

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Schwerpunkt Onkologie

- Das kastrationsresistente Prostatakarzinom
- Pharmakotherapie beim Pankreaskarzinom
- Neue Arzneimittel: Pertuzumab und Ruxolitinib
- Mit Pasireotid die Komplikationsrate nach Pankreasresektion reduzieren
- Ibrutinib hochaktiv bei resistenter chronischer lymphatischer Leukämie
- Notizen



10

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
32. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2014

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
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. Stefan Fischer
Rika Rausch
Dr. Tanja Saußele
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
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. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB./München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

- Clemens Unger, Freiburg
Das lokal begrenzte Prostatakarzinom 269
Über die Schwierigkeiten der Therapieentscheidung

Übersicht

- Clemens Unger, Freiburg
Das kastrationsresistente Prostatakarzinom 270
Aktuelle Therapiekonzepte

- Alexander Kleger und Thomas Seufferlein, Ulm
Pharmakotherapie beim Pankreaskarzinom 274
Ein aktueller Über- und Ausblick

- Zertifizierte Fortbildung** 283



Neue Arzneimittel in der Diskussion

- Pertuzumab**  285
Ruxolitinib  292

Referiert & kommentiert

- Therapiehinweise** 299
Pankreasresektion: Mit Pasireotid die Komplikationsrate reduzieren
Kongresse, Symposien, Konferenzen 300

Resistente oder rückfällige chronische lymphatische Leukämie: Ibrutinib hochaktiv und lebensverlängernd – Afatinib bei Bronchialkarzinom: Signifikanter Überlebensvorteil bei bestimmten Lungenkrebs-Patienten – Nintedanib bei Lungenkrebs: Ein genauere Blick auf eine Zweitlinientherapie – Brustkrebs: Höhere Mortalität für adipöse prämenopausale Frauen – Fortgeschrittenes Mammakarzinom: Monotherapie mit Eribulin – Taxan-resistenter Brustkrebs: Neue Option für Patientinnen nach Anthracyclin-Vorbehandlung oder -Resistenz – Knochenmetastasen bei Brustkrebs: Zoledronsäure alle drei Monate reicht auch aus – Früher Hormonrezeptor-negativer Brustkrebs: Goserelin hilft die Fruchtbarkeit zu erhalten – Tripel-negatives Mammakarzinom: Carboplatin zusätzlich zur Standardtherapie – Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Neoadjuvante Chemotherapie als Erstbehandlung

- Notizen** 313

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

- Impressum** 314

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom

Über die Schwierigkeiten der Therapieentscheidung

Ein Patient mit einem neu diagnostizierten, lokal begrenzten Prostatakarzinom steht vor einer schwierigen Entscheidung, wenn er mit einer Vielfalt von angebotenen Behandlungsverfahren konfrontiert wird. Tatsächlich sind die Therapieangebote für den Betroffenen oft verwirrend. Verfügbare Vorgehensweisen sind die Chirurgie, Strahlentherapie, Kryotherapie, HIFU-Therapie (hoch intensiv fokussierter Ultraschall) oder die ausschließliche Beobachtung, solange die Erkrankung nicht fortschreitet. Im Falle der chirurgischen Entfernung der Prostata gibt es die offene Chirurgie von abdominal oder retropubisch-anal sowie die laparoskopische oder auch die Roboter-assistierte Operationsmöglichkeit. Bei der Entscheidung für die Strahlentherapie kann perkutan dreidimensional konformal (3D-CRT), intensitätsmoduliert (IMRT) oder Image guided (IGRT) bestrahlt werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der Brachytherapie mit ihren unterschiedlichen Seed-Applikationstechniken einschließlich der Roboter-Assistenz. Darüber hinaus bieten einzelne Zentren die Protonenbestrahlung als die angeblich der Photonenbestrahlung überlegene Therapieform an. All diese verschiedenen Therapieangebote zielen auf die kurative Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms. Selbst das zuwartende Vorgehen hat noch verschiedene Varianten: die aktive Überwachung (active surveillance) mit der Empfehlung der erneuten Prostatabiopsie in der Verlaufsbeurteilung oder die passive Überwachung (watchful waiting), bei der lediglich PSA-Werte (prostate-specific antigen) kontrolliert werden. Darüber hinaus ist die Frage der adjuvanten Hormonbehandlung bei nodal positiven Risikopatienten nach kurativer Chirurgie oder Strahlentherapie von der Datenlage her durchaus umstritten.

Es ist derzeit unklar, von welcher Form der Behandlung der Patient unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Komplikationen langfristig am meisten profitiert. Kürzlich wurde daher „Die Deutsche Prostatakrebs-Studie“ (PREFERE) aufgelegt, die die vier wichtigsten Behandlungsmöglichkeiten vergleichend prüfen soll, nämlich die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie, die Brachytherapie (Seed Implantation) und die aktive Überwachung mit regelmäßigen Kontrollen. In die PREFERE-Studie sollen über einen Zeitraum von vier Jahren insgesamt 7600 Patienten eingeschlossen werden. Damit wird sie weltweit zur größten Studie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Die Teilnehmer werden über einen Zeitraum von mindestens 13 Jahren bis zum Studienende nachbeobachtet. Die Studie wird von einem breiten Bündnis getragen: Eingebunden sind die Deutsche Krebshilfe, die gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen, die Deutsche Gesellschaft für Urologie, der Berufsverband Deutscher Urologen, die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie sowie die Deutsche Krebsgesellschaft und der Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe. Ziel ist es, bei der Beratung der Prostatapatienten und ihrer Angehörigkeit die größtmögliche Sicherheit einer guten Empfehlung zu erreichen.

*Prof. Dr. Clemens Unger,
Freiburg*

Das kastrationsresistente Prostatakarzinom

Aktuelle Therapiekonzepte

Clemens Unger, Freiburg

Das fortgeschrittene Prostatakarzinom wird nach einer bestimmten Zeit erfolgreicher Androgenablation kastrationsresistent. Unter Weiterführung der GnRH-Agonisten- oder -Antagonisten-Therapie bei Testosteron-Werten im Kastrationsbereich steigt der Wert des Prostata-spezifisches-Antigens (PSA) weiter. In dieser Situation ist die Einleitung einer Hormonmanipulation zum Beispiel mit Antiandrogenen, Glucocorticoiden oder einem Antiandrogen-Entzug häufig geeignet, den Einsatz der Chemotherapie zeitlich hinauszuschieben. Neben der Chemotherapie ist in den letzten Jahren eine Reihe weiterer Substanzen zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms entwickelt worden, unter anderem Androgensynthese-Inhibitoren, Androgenrezeptor-Antagonisten, Immuntherapeutika sowie Radionuklidtherapeutika. Weitere Substanzen befinden sich in früher klinischer Erprobung. Es ist zu erwarten, dass durch das Spektrum der neuen Therapien die Behandlungsergebnisse des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms weiter verbessert werden.

Arzneimitteltherapie 2014;32:270-3

Androgendeprivation

Die Androgen Deprivation Therapy (ADT) durch Arzneimittel oder chirurgische Kastration stellt bis heute die Therapie der Wahl des metastasierten Prostatakarzinoms dar. Das chirurgische Standardvorgehen betrifft die beidseitige Orchiektomie, ein Verfahren, das allerdings zunehmend verlassen wird. Bei der medikamentösen Therapie wird ein Gonadotropin-Releasing-Hormone(GnRH)-Agonist oder -Antagonist als Monotherapie oder in Kombination mit einem Antiandrogen verabreicht. Die *Monotherapie* mit einem GnRH-Agonisten oder -Antagonisten stellt den Therapiestandard dar. Die alleinige Gabe von Antiandrogenen ist hinsichtlich der geringeren unerwünschten Wirkungen eine mögliche Alternative, während die komplette Androgenblockade, bestehend aus der Kombination von GnRH-Agonisten bzw. -Antagonisten mit einem Antiandrogen, aufgrund der klinisch nur geringen Vorteile nicht empfohlen werden kann. Ziel der Androgendeprivation ist die Unterdrückung der gonadalen Testosteronbiosynthese bis in das Kastrationsniveau. Kommt es unter einer GnRH-Therapie zu einem *Tumorprogress*, kann die Zugabe eines Antiandrogens, z. B. Bicalutamid 50 mg (z. B. Casodex®), von klinischem Vorteil sein.

Die unerwünschten Wirkungen der Androgendeprivation sind allerdings häufig erheblich: Im Vordergrund stehen Libidoverlust, Erektionsschwäche, Hitzewallungen, Abbau von Muskulatur, Osteopenie und die Gynäkomastie.

Kastrationsresistenz

Der Begriff *kastrationsresistent* hat die früher häufig gebrauchte Bezeichnung *hormonrefraktär* ersetzt. Dieser be-

grifflichen Änderung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass das Tumorwachstum unter supprimiertem Testosteronspiegel nach wie vor über den Androgenrezeptor der Prostatakarzinomzelle reguliert wird. Es wird postuliert, dass die Signalübertragung durch Mutation oder Amplifikation des Androgenrezeptors erhalten bleibt.

Nach der „AUA Guideline on Castration-Resistant Prostate Cancer 2013“ spricht man von einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, wenn ein PSA-Anstieg trotz chemischer oder chirurgischer Kastration von mehr als 2 ng/ml über den Nadir bzw. auf über 125% des Nadirs erfolgt. Ein PSA-Anstieg muss zumindest mit einer wiederholten PSA-Messung nach 3 Wochen kontrolliert werden. Zusätzlich wird ein Serum-Testosteronwert <50 ng/dl (0,1 nmol/l) gefordert. Die Testosteron-Grenzwerte werden allerdings in verschiedenen Publikationen durchaus unterschiedlich beschrieben, so wird der optimale Grenzwert in einer kanadischen Publikation mit <32 ng/dl angegeben [5].

Es wird immer wieder empfohlen, die ADT generell fortzusetzen, wenn Sekundärtherapien nach Progression unter der initialen Hormontherapie erfolgen [3]. Das Argument ist, dass es nach dem Absetzen der Hormontherapie zu einem Anstieg des Testosterons im Serum kommen kann, verbunden mit einem damit einhergehenden Beitrag zur Krankheitsprogression. Allerdings ist festzuhalten, dass keine randomisierte Studie den Wert einer fortgesetzten Androgendeprivation beim kastrationsrefraktären Prostatakarzinom geprüft hat.

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

Sekundäre endokrine Therapie

Nach Eintritt der Kastrationsresistenz werden sekundäre endokrine Therapien eingesetzt, um insbesondere die Chemotherapie hinauszuzögern. GnRH-Analoga werden zunächst nicht abgesetzt, um das Testosteron im Kastrationsniveau zu halten. Die Hinzunahme eines Antiandrogens wie Bicalutamid, Nilutamid (Anandron[®], in Dtl. nicht zugelassen) oder Cyproteronacetat (z. B. Androcur[®]) im Sinne einer *kompletten Androgenblockade* bringt häufig ein erneutes Ansprechen der Erkrankung. Antiandrogene werden dabei auch sequenziell eingesetzt in der Annahme, dass die einzelnen Antiandrogene in unterschiedlicher Weise mit dem Androgenrezeptor interagieren. Den möglichen klinischen Benefit eines Switches von verschiedenen Antiandrogenen zeigt eine retrospektive Studie von 232 Patienten, die unter einer initialen kombinierten Androgenblockade progressiv waren. Der Austausch des Antiandrogens durch ein nicht-steroidales Antiandrogen resultierte bei einem Drittel der Patienten in einem Abfall des PSA-Werts von mehr als 50% [22].

Das Absetzen eines Antiandrogens (antiandrogen withdrawal) kann zu einem klinischen oder biochemischen (PSA-) Response führen, wobei der Mechanismus des Ansprechens nicht bekannt ist [17, 20].

Glucocorticoide wie Prednisolon, Dexamethason oder Hydrocortison, die in klinischen Studien Patienten in Kontrollgruppen gegeben wurden, zeigten PSA-senkende Effekte. In einer Studie wurde der Kontroll-Gruppe 40 mg Hydrocortison und der Verum-Gruppe Hydrocortison plus Suramin bei Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom verabreicht. In der Kontrollgruppe zeigten 16% der Patienten einen PSA-Abfall von mehr als 50% [21]. In einer weiteren Studie wurde Mitoxantron (z. B. Novantron[®]) plus Hydrocortison gegen Hydrocortison allein getestet. In dem Hydrocortison-Arm kam es bei 22% der Patienten zu einem PSA-Abfall von mehr als 50% [8].

Inhibitoren der Androgenbiosynthese

Die Biosynthese der Androgene in den Hoden und Nebentestikeln hat auch bei der Progression des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms eine klinische Bedeutung. Viele Enzyme, die in die Biosynthese von Testosteron und Dihydrotestosteron involviert sind, werden von Tumorgewebe exprimiert [13]. Diese Befunde veränderten die Sicht von einer rein endokrinen Erkrankung hin zu einer Erkrankung, die auch von autokrinen/parakrinen Signalen bezüglich der Tumorprogression geprägt ist. Dieses Verständnis der Tumorprogression führte dann zur Entwicklung von Substanzen, die sowohl in die Androgenbiosynthese eingreifen als auch Androgenrezeptoren hemmen können.

Abirateron wurde auf Basis von Struktur-Wirkungs-Analysen der Substanz Pregnenolon entwickelt. Abirateron (Zytiga[®]) hemmt irreversibel das Enzym Cytochrom P450-17 (CYP17) [1]. Zwei Phase-III-Studien sind publiziert, die Abirateron plus Prednison versus Prednison im Kontrollarm prüften bei asymptomatischen beziehungsweise minimal symptomatischen Patienten vor (COU-AA-301) oder nach Docetaxel (z. B. Taxotere[®]) (COU-AA-301) [6, 16]. Bei den mit

Docetaxel vorbehandelten Patienten zeigte sich ein Überlebensgewinn von 15,8 gegenüber 11,2 Monaten im Kontrollarm, bei den Chemotherapie-naiven Patienten betrug der Überlebensgewinn 35,3 gegenüber 30,1 Monaten im Kontrollarm.

Abirateronacetat wird kontinuierlich täglich oral (1000 mg/Tag) zusammen mit Prednison (10 mg/Tag) eingenommen. Studien mit einer geringeren täglichen Dosis von Prednison sind unterwegs.

Die Nebenwirkungen von Abirateron erklären sich durch die Wirkung der Substanz auf die Androgenbiosynthese. CYP17, das Target von Abirateron, reguliert die Umwandlung von Pregnenolon und verwandten Steroiden in Androgene. Durch die Hemmung der 17-Alpha-Hydroxylase mit konsekutiver Hemmung der Cortisolsynthese und Anstieg von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) kommt es zur vermehrten Produktion von Mineralocorticoiden. Dies führt zu Hypokaliämie, arteriellem Hypertonus und zu vermehrter Flüssigkeitsretention.

Androgenrezeptor-Antagonisten

Enzalutamid (Xtandi[®]) bindet an den Androgenrezeptor, hemmt dadurch die nukleäre Translokation und somit die Interaktion des Rezeptors mit der Kern-DNA.

Für Enzalutamid wurden erste Daten einer Phase-III-Studie (AFFIRM) publiziert, in der Patienten mit chemotherapeutisch vorbehandeltem, kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom behandelt wurden. 1199 Patienten wurden entweder mit Enzalutamid (160 mg/d) oder Placebo in einem 2:1-Design behandelt [19].

Unter Enzalutamid kam es zu einem Gesamtüberleben von 18,4 Monaten, dagegen lebten die Patienten unter Placebo lediglich 13,6 Monate. Die Überlebenszeitverlängerung zeigte sich konstant in allen Subgruppen. Enzalutamid war signifikant besser als Placebo in allen sekundären Endpunkten wie PSA-Response (> 50% Abfall bei 54% vs. 2% der Patienten), Weichteiltumor Response (29% vs. 4%), Lebensqualitätsverbesserung (43% vs. 18%), progressionsfreiem Intervall in Bezug auf PSA-Anstieg (8,3 vs. 3 Monate) und progressionsfreiem Intervall in der Bildgebung (16,7 vs. 13,3 Monate).

Die Behandlung mit Enzalutamid wurde allgemein gut toleriert. Für Patienten unter Enzalutamid kam es häufiger zu Fatigue (34% vs. 29%), Diarrhö (21% vs. 18%), Hitzewallungen (20% vs. 10%), Gelenkschmerzen (14% vs. 10%) und Kopfschmerz (12% vs. 6%). Das einzige unerwünschte Ereignis von gravierender Bedeutung war das Auftreten von epileptischen Anfällen bei 9 Patienten (0,9%), während diese in der Placebo-Gruppe nicht vorkamen.

Enzalutamid wurde ebenfalls bei kastrationsrefraktären Patienten mit Prostatakarzinom, die Chemotherapie-naiv waren, im Rahmen einer Phase-III-Studie (PREVAIL) evaluiert [4]. In dieser Studie wurden 1717 Patienten vor Docetaxel den beiden Behandlungsgruppen Enzalutamid oder Placebo zugeordnet. Die Studie wurde nach einer geplanten Interimsanalyse abgebrochen, weil sich in der Enzalutamid-Gruppe ein Überlebensvorteil zeigte. Nach einer 22-monatigen Studiendauer war die Überlebenszeit in der Enzalutamid-Gruppe gegenüber Placebo signifikant verlän-

gert (32,4 vs. 30,2 Monate). Es fand sich eine signifikante Risikominderung bezüglich durch Bildgebung nachgewiesener Progression (12 Monate progressionsfreies Intervall 65% vs. 14%) sowie ein statistisch signifikanter Benefit bezüglich aller sekundären Studienendpunkte einschließlich Zeit bis zum Beginn der Chemotherapie, Zeit bis zum Auftreten von ersten Knochenmetastasen sowie Zeit bis zur PSA-Progression.

Chemotherapie

Bereits vor 10 Jahren wurden Taxane in der Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms etabliert. Die Studie TAX-327 mit 1006 Patienten zeigte einen Gesamtüberlebensvorteil für den Arm Docetaxel plus Prednison im Vergleich zu Mitoxantron plus Prednison [23]. Docetaxel wurde mit Dosierungen von 75 mg/m² dreiwöchentlich und 30 mg/m² wöchentlich, Mitoxantron 12 mg/m² dreiwöchentlich i. v. gegeben.

Die Überlebenszeit im dreiwöchentlichen Docetaxel-Arm war signifikant länger als die im Mitoxantron-Arm (19,2 vs. 16,3 Monate). Grad-3/4-Neutropenie war ein häufiges unerwünschtes Ereignis im Docetaxel-Arm mit der dreiwöchentlichen Dosierung (32% vs. 2% bei Docetaxel wöchentlich vs. 22% bei Mitoxantron). Ein Abbruch der Behandlung aufgrund unerwünschter Wirkungen war selten in allen drei Regimen (3 vs. 0 vs. 2%). Diese Ergebnisse etablierten Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen plus Prednison 2x5 mg/Tag als Behandlungsstandard für das kastrationsrefraktäre Prostatakarzinom. Weitere Phase-III-Studien, in denen zusätzliche Substanzen zu Docetaxel hinzugefügt wurden, zeigten keine Verbesserungen gegenüber dem etablierten Standardregime.

Ein semisynthetisches Taxanderivat ist Cabazitaxel (Jevtana®). Cabazitaxel zeigt eine verlängerte Überlebenszeit bei Patienten, die zuvor unter Docetaxel progredient waren. In der Phase-III-Studie TROPIC wurden 755 Patienten eingeschlossen, die zuvor unter Docetaxel progredient waren. Die Patienten erhielten im Arm A Cabazitaxel (25 mg/m²) plus Prednison (10 mg/Tag) und im Arm B Mitoxantron (12 mg/m²) [7]. Eine Prämedikation zur Prophylaxe allergischer Reaktionen wurde mit Antihistaminika, Glucocorticoiden und H₂-Antagonisten durchgeführt. Cabazitaxel zeigte gegenüber Mitoxantron eine Verlängerung der Überlebenszeit (15,1 vs. 12,7 Monate). Das progressionsfreie Überleben war ebenfalls signifikant verlängert (2,8 vs. 1,4 Monate). Das Cabazitaxel-Regime war allerdings signifikant toxischer als Mitoxantron. Potenzielle behandlungsassoziierte Todesfälle waren deutlich häufiger in der Cabazitaxel-Gruppe (4,9 vs. 2,4%). Grad-3/4-Neutropenie wurde in 82% der Patienten unter Cabazitaxel beobachtet, die Rate der febrilen Neutropenie lag bei 8%, Diarrhöen wurden in 47% der Patienten beschrieben.

Immuntherapeutische Ansätze

Prostatakarzinomzellen exprimieren verschiedene Tumorassoziierte Antigene, die als potenzielle Targets für eine Immuntherapie infrage kommen. Beispiele für potenzielle Targets sind die saure Prostata-Phosphatase (SPP), das Pros-

tata-spezifische Antigen (PSA) und das Prostata-spezifische Membranantigen (PMSA).

Die geringe Immunantwort vieler Tumoren beruht zu einem guten Teil auf der geringen Immunogenität der Oberflächenantigene, die zu einer nicht ausreichenden Stimulation von Immun-Effektorzellen führt. Autologe dendritische Zellen können als Vehikel genutzt werden, um Prostata-tumorantigene effektiv T-Lymphozyten zu präsentieren. *Sipuleucel-T* ist eine autologe dendritische Zellvakzine, die eine T-Zell-Immunantwort gegen das Prostataantigen SPP generiert. Die Vakzine ist zur Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms in den USA zugelassen und im Handel. In randomisierten Studien verlängerte Sipuleucel-T die Überlebenszeit gegenüber dem Placebo-Arm, der mit dendritischen Zellen vakziniert wurde. Die Nebenwirkungen der Vakzinierung sind gering. In die Phase-III-Studie IMPACT (Immunotherapy for prostate adenocarcinoma treatment) wurden 512 Patienten eingeschlossen. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten zeigten die Patienten, die mit Sipuleucel-T behandelt wurden, ein signifikant längeres Überleben von 25,8 gegenüber 21,7 Monaten für die Patienten im Kontrollarm [9]. Die Nebenwirkungen, die mit Sipuleucel-T zu erwarten sind, betreffen Fatigue, Fieber, Übelkeit und Kopfschmerzen [24].

Weitere immuntherapeutische Ansätze werden derzeit in klinischen Studien geprüft. Dazu gehört *Ipilimumab*, ein Anti-CTLA4-Antikörper, der bereits zur Behandlung des malignen Melanoms zugelassen ist (Yervoy®). Die erste große Phase-III-Studie zeigte keine Verlängerung des Überlebens [11], weitere Phase-III-Studien sind derzeit unterwegs und noch nicht auswertbar.

Monoklonale Antikörper gegen PMSA werden derzeit ebenfalls untersucht. Radiomarkierte und nichtmarkierte Antikörper (huJ591) sind seit längerer Zeit in der klinischen Überprüfung [2, 12].

Ein weiterer immuntherapeutischer Ansatz, der derzeit in klinischen Studien untersucht wird, benutzt eine Vakzine mit dem Fowlpox-Virus (Geflügelpocken), das gentechnisch verändert ist und eine Kopie des humanen PSA-Gens trägt (PROSTVAC-VF). Das Virus ist mit einem Cocktail von Immunadjuvanzen versetzt, um die lokale Immunantwort zu verstärken [10]. Eine Phase-III-Studie (NCT01322490) mit asymptomatischen oder minimal symptomatischen Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom wurde kürzlich begonnen. Der primäre Endpunkt dieser Studie ist das Gesamtüberleben.

Radionuklidbehandlung mit Radium-223

Radium-223-Dichlorid ist ein *Alpha-Strahler*, der – entsprechend seiner calciumanalogen Eigenschaften – bevorzugt in sich neu bildende Knochensubstanz eingebaut und so vermehrt in osteoplastischen Knochenmetastasen angereichert wird. Dort gibt er dann seine Strahlung ab. Aufgrund seiner geringen Eindringtiefe von wenigen Mikrometern wird das benachbarte Knochenmark wenig geschädigt. Das radioaktive Isotop zerfällt mit einer Halbwertszeit von 11,4 Tagen. Radium-223 (Xofigo®) wird intravenös in einer Bolusinjektion verabreicht, es wird in vierwöchentlichen Abständen insgesamt sechsmal appliziert. Xofigo® wurde

im Mai 2013 in den USA und im November 2013 in der EU für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen, deren Tumor ausschließlich in die Knochen und nicht in andere Organe metastasiert ist.

Radium-223 verlängert sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Auftreten von Skelettkomplikationen. In einer internationalen Multicenterstudie der Phase III (ALSYMPCA, Alpharadin in symptomatic prostate cancer) zeigten Patienten unter Radium-223 im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 14,9 gegenüber 11,3 Monaten. Dieser Effekt war in allen untersuchten Subgruppen, insbesondere auch bei Patienten ohne oder nach Docetaxel-Chemotherapie vorhanden [15, 18]. Die Behandlung mit Radium-223 war mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil verbunden. Es gab keine Unterschiede zu Placebo bei der Anzahl der Grad-3/4-Nebenwirkungen. Die Langzeitbeobachtung über 18 Monate zeigte keine bedeutsamen Sicherheitsbedenken [14].

Gibt es eine optimale Therapiesequenz beim kastrationsrefraktären Prostatakarzinom?

Eine optimale Therapiesequenz kann aufgrund der vorliegenden Daten und der unterschiedlichen Krankheitsbedingungen aktuell nicht empfohlen werden. Allerdings sollte bei alleinigem PSA-Anstieg ohne klinisch dokumentierte Krankheitsprogression der Einsatz der Chemotherapie hinausgeschoben werden. Bei Eintritt einer kastrationsrefraktären Situation kommt zunächst die Hormonmanipulation zum Einsatz. Ist diese nicht oder nicht mehr effektiv, folgt in der Regel Abirateron. Erfordert die klinische Situation den Einsatz einer initialen Chemotherapie, kann Abirateron auch nach Docetaxel eingesetzt werden. Nach Docetaxel ist der Einsatz von Cabazitaxel als Salvage-Therapie möglich. Enzalutamid ist nach Zulassungsstatus erst nach erfolgter Docetaxel Therapie einsetzbar, dieses wird sich allerdings in Kürze ändern, da die Studienlage den Einsatz von Enzalutamid vor Chemotherapie favorisiert. Immuntherapien und weitere experimentelle Therapien bleiben klinischen Studien vorbehalten.

Interessenkonflikterklärung

CU gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Castrate-resistant prostate carcinoma: current therapeutic concepts

Castrate-resistant prostate cancer occurs when the disease is progressing in the presence of castrate levels of androgens and remains sensitive to further hormonal manipulation. For many years the chemotherapeutic agent docetaxel was the treatment of choice in advanced castrate-resistant prostate cancer. However, several new compounds have been approved recently. Cabazitaxel as a semisynthetic taxane derivative was developed for patients with resistance to docetaxel. Androgen synthesis inhibitor abiraterone and androgen receptor antagonist enzalutamide have been proved to be novel promising agents with improved overall survival rates. Sipuleucel-T, an immunotherapeutic vaccine is now available. Additional immune based therapeutics like PROSTVAC and ipilimumab are currently in clinical trials. Bone targeted radiopharmaceuticals like radium-223, an alpha particle emitting agent, prolong overall survival in patients with only symptomatic bone metastases. Taken together the treatment options for patients with castrate-resistant prostate cancer expanded remarkably in recent times.

Key words: Prostate carcinoma, castrate-resistant, therapy, cabazitaxel, docetaxel, abiraterone, enzalutamide, sipuleucel-T, radium-223.

Literatur

- Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3742–8.
- Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, et al. Phase I trial of 177lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4591–601.
- Basch EM, Somerfield MR, Beer TM, et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on no hormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5313–8.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424–33.
- Dason S, Allard CB, Tong J, et al. Defining a new testosterone threshold for medical castration. Results from a prospective cohort series. *Can Urol Assoc J* 2013;7:E263–7.
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995–2005.
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: Results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506–13.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411–22.
- Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1099–108.
- Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA 184-043): a multicentre, randomized, double-blind, phase III trial. *Lancet Oncol* 2014;15:700–12.
- Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, et al. Vascular targeted therapy with anti-prostate-specific membrane antigen antibody J591 in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:540–4.
- Montgomery RB, Mostaghel EA, Vassella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68:4447–54.
- Nilsson S, Vogelzang N, Sator AO, et al. 1,5 year post-treatment follow up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA study (abstract). *ASCO Genitourinary Cancer Symposium* 2014. *J Clin Oncol* 2014;32:(suppl 4) abstract 9s.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–3.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–48.
- Sator AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008;112:2393–400.
- Sator O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effekt of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomized trial. *Lancet Oncol* 2014;15:738–46.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187–97.
- Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALBG 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22:1025–33.
- Small EJ, Meyer M, Marshall ME, et al. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: Results of a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. *J Clin Oncol* 2000;18:1440–50.
- Suzuki H, Okihara K, Miyake H, et al. Alternative non-steroidal anti-androgen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol* 2008;180:921–7.
- Tannock IF, de Wit, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
- United States Food and Drug Administration. Package insert. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapy/ApprovedProducts/UCM210031.pdf> (Zugriff am 12.09.2014).

Pharmakotherapie beim Pankreaskarzinom



Ein aktueller Über- und Ausblick

Alexander Kleger und Thomas Seufferlein, Ulm

Das duktales Pankreaskarzinom gehört zu den Tumorerkrankungen mit einer sehr ungünstigen Prognose. Das weitgehende Fehlen von Frühsymptomen sowie die aktuell nicht vorhandene diagnostische Zugänglichkeit von Vorläuferläsionen führen meist zu einer erst späten Diagnose. Nur bei etwa 15 bis 20% der Patienten besteht die Möglichkeit der einzigen potenziell kurativen Therapie, der Operation. Damit gewinnt die palliative Pharmakotherapie an Bedeutung. In letzter Zeit wurden die therapeutischen Möglichkeiten in der Palliativsituation durch zwei neue, effektive Regime erweitert, das FOLFIRINOX-Regime und die Kombination aus nab-Paclitaxel und Gemcitabin. Eine besseres Verständnis der Biologie des Pankreaskarzinoms hat zur Identifikation von neuen, potenziell als therapeutische Targets infrage kommenden Signalkaskaden geführt. Viele der daraus resultierenden Therapiekonzepte sind aktuell noch in der Phase früher klinischer Studien. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die zugelassenen Regime und stellt gleichzeitig neue experimentelle Ansätze vor.

