

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Schwerpunkt Onkologie



Neue Entwicklungen in der Therapie von Basalzellkarzinomen

Subkutane Anwendung von Rituximab und Trastuzumab

Afatinib bei fortgeschrittenem Bronchialkarzinom

Sorafenib bei therapieresistentem Schilddrüsenkarzinom

Pazopanib bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

PD1-Antikörper bei fortgeschrittenem Melanom

Notizen

10

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
31. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2013

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. Stefan Fischer
Dr. Tanja Sauße
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. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
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

LA-Med geprüft 2012
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Kardiologische Impressionen 259
Highlights vom ESC 2013 in Amsterdam

Übersichten

Stephan Grabbe, Mainz, Rainer Kunstfeld, Wien, Sophia Wilden, Tina Müller-Brenne und Carmen Loquai, Mainz
Neue Entwicklungen in der Therapie von Basalzellkarzinomen 261
Der Hedgehog-Signalweg und Vismodegib

Hans-Peter Lipp, Tübingen
Subkutane Anwendungen von Rituximab und Trastuzumab 268
Studienergebnisse und Patientenpräferenz im Überblick

Zertifizierte Fortbildung 273



Referiert & kommentiert

Kongresse, Symposien, Konferenzen 275

Fortgeschrittenes Bronchialkarzinom: Verlängertes progressionsfreies Überleben mit Afatinib bestätigt – Fortgeschrittenes Bronchialkarzinom: Längeres Überleben mit Nintedanib besonders bei Adenokarzinom – FIRE-3: Cetuximab versus Bevacizumab bei metastasiertem Kolorektalkarzinom – Metastasiertes kolorektales Karzinom: Patienten mit NRAS-Wildtyp profitieren von Panitumumab – Therapie-resistentes Schilddrüsenkarzinom: Sorafenib verlängert progressionsfreies Überleben – Ovarialkarzinom: Erhaltungstherapie mit Pazopanib verlängert krankheitsfreies Überleben – PD1-Antikörper: Nivolumab beim fortgeschrittenen Melanom – Akute Promyelozyten-Leukämie: Wandel in der Therapie – ANCA-assoziierte Vaskulitiden: Rituximab erweitert die Therapieoptionen – Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö: Vancomycin bei allen Schweregraden Mittel der Wahl – Chronische spontane Urtikaria: Omalizumab bewirkt schnelle Symptomkontrolle bei Urtikaria – Diabetisches Makulaödem: VEGF-Inhibitor Ranibizumab ist der alleinigen Lasertherapie überlegen – Empagliflozin: Neuer SGLT-2-Inhibitor überzeugt in Studien – Schizophrenie und bipolare Störungen: Neue Therapieoption beim psychiatrischen Akutfall

Notizen 291

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 290

Beilagenhinweis:

Diese Ausgabe enthält die Beilage AMT express Nr. 118 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Kardiologische Impressionen

Highlights vom ESC 2013 in Amsterdam

Die Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) ist der weltweit größte Kardiologenkongress. Auch diesmal wurden im Rahmen der *Hotline Sessions* eine Reihe neuer Studienergebnisse vorgestellt und diskutiert. Im Folgenden möchte ich über einige aus Sicht der „Arzneimitteltherapie“ relevante Studien nach dem Motto *kurz und knapp* berichten.

Nach Vorhofflimmern screenen

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung im klinischen Alltag, wobei die Inzidenz mit dem Alter zunimmt. Doch die Rhythmusstörung manifestiert sich nicht immer mit entsprechender Symptomatik, das bedeutet, ein Drittel aller betroffenen Patienten ist vollständig asymptomatisch. Deshalb empfehlen die ESC-Leitlinien bei jedem Patienten, der die Praxis aufsucht, zumindest den Puls zu tasten und eventuell ein EKG abzuleiten. Bei einem Vorhofflimmern-Screening in Schweden mittels EKG fand sich bei 11,9% aller 75-jährigen Patienten ein Vorhofflimmern, bei 3% war dies bisher nicht bekannt. Bei insgesamt 5% aller gescreenten Patienten, also bei jedem zweiten Patienten mit bekanntem oder unbekanntem Vorhofflimmern, war bisher auch keine Antikoagulation eingeleitet worden. Kurzum, die Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit ist groß.

Edoxaban bei venöser Thromboembolie

Die bisherige Standardtherapie der tiefen Beinvenenthrombose beziehungsweise der Lungenembolie ist die initiale Gabe eines Heparins, vorrangig eines niedermolekularen Heparins in therapeutischer Dosierung, überlappend mit einem Vitamin-K-Antagonisten, wobei das Heparin-Präparat dann abgesetzt werden kann, wenn der INR-Wert den Zielbereich von > 2 erreicht hat.

