Paclitaxel 9,2 Monate, unter Ixabepilon

7,6 Monate und unter Standard-Paclitaxel 10,6 Monate. Damit war Ixabepilon signifikant weniger wirksam als Paclitaxel ($p < 0,0001$) und nab-Paclitaxel war zumindest nicht besser wirksam als Standard-Paclitaxel (Abb. 1).

Nichthämatologische Grad-3/4-Toxizitäten, besonders Polyneuropathien, waren im Paclitaxel-Arm am seltensten (44% vs. 60% vs. 56% für Paclitaxel, nab-Paclitaxel bzw. Ixabepilon). Die Hämatotoxizität, vor allem Neutropenien, vom Grad 3 und 4 war mit nab-Paclitaxel höher als in den beiden anderen Armen (21% vs. 51% vs. 12% für Paclitaxel, nab-Paclitaxel bzw. Ixabepilon).

Heterogene Population

Da in dieser Studie mit den neueren Medikamenten im Vergleich zum wöchentlichen Paclitaxel keine besseren

Resultate erzielt wurden, können offensichtlich Chemotherapie-naive Patienten bei entsprechender Indikation mit wöchentlichem Paclitaxel sehr gut behandelt werden. Allerdings ist bei diesen Ergebnissen zu berücksichtigen, dass die Studienpopulation *sehr heterogen* war, beispielsweise wies sie einen unterschiedlichen Rezeptor-Status auf und befand sich in unterschiedlichen Krankheitsstadien. Zudem wurde Bevacizumab nicht durchgehend bei allen Patientinnen eingesetzt. Außerdem wurde zum ersten Mal eine Kombination von nab-Paclitaxel mit Bevacizumab geprüft. In dieser Kombination wurden bei Toxizität und Wirksamkeit nicht die Ergebnisse erzielt wie mit der Monotherapie mit nab-Paclitaxel, die zur Zulassung der Substanz in über 40 Ländern geführt hatten. Es gab auch keinen Kontrollarm ohne

Bevacizumab. Außerdem hat die Studie gezeigt, dass die maximal tolerable Dosis von nab-Paclitaxel bei wöchentlicher Gabe bei 150 mg/m^2 liegt. Die hier gewählte Dosierung kann zu einer häufigen Therapieverzögerung oder zu einem Abbruch führen, was die Daten stark beeinflusst haben könnte. Um noch besser entscheiden zu können, welche Patientinnen besonders von der einen oder anderen Therapie profitieren, sind weitere Studien erforderlich.

Quelle

Rugo H, et al. CALGB 40502/NCCTG N063H: Randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-paclitaxel (NP) or ixabepilone (Ix) with or without bevacizumab (B) as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2012;30(Suppl): abstr CRA1002.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Angiogenesehemmung

Bevacizumab bei Ovarialkarzinom zugelassen

Bevacizumab (Avastin®) ist aufgrund überzeugender Phase-III-Studien nun für die Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO-Stadium IIIB bis IV zugelassen. Die frühe und kontinuierliche Gabe des Angiogenesehemmers in der Dosis von 15 mg/kg über 15 Monate – initial zur Standardchemotherapie und nachfolgend als Monotherapie – verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) der Patientinnen signifikant. Sicherheitsdaten bestätigten das bekannte Sicherheitsprofil des Biologikums, wie auf einer Pressekonferenz der Roche Pharma AG im Februar 2012 in Düsseldorf berichtet wurde.

10 000 Neuerkrankungen und 5600 Todesfälle pro Jahr – das Ovarialkarzinom ist der fünfthäufigste Tumor und die fünfthäufigste Todesursache bei Krebserkrankungen der Frau. Da der Tumor lange keine oder nur uncharakteristische Symptome wie Völlegefühl, Miktionsbeschwerden oder Obstipation verursacht, gleichzeitig kein Screening zur Früherkennung existiert, erfolgt die Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Stadien, in denen der Tumor nicht mehr auf die Ovarien begrenzt ist. In rund 80% der Fälle haben betroffene Frauen bereits die FIGO-Stadien II (begrenzt auf das kleine Becken, 9,5%), III (begrenzt auf die Peritonealhöhle, 54,9%) oder IV (Fernmetastasen, 14,8%) erreicht.

Operation als Prognosefaktor

Die Behandlung des Ovarialkarzinoms besteht in Operation und Chemotherapie, die gut ineinander greifen müssen, um für die Patientin einen optimalen Nutzen zu erreichen. Die chirurgische Intervention erfolgt im Frühstadium kurativ, in fortgeschrittenen Stadien senkt sie die Tumorlast für die nachfolgende Chemotherapie, reduziert die Resistenz der Tumorzellen und unterbricht deren autokrine Wachstumsregulation.

Knapp über 60% der Patientinnen profitieren von der Operation, die den stärksten Prognosefaktor darstellt: In Zentren kann bei etwa 40% der Frauen der Tumor vollständig entfernt und bei etwa 20% deutlich reduziert werden.

Mehr als ein Drittel profitiert nicht von der Operation.

Als Standard der Chemotherapie gilt seit 2003 Paclitaxel/Carboplatin. Zwar konnte in den vergangenen 50 Jahren durch die Kombination von Operation und Chemotherapie das 5-Jahres-Überleben fast verdoppelt werden – ohne jedoch 50% zu übertreffen.

Fortschritt durch Bevacizumab

Mit der Zulassung von Bevacizumab ist nun ein bedeutsamer Fortschritt erzielt worden. Der Angiogenesehemmer verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom statistisch signifikant um bis zu sechs Monate, wie zwei Phase-III-Studien aus den USA (GOG-0218) beziehungsweise Europa (ICON7/AGO-OVAR11) demonstrierten. Auf Basis der Studien erfolgte im Dezember 2011 die Zulassung für die Erstlinientherapie in dieser Indikation. Dabei wird Bevacizumab (15 mg/kg alle drei Wochen) mit sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel kombiniert und anschließend als Monotherapie über insgesamt 15 Monate weiter gegeben.

GOG-0218-Studie

In der doppelblinden Plazebo-kontrollierten US-amerikanischen Studie wurden 1873 Patientinnen (FIGO-Stadium III bis IV) im mittleren Alter

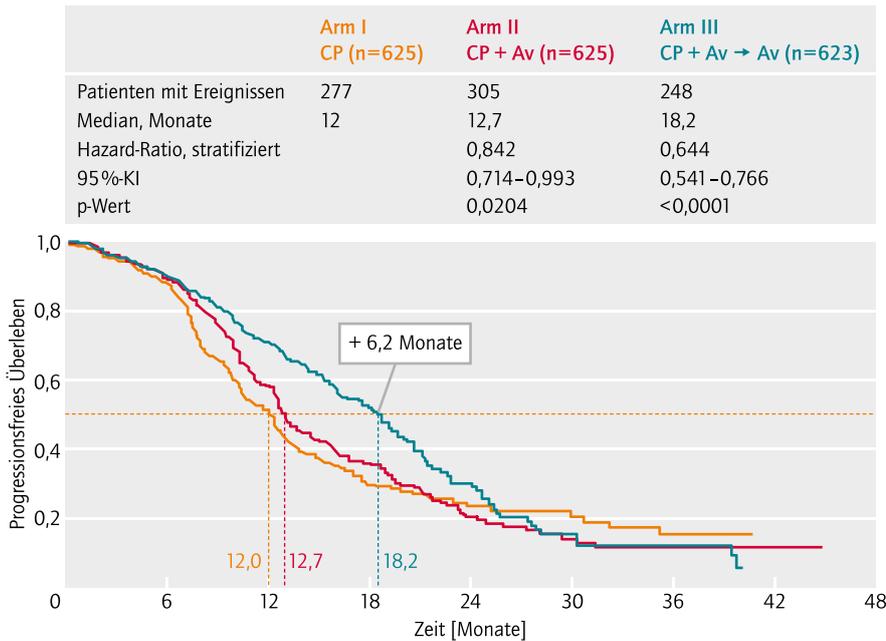


Abb. 1. GOG-0218-Studie: Progressionsfreies Überleben beurteilt durch die Prüferärzte, CP=Carboplatin/Paclitaxel, Av = Bevacizumab [nach Burger]

von 60 Jahren randomisiert wie folgt behandelt:

- **Kontrollgruppe (n=625):** Sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Placebo (Zyklus 7 bis 22)
- **Bevacizumab initial (n=625):** Sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel plus Bevacizumab (15 mg/kg) ab Zyklus 2 gefolgt von Placebo (Zyklus 7 bis 22)
- **Bevacizumab-Langzeittherapie (n=623):** Sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel plus Bevacizumab ab Zyklus 2 gefolgt von Bevacizumab (Zyklus 7 bis 22)

Im Arm mit Bevacizumab-Langzeittherapie verlängerte sich das PFS, beurteilt durch die Prüferärzte, von 12,0 Monaten auf 18,2 Monate (Abb. 1). Ein unabhängiges Expertengremium (IRC) bestätigte den signifikanten Vorteil der Therapie mit einer PFS-Verlängerung von 6,0 Monaten (13,1 Monate versus 19,1 Monate). Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund der geringen Ereigniszahl (36%) noch nicht reif.

ICON7/AGO-OVAR11

In der offenen europäischen Studie fiel der Vorteil – bei halbiertem Bevacizumab-Dosis und kürzerer Behandlungsdauer – geringer aus. Eingeschlossen waren 1528 Patientinnen im mittleren Alter von 57 Jahren mit Ovarialkarzinom aller Stadien (70% Stadium IIC/IV), die mit Chemotherapie allein oder zusätzlich über 12 Monate mit Bevacizumab (Dosis: 7,5 mg/kg)

behandelt wurden. Hier verlängerte sich das PFS um 2,4 Monate (16,9 Monate versus 19,3 Monate). Die Ansprechrate steigerte sich von 54,9% auf 64,7%. Subgruppenanalysen zeigten, dass alle Patientinnen von der Therapie profitierten, besonders aber Frauen mit hohem Rezidivrisiko (FIGO III mit Tumorrest > 1 cm, FIGO IV), die 7,8 Monate länger überlebten (36,6 Monate

Malignes Melanom

Ipilimumab verstärkt T-Zell-vermittelte Immunantwort

Mit Ipilimumab (Yervoy®) steht seit Juli 2011 eine monoklonaler Antikörper für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom zur Verfügung, der das Gesamtüberleben deutlich verbessern kann. Auf einem von der Firma Bristol-Myers Squibb veranstalteten Medien-Roundtable im Juli 2012 wurden aktuelle Studien zu Ipilimumab (Yervoy®) präsentiert.

Rund 16 000 Menschen erkranken jedes Jahr in Deutschland neu an einem malignem Melanom. Das maligne Melanom ist weltweit der Tumor mit der am schnellsten zunehmenden Inzidenz. Bisher sind die Therapiemöglichkeiten bei einem malignem Melanom mit Fernmetastasen unbefriedigend. So liegt die mediane Überlebenszeit bei lediglich 9 bis 12 Monaten, und nur 1 bis 2% der Patienten können geheilt werden.

versus 28,8 Monate). Die von den Zulassungsbehörden geforderten Daten zum Gesamtüberleben sind ebenfalls noch nicht reif, sie sollen 2013 vorliegen.

Keine neuen Sicherheitssignale

Die Sicherheit und Verträglichkeit war in beiden Studien gut, das Nebenwirkungsprofil entsprach vorangegangenen Studien mit dem Angiogenesehemmer. Die Therapie beeinträchtigte die Lebensqualität der Frauen nicht. Zu klären ist noch die Frage nach der optimalen Therapiedauer, die derzeit in der AGO-OVAR17/BOOST-Studie untersucht wird. Hier wird der therapeutische Nutzen einer Verlängerung der Behandlung mit Bevacizumab bis zur Tumorprogression beziehungsweise bis maximal 30 Monate evaluiert.

Quellen

- Prof. Dr. Andreas du Bois, Essen, Prof. Dr. Jacobus Pfisterer, Solingen; Pressekonferenz „Avasatin®: Zulassung beim Ovarialkarzinom“, Düsseldorf, 16. Februar 2012, veranstaltet von Roche Pharma AG.
- Burger RA, et al. N Engl J Med 2011;365:2473–83.
- Burger RA, et al. J Clin Oncol 2011;29:15s (Abstract #LBA5023).
- Perren T, et al. N Engl J Med 2011;365:2484–96.

Michael Koczonek,
Bremen

Immunmodulator Ipilimumab

Mit Ipilimumab (Yervoy®) steht seit Juli 2011 eine Substanz zur Verfügung, die Anlass zu Hoffnungen gibt. Der humane Antikörper ist für die Therapie des fortgeschrittenen, also des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms, zugelassen.

Ipilimumab ist ein humaner Antikörper, der gegen das Protein CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) gerichtet ist, das auf der Oberfläche

von T-Zellen exprimiert wird. CTLA-4 hemmt die Aktivität der T-Zellen. Bindet Ipilimumab an CTLA-4, wird dessen Wechselwirkung mit seinen Liganden CD80/CD86 blockiert. Ipilimumab verstärkt somit indirekt die T-Zell-vermittelte Immunantwort.

Studienlage

In der doppelblinden Phase-III-Studie MDX010-20 erhielten 676 Melanompatienten im Stadium IV, also mit Metastasen jenseits der abführenden Lymphknoten, im Verhältnis 3:1:1 randomisiert entweder Ipilimumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer experimentellen gp100-Peptidvakzine oder nur die Vakzine. Alle Patienten waren vorbehandelt, unter anderem mit Interleukin-2, Dacarbazin, Temozolomid oder Carboplatin. Je nach Verträglichkeit erhielten sie vier Dosen des Antikörpers alle drei Wochen.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben in den Ipilimumab-Gruppen im Vergleich zur gp100-Gruppe. Die mittleren Überlebenszeiten in den Ipilimumab-Gruppen lagen bei etwa 10 Monaten im Vergleich zu 6 Monaten in der Vakzine-Gruppe. Das Hazard-Ratio für den Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Ipilimumab-Monotherapie-Gruppe und der gp100-Gruppe betrug 0,66 (95%-KI: 0,51–0,87; $p=0,0026$). Die Ergebnisse in den beiden Ipilimumab-Gruppen unterschieden sich nicht. Nach einem Jahr lebten 46% der Patienten unter Ipilimumab gegenüber 25% unter gp100; nach 2 Jahren waren es 24 versus 14% [2].

Interimsauswertungen des deutschen „Compassionate-Use“-Programms bestätigten die Ergebnisse der Phase-III-Studie zu Sicherheit und Wirksamkeit der neuen Immuntherapie [3]. Langzeitanalysen zeigten, dass Patienten in einigen Fällen bereits über sechs Jahre von der Behandlung profitieren konnten [4].

Offene Fragen

Die relativ langsam einsetzende klinische Wirkung stellt konventionelle Response-Kriterien infrage. Bisher steht kein prädikativer Biomarker für den Erfolg einer Ipilimumab-Therapie zur Verfügung. Noch mangelt es auch an Studien, zur Frage, ob eine Kombinationstherapie mit anderen

Medikamenten den therapeutischen Erfolg von Ipilimumab weiter erhöhen würde.

Anwendungshinweise

Ipilimumab ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung im Handel (Yervoy® 5 mg/ml) und wird als 90-minütige intravenöse Infusion gegeben. Die empfohlene Dosis liegt bei 3 mg/kg Körpergewicht insgesamt viermal im Abstand von je drei Wochen. Vor jeder Medikamentengabe müssen die Leberfunktion und die Schilddrüsenwerte kontrolliert werden.