Arzneimitteltherapie 2014;32:274–82.

Das Pankreaskarzinom ist eine der Krebserkrankungen mit der höchsten Letalität. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt hier über alle Stadien bei weniger als 5%. An dieser Zahl hat sich über die letzten Jahre hinweg kaum etwas geändert. Selbst bei Patienten, die in kurativer Absicht operiert werden und eine adjuvante Chemotherapie erhalten, beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate nur 20% [27, 31]. Ein wesentlicher Faktor dafür scheint die frühe Metastasierung zu sein. Bereits im Stadium der sogenannten Vorläuferläsionen, den pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanIN), gibt es Zellen mit Metastasierungskompetenz [30]. Der schrittweise Prozess der Tumorentstehung über PanIN wird von einer fortschreitenden Akkumulation von Mutationen begleitet. Eines der frühesten Ereignisse in dieser Kaskade ist das Auftreten einer aktivierenden Mutation im KRAS-Gen. Es folgen der Verlust von Tumorsuppressorgenen wie zum Beispiel *p53* oder *p16* und letztlich die Ausbildung eines invasiven Karzinoms [28, 30]. Im Gegensatz zum kolorektalen Karzinom, wo Adenome/Polypen als Vorstufen eines Karzinoms durch die Koloskopie zugänglich sind, existiert bis heute keine effektive Methode zur Frühdiagnose von PanIN. Bei bestehenden Tumoren erschwert die extreme Zellarmut und ausgeprägte Desmoplasie des Pankreaskarzinoms die Diagnosestellung durch Biopsientnahmen. Unter Desmoplasie versteht man die exzessive Proliferation von fibrotischem Gewebe und eine massive Produktion extrazellulärer Matrix (ECM). ECM, aktivierte Fibroblasten, Myofibroblasten, inflammatorische Zellen,

pankreatische Sternzellen sowie Blut- und Lymphgefäße bilden das Stroma im Pankreaskarzinom [18, 19, 22]. Die ECM im Pankreaskarzinom besteht vorwiegend aus Typ-1- und Typ-3-Kollagen sowie aus Fibronektin. Eine weitere Komponente des Stroma ist SPARC (Secreted protein acidic and rich in cysteine), ein matrizelluläres Glykoprotein, das Albumin bindet. SPARC reguliert den Matrix-Turnover. Eine hohe SPARC-Expression im Tumor korreliert mit hoher Tumoraggressivität und einer ungünstigen Prognose [35]. Obwohl Pankreaskarzinomzellen zur eigenständigen Matrixsynthese befähigt sind, steuern die Tumorzellen die Stromareaktion durch die Aktivierung eines spezialisierten mesenchymalen Zelltyps, den sogenannten pankreatischen Sternzellen (Pancreatic stellate cells, PSC). Dieser Crosstalk ist eine wesentliche Charakteristik des Pankreaskarzinoms [20]. PSC sind entgegen früherer Annahmen keine aktivierten Fibroblasten, sondern spezielle, für die Matrixsynthese im Pankreas verantwortliche mesenchymale Zellen [8]. Unter physiologischen Bedingungen bilden PSC etwa 4 bis 7% aller Zellen des Pankreas und finden sich interlobulär beziehungsweise periazinär. Ihr Anteil an der Gesamtorganmasse kann bei einer chronischen Pankreatitis oder einem Pankreaskarzinom auf bis zu 90% steigen. Die exzessive Matrixbildung erschwert die Penetration von Chemotherapeu-

Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Priv.-Doz. Dr. rer. med. Alexander Kleger, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, E-Mail: thomas.seufferlein@uniklinik-ulm.de

tika in den Tumor, sie scheint nach neueren Erkenntnissen aber auch das Tumorwachstum zu hemmen [51, 55].

Für lange Zeit hatte sich Gemcitabin (GEM) als Standard der Palliativtherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms etabliert. Gemcitabin kann mit Erlotinib, einem selektiven Inhibitor der Tyrosinkinasedomäne des EGF-Rezeptors (epidermal growth factor receptor) kombiniert werden. Allerdings sollte bei Ausbleiben eines Hautausschlags bis zu acht Wochen nach Therapiebeginn, einer typischen Nebenwirkung von EGFR-Inhibitoren, die Erlotinib-Therapie wieder beendet werden, da dann nicht davon auszugehen ist, dass durch die Kombination ein zusätzlicher Benefit für die Patienten erzielt werden kann.

Neueste Phase-III-Daten haben zur Zulassung der Kombination von nab-Paclitaxel mit Gemcitabin in der Erstlinientherapie geführt. Bei ausgewählten Patienten erzielt das FOLFIRINOX-Protokoll (Fluorouracil/Leucovorin, Irinotecan, Oxaliplatin) deutlich bessere Ergebnisse als Gemcitabin. Nach Progress unter einer Erstlinientherapie sollte eine Zweitlinientherapie durchgeführt werden. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung in der zielgerichteten Therapie des Pankreaskarzinoms und stellt die aktuellen, Leitlinien-orientierten Therapiestandards dar.

Erstlinientherapie des Pankreaskarzinoms

Adjuvante Therapie

Bei der Pharmakotherapie des Pankreaskarzinoms wird zwischen der adjuvanten Chemotherapie und der palliativen Chemotherapie unterschieden. Aktuelle Empfehlungen im adjuvanten Setting sind Gemcitabin oder Fluorouracil, die als gleichwertig eingestuft werden können (Fünf-Jahres-Überlebensrate Gemcitabin: 22,5% vs. Fluorouracil: 21%, ohne adjuvante Therapie: 9%). Gemcitabin ist ein Prodrug, das in seiner aktiven Form Gemcitabintriphosphat als ein klassisches Nukleosidanalogen anstelle der Base Cytidin in die DNA eingebaut wird und dadurch die DNA-Synthese unterbricht, wodurch es zum Zelltod kommt. Fluorouracil ist ebenfalls ein Prodrug und wird anstelle der Basen Uracil (RNA) bzw. Cytosin oder Thymidin (DNA) fälschlicherweise in die RNA/DNA eingebaut. Beim Gemcitabin-Regime ist die Thrombopenierate etwas höher als bei der Fluorouracil-Bolusgabe nach dem Mayo-Protokoll, bei Letzterem ist die mukosale Toxizität höher [48, 49].

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand wird in der Leitlinie keine Empfehlung zur neoadjuvanten Therapie außerhalb klinischer Studien ausgesprochen, da in den bisherigen Studien kein Nutzen nachgewiesen werden konnte. Mit neuen Protokollen könnten sich hier aber durchaus interessante Ergebnisse erzielen lassen, entsprechende Studien sind auf dem Weg.

Palliative Therapie

Bis zum ECOG-Stadium 2 ist beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinom eine Chemotherapie indiziert. Aufgrund der Ergebnisse einer 1997 veröffentlichten Phase-III-Studie zur Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms wurde Gemcitabin in die palliative Therapie des Pankreaskarzinoms eingeführt

[10]. Verglichen wurde Fluorouracil mit Gemcitabin. Das mediane Gesamtüberleben (median overall survival, mOS) wurde durch Gemcitabin um 1,24 Monate verbessert (5,65 vs. 4,41 Monate, $p=0,0025$). Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag in der Gemcitabin-Gruppe bei 18% verglichen mit 2% in der Fluorouracil-Gruppe. Allerdings war die verwendete Fluorouracil-Dosis aus heutiger Sicht inadäquat niedrig. Als wesentlicher Befund wurde durch Gemcitabin eine signifikante Verbesserung des neu geschaffenen Parameters „clinical benefit response“, in den unter anderem Schmerzmittelverbrauch und Gewichtsverlauf eingingen und der von der FDA auch als zulassungsrelevanter Parameter anerkannt wurde, erzielt. Mit dieser Studie etablierte sich Gemcitabin – auch wegen seiner vergleichsweise guten Verträglichkeit – als neuer Therapiestandard [1].

Gemcitabin und Erlotinib

2007 wurden von Moore und Kollegen die Daten zur Kombination aus dem EGFR-Inhibitor Erlotinib (Tarceva®) und Gemcitabin für die Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms publiziert. Der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (epidermal growth factor receptor, EGFR) ist in 30 bis 50% der Pankreaskarzinome hoch exprimiert [17, 60, 64]. Daher war es naheliegend, Inhibitoren dieser Rezeptortyrosinkinase beim Pankreaskarzinom zu untersuchen. Erlotinib ist ein niedermolekularer Inhibitor der EGFR-Tyrosinkinase. Die Kombination des Inhibitors mit Gemcitabin führte in der gesamten Studiengruppe zu einer zwar statistisch signifikanten, klinisch aber kaum relevanten Verbesserung des Überlebens (13,7 Tage) [42]. Deutlich bessere Überlebenszeiten wurden nach einer (nicht geplanten) Subgruppenanalyse dann beobachtet, wenn die Patienten eine typische Nebenwirkung, nämlich einen Akne-ähnlichen

Abkürzungsverzeichnis

GEM	Gemcitabin
ECM	Extrazelluläre Matrix
ECOG	Eastern cooperative oncology group
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FDG	Fluordesoxyglucose
FOLFIRINOX	Fluorouracil/Leucovorin, Irinotecan, Oxaliplatin
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony stimulating factor
mOS	Median overall survival
mPFS	Median progression-free survival
NAB	Nanoparticle albumin bound paclitaxel
PanIN	pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSC	Pancreatic stellate cells
ROS	Reactive oxygen species
SPARC	Secreted protein acidic and rich in cysteine
TIC	Tumor-initiierende Zelle
ULN	Upper limit of normal

Hautausschlag (> Grad 2), entwickelten. Bei diesen Patienten betrug das mediane Überleben unter der Gemcitabin/Erlotinib-Kombination bis zu 10,5 Monate verglichen mit 5,3 Monaten im Falle des Ausbleibens eines Ausschlags. Daher empfiehlt auch die aktuelle S3-Leitlinie, dass die Erlotinib-Therapie bei Ausbleiben eines Hautausschlags bis spätestens acht Wochen nach Beginn der Therapie beendet werden sollte. Die Patienten werden dann nur mit Gemcitabin weiterbehandelt [42]. Die Ursache des Akne-ähnlichen Ausschlags ist bisher nicht verstanden. Neuere Daten legen eine entscheidende Rolle von in die Haut infiltrierenden Makrophagen nahe, da deren Depletion die Hautreaktion nach EGFR-Inhibition im Mausmodell verhinderte. Diese präklinischen Daten identifizierten außerdem ein systemisch geändertes Zytokinprofil, das die direkte Assoziation von Ausschlag und Anti-Tumoraktivität von Erlotinib erklären könnte. Hinzu kommt, dass Tumor-infiltrierende Makrophagen eine wichtige „tumorzide“ Funktion im Pankreaskarzinom aufweisen können [9, 41].

Erlotinib ist die einzige „zielgerichtete“ Tumorthherapie, die bisher beim Pankreaskarzinom in einer Phase-III-Studie eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate gezeigt hat. Mit dem chimären Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab (Erbix®) plus Gemcitabin konnte keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie erzielt werden [53]. Subgruppenanalysen nach Hautreaktion analog zur Erlotinib-Studie wurden von dieser Studie allerdings nicht berichtet.

Abgesehen von nab-Paclitaxel (s.u.) führten auch andere Chemotherapiekombinationen mit Gemcitabin nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate [13].

FOLFIRINOX

Das FOLFIRINOX-Protokoll (Fluorouracil/Leucovorin, Irinotecan, Oxaliplatin) ist eine neue, Gemcitabin-freie Option im metastasierten Stadium.

Das Platinderivat Oxaliplatin führt über seine Stoffwechselprodukte zur Quervernetzung der DNA-Stränge. Das zentrale Platinatom besitzt einen sogenannten DACH(Diaminocyclohexyl)-Liganden. DACH-Platin-Addukte hemmen die DNA-Synthese stärker als die Schwestersubstanzen Cis- oder Carboplatin. Irinotecan ist ein Topoisomerase-I-Hemmer, der letztlich zur Tumorzellapoptose führt. Mit dieser Kombinationstherapie konnte ein signifikanter Vorteil in der Überlebensrate im Vergleich zu Gemcitabin erzielt werden (mOS 11,1 vs. 6,8 Monate; $p < 0,001$; Hazard-Ratio [HR] 0,57; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,45–0,73). Mit FOLFIRINOX werden Ein-Jahres-Überlebensraten von knapp 50% erreicht. Das Regime ist jedoch deutlich toxischer als die Gemcitabin-Monotherapie [14]. Nahezu 50% der mit FOLFIRINOX behandelten Patienten entwickeln eine relevante Neutropenie, bei etwa 5% kam es in der Phase-III-Studie zu neutropenem Fieber. Ebenso ist die Diarrhö-Rate (12% vs. 1,8%) aufgrund der Irinotecan-Komponente und das Risiko für eine sensorische Neuropathie durch die Oxaliplatin-Komponente im FOLFIRINOX-Schema deutlich erhöht [14]. Trotz der höheren Anzahl an unerwünschten Wirkungen verbessert das FOLFIRINOX-Regime die Karzinom-bedingte Einschränkung der Lebensqualität signifikant mehr als Gemcitabin, wie in einer aktuellen Arbeit

berichtet wird [25]. Aufgrund der Toxizität des Protokolls und entsprechend der in der Studie untersuchten Patienten sollte FOLFIRINOX nur bei Patienten mit einem bestimmten Risikoprofil (ECOG 0–1, Bilirubin $< 1,5$ ULN, Alter bis 75 Jahre) eingesetzt werden.

nab-Paclitaxel und Gemcitabin

Galenik von nab-Paclitaxel

Die erste Substanz, die in Kombination mit Gemcitabin beim metastasierten Pankreaskarzinom eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin erzielt, ist nab-Paclitaxel (nanoparticle albumin bound paclitaxel, NAB, Abraxane®). Die chemotherapeutisch aktive Komponente, Paclitaxel, wurde erstmals vor 40 Jahren aus der pazifischen Eibe isoliert [65]. Molekular wirkt Paclitaxel durch Induktion eines Zellzyklusarrests in der G1- bzw. G2-M-Phase, wobei es während der Zellteilung an Beta-Tubulin bindet und dadurch den Mikrotubuli-Abbau stört [57]. Taxole sind nur schwer in Wasser löslich, weswegen die bisherigen Taxol-Formulierungen zur parenteralen Gabe entsprechende Lösungsvermittler benötigten. Diese häufig toxischen Konjugate limitierten bisher die konsequente Ausdosierung der Taxole beim Pankreaskarzinom [40, 59]. Nab-Paclitaxel umgeht dieses Problem. Es handelt sich um eine kolloidale Suspension aus Paclitaxel und humanem Serumalbumin. Das hydrophobe Paclitaxel ist an Albumin gebunden, wodurch die Notwendigkeit potenziell toxischer Lösungsmittel entfällt. Die Albumin-gebundenen Paclitaxel-Nanopartikel haben eine Größe von 130 nm und dissoziieren nach Infusion in 10 nm große Albumin-Paclitaxel-Komplexe. Diese veränderte Galenik erlaubt eine Applikation als Kurzinfusion ohne Prämeditation mit Glucocorticoiden. Nab-Paclitaxel unterscheidet sich deutlich in seiner Pharmakokinetik von konventionellen Taxan-Präparaten. Mit nab-Paclitaxel werden höhere Maximalkonzentrationen bei größerer AUC (Area under the curve) als mit freiem Paclitaxel erzielt. Daraus resultiert eine lineare Pharmakokinetik, die zu einer dosisabhängigen Antitumor-Aktivität führt [1].

Wirkungsmechanismen von nab-Paclitaxel

Eine Konsequenz der oben beschriebenen, ausgeprägten Stromareaktion beim Pankreaskarzinom ist eine Hypovaskularisierung der Tumoren und die konsekutive Tumor-Hypoxie. Die chronische Hypoxie bewirkt in Tumorzellen eine geänderte Stoffwechsellage mit einer Verschiebung in Richtung Glykolyse [38] und hat weitere Konsequenzen:

- Hypovaskularisierung führt zu geringen Arzneistoffkonzentrationen im Tumor.
- Die extremen Überlebensbedingungen im Tumor führen zu einer Selektion aggressiver Subklone [21].
- Die extremen Bedingungen führen zum Abbau der Matrix und zur Invasion.
- Letzteres geht mit einer durch Hypoxie induzierten epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) einher und fördert letztlich Metastasierung.

Ein potenzieller Ansatz, diesen Mechanismus zu umgehen, sind möglicherweise modifizierte Formulierungen bekannter Arzneimittel, bei denen durch Konjugation des Arzneistoffs an Substanzen, die bevorzugt von bestimmten Zellen

aufgenommen werden, eine verbesserte Wirkung erzielt werden kann. Der Aufnahmemechanismus der jeweiligen Substanz steuert damit die Spezifität, sodass prinzipiell Tumor, Tumorendothel und Tumorstroma gezielt adressiert werden können [35].

Verschiedene Konjugate als Leitstruktur für Paclitaxel

Der oben beschriebene Weg wird bei nab-Paclitaxel durch eine Albuminkonjugation erreicht. Tumoren nehmen Albumin über Makropinozytose auf. Daneben bindet das matrizelluläre Protein SPARC Albumin, wodurch im Tumorstroma eventuell höhere nab-Paclitaxel-Konzentrationen erreicht werden können. Im Mausmodell waren die nab-Paclitaxel-Konzentrationen in SPARC-defizienten Tumoren geringer als in SPARC-Wildtyp-Tumoren. Dieser Effekt nivellierte sich aber, wenn höhere nab-Paclitaxel-Dosen appliziert wurden, was auf eine Art Saturierung von SPARC mit anschließend SPARC-unabhängiger Aufnahme von nab-Paclitaxel in die Tumoren hinweist [47]. In einer Subgruppe der von Von Hoff durchgeführten Phase-I/II-Studie wurde die Expression von SPARC untersucht. Es zeigte sich ein deutlich besseres Gesamtüberleben in der Patientengruppe mit hoher SPARC-Expression, die mit nab-Paclitaxel und Gemcitabin behandelt wurden. Dies galt allerdings nur für eine hohe SPARC-Expression im Tumorstroma und nicht in den Tumorzellen selbst [63].

In einer Phase-II-Studie, für die derzeit noch rekrutiert wird, wird nab-Paclitaxel zusammen mit Gemcitabin und dem nicht antikoagulierenden Heparinderivat ODSH (2-O,3-O desulfated heparin) untersucht [46]. ODSH ist ein niedermolekulares Heparin, das in präklinischen Untersuchungen in verschiedenen soliden und nichtsoliden Tumoren, wie dem multiplen Myelom, interessante Daten zeigte. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht endgültig geklärt, es wird aber eine Blockade von extrazellulären Proteoglykanen und Wachstumsfaktorrezeptoren als wahrscheinlich angenommen [11].

Eine weitere alternative Galenik verwendet ebenso Paclitaxel als wirksames Chemotherapeutikum: EndoTag-1 steht für einen positiv geladenen Lipidkomplex, der das wirksame Paclitaxel umgibt. Durch die positive Ladung soll der Komplex vermehrt an negativ geladene Tumorgefäße adhären, wodurch diese selektiv zerstört werden. Phase-II-Daten zeigten eine 52%ige Ein-Jahres-Überlebensrate im Kombinationsarm EndoTag1 (mittlere Dosis) in Kombination mit Gemcitabin. Phase-III-Daten stehen noch aus [44].

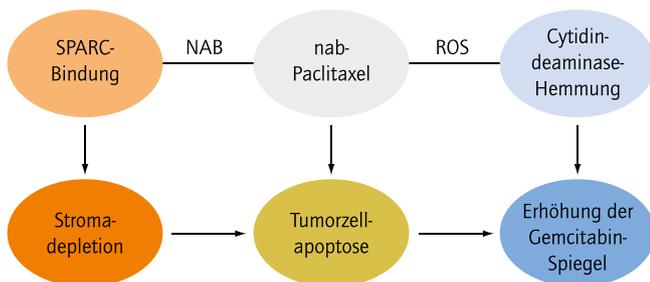


Abb. 1. Wirkungsmechanismen von nab-Paclitaxel

NAB: nab-Paclitaxel; ROS: reaktive Sauerstoffspezies; SPARC: Secreted protein acidic and rich in cysteine

Stromadepletion durch nab-Paclitaxel

Verschiedene Arbeiten legen eine Wirksamkeit von nab-Paclitaxel auf das Tumorstroma nahe. Präklinische Daten aus Xenotransplantatmodellen mit humanen Pankreaskarzinomzelllinien und humanem Primärmaterial [63] zeigen eine reduzierte Stromadichte nach nab-Paclitaxel/Gemcitabin-Behandlung [6]. Dabei zeigte sich neben einem reduzierten Stromagehalt eine erhöhte Gefäßdichte. Durch die verbesserte Vaskularisierung des Tumors erklärten die Autoren dann auch die 2,8-fach erhöhte intratumorale Gemcitabin-Dosis [63]. Dieses Konzept wird durch aktuelle Daten einer kleinen, neoadjuvant angelegten Fallserie an Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom gestützt. 16 Patienten erhielten in dieser Arbeit präoperativ zwei Zyklen nab-Paclitaxel plus Gemcitabin. 50% der Patienten zeigten einen deutlichen Abfall des Tumormarkers Ca-19-9 sowie ein metabolisches Ansprechen in der (FDG-)PET-Analyse. Sieben der 12 Patienten zeigten dann intraoperativ ein deutliches pathologisches Ansprechen. Begleitet wurde das Ansprechen von einer reduzierten „Tumorstife“ in der Elastographie sowie histopathologisch von einer deutlich aufgelockerten Stromaarchitektur mit niedriger PSC-Dichte und desorganisierten Kollagenfasern [3]. Bisherige Daten lassen vermuten, dass die Desmoplasie des Pankreaskarzinoms vorwiegend protumorigene Effekte ausübt. Dazu würde die Stroma-depletierende und damit antitumorigene Wirkung von nab-Paclitaxel passen; auch einige weitere präklinische Arbeiten, in denen zum Beispiel der Sonic-Hedgehog(SHH)-Signalweg gehemmt wurde, passen ins Bild [50]. Im Gegensatz zu nab-Paclitaxel scheiterten die zugehörigen Phase-I/II-Studien mit SHH-Inhibitoren. Eine mögliche Erklärung dafür liefern zwei aktuelle präklinische Arbeiten, die Stromadepletion als protumorigenen Effekt identifizieren [51, 55]. Dies begründet sich primär durch die Entstehung hoch vaskularisierter, anaplastischer Karzinome nach Depletion des Stromas. Ebenfalls präklinische Daten lassen vermuten, dass nab-Paclitaxel ein verbessertes Ansprechen auf Angiogenese-Inhibitoren bewirkt, eine Substanzgruppe, die bis dato ohne klinische Relevanz beim Pankreaskarzinom war [7]. Damit bleibt abzuwarten, inwiefern das Konzept der Stromadepletion sich auf sämtliche Tumorentitäten anwenden lässt und inwieweit nab-Paclitaxel tatsächlich über diesen Weg wirkt (Abb. 1).

Verbesserte Gemcitabin-Pharmakokinetik durch nab-Paclitaxel

Eine weitere Möglichkeit, den Synergismus von nab-Paclitaxel und Gemcitabin zu erklären, wurde präklinisch im Mausmodell gezeigt. Gemcitabin wird als Prodrug durch Cytidineaminase zum inaktiven 2',2'-Difluordesoxyuridine metabolisiert. Cytidineaminase ist im humanen Pankreaskarzinom hoch exprimiert und enthält zahlreiche Cysteine, die das Enzym sensitiv für reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) macht. Nab-Paclitaxel verringert die Expression von Cytidineaminase im Tumor und erhöht die Konzentration des aktiven Gemcitabin-Metaboliten Difluordesoxycytidintriphosphat im Tumor. Dies geschieht eventuell über eine Induktion der ROS-Produktion (Abb. 1) [23].

Tab. 2. ECOG-Score.

Performance-Skala der Eastern Cooperative Oncology Group

ECOG-Score	Leistungsfähigkeit
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte Arbeit möglich
2	Gehfähig, selbstversorgend, Aufstehen > 50% der Wachzeit möglich
3	Eingeschränkte Selbstversorgung, sitzend oder liegend > 50% der Wachzeit
4	Völlige Pflegebedürftigkeit
5	Tod

Tab. 3. Zweitlinientherapieregime beim Pankreaskarzinom

Therapieregime	mPFS	mOS	6-Monats-OS	Referenz
FOLFIRINOX	5,4	8,5	N. a.	[5]
nab-Paclitaxel	1,7	7,3 (errechnet)	58%	[29]
FOLFIRI	3,2	5,0	32%	[67]
Metaanalyse verschiedener Regime (Zweitlinientherapie)	3,4	5,8	N. a.	[2]

N. a.: Nicht berechnet; mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben, mOS: Medianes Gesamtüberleben

Tab. 4. Mögliche Therapieschemata für die Zweitlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms

Schema	Substanzen	Dosierung	Applikationsdauer	Applikationsfrequenz	Referenz
LV5FU2-CDDP	Folinsäure	400 mg/m ²	Tag 1 über 2 h	Alle 2 Wochen	[2]
	Fluorouracil-Bolus	400 mg/m ²	Tag 1		
	Fluorouracil	2400 mg/m ²	Über 46 h		
	Cisplatin	50 mg/m ²	Tag 2 über 2 h		
mFOLFIRI.3	Irinotecan	70 mg/m ²	Tag 1 + 3 je über 1 h	Alle 2 Wochen	[66]
	Folinsäure	400 mg/m ²	Tag 1 über 2 h		
	Fluorouracil	2000 mg/m ²	Über 46 h		
XELIRI	Irinotecan	240 mg/m ²	Tag 1	Alle 3 Wochen	[12]
	Capecitabin	2000 mg/m ²	Tag 2-15		
GEMOX	Gemcitabin	1000 mg/m ²	Tag 1	Alle 2 Wochen	[15]
	Oxaliplatin	100 mg/m ²	Tag 2		
mFOLFOX	Oxaliplatin	85 mg/m ²	Tag 1 über 2 h	Alle 2 Wochen	[66]
	Folinsäure	400 mg/m ²	Tag 1 über 2 h		
	Fluorouracil	2400 mg/m ²	Über 46 h		
FOLFIRINOX	Oxaliplatin	85 mg/m ²	Tag 1 über 2 h	Alle 2 Wochen	[5]
	Irinotecan	180 mg/m ²	Tag 1 über 2 h		
	Folinsäure	400 mg/m ²	Tag 1 über 2 h		
	Fluorouracil-Bolus	400 mg/m ²	Tag 1		
	Fluorouracil	2400 mg/m ²	Über 46 h		
Gemcitabin + Erlotinib	Gemcitabin	1000 mg/m ²	Über 30 min	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 in den ersten 8 Wochen, dann Tag 1, 8, 15 alle 4 Wochen	[42]
	Erlotinib	100 mg	Täglich		

FU: Fluorouracil

Vorgehen bei Progress unter Chemotherapie/Zweitlinientherapie

Nachdem lange Zeit therapeutischer Nihilismus beim metastasierten Pankreaskarzinom herrschte, hat sich mittlerweile auch bei einem Tumorprogress unter einer Erstlinientherapie mit Gemcitabin die Durchführung einer Zweitlinientherapie etabliert und wird auch in den aktuellen S3-Leitlinien empfohlen [58].

Ein im Vergleich zu bester supportiver Therapie (best supportive care, BSC) untersuchtes Protokoll nach einer Erstlinientherapie mit Gemcitabin ist die Kombination aus Fluorouracil und dem Platin-Derivat Oxaliplatin nach dem sogenannten OFF-Protokoll. Mit dieser Therapie lässt sich im Vergleich zu rein supportiver Therapie ein Überlebensvorteil von 2,52 Monaten erzielen ($p=0,008$) [52]. Diese Therapie sollte Patienten mit einem Performance-Status ≤ 2 nach ECOG angeboten werden (Tab. 2).

Patienten, die in der Erstlinie mit dem FOLFIRINOX-Protokoll behandelt wurden, profitieren von einer Zweitlinientherapie mit Gemcitabin [2, 9].

Andere Arbeitsgruppen berichten aus retrospektiven oder prospektiv-einarmigen Studien, dass mit Irinotecan- oder Cisplatin-haltigen Kombinationen mit Gemcitabin oder Fluorouracil bzw. Capecitabin, dem FOLFIRINOX-Protokoll [5] oder einer Monotherapie mit dem neuen Taxan-Derivat nab-Paclitaxel ein medianes progressionsfreies Überleben in der Zweitlinie von etwa drei Monaten und ein medianes Gesamtüberleben ab

Beginn der Zweitlinie von fünf Monaten und mehr erzielt werden können [2, 29, 67] (Tab. 3). Die verschiedenen Regime sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Überleben nach Progress unter Erstlinientherapie – Bedeutung des Allgemeinzustands der Patienten

Interessanterweise ergab sich in den gezeigten Studien der Tabelle 3 ein großer Unterschied in der Überlebensrate in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patienten. Patienten mit einem ECOG-Score von 0–1 profitieren deutlich (mOS 6,3 Monate), Patienten mit einem ECOG-Score > 1 allenfalls marginal von der Zweitlinientherapie (mOS 1,8 Monate). Damit sind insbesondere Patienten, die nach Versagen der Erstlinientherapie noch in einem guten Allgemeinzustand

stand sind, gute Kandidaten für eine Zweitlinientherapie [2, 12, 15].

Weitere Therapielinien

Für Therapielinien über die Zweitlinientherapie hinaus existieren Daten aus Phase-I-Studien oder Fallberichte, die aber nicht dazu geeignet sind, eine Empfehlung für eine bestimmte Therapie abzugeben.

Neue Therapiestrategien

Vakzinierung

Es werden derzeit verschiedene Vakzinierungsstrategien beim Pankreaskarzinom untersucht. In einer aktuellen Studie wurden 60 kurativ operierte Patienten mit einer Vakzine basierend auf abgetöteten Pankreastumorzellen, die mit dem Zytokin GM-CSF transfiziert wurden (GVAX), behandelt. Das einarmige Studiendesign erlaubte keinen direkten Vergleich. Eine verbesserte Impfantwort korrelierte mit einem längeren krankheitsfreien Überleben [39].