Nachdem bereits der Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban die Zulassung für die Therapie venöser Thromboembolien erhalten hat, wurde jetzt auch der Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban im Rahmen einer klinischen Studie (HOKUSAI-VTE) mit der bisherigen Standardtherapie verglichen. Die Ergebnisse auf einen kurzen Nenner gebracht lauten: Bezüglich eines thromboembolischen Rezidivs fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (3,2% unter Edoxaban vs. 3,5% unter Warfarin). Nur bei Patienten mit schwerer Lungenembolie, also mit rechtsventrikulärer Dysfunktion und Erhöhung des NTpro-BNP fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Edoxaban-Therapie. Bei diesen Patienten trat unter Edoxaban ein Rezidiv-Ereignis nur bei 3,3%, unter Warfarin dagegen bei 6,2% der Patienten auf. Eine klinisch relevante stärkere Blutung wurde unter Edoxaban signifikant seltener beobachtet als unter Warfarin (8,5% vs. 10,3%).

Kardiale Sicherheit von Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren

Die kardiovaskuläre Sicherheit von oralen Antidiabetika ist immer wieder Gegenstand intensiver Diskussionen. Zuletzt wurde darüber spekuliert, ob unter Dipeptidylpeptidase-(DPP)-4-Inhibitoren vermehrt kardiale Ereignisse auftreten könnten. Doch diese Befürchtungen konnten jetzt durch die Ergebnisse zweier Studien widerlegt werden. In der SAVOR-TIMI-53-Studie (Saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus) wurde bei über 16 000 Typ-2-Diabetikern Saxagliptin mit Placebo verglichen. Nach einer Beobachtungsdauer von 2,1 Jahren fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse. Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt oder Schlaganfall trat in der Saxagliptin-Gruppe bei 7,3%, in der Placebo-Gruppe bei 7,2% der Patienten auf. Auch der sekundäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod,

Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Krankenhausbehandlung wegen Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris oder Revaskularisation) war nicht signifikant unterschiedlich (12,8% in der Saxagliptin-Gruppe vs. 12,4% in der Placebo-Gruppe). Nur bei der stationären Behandlung wegen Herzinsuffizienz schnitten die Patienten in der Saxagliptin-Gruppe schlechter ab. Während unter Placebo nur 2,8% wegen einer kardialen Dekompensation hospitalisiert werden mussten, waren es in der Saxagliptin-Gruppe 3,5%. Warum, weiß niemand!

In der EXAMINE-Studie (Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care) wurde ein anderer DPP-4-Inhibitor, nämlich Alogliptin bei Typ-2-Diabetikern nach einem akuten Koronarsyndrom mit Placebo verglichen. Auch hier ergab das Follow-up nach 18 Monaten bezüglich des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall) keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (11,3% in der Alogliptin-Gruppe vs. 11,8% in der Placebo-Gruppe). In beiden Studien fand sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Hinblick auf Karzinome, Pankreatitis und Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.

Fazit: DPP-4-Inhibitoren dürften auch aus kardialer Sicht ein sicheres Therapiekonzept sein.

Loading vor PCI: ja oder nein?

Auch wenn die Datenlage nicht überzeugend ist, so galt bisher eine Loading-Dosis von Clopidogrel bereits vor der Koronarangiographie als Standard. Ob die Gabe eines Thienopyridins in der Tat bereits vor der Koronarangiographie vorteilhaft ist im Vergleich zu einer Loading-Dosis erst zum Zeitpunkt der PCI (percutaneous coronary intervention), dieser Frage wurde im Rahmen der ACCOAST-Studie (A comparison of prasugrel at the time of percutaneous coronary intervention or as pretreatment at the time of diagnosis in patients with non-ST-elevation myocardial infarction [NSTEMI]) nachgegangen. 4033 Patienten mit einem NSTEMI erhielten 30 mg Prasugrel oder Placebo vor Beginn der Koronarangiographie. Wenn eine PCI indiziert war, erhielt die Prasugrel-Gruppe dann direkt vor der Intervention zusätzlich 30 mg Prasugrel, die Placebo-Gruppe 60 mg Prasugrel. Die frühe Gabe von Prasugrel brachte allerdings keinen Vorteil im Hinblick auf kardiovaskuläre Komplikationen, weder 7 Tage noch 30 Tage nach dem Ereignis. Die Studie wurde sogar vorzeitig beendet, da in der ungezielt vorbehandelten Patientengruppe signifikant häufiger größere Blutungen aufgetreten waren. Diese Studie wird sicherlich eine intensive Diskussion darüber auslösen, ob ein frühzeitiges routinemäßiges Loading mit einem Thienopyridin überhaupt sinnvoll ist.