Der Therapieerfolg kann mit teilweise schweren immunologischen Nebenwirkungen einhergehen, denen eine gesteigerte Aktivität des Immunsystems zugrunde liegt. Bei schweren und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen an Magen-Darm-Trakt, Leber, Haut, Nervensystem und anderen Organen muss die Behandlung sofort beendet werden, in leichteren Fällen wird sie unterbrochen. Um rechtzeitig handeln zu können, müssen Patient, Pharmazeut und Arzt genau informiert sein.

Immunmodulatoren in der Pipeline

Die ebenfalls immunmodulatorisch wirksamen Substanzen Anti-PD-1 (BMS-936558) und Anti-PD-L1 (BMS-936559) befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung. Anti-PD-1 ist ein humanisierter Antikörper, der gegen den

Rezeptor PD-1 (Programmed death-1) gerichtet ist. PD-1 wird auf der Oberfläche aktivierter T-Zellen exprimiert. Sein Ligand PD-L1 kann die gegen den Tumor gerichtete immunologische Reaktion hemmen. Wie Ipilimumab verstärken Anti-PD-1 und Anti-PD-L1 somit indirekt die T-Zell-vermittelte Immunantwort. Die Ergebnisse zweier Phase-1-Studien geben Anlass zur Hoffnung. Immunhistochemische Untersuchungen zeigen, dass Patienten, die den PD-1-Liganden an der Membran exprimiert haben, mit hoher Wahrscheinlichkeit ansprechen. Damit könnten Patienten mit einer guten Ansprechrate im Vorfeld erkannt werden.

Quellen

1. Prof. Dr. med. Axel Hauschild, Kiel; Prof. Dr. med. Alexander Enk, Heidelberg; Medien-Roundtable „Ein Jahr mit Yervoy®: Die Immuntherapie für Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem Melanom“, München, 23. Juli 2012, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb.
2. Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.
3. Eichhorn C, et al. Ipilimumab use in a named-patient program in metastatic melanoma: experiences in 185 German patients. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):abstr e19031.
4. Prieto PA, et al. CTLA-4 blockade with Ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Canc Res* 2012;18:s039–47.

Dr. Claudia Borchard-Tuch,
Zusmarshausen

Malignes Melanom

Adjuvante Therapie mit Alpha-Interferon

Die Immuntherapie mit Alpha-Interferon gilt als einzige Therapie, die bei postoperativ rezidivgefährdeten Patienten das rückfallfreie Überleben bessert. Eine 2010 publizierte Metaanalyse deutet auf einen kleinen Nutzen von Interferon auch beim Gesamtüberleben hin, wie bei einem Satellitensymposium von MSD Sharp & Dohme beim 2nd European Post-Chicago Melanoma Meeting 2012 in München berichtet wurde.

Das maligne Melanom ist ein hochgradig bösartiger Tumor der Pigmentzellen (Melanozyten). Er neigt früh zur Metastasierung. In Mitteleuropa erkranken jährlich 10 bis 12 Personen pro 100 000 Einwohner, aber sie machen 75% der Todesfälle an Hautkrebs aus. Der frühen Diagnose und operativen Entfernung des Primärtumors kommt somit höchste Bedeutung zu.

Klassische Therapieoptionen

In sehr frühen Stadien ist ein oberflächlicher Tumor chirurgisch gut zu entfernen, der Krebs ist heilbar. Im metastasierten Stadium ist Dacarbazin die wirksamste Substanz, wenngleich ihre Überlegenheit im Vergleich zu einer optimalen symptomatischen Behandlung (Best supportive care) nicht eindeutig belegt ist.

Patienten mit *primärem oder rezidivierendem* Befall der *Lymphknoten* können nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei sein, bleiben aber in hohem Maß *rezidivgefährdet*. Die Rückfallrate liegt zwischen 20 und 60%, die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 45 bis 70%. *Alpha-Interferone* sind die einzige gegenwärtig für diese Hochrisikopatienten zugelassene adjuvante Therapiemöglichkeit. Sie hemmen nicht nur die Virusreplikation; rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellsystemen und an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. In-vitro-Untersuchungen belegten darüber hinaus eine immunmodulierende Aktivität. In Deutschland wurde Interferon alfa-2b (z.B. Intron® A) 1997 zur Therapie des malignen Melanoms zugelassen.

Metaanalyse von 14 Studien

Mit Interferon alfa-2b wurde in randomisierten Studien das rückfallfreie Überleben konsistent gebessert, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde in einem Teil der Studien gesehen. Weil die Interferon-Therapie kostenintensiv und nebenwirkungsträchtig ist, wird die Frage nach ihrem

Nutzen für die Überlebenszeit intensiv diskutiert. In einer aktuellen Metaanalyse wurden nun 14 randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, in denen Interferon alfa mit anderen Substanzen in der adjuvanten Behandlung von Hochrisikopatienten mit Melanom verglichen worden war. Analysiert wurden die Wirkungen auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. In den 14 Studien mit insgesamt 8221 Patienten waren 4362 Teilnehmer mit Interferon behandelt worden. Als Kontrolle dienten Studienarme mit einem Vergleichspräparat (z.B. Iscador oder eine Gangliosid-basierte Krebsvakzine) oder auch ein nur beobachtendes Vorgehen. In 10 von 17 Vergleichen war die Interferon-Behandlung mit einem längeren krankheitsfreien Überleben assoziiert; das Hazard-Ratio für einen Rückfall lag bei 0,82 ($p < 0,001$). Auch das Gesamtüberleben war in vier von 14 Vergleichen bei den Interferon-behandelten Patienten besser, das Hazard-Ratio für Tod wurde mit 0,89 ($p < 0,002$) ermittelt. Das entspricht einer Risikoreduktion von 18% für ein Rezidiv und 11% für Tod. Ausgehend von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 60% für Melanompatienten in den Erkrankungsstadien II bis

III errechneten die Autoren aus ihren Daten zum Gesamtüberleben eine Number needed to treat von 29 Patienten. Damit kann man zwar nicht von einer hochwirksamen Krebstherapie sprechen. Weil aber Alternativen fehlen, stützen die Daten die Empfehlung für einen routinemäßigen Einsatz von Interferon alfa in dieser Patientengruppe.

Die Metaanalyse erlaubte keine Unterscheidung der Wirksamkeit *verschiedener Dosierungsregime* (Hoch- und Niedrigdosistherapie) und auch keinen Vergleich zwischen pegyliertem und Standard-Interferon. So soll die intermittierende Gabe von Hochdosis-Interferon zu weniger Nebenwirkungen als das Standardregime mit kontinuierlicher Gabe von 10 Mio. I.E./m² dreimal pro Woche über 48 Wochen führen. Ob die Wirkung gleichwertig ist, ist offen.

Quelle

Prof. Dr. Axel Hauschild, Kiel; Dr. med. Peter Mohr, Buxtehude; Prof. Sanjiv Agarwala, Bethlehem, USA; Mohammed Kashani-Sabet, San Francisco, USA; Satelliten-Symposium „Current Views on Treatment of High Risk Patients: What has changed and what is the same“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH im Rahmen des 2nd European Post-Chicago Melanoma Meeting, München, 21. Juni 2012.

Ralf Schlenger,
München

Malignes Melanom

Neuer BRAF-Inhibitor Dabrafenib

Der BRAF-Inhibitor Dabrafenib verringerte bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom und mutiertem BRAF-Gen das Risiko einer Krankheitsprogression um 70% im Vergleich zur Standardtherapie Dacarbazin. Dies ergab die offene, randomisierte Phase-III-Studie BREAK-3, deren Ergebnisse am 4. Juni 2012 bei der Jahrestagung der ASCO in Chicago vorgestellt wurden.