In einer weiteren Studie wurde G17DT untersucht, ein Immunogen, das zur Antikörperbildung gegen den Tumorstimulationsfaktor Gastrin-17 führt. Neben guter Toleranz führte die Behandlung der Chemotherapie-naiven Patienten nahezu zu einer Verdopplung der Gesamtüberlebensrate verglichen mit der Placebo-Gruppe [24].

In einer anderen aktuellen Studie bei Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem Pankreaskarzinom verwendete man GVAX zusammen mit attenuierten Listerien, die Mesothelin als zusätzlichen Stimulus der Immunantwort exprimieren (CRS-207). In der randomisierten, kontrollierten Studie wurde GVAX allein mit GVAX plus CRS-207 verglichen. Eine aktuelle Interimsanalyse führte zum Abbruch der Studie, da sich im Kombinationsarm eine signifikant bessere Gesamtüberlebensrate (6 Monate vs. 3,4 Monate, $p=0,0114$) und eine bessere Krankheitsstabilisierung für die Kombination abzeichnete (34% vs. 19%). Relevante schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet [16].

Verbessert die Galenik des Chemotherapeutikums das Therapieansprechen?

Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Applikation sogenannter Prodrugs, die erst unter tumorspezifischen Bedingungen aktiviert werden. Aufgrund ihrer geringen Vaskularisierung zeichnen sich Pankreaskarzinome durch eine hohe Hypoxie im Zentrum des Tumors aus. Dies macht sich die Substanz TH-302 zu Nutze. Es handelt sich dabei um ein Nitroimidazol-Prodrug des Zytotoxins Bromisophosphoramid. Dieses ist unter Normoxie-Bedingungen nicht toxisch und wird erst durch die Reduktion des Nitroimidazol-Anteils unter Hypoxie und die damit einhergehende Bromisophosphoramid-Freisetzung aktiv. Kürzlich sind Interimsanalysen einer Phase-IIb-Studie veröffentlicht worden, in der in einem dreiarmligen, randomisierten Design zwei verschiedene Dosierungen (340 mg/m^2 und 240 mg/m^2) von TH-302 mit Placebo jeweils in Kombination mit Gemcitabin untersucht werden. Das mediane PFS war in den TH-302-Gruppen signifikant verlängert, ebenso war das objektive Therapieansprechen deutlich besser (mPFS:

6,0/5,5/3,6 Monate, $p=0,005$; objektive Therapieansprechrate: 27%/17%/12%) [4]. Die Toxizität lag im tolerablen Bereich, die Anzahl an schweren unerwünschten Ereignissen in den drei Therapiearmen war vergleichbar [56].

Personalisierte und molekularbiologisch stratifizierte Behandlung des Pankreaskarzinoms

Das humane Pankreaskarzinom ist eine genetisch hochkomplexe und sehr heterogene Erkrankung. Die ersten Daten dazu stammen aus einer Arbeit, die 24 Pankreaskarzinome detailliert mittels genomweiter Analysen untersuchte und dabei 63 Punktmutationen identifizierte, die zum Teil zur Deregulation von 12 verschiedenen Tumor-assoziierten Signalwegen beitrugen. Interessanterweise hatten nicht alle Tumoren Mutationen in allen Signalwegen, vor allem aber unterschieden sich die Schlüsselmutationen in den einzelnen Tumoren teilweise deutlich. Problematisch ist außerdem, dass die beiden häufigsten Mutationen – nämlich in den Genen *KRAS* und *CDKN2A* – nicht direkt hemmbar sind. Eine mögliche Hemmung von *upstream* gelegenen Signalwegen wie dem EGFR wurde bereits oben beschrieben. Problematisch ist allerdings, dass sowohl *KRAS* als auch *CDKN2A* multiple Signalkaskaden beeinflussen, wodurch zahlreiche Überlebenssignalwege aktiviert werden [32]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit von besseren Kenntnissen der Tumorbiologie. In einer Phase-II-Studie untersucht man derzeit die Kombination aus immunhistochemischer, transkriptioneller und genomischer Analyse, um spezifische Targets in den Tumoren zu identifizieren. Eine Interimsanalyse dazu zeigt zum Beispiel, dass Patienten mit hoher Topoisomerase-Expression besonders von Irinotecan-haltigen Regimes profitieren [54]. Eine besondere Bedeutung im Rahmen der personalisierten Medizin kommt auch präklinischen Modellen wie dem „Avatar“-Mausmodell zu. Dazu werden humane Tumorseiten im Mausmodell seriell passagiert und verschiedenen Regimen *in vivo* ausgesetzt, um deren klinisches Ansprechen zu prüfen. Erste Erfolge dazu wurden berichtet. So konnte ein Patient mit sehr gutem präklinischem Ansprechen nach erreichter Gemcitabin-Resistenz erfolgreich mit dem DNA-schädigenden Agens Mitomycin-C behandelt werden [61]. Die Genomsequenzierung dieses Tumors zeigte dann eine biallelische Inaktivierung des Palb2-Proteins, was die BRCA1- und BRCA2-Interaktion zur Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen blockiert. Damit könnte präklinisches Ansprechen im Mausmodell mit molekularen Alterationen korrelieren, was in Zukunft zur Steuerung der Therapie beitragen könnte [61]. Auch für neue Therapiekonzepte wie die Kombination aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel fehlen uns Biomarker, da die SPARC-Expression im Tumorstroma in der Phase-III-Studie – im Gegensatz zur Phase-II-Studie – weder mit der Prognose noch mit der Effektivität der Kombinationstherapie korrelierte.

Ausblick

Die verbesserte konventionelle Chemotherapie bleibt weiterhin der Standard beim Pankreaskarzinom in der Erstlinientherapie. Neoadjuvante Konzepte beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom könnten insbesondere mit

den neuen Substanzen vielversprechend werden, die entsprechenden Studien sind auf dem Weg. Der Erfolg bzw. Misserfolg der zielgerichteten Therapie ist am ehesten der noch unzureichenden molekularen Charakterisierung des Pankreaskarzinoms zuzuschreiben. Die im Pankreaskarzinom etablierten genetischen Signaturen könnten aber geeignet sein, Patienten in Zukunft eine maßgeschneiderte Therapie zukommen zu lassen. Dies hat abgesehen vom Patientenbenefit auch durchaus eine gesundheitsökonomische Bedeutung.

Hinzu kommt, dass die zelluläre Heterogenität im Pankreaskarzinom, bestehend aus Tumorstammzellen/Tumorinitiierenden Zellen (TIC), Tumorzellen und Stromazellen, ein bis dato deutlich unterschätztes Problem darstellt. TIC zeigen eine hohe Resistenz gegen konventionelle Chemotherapien und sind wahrscheinlich maßgeblich an der Selbsterneuerung des Gesamttumors beteiligt [37]. Die pankreatischen Sternzellen bilden einerseits die schützende Nische der Tumorstammzellen [36], andererseits führt die durch sie ausgelöste Desmoplasie zu reduzierter diagnostischer Sensitivität, schlechter Penetration von Chemotherapeutika und früher diffuser Infiltration. Daher erscheint es plausibel, dass erst eine *Triple targeted Therapy* wie es in einer kürzlich erschienenen, präklinischen Arbeit gezeigt wurde, zum gewünschten Erfolg führt [43]. Problematisch dabei ist aber die akkumulierende Toxizität der kombinierten zielgerichteten Therapie.

Fazit

Zusammengefasst konnte mit FOLFIRINOX und nab-Paclitaxel/Gemcitabin ein wesentlicher Fortschritt zumindest für bestimmte Gruppen von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom erzielt werden. Abgesehen vom verbesserten Therapieangebot, das über viele Jahre hinweg auf Gemcitabin limitiert war, lässt sich nunmehr die Therapie erstmals etwas individualisieren. Die zielgerichtete Therapie bleibt trotz zahlreicher Fehlschläge auch im Pankreaskarzinom durchaus interessant. Allerdings ist es zwingend notwendig, Biomarker zu entwickeln, die vor und gegebenenfalls auch während der Therapie ein molekulares Monitoring ermöglichen, um eine individualisierte, dem molekularen Profil des Tumors und seiner Evolution unter der jeweiligen Therapie angepasste Strategie einsetzen zu können.

Interessenkonflikterklärung

AK gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

TS gibt die folgenden potenziellen Konflikte an: Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit von Celgene, Roche und Lilly. Wissenschaftliche Unterstützung für eine klinische Studie durch Celgene.

Current concepts in pharmacotherapy of pancreatic ductal adenocarcinoma

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) has a dismal prognosis. Owing to a lack of specific symptoms and no accessible precursor lesions, primary diagnosis is commonly delayed, resulting in only 15%-20% of patients with potentially curable disease upon surgery. Thus, palliative pharmacotherapy becomes increasingly important. Recently, the FOLFIRINOX regimen and the combination of gemcitabine plus nab-paclitaxel are novel and promising therapeutic options for patients with metastatic PDAC. A better molecular understanding of pancreatic cancer has led to the identification of a

variety of potential molecular therapeutic targets. A variety of the resulting therapeutic concepts are currently investigated in clinical trials. The present study provides an overview of the currently licensed regimen and introduces new experimental approaches.

Key words: Pancreatic ductal adenocarcinoma, nab-paclitaxel, FOLFIRINOX, gemcitabin, targeted therapy

Literatur

1. Al-Batran SE, Geissler M, Seufferlein T, et al. Nab-paclitaxel for metastatic pancreatic cancer: clinical outcomes and potential mechanisms of action. *Oncol Res Treat* 2014;37:128–34.
2. Altwegg R, Ychou M, Guillaumon V, et al. Second-line therapy for gemcitabine-pretreated advanced or metastatic pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2012;18:1357–64.
3. Alvarez R, Musteanu M, Garcia-Garcia E, et al. Stromal disrupting effects of nab-paclitaxel in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013;109:926–33.
4. Andrew McDonald NY. TH-302 phase IIB clinical results in first-line pancreatic cancer. <http://seekingalpha.com/article/536581-threshold-pharmaceuticals-th-302-phase-iib-clinical-results-in-first-line-pancreatic-cancer> (Zugriff am 6.7.2014).
5. Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncology* 2011;80:301–6.
6. Awasthi N, Zhang C, Schwarz AM, et al. Comparative benefits of nab-paclitaxel over gemcitabine or polysorbate-based docetaxel in experimental pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2013;34:2361–9.
7. Awasthi N, Zhang C, Schwarz AM, et al. Enhancement of nab-paclitaxel antitumor activity through addition of multitargeting antiangiogenic agents in experimental pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2014;13:1032–43.
8. Bachem MG, Schneider E, Gross H, et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998;115:421–32.
9. Beatty GL, Chiorean EG, Fishman MP, et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science* 2011;331:1612–6.
10. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–13.
11. Casu B, Vlodavsky I, Sanderson RD. Non-anticoagulant heparins and inhibition of cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008;36:195–203.
12. Cereda S, Reni M, Rognone A, et al. XELIRI or FOLFIRI as salvage therapy in advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2010;30:4785–90.
13. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010;28:1645–51.
14. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817–25.
15. Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94:481–5.
16. Dung T, Andreas W, Picozzi V, et al. Interim safety and efficacy analysis of a phase II, randomized study of GVAX pancreas and CRS-207 immunotherapy in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:(suppl; abstr. 4040)
17. Einama T, Ueda S, Tsuda H, et al. Membranous and cytoplasmic expression of epidermal growth factor receptor in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Exp Ther Med* 2012;3:931–6.
18. Erkan M, Adler G, Apte MV, et al. StellaTUM: current consensus and discussion on pancreatic stellate cell research. *Gut* 2012;61:172–8.
19. Erkan M, Hausmann S, Michalski CW, et al. The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:454–67.
20. Erkan M, Michalski CW, Rieder S, et al. The activated stroma index is a novel and independent prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1155–61.
21. Erkan M, Reiser-Erkan C, Michalski CW, et al. Cancer-stellate cell interactions perpetuate the hypoxia-fibrosis cycle in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Neoplasia* 2009;11:497–508.
22. Erkan M, Reiser-Erkan C, Michalski CW, et al. The impact of the activated stroma on pancreatic ductal adenocarcinoma biology and therapy resistance. *Curr Mol Med* 2012;12:288–303.
23. Frese KK, Neesse A, Cook N, et al. nab-paclitaxel potentiates gemcitabine activity by reducing cytidine deaminase levels in a mouse model of pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2012;2:260–9.

24. Gilliam AD, Broome P, Topuzov EG, et al. An international multicenter randomized controlled trial of G17DT in patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2012;41:374–9.
25. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:23–9.
26. Hartlapp I, Muller J, Kenn W, et al. Complete pathological remission of locally advanced, unresectable pancreatic cancer (LAPC) after intensified neoadjuvant chemotherapy. *Onkologie* 2013;36:123–5.
27. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605–17.
28. Hilgers W, Kern SE. Molecular genetic basis of pancreatic adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;26:1–12.
29. Hosein PJ, de Lima Lopes G Jr., Pastorini VH, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2012.
30. Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:306–16.
31. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–49.
32. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008;321:1801–6.
33. Kleger A, Perkhofer L, Seufferlein T. Smarter drugs emerging in pancreatic cancer therapy. *Ann Oncol* 2014.
34. Ko AH, Truong TG, Kantoff E, et al. A phase I trial of nab-paclitaxel, gemcitabine, and capecitabine for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:875–81.
35. Kotowski A, Ma WW. Emerging therapies in pancreas cancer. *J Gastrointest Oncol* 2011;2:93–103.
36. Lonardo E, Frias-Aldeguer J, Hermann PC, et al. Pancreatic stellate cells form a niche for cancer stem cells and promote their self-renewal and invasiveness. *Cell Cycle* 2012;11:1282–90.
37. Lonardo E, Hermann PC, Mueller MT, et al. Nodal/Activin signaling drives self-renewal and tumorigenicity of pancreatic cancer stem cells and provides a target for combined drug therapy. *Cell Stem Cell* 2011;9:433–46.
38. Lu X, Kang Y. Hypoxia and hypoxia-inducible factors: master regulators of metastasis. *Clin Cancer Res* 2010;16:5928–35.
39. Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann Surg* 2011;253:328–35.
40. Maeda S, Motoi F, Onogawa T, et al. Paclitaxel as second-line chemotherapy in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer: a retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2011;16:539–45.
41. Mascia F, Lam G, Keith C, et al. Genetic ablation of epidermal EGFR reveals the dynamic origin of adverse effects of anti-EGFR therapy. *Sci Transl Med* 2013;5:199ra110.
42. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960–6.
43. Mueller MT, Hermann PC, Witthauer J, et al. Combined targeted treatment to eliminate tumorigenic cancer stem cells in human pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:1102–13.
44. NCT00377936. A controlled, randomized, open label phase II trial to evaluate safety and efficacy of a 1st line combination treatment with weekly infusions of gemcitabine and twice weekly administration of lipid complexed paclitaxel (EndoTAG-1) in three dose levels compared with gemcitabine monotherapy in patients with measurable locally advanced and/or metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *ClinicalTrials.gov* 2008.
45. NCT01010945. A phase IB study of erlotinib in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer. *ClinicalTrials.gov* 2013.
46. NCT01461915. A randomized phase II open label study to assess the efficacy and safety of gemcitabine + Abraxane® with or without ODSH (2-O, 3-O Desulfated Heparin) as first line treatment of metastatic pancreatic cancer. *ClinicalTrials.gov* 2013.
47. Neesse A, Frese KK, Chan DS, et al. SPARC independent drug delivery and antitumor effects of nab-paclitaxel in genetically engineered mice. *Gut* 2014;63:974–83.
48. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200–10.
49. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267–77.
50. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009;324:1457–61.
51. Ozdemir BC, Pentcheva-Hoang T, Carstens JL, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival. *Cancer Cell* 2014;25:719–34.
52. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011;47:1676–81.
53. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010;28:3605–10.
54. Ramesh K, Ramanathan MB, Weiss GJ, Posner R, et al. Phase II study of therapy selected by molecular profiling in patients with previously treated metastatic pancreatic cancer. A study of the stand up to cancer (SU2C) consortium. Proceedings of the AACR 103rd Annual Meeting, Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2012;72(Suppl 8):Abstract LB-221. doi:1538-7445.AM2012-LB-221 Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. 2012 Mar 31-Apr 4; 2012.
55. Rhim AD, Oberstein PE, Thomas DH, et al. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2014.
56. Schelman WR, Borad MJ, Chiorean EG, et al. Phase I/II study of TH-302 in combination with gemcitabine in patients with solid tumors including advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):Abstr. e13519.
57. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 1979;277:665–7.
58. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, et al. [S3-guideline exocrine pancreatic cancer]. *Z Gastroenterol* 2013;51:1395–440.
59. Shukuya T, Yasui H, Boku N, et al. Weekly paclitaxel after failure of gemcitabine in pancreatic cancer patients with malignant ascites: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:1135–8.
60. Valsecchi ME, McDonald M, Brody JR, et al. Epidermal growth factor receptor and insulinlike growth factor 1 receptor expression predict poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2012;118:3484–93.
61. Villarroel MC, Rajeshkumar NV, Garrido-Laguna I, et al. Personalizing cancer treatment in the age of global genomic analyses: PALB2 gene mutations and the response to DNA damaging agents in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2011;10:3–8.
62. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691–703.
63. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4548–54.
64. Walsh N, Kennedy S, Larkin A, et al. EGFR and HER2 inhibition in pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 2012.
65. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, et al. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971;93:2325–7.
66. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009;101:1658–63.
67. Zaniboni A, Aitini E, Barni S, et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:1641–5.

Pankreaskarzinom

Fragen zum Thema

1. Was stimmt? Beim Pankreaskarzinom

- A liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate über alle Stadien bei etwa 20 %
- B kommt es früh zu Metastasierungen
- C führt eine hohe Tumoraggressivität zu niedriger SPARC-Expression
- D ist bis zum ECOG-Stadium 3 (lokal fortgeschrittene und metastasierte Erkrankung) eine Chemotherapie indiziert

2. Adjuvante Therapie. Was stimmt?

- A Gemcitabin zeigt eine erhöhte mukosale Toxizität gegenüber Fluorouracil
- B Fluorouracil zeigt gegenüber Gemcitabin eine erhöhte Thrombopenierate
- C Gemcitabin ist Fluorouracil in der adjuvanten Therapie eindeutig überlegen
- D Derzeit existiert keine leitliniengerechte Empfehlung für eine neoadjuvante Therapie außerhalb von Studien

3. Was ist falsch? Die Kombination von Gemcitabin mit Erlotinib

- A führte in einer Subgruppenanalyse zu einer relevanten Verbesserung des Überlebens
- B sollte beendet werden, wenn nicht spätestens nach acht Wochen nach Therapiebeginn ein Hautausschlag auftritt
- C ist der Kombination Gemcitabin plus Cetuximab nach aktuellen Daten unterlegen
- D ist neben nab-Paclitaxel die einzige Kombination mit Gemcitabin, die bisher zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens geführt hat

4. Was ist falsch? FOLFIRINOX

- A erzielte im Studienumfeld einen signifikanten Vorteil des Gesamtüberlebens gegenüber Gemcitabin-Monotherapie
- B zeigte ein schlechteres Nebenwirkungsprofil als die Gemcitabin-Monotherapie
- C führte zu weniger Diarrhöen als Gemcitabin
- D verbesserte die Karzinom-bedingte Einschränkung der Lebensqualität signifikant mehr als Gemcitabin

5. Was ist falsch? Paclitaxel

- A bindet an Beta-Tubulin
- B stört den Mikrotubuli-Abbau
- C ist gut in Wasser löslich
- D induziert einen Zellzyklusarrest

6. Stroma des Pankreas. Welche Aussage ist falsch?

- A Nab-Paclitaxel erniedrigt vermutlich die Gefäßdichte im Stroma
- B Die Stromadichte wird durch nab-Paclitaxel wahrscheinlich reduziert
- C Nab-Paclitaxel führt zu einer höheren Gemcitabin-Konzentration im Stroma

- D Das Protein SPARC bindet Albumin

7. Was stimmt nicht? Unter der Kombination Gemcitabin plus nab-Paclitaxel im Vergleich zur Monotherapie

- A treten mehr Grad-3/4-Neutro- und Leukopenien auf
- B war der Einsatz von G-CSF höher
- C kam es häufiger zu einer Sepsis
- D waren Thrombozytopenien und Anämien deutlich häufiger

8. Individualisierte Erstlinientherapie. Was ist richtig?

- A Patienten mit einem 1,5-fach über der Norm erhöhten Bilirubin sollten mit Gemcitabin plus nab-Paclitaxel behandelt werden
- B Für Patienten über 75 Jahre steht nur Gemcitabin zur Verfügung
- C Gemcitabin ist das Medikament der Wahl für die Therapie lokal fortgeschrittener Tumoren
- D Randomisierte, prospektive Studien bestätigen den Nutzen einer neoadjuvanten Therapie für die kurative Operation

9. Zweitlinientherapie. Was stimmt?

- A Nach FOLFIRINOX können Patienten von einer Gemcitabin-Therapie profitieren
- B Die Kombination aus Fluorouracil plus Oxaliplatin sollte allen Patienten mit einem ECOG-Status > 2 angeboten werden
- C Besonders Patienten mit ECOG-Status 2–4 profitieren von der Zweitlinientherapie
- D Bei Metastasierung sollte sich der Behandler auf eine beste supportive Behandlung beschränken

10. Bei welchem Schema handelt es sich nicht um eine mögliche Zweitlinientherapie mit Studiendaten?

- A Oxaliplatin, Folsäure und Fluorouracil
- B Irinotecan und Capecitabin
- C Gemcitabin und Erlotinib
- D Erlotinib und Irinotecan

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

Lösungen aus Heft 07-08/2014

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Pankreaskarzinom

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 2013/365; 1.1.2014–15.1.2015) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Oktober 2014 bis
15. November 2014)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum _____ Unterschrift _____

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. November 2014 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Pertuzumab

HER2-Dimerisierungs-Inhibitor beim metastasierten Mammakarzinom

Claudia Bruhn, Schmölln

Der humanisierte monoklonale Antikörper Pertuzumab verhindert nach Bindung an eine HER2-Domäne die Formation von HER2/HER3-Dimeren und reduziert dadurch die intrazelluläre Weiterleitung von Wachstumssignalen. In klinischen Studien zeigte Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens gegenüber der bisherigen Standardtherapie, ohne dass dabei die Häufigkeit unerwünschter kardialer Ereignisse zunahm.

Arzneimitteltherapie 2014;32:285-9

Der rekombinante humanisierte monoklonale Antikörper Pertuzumab (Perjeta®) ist in Deutschland seit März 2013 in Kombination mit Trastuzumab (Herceptin®) und Docetaxel (z. B. Taxotere®) bei erwachsenen Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2-) positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs zugelassen. Voraussetzung für die Anwendung ist, dass der Patient zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung seiner metastasierten Erkrankung erhalten hat [6]. In den USA ist Pertuzumab auch für die neoadjuvante Therapie, das heißt die präoperative Behandlung von Brustkrebs im frühen Stadium, zugelassen.

Pertuzumab besitzt einen neuartigen Wirkungsmechanismus, der als HER2-Dimerisierungs-Inhibition bezeichnet wird. Er unterbindet die Dimerisierung des HER2-Rezeptors mit anderen Mitgliedern der HER-Familie, insbesondere HER3. In Kombination mit Trastuzumab soll dies eine besonders effektive Blockade von HER2-Signalwegen, die für die Tumorprogression von zentraler Bedeutung sind, bewirken.

In Studien verlängerte die zusätzliche Behandlung mit Pertuzumab das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben gegenüber der bisherigen Standardtherapie Trastuzumab plus Docetaxel signifikant. Die Behandlung war sicher und gut verträglich und erhöhte nicht die Häufigkeit unerwünschter kardialer Ereignisse [10].

Indikationsgebiet

Mammakarzinome sind keine einheitliche Erkrankung; sie können in verschiedene molekulare Subtypen (undifferenzierte, hormonabhängige und HER2-gesteuerte Karzinome) eingeteilt werden. Die Behandlung orientiert sich an der Biologie des Tumors und wird so individuell wie möglich

durchgeführt [9]. Bei Patienten, die mit Pertuzumab behandelt werden sollen, muss zunächst in einem spezialisierten Labor der HER2-positive Tumorstatus mit einem validierten immunohistochemischen Test nachgewiesen worden sein [6].

HER2 ist das Produkt eines Proto-Onkogens, das einen auf Zelloberflächen lokalisierten Wachstumsfaktor-Rezeptor kodiert und bei 10 bis 30% der Mammakarzinome überexprimiert ist. Dies führt zu einer unkontrollierten Weiterleitung von Wachstumssignalen und zu raschem Tumorstadium.

Mammakarzinome mit einem positiven HER2-Status hatten bis zur Einführung des HER2-Antikörpers Trastuzumab im Jahre 2000 eine sehr schlechte Prognose. Heute ist ein positiver HER2-Status mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert [10]. Dennoch profitieren nicht alle Patienten von Trastuzumab. Etwa 15% der Behandelten werden resistent und erleiden nach einer Trastuzumab-basierten Therapie ein Rezidiv [4].

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Angriffsort von Pertuzumab, wie auch von Trastuzumab, ist der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2). Während Trastuzumab an dessen Subdomäne IV bindet, beruht die Wirkung von Pertuzumab auf der spezifischen Bindung an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne (Subdomäne II) von HER2. Diese ist mit einem transmembranären Segment, einer intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne sowie einem intrazellulären C-Terminus

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

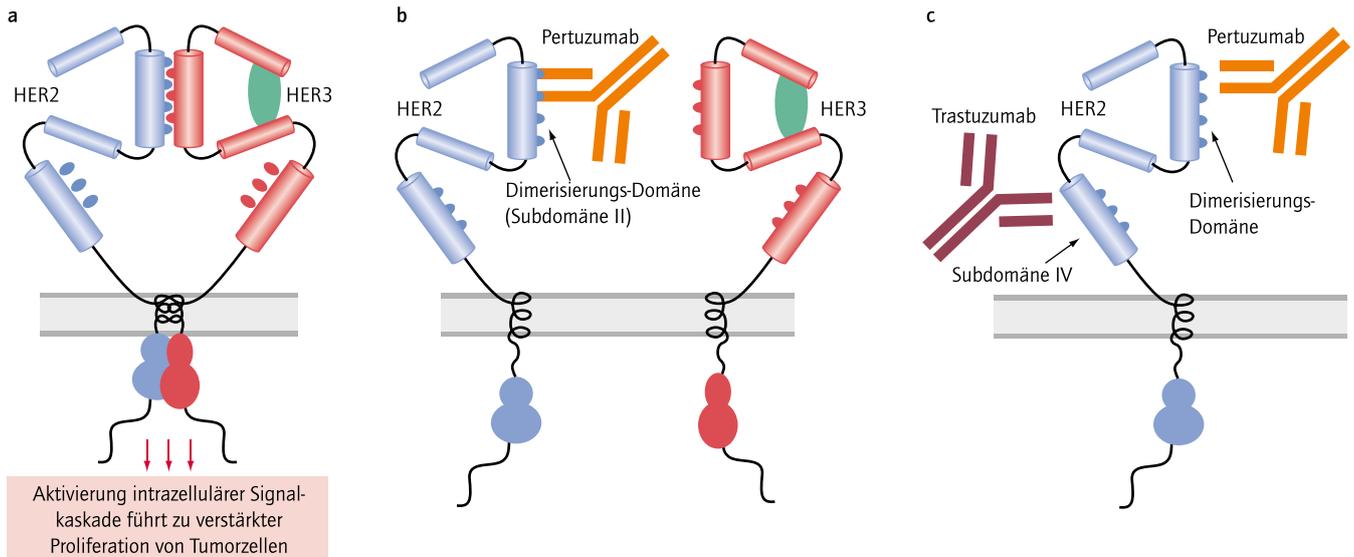


Abb. 1. a) HER2/HER3-Rezeptordimer; b) HER2-Dimerisierungs-Inhibition durch Pertuzumab; c) komplementäre Wirkungsmechanismen von Pertuzumab und Trastuzumab [3]

verbunden und wird durch Liganden-induzierte Dimerisierung aktiviert.

Bindet ein Ligand an die extrazelluläre Domäne, induziert dies eine Konformationsänderung der HER-Rezeptoren die es ermöglicht, dass die HER-Rezeptoren sowohl miteinander homo- als auch heterodimerisieren. Dies führt zur Aktivierung der Tyrosinkinase-Domäne, wodurch wiederum intrazelluläre Signalkaskaden aktiviert werden, die für die Entstehung und das Wachstum verschiedener Tumorarten von zentraler Bedeutung sind. HER2 ist der häufigste Dimerisierungs-Partner der anderen Mitglieder der HER-Familie. Insbesondere HER2 und HER3 dimerisieren bevorzugt miteinander (Abb. 1). Das HER2/HER3-Dimerisierungspaar gilt als am stärksten onkogen.

Die Folge der Pertuzumab-Bindung ist eine Hemmung der intrazellulären Signalübertragung über zwei wesentliche Signalwege: den der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAP) und den der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K). Dies kann jeweils zu zellulärem Wachstumsstopp bzw. Apoptose führen. Darüber hinaus ist Pertuzumab ein Mediator für antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) [6].

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Daten zu Pertuzumab basieren auf einer populationspharmakokinetischen Analyse der Patientendaten aus dem klinischen Studienprogramm, in dem Pertuzumab als Mono- oder Kombinationstherapie in Dosen zwischen 2 und 25 mg/kg alle drei Wochen als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion verabreicht worden war.

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Pertuzumab [6]

Verteilungsvolumen (scheinbar)	Zentrales Kompartiment (Vc): 3,11 l; peripheres Kompartiment (Vp): 2,46 l
Metaboliten	Metabolismus nicht untersucht (katabolische Ausscheidung)
Mediane Clearance	0,235 l/Tag
Mittlere Eliminationshalbwertszeit	18 Tage

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter von Pertuzumab sind in Tabelle 1 dargestellt.

Innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs war die Pharmakokinetik von Pertuzumab linear. Zwischen Patienten unter 65 Jahren und Patienten ≥ 65 Jahren wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet, auch nicht in Bezug auf Geschlecht oder ethnische Abstammung (japanisch vs. nicht japanisch). Klinische Untersuchungen zur Wirkung von Pertuzumab auf die Nierenfunktion wurden nicht durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der populationspharmakokinetischen Analyse war die Bioverfügbarkeit von Pertuzumab bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance [CrCl] 60 bis 90 ml/min) und mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 bis 60 ml/min) vergleichbar zu derjenigen von Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl > 90 ml/min). Über die gesamte Bandbreite der CrCl wurde kein Zusammenhang zur Verfügbarkeit von Pertuzumab beobachtet.

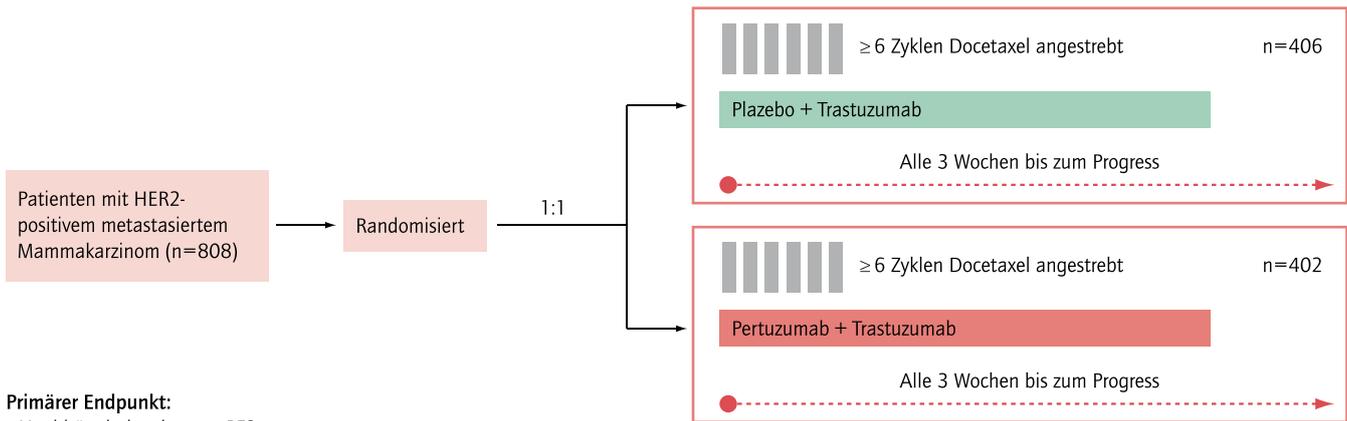
Die wichtigsten signifikanten, die Clearance beeinflussenden Kovariablen waren die Ausgangswerte von Albumin und fettfreiem Körpergewicht. Die Clearance nahm bei Patienten mit höheren Albuminkonzentrationen ab und bei Patienten mit höherem fettfreiem Körpergewicht zu. Dennoch konnten für diese beiden Kovariablen keine signifikante Auswirkung auf die Fähigkeit, die angestrebten Steady-State-Konzentrationen zu erreichen, nachgewiesen werden. Daher ist es nicht notwendig, die Dosisanpassungen auf Grundlage dieser Kovariablen vorzunehmen [6].

Klinische Ergebnisse

Daten zur Wirksamkeit

Zulassungsstudie

Die Zulassung von Pertuzumab beruht auf der randomisierten, Placebo-kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie CLEOPATRA (Clinical evaluation of pertuzumab and trastuzumab) [2]. Sie schloss 808 Patienten mit einem mittleren



Primärer Endpunkt:

- Unabhängig bestimmtes PFS

Sekundäre Endpunkte:

- Durch Prüfarzt bestimmtes PFS
- Objektive Ansprechrates
- Gesamtüberleben
- Sicherheit

Abb. 2. Studiendesign CLEOPATRA [10]; PFS: progressionsfreies Überleben

Dosierung:

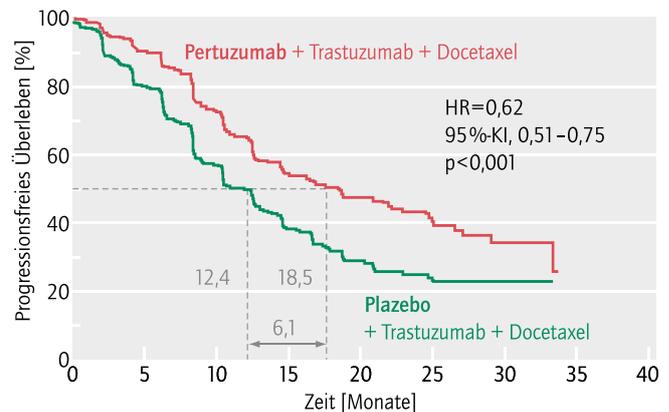
- Pertuzumab: 840 mg Initialdosis, 420 mg Erhaltungsdosis
- Trastuzumab: 8 mg/kg Initialdosis, 6 mg/kg Erhaltungsdosis
- Docetaxel: 75 mg/m², steigerbar auf 100 mg/m², falls verträglich; <6 Zyklen bei nicht akzeptabler Toxizität oder Progress; ≥6 Zyklen gemäß Prüfarzt-Entscheidung möglich

Alter von 54 Jahren ein, die im Rahmen ihrer metastasierten Erkrankung noch nicht chemotherapeutisch behandelt worden waren. Eine vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie (einschließlich Trastuzumab und/oder Taxan) war erlaubt, sofern das krankheitsfreie Intervall mindestens 12 Monate betrug. Die Patienten wurden in zwei Arme randomisiert (Abb. 2):

- 402 von ihnen erhielten Pertuzumab in einer initialen Dosierung von 840 mg, gefolgt von 420 mg alle drei Wochen, in Kombination mit der bisherigen Standardtherapie Trastuzumab (8 mg/kg initial gefolgt von 6 mg/kg alle drei Wochen) plus Docetaxel (75 bis 100 mg/m² alle drei Wochen über mindestens sechs Zyklen).
- Im Kontrollarm (n=406) erhielten die Patienten die bisherige Standardtherapie zusammen mit Placebo.

Primärer Endpunkt war das unabhängig bestimmte progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS). Zu den sekundären Endpunkten zählten vor allem das durch den Prüfarzt bestimmte PFS, die objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR), das Gesamtüberleben (overall survival, OS), die Ansprechdauer und das Sicherheitsprofil (Abb. 2).

Gemäß der Auswertung eines unabhängigen Gremiums bewirkte die zusätzliche Behandlung mit Pertuzumab eine signifikante Verlängerung des PFS von median 12,4 auf 18,5 Monate. Das entspricht einer Reduktion des relativen Risikos für ein Fortschreiten der Erkrankung um 38% (Hazard-Ratio [HR] 0,62; p<0,0001, Abb. 3). Der PFS-Vorteil unter dem Pertuzumab-Regime zeigte sich konsistent in allen prospektiv geplanten Subgruppen, z.B. allen Alters- und ethnischen Gruppen sowie unabhängig davon, ob eine Chemotherapie vorausgegangen war oder nicht. Außerdem bewirkte die zusätzliche Behandlung mit Pertuzumab gegenüber der bisherigen Standardtherapie eine Verbesserung der objektiven Ansprechrates (ORR) von 69,3% auf 80,2% (p=0,0011). Nach einer auf Wunsch der Zulassungsbehörde zusätzlich durchgeführten Überlebensanalyse ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel. Das mitt-



Patienten unter Risiko									
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	402	345	267	139	83	32	10	0	0
Placebo + Trastuzumab + Docetaxel	406	311	209	93	42	17	7	0	0

Abb. 3. Signifikanter PFS-Vorteil mit Pertuzumab in der Studie CLEOPATRA [10]

lere Gesamtüberleben lag in der Placebo-Gruppe bei 37,6 Monaten und war in der Pertuzumab-Gruppe am Ende des Beobachtungszeitraums noch nicht erreicht (HR 0,66; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,52–0,84; p=0,0008) [12].

Weitere wichtige klinische Studien

Neben der Zulassungsstudie wurde und wird Pertuzumab in zahlreichen weiteren klinischen Settings und in Kombination mit anderen Therapieoptionen beim Mammakarzinom wie z.B. Capecitabin oder Trastuzumab Emtansin untersucht [11].

Eine einarmige, nicht randomisierte Phase-II-Studie bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs konnte zeigen, dass Pertuzumab nach einer Krankheitsprogression unter Trastuzumab wirksam ist. Die Behandlung mit beiden Antikörpern führte zu einer objektiven Ansprechrates von 24,2%. Bei weiteren 25,8% der Patienten wurde eine Stabilisierung der Erkrankung über mindestens sechs Monate erreicht [1].

In der Phase-II-Vergleichsstudie NeoSphere (Neoadjuvant study of pertuzumab and herceptin in early regimen evaluation) [7] zur Prüfung auf neoadjuvante Wirksamkeit wurden 417 Patienten mit neu diagnostiziertem, frühem, entzündlichem, lokal fortgeschrittenem, HER2-positivem Brustkrebs, die keine vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab erhalten hatten, vor der Operation in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie war eine pathologische Komplettremission (pCR). Es zeigte sich unter der Kombination von Docetaxel, Trastuzumab und Pertuzumab eine pCR von 45,8%, während sie unter den anderen Regimen deutlich geringer war: 29% ($p=0,0141$) für Docetaxel plus Trastuzumab, 16,8% ($p=0,0198$) für Trastuzumab plus Pertuzumab und 24% ($p=0,003$) für Docetaxel plus Pertuzumab.

Tests auf neutralisierende Antikörper

In der Zulassungsstudie CLEOPATRA [2] wurden etwa 2,8% (11 von 386 Patienten) unter Pertuzumab und 6,2% (23/272) der mit Plazebo plus bisherige Standardtherapie behandelten Patienten positiv auf neutralisierende Antikörper getestet. Infusions- oder Überempfindlichkeitsreaktionen, die eindeutig mit neutralisierenden Antikörpern in Verbindung standen, wurden jedoch nicht beobachtet. Derzeit sind die Daten zur Beurteilung der Auswirkung von neutralisierenden Antikörpern auf die Wirksamkeit der Kombination Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel noch nicht ausreichend [7].

Daten zur Verträglichkeit

Häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die häufigsten unter einer Pertuzumab-Behandlung beobachteten unerwünschten Ereignisse waren Diarrhö, Alopezie, Neutropenie, Nausea, Fatigue, Rash und periphere Neuropathie, mit jeweils unterschiedlichen Schweregraden. Wegen der kombinierten Gabe mit Trastuzumab und Docetaxel ist es schwierig, einen kausalen Zusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und einem bestimmten Wirkstoff herzustellen.

Die Häufigkeiten ausgewählter unerwünschter Ereignisse sind in **Tabelle 2** dargestellt. Die Diarrhö sprach gut auf eine proaktive Behandlung mit Antidiarrhoika an.

Die meisten Exanthem-Fälle waren vom Schweregrad 1 oder 2, traten während der ersten beiden Zyklen auf und sprachen auf eine Standardbehandlung (z. B. topische oder orale Akne-Behandlung) an.

Zu Todesfällen, die in der Mehrzahl auf febrile Neutropenie und/oder Infektion zurückzuführen waren, kam es bei 1,2% der Patienten unter der Kombination mit Pertuzumab und bei 1,5% in der Plazebo-Gruppe.

Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse waren unter dem Pertuzumab-Regime und der alleinigen Kombination Trastuzumab plus Docetaxel insgesamt vergleichbar (6,1% vs. 5,3%) [6].

Daten zu Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel wurden in bisherigen Untersuchungen nicht beobachtet. Auch bei gleichzeitiger Verabreichung von

Tab. 2. Häufigkeit ausgewählter unerwünschter Ereignisse [2, 6]

Unerwünschtes Ereignis	Häufigkeit [%]	
	Behandlungsgruppe (n=402) (Pertuzumab, Trastuzumab, Docetaxel)	Plazebo-Gruppe (n=406) (Plazebo, Trastuzumab, Docetaxel)
Leukopenie	62,4	58,2
Neutropenie Grad 3-4	85,9 (61,0 ¹)	86,6 (64,3 ¹)
Febrile Neutropenie	13,8 (26,0 ²)	7,6 (12,0 ²)
Diarrhö	66,8 (7,9 ³)	46,3 (5,0 ³)
Exanthem	45,2	36,0

¹ Neutropenie Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien; ² bei asiatischen Patienten;

³ Diarrhö Grad 3/4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien;

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; NCI: National Cancer Institute

Pertuzumab und Gemcitabin, Erlotinib oder Capecitabin ergaben sich keine Hinweise auf solche Interaktionen. Die Pharmakokinetik von Pertuzumab war in diesen Untersuchungen mit der in Monotherapie-Studien beobachteten vergleichbar [6].

Dosierung, Einsatz und Handhabung

Dosierung

Die empfohlene Initialdosis von Pertuzumab beträgt 840 mg, verabreicht als 60-minütige intravenöse Infusion. Daran schließen sich Erhaltungsdosen von 420 mg an, die im Abstand von drei Wochen über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht werden. Nach jeder Pertuzumab-Infusion wird vor der nachfolgenden Infusion von Trastuzumab oder Docetaxel eine Beobachtungszeit von 30 bis 60 Minuten empfohlen [6].

Verabreichung der Kombinationspartner

Die empfohlene Initialdosis von Trastuzumab liegt bei 8 mg/kg KG i.v., gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg KG alle drei Wochen. Docetaxel soll mit einer Initialdosis von 75 mg/m² mit Pertuzumab kombiniert werden, die danach alle drei Wochen verabreicht wird. Wenn die Initialdosis Docetaxel gut vertragen wird, kann sie in den darauffolgenden Zyklen auf bis zu 100 mg/m² gesteigert werden. Die Reihenfolge der Verabreichung ist bei Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab beliebig. Erhält der Patient Docetaxel, soll dieses nach Pertuzumab und Trastuzumab verabreicht werden [6].

Eine gleichzeitige Verabreichung der Kombinationspartner mit Pertuzumab ist nicht untersucht und wird nicht empfohlen. Laut einer Studie war eine Mischung aus Pertuzumab und Trastuzumab in einem Infusionsbeutel mit 0,9%iger NaCl-Lösung über 24 Stunden physikalisch und chemisch stabil, wenn sie bei 5 °C oder 30 °C gelagert wurde [8].

Dosierung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion und im höheren Lebensalter

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Pertuzumab notwendig. Aufgrund begrenzter pharmakokinetischer Daten können

für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, ebenso wenig wie für Patienten mit Leberfunktionsstörung, da diese nicht untersucht wurden. Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich, wobei zu Patienten über 75 Jahren nur sehr begrenzte Daten vorliegen [6].

Überwachung der LVEF

HER2 spielt nicht nur bei der Tumorgenese eine Rolle, sondern ist auch in Stoffwechselprozesse von Kardiomyozyten involviert. Obwohl die Spiegel in Herzen von Erwachsenen deutlich niedriger sind als in Brustkrebszellen, besteht bei Wirkstoffen, die die HER2-Aktivität hemmen, ein potenzielles Risiko für eine symptomatische linksventrikuläre systolische Dysfunktion (LVSD) inklusive einer kongestiven Herzinsuffizienz. Daher muss vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung bei jedem dritten Zyklus die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. Gegebenenfalls ist ein Absetzen von Pertuzumab und Trastuzumab in Erwägung zu ziehen.

In der Hauptstudie CLEOPATRA war die Anwendung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel nicht mit einer höheren Inzidenz der LVSD oder einem Abfall der LVEF verbunden (LVSD 4,4% vs. 8,3%) [11].

Dauer der Anwendung, besondere Hinweise zur Handhabung

Es wird empfohlen, die Patienten bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr kontrollierbarer Toxizität zu behandeln.

Da die Anwendung von Pertuzumab mit Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung gebracht wurde, ist eine engmaschige Überwachung des Patienten während und bis zu 60 Minuten nach Verabreichung der Infusion angezeigt. Bei Auftreten einer Infusionsreaktion müssen angemessene Maßnahmen wie Verlangsamung oder Unterbrechung der Infusion eingeleitet werden. Die Anwendung von Pertuzumab sollte von medizinischem Personal, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist, und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist, erfolgen [6].

Fazit

Pertuzumab bietet eine neue zielgerichtete Therapieoption für das metastasierte, HER2-positive Mammakarzinom. In Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel verbesserte sie in der Erstlinientherapie sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben signifikant, bei ähnlichem Sicherheitsprofil. Bereits vor der Zulassung von Pertuzumab wurde diese Kombination als Standardtherapie in die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) aufgenommen.

Interessenkonflikterklärung

CB gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Danksagung

Die Redaktion dankt Dr. Tilman Schöning für seine Expertise und inhaltliche Anregungen.

Pertuzumab: Inhibitor of HER2 dimer formation in the therapy of breast cancer

The humanized monoclonal antibody pertuzumab binds to a domain of HER2 and prevents the formation of HER2/HER3 dimers, which reduces signaling of growth factors via intracellular pathways. In clinical studies pertuzumab showed a significant improvement in progression free survival and in overall survival in combination with trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer, compared with placebo, trastuzumab, and docetaxel. This effect was not achieved at the expense of adverse events. This regimen represents an improvement on the standard of care for these patients.

Key words: Breast cancer, HER2, trastuzumab, pertuzumab, progression free survival, overall survival

Literatur

1. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1138–44.
2. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109–19.
3. Bruhn C. Pertuzumab: Duale Strategie für die Erstlinientherapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms. *Med Monatsschr Pharm* 2013;36:210–4.
4. Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Annals of Oncology* 2013;24:273–82, doi:10.1093/annonc/mds328.
5. Fachinformation Herceptin® i.v., Roche Pharma AG, Stand Februar 2014.
6. Fachinformation Perjeta® 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Roche Pharma AG, Stand September 2013.
7. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, openlabel, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32.
8. Glover ZW, Gennaro L, Yadav S, et al. Compatibility and stability of pertuzumab and trastuzumab admixtures in i.v. infusion bags for co-administration. *J Pharm Sci* 2013;102:794–812. doi: 10.1002/jps.23403.
9. Harbeck, N. Mammakarzinom: Tumorbologie-basierte Konzepte für operative und medikamentöse Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138:180–2.
10. Pressekonferenz der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen: „Zulassung von Pertuzumab – Meilenstein für die 1st-Line-Therapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms.“, Berlin, 15. Februar 2013, Referenten: Dr. Hagen Pfundner, Grenzach-Wyhlen, Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg, Priv.-Doz. Dr. Brigitte Rack, München.
11. Reynolds K, Sarangi S, Bardia A, Dizon DS. Precision medicine and personalized breast cancer: combination pertuzumab therapy. *Pharmgenomics Pers Med* 2014;7:95–105.
12. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:461–71.

Pertuzumab

Aus Expertensicht

Tilman Schöning, Heidelberg

Arzneimitteltherapie 2014;32:290-1



Bewertung der vorliegenden Überlebensdaten

Der HER2-Dimerisierungsinhibitor Pertuzumab (Perjeta[®]) war in der Kombination mit Trastuzumab (Herceptin[®]) und Docetaxel (z. B. Taxotere[®]) bereits vor der Zulassung von der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) als Standard zur Behandlung von HER2-positiven, lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs aufgenommen worden. Dieser Fingerzeig leitet sich aus den überaus positiven Ergebnissen der Studie CLEOPATRA (Clinical evaluation of pertuzumab and trastuzumab) ab, wobei das mediane Gesamtüberleben gegenüber Placebo im Pertuzumab-Arm signifikant erhöht und zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht erreicht war. Im Beobachtungszeitraum von drei Jahren konnte gezeigt werden, dass es mit zunehmender Zeit zu einer Divergenz der Überlebenskurven kommt. Nach einem Jahr überlebten unter Pertuzumab 5%, nach zwei Jahren 12% und nach drei Jahren 16% mehr Patienten als unter Placebo [10].

Dennoch muss beim Blick auf diese Ergebnisse beachtet werden: Weiterführende Therapien waren nach Progress der Erkrankung im Studienprotokoll nicht definiert. Da die Wahl der weiterführenden Therapie unterschiedlich sein kann, sind Verzerrungen möglich.

Die derzeitigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [1, 5] hierfür lauten auf Trastuzumab Emtansin in der Zweitlinientherapie, basierend auf den Daten der EMILIA-Studie [11], sowie Kombinationen aus HER2-zielgerichteten Therapien (z. B. Lapatinib ± Trastuzumab) plus Chemotherapie (z. B. Capecitabin) in der Drittlinientherapie oder späteren Linien. Weiterhin war ab Daten-Cut-off ein Crossover erlaubt, was den Patienten des Placebo-Arms die Weiterbehandlung mit Pertuzumab ermöglichte. Die genaue Zahl der Crossover-Patienten ist jedoch in der Auswertung nicht erwähnt, wird aber in der Präsentation der Follow-up-Überlebensdaten beim ESMO Ende September enthalten sein und ist aller Wahrscheinlichkeit nach hinsichtlich des statistischen Gesamtüberlebens zu vernachlässigen.

Studienpopulation

Bei näherer Betrachtung des Patientenprofils der CLEOPATRA-Studie fallen unterschiedliche Krankheitsstadien sowie Lokalisation der Metastasierung auf. Dies greift das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen seiner Nutzenbewertung des Arzneimittels auf [6]. Hierbei werden 19 Patienten lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs aus der Auswertung genommen, da man den Standpunkt vertritt, dass die

zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patienten nicht Trastuzumab und Docetaxel, sondern eine Strahlentherapie ist. Weiterhin wird bei der Nutzenbewertung zwischen Patienten mit viszeraler und nicht viszeraler Metastasierung unterschieden, wie es bereits in der Zulassungsstudie der Fall war. Dabei konnte unter 178 Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung, also beispielsweise in Knochen, Haut, Weichgeweben oder Lymphknoten, kein Vorteil im Gesamtüberleben nachgewiesen werden. 14 von 90 Patienten starben bis zum Daten-Cut-off im Placebo- und 19 von 88 Patienten im Pertuzumab-Arm. Daher wird hier mit Hinweis auf eine signifikante Effektmodifikation hinsichtlich der Art der Metastasierung nicht der erhebliche Zusatznutzen wie für die Gruppe der viszeral metastasierten Patienten bescheinigt. Allerdings wird beim Blick auf die kleine Zahl der Patienten in der Subgruppe mit nicht viszeraler Metastasierung klar, dass eine Bewertung des Gesamtüberlebens dieser Patienten, ob im Ergebnis positiv oder negativ, mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sein muss [10].

Sicherheit und Therapiemanagement

Hinsichtlich des Sicherheitsprofils ist hervorzuheben, dass es zu keinen neuen unerwünschten Ereignissen im Vergleich mit der Placebo-Gruppe kam. Auch war die Zahl an Todesfällen aufgrund von febrilen Neutropenien, deren Inzidenz im Pertuzumab-Arm höher war, und Infektionen in beiden Gruppen gleich (n=5). Die im Nachgang (post-hoc) publizierten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [2], die im Rahmen der CLEOPATRA-Studie mittels des FACT-B (Functional assessment of cancer therapy – breast) erhoben wurden, bescheinigen der Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel keine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zum Placebo-Arm (nur Trastuzumab und Docetaxel) sowie eine verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung Brustkrebs-spezifischer Symptome (BCS, breast cancer subscale score).

In der Praxis ergibt sich nach Rücksprache mit einem regelmäßig behandelnden Onkologen [9] allerdings daraus kein spürbarer Effekt. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) merkt in ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Pertuzumab zu Recht an, dass

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

eine umfassende Analyse der Daten fehlt und die Methodik der Generierung der BCS-Daten unklar bleibt [3].

In der Praxis zeigt sich zudem, dass die in der Studie beschriebenen unerwünschten Wirkungen im Allgemeinen gut beherrschbar sind. So sollten Patienten auf das Risiko von Diarrhöen, insbesondere in den ersten beiden Zyklen, hingewiesen und mit entsprechender Supportivmedikation (z. B. Loperamid) versorgt werden. Weiterhin ist vor jedem Zyklus eine Überprüfung des Blutbildes sowie hinsichtlich möglicherweise aufgetretenem Fieber oder Infektzeichen vorzunehmen und gegebenenfalls die Dosierung von Docetaxel anzupassen und in seltenen Fällen eine Sekundärprophylaxe mit G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor) zu erwägen.

Kosten

In der CLEOPATRA-Studie waren Patienten im Median 17,4 Monate in Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab, dies entspricht 24 Gaben. Bei einem derzeitigen Apothekenverkaufspreis von etwa 3224€ pro Einzeldosis bedeutet dies derzeit Mehrkosten von 77 376€ im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie aus Trastuzumab und Docetaxel.

Ausblick: Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie

Der neoadjuvante Einsatz von Pertuzumab wird aktuell von den Ergebnissen zweier Phase-II-Studien, der NeoSphere (Neoadjuvant study of pertuzumab and herceptin in early regimen evaluation)- sowie der TRYPHAENA-Studie gestützt [4, 8]. Im Rahmen der NeoSphere-Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab plus Docetaxel im Vergleich zu drei weiteren Therapiearmen (Trastuzumab plus Docetaxel, Pertuzumab plus Trastuzumab und Pertuzumab plus Docetaxel) zu einem signifikant verbesserten kompletten pathologischen Ansprechen führt (pCR 45,8%) ohne substanzielle Unterschiede im Sicherheitsprofil. In der TRYPHAENA-Studie lag der Focus vorwiegend auf dem kardialen Sicherheitsprofil der Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab. Dabei ergab der Vergleich dreier verschiedener Chemotherapie-Schemata jeweils in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab keinen Hinweis auf eine erhöhte Kardiotoxizität sowie durchgängig gute pCR-Raten > 50%. Auf Basis

dieser Daten erfolgte die beschleunigte Zulassung von Perjeta® für die neoadjuvante Brustkrebs-Behandlung in den USA durch die FDA (Food and drug administration). Diese und die spätere Überführung in eine reguläre Zulassung erfolgt unter der Auflage einer vollständigen Auswertung der derzeit laufenden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie APHINITY [7], deren erste Ergebnisse im Jahr 2016 zu erwarten sind.

Interessenkonflikterklärung

TS hat an Advisory Boards der Fa. Roche teilgenommen und Aufwandsentschädigung erhalten.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_E/2013E_20_Cytotoxic_Therapy_in_Metastatic_Breast_Cancer.pdf (Zugriff am 14.08.2014).
2. Cortés J, Baselga J, Im YH, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24:2630–5.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und klinische Onkologie. <https://www.dgho.de/informationen/nachrichten/Pertuzumab%20DGHO%20Stellungnahme.pdf> (Zugriff am 14.08.2014).
4. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32.
5. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:2078–99.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. https://www.iqwig.de/download/A13-10_Pertuzumab_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (Zugriff: 14.08.2014).
7. National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01358877> (Zugriff: 14.08.2014).
8. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–84.
9. Schneeweiss A., Nationales Centrum für Tumorerkrankungen am Universitätsklinikum Heidelberg. Persönliche Kommunikation.
10. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:461–71.
11. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–91.

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Ruxolitinib

Erster zugelassener Januskinase-Inhibitor gegen Myelofibrose

Claudia Bruhn, Schmölln, Konstanze Döhner, Ulm, und Martin Griesshammer, Minden

Seit August 2012 ist der oral anzuwendende JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib für Patienten mit Myelofibrose auch in Europa zugelassen. Das Indikationsgebiet umfasst die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose. Das Arzneimittel erhielt den Orphan-Drug-Status, da von diesen Erkrankungen nur relativ wenige Menschen (in der Europäischen Union rund 1,5 von 100 000) betroffen sind.

Arzneimitteltherapie 2014;32:292-6

Indikationsgebiet

Bei der Myelofibrose (MF) handelt es sich um eine fortschreitende und lebensbedrohliche Neoplasie, die mit einer vorzeitigen Mortalität assoziiert ist. Sie kann primär (idiopathische MF, PMF) auftreten oder sich sekundär aus einer Polycythaemia vera (Post-Polycythaemia-vera-MF, PPV-MF) oder einer essentiellen Thrombozythämie (Post-Essentielle-Thrombozythämie-MF, PET-MF) entwickeln. Im Verlaufe der Erkrankung werden die hämatopoetischen Knochenmarkzellen durch Bindegewebe ersetzt (Fibrosierung). Milz und Leber übernehmen teilweise die blutbildende Funktion des Knochenmarks (extramedulläre Blutbildung), wodurch sie sich deutlich vergrößern können (Splenomegalie und Hepatomegalie). Charakteristisch für die fortgeschrittene Erkrankung sind Anämie, Thrombo- und Leukozytopenie und damit verbunden ein erhöhtes Infektionsrisiko. Es besteht die Gefahr des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie (sAML). Die Erkrankung beginnt meist ohne spezifische Symptome. Häufig klagen die Patienten über extreme Müdigkeit und Schwächegefühl, Appetit- und Gewichtsverlust oder Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens. Myelofibrosen werden bei Männern und Frauen gleich häufig diagnostiziert. Das Alter der Patienten liegt zu Krankheitsbeginn im Median bei 67 Jahren.

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Ruxolitinib (Jakavi®) ist ein selektiver Hemmer der Janus-assoziierten Kinasen (JAK) 1 und 2. Diese sind an der Signaltransduktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren beteiligt, die bei der Hämatopoese und im Immunsystem eine wichtige Rolle spielen. Myelofibrosen stehen wahrscheinlich mit einer Dysregulation der JAK1- und JAK2-Signalwege in Verbindung. Man nimmt an, dass unter anderem hohe Spiegel zirkulierender Zytokine, die den JAK-STAT-Signalweg aktivieren, Gain-of-Function-Mutatio-

nen wie JAK2V617F sowie die Ausschaltung negativer Kontrollmechanismen zu den Ursachen dieser Dysregulation gehören. Als Folge davon kommt es zu einer vermehrten Zellproliferation.