Die kleine Auswahl an Studien möge zeigen, dass nicht alle Hoffnungen und Erwartungen in Erfüllung gegangen sind. Aber nicht nur die „Tops“, sondern auch die „Flops“ sind ein Fortschritt im Sinne der Wissenschaft.

Dr. med. Peter Stiefelhagen

Quelle

Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC). Amsterdam, 31. August bis 4. September.

Neue Entwicklungen in der Therapie von Basalzellkarzinomen

Der Hedgehog-Signalweg und Vismodegib

Stephan Grabbe, Mainz, Rainer Kunstfeld, Wien, Sophia Wilden, Tina Müller-Brenne und Carmen Loquai, Mainz

Der Hedgehog-Signalweg spielt eine bedeutende Rolle bei der Karzinogenese vieler solider Tumoren, da er bei fast allen Basalzellkarzinomen und verschiedenen anderen soliden Tumoren mutiert und damit konstitutiv aktiviert ist. Vismodegib ist ein oral verfügbarer Hemmstoff des Hedgehog-Signalwegs, der kürzlich für die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Basalzellkarzinoms zugelassen wurde. Trotz einer in der Zulassungsstudie berichteten Erkrankungskontrolle (Tumorrückgang oder konstante Tumorgroße) bei über 80 % der Patienten für mindestens neun Monate war die subjektive Akzeptanz der Therapie bei den behandelten Patienten aufgrund der unerwünschten Ereignisse (Muskelspasmen, Abgeschlagenheit, Geschmacksverlust, Alopezie) gering. Insgesamt steht mit Vismodegib jedoch ein erster Vertreter einer grundlegend neuen Substanzgruppe zur Verfügung, die bei einer Vielzahl von soliden Tumoren ein therapeutisches Potenzial besitzt.

Arzneimitteltherapie 2013;31:261–6.

Das Basalzellkarzinom, auch Basaliom oder weißer Hautkrebs genannt, ist mit großem Abstand die häufigste Form maligner Hautveränderungen des Menschen. Schätzungsweise 80 000 [5] bis 136 000 [1] Menschen erkranken jährlich neu in Deutschland, meist sind Personen über 60 Jahre betroffen. Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Basalzellkarzinomen ist die chronisch kumulative UV-Exposition. Hierdurch entstehen Mutationen in Tumorsuppressorgenen sowie DNA- und RNA-Schäden. So wundert es nicht, dass sich bis zu 70 % der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich sowie an Unterarmen und Händen befinden. Basalzellkarzinome beginnen meist als flach erhabene, umschriebene, gelblich-rötliche Papeln mit einem perlschnurartigen Randsaum und zeigen auflichtmikroskopisch atypische, meist bizarr konfigurierte Tumorgefäße. Destruktiv-infiltrierendes Wachstum führt zu Erosionen und tiefen Ulzerationen einschließlich der Zerstörung von knorpeligen und knöchernen Strukturen. Organamputationen (z. B. Exenteratio orbitae oder Amputatio nasi/auris) können die Folge sein. Werden durch das schrankenlose Wachstum lebenswichtige Strukturen erreicht (Frontobasis, A. carotis u. a.), sind selbst letale Verläufe möglich [5].

Therapeutisch ist die komplette histographisch kontrollierte operative Exzision mit ausreichendem Sicherheitsabstand (0,3–1 cm) das Mittel der Wahl [5]. Angesichts der oft problematischen Lokalisationen im Gesicht ist jedoch nicht immer eine komplette Resektion einschließlich subklinischer Tumorausläufer möglich, insbesondere bei Basalzellkarzinomen vom infiltrativ wachsenden und sklerodermi-

form wachsenden Typ oder bei Infiltrationen von Knorpel oder Knochen [5].

Eine besondere Herausforderung stellt die Therapie von Basalzellkarzinomen bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom dar, auch Basalzellnävus-Syndrom genannt [3]. Bei dieser autosomal dominanten Erbkrankheit kommt es infolge einer Keimbahnmutation bereits im frühen Erwachsenenalter zum Auftreten multipler Basalzellkarzinome. Häufige Operationen, teilweise mit der Notwendigkeit größerer Hauttransplantationen, sind die Folge. Als Komplikation kann bereits im Kindesalter ein Medulloblastom entstehen. Weitere Symptome sind physiologische Auffälligkeiten in der Gesichtsform (Makrozephalie, Stirnhöcker), Zysten im Kieferbereich und an den Zähnen sowie Skelettfehlbildungen und Hyperkeratosen.