Dabrafenib (GlaxoSmithKline; Abb. 1) ist wie Vemurafenib (Zelboraf) ein oral applizierbarer BRAF-Hemmer. In der Phase-II-Studie BREAK-2 war bei Melanom-Patienten mit mutiertem BRAF-Gen eine Ansprechrate von 59% und ein progressionsfreies Überleben von 6,3 Monaten erreicht worden. In der von GSK finanzierten Phase-III-Studie BREAK-3 wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dabrafenib (150 mg zweimal täglich, n=187) und

Dacarbazin (1000 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen, n=63) verglichen. Bei Fortschreiten der Erkrankung war ein Wechsel von Dacarbazin auf Dabrafenib möglich. Dacarbazin ist zwar Standard als Vergleichssubstanz, kann aber nicht als bisheriger Goldstandard der Therapie angesehen werden, da es das Überleben der Patienten nicht verlängert. Die eingeschlossenen Patienten litten an bislang unbehandeltem malignem

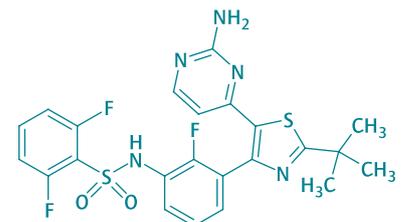
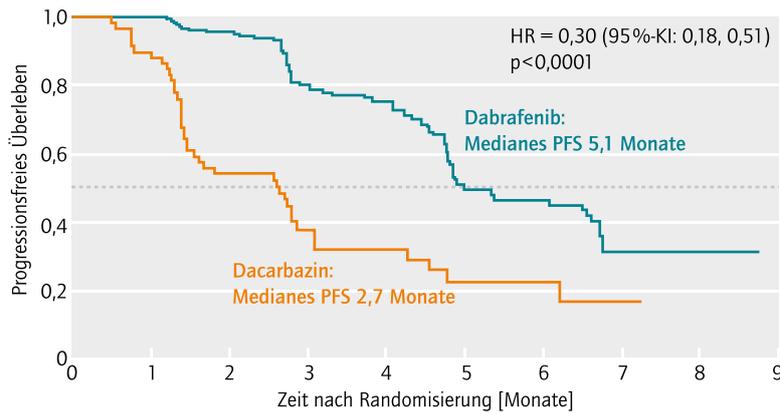


Abb. 1. BRAF-Inhibitor Dabrafenib (GlaxoSmithKline)

Melanom (unresezierbares Stadium III oder IV) mit nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation. Primärer Endpunkt war das durch die Untersucher beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS), zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben (OS), die Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens sowie die Verträglichkeit. Die demographischen Parameter der Patienten waren gut vergleichbar, das mediane Alter lag zwischen 50 und 53 Jahren, etwa 40% waren Frauen. Das mediane PFS betrug nach einer



Patienten [n] unter Risiko	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dabrafenib	187	184	173	113	100	41	31	5	3	0
Dacarbazin	63	53	31	14	11	6	4	2	0	0

Abb. 2. BREAK-3-Studie: Primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patienten mit BRAF-mutiertem malignem Melanom unter Dabrafenib und Dacarbazin

durchschnittlichen Beobachtungszeit von 4,9 Monaten unter Standardtherapie 2,7 Monate und unter Dabrafenib 5,1 Monate (HR 0,30; $p < 0,0001$) (Abb. 2). Bei Beurteilung durch unabhängige Experten ergab sich ein medianes PFS von 2,9 Monaten unter Dacarbazin und 6,7 Monaten unter Dabrafenib (HR 0,35; 95%-KI 0,20–0,61). Das PFS war in allen Subgruppen in

der Dabrafenib-Gruppe signifikant verlängert.

Die Gesamtansprechrate betrug 50% unter Dabrafenib und 6% unter Dacarbazin bei Beurteilung durch unabhängige Experten bzw. 53% und 19% bei Beurteilung durch die Untersucher.

Zum Gesamtüberleben liegen derzeit noch keine Daten vor, bislang sind nur etwa 12% der Patienten verstorben.

Malignes Melanom

Längeres Überleben mit dem MEK-Inhibitor Trametinib

Der selektive MEK-Inhibitor Trametinib führte bei Patienten mit malignem Melanom und BRAF-Mutation zu einem signifikant längeren progressionsfreien und Gesamtüberleben als eine Chemotherapie mit Dacarbazin oder Paclitaxel. Dies ergab die Phase-III-Studie METRIC (MEK versus DTIC or Taxol in metastatic melanoma), die bei der Jahrestagung 2012 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) am 4. Juni in Chicago vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine publiziert wurde.

Aktivierende Mutationen der Serin-Threonin-Proteinkinase BRAF, einem Bestandteil der MAP-Kinase-Signaltransduktionswegs, treten bei etwa

50% der Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom auf, wobei ein Austausch von Valin an Position 600 durch Glutamin (V600E-Mutation) oder Lysin (V600K-Mutation) am häufigsten ist. Aktivierte BRAF phosphoryliert und aktiviert MEK-Proteine (MEK1 und MEK2), die dann MAP-Kinasen (MAP=Mitogen-aktiviertes Protein) aktivieren.

Trametinib (GlaxoSmithKline) (Abb. 1) ist ein oral applizier-

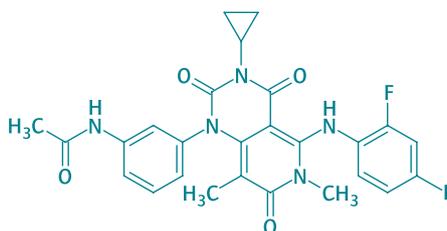


Abb. 1. MEK-Inhibitor Trametinib (GlaxoSmithKline)

Insgesamt wurden wenig schwere substanzassoziierte unerwünschte Effekte gesehen. Bei 5% der Patienten traten Plattenepithelkarzinome/Keratokarzinome auf.

Fazit

Mit Dabrafenib steht nach Vemurafenib vermutlich demnächst ein weiterer BRAF-Inhibitor zur gezielten Behandlung von Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom zur Verfügung. Als einer der nächsten Schritte zur Verbesserung der Prognose der Patienten wird untersucht, wie Dabrafenib in Kombination mit dem ebenfalls in klinischer Entwicklung befindlichen MEK-Inhibitor Trametinib wirkt.

Quelle

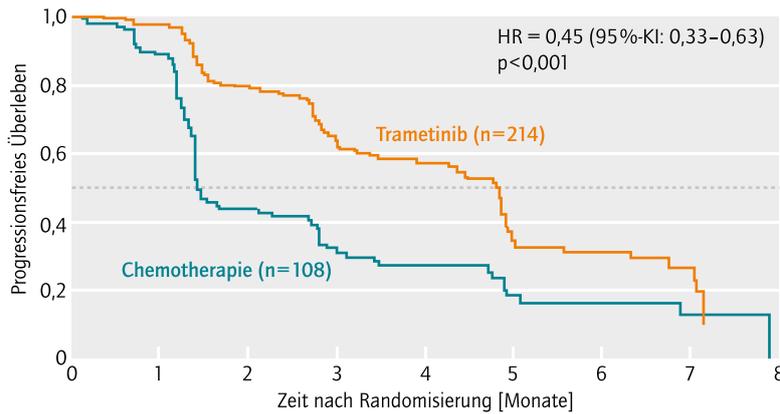
Hauschild A, et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF-V600E-mutated melanoma. ASCO 2012, Chicago. J Clin Oncol 2012;30 (suppl): Abstract LBA8500.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

barer, selektiver Hemmer von MEK1 und MEK2. Er zeichnet sich durch eine lange Halbwertszeit von 4,5 Tagen aus, was bei einmal täglicher Einnahme zu konstanten Plasmaspiegeln mit gleichmäßiger Hemmung des Zielmoleküls führt.