Ruxolitinib hemmt die überaktivierten Januskinasen 1 und 2 durch Bindung an die katalytische Tyrosinkinase(TK)-Domäne. Dadurch sind JAK1 und JAK2 nicht mehr in der Lage, weitere Aktivierungsvorgänge wie die Phosphorylierung der STAT-Proteine (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) durchzuführen. Die Unterbrechung dieser Signaltransduktion führt dazu, dass die vermehrte Aktivierung von Zielgenen im Zellkern behindert wird (Abb. 1). In Studien mit Vollblut von gesunden Probanden und von Myelofibrose-Patienten inhibierte Ruxolitinib die Zytokin-induzierte Phosphorylierung von STAT3. Zwei Stunden nach Gabe kam es zu einer maximalen Inhibition, die sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den Myelofibrose-Patienten nach acht Stunden fast wieder den Ausgangswert erreichte [2].

Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter von Ruxolitinib sind in Tabelle 1 dargestellt. Nach Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit beobachtete man keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Änderungen; die mittlere C_{max} wurde mäßig reduziert (24%), während die mittlere AUC (area under the curve) nahezu unverändert blieb (Anstieg um 4%).

Dr. rer. nat. Claudia Bruhn, Dorfstraße 60, 17291 Randowtal/OTSchmölln.

E-Mail: clbruhn@web.de

Prof. Dr. Konstanze Döhner, University Hospital of Ulm, Department of Internal Medicine III, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, E-Mail: konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. Martin Griesshammer, Hämatologie und Onkologie, Hämostaseologie und Palliativmedizin am Johannes Wesling Klinikum Minden, Hans-Nolte-Straße 1, 32429 Minden, E-Mail: martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de

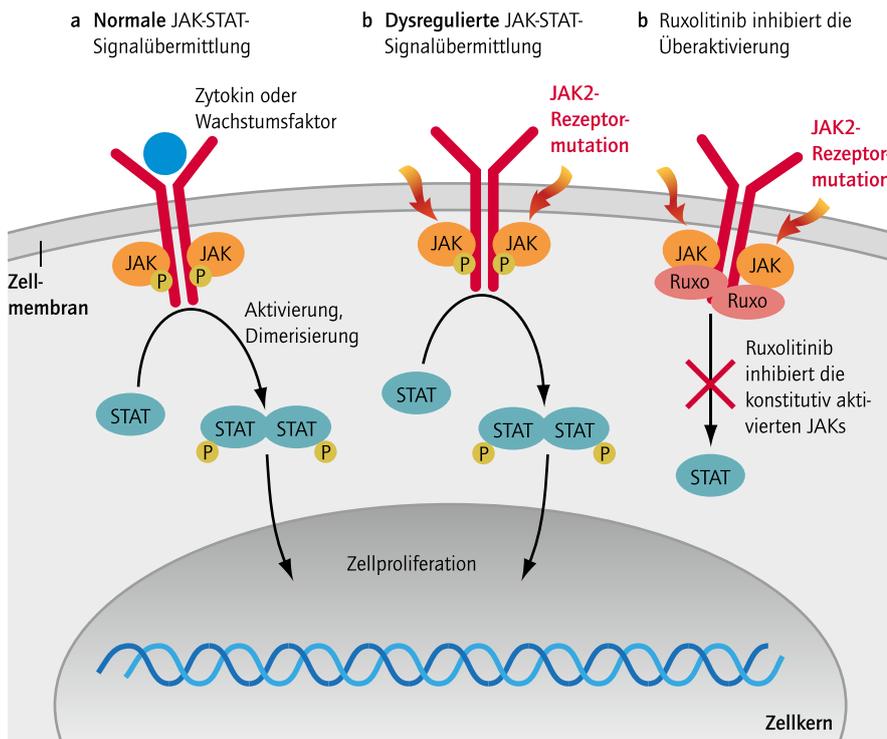


Abb. 1. Wirkmechanismus von Ruxolitinib [7].

Ruxolitinib hemmt die überaktivierten Januskinasen (JAK) 1 und 2 durch Bindung an die katalytische Tyrosinkinase(TK)-Domäne. Dadurch sind JAK1 und JAK2 nicht mehr in der Lage, weitere Aktivierungsvorgänge wie die Phosphorylierung der STAT (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) durchzuführen. Die Unterbrechung dieser Signaltransduktion führt dazu, dass die vermehrte Aktivierung von Zielgenen im Zellkern behindert wird

Eine Ganzkörper-Radiographie-Studie an Ratten zeigte, dass Ruxolitinib die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet. Die verfügbaren pharmakodynamischen und toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben eine Ausscheidung von Ruxolitinib und seinen Metaboliten in die Muttermilch gezeigt. Es ist nicht bekannt, ob Ruxolitinib und/oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen [2].

Metabolismus

Ruxolitinib wird hauptsächlich über Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4; > 50%) und zusätzlich über CYP2C9 metabolisiert. Im menschlichen Plasma liegt Ruxolitinib zu etwa 60% in unveränderter Form vor. Die beiden aktiven Hauptmetaboliten im Plasma entsprechen 25% bzw. 11% der AUC der Ausgangssubstanz. Ihre pharmakologische Aktivität liegt bei der Hälfte bis einem Fünftel der auf JAK bezogenen Aktivität von Ruxolitinib. Die Gesamtheit aller aktiven

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Ruxolitinib

Mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit	95 %
t _{max} (Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration, C _{max})	1 h
Plasmaeiweißbindung	ca. 97 %
Verteilungsvolumen (scheinbar)	53–65 l
Metaboliten	2 aktive Metaboliten
Ausscheidung über Fäzes	ca. 22 %
Ausscheidung über Urin	ca. 74 %
Mittlere Eliminationshalbwertszeit	ca. 3 h

Metaboliten trägt mit 18% zum pharmakodynamischen Gesamteffekt von Ruxolitinib bei.

Bezüglich des Alters, des Geschlechts und der Abstammung wurden keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Ruxolitinib beobachtet. Die vorhergesagte Clearance nach oraler Gabe lag bei Frauen bei 17,7 l/h und bei Männern bei 22,1 l/h, mit einer interindividuellen Variabilität von 39% [2].

Klinische Ergebnisse

Daten zur Wirksamkeit

Zulassungsstudien

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib wurde in den beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien COMFORT-I und COMFORT-II (Controlled myelofibrosis study with oral JAK inhibitor treatment I/II) an Patienten geprüft, die an Myelofibrose (PMF, PPV-MF oder PET-MF) erkrankt waren [4, 8]. In beiden Studien waren zu Beginn sowohl die demographischen Charakteristika der Patienten als auch die Krankheitsmerkmale zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Es handelte sich hier um Intermediär-2- und Hoch-Ri-

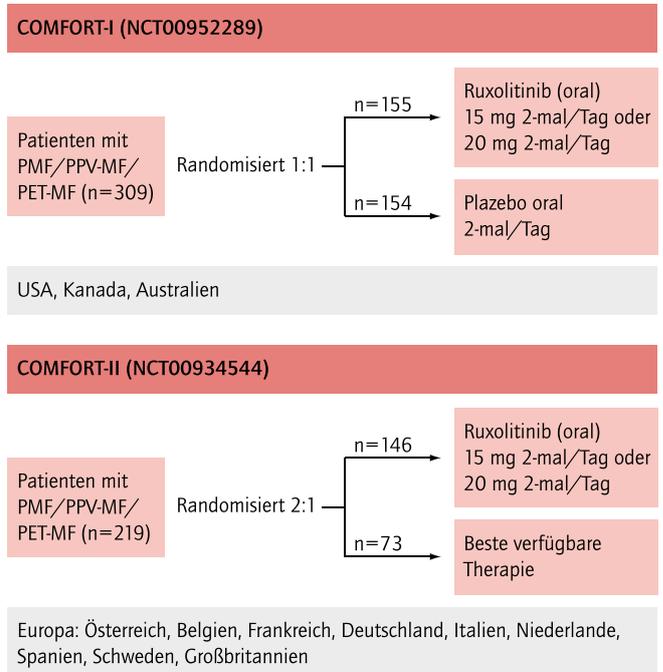


Abb. 2. Studiendesign COMFORT-I/II [4, 8].

Primärer Endpunkt war in beiden Studien der Anteil der Patienten mit ≥ 35% Größenreduktion des Milzvolumens von Baseline bis Woche 24 (COMFORT-I) bzw. 48 (COMFORT-II) (Magnetresonanztomographie-basiert, Computertomographie bei einzelnen Patienten); MF: Myelofibrose; PET-MF: Post-essentielle Thrombozythämie-MF; PMF: Primäre MF; PPV-MF: Post-Polycythaemia-vera-MF

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

siko-Patienten (2 bzw. ≥ 3 prognostische Faktoren gemäß dem International Prognostic Scoring System, IPSS).

COMFORT-I war eine randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie mit 309 Patienten, die auf eine verfügbare Therapie nicht ansprachen oder für diese nicht infrage kamen. Sie erhielten 1:1 randomisiert über 24 Wochen zweimal täglich Ruxolitinib (n=155) oder Placebo (n=154) (Abb. 2) [8].

Bei COMFORT-II handelt es sich um eine nicht verblindete, randomisierte Studie mit 219 Patienten, die im Verhältnis 2:1

auf eine Behandlung mit Ruxolitinib (n=146) im Vergleich mit der besten verfügbaren Therapie (best available therapy, BAT; n=73) nach Auswahl des Prüfarztes (z. B. antineoplastische Mittel, Hydroxycarbamid [Hydroxyurea], Glucocorticoide) randomisiert worden waren [4].

Die Anfangsdosis von Ruxolitinib (zweimal täglich oral 15 oder 20 mg) war abhängig von der Thrombozytenzahl der Patienten.

Primärer Endpunkt beider Studien war das Ansprechen, definiert als der Anteil an Patienten, bei denen mithilfe von Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) eine auf den Ausgangswert bezogene Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ in Woche 24 (COMFORT-I) bzw. Woche 48 (COMFORT-II) gemessen wurde. Zu den sekundären Endpunkten zählten unter anderem die Dauer der Erhaltung der Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ und das Gesamtüberleben.

Die Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ entspricht einer Verminderung der tastbaren Milzlänge um 50%. Dieser Endpunkt wurde in COMFORT-I nach 24 Wochen von 41,9% der Patienten unter Ruxolitinib erreicht, unter Placebo von 0,7% ($p < 0,0001$). In COMFORT-II erreichten in der Verum-Gruppe 28,5% der Patienten den primären Endpunkt, jedoch kein Patient unter BAT ($p < 0,0001$).

Ruxolitinib linderte darüber hinaus krankheitsbedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe, Schlaf- und Appetitlosigkeit. Mit dem validierten Instrument EORTC QLQ-C30 (European organization for research and treatment of cancer QoL questionnaire core 30 items) wurde in beiden Studien eine Verbesserung der Gesamt-Lebensqualität gemessen. Beispielsweise betrug in Woche 24 in COMFORT-I die mittlere Änderung des allgemeinen Gesundheitszustands-/Lebensqualitäts-Werts +12,3 bzw. -3,4 ($p < 0,0001$) unter Ruxolitinib bzw. Placebo [3].

Überlebensvorteil gegenüber Placebo und BAT

In den nach der Markteinführung von Jakavi® veröffentlichten Follow-up-Analysen der

Tab. 2. Ergebnisse der Follow-up-Analysen von COMFORT-I/II (Auswahl) [1, 3]

Studie	Medianer Follow-up im Ruxolitinib-Arm ¹	Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit für Milzvolumen-Reduktion $\geq 35\%$ unter Ruxolitinib	Gesamtüberleben	
			HR Ruxolitinib vs. Placebo (95%-KI)	HR Ruxolitinib vs. BAT (95%-KI)
COMFORT-I	103 Wochen	64% (nach 104 Wochen)	0,58 (0,36–0,95); p=0,03	
COMFORT-II	151 Wochen	50% (nach 144 Wochen)	0,48 (0,28–0,85); p=0,009	

¹ Nach Entblindung der COMFORT-I-Studie wechselten die Placebo-Patienten auf Ruxolitinib oder beendeten die Therapie;

HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

COMFORT-I/II-Studien zeigte sich neben der anhaltenden Wirksamkeit (Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$) und einer guten Verträglichkeit ein längeres Gesamtüberleben unter Ruxolitinib im Vergleich zu Placebo und BAT (Ergebnisse siehe Tab. 2) [1, 3].

Tab. 3. Prozentualer Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) in den klinischen Studien COMFORT-I/II (n=301) [2]

Unerwünschtes Ereignis	Alle CTCAE-Grade [%]	CTCAE-Grad 3/4 [%]	Häufigkeitskategorie ¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Harnwegsinfektionen	12,3	1,0	Sehr häufig
Herpes zoster	4,3	0,3	Häufig
Tuberkulose	0,27	0,27	Gelegentlich
Anämie	82,4	42,5	Sehr häufig
Thrombozytopenie	69,8	11,3	Sehr häufig
Neutropenie	15,6	6,6	Sehr häufig
Blutungen (jede Blutung einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutung, Blutergüsse und andere Blutungen)			
Intrakranielle Blutung	1,0	1,0	Häufig
Gastrointestinale Blutung	5,0	1,3	Häufig
Blutergüsse	21,3	0,3	Sehr häufig
Andere Blutungen (einschließlich Nasenbluten, postprozedurale Blutung und Hämaturie)	13,3	2,3	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gewichtszunahme	10,0	1,3	Sehr häufig
Hypercholesterolämie	16,6	0	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel	15,0	0,3	Sehr häufig
Kopfschmerzen	13,9	0,5	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Flatulenz	2,9	0	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen			
Erhöhte ALT-Werte	26,9	1,3	Sehr häufig
Erhöhte AST-Werte	19,3	0	Sehr häufig

¹ Häufigkeitskategorien: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10000, < 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$);

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events): Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich;

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Daten zur Sicherheit

In den klinischen Studien waren Thrombozytopenie und Anämie die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (UE). Die verschiedenen Häufigkeiten der UE sind in **Tabelle 3** dargestellt [2].

Bei den hämatologischen UE traten Anämie (82,4%), Thrombozytopenie (69,8%) und Neutropenie (15,6%) am häufigsten sowie dosisabhängig auf.

Patienten mit einem Hämoglobingehalt (Hb-Wert) unter 10,0 g/dl zu Therapiebeginn hatten ein höheres Risiko für einen Abfall des Hb-Wertes unter 8,0 g/dl während der Behandlung als Patienten mit höheren Ausgangswerten. Es wird daher empfohlen, bei Patienten mit einem Ausgangs-Hb-Wert unter 10,0 g/dl die hämatologischen Parameter häufiger zu überwachen sowie verstärkt auf klinische Anzeichen und Symptome von bekannten Ruxolitinib-Nebenwirkungen zu achten [5].

Der mediane Zeitraum bis zum Einsetzen einer Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie betrug in den klinischen Phase-III-Studien etwa acht Wochen. Nach einer Dosisreduktion oder -unterbrechung war die Thrombozytopenie im Allgemeinen reversibel.

In denselben Studien betrug der mediane Zeitraum bis zum Einsetzen einer Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie 12 Wochen. Über ein Aussetzen der Behandlung oder eine Reduktion der Dosis aufgrund einer Neutropenie wurde bei 1,0% der Patienten berichtet, 0,3% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund einer Neutropenie ab.

Die drei am häufigsten berichteten nichthämatologischen UE waren Blutergüsse (21,3%), Schwindel (15,0%) und Kopfschmerzen (13,9%).

Bei Laboruntersuchungen waren die drei am häufigsten auftretenden nichthämatologischen Abweichungen erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT, 26,9%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (AST, 19,3%) und Hypercholesterolemie (16,6%).

Daten zu Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zufolge ist Ruxolitinib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor der Enzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder hepatischem CYP3A4 und ist kein potenter Induktor von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Möglicherweise hemmt Ruxolitinib jedoch im Darm CYP3A4, P-Glykoprotein (P-gp) und das Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

Da Ruxolitinib hauptsächlich, zu über 50%, mittels CYP3A4 und zusätzlich über CYP2C9 metabolisiert wird, können Substanzen, die diese Enzyme hemmen, zu einem Anstieg der Exposition mit Ruxolitinib führen. So führte beispielsweise die gleichzeitige Anwendung einer 10-mg-Einzeldosis Ruxolitinib mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zur Erhöhung der C_{max} und der AUC von Ruxolitinib um 33% bzw. 91% im Vergleich zu einer alleinigen Gabe, außerdem zur Verlängerung der Halbwertszeit von 3,7 auf 6,0 Stunden. Wird Ruxolitinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie Boceprevir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin oder Voriconazol gleichzeitig angewendet, sollte dessen Einzeldosis um etwa 50% verrin-

gert werden. Diese Vorgehensweise wird auch bei gleichzeitiger Anwendung mit dualen Inhibitoren von CYP3A4- und CYP2C9-Enzymen (z. B. Fluconazol) empfohlen.

Auch Patienten, die gleichzeitig mit Ruxolitinib CYP3A4-Induktoren (z. B. Avasimib, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin oder Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) erhalten, sollten engmaschig überwacht und die Dosis entsprechend der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden. So beobachtete man bei gesunden Probanden, die Ruxolitinib (50 mg als Einzeldosis) nach einer Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich über 10 Tage) erhalten hatten, eine um 70% niedrigere AUC von Ruxolitinib als nach alleiniger Gabe, wobei jedoch das Vorhandensein von aktiven Ruxolitinib-Metaboliten unverändert blieb und die pharmakodynamische Aktivität von Ruxolitinib insgesamt ähnlich war. Es ist dennoch möglich, dass ein Patient eine Erhöhung der Ruxolitinib-Dosis benötigt, wenn die Behandlung mit einem starken Enzym-Induktor begonnen wird.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ruxolitinib mit schwachen oder mäßig wirksamen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Erythromycin, Amprenavir, Atazanavir, Diltiazem, Cimetidin) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten, bei denen gleichzeitig eine Therapie mit einem mäßig wirksamen CYP3A4-Inhibitor begonnen wird, sollten dennoch bei Therapiebeginn engmaschig auf Zytopenien überwacht werden.

Da Ruxolitinib P-gp und BCRP im Darm hemmen kann, kommt es möglicherweise zu einer erhöhten systemischen Exposition von Substraten dieser Transporter (z. B. Dabigatranetexilat, Ciclosporin, Rosuvastatin, potenziell Digoxin). Daher wird ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) oder eine klinische Überwachung dieser Substanzen empfohlen. Eventuell kann die potenzielle Hemmung von P-gp und BCRP im Darm minimiert werden, wenn die Zeitspanne zwischen den Arzneimittelgaben so weit wie möglich verlängert wird [2].

Dosierung, Einsatz und Handhabung

Allgemeine Dosierungsempfehlungen

Ruxolitinib wird oral verabreicht. Derzeit stehen Tabletten mit den Wirkstärken 5, 15 und 20 mg zur Verfügung. Die Dosisproportionalität wurde in Studien mit Einzel- und Mehrfachdosen nachgewiesen.

Die Anfangsdosis wird entsprechend der Thrombozytenzahl zu Therapiebeginn ausgewählt (siehe **Tab. 4**). Diese Dosierung wird vier Wochen lang beibehalten, danach kann zur Verbesserung des Ansprechens alle zwei Wochen eine Dosiserhöhung um jeweils 5 mg vorgenommen werden. Die Maximaldosierung beträgt 25 mg zweimal täglich. Da Wachstumsfaktoren wie Erythropoetin und Thrombo-

Tab. 4. Empfohlene Ruxolitinib-Startdosis in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl [2]

Thrombozytenzahl	Dosis
> 200 000/ μ l	20 mg 2 \times tgl.
100 000 bis 200 000/ μ l	15 mg 2 \times tgl.
50 000 bis < 100 000/ μ l	max. 5 mg 2 \times tgl.

poetin den JAK2-Signalweg benötigen, sind bei einer Hemmung der Kaskade dosisabhängige Zytopenien zu erwarten. Daher können in den ersten Behandlungswochen Ruxolitinib-Dosisreduktionen notwendig sein [2, 10].

Anwendung bei speziellen Patientengruppen

Zur Anwendung von Ruxolitinib bei Schwangeren liegen keine Erfahrungen vor. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Ruxolitinib während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ruxolitinib eine effektive Methode der Empfängnisverhütung anwenden [2].

Da ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, darf Ruxolitinib nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung ist keine spezifische Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) sollte die auf der Thrombozytenzahl basierende empfohlene Anfangsdosis, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden.

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) werden keine zusätzlichen Dosisanpassungen empfohlen.

Zur Dosierung bei Hämodialyse-Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium liegen begrenzte Daten vor. Die Empfehlungen finden sich in der Fachinformation und den Zulassungsdaten [2, 5].

Auch bei Patienten mit jeglicher Leberfunktionsstörung sollte die Dosis angepasst werden [2, 5].

Vergleich mit anderen Therapien

Ruxolitinib ist die erste zugelassene medikamentöse Myelofibrose-Therapie. Bisher wurden bei Erkrankungen, für die der Wirkstoff indiziert ist, Chemotherapeutika wie Hydroxycarbamid oder Busulfan, Glucocorticoide wie Prednison oder Dexamethason, Epoetine, Interferon alfa, das Androgen Danazol oder die Immunmodulatoren Lenalidomid bzw. Thalidomid off Label eingesetzt. Von den nicht-medikamentösen Optionen ist allein die allogene Stammzelltransplantation potenziell kurativ. Sie kann jedoch nur angewendet werden, wenn die Patienten in einem transplantationsfähigen Zustand sind und ein biologisches Alter von unter 70 Jahren haben. Daher ist diese Behandlung für die meisten Patienten nicht geeignet, unter anderem wegen des relativ hohen Lebensalters bei Diagnosestellung (im Median 67 Jahre) oder wegen bestehender Komorbiditäten [6].

Bewertung durch das IQWiG

Im Vergleich zur Best supportive Care (BSC) sieht das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, da Ruxolitinib Symptome besser als diese lindert. Darüber hinaus lässt sich aus dem Dossier ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in Hinblick auf das Überleben ableiten. Dessen Ausmaß ist aber nicht quantifizierbar.

[Pressemitteilung des IQWiG vom 15.08.2014]

Maßnahmen wie eine Bestrahlung der Milz oder eine Splenektomie können vorübergehend die Symptome lindern, haben jedoch keinen Einfluss auf die Grunderkrankung und sind mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden. Obwohl Ruxolitinib nicht kurativ wirkt, reduziert die Substanz signifikant und unabhängig vom JAK2V617F-Mutationsstatus die Splenomegalie, vermindert die Last der Krankheits-assoziierten Symptome, führt nachweislich zu einer Verbesserung der Lebensqualität und möglicherweise zu einem längeren Überleben der Patienten.

Interessenkonflikterklärung

CB gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

KD: Teilnahme an AdBoards der Firma Novartis Pharmaceuticals

MG: Teilnahme an AdBoards der Firma Novartis Pharmaceuticals

Ruxolitinib: first janus kinase inhibitor for the treatment of myelofibrosis

Ruxolitinib is an oral tyrosine kinase inhibitor that targets the janus-associated kinases (JAKs) 1 and 2. It is the first approved medical treatment for patients with primary and secondary myelofibrosis to relieve their severe and debilitating disease-related symptoms. Two phase III randomized trials comparing ruxolitinib to either placebo or best available therapy (BAT) in intermediate or high risk patients showed a rapid and sustained response in the reduction of spleen size, an improvement in quality of life and a longer overall survival in comparison with placebo or BAT.

Ruxolitinib is administered orally twice daily. The starting dosage depends on the baseline platelet count. Ruxolitinib is primarily metabolized by CYP3A4. Therefore, in cases of concomitant use with a strong CYP3A4 inhibitor, a dose reduction is warranted.

The most commonly reported hematological adverse events of ruxolitinib are anemia, thrombocytopenia and neutropenia. The most important non-hematological adverse events are hematoma, dizziness and headache.

Key words: Myelofibrosis, ruxolitinib, janus-kinases 1/2, splenomegaly, COMFORT-I/II

Literatur

1. Cervantes F, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013;122:4047–53.
2. Fachinformation Jakavi® Tabletten, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Stand November 2013.
3. Harrison C, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol* 2013;162:229–39.
4. Harrison C, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:787–98.
5. Jakavi. Summary of the European public assessment report (EPAR). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002464/human_med_001568.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (Zugriff am 25.04.2014).
6. Leitlinie „Primäre Myelofibrose (PMF)“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO), Stand März 2010, <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf> (Zugriff am 28.04.2014).
7. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer* 2007;7:673–83.
8. Verstovsek S, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799–807.
9. Verstovsek S, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2 year follow-up pf COMFORT-I. *Haematologica* 2013;98:1865–71.
10. Verstovsek S, et al. Management of cytopenias in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib and effect of dose modifications on efficacy outcomes. *Onco Targets Ther* 2013;7:13–21.

Ruxolitinib

 Aus Expertensicht



Konstanze Döhner, Ulm, und Martin Griesshammer, Minden

Arzneimitteltherapie 2014;32:297-8

Erste Hinweise auf eine Regression der Knochenmarkfibrose in der Langzeitanwendung

In der Langzeitanwendung von Ruxolitinib (Jakavi®) bei Myelofibrose existieren nun bei einigen Patienten erste Hinweise auf eine Regression der Knochenmarkfibrose.

Von den deutschen Pathologen Kvasnicka et al. [3] wurde in sequenziellen Knochenmarkbiopsien beobachtet, dass bei den meisten mit Ruxolitinib behandelten Patienten die Fibrose nach 24 Monaten entweder reduziert (15%) oder stabilisiert (57%) war. Im gleichen Zeitraum trat bei 37% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten eine Verschlechterung der Fibrose auf, bei denen mit „besten verfügbaren Therapie“ (BAT) behandelten Patienten jedoch in 62% der Fälle. Von den Patienten mit BAT hatte sich nach 24 Monaten die Fibrose nur bei 6% verbessert beziehungsweise bei 54% stabilisiert. Nach 48 Monaten gab es bei 56% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten eine Stabilisierung und bei 22% eine Besserung der Knochenmarkfibrose. Eine Stabilisierung trat bei BAT-Patienten bei 46%, eine Besserung nur bei 2% ein. Nach 48 Monaten lag die Verschlechterung der Fibrose bei den mit Ruxolitinib behandelten Patienten bei 25%, demgegenüber lag die Verschlechterung der Fibrose bei den BAT-Patienten bei 75%.

Das Risiko für eine Verschlechterung der Knochenmarkfibrose war damit gegenüber dem „besten verfügbaren Therapie“-Kollektiv um 60% nach zwei Jahren und um 89% nach vier Jahren reduziert.

Langzeitdaten der JUMP-Studie mit 520 Patienten

Auf dem Kongress der European Hematology Association (EHA) im Juni 2014 in Mailand wurden die Langzeitdaten mit Ruxolitinib bei der Myelofibrose in der sogenannten JUMP-Studie (JAK-inhibitor ruxolitinib in myelofibrosis patients) vorgestellt [1]. Es handelt sich hier um eine Phase-IIIb-Studie innerhalb des Expanded-Access-Programms. Mit dem 02.12.2013 waren 1784 Patienten in 25 Ländern in diese Studie eingeschlossen worden.

Auf dem EHA-Kongress wurden nun die Sicherheits- und Effektivitätsdaten von Ruxolitinib bei 520 Patienten mit Myelofibrose vorgestellt, die die Therapie über ein Jahr erhalten haben (mediane Expositionszeit 11 Monate). Dies ist die größte Myelofibrosekohorte, die bisher mit Ruxolitinib behandelt wurde.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) waren Anämie und Thrombozytopenie. Allerdings führten diese UE nur bei 10 (1,9%) und 7 Patienten (1,4%) zum Absetzen der Therapie. Es wurde eine leicht erhöhte Infektneigung unter

Ruxolitinib beschrieben (8,9% Nasopharyngitiden, 6,5% Harnwegsinfekte, 5,8% Pneumonien, 4,8% Bronchitiden und 1,9% orale Herpesinfektionen). Es gab einen Patienten (0,2%) mit einer Tuberkulose und einen Bericht (0,2%) einer Hepatitis-E-Infektion. Generell waren allerdings die Infektionsraten niedrig und hauptsächlich vom Grad 1/2.

Wie in anderen Studien mit Ruxolitinib beobachtet, hatte die Mehrheit der Patienten eine deutliche Reduktion des Milzvolumens. Darüber hinaus verbesserte Ruxolitinib die Krankheits-assoziierten Symptome. Letztendlich waren die Sicherheits- und Effektivitätsdaten von Ruxolitinib in der JUMP-Studie ähnlich denen in den beiden Comfort-I- und -II-Studien.