Jüngere molekularbiologische Untersuchungen identifizierten bei einem Großteil der untersuchten Patienten Mutationen in einem Gen, das für den Rezeptor „Patched 1“ des sogenannten Hedgehog-Signalwegs kodiert [17]. Eine pathologische Aktivierung dieses Rezeptors und somit des Signalwegs ist auch mit der Entwicklung von Basalzellkarzinomen und diversen anderen Karzinomen, unter anderem dem Medulloblastom, assoziiert [17].

Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Dr. med. Sophia Wilden, Dr. med. Tina Müller-Brenne, Dr. med. Carmen Loquai, Hautklinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz KörR, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, E-Mail: stephan.grabbe@unimedizin-mainz.de

Prof. Dr. Rainer Kunstfeld, Universitäts-Hautklinik Wien, Währinger Straße 115, 1180 Wien, Österreich

Der Hedgehog-Signalweg

Hedgehog-Proteine sind essenzielle Elemente im Rahmen der Embryogenese. Sie beeinflussen Zellwachstum und Differenzierung von Vorläuferzellen. Der Hedgehog-Signalweg sorgt dafür, dass sich entwickelnde Gewebe die richtige Größe und Position einnehmen und die richtigen Zellen enthalten. Dieser Mechanismus ist ein Zeit- und Positions-abhängiger Prozess [21]. In adulten Geweben ist dieser Signalweg (mit Ausnahme bestimmter Stammzellen) physiologischerweise inaktiv [2]. Entwicklungsgeschichtlich trat dieser Mechanismus schon sehr früh auf und wurde konserviert. So findet man diesen Signalweg ebenso bei Ringelwürmern oder Fruchtfliegen [12], an denen er auch erstmalig beschrieben wurde. Einzelmutationen des Hedgehog-Gens führen zu einer Fliegenlarve mit stacheligen Fortsätzen – daher der Name „Hedgehog“, die englische Bezeichnung für „Igel“.

Der Ligand, das *Hedgehog-Protein*, existiert beim Säugetier in drei Formen: Sonic (benannt nach einer Igelfigur aus einem Videospiel), Indian und Desert Hedgehog (benannt nach zwei Igelarten), wovon Sonic Hedgehog (SHH) bei Vertebraten am besten erforscht ist. SHH unterliegt einer Reihe von Prozessen, auf die hier nicht eingegangen wird, und kann auto- oder parakrin die Signalübertragung in der Zelle beeinflussen. Wichtigste Empfängerstruktur ist ein länglicher Zellfortsatz, aufgebaut aus Mikrotubuli, das sogenannte primäre Zilium (primär, da im Unterschied zu anderen Zilien immobil). Dieses Zilium kann man als Antenne bezeichnen, über welche die Zelle mit der Umgebung interagiert.

Innerhalb des Signalwegs (Abb. 1 und 2) ist die Hemmung der Normzustand: Fehlt der Hedgehog-Ligand (z.B. SHH), dann bindet der Rezeptor Ptch1 (Patched 1) ein anderes Protein (Smoothened, SMO) am Fuß des primären Ziliums und damit ist der Signalweg blockiert, da alle weiteren Beteiligten in inaktiven Formen verbleiben bzw. endosomal abgebaut werden (Abb. 2a). Bindet ein Hedgehog-Protein an den

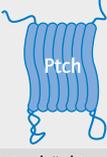
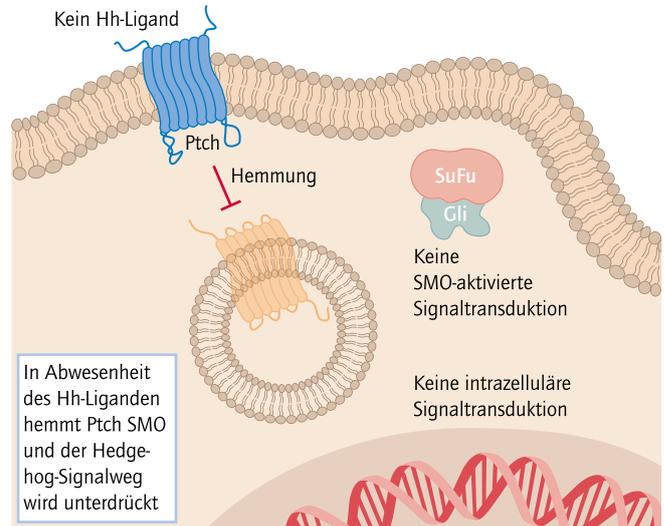
Der Hedgehog-Ligand, Hedgehog (Hh)	Der Hedgehog-Ligandrezeptor, Patched (Ptch)	Der Hedgehog-Signal-Transduktor, Smoothened (SMO)	Die Hedgehog-Effektoren, die Gli-Transkriptionsfaktoren
			