In der von GlaxoSmithKline finanzierten randomisierten Phase-III-Studie METRIC wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trametinib (2 mg/Tag, n=214) und einer Chemotherapie aus Dacarbazin oder Paclitaxel (n=108) bei Patienten mit malignem Melanom und BRAF-Mutation verglichen. Bei Progression unter Chemotherapie konnten die Patienten auf Trametinib wechseln. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben (OS), die Ansprechrate und die Verträglichkeit.

Die demographischen Parameter der beiden Gruppen waren gut vergleichbar, das mediane Alter der Patienten lag bei 54 Jahren. Das durch die Untersucher beurteilte PFS betrug unter Chemotherapie 1,4 Monate, unter



Patienten [n] unter Risiko	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Chemotherapie (n=108)	108	87	43	24	21	10	6	1	0
Trametinib (n=214)	214	205	163	100	88	28	22	5	0

Abb. 2. METRIC-Studie: Primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben bei Patienten mit malignem Melanom und BRAF-Mutation, die mit Trametinib oder Chemotherapie behandelt wurden [mod. nach 2]; KI: Konfidenzintervall

Trametinib 4,8 Monate. Das Progressionsrisiko sank durch den MEK-Hemmer also um 55% (Hazard-Ratio 0,45; 95%-KI 0,33–0,63; $p < 0,0001$) (Abb. 2). Das PFS wurde durch den MEK-Inhibitor in allen Subgruppen signifikant verlängert, außer bei Patienten mit V600K-Mutation und bei Patienten über 65 Jahren. Nach sechs Monaten lebten in der Trametinib-Gruppe noch

81% der Patienten, in der Chemotherapie-Gruppe waren es 67% (HR 0,54; $p = 0,013$). Das Überleben wurde in der Trametinib-Gruppe damit deutlich verlängert, obwohl 47% der Patienten aus der Chemotherapie-Gruppe die Therapie gewechselt hatten. Das mediane Gesamtüberleben ist bislang noch nicht erreicht worden.

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen von Trametinib gehörten Hautausschlag, Durchfall, periphere Ödeme und Fatigue. Bei 7% der Patienten sank bei ventrikulärer Dysfunktion die Auswurfraction. Plattenepithelkarzinome wurden nicht beobachtet.

Fazit

Trametinib ist der erste MEK-Hemmer, mit dem bei akzeptabler Verträglichkeit eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten mit malignem Melanom und BRAF-Mutation gezeigt werden konnte. Es stellt damit eine weitere Therapiemöglichkeit für diese Patienten dar.

Quellen

1. Robert C, et al. METRIC Phase 3 Study: Efficacy of trametinib, a potent and selective MEK inhibitor, in progression-free survival and overall survival, compared with chemotherapy in patients with BRAFV600E/K mutant advanced or metastatic melanoma. ASCO 2012, Chicago, J Clin Oncol 2012;30 (Suppl): Abstract LBA8509.
2. Flaherty TK, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012;367:107–14.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Fortgeschrittenes Bronchialkarzinom

Afatinib verlängert die Zeit bis zur Progression deutlich

Der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Afatinib verlängerte als initiale Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen der Lunge mit EGFR-Mutationen im Vergleich zur Standard-Chemotherapie aus Pemetrexed/Cisplatin das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant und deutlich. Ein besonderer Nutzen mit Verdopplung des PFS zeigte sich für Patienten mit einer der beiden häufigsten EGFR-Mutationen del19 oder L858R. Dies ergab die Phase-III-Studie LUX-Lung-3, die beim ASCO 2012 Anfang Juni in Chicago vorgestellt wurde.

Lungenkrebs ist die häufigste Krebserkrankung und die häufigste krebserkrankungsbedingte Todesursache weltweit. Nachdem lange platinhaltige Chemotherapien in der Behandlung dominierten, konnten auch beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) Erfolge mit zielgerichteten Therapien erreicht werden, zumal auch hier teilweise eine Überexpression des EGF-Rezeptors

(Epidermal growth factor receptor) vorliegt.

Die bislang in der Therapie des NSCLC eingesetzten TKI Erlotinib (Tarceva®) und Gefitinib (Iressa®) hemmen die Tyrosinkinasen reversibel.

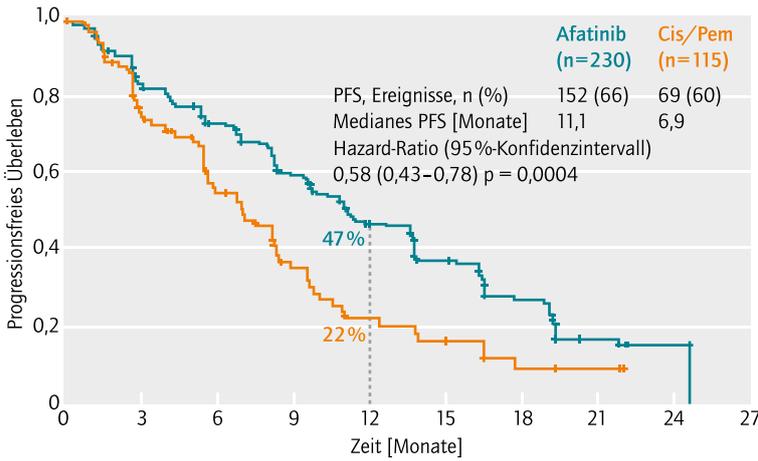
Afatinib hemmt irreversibel nicht nur EGFR(ErbB1)-Tyrosinkinasen, sondern auch andere relevante Rezeptorkinasen der ErbB-Familie, so die des

erbB2(HER2)-, erbB3- und erbB4-Rezeptors.

Die LUX-Lung-3-Studie

In der offenen, von Boehringer Ingelheim finanzierten LUX-Lung-3-Studie waren 345 Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom und EGFR-Mutationen 2:1 randomisiert worden. Sie erhielten entweder täglich 40 mg Afatinib oral oder Pemetrexed + Cisplatin (500 mg/m² + 75 mg/m²; PC) i. v. alle 21 Tage bis zu sechs Zyklen. Primärer Endpunkt war das PFS, ermittelt durch ein zentrales unabhängiges Review. Die Patientencharakteristika waren in den beiden Gruppen ausgeglichen: Asiaten 72%, Nie-Raucher 68%, Del19-Mutation 49%, L858R-Mutationen 40%, andere Mutationen 11%.

Die Behandlung mit Afatinib führte bei den Patienten der Verum-Gruppe zu einem signifikant verlängerten medianen PFS im Gegensatz zu den Patienten mit der Vergleichstherapie (11,1 vs. 6,9 Monate; Hazard-Ratio 0,58 [0,43–0,78];



Patienten unter Risiko		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Afatinib	230	180	151	120	77	50	31	10	3	0	0
Cis/Pem	115	72	41	21	11	7	3	2	0	0	0

Abb. 1. LUX-Lung-3-Studie: Primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-Mutation bei Behandlung mit Afatinib oder Cisplatin/Pemetrexed [nach Yang]

p=0,0004) (Abb. 1). Bei den 308 Patienten mit den häufigsten Mutationen (del19/L858R) betrug das mediane Überleben sogar 13,6 Monate im Vergleich zu 6,9 Monaten in der Placebo-Gruppe (HR = 0,47 [0,34–0,65]; p < 0,0001). Die objektiven Ansprechraten unterschieden sich ebenfalls erheblich und betrugen 56% bzw. 23% (p < 0,0001). Die Verzögerung der Tumorprogression in der Afatinib-Gruppe ging außerdem einher mit einer häufigeren Verbesserung oder Verzögerung von erkrankungs-

assoziierten Symptomen wie Dyspnoe und Schmerzen im Brustbereich. Unter der Afatinib-Therapie war die Lebensqualität (z. B. in Bezug auf die Arbeit oder alltäglichen häuslichen Aktivitäten) signifikant besser als unter der Vergleichstherapie. Die mit Afatinib am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Diarrhö (95%), Rash (62%) und Paronychie (57%). Diese unerwünschten Wirkungen entsprachen dem erwarteten Nebenwirkungsprofil der Therapie

mit einem EGFR-Hemmer. Sie waren beherrschbar und reversibel. Unter der PC-Chemotherapie dominierten Toxizitäten wie Nausea (66%), verminderter Appetit (53%) und Erbrechen (42%). Wegen der Toxizität brachen 8% der Patienten im Afatinib-Arm und 12% im PC-Arm die Therapie ab.