Ruxolitinib bei Myelofibrose – klinische Wertung

Ruxolitinib wurde im August 2012 von der EMA (European medicines agency) zur Behandlung der Myelofibrose zugelassen. Dabei wirkt Ruxolitinib unabhängig vom JAK2-Mutationsstatus. Für die Myelofibrose gab es zuvor keine etablierte medikamentöse Standardtherapie. Mittlerweile existieren gute, zweijährige Erfahrungen zur Therapie mit Ruxolitinib im klinischen Alltag. Gemäß der Zulassung wird Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten (primäre und sekundäre Myelofibrose) mit Splenomegalie und/oder krankheitsbedingten Symptomen eingesetzt. In dieser Zulassung wurde es auch in den Leitlinien 2014 der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) aufgenommen (Abb. 1). Die potenziellen unerwünschten Wirkungen von Ruxolitinib sind im Vergleich zu dem Nutzen, den die meisten Patienten von dieser Therapie haben, als relativ gering einzuschätzen. Ruxolitinib wird heute unabhängig vom Risikoscore der Myelofibrose-Patienten bei Vorhandensein von krankheitsbedingten oder Splenomegalie-bedingten Symptomen eingesetzt. Es ist eindrucksvoll, dass es den betroffenen Patienten innerhalb kurzer Zeit, nach wenigen Wochen, deutlich besser geht, die Symptome zurückgehen und die vergrößerte Milz rasch abnimmt. Trotz dieser Fortschritte werden Hochrisiko-Patienten mit Myelofibrose (Intermediär-2-Risiko- und Hochrisiko-Patienten nach dem IPSS oder DIPSS, **Kasten**)

Prof. Dr. Konstanze Döhner, University Hospital of Ulm, Department of Internal Medicine III, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, E-Mail: konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. Martin Griesshammer, Hämatologie und Onkologie, Hämostaseologie und Palliativmedizin am Johannes Wesling Klinikum Minden, Hans-Nolte-Straße 1, 32429 Minden, E-Mail: martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de

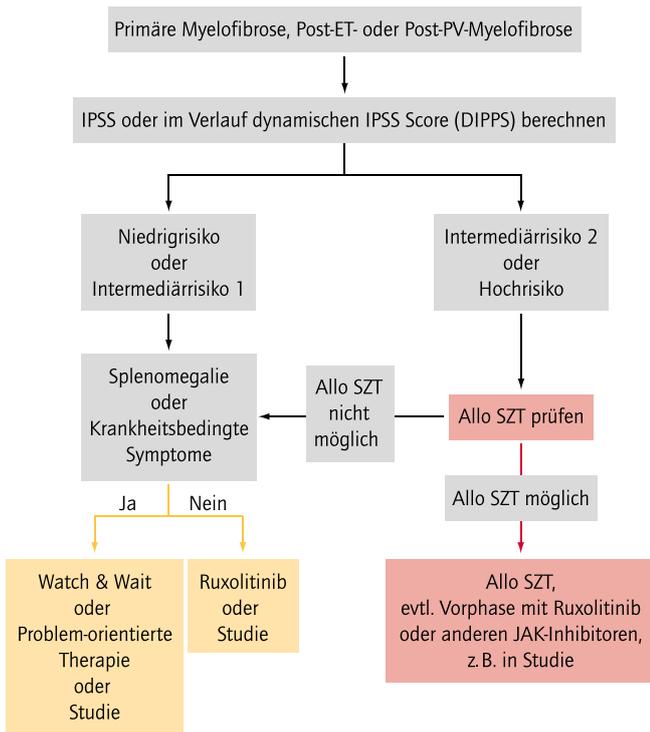


Abb. 1. Therapiealgorithmus Myelofibrose [2]

Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; ET: Essentielle-Thrombozythämie; IPSS: International prognostic scoring system; PV: Polycythaemia vera

bezüglich der Indikation einer allogenen peripheren Stammzelltransplantation geprüft (Abb. 1). Diese ist bei Patienten unter 70 Jahren in entsprechendem biologischem Alterszustand und bei vorhandenem Spender die Therapie der Wahl. Mittlerweile gibt es auch Daten, die darauf hindeuten, dass bei einer Vorbehandlung mit Ruxolitinib bis zum Beginn der Konditionierung die Erfolgsaussichten der Transplantation wesentlich besser sind, da die Myelofibrosepatienten in einem besseren Remissionszustand transplantiert werden.

Die Behandlung mit Ruxolitinib ist grundsätzlich eine Dauertherapie, sofern ein Ansprechen zu verzeichnen ist und der Patient die Substanz gut verträgt. Das abrupte Absetzen von Ruxolitinib ist wegen eines möglichen Rebound-Phänomens zu vermeiden. Hier kommt es zu einem akuten Auftreten von Myelofibrosesymptomen beziehungsweise

Das International Prognostic Scoring System (IPSS)

nutzt drei Indikatoren, um Patienten mit Myelofibrose in Risikogruppen (low – intermediate 1/2 – high) einzuteilen:

- Anteil der Blasten im Knochenmark
- Art der chromosomalen Veränderung im Knochenmark, falls vorhanden
- Vorliegen einer oder mehrerer Zytopenien

Beim *dynamischen* International Prognostic Scoring System

(DIPSS) werden das Patientenalter, konstitutionelle Symptome, Hämoglobin-Wert, Leukozytenzahl und der Anteil zirkulierender Blasten herangezogen.

Beschwerden. Der Nutzen muss nicht unbedingt in einer deutlichen Volumenreduktion der Milz liegen, sondern kann auch darin bestehen, dass sich der Patient insgesamt besser fühlt. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass Patienten, die hinsichtlich der Symptome profitieren, ohne gleichzeitige Größenreduktion der Milz, weiter klinisch von der Substanz profitieren und eine Fortführung dieser Medikation ausdrücklich wünschen. Dies gilt auch bei einer eventuell zusätzlich durch Ruxolitinib bedingten Zunahme der Anämie. Neben der Hämatotoxizität (Anämie und Thrombopenie) muss insbesondere die Nebenwirkung Infekt-Neigung in den Langzeitstudien weiter beobachtet werden. Darüber hinaus werden jetzt eine Reihe anderer JAK-Inhibitoren in der Indikation Myelofibrose geprüft, die ebenfalls erste Erfolg versprechende Daten bezüglich der Effektivität aufweisen.

Interessenkonflikterklärung

KD: Teilnahme an AdBoards der Firma Novartis Pharmaceuticals
 MG: Teilnahme an AdBoards der Firma Novartis Pharmaceuticals

Literatur

1. Al-Ali H-K, Le Coutre P, Schlag R, Griesshammer M, et al. Assessing the safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, expanded-access study in patients with myelofibrosis: a 520-patient update. EHA 2014. Abstract S1358.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinien zur Myelofibrose 2014. www.dgho-onkopedia.de (Zugriff am 16.09.2014).
3. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, Sun W, et al. Changes in bone marrow morphology in patients with myelofibrosis treated for up to 5 years with either ruxolitinib or best available therapy. EHA 2014. Abstract P405.

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Neue Arzneimittel in der Diskussion –
 Enzalutamid

Radioiod-resistentes differenziertes Schilddrüsenkarzinom –
 Sorafenib verlängert progressionsfreies Überleben

Therapiehinweise

Pankreasresektion

Mit Pasireotid die Komplikationsrate reduzieren

Die Bildung von Pankreasfisteln und -abszessen ist eine häufige und schwere Komplikation nach chirurgischen Eingriffen an der Bauchspeicheldrüse. Eine vorsorgliche perioperative Therapie mit dem Somatostatin-Analogon Pasireotid kann die Häufigkeit solcher Komplikationen signifikant reduzieren, wie eine aktuelle Studie zeigt.

Etwa 15 000 Personen in Deutschland erkranken jährlich am duktalem Pankreaskarzinom. Das einzige potenziell kurative Therapieverfahren ist die chirurgische Resektion des malignen Gewebes mit ausreichend breitem Randsaum („im Gesunden“). Je nach Ort und Ausdehnung des Karzinoms können auch Nachbarorgane mitbetroffen sein.

So ist bei Pankreaskopfkarzinom in der Regel eine partielle Duodenalpankreatektomie mit oder ohne Pylorusresektion angezeigt. Bei Pankreaschwanzkarzinom genügt oft eine Pankreaslinksresektion. Nur selten muss eine totale Pankreatektomie erfolgen. Solange noch 10 bis 20% des Pankreasgewebes erhalten bleiben, werden weiterhin ausreichend Verdauungssäfte sezerniert [1].

In spezialisierten Zentren konnte die postoperative *Mortalität* nach Pankreasresektion auf etwa 2% reduziert werden. Demgegenüber bleibt die postoperative *Morbidität* mit 30 bis 50% weiterhin sehr hoch. Häufige Komplikationen sind Lecks in den operativ angelegten Anastomosen zum Duodenum sowie die Bildung von Abszessen und Pankreasfisteln.

Wie lassen sich postoperative Pankreasfisteln verhindern?

Um dies zu vermeiden, werden je nach chirurgischem Zentrum bestimmte Operationstechniken angewandt. Bisher war aber keine einzelne Technik in multizentrischen Studien den anderen überlegen. Eine andere Möglichkeit, Fisteln nach Pankreasresektionen zu vermeiden, ist die Inhibition der Sekretion von Verdauungssäften aus dem Restpankreas. Denn

die exokrine Sekretion wird als eine treibende Kraft bei der Fistelbildung angesehen.

Physiologisch wird die exokrine Pankreassekretion durch Somatostatin inhibiert. Studien mit dem Somatostatin-Analogon Octreotid (z. B. Sandostatatin®) lieferten aber uneinheitliche Ergebnisse.

Zulassungsstudie für Pasireotid

Das neuere Somatostatin-Analogon Pasireotid (Signifor®) hat eine deutlich längere Halbwertszeit (11 vs. 2 Stunden) und ein breiteres Bindungsprofil als Octreotid: Während Octreotid vor allem an die Somatostatin-Rezeptoren 2 und 5 bindet, sind es bei Pasireotid die Somatostatin-Rezeptoren 1, 2, 3 und 5 – alle sind im Pankreas vertreten.

Im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurde Pasireotid, das bereits für die Second-Line-Therapie bei M. Cushing zugelassen ist, als perioperative Zusatztherapie bei Pankreasresektion untersucht [2]. Dazu wurden 300 erwachsene Patienten mit Duodenalpankreatektomie oder Pankreaslinksresektion auf 2-mal täglich 900 µg Pasireotid vs. Placebo randomisiert. Die Gabe erfolgte subkutan am Morgen vor der Operation und weitere sechs Tage lang.

Primärer Endpunkt: Fisteln, Abszesse und Lecks signifikant reduziert

Der primäre Studienendpunkt war die Inzidenz von Pankreasfisteln, Pankreasabszessen oder Lecks von schwerer Ausprägung (mindestens Grad 3 laut Memorial-Sloan-Kettering-

Cancer-Center-[MSKCC]-System) bis 60 Tage nach dem Eingriff. Ein solches Ereignis trat bei 45 der 300 Patienten auf.

Das Risiko war ungleich verteilt: Während unter der vorsorglichen Gabe von Pasireotid nur 14 Patienten (=9,2%) den primären Endpunkt erlitten, waren es in der Kontrollgruppe 31 Patienten (20,9%). Das entspricht einem relativen Risiko (RR) von 0,44. Der Unterschied war signifikant (95%-Konfidenzintervall 0,24–0,78; $p=0,006$).

Konsistentes Ergebnis in fast allen Subgruppen

Der signifikante Vorteil für Pasireotid gegenüber Placebo war in fast allen präspezifizierten Subgruppen nachweisbar. So wurde der primäre Endpunkt beobachtet bei

- 10% vs. 21% der Patienten mit Duodenalpankreatektomie (RR=0,49; 95%-KI 0,25–0,95),
- 7% vs. 23% mit Pankreaslinksresektion (RR=0,32; 95%-KI 0,10–0,99),
- 2% vs. 15% mit dilatiertem Pankreasgang (RR=0,11; 95%-KI 0,02–0,60) und
- 15% vs. 27% ohne erweiterten Ductus (RR=0,55; 95%-KI 0,29–1,01).

Sekundäre Endpunkte

Zu den sekundären Endpunkten gehörten Pankreasfisteln von Grad B und C laut International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF). Auch diese kamen nach Behandlung mit Pasireotid seltener vor: Nur 12 Patienten (7,9%) der Verum-Gruppe entwickelten Grad-B-Fisteln, während Grad-C-Fisteln in dieser Gruppe überhaupt nicht vorkamen. In der Kontrollgruppe dagegen traten bei 20 Patienten Grad-B- und bei fünf Patienten Grad-C-Fisteln auf, was insgesamt 16,9% entsprach.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 und 4 wurden in den ersten 60 Tagen bei 92,1% der Pasireotid- gegenüber 89,9% der Kontrollpatienten verzeich-

net. Meist handelte es sich um Laborwertveränderungen im Rahmen des Erwarteten. In beiden Gruppen gab es je einen Todesfall. In der Pasireotid-Gruppe war die Rate der Hyperglykämien erhöht (Grad 3: 50,0% vs. 29,1%). Auch dosislimitierende Übelkeit kam unter Pasireotid häufiger vor, sie betraf 17% der Patienten. In der Placebo-Gruppe gab es dagegen häufiger Diarrhöen.

Fazit

Die perioperative subkutane Gabe von Pasireotid über sieben Tage trägt zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Pankreasfisteln, -abszessen und Lecks nach Pankreasresektion bei. Die Verträglichkeit liegt im Rahmen der Erwartungen und – außer bei Hy-

perglykämien und Übelkeit – auf Placebo-Niveau.

Literatur

1. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom, Version 1.0 – Oktober 2013.
2. Allen PJ, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med* 2014;370:2014–22.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Resistente oder rückfällige chronische lymphatische Leukämie

ASCO 2014

Ibrutinib hochaktiv und lebensverlängernd

Frühe Resultate der RESONATE-Studie bestätigen dem ersten oralen Arzneimittel Ibrutinib bei resistenter/rückfälliger chronischer lymphatischer Leukämie (R/R CLL) andauernde Ansprechraten und Überlebensvorteile gegenüber Ofatumumab, dem gegenwärtigen Standard bei R/R CLL. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Juni 2014 während der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vorgestellt. Die Therapie mit Ibrutinib war auch bei den meist älteren Patienten mit CLL gut verträglich.

CLL ist bei Erwachsenen die häufigste Leukämieform. Die Standardbehandlung bei CLL ist eine Chemo-Immuntherapie, das heißt einer Kombination aus intensiver Chemotherapie und einem Antikörper wie Rituximab (MabThera®). Allerdings vertragen ältere Patienten, die den Großteil der CLL-Kranken ausmachen, intensive Chemotherapien oft schlecht. Eine Alternative für diese Patienten ist Ofatumumab (Arzerra®), das aber nicht ganz so effektiv wie eine intensive Chemotherapie ist.

Ibrutinib ist der ersten Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse und hemmt durch kovalente Bindung die *Bruton-Tyrosinkinase*. Diese spielt eine zentrale Rolle bei der intrazellulären Signalübertragung in B-Lymphozyten. Insofern sind maligne B-Zell-Lymphome ein ideales Einsatzgebiet. Von der FDA (Food and drug administration) wurde Ibrutinib als Imbruvica® im Februar 2014 in einem beschleunigten Zulassungsverfahren für die Behandlung

der CLL zugelassen – weniger als fünf Jahre nach Beginn der ersten Phase-I-Studien. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) hat im Juli 2014 die Zulassung von Ibrutinib (Imbruvica®) empfohlen.

Vergleich zweier Monotherapien

In die Phase-III-Studie RESONATE wurden 391 Patienten mit rückfälliger und refraktärer CLL, die nach zwei oder mehr vorherigen Therapien progressiert waren, aufgenommen. Sie wurden randomisiert und entweder mit Ibrutinib (420 mg oral, einmal täglich) oder Ofatumumab (initial 300 mg i.v., dann 2000 mg i.v. für insgesamt 12 Zyklen) behandelt. Die Patienten waren im Median 67 Jahre alt, 40% von ihnen waren älter als 70 Jahre. Als primärer Endpunkt der Studie galt das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS). Die Studie wurde auch stratifiziert im Hinblick auf die bekannten

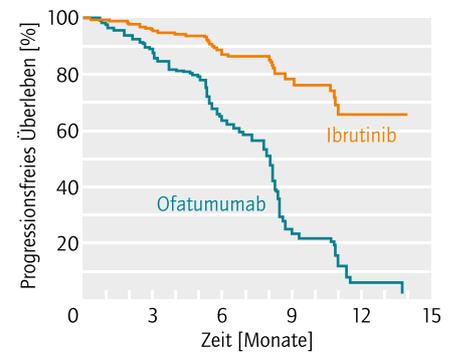


Abb. 1. Progressionsfreies Überleben in der RESONATE-Studie [mod. nach Byrd et al.]

Risikogruppen, nämlich diejenigen Patienten mit einer chromosomalen 17p-Deletion oder solche, die nicht auf Purin-Analoga, wie Fludarabin, dem Standard in der CLL-Behandlung, ansprechen (Purin-Analoga-refraktäre Patienten).

Ibrutinib in allen Zielparametern besser als Ofatumumab

Nach einem medianen Follow-up von 9,4 Monaten waren die Ansprechraten im Ibrutinib-Arm deutlich höher als diejenigen im Ofatumumab-Arm (42,6% vs. 4,1%). Außerdem war das PFS im Ibrutinib-Arm signifikant länger (Median noch nicht erreicht vs. 8,1 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,215; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,146–0,317; $p < 0,0001$; 78,5% Risikoreduktion) (Abb. 1). Auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) war Ibrutinib hoch überlegen und führte zu einer 57%igen Risikoreduktion der Sterbewahrscheinlichkeit (medianes OS in beiden Armen noch nicht erreicht; HR 0,434; 95%-KI 0,238–0,789; $p = 0,0049$). Wegen der schon früh

festgestellten deutlichen Vorteile für Ibrutinib, wurde den Patienten im Ofatumumab-Arm ein Cross-over angeboten. Nach dem Progress unter Ofatumumab machten 57 Patienten davon Gebrauch. Auch in den Untergruppen mit besonderem Risiko (del17p und Purin-refraktäre Patienten) hatten die Patienten im Ibrutinib-Arm in allen Zielparametern deutliche Vorteile.

Grundsätzlich wurden beide Therapien gut vertragen. Zu Diarrhö (47,7 vs. 17,8%), Übelkeit (26,2 vs. 18,3%) und Vorhofflimmern (5,1 vs. 0,5%) kam es häufiger im Ibrutinib-Arm. Dafür traten schwere Blutungen (1,0 vs. 1,6%) und Fatigue (27,7 vs. 29,8%) häufiger im Ofatumumab-Arm auf.

Quelle

Byrd JC, et al. Randomized comparison of ibrutinib versus ofatumumab in relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Results from the phase III RESONATE trial. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 5s): Abstr. LBA7008.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Afinib bei Bronchialkarzinom

ASCO 2014

Signifikanter Überlebensvorteil bei bestimmten Lungenkrebs-Patienten

Die kombinierte Post-hoc-Analyse zweier Phase-III-Studien mit Afinib beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom zeigten zunächst, dass die mit Afinib behandelten Patienten zusätzlich zum längeren progressionsfreien Überleben auch insgesamt länger überlebten als die mit Chemotherapie behandelten. Bei Patienten mit der häufigsten EGFR-Mutation (DEL 19) konnte das Mortalitätsrisiko sogar um 41 % gesenkt werden. Außerdem profitieren Lungenkrebspatienten offensichtlich auch von einer Weiterbehandlung mit einer Afinib-Kombination nach Progression. Die Ergebnisse dieser drei Studien wurden während der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2014 in Chicago vorgestellt.

Mutationen des EGFR (epidermal growth factor receptor) gehören zu den *Driver-Mutationen* der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (non small cell lung cancer, NSCLC). Dabei handelt es sich überwiegend um DEL19- und L858R-Mutationen (50 bzw. 39%).

LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6

Den ersten beiden oral zu applizierenden EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib und Gefitinib folgte im letzten Jahr Afinib (**Kasten**, Giotrif®) mit der Zulassung zur Erstlinientherapie des NSCLC. Die internationalen Zulassungsstudien für Afinib waren LUX-Lung 3, in der Afinib mit Pemetrexed (Alimta®)/Cisplatin verglichen und LUX-Lung 6, in der als Vergleichschemotherapie Gemcitabin/Cisplatin gewählt worden war. In letztere Studie waren überwiegend Asiaten eingeschlossen worden.

Beide Studien konnten schon im vergangenen Jahr im Hinblick auf ihren primären Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS), einen Vorteil für Afinib im Vergleich zu den Chemotherapeutika zeigen

(PFS LUX-Lung 3: 11,1 vs. 6,9 Monate; LUX-Lung 6: 11,0 vs. 5,6 Monate). Als Ergänzung zu den signifikanten Unterschieden im PFS konnten in diesem Jahr auch die signifikant besseren Überlebensdaten für beide Studien beobachtet werden. Die kombinierte Auswertung der beiden Studien, in die die Daten von insgesamt 631 Patienten eingegangen waren, zeigte ein Gesamtüberleben in der Afinib-Gruppe von 27,3 Monaten vs. 24,3 Monaten in den Chemotherapeutika-Armen (Hazard-Ratio [HR] 0,81; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,66–0,99; $p=0,0374$) [1].

Auf den Subtyp kommt es an

Offensichtlich lohnt es sich aber darüber hinaus durchaus auch, bei Bronchialkarzinompatienten mit einer EGFR-Mutation zusätzlich die Subtypen der Mutationen zu bestimmen. Das ergab sich jetzt ebenfalls bei der gepoolten Analyse der beiden Phase-III-Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6, in der die verschiedenen Mutationen im Hinblick auf den Endpunkt Gesamtüberleben analysiert worden waren [1].

Nach einer Nachbeobachtungszeit von 36,5 Monaten zeigte sich, dass die Patienten mit einer DEL19-Mutation fast ein Jahr länger unter Afinib gelebt hatten als diejenigen, die mit Chemotherapeutika behandelt worden waren (31,7 vs. 20,7 Monate; HR 0,59; 95%-KI 0,45–0,77; $p<0,001$) (Abb. 1).

Und wie geht es weiter nach der Progression?

Leider kommt es auch bei NSCLC-Patienten, deren Therapie mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) begonnen wurde, irgendwann zur Resistenz gegen die Therapie und zu einem Krankheitsprogress. Als Fortsetzung der Behandlung werden dann meist verschiedene Chemotherapeutika gewählt. Fraglich war bislang, ob es sinnvoll ist, dabei zusätzlich die EGFR-TKI-Inhibition fortzusetzen. Das war

G-BA bescheinigt Zusatznutzen für Afinib (Giotrif®)

Die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) gab am 25. September 2013 die Zulassung für Afinib zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen bekannt. Daraufhin hat Boehringer Ingelheim am 15. November 2013 für Afinib (irreversibler Hemmer der Rezeptortyrosinkinasen der ErbB-Familie, z. B. EGFR) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. In dem Dossier wurde Afinib den vom G-BA verbindlich vorgeschriebenen Vergleichstherapien gegenüber gestellt. Am 8. Mai 2014 hat der G-BA Afinib in der Indikation fortgeschrittenes (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert.

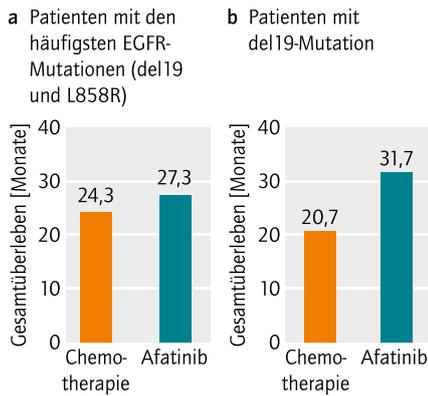


Abb. 1. Kombinierte Subgruppenanalyse der beiden Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6, in denen jeweils Afatinib verglichen wurde mit Chemotherapie. Ganz besonders profitieren Patienten mit einer del19-Mutation von der Therapie mit Afatinib

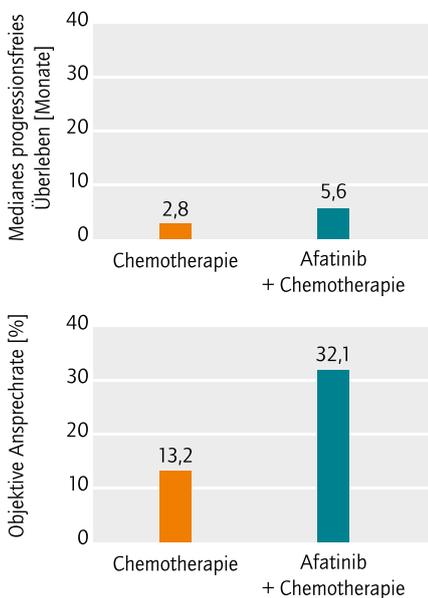


Abb. 2. LUX-Lung 5 ist die erste randomisierte Studie bei Bronchialkarzinom-Patienten, die einen Benefit dafür zeigt, eine Therapie nach der Progression fortzuführen, in diesem Fall in Kombination mit der Chemotherapie

der Hintergrund der LUX-Lung-5-Untersuchung, eine prospektiven randomisierten Studie, die an 115 Zentren in 23 Ländern Patienten eingeschlossen hatte.

Studiendesign

Die randomisierte Phase-III-Studie verglich dabei bei Patienten mit fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen

- im ersten Arm Afatinib (40 mg täglich) plus Chemotherapie (Paclitaxel 80 mg/m² wöchentlich für 7 oder 8 Wochen) versus
- Chemotherapie (nach Wahl des behandelnden Arztes =ICC) allein im zweiten Arm.

Vorher war es bei diesen Patienten unter verschiedenen Behandlungen, unter anderem Chemotherapie, Erlotinib oder Gefitinib und anschließend dem Afatinib (50 mg täglich) wieder zu Progressionen gekommen [2].

Studienergebnisse

Patienten, die nach der Tumorprogression unter der Afatinib-Monotherapie mit der Afatinib-Behandlung in Kombination mit Paclitaxel fortführen, zeigten einen weiteren Aufschub des Tumorwachstums im Vergleich zu der ICC-Gruppe: Das progressionsfreie Überleben betrug 5,6 vs. 2,8 Monate (Abb. 2). Dies entspricht einer 40%igen Verringerung des Risikos einer erneuten Krankheitsprogression. Die objektiven Ansprechraten betragen 32,1% vs. 13,2% (p=0,0049), und die Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR) 74,6% vs. 45,6%, (p<0,0001). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant und betrug in beiden Armen

12,2 Monate. Dass es hier keinen Unterschied mehr gab, hängt möglicherweise damit zusammen, dass mehr Patienten des ICC-Arms nach Progress noch zwei weitere Therapielinien erhalten hatten (36 vs. 15%). Unerwünschte Ereignisse, wie Diarrhö, Alopezie und Asthenie traten in beiden Armen auf, im Afatinib/Paclitaxel-Kombinationsarm kam es etwas häufiger zu peripheren Neuropathien (9,1% vs. 8,3%). Die Lebensqualität, gemessen mit standardisierten Fragebögen, hatte sich im Laufe der Zeit nicht verschlechtert.

Quelle

John Clare, Prof. James Chieh-Hsin Yang, Dr. Jesme Fox, Prof. Martin Schuler. 2-in-1 Media Event, veranstaltet von Boehringer Ingelheim im Rahmen des ASCO 2014, Chicago, 31. Mai 2014.

Literatur

1. Yang JC, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). J Clin Oncol 2014;32(Suppl):5s (abstr. 8004).
2. Schuler M, et al. Continuation of afatinib beyond progression: Results of a randomized, open-label, phase III trial of afatinib plus paclitaxel versus investigator's choice of chemotherapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) progressed on erlotinib/gefitinib and afatinib: LUX-Lung 5. J Clin Oncol 2014;32(Suppl):5s (abstr. 8019).

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Nintedanib bei Lungenkrebs

ASCO 2014

Ein genauerer Blick auf eine Zweitlinientherapie

Antiangiogenese-Behandlungen mit monoklonalen Antikörpern sowie Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) haben schon bemerkenswerte Resultate bei der Behandlung von Tumoren zeigen können. Aber ihr Einsatz ist aufgrund ihrer charakteristischen Nebenwirkungen wie Blutungen, Perforationen, schweren Hautreaktionen und Bluthochdruck begrenzt. In der LUME-Lung-1-Studie konnte mit Nintedanib erstmals ein Angiogenesehemmer bei NSCLC-Patienten in der Zweitlinientherapie einen Nutzen zeigen. Im Hinblick auf eine Zulassung ist natürlich auch eine Bewertung der Toxizität wichtig. Eine entsprechende Analyse wurde während der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Mai 2014 in Chicago vorgestellt.

Oft wird die Diagnose Lungenkrebs erst gestellt, wenn sich die Erkrankung schon in einem fortgeschrittenen Stadium befindet. Die Behandlung richtet sich dann nach der Histologie, dem Stadium der Erkrankung, eventuell festgestellter Mutationen, dem Alter und dem Gesundheitszustand des Patienten. Danach wird die Erstlinientherapie ausgerichtet und besteht aus Operation, Strahlentherapie, zielgerichteter Therapie oder Chemotherapie. Selbst wenn die Erstlinientherapie eine Zeit lang angesprochen hat, kommt es in den meisten Fällen irgendwann zu einer Progression und die Entscheidung für eine Nachfolgetherapie steht an. Bislang sind Docetaxel (u.a. Taxotere®), Pemetrexed (Alimta®) und Erlotinib (Tarceva®) für die Zweitlinientherapie bei Bronchialkarzinomen zugelassen.

Lume-Lung-1-Studie

Studiendesign

In der multizentrischen internationalen LUME-Lung-1-Studie, deren erste Ergebnisse schon bei der letzten ASCO-Tagung vorgestellt wurden, waren 1314 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC (non small cell lung cancer) nach Progression in der Erstlinientherapie aufgenommen worden und entweder nur mit Docetaxel oder mit Docetaxel in Kombination mit 200 mg Nintedanib (Abb. 1) zweimal täglich behandelt worden [2]. Eingeschlossen waren sowohl Patienten mit Adenokarzinom als auch solche mit Plattenepithelkarzinom.

Studienergebnisse

Unabhängig von der Histologie zeigte sich in der ersten Auswertung eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) für die Patienten im Kombinationsarm (3,4 vs. 2,7 Monate, $p=0,0019$). Ganz besonders profitierten aber die Patienten mit Adenokarzinomen. Hier betrug der PFS-Unterschied 1,2 Monate. Auch im sekundären Endpunkt dem Gesamtüberleben, zeigte sich ein Vorteil für die Nintedanib-plus-Docetaxel-Gruppe: Das Gesamtüberleben betrug bei allen NSCLC-Patienten 10,3 vs. 9,1 Monate ($p=0,2720$). Bei den Patienten

mit Adenokarzinom war dieser Unterschied signifikant (12,6 vs. 10,3 Monate, $p=0,0359$).

Lume-Lung-2-Studie

In der LUME-Lung-2-Studie erfolgte die Untersuchung der Kombination Nintedanib plus Pemetrexed. Sie wurde bereits nach einer Interimsanalyse, in der es schien, dass die Kombination keinen Vorteil bringen würde, abgebrochen. Aber nach der Entblindung wiesen die erhobenen Daten bei der Nachverfolgung doch darauf hin, dass auch die Kombination Pemetrexed plus Nintedanib im Vergleich zu Pemetrexed allein zu einem längeren PFS geführt haben könnte.

Gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis

Eine differenzierte Analyse der unerwünschten Wirkungen des Angiogenesehemmers Nintedanib aus der LUME-Lung-1-Studie wurde während der diesjährigen ASCO-Tagung vorgestellt [1]. Ein ganz besonderes Augenmerk galt den für Angiogenese-Hemmer typischen unerwünschten Wirkungen wie Blutungen, Hypertonie, arterielle und venöse Thromboembolien und Perforationen.