Leitet die Signaltransduktion des Hedgehog-Signalwegs ein	Unterdrückt normalerweise die Aktivität von SMO	Wird normalerweise von Ptch unterdrückt, wodurch seine Aktivierung der Hedgehog-Signalkaskade verhindert wird	Zytosolischer Komplex von Proteinen einschließlich des Suppressor of Fused (SuFu) und der Gli-Familie der Transkriptionsfaktoren. Ihre Aktivierung führt zur Expression spezifischer Gene, die die Zellproliferation und Zelldifferenzierung fördern

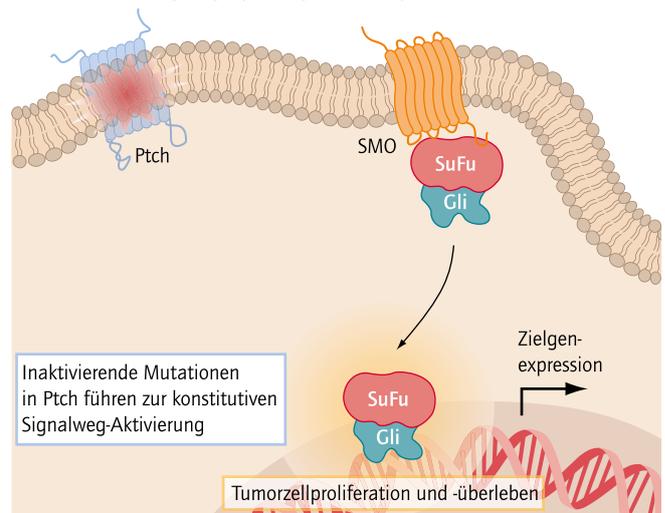
Abb. 1. Darstellung der wichtigsten Komponenten in der Hedgehog-Signalgebung (vgl. Abb. 2)

Rezeptor Ptch1, so wird der nachgeschaltete Rezeptor SMO in der Zellmembran aktiviert. In der Folge kommt es zu einer Aktivierung von Gli-Proteinen (Gli2/3 – sogenannten

a Wenn der Hedgehog-Signalweg inaktiv ist, hemmt Patched die Aktivität von Smoothened



b Konstitutive Hedgehog-Signalweg-Aktivierung beim Basalzell-Karzinom



c Vismodegib hemmt SMO – einen wesentlichen Mediator der Signalgebung im Hedgehog-Signalweg

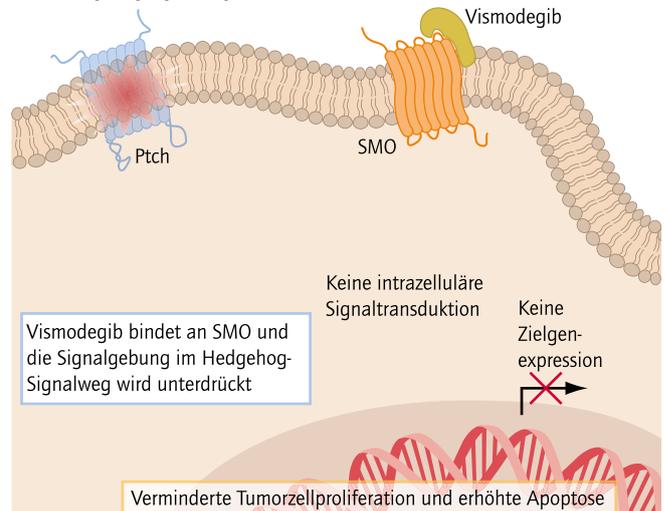


Abb. 2. Hedgehog-Signalweg [mod. nach 2, 11, 12]

Gli-Zinc finger proteins, nach ihrer ursprünglichen Isolierung aus Gliomen). Diese wandern dann in den Zellkern und stoßen die Transkription der Zielgene, wie Cyclin D und E als wichtigen Regulatoren des Zellzyklus, an. Ein weiteres Gliprotein, Gli1, wird ebenfalls transkribiert, wodurch der Prozess verstärkt wird. In diesem Prozess sind noch eine Vielzahl weiterer regulatorischer Proteine, Rezeptoren, Aktivatoren und Repressoren beteiligt [11].