Weitere Schritte

Um das Potenzial von Afatinib in der Therapie des Lungenkarzinoms weiter zu untersuchen und um seinen Stellenwert im Vergleich zu den anderen TKI zu klären, hat Boehringer Ingelheim zwei neue Studien begonnen, in denen Afatinib direkt mit gezielt wirkenden Therapien verglichen wird. In der Phase-IIb-Studie LUX-Lung-7 wird Afatinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und positivem EGFR-Mutationsstatus mit Gefitinib verglichen. In der Phase-III-Studie LUX-Lung-8 wird Afatinib in der Zweitlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms der Lunge im Vergleich zu Erlotinib untersucht.

Quelle

Yang J, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. J Clin Oncol 2012;30(Suppl): Abstr LBA7500.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Ösophaguskarzinom

Suche nach effektiven Therapien wenig erfolgreich

Alternative Ansätze zu den bisher üblichen Therapien bei Ösophaguskarzinom und gastroösophagealen Neoplasmen erwiesen sich als nicht signifikant besser wirksam. Dieses Resümee wurde bei der 48. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Anfang Juni 2012 in Chicago gezogen, wo zwei Phase-III-Studien zu diesem Thema vorgestellt wurden.

Panitumumab nicht unselektiv einsetzen

In der Phase-II/III-Studie REAL-3 [1] war bei 553 Patienten die Kombination aus Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin (EOC; E: 50 mg/m², O: 130 mg/m², C: 1250 mg/m² täglich) mit dem modifizierten, Dosis-reduzierten EOC-Schema (E: 50 mg/m², O: 100 mg/m², C:

1000 mg/m²/Tag) in der Kombination mit Panitumumab (9 mg/kg) (mEOC + P) verglichen worden. Nach einem medianen Follow-up von 5,0 bzw. 5,2 Monaten zeigte sich im primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ein signifikanter Nachteil für die Gruppe mit dem Antikörper. Das mediane OS betrug im EOC-Arm 11,3 Monate, im mEOC+P-

Arm dagegen nur 8,8 Monate (Hazard-Ratio 1,37; 95%-KI 1,07–1,76; p=0,013). Die Studie wurde daraufhin gestoppt und Panitumumab aus dem Therapie-schemata eliminiert.

Im mEOC+P-Arm war es zu mehr Diarrhö Grad 3/4 (17% vs. 11%) und mehr Hautausschlägen (Rash) (14% vs. 1%) gekommen, aber zu weniger Hämato-toxizität (> Grad-3-Neutropenie 14% vs. 31%).

Bemerkenswert im mEOC+P-Arm war allerdings der Vergleich von Patienten, die einen Rash entwickelt hatten (Grad 1 bis 3) (77%, n=209), mit Patienten ohne Hautreaktionen (23%, n=63): Bei Patienten mit Rash betrug das mediane OS 10,2 Monate, bei Patienten ohne Rash dagegen nur 4,3 Monate (p < 0,001). Eine multivariate Analyse des Gesamtüberlebens bei diesen Patienten wies auf eine negative prognos-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

tische Rolle von K-ras-Mutationen und PIK3CA-Mutationen hin.

Resümee aus dieser Studie war, dass bei *unselektierten Patienten* die zusätzliche Gabe von *Panitumumab* zum EOC-Regime das *Gesamtüberleben verkürzt*. Eine Rolle könnte hierbei auch die *niedrigere Dosis* von Oxaliplatin und Capecitabin im mEOC+P-Protokoll gespielt haben. Der Befund, dass die Wirkung auf das Gesamtüberleben bei den Patienten in der mEOC+P-Gruppe mit den Hautreaktionen korrelierte, lässt darauf schließen, dass Patienten, die eventuell von Panitumumab profitieren könnten, möglicherweise anhand von Biomarkern ausgewählt werden können.

Radio-Chemotherapie mit FOLFOX führt zu weniger Todesfällen

In einer weiteren Studie wurden Patienten mit inoperablem, aber lokalisiertem Ösophaguskarzinom mit zwei verschiedenen Radio-Chemotherapie-Protokollen behandelt [2]. Die Strahlendosis betrug in beiden Armen 50 Gy (2 Gy/fr, 5 Tage/Woche für 5 Wochen). Die Patienten des Arms A erhielten zusätzlich als Chemotherapie sechs

Zyklen des FOLFOX-Regimes (Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin) zweiwöchentlich, die des Arms B vier Zyklen Fluorouracil/Cisplatin dreiwöchentlich. Nach einem medianen Follow-up von 25,3 Monaten betrug das progressionsfreie Überleben, der primäre Studienendpunkt, 9,7 vs. 9,4 Monate und das Gesamtüberleben 20,2 vs. 17,5 Monate. Beide Werte waren nicht signifikant unterschiedlich, auch die hämatologischen Toxizitäten waren mit beiden Regimen ähnlich. Unter FOLFOX kam es zwar zu mehr peripheren Neuropathien (18,3% vs. 0,8%; $p=0,0001$), aber zu weniger Mukositis (26,7% vs. 32%), weniger Alopezie (1,5% vs. 9,4%) und geringerem Anstieg des Creatininspiegels (3,0% vs. 11,7%). Bei vergleichbarer Effektivität und Toxizität war es allerdings auffallend, dass es im FOLFOX-Arm einen Trend zu weniger Todesfällen durch die Nebenwirkungen (1,1% vs. 6,4%; $p=0,06$) und weniger Todesfällen innerhalb der ersten 15 Tage der Chemotherapie kam (1,1% vs. 3,2%, $p=0,06$). Auch wegen der einfacheren Handhabung im ambulanten Bereich könnte die Kombination aus Radiotherapie und FOLFOX eventuell

zur präferierten Option bei Patienten mit lokalisiertem Ösophaguskarzinom werden.

Fazit

Auch bei intensiver Suche nach neuen, effektiveren Chemotherapieoptionen für Patienten mit Ösophaguskarzinomen konnten keine wesentlichen Fortschritte erzielt werden. Eine unlängst veröffentlichte Studie weist allerdings darauf hin, dass es vorteilhaft sein kann, eine neoadjuvante Chemotherapie mit einer Strahlentherapie zu kombinieren [3].

Literatur

1. Waddell TS, et al. A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl): abstr LBA4000.
2. Hong TS, et al. Phase III randomized trial of definitive chemoradiotherapy (CRT) with FOLFOX or cisplatin and fluorouracil in esophageal cancer (EC): Final results of the PRODIGE 5/ACCORD 17 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl): abstr LBA4003.
3. van Hagen P, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074–84.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Gastrointestinale Stromatumoren

Regorafenib wirkt bei TKI-resistenten GIST-Patienten

Der oral applizierbare Multikinasehemmer Regorafenib verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die auf die Tyrosinkinasehemmer (TKI) Imatinib und Sunitinib nicht ausreichend ansprachen, im Vergleich zu Placebo um das Vierfache. Dies ergab eine internationale Phase-III-Studie, deren Ergebnisse im Juni 2012 bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vorgestellt wurden.

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind der häufigste Subtyp der Sarkome. Mit Tyrosinkinasehemmern wie *Imatinib* (Glivec®) und *Sunitinib* (Sutent®) konnte in der Behandlung ein Durchbruch erzielt werden, dennoch ist die Resistenzentwicklung des Tumors gegen die Therapie nach wie vor ein Problem.