In der LUME-Lung-1-Studie konnte bei diesen unerwünschten Ereignissen kein gravierender Unterschied zur Vergleichsgruppe festgestellt werden, mit Ausnahme von Blutungen der Grade 1 bis 2, die bei SCC-Patienten (squamous

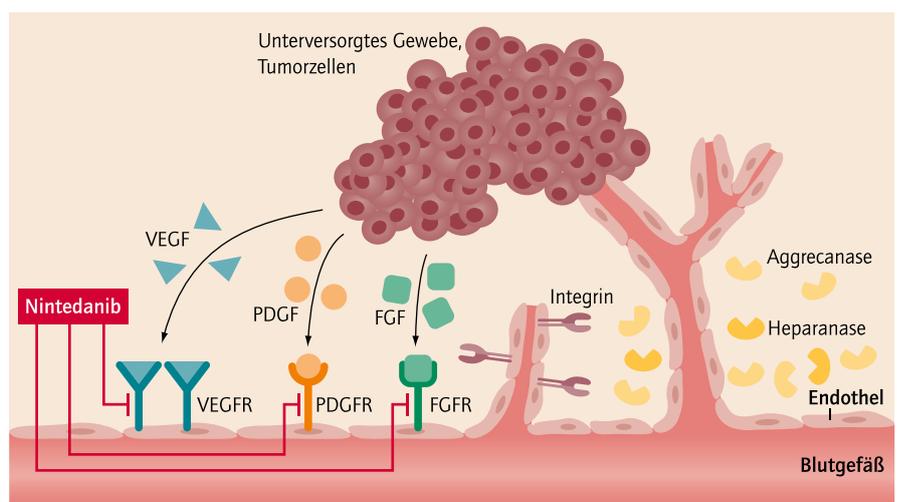


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Nintedanib [mod. nach 3]

Nintedanib ist ein oraler, dreifacher Angiokinaseinhibitor, der die Rezeptortyrosinkinase dreier Wachstumsfaktor-Typen gleichzeitig hemmt: die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (VEGFR 1-3), die Plättchen-abgeleiteten Wachstumsfaktor-Rezeptoren (PDGFR alpha und beta) und die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren (FGFR 1-3). Alle diese Wachstumsfaktoren sind entscheidend an der Bildung und Aufrechterhaltung von neuen Blutgefäßen (Angiogenese) beteiligt. Ihre Blockade sollte zu einer umfassenden Hemmung der Angiogenese zum Tumor führen, wodurch das Tumorstadium gehemmt wird.

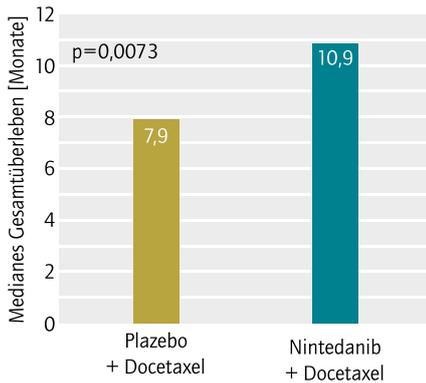


Abb. 2. Adenokarzinom-Patienten, die in der First-Line-Therapie schon innerhalb von 9 Monaten progredient geworden waren, lebten danach bei einer Zweitlinientherapie im Nintedanib/Docetaxel-Arm drei Monate länger als die im Docetaxel-Arm

cell carcinoma antigen) unter der Nintedanib/Docetaxel-Kombination etwas häufiger auftraten (alle Grade: 17,1% vs. 10,9%; Grade ≥ 3 : 2,9% vs. 1,3%). Fatale Blutungen, schwere Hautreaktionen, Thrombosen und Perforationen kamen in geringer Frequenz in beiden Studienarmen vor. Diese traten auch unabhängig von der jeweiligen Histologie auf. Ansonsten kam es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen und Erhöhung der Leberwerte, die aber durch

supportive Maßnahmen oder Dosisreduktion zu kontrollieren waren. In der Kombinationsgruppe kam es nicht deutlich häufiger zu einem Abbruch der Therapie.

In der Nachbeobachtung der Studienergebnisse fielen zwei Phänomene besonders auf:

Die Nintedanib/Docetaxel-Kombination wirkte offenbar besonders gut, bei *schnell wachsenden Tumoren*. Das ist insofern gut nachvollziehbar, da schnell wachsende Tumoren viel Nährstoffzufuhr brauchen und deshalb besonders sensibel auf eine Unterbrechung der Blutzufuhr reagieren. Ein anderer Aspekt war für die Forscher zunächst überraschend: Beim Bronchialkarzinom war bisher meist aufgefallen, dass Patienten, die schlecht auf eine Erstlinientherapie angesprochen hatten, genauso schlecht auf eine Zweitlinientherapie ansprachen. Das scheint zu sein. Selbst Patienten, die unter der Erstlinientherapie schnell progredient geworden waren, sprachen gut auf Nintedanib an. Bei fast zwei Dritteln aller Bronchialkarzinom-Patienten kommt es schon innerhalb von neun Monaten nach der Erstlinientherapie

zu einem Progress. Und bei der Analyse dieser Subgruppe, die nach *Schnellprogression* in der First-Line-Therapie in die LUME-Lung-1-Studie aufgenommen worden waren, zeigte sich, dass die Patienten der Kombinationsgruppe mit der Zweitlinientherapie noch 10,9 Monate überlebten im Vergleich zu nur 7,9 Monaten in der Docetaxel-Gruppe (p=0,0073) (Abb. 2).

Quellen

Dr. Frank Hilberg, Priv.-Doz. Dr. Martin Reck, John Clare; Pressekonferenz „Nintedanib, a closer look at second line treatment“, Chicago, 31.05.2014, veranstaltet von Boehringer Ingelheim.

Literatur

1. Reck M, et al. Antiangiogenetic-specific adverse events (AEs) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nintedanib (N) and docetaxel (D). J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5): Abstr. LBA8100.
2. Reck M, et al. Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 2013;31(Suppl): Abstr. LBA8011.
3. Dingermann T, Winckler T, Zündorf I. Gentechnik Biotechnik: Grundlagen und Wirkstoffe. 2. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2011.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Brustkrebs

ASCO 2014

Höhere Mortalität für adipöse prämenopausale Frauen

Eine Studie mit Patientinnen mit frühem Brustkrebs zeigt, dass adipöse Frauen ein 34%ig höheres Risiko haben, an Brustkrebs zu sterben. Diese Risikohöherung zeigte sich allerdings nur bei den 20 000 prämenopausalen Frauen mit Estrogenrezeptor-positiver Erkrankung. Die Daten wurden im Mai 2014 während der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt.

Vieles hat bisher schon auf einen Zusammenhang zwischen Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] ≥ 30 kg/m²) und einer schlechten Prognose für Frauen mit Brustkrebs hingedeutet. Unklar waren Ursache und Zusammenhänge wie Estrogenrezeptor-(ER-)Aktivität, Ovarialfunktion und Alter.

Eine retrospektive Datenanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) analysierte anhand von 70 klinischen Studien mit insgesamt 80 000 Frauen die Zusammenhänge genauer.

Menopausaler und ER-Status sind wichtig

Studiendesign

Periodisch waren bei Frauen nach einer Brustkrebsbehandlung die Daten über den BMI (zum Zeitpunkt der Randomisierung), den Estrogenrezeptor-Status, die Ovarialfunktion, den menopausalen Status, das Alter, die Behandlung, Rückfälle und Tod abgefragt worden. Besonders interessierte sich das unabhängige Komitee für unabhängige Zusammenhänge zwischen BMI und Überleben. Im Median waren

die Frauen acht Jahre nach der Therapie des Brustkrebses nachbeobachtet worden. Nur wenige hatten einen BMI < 20 kg/m².

Studienergebnisse

Bei den 20 000 Patientinnen mit ER-negativem Brustkrebs zeigte sich nur ein geringer Zusammenhang zwischen BMI und der Mortalität durch Brustkrebs. So war bei Frauen mit einem BMI ≥ 40 kg/m² und negativem ER-Status die Mortalität nur leicht erhöht. Viel deutlicher war aber der Zusammenhang bei Frauen mit Estrogenrezeptoren im Tumor. Von den 60 000 Frauen mit ER-positiver Erkrankung stand der BMI in direktem Zusammenhang mit der Brustkrebsmortalität, sowohl bei prä/per- als auch postmenopausalen Frauen. Ganz besonders deutlich und signifikant war der Zusammenhang zwischen Adipositas und Mortalität bei den 20 000 prä/perimenopausalen Frauen mit ER-positiver Erkrankung. So zeigte sich nach zehn Jahren beim Vergleich von Adipösen (BMI

≥30 kg/m²) und Normalgewichtigen (BMI 20–25 kg/m²) eine Mortalitätsrate von 21,5% versus 16,6% (2p<0,00001). Ein geringer Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung für die 40 000 postmenopausalen Frauen mit ER-positiver-Erkrankung erhalten (Rate-Ratio [RR] 1,06; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,99–1,14; 2p=0,12) (Tab. 1). In einer Subgruppenanalyse wurde anstatt des menopausalen Status das Alter untersucht, und es zeigte sich, dass Adipositas nur bei Frauen bis zu 55 Jahren das Mortalitätsrisiko erhöhte.

Patienten beim Management des Gewichts helfen

Sharon Giordano, Texas, kommentierte die vorgestellte Studie und stellte zunächst fest, dass schon vorherige Studien darauf hingedeutet hätten, dass Adipositas und schlechte Prognose bei Frauen mit Brustkrebs zusammenhängen. Offensichtlich wirke sich eine erhöhte Körpermasse auf die Tumorbiologie aus, inklusive der Proliferation, der Angiogenese und des Zellüberlebens. Dazu komme, so die Forscherin, die Überproduktion von Estrogenen bei Fettleibigen. Auch eine Unterdosierung der antineoplastischen Therapie könne eine Ursache für den beschriebenen Effekt sein. Denn bei einer Dosierung nach Körperoberfläche werde oft bei Übergewichtigen nicht der entsprechende Korrekturfaktor mit berücksichtigt. Überraschend war allerdings auch aus der Sicht der Experten, dass sich ein ähnlicher Zusammenhang nicht für Frauen im postmenopausalen Status gezeigt hatte. Ganz wichtig sei es, so die Experten, diese Ergebnisse als Herausforderung zu verstehen.

Besonders der hier beschriebenen Patientenklientel müsse professionell geholfen werden, das Gewicht zu managen, um bessere Endergebnisse und ein längeres Überleben nach der Brustkrebsbehandlung zu erzielen.

Bestes Mittel: Bewegung

Wie eine solche Hilfe am besten aussehen könnte, untersuchte die SHAPE-2-Studie [1]. In der dreiarmligen Studie wurden 243 übergewichtige postmenopausale Nichtraucherinnen in den Diät-Arm oder den Leibesübungs-Arm aufgenommen. Der dritte Arm war der Kontrollarm, in dem keine Gewichtsreduktion angestrebt war. Die Frauen waren im Mittel 60 Jahre alt und ihr mittlerer Body-Mass-Index betrug 29 kg/m². Die Teilnehmerinnen in der Diätgruppe sollten pro Tag 500 kcal weniger zu sich nehmen, diejenigen der Leibesübungsgruppe 250 kcal/Tag weniger und zusätzlich vier Stunden pro Woche moderate bis anstrengende sportliche Aktivitäten ausüben, in denen auch die Ausdauer trainiert werden sollte. Beide Interventionsgruppen erreichten das gesetzte Ziel einer Gewichtsreduktion von fünf bis sechs Kilogramm. Außerdem wurde in beiden Interventionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant die Blutspiegel von freiem Estradiol und Testosteron gesenkt (beide

Tab. 1. Adipositas gegenüber Normalgewicht (BMI ≥ 30 vs. 20–25 kg/m²), aufgeschlüsselt nach ER-Status und Menopause:

Subgruppe	Mortalität durch Brustkrebs Rate-Ratio (95%-KI)
Eindeutiger unabhängiger Einfluss von Adipositas nur bei prämenopausalen Frauen mit ER-positiver Erkrankung	1,34 (1,22–1,47)
Geringer unabhängiger Einfluss von Adipositas bei postmenopausalen Frauen mit ER-positiver Erkrankung (Heterogenität zwischen Adipositas-Einflüssen bei prä- und postmenopausalen Frauen; p = 0,00007)	1,06 (0,99–1,14)
Kein offensichtlicher Einfluss von Adipositas bei Frauen mit ER-negativer Erkrankung	1,00 (0,93–1,08)

ER: Estrogen-Rezeptor; KI: Konfidenzintervall; RR: Rate-Ratio

p<0,025 vs. Kontrollgruppe). Signifikant größere Benefits im Hinblick auf die Reduktion des Körpergewichts und des Körperfetts und der Erhaltung der Muskelmasse und der physischen Fitness wurden aber in der Leibesübungsgruppe im Vergleich zur Diätgruppe erreicht. Insofern resümierten die Fachleute, dass eine Gewichtsreduktion möglichst unter Einbeziehung von körperlicher Bewegung empfohlen werden sollte.

Quelle

Pan H, et al. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5s): Abstr. 503.

Literatur

1. May AM, et al. Effects of equivalent weight loss, with or without exercise, on sex hormones related to breast cancer risk in postmenopausal women: The SHAPE-2 trial. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5s): Abstr. 1504.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Monochemotherapie mit Eribulin

Mono-Chemotherapien können bei Brustkrebspatientinnen im metastasierten Stadium das Fortschreiten der Erkrankung verzögern. Bei stark vorherapierten Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom konnte mit Eribulin in der Monochemotherapie erstmals ein klinisch relevanter Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben erzielt werden. Die Ergebnisse wurden auf einer von der Firma Eisai veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen des Senologiekongresses im Juni 2014 in Berlin vorgestellt

Eribulin (Halaven®) ist der erste synthetische Vertreter der neuen Sub-

stanzklasse der Halichondrine, die als Naturprodukte im Meeresschwamm

Halichondria okadaï (Abb. 1) vorkommen. Der neue Wirkstoff ist in Deutschland seit Mai 2011 zur Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms nach Vorbehandlung mit einem Anthracyclin und einem Taxan auf dem Markt, wenn nach mindestens zwei Chemotherapien eine weitere Progression eingetreten ist.

Hemmung der Mikrotubuli

Eribulin wirkt, indem es in der Wachstumsphase der Krebszellen die Funktion der Mikrotubuli stört und somit



Abb. 1. Halichondria okadai [Eisai GmbH]

die Zellteilung verhindert, ähnlich wie Taxane und Vincaalkaloide. Eribulin bindet jedoch an einer anderen Stelle an die Mikrotubuli als Taxane und Vincaalkaloide, sodass dadurch wahrscheinlich Resistenzen der Krebszellen überwunden werden können.

Im Gegensatz zu Vinblastin und Paclitaxel hemmt Eribulin das Wachstum der Mikrotubuli, ohne dass die Verkürzungsphase beeinträchtigt wird. Unter Eribulin wird Tubulin in nichtproduktive Aggregate abgekapselt (Sequestrierung). Als Folge kommt es zu einer Zerstörung der mitotischen Spindeln, zur Blockade des Zellzyklus und nach längerer Mitoseblockade zum apoptotischen Zelltod.

Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs

Eribulin wurde bereits vor seiner offiziellen Zulassung in die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) aufgenommen. Derzeit empfehlen sowohl die S3-Leitlinie Brustkrebs der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) als auch die aktuellen Leitlinien der AGO und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) den Einsatz von Eribulin als Therapie der Wahl bei Patienten mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die mit Anthracyclinen und Taxanen vorbehandelt wurden.

Seit Anfang Juli 2014 ist Eribulin zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen, bei denen nach Anwendung mindestens eines Chemotherapieschemas zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die adjuvant oder nach einer Metastasierung angewendeten Vortherapien sollten ein Anthracyclin und ein Taxan enthalten haben, es sei

denn, diese Behandlungen waren für den Patienten ungeeignet.

Gepoolte Analyse von zwei Studien

Die Zulassung der EMA stützt sich auf die gepoolte Analyse der Daten von zwei Phase-III-Studien (EMBRACE und 301) mit insgesamt mehr als 1800 Studienteilnehmerinnen. In der Analyse wurde das Gesamtüberleben in der Intent-to-treat (ITT)-Gesamtgruppe und in den nach HER2 und Hormonrezeptorstatus unterschiedenen Untergruppen bewertet. Die Auswertung lieferte weitere Belege für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) durch Eribulin bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs, verglichen mit anderen Standardtherapien.

Vor allem bei Brustkrebspatientinnen mit negativem Status des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2) verlängerte sich durch die Behandlung mit Eribulin das Gesamtüberleben signifikant (15,2 vs. 12,3 Monate; $p=0,002$). Dieser Untergruppe betrifft schätzungsweise 85% der Brustkrebspatientinnen. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigte sich aber auch bei Patientinnen mit tripelnegativem Brustkrebs (TNBC) (12,9 vs. 8,2 Monate, $p=0,006$), nicht jedoch bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs (13,5 vs. 12,2 Monate; $p=0,135$).

EMBRACE: Längere Gesamtüberlebensdauer

Die Phase-III-Zulassungsstudie EMBRACE (Eisai metastatic breast cancer study assessing treatment of physicians choice [TPC] versus eribulin E7389) ist eine offene, randomisierte, weltweite, multizentrische Parallelgruppenstudie mit zwei Behandlungsarmen, in der die Gesamtüberlebenszeit von 762 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom verglichen wurde. Die Patientinnen waren zwischen 27 und 85 Jahre alt. Sie hatten zuvor mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien, darunter ein Anthracyclin und ein Taxan, erhalten und galten als austherapiert; ihr Tumor war innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Chemotherapie progredient geworden.

In der Studie wurden sie entweder mit Eribulin ($1,4 \text{ mg/m}^2$ i. v.) oder mit

einem vom Prüfarzt gewählten Therapieschema (treatment of physician's choice, TPC) behandelt. TPC war definiert als geeignete Monochemo-, Hormon- oder Biologika-Therapie oder palliative Behandlung oder Strahlentherapie. 96% der Patientinnen in der TPC-Behandlungsgruppe erhielt eine Chemotherapie.

In dieser Studie verlängerte Eribulin das Gesamtüberleben bei stark vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs im Vergleich zu Patientinnen, die TPC erhielten, um 2,7 Monate (13,2 vs. 10,5 Monate; nominaler p-Wert: $p=0,014$), was einer Steigerung der Gesamtüberlebenszeit von rund 20% entspricht. Außerdem wurde auch das progressionsfreie Überleben verlängert. Von dem positiven Effekt auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben profitierten sowohl die Patientinnen mit einem refraktären als auch die mit einem nichtrefraktären Tumor gegenüber Taxanen.

Globale Phase-III-Studie 301

In der zweiten Studie der gepoolten Analyse (Studie 301) wurde Eribulin mit Capecitabin verglichen. Die Studie war offen, randomisiert und multizentrisch und wurde in zwei parallelen Behandlungsarmen durchgeführt. Sie umfasste 1102 Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor bis zu zwei Chemotherapien erhalten hatten. Sie waren mit Anthracyclinen und Taxanen behandelt worden, entweder im Rahmen der (neo)adjuvanten Therapie oder bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Eribulin (Dosierungsschema wie in der EMBRACE-Studie; $1,4 \text{ mg/m}^2$) oder Capecitabin ($2,5 \text{ g/m}^2$). Eribulin wurde alle 21 Tage an den Tagen 1 und 8 über zwei bis fünf Minuten intravenös verabreicht, Capecitabin alle 21 Tage an den Tagen 1 bis 14 zweimal täglich oral in zwei gleichen Dosen.

Bei den Frauen, die mit Eribulin behandelt wurden, betrug das Gesamtüberleben durchschnittlich 15,9 Monate im Vergleich zu 14,5 Monaten unter der Therapie mit Capecitabin. Diese Verbesserung war statistisch nicht signifikant. Der vorgegebene Endpunkt,

eine Überlegenheit in Bezug auf das progressionsfreie Überleben, wurde bisher nicht erreicht.

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die im Rahmen von fünf Phase-II-Studien und den beiden Phase-III-Studien unter Eribulin-Therapie erfasst wurden, gehörten Fatigue/Asthenie (47,9%), Neutropenie (57%), Alopezie (sehr häufig), eine periphere Neuropathie (35,6%) sowie Übelkeit (33,8%) und Verstopfung (19,6%). In der EMBRACE-Studie waren in der Eribulin-Behandlungsgruppe Todesfälle

durch schwere Nebenwirkungen seltener als in der TPC-Gruppe. Auch war es unter Eribulin seltener als in der TPC-Gruppe notwendig, den Wirkstoff abzusetzen und die Behandlung zu unterbrechen.

Der häufigste Grund für den vorzeitigen Abbruch der Eribulin-Therapie war eine periphere Neuropathie, die bei 5% aller Patientinnen auftrat.

Bei Patientinnen mit febriler Neutropenie, schwerer Neutropenie oder Thrombozytopenie sowie anderen Toxizitäten 3. oder 4. Grades sollte die Gabe von Eribulin an den Tagen 1 oder 8 verschoben und bei der Weiterbehand-

lung die Dosis auf 0,97 bis 0,62 mg/m² reduziert werden. Kommt es dennoch zu schweren Unverträglichkeiten, ist ein Absetzen der Behandlung zu erwägen. Wenn die Eribulin-Dosis einmal gesenkt wurde, darf sie nicht wieder erhöht werden.

Quelle

Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach; Meet-the-Expert „Neue Daten zum Einsatz von Halaven® (Eribulin) in der frühen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms“, veranstaltet von Eisai GmbH im Rahmen des Senologiekongresses, Berlin, 19. Juni 2014.

Dr. Bettina Hellwig,
Konstanz

Taxan-resistenter Brustkrebs

ASCO 2014

Neue Option für Patientinnen nach Anthracyclin-Vorbehandlung oder -Resistenz

Angesichts der bislang begrenzten Therapieoptionen bei Patientinnen mit Mammakarzinomen, die mit Anthracyclinen vorbehandelt und resistent gegen Taxane sind, erzeugte Vinflunin – als Tubulin-Inhibitor einer neuen Generation – Aufmerksamkeit und neue Hoffnungen. Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie mit Vinflunin wurden Anfang Juni während der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt.

Anthracycline und Taxane sind die derzeit am häufigsten eingesetzten Erstlinien-Chemotherapeutika (CT) bei Mammakarzinomen. Kommt es bei Patientinnen, die mit diesen beiden Substanzklassen behandelt worden sind, zu einer Krankheitsprogression, wird zurzeit meist Capecitabin eingesetzt. Bislang existieren für diese Krankheitssituation nur wenige Studien und keine internationalen Therapieleitlinien. Das Ziel der Vinflunin-305-Studie, deren Ergebnisse während des ASCO-Kongresses vorgestellt wurden, war der Vergleich der Kombination aus Vinflunin (Javlor®, VFL) und Capecitabin (Cape) mit einer Capecitabin-Monotherapie (Cape-Mono) bei Patientinnen, die zuvor mit Anthracyclinen behandelt worden waren oder bei denen eine Resistenz gegenüber Anthracyclinen aufgetreten war und die zusätzlich eine Taxan-Resistenz aufwiesen.

Überzeugende Effektivität und bessere Lebensqualität im Kombinationsarm

Studiendesign

In die kontrollierte Studie wurden 770 Patientinnen mit einem medianen Alter von 54 Jahren aus 21 Ländern aufgenommen, die vorher mit bis zu drei CT-Regimen behandelt worden waren. Sie wurden randomisiert und erhielten entweder VFL 280 mg/m² plus Cape 1650 mg/m² oder nur Cape 2500 mg/m² an den Tagen 1 bis 14 alle drei Wochen.

Studienergebnisse

Im Hinblick auf den primären Endpunkt zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben für die Patientinnen im Kombinationsarm (5,6 vs. 4,3 Monate, p=0,0426; Hazard-Ratio 0,84; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,71–0,99). Auch die Ansprechraten, bestimmt von einem unabhängigen Review-Komitee, waren im Kombi-

nationsarm höher (22,9% vs. 17,9%, p=0,1030). Die Krankheitskontrollrate betrug im Kombinationsarm 57,3% vs. 47,9% (p=0,0089). Nach 643 Todesfällen betrug das mediane Gesamtüberleben 13,9 Monate im VFL-Cape-Arm vs. 11,7 Monate im Cape-Mono-Arm (p=0,7657).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse Grad-3/4 waren im Kombinationsarm Neutropenien (11% vs. 3,7% unter Cape-Mono) bzw. Hand-Fuß-Syndrom unter Cape-Mono (18% vs. 3,7% unter VFL-Cape).

Bei Auswertung der mittels des EORTC-QLQ-C30 (European organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire) erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich im Kombinationsarm eine kontinuierliche Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands im Vergleich zum Monotherapie-Arm, in dem sich die Lebensqualität bereits ab der zwölften Woche zu verschlechtern begann (Abb. 1). Offensichtlich war also die Kombinationstherapie nicht mit zusätzlicher schwerer Toxizität verbunden.

Einordnung der neuen Therapieoption

Die Taxan-Resistenz stellt ein ernsthaftes Problem dar, da sie oft mit einem aggressiven Verlauf der Erkrankung verbunden ist, die trotz Behandlung schnell fortschreitet.

Die zunehmenden Bedenken von Ärzten und Patientinnen bezüglich der kardialen Toxizität der Anthracycline

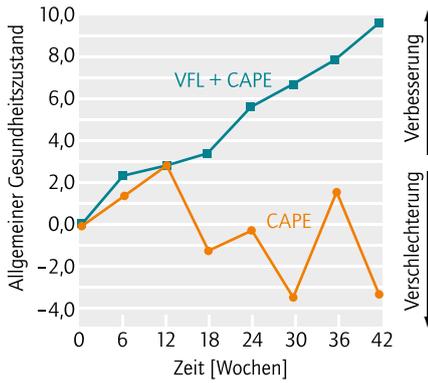


Abb. 1. Änderung des allgemeinen Gesundheitszustands nach EORTC-QLQ-C30 (European organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire) [Aapro M, et al.]; Cape: Capecitabin; VFL: Vinflunin

haben zu einem frühen Einsatz von Taxanen geführt. Dadurch steigt das

Risiko, dass es bei Wiederauftreten der Brusttumoren zu einer Resistenz gegenüber Taxanen kommt. In der Vinflunin-305-Studie zeigte sich auch, dass die meisten der Patientinnen bereits multiple, viszerale Metastasen aufweisen, sodass aufgrund der erfahrungsgemäß geringeren Lebenserwartung in dieser Situation eine besonders schnell wirksame Therapie nötig ist.

Fazit

Zusammenfassend ist diese Kombinationstherapie durch eine gute Krankheitskontrolle und Verträglichkeit bei eventuell besserer Lebensqualität als unter der Cape-Monotherapie eine neue Option für Patientinnen in diesem Krankheitsstadium.

Wie geht es weiter?

Pierre Fabre hat basierend auf diesen Daten der Vinflunin-305-Studie bei der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) einen Antrag auf Zulassung von Vinflunin als Javlor® in dieser Indikation eingereicht.

Quellen

Prof. Gabriel N. Hortobagyi, Houston, USA, Dr. Matti Aapro, Genolier, Schweiz; Pressekonferenz „New chemotherapy brings hope to patients with advanced breast cancer resistant to taxanes“, veranstaltet von Pierre Fabre Médicament im Rahmen des ASCO Annual Meeting 2014, Chicago, 2. Juni 2014.
 Aapro M, et al. Vinflunine plus capecitabine for advanced breast cancer previously treated with or resistant to anthracycline and resistant to taxane: A phase III study versus capecitabine. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5): abstr. 1013.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Knochenmetastasen bei Brustkrebs

ASCO 2014

Zoledronsäure alle drei Monate reicht auch aus

Weniger häufig applizierte Zoledronsäure (alle drei Monate) ist sicher und bietet Frauen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen einen vergleichbaren Schutz gegen Knochenbrüche und andere skeletale Veränderungen wie die bislang übliche monatliche Behandlung. Die Studie, die das geprüft und belegt hatte, wurde im Juni 2014 während des Jahreskongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt.

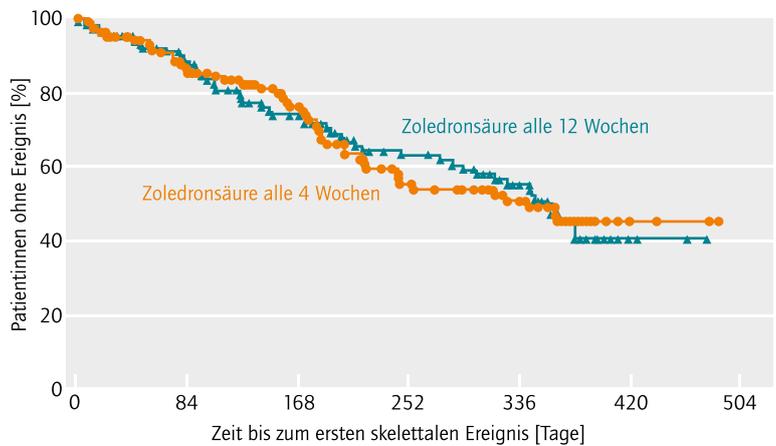
Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen haben ein erhöhtes Risiko für skeletale Ereignisse wie Frakturen oder Knochenmarkskompressionen. Bisphosphonate werden regelmäßig eingesetzt, um das zu verhindern. Zoledronsäure (ZOL, Zometa®) ist ein Bisphosphonat der dritten Generation und zugelassen in der Dosierung 4 mg i. v. alle drei bis vier Wochen. So wird es von den meisten Ärzten im ersten Jahr nach Diagnose der Knochenmetastasen auch eingesetzt. Einerseits scheint es angemessen, diese Therapie auch danach auf unbestimmte Zeit weiterzuführen, aber andererseits werden auch die Nebenwirkungen einer längeren Therapie gefürchtet, wie zum Beispiel Kiefernekrosen. Die Osteonekrose des Kiefers ist ein Zustand, in dem Teile des Kieferknochens dünner werden und absterben. Die entsprechende Region des nekrotischen Knochens ist sehr schmerzempfindlich, und eine chirurgische Entfernung ist oft notwendig.

Bisher wurde bezüglich der Dauer und Frequenz einer Behandlung mit Bisphosphonaten wenig erforscht, und es gibt keine evidenzbasierte Leitlinie, in

der deren Anwendung nach dem Ablauf des ersten Jahres beschrieben wird.

Gleiche Wirkung und weniger Nebenwirkungen

Studiendesign
 Die OPTIMIZE-2-Studie ist eine Nicht-Unterlegenheits-Studie. In die Phase-III-Studie wurden 403 Frauen mit Knochenmetastasen bei Brustkrebs, die in den ersten 10 bis 15 Monaten ihrer Therapie schon mindestens neun Dosen eines Bisphosphonats (ZOL oder Pamidronat) monatlich bekommen hatten, aufgenommen. Sie wurden randomisiert und erhielten entweder



Patienten unter Risiko : Ereignisse	
Zoledronsäure alle 4 Wochen	200:0 174:13 142:22 112:38 92:41 4:44 0:44
Zoledronsäure alle 12 Wochen	203:0 180:11 154:25 128:34 109:40 3:47 0:47

Abb. 1. Wirksamkeitsendpunkt: Zeit bis zum ersten sekeletalen Ereignis.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

die Standardbehandlung mit monatlich 4 mg Zoledronsäure weiter oder bekamen nur alle drei Monate 4 mg Zoledronsäure. Zielparameter waren für die Forscher in erster Linie die Anzahl an skelettalen Ereignissen wie Knochenbrüchen, Wirbelverletzungen und Rückenmarkskompressionen, aber auch andere Komplikationen, die auf Knochenmetastasen zurückzuführen sind.

Studienergebnisse

Nach einem Jahr unterschied sich die Anzahl an aufgetretenen skelettalen

Ereignissen in den beiden Armen nicht signifikant (22,0% im monatlichen Arm vs. 23,2% im vierteljährlichen Arm; $p=0,724$) (Abb. 1). Auch andere Endpunkte, wie erster skelettaler Vorfall und Veränderung der Knochenmarker, unterschieden sich nicht in den beiden Armen. Ebenfalls gab es beim Vergleich der beiden Medikationen keinen Unterschied in der Stärke der aufgetretenen Schmerzen. Zu zahlenmäßig mehr renalen Nebenwirkungen kam es in der 4-wöchigen versus der 12-wöchigen Gruppe (9,6% vs. 7,9%). Zwei Fälle der bei Zoledronsäu-

re gefürchteten Kiefernekrose traten in dem monatlichen Arm auf (1%), im vierteljährlichen keiner.

Quelle

Hortobagyi GN, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 5s): Abstr. LBA9500.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Früher Hormonrezeptor-negativer Brustkrebs

ASCO 2014

Goserelin hilft die Fruchtbarkeit zu erhalten

Das Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon Goserelin hilft Frauen, die bei Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs mit Chemotherapie behandelt werden, ihre Fruchtbarkeit zu erhalten. Das konnte in einer Studie gezeigt werden, die bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology im Mai 2014 in Chicago vorgestellt wurde. Eine Hormontherapie mit Goserelin reduzierte deutlich die Rate an frühzeitigem Ausfall der Ovarialfunktion, und die Frauen lebten länger.

Häufig kommt es durch eine Chemotherapie (CT) bei prämenopausalen Patientinnen zu einem frühzeitigem Ausfall der Ovarialfunktion (premature ovarian failure, POF). Das Risiko für eine Unfruchtbarkeit ist abhängig von der Art und der Anzahl der Chemotherapie bzw. der -zyklen und dem Alter der Patientinnen. Einiges hat schon darauf hingedeutet, dass einem vorzeitigen Chemotherapie-bedingten Ausfall der Ovarialfunktion durch eine Gabe von Goserelin (Zoladex®) vorgebeugt werden kann. Aber Vorläuferstudien waren nicht überzeugend, und nur in wenigen wurden die Ergebnisse auch durch die Erfassung von Schwangerschaften belegt.

Studiendesign

In die POEMS (Prevention of early menopause study) wurden prämenopausale Frauen zwischen 18 und 49 Jahren (medianes Alter 38) mit operablem Östrogen- und Progesteron-negativem Brustkrebs der Stadien I, II oder IIIA aufgenommen. Sie wurden randomisiert, und 131 erhielten die Standard-Chemotherapie mit Cyclophosphamid; 126 weitere auch eine Cyclophos-

phamid-haltige Chemotherapie plus monatlich 3,6 mg Goserelin s.c., beginnend eine Woche vor der Chemotherapie. Die letzte Goserelin-Dosis wurde innerhalb von zwei Wochen nach der letzten Chemotherapie gegeben. Primärer Endpunkt der Phase-III-Studie war das Zweijahres-POF, de-

finiert als Amenorrhoe in den letzten sechs Monaten und postmenopausale FSH(Follikel-stimulierendes Hormon)-Spiegel. Als weitere Endpunkte waren Schwangerschaften, krankheitsfreies und Gesamtüberleben definiert.

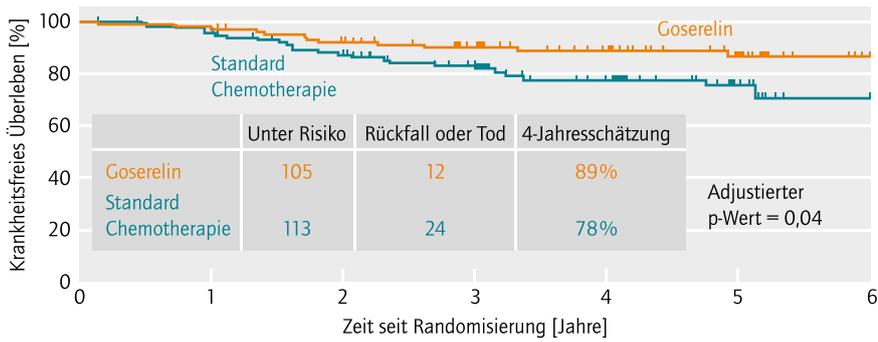
Mehr Schwangerschaften und längeres Überleben

Nach zwei Jahren betrug die Rate an Frauen mit ovarieller Dysfunktion in der CT-Gruppe 22% und in der Goserelin/CT-Gruppe nur 8% (stratifiziertes Odds-Ratio [OR] 0,30, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,09–0,97; $p=0,04$). In der CT-Gruppe wurden 12 von 18 Frauen mit Kinderwunsch schwanger, in der Goserelin-plus-CT-Gruppe dagegen 22 von 25 ($p=0,03$) (angepasstes OR 2,45; $p=0,03$). 18 Kinder wurden in der Go-

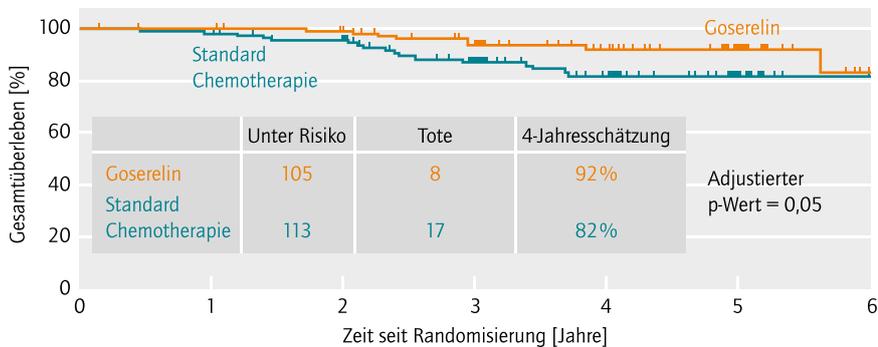
Tab. 1. POEMS: Ergebnisse im Hinblick auf die Ovarialfunktion und erfolgreiche Schwangerschaften

Endpunkt	Standard Chemotherapie	Chemotherapie + Goserelin	Odds-Ratio	Adjustierter p-Wert
Ausfall der Ovarialfunktion	n=69	n=66		
Erhöhte FSH-Spiegel und Amenorrhoe nach 2 Jahren	15 (22%)	5 (8%)	0,30	0,04
Erhöhte FSH-Spiegel oder Amenorrhoe nach 2 Jahren	31 (45%)	13 (20%)	0,29	0,006
Ovariale Dysfunktion	n=67	n=63		
Zweijahresrate	22 (33%)	9 (14%)	0,35	0,03
Ausgang der Schwangerschaften	n=113	n=105		
Patientinnen mit Schwangerschaft	12 (11%)	22 (21%)	2,45	0,03
Patientinnen mit Entbindung	8 (7%) (12 Säuglinge)	16 (15%) (18 Säuglinge)	2,51	0,05
Patientinnen mit einer oder mehr Entbindungen oder noch in der Schwangerschaft	10 (9%)	19 (18%)	2,45	0,04

FSH: Follikel-stimulierendes Hormon



Patienten unter Risiko							
Goserelin	105	103	94	80	59	37	5
Standard Chemotherapie	113	109	94	72	49	26	5



Patienten unter Risiko							
Goserelin	105	105	101	83	61	37	6
Standard Chemotherapie	113	111	102	77	53	28	6

Abb. 1. POEMS: Krankheitsfreies und Gesamtüberleben

serelin-Gruppe geboren, 12 in der Standard-Chemotherapie-Gruppe (Tab. 1). Im Goserelin-Arm kam es nicht zu einer erhöhten Fehlgeburtsrate (4 vs. 5 Fehlgeburten unter Standardtherapie), Problemen bei der Entbindung oder frühzeitiger Geburtseinleitung. Selbst überrascht war Studienautor Dr. Moore darüber, dass auch die Raten des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens jeweils im Goserelin-Arm besser waren (78% vs. 89%; HR 0,49; p=0,04 bzw. 82% vs. 92%; HR 0,43; p=0,05) (Abb. 1). Zwar ließe die Studie noch ein paar Fragen offen, so Diskutant Dr. Giordano, beispielsweise fehlten bei der jetzt vorgestellten Analyse die Endpunktdaten von 38% der Studienteilnehmer noch, weil die Studie so früh geschlossen worden war. Aber trotzdem werde auch er aufgrund dieser Ergebnisse demnächst jungen Frauen, die noch einen Kinderwunsch hätten oder nicht frühzeitig postmenopausal werden wollten, diese Option anbieten.

Quelle

Moore HCF, et al. Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international Inter-group trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5):Abstr. LBA505. Presented at oral abstract session breast cancer-HER2/ER. 31. Mai 2014.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Tripelnegatives Mammakarzinom

Carboplatin zusätzlich zur Standardtherapie

Standard zur Behandlung tripelnegativer Mammakarzinome, die weder Estrogen- noch Gestagenrezeptoren besitzen noch eine Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2) aufweisen, ist derzeit die Chemotherapie. Die Frage, ob die Gabe von Carboplatin zusätzlich zur Standardtherapie mit einem Anthracyclin und/oder Taxan eine Verbesserung bringt, war Gegenstand der GeparSixto-Studie, deren Ergebnisse auf einem von der Firma Teva veranstalteten Pressegespräch im Rahmen der 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie vorgestellt wurden.

Insgesamt starben im Jahr 2012 in Deutschland rund 17000 Frauen an Brustkrebs; in Gesamteuropa waren es mehr als 130000. Besonders schwer zu behandeln sind tripelnegative Mamma-

karzinome (Triple-negative breast cancer, TNBC), die zwischen 10 und 20% der Brustkrebsfälle ausmachen. Dreifach negative Mammakarzinome verhalten sich biologisch aggressiv und treten be-

vorzugt bei jüngeren Patientinnen auf. Oft weisen diese Patientinnen gleichzeitig auch BRCA1-Mutationen auf. So sind etwa 75% der Brustkrebspatientinnen mit einer BRCA1-Mutation auch tripelnegativ. In der Regel weisen solche Tumoren eine hohe Proliferationsrate auf, sind genetisch instabil und reagieren empfindlich auf DNA-schädigende Substanzen. Die Krebsart spricht ausschließlich auf eine Chemotherapie an, bei schlechter Prognose.

Intensive Chemotherapie ist Standard

Die neoadjuvante Standardtherapie besteht aus einer intensiven Chemotherapie mit Anthracyclinen und Taxanen, entweder als Kombination (z. B. sechsmal TAC [Docetaxel, Doxorubicin,

Cyclophosphamid) oder als Sequenztherapie (z.B. viermal EC [Epirubicin, Cyclophosphamid] in dreiwöchigem Abstand gefolgt von zwölfmal Paclitaxel in einwöchigem Abstand). Mit einer solchen Chemotherapie kann in vielen Fällen eine pathologische Komplettremission (pCR) erreicht werden, was die Prognose deutlich verbessert.

Bei HER2-positiver Erkrankung wird Trastuzumab parallel zur Chemotherapie verabreicht, oft auch in Kombination mit Lapatinib.

Die GeparSixto-Studie

Die GeparSixto-Studie ist eine randomisierte Phase-II-Studie [1]. Hier wurde bei insgesamt 595 Brustkrebspatientinnen untersucht, ob die Hinzunahme von Carboplatin zu einer neoadjuvanten Chemotherapie mit einem Anthracyclin (nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin; Myocet®) und/oder einem Taxan (Paclitaxel) bei Patientinnen mit einem tripelnegativen oder HER2-positiven Mammakarzinom die Rate der pathologischen Komplettremissionen erhöhen kann.

Alle Patientinnen wurden vor der Operation über 18 Wochen mit einer Chemotherapie (Paclitaxel/liposomales Doxorubicin) mit oder ohne Carboplatin behandelt, anschließend operiert und nach Standard weiterbehandelt. Zusätzlich zur Chemotherapie erhielten die Patientinnen mit einem tripelnegativen Mammakarzinom Bevacizumab, die Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom Trastuzumab und Lapatinib über den gesamten Zeitraum vor der Operation. Nach der Operation wurde die Trastuzumab-Therapie ein Jahr lang fortgeführt.

Insgesamt erhöhte sich durch die Zugabe von Carboplatin die Rate an pathologischen Komplettremissionen. Bei den Patientinnen mit einem tripelnegativen Mammakarzinom stieg die Zahl der pathologischen Komplettremissionen durch die Zugabe von Carboplatin statistisch signifikant um mehr als 20 Prozentpunkte (37,9% vs. 58,7%; $p < 0,05$). Bei den Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom war dies nicht der Fall (33,1% mit Carboplatin vs. 36,3% ohne Carboplatin).

Gleichzeitig erhöhte die Zugabe von Carboplatin die Rate der Nebenwirkungen, vor allem auf das blutbildende System. In der Studie führte nur

etwa die Hälfte der Patientinnen die Therapie vollständig durch; die andere Hälfte brach sie wegen der Nebenwirkungen ab.

In beiden Gruppen hatten Patientinnen, deren Mammakarzinome einen erhöhten Anteil an tumorinfiltrierenden Lymphozyten (Lymphocyte predominant breast cancer, LPBC) aufwiesen, eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine pathologische Komplettremission. Diese Patientinnen könnten besonders von Carboplatin profitieren. Bei den Patientinnen mit tripelnegativen Tumoren sprachen diejenigen mit Keimbahnmutationen der Gene BRCA 1/2 oder RAD besonders gut auf die Zugabe von Carboplatin an. Diese Mutationen sind mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko vergesellschaftet.

Dosisdichte Chemotherapie

Bei Patientinnen mit einem hohen Risiko für eine Krankheitsprogression, beispielsweise mit mehr als drei befallenen Lymphknoten, wird auch eine dosisdichte Chemotherapie eingesetzt. Dabei wird die Dosis von Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid weiter erhöht (ETC: 3-mal Epirubicin 150 mg/m², 3-mal Paclitaxel 225 mg/m², 3-mal Cyclophosphamid 2000 mg/m²). Mit dieser Therapie wurde in einer Studie der Arbeitsge-

meinschaft „Gynäkologische Onkologie bei Hochrisikopatientinnen“ mit durchschnittlich neun befallenen Lymphknoten ein Fünf-Jahres-Überleben von über 80% erreicht.

Ausblick

Basierend auf den Ergebnissen der GeparSixto-Studie ist die Studie GeparOcto geplant. In dieser randomisierten Phase-III-Studie werden zwei dosisdichte, dosisintensivierte Therapieschemata (ETC und Doxorubicin/Paclitaxel/Carboplatin) zur neoadjuvanten Therapie bei primärem Brustkrebs miteinander verglichen.

Quelle

Prof. Dr. med. Sibylle Loibl, Neu-Isenburg; Priv.-Doz. Dr. med. Christian Kurbacher, Bonn; Prof. Dr. med. Ulrike Nitz, Mönchengladbach; Pressegespräch „GeparSixto – wie umsetzen im klinischen Alltag“ und Symposium „Primum non nocere beim Mamma-Ca: Können die Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft werden?“, veranstaltet von Teva GmbH im Rahmen des Senologie-Kongresses, Berlin, 20. Juni 2014.

Literatur

1. Von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): an randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747–56; doi:10.1016/S1470-2045(14)70160-3.

Dr. Bettina Hellwig,
Konstanz

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

ASCO 2014

Neoadjuvante Chemotherapie als Erstbehandlung

Wird ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom zu Beginn mit neoadjuvanten Chemotherapie behandelt, so können dadurch im Vergleich zur Standardbehandlung Komplikationen verringert werden, und die Erkrankung ist weniger belastend für die Patientin. Das konnte in einer kontrollierten Studie gezeigt werden, die im Juni 2014 während der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt wurde.

Zurzeit besteht die Standardbehandlung des Ovarialkarzinoms aus einer primär chirurgischen Intervention, bei der auch die Tumormasse meist verkleinert wird (Primary debulking surgery, PDS). Danach folgt eine intravenöse Chemotherapie aus Paclitaxel und Carboplatin. Bei Patientinnen im Stadi-

um III, deren Tumor schon bei der ersten chirurgischen Intervention optimal verkleinert werden konnte (Resttumorgöße ≤ 1 cm), folgt in der Standardtherapie eine intravenös/intraperitoneale Therapie mit Paclitaxel und/oder eine intraperitoneale Gabe von Cisplatin. Bislang konnte schon in zwei Studien

gezeigt werden, dass Patientinnen, die primär mit einer neoadjuvanten Chemotherapie (NAC), gefolgt von Tumorverkleinernder Operation behandelt wurden, dadurch keine Nachteile im Hinblick auf das Überleben hatten. Allerdings hatten diese Vorläuferstudien noch nicht die Belastung durch eine solche Behandlung im Vergleich zur Standardtherapie analysiert.

Studienaufbau

In die multizentrische kontrollierte Phase-III-Studie JCOG0602 wurden von November 2006 bis Oktober 2011 301 Patientinnen mit Grad-III/IV-Karzinomen der Ovarien, des Tubus oder des Peritoneums aufgenommen und randomisiert. Im Standardarm wurden sie zunächst operiert (PDS) und dann mit acht Zyklen Paclitaxel/Carboplatin behandelt. Im NAC-Arm erhielten sie zunächst vier Zyklen Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von einer Tumorverkleinernden Operation (Interval debulking surgery; IDS), woran sich noch einmal vier Zyklen Paclitaxel/Carboplatin anschlossen. Im Standardarm war eine IDS auch optional für Patientinnen, die eingangs nur suboptimal operiert worden waren (Tab. 1).

Als Studienendpunkte, die besonders der Sicherheit galten, wurden die Anzahl der Operationen, die Operationsdauer, die Anzahl an Blutkonserven und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die auf die Behandlung zurückzuführen waren, gewählt.

Neoadjuvante Chemotherapie weniger belastend als Standardtherapie

Von insgesamt 301 rekrutierten Patientinnen wurden 149 in den Standardarm und 152 in den NAC-Arm

Tab. 1. Chirurgische Ergebnisse

Maximale Größe der verbleibenden Tumoren	STD-Arm (n=147) ¹		NAC-Arm (n=150) ¹
	PDS (n=147)	IDS (n=48)	IDS (n=131)
0 cm	17 (12%)	27 (56%)	83 (63%)
< 1 cm	38 (26%)	9 (19%)	25 (19%)
≥ 1 cm	92 (63%)	12 (25%)	23 (18%)
Optimal ²	55 (37%)	36 (75%)	108 (82%)
	STD-Arm (n=147) ¹		NAC-Arm (n=150) ¹
Kombiniert optimal ³	91 (62%)		108 (72%)

¹ Patientinnen, die keine im Protokoll vorgesehene Therapie erhielten, wurden von der Analyse ausgeschlossen; ² „Optimal“ entsprach einer maximalen Größe des Resttumors unter 1 cm, sowohl in PDS als auch IDS;

³ „Kombiniert optimal“ entsprach der Kategorie „Optimal“ entweder in PDS oder IDS;

IDS: Interval debulking surgery; PDS: Primary debulking surgery; STD-Arm: Standard-Arm

randomisiert. Im Standardarm waren zusätzlich zu den initialen Operationen 48 Nachoperationen (IDS) notwendig gewesen. Die Operationszeit der IDS war im NAC-Arm zwar länger als die Operationszeit der PDS im Standardarm, aber im Standardarm waren mehr Operationen notwendig, was letztlich zu einer längeren totalen Operationszeit im Standardarm führte ($p < 0,001$). Zu Lymphadenektomien im Becken- und Para-Aortenbereich kam es häufiger im NAC-Arm ($p < 0,001$), dafür waren im NAC-Arm seltener ganze Organresektionen nötig ($p = 0,012$). Blut-, Plasma- und Albumin-Transfusionen waren weniger häufig in der NAC-Gruppe durchgeführt worden ($p < 0,001$), und auch postoperative unerwünschte Ereignisse waren seltener im NAC-Arm.

Diskussion

Der Diskutant der Studie Dr. Dennis Chi, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, merkte einige Schwächen der Studie an. So habe leider im Standardarm die Rate einer optimalen Ausräumung des Tumors nur bei 38% gelegen. Außerdem seien zum jetzigen Zeitpunkt die Daten zum progres-

sionsfreien und Gesamtüberleben der Studienteilnehmerinnen noch unvollständig.

Ausblick

Zwei weitere Studien sind bereits in Planung, die mit insgesamt 800 Patientinnen die gleiche Fragestellung untersuchen sollen. Für eine abschließende Bewertung sind diese noch abzuwarten. Es bleibt zu hoffen, dass dann auch genau analysiert werden kann, ob die NAC zu besseren Operationsresultaten bei der ersten Operation führt, und ob eine längere erste Operation, bei der auch befallene Lymphknoten mit entfernt werden, wie in dieser Studie, schließlich zu einem besseren Ergebnis auch im Hinblick auf das Überleben führt.

Quelle

Onda T, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5s): Abstr. 5508.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Ataluren** (Translarna, PTC Therapeutics) bei Duchenne-Dystrophie (bedingte Zulassung) (siehe Notizen Nr. 07/2014).
- **Daclatasvir** (Daklinza, BMS) bei chronischer HCV-Infektion (siehe Notizen Nr. 09/2014).
- **Obinutuzumab** (Gazyvaro, Roche) bei chronischer lymphatischer Leukämie (siehe Notizen Nr. 07/2014).

Bedingte Zulassung abgelehnt für **Vintafoolid** (Vynfinit, MSD Sharp und Dohme), **Etarfolatid** (Folcepri, Endocyte) und **i.v. Folsäure** (Neocepri, Endocyte). Vorgesehen war die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit Folat-Rezeptor-positivem, Platin-resistentem Ovarialkarzinom in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin, wobei Etarfolatid und i.v. Folsäure für die diagnostische Bildgebung vorgesehen waren.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel hatte im März 2014 eine bedingte Zulassung empfohlen. Bedingung, war, dass das Unternehmen bestätigende Ergebnisse aus einer in der Durchführung begriffenen Studie vorlegt. Die betreffende Studie wurde allerdings vorzeitig abgebrochen, da sie den für die Zwischenanalyse definierten Wirksamkeitskriterien nicht entsprach. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis, auf das der Ausschuss in seiner Stellungnahme vom 20. März 2014 geschlossen hatte, war daher nicht mehr gegeben und die EU-Kommission hat die bedingte Zulassung der Substanzen abgelehnt.

Mitteilung der EMA vom 5.8.2014, Mitteilung auf www.univadis.de, Arzneimittel aktuell vom 18.8.2014

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Empagliflozin** (Jardiance, Boehringer Ingelheim): Das orale Antidiabetikum gehört zur Gruppe der SGLT2-Hemmer und wurde bei Diabetes mellitus Typ 2 in Monotherapie und in Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin zugelassen, wenn mit diesen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Durch Hemmung des Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Proteins in den Nieren wird vermehrt Glucose über den Urin ausgeschieden und damit die glykämische Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verbessert, ohne die Insulinsekretion zu verstärken. In Deutschland ist Empagliflozin seit Juni 2014 zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 7.8.2014

Zulassung für **Olodaterol** (Striverdi Respiamat, Boehringer Ingelheim): Das lang wirksame Beta₂-Sympathomimetikum (LABA) wurde für die Behandlung von Patienten mit COPD einschließlich chronischer Bronchitis und/oder Emphysem zugelassen. In Deutschland ist es bereits seit Dezember 2013 zugelassen. Wegen der langen Wirkungsdauer von mindestens 24 Stunden muss Olodaterol nur einmal täglich inhaliert werden.

Mitteilung der FDA vom 7.8.2014

Zulassung für **Oritavancin** (Orbactiv, The Medicines Company): Das Antibiotikum kann für die Behandlung von Patienten mit akuten Infektionen der Haut und des Weichgewebes durch Staphylococcus aureus (MSSA und MRSA), Streptokokken und Enterococcus faecalis eingesetzt werden. Es wird intravenös appliziert. Oritavancin ist als Qualified Infectious Disease Product (QIDP) von der FDA beschleunigt zugelassen worden. Nach Dalbavancin und Tedizolid ist es das dritte Antibiotikum mit diesem Status.

Mitteilung der FDA vom 6.8.2014

Zulassung für **Suvorexant** (Belsomra, MSD): Das Schlafmittel wurde zur Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen zugelassen. Suvorexant ist der erste zugelassene so genannte Orexin-Rezeptorantagonist. Orexine sind Neurotransmitter, die an der Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus beteiligt sind und die den Menschen wach halten. Suvorexant steht in vier Dosierungen zur Verfügung: Tabletten mit 5, 10, 15 und 20 mg. Es sollte nur einmal innerhalb von 30 Minuten vor dem Zubettgehen eingenommen werden. Die Zeit bis zum Aufstehen sollte mindestens 7 Stunden betragen. Mehr als 20 mg sollten nicht eingenommen werden. Bei Patienten, die abends 20 mg Suvorexant eingenommen hatten, war

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products). Das **PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

die Fahrtüchtigkeit am nächsten Tag beeinträchtigt. Alle Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Fahrtüchtigkeit und die Aufmerksamkeit am nächsten Tag gestört sein können.

Mitteilung der FDA vom 13.8.2014

Zulassungserweiterung für **Alglucosidase alfa** (Lumizyme, Genzyme): Die Enzymersatztherapie ist zukünftig für alle Patienten mit Pompe-Krankheit, einschließlich Kindern unter 8 Jahren, zugelassen. Außerdem ist keine Risk and Mitigation Strategy (REMS) mehr erforderlich. Die Erstzulassung erfolgte im Jahr 2010. Die Pompe-Krankheit ist eine seltene Erbkrankheit, die mit starker Muskeldystrophie einhergeht.

Mitteilung der FDA vom 1.8.2014

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Sicherheitsrelevante Informationen zu **Beta-Interferonen** wegen des Risikos einer thrombotischen Mikroangiopathie (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura bzw. hämolytisch-urämisches

Syndrom) sowie eines nephrotischen Syndroms. Die Erkrankungen können mehrere Wochen bis Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten. Die thrombotische Mikroangiopathie ist gekennzeichnet durch Thrombozytopenie, Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit, Parese) und eine eingeschränkte Nierenfunktion. Bei Auftreten verdächtiger Symptome unter Behandlung mit Beta-Interferon werden eine Kontrolle der Thrombozyten, der Serum-Lactatdehydrogenase (LDH) und der Nierenfunktion sowie ein Blutausschuss auf Schistozysten (fragmentierte Erythrozyten) empfohlen. In Bezug auf ein nephrotisches Syndrom (Proteinurie, eingeschränkte Nierenfunktion und Ödeme) sollte die Nierenfunktion regelmäßig überprüft und auf entsprechende Symptome ge-

achtet werden. Beide Erkrankungen machen eine sofortige Behandlung und ggf. das Absetzen von Beta-Interferon erforderlich.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 20–2014 vom 19.8.2014

Rote-Hand-Brief zu **Domperidon** wegen neuen Empfehlungen zur Minimierung kardialer Risiken: Eine Überprüfung auf europäischer Ebene hat ein gering erhöhtes Risiko schwerwiegender kardialer Nebenwirkungen von Domperidon bestätigt, einschließlich QTc-Verlängerung, Torsade-de-Pointes-Tachykardien, schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Domperidon wird nur noch in der Indikation „Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen“ positiv bewertet. Ein höheres

Risiko wurde unter anderem bei Patienten über 60 Jahren beobachtet.

Die maximale Tagesdosis von Domperidon wird reduziert auf 30 mg. Die Dauer der Behandlung sollte eine Woche nicht überschreiten. Es ist kontraindiziert bei Patienten mit mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen, bei bestehender Verlängerung des kardialen Reizleitungsintervalls (insbesondere der QTc-Zeit), bei signifikanten Elektrolytstörungen oder Herzkrankungen wie kongestiver Herzinsuffizienz. Domperidon soll nicht gemeinsam mit QTc-verlängernden Arzneimitteln oder CYP3A4-Inhibitoren verabreicht werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 21–2014 vom 20.8.2014

Bettina Christine Martini,
Legau

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Firma Otsuka Pharma GmbH, 60323 Frankfurt, und die Beilage AMT express Nr. 122 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. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Stefan Fischer, Rika Rausch und Dr. Tanja Sauße
Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
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 1061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

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

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 33 vom 1. 10. 2014

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 89,90, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 53,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 23,80 Ausland € 46,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

chte 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.



© 2014 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
StraÙe 722, 70329 Stuttgart