Mutationen, die den Hedgehog-Signalweg aktivieren (Abb. 2b), sind für das Entstehen diverser Tumoren verantwortlich; neben dem Basalzellkarzinom und Medulloblastomen gehören auch Neoplasien von Pankreas oder Prostata und kleinzellige Bronchialkarzinome dazu [6]. Hier konnten jeweils Mutationen nachgewiesen werden, die eine entsprechende Expression von SHH mit Hemmung von Ptch1 bzw. Aktivierung von SMO nach sich zogen [9].

Da es unter den Tumoren, die über den Hedgehog-Signalweg aktiviert werden, sowohl Liganden-abhängige als auch Liganden-unabhängige Tumoren gibt, ist eine Hemmung des Signalwegs auf der Ebene von SMO oder später sinnvoll, um beide Entitäten zu erfassen.

Neben den Tumoren, die, wie das Basalzellkarzinom, auf einer Mutations-bedingten Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs basieren (meist auf Ebene des Ptch1 oder SMO), erscheint das Prinzip der Hemmung auch bei Tumoren interessant, bei denen über die Sekretion von SHH umliegende Stroma-Fibroblasten aktiviert werden. Hier existieren zahlreiche, noch nicht in allen Einzelheiten verstandene Interaktionen von Tumor und Stromagewebe [25], deren Beeinflussung ebenfalls therapeutisch interessant erscheint. Damit ergibt sich ein neuer Ansatz, wie man Tumoren, die sich durch ihr umgebendes Bindegewebe vor einer Chemotherapie „schützen“, durch eine Hedgehog-Inhibierung innerhalb des Schutzwalls zugänglich machen kann.

Hemmung des Hedgehog-Signalwegs

Untersuchungen teratogener Effekte bei Schafen durch den Verzehr von *Veratrum californicum*, einer Germerart, führten zu der Erkenntnis, dass die teratogenen Effekte durch die Hemmung des Hedgehog-Signalwegs auf der Ebene des SMO-Proteins durch den Inhaltsstoff *Cyclopamin*, ein Alkaloid der Pflanze, zu erklären sind [10]. Dabei bindet Cyclopamin direkt an SMO, und die Hemmung des in der embryonalen Entwicklung aktiven Signalwegs verursacht die teratogenen Schädigungen. Da dieser Signalweg beim Erwachsenen im Normalfall inaktiv ist, aber bei diversen soliden Tumoren pathologisch reaktiviert ist und Cyclopamin selbst sich als zu toxisch für einen therapeutischen Einsatz erwiesen hat, wurden weitere SMO-Antagonisten gesucht und in klinischen Studien getestet [24]. Der derzeit am weitesten entwickelte Wirkstoff ist Vismodegib (Erivedge®).

Hedgehog-Signal-Inhibition mit Vismodegib

Vismodegib (GDC-0449), ein kleineres, vollsynthetisches Molekül der 2-Arylpyrimidin-Klasse, bindet wie Cyclopamin selektiv an das SMO-Protein und inhibiert es damit (Abb. 2c). In verschiedenen murinen und In-vitro-Modellen zeigte sich eine hohe Antitumor-Aktivität der Substanz [4],

die aufgrund einer langen Halbwertszeit und einer guten Resorbierbarkeit in oraler Form einmal täglich verabreicht werden kann. Dosisfindung und Wirksamkeitsnachweis von Vismodegib erfolgten in einer zweistufigen Phase-I-Studie [22] und einer offenen Phase-II-Studie [16].

Präklinische Daten

Die präklinischen Daten zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf genotoxische Effekte durch Vismodegib. In Ratten wurden bei Kanzerogenitätsuntersuchungen benigne subkutane Neoplasien (Pilomatrixome) gefunden [7]. In den klinischen Studien traten diese bislang nicht auf. Die Bedeutung des Befunds bei Ratten ist noch unklar. Bezüglich der Beurteilung der Fertilität wurden bislang keine gezielten Studien durchgeführt. Aus tierexperimentellen Studien an Ratten und Hunden gibt es allerdings deutliche Hinweise, dass sowohl die weibliche als auch die männliche Fertilität beeinträchtigt sein können. In der Prüfung auf Teratogenität erwies sich Vismodegib als embryotoxisch. Tierexperimentelle Daten deuten auch auf eine Beeinträchtigung der nachgeburtlichen Entwicklung hin. Aufgrund dieser Ergebnisse ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern eine sichere Empfängnisverhütung dringend notwendig.