Der Multikinasehemmer *Regorafenib* (Abb. 1) ist ein oraler Hemmer verschiedener Kinasen, die bei GIST und

anderen Tumoren eine wichtige Rolle spielen. In einer Phase-I-Dosisesskalationsstudie bei Patienten mit nicht selektierten soliden Tumoren wurde das Dosierungsschema von 160 mg/Tag

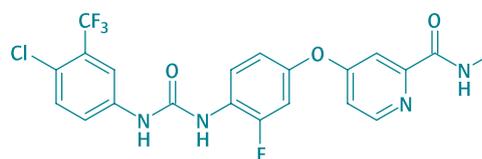


Abb. 1. Multikinasehemmer Regorafenib (Bayer AG)

über drei Wochen gefolgt von einer Woche Pause entwickelt. Eine Phase-II-Studie mit GIST-Patienten, die auf Imatinib und Sunitinib nicht mehr ansprachen, ergab bei 79% der Patienten eine Krankheitskontrolle und ein medianes PFS von 10 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben war nach 8,3 Monaten Nachbeobachtungszeit (Median) noch nicht auswertbar.

Nun wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Regorafenib (n=133) in der GRID-Studie (GIST – Regorafenib in progressive disease) bei GIST-Patienten, deren Erkrankung trotz Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progressiert war, im Vergleich zu Placebo (n=66) untersucht. Primärer Endpunkt der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie war das progressionsfreie Überleben.

Die demographischen Parameter beider Gruppen waren gut vergleichbar. Alle Patienten waren mit Imatinib und Sunitinib vorbehandelt, 22% bzw. 30% hatten auch Nilotinib erhalten.

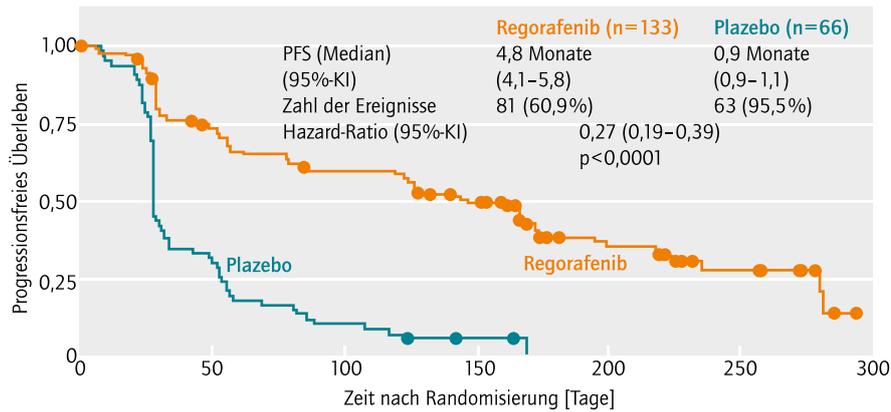


Abb. 2. GRID-Studie: Regorafenib verbessert den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) im Vergleich zu Placebo signifikant; KI: Konfidenzintervall [nach Demetri]

Das progressionsfreie Überleben wurde im Median durch Regorafenib im Vergleich zu Placebo signifikant von 0,9 auf 4,8 Monate verlängert (Abb. 2). Die Überlegenheit von Regorafenib war auch in nahezu allen Subgruppen nachweisbar. Das Gesamtüberleben unterschied sich in den beiden Gruppen nicht, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass die Patienten

bei Krankheitsprogression offen mit Regorafenib weiter behandelt werden konnten.

Die Krankheitskontrollrate betrug in der Regorafenib-Gruppe 52,6%, in der Placebo-Gruppe 9,1%. Die Ansprechraten waren insgesamt jedoch niedrig. Häufigste durch Regorafenib ausgelöste unerwünschte Wirkungen vom Grad 3 waren Hand-Fuß-Syndrom, Hypertonie

und Diarrhö. 6,1% der Patienten in der Regorafenib-Gruppe und 7,6% der Patienten der Placebo-Gruppe brachen die Therapie wegen unerwünschter Wirkungen ab.

Fazit

Regorafenib kann das PFS bei GIST-Patienten, die auf Imatinib und Sunitinib nicht mehr ansprechen, deutlich verlängern. Es ist damit ein potenzieller neuer Standard für diese Patientengruppe.

Quelle

Demetri G, et al. Randomized phase III trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib and sunitinib: GRID trial. ASCO 2012, Chicago, J Clin Oncol 2012;30 (Suppl): Abstract LBA10008.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Beilagenhinweis

Diese Ausgabe enthält die Beilagen AMT express Nr. 113 und AMT express Nr. 114 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. Dr. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Tanja Liebing,
Birgit Hecht
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (022 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 31 vom 1. 10. 2012

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 Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 78,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 51,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 21,80 Ausland € 42,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2012 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70 191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70 329 Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Perampanel** (Fycompa, Eisai) als Add-on-Therapie bei Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung (siehe Notizen Heft Nr. 7/2012).
- **Ceftarolinfosamil** (Zinforo, Astra-Zeneca) bei komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen und bei ambulant erworbener Pneumonie (siehe Notizen Heft 9/2012).

Im Berichtszeitraum fand keine Sitzung des CHMP statt.

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für neue HIV-Kombination aus **Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovir** (Stribild, Gilead Sciences): Das neue Vierfach-Kombinationspräparat enthält mit Emtricitabin und Tenofovir (in Truvada) zwei schon zugelassene und mit Elvitegravir und Cobicistat zwei neue Substanzen. Elvitegravir ist ein HIV-Integrasehemmer, der wie Raltegravir den Strangtransfer hemmt. Cobicistat ist ein so genannter Pharmakoenhancer, der zur Boostering eingesetzt wird, im Gegensatz zum bislang meist verwendeten Ritonavir aber keine Wirkung gegen HIV hat und somit auch nicht zur Resistenzentwicklung beiträgt. Pressemitteilung der FDA vom 27. August 2012

Zulassung für **liposomales Vincristinsulfat** (Marqibo, Talon Therapeutics): Liposomales Vincristinsulfat wurde beschleunigt für die Behandlung der Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph⁻) akuten Lymphoblasten-Leukämie (ALL) zugelassen für Patienten, deren Erkrankung mindestens zweimal rezidiert hat oder nach mindestens zwei Therapieregimen progredient ist. Pressemitteilung der FDA vom 9. August 2012

Zulassung für **Ziv-Aflibercept** (Zaltrap, Sanofi): VEGF-Trap, Angiogenesehemmer, der als Fusionsprotein alle Formen von VEGF-A, VEGF-B (Vascular endothelial growth factor) und PlGF (Placental growth factor) bindet und damit ihre Bindung an den jeweiligen Rezeptor verhindert. In Kombination

mit FOLFIRI (Fluorouracil, Folinsäure [Leucovorin] und Irinotecan) für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 3. August 2012

Zulassungserweiterung für **Ranibizumab** (Lucentis, Genentech, Novartis): der Angiogenesehemmer kann in den USA nun auch für die Behandlung von Sehstörungen aufgrund eines diabetischen Makulaödems eingesetzt werden. Pressemitteilung der FDA vom 8. August 2012

Sicherheitshinweis zu Codein: Die FDA weist auf ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei der Anwendung von Codein bei Kindern nach Tonsillektomie/Adenoidektomie hin. Der Behörde liegen Berichte vor, dass bei Kindern, die nach Tonsillektomie/Adenoidektomie Codein in üblicher Dosierung zur Schmerzlinderung erhalten haben, in drei Fällen eine tödlich verlaufende und in einem Fall eine nicht tödlich verlaufende Atemdepression aufgetreten war. Diese Kinder wiesen eine genetisch bedingte vermehrte Metabolisierung von Codein in Morphin auf, es handelte sich um so genannte ultraschnelle Metabolisierer. Die FDA führt derzeit eine Sicherheitsüberprüfung von Codein durch.