Frühe klinische Untersuchungen [22]

In der ersten Stufe wurde an 20 Patienten mit diversen soliden Tumoren eine Dosiseskaltionsstudie zur Ermittlung der maximal verträglichen Dosis (Maximum tolerated dose, MTD) durchgeführt. Es wurden keine dosislimitierenden toxischen Effekte gefunden. Die empfohlene Dosis lag bei 150 mg einmal täglich, da höhere Dosen nicht zu höheren Plasmaspiegeln führten. In der zweiten Stufe wurden von 68 Patienten, davon 33 mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom, Daten zu Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit erhoben. Die Substanz erwies sich als gut verträglich. Der Steady State wurde bei einmal täglicher Gabe nach etwa 14 Tagen erreicht und konnte über den Verlauf der Studie aufrechterhalten werden. Die Effektivität der Hemmung des Hedgehog-Signalwegs konnte durch die Bestimmung der Gli1-Expression nachgewiesen werden. Mutationen im Bereich des Ptch1-Gens und im SMO-M2-Onkogen konnten nachgewiesen werden und korrelierten mit dem Krankheitsbild. Als sekundärer Endpunkt wurde das Tumoransprechen ermittelt: 18 von 33 in der Stufe 2 behandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Tumoren reagierten auf die Substanz mit einer Tumorregression, weitere elf hatten einen stabilen Verlauf ohne weitere Progression, nur bei vier Patienten wurde ein Fortschreiten der Erkrankung beobachtet.

Ergebnisse der Zulassungsstudie

In der zulassungsrelevanten ERIVANCE-BCC-Studie (international, einarmig, multizentrisch, Open-Label) wurden 104 Patienten in zwei Kohorten eingeschlossen [16]. Die 71 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom kamen für eine Operation nicht infrage und waren für eine Radiotherapie ungeeignet, bei 33 Patienten war das Basalzellkarzinom metastasiert. Insgesamt acht Patienten

wurden nach Überprüfung der pathologischen Befunde aus der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten erhielten einmal täglich 150 mg Vismodegib oral bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder intolerabler Toxizität.

In der Studie zeigte sich bei 43% der Patienten (95%-Konfidenzintervall [KI] 30–56) mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom ein Ansprechen (Objective response-rate, ORR) – geprüft durch einen unabhängigen Reviewer. In der metastasierten Situation lag die Ansprechrate bei 30% (95%-KI 16–48). Damit wurde der primäre Endpunkt, eine Ansprechrate von 20% ($p < 0,001$) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. von 10% ($p = 0,001$) bei metastasierten Basalzellkarzinomen, erreicht. Das mittlere progressionsfreie Überleben (Progression-free survival, PFS) betrug für beide Gruppen 9,5 Monate. Eine Kasuistik mit kompletter Remission ist in **Abbildung 3** dargestellt. Weitere Studien an Patienten mit operablem Basalzellkarzinom und bei Patienten mit Basalzell-Nävus-Syndrom sind geplant.

Profil der unerwünschten Ereignisse (Tab. 1)

Der Großteil (57%) der unerwünschten Ereignisse (UE) in der Zulassungsstudie war mild bis moderat (Grad 1 und 2). Trotzdem fällt eine auf den ersten Blick hohe Inzidenz von 26 schwerwiegenden UE (25%) und Todesfällen (7%) auf, die jedoch primär auf Komorbiditäten und andere Kausalitäten zurückgeführt wurde, ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation blieb jeweils unklar [16].

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Vismodegib sind Muskelkrämpfe, Haarausfall, veränderte Geschmacksempfindung oder Verlust des Geschmackssinns, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Erbrechen und Gelenkschmerzen (Tab. 1). Weitere mögliche UAW sind zum Beispiel Amenorrhö, Hypokaliämie und Hyponatri-

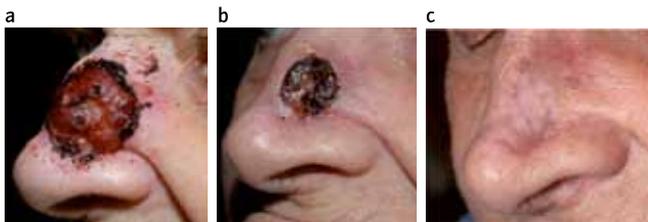


Abb. 3. Kasuistik

88-jährige Patientin; Basalzellkarzinom mit einer Tumorgroße von 28 × 31 mm, histologisch gesichert, mit teilweiser Invasion des Knorpelskeletts der Nase, seit zwei Jahren langsam progredient wachsend. Multiple Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz NYHA III-IV mit Herzklappenersatz). Die Patientin wurde nicht aufgrund der Größe des Basalzellkarzinoms, sondern aufgrund internistischer Probleme als nicht narkosefähig eingestuft. Zudem lehnte sie eine geplante Operation aufgrund einer befürchteten kosmetischen Beeinträchtigung ab.

a) Befund vor Therapiebeginn mit Vismodegib

b) Zustand nach zwei Monaten Therapie mit Vismodegib. Unter der Therapie zeigte sich eine schnelle Tumorregression. Dies führte zunächst zu einer Nekrosezone, dann zu einer narbigen Abheilung des Befundes innerhalb von zwei Monaten Therapie. Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen klagte die Patientin über einen Geschmacksverlust sowie über Muskelkrämpfe, die letztendlich zu einer Beendigung der Therapie führten.

c) Klinische Vollremission drei Monate nach Ende der Therapie.

Die Patientin entwickelte sechs Monate nach Absetzen von Vismodegib ein lokal begrenztes Rezidiv. Vor Beginn einer im Anschluss geplanten topischen Therapie mit Imiquimod verstarb die Patientin an ihrer kardialen Erkrankung.

Tab. 1. Häufig beschriebene unerwünschte Ereignisse (UE) unter Therapie mit Vismodegib gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 13.1 [mod. nach 16]

UE	Gesamt ¹ [%]	Grad 1 ¹ [%]	Grad 2 ¹ [%]	Grad 3 od. 4 ¹ [%]
Muskelkrämpfe	68	48	16	4
Alopezie	63	49	14	–*
Dysgeusie	51	28	23	–*
Gewichtsverlust	46	27	14	5
Fatigue	36	27	5	4
Übelkeit	29	21	7	1
Appetitverlust	23	14	6	3
Diarrhöen	22	16	5	1

¹ Anteil behandelte Patienten

* Grad-3- und -4-Toxizitäten nicht definiert

ämie, Hyperurikämie sowie erhöhte Serumspiegel anderer Stickstoffhaltiger Blutbestandteile.

Obwohl der Großteil der UE einen niedrigen Schweregrad hatte, muss hervorgehoben werden, dass zum Studienende (9 Monate nach Einschluss des letzten Patienten) etwa die Hälfte der Patienten die Therapie abgebrochen hatten. Bei der Mehrzahl der Therapieabbrüche waren UE (12%) bzw. die Entscheidung des Patienten (ca. 20%) die Ursache für die Beendigung der Therapie. Nur etwa 12% der Patienten beendeten die Therapie aufgrund eines Erkrankungsprogresses oder aus anderer Ursache (6%) [16]. Insbesondere die Muskelspasmen, die Abgeschlagenheit, der Geschmacksverlust und die Alopezie wurden von den Patienten selbst relativ häufig als so belastend angesehen, dass diese die Therapie (trotz effektiver Tumorkontrolle durch das Arzneimittel) beendeten. Einschränkend sei jedoch ebenfalls bemerkt, dass es sich bei Patienten mit fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen oft um solche mit niedriger Compliance und geringer Therapiemotivation handelt, sodass die vergleichsweise geringe subjektive Therapieakzeptanz der Substanz nicht ohne Weiteres auf andere Tumorentitäten extrapoliert werden sollte.

Zulassungsstatus

Vismodegib (Erivedge; Roche, auch GDC-0449/RG3616) wurde im Januar 2012 in den USA nach einem beschleunigten Begutachtungsprozess zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem beziehungsweise metastasierendem Basalzellkarzinom zugelassen. In Europa hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medical Agency) sich im April 2013 für die Erteilung der Zulassung ausgesprochen. Im Juli 2013 schließlich wurde Vismodegib (Erivedge®) in Deutschland zugelassen.

Weitere Hedgehog-Inhibitoren in der klinischen Entwicklung

Neben weiteren Untersuchungen an Vismodegib in verschiedenen anderen Tumorentitäten gibt es noch weitere Hedgehog-Inhibitoren. Weltweit ist dazu eine ganze Reihe von Patenten angemeldet, sodass auch noch von weiteren Entwicklungen auszugehen ist [20]. Ebenso wird in Zukunft

die gemeinsame Hemmung mehrerer Signalwege ein therapeutisches Target sein, speziell um die Ausbildung von Resistenzen zu verringern. Erste Ansätze gibt es hinsichtlich der Kombination von Vismodegib mit einem