Mitteilung der FDA vom 15. August 2012

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Rote-Hand-Brief zu liposomalem Cytarabin (Depocyte®): Bei einer von einer Zulassungsbehörde durchgeführten Inspektion des Herstellbetriebs wurde eine verminderte Sterilitätssicherung im Herstellungsprozess festgestellt. Wegen des potenziellen Risikos für eine mangelnde Sterilität veranlasste die EMA jetzt den Rückruf aller Depocyte®-Durchstechflaschen. Gegenwärtig liegen jedoch keine Hinweise auf mikrobielle Verunreinigungen der im Handel befindlichen Chargen vor.

Patienten, die zurzeit mit Depocyte® behandelt werden, sind auf eine alternative Therapie umzustellen. Infrage kommen zum Beispiel Präparate, die nichtliposomales Cytarabin, Methotrexat oder Thiotepa enthalten (Hinweis: Nicht alle Präparate sind zur intrathe-

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).

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)

kalen Anwendung zugelassen!); neue Patienten sollten nicht auf DepoCyte® eingestellt werden. In Ausnahmefällen ohne geeignete Therapiealternative kann eine Belieferung mit DepoCyte® beim Hersteller angefordert werden. Eine reguläre Versorgung wird voraussichtlich Anfang 2013 wieder möglich sein.

Mitteilung des BfArM vom 29. August 2012
AkdÄ Drug Safety Mail vom 30. August 2012

Rote-Hand-Brief zu Calcitonin: Aufgrund von Hinweisen für ein erhöhtes Malignomrisiko unter Calcitonin hat das CHMP das Nutzen/Risiko-Verhältnis in den verschiedenen Indikationen erneut bewertet: Obwohl die Häufigkeit maligner Erkrankungen in den untersuchten Studien insgesamt gering war, wurde gegenüber Placebo ein Anstieg der Krebsrate von 0,7% bei oraler bis zu 2,4% bei intranasaler Anwendung beobachtet. Das CHMP empfiehlt daher folgende Einschränkungen der Indikation von Calcitonin:

- Calcitonin soll zur Behandlung (intranasal) der postmenopausalen Os-

teoprose nicht mehr gegeben werden. Als Folge wird das Nasenspray vom Markt genommen.

- Calcitonin sollte bei Morbus Paget nur angewendet werden, wenn die Patienten auf andere Behandlungen nicht ansprechen. Eine Behandlung sollte auf drei Monate beschränkt werden – in Ausnahmefällen (z. B. drohende Spontanfrakturen) auf bis zu sechs Monate.

- Die empfohlene Behandlungsdauer zur Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisierung beträgt zwei Wochen und sollte vier Wochen nicht überschreiten.

Calcitonin kann weiterhin zur Behandlung einer Hyperkalzämie infolge von malignen Erkrankungen verabreicht werden.

Die Therapie mit Calcitonin sollte grundsätzlich auf eine Kurzzeitanwendung mit der minimalen effektiven Dosis beschränkt werden; es steht künftig nur noch als Lösung zur Injektion oder Infusion zur Verfügung.

Mitteilung des BfArM vom 15. August 2012

Drug Safety Mail der AkdÄ vom 15. August 2012

Änderung der Fachinformation von Antipsychotika: Die Fach- und Gebrauchsinformationen von Antipsychotika müssen zum 30. November 2012 Hinweise auf Nebenwirkungen bei Neugeborenen enthalten, deren Mütter die Antipsychotika im dritten Trimenon eingenommen haben. Diese Nebenwirkungen umfassen extrapyramidale Symptome und/oder Entzugserscheinungen, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Mitteilung des BfArM vom 27. Juli 2012

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Stellungnahme der AkdÄ zur Marktrücknahme von Alemtuzumab (Mabcampath, Genzyme): Der Hersteller hat mit Schreiben vom 10. August 2012 die Fachkreise informiert, dass die Vermarktung von Alemtuzumab für die

Behandlung von Patienten mit B-CLL eingestellt wird. Die Entscheidung wurde nicht aufgrund von Bedenken zur Sicherheit, Wirksamkeit oder Lieferbarkeit des Arzneimittels getroffen. Der Unternehmer will sich nach eigenen Angaben auf die Entwicklung von Alemtuzumab zur Behandlung der multiplen Sklerose (MS) konzentrieren und die Marktrücknahme soll sicherstellen, dass zukünftig die Anwendung von Alemtuzumab bei Patienten mit MS ausschließlich innerhalb der laufenden klinischen Studien erfolgt. Für die Behandlung von B-CLL-Patienten, für die es keine alternativen Therapieoptionen gibt, wurden spezifische Patientenprogramme eingerichtet.

Nach Ansicht der AkdÄ nimmt Genzyme durch die freiwillige Marktrücknahme aus rein kommerziellen Gründen in Kauf, dass die Behandlung leukämiekranker Patienten unnötig erschwert wird. Das vom Unternehmer angebotene Programm, über das Alemtuzumab für diese Patienten weiterhin bezogen werden kann, sei für die Betroffenen aufwendig und werfe Fragen der Haftung auf.

Aus Sicht der AkdÄ übernimmt ein pharmazeutischer Unternehmer mit der Zulassung eines Arzneimittels auch die Verantwortung für eine dauerhaft sichere und unkomplizierte Versorgung der betroffenen Patienten mit diesem Arzneimittel. Mit der freiwilligen Marktrücknahme und dem geplanten „Indikations-Hopping“ entziehe sich der pharmazeutische Unternehmer seiner Verantwortung auf inakzeptable Weise. Um ein solches Vorgehen eines pharmazeutischen Unternehmers zukünftig zu verhindern, müssen nach Meinung der AkdÄ die gesetzlichen Rahmenbedingungen entsprechend angepasst werden.

AkdÄ News vom 24. August 2012

Sicherheitsinformationsbrief zu Influvac (Abbott): Eine geringe Menge an Injektionsspritzen von Impfstoff Influvac® der Charge mit der Chargennummer A05, Saison 2012/2013 wurde während des Transports gestohlen wurde. Um eine Verwendung der gestohlenen Injektionsspritzen zu verhindern und eine sichere Lieferkette zu gewährleisten, wird ein Sicherheitsaufkleber auf den freigegebenen Influvac®-Packungen der Charge A05

auf der Vorderseite der Faltschachtel angebracht: 15 mm x 12 mm, weiß mit einem kleinen Farbfeld. Dieses Farbfeld mit einem schwarzen Abbott-„A“ im Zentrum wechselt die Farbe von grün zu lila, wenn es aus verschiedenen Blickwinkeln betrachtet wird.

Packungen von Influvac® 2012/2013 der Charge A05 für den deutschen Markt ohne den oben beschriebenen Sicherheitsaufkleber dürfen nicht verwendet werden. Alle anderen Chargen sind nicht betroffen.

Drug Safety Mail der AkdÄ vom 17. August 2012

Informationsbrief zu Ondansetron (Zofran, GSK): Für Ondansetron gelten neue Dosierungsempfehlungen. Ondansetron verlängert dosisabhängig das QTc-Intervall. Dies kann zu Torsade de Pointes führen, einer potenziell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung. Daher wurden Empfehlungen zur intravenösen Dosierung von Ondansetron-haltigen Arzneimitteln geändert. Die maximale Einzeldosis von intravenös verabreichtem Ondansetron zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) beträgt bei Erwachsenen 16 mg (infundiert über mindestens 15 Minuten). Die weiteren bisher geltenden Dosierungsempfehlungen bleiben unverändert. Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom sollten nicht mit Ondansetron behandelt werden. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Verlängerung des QT-Intervalls oder für Herzrhythmusstörungen sollte Ondansetron mit Vorsicht angewendet werden (z. B. bei Elektrolytstörungen, kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie oder Einnahme weiterer Medikamente, die das QT-Intervall verlängern können).

Drug Safety Mail der AkdÄ vom 14. August 2012

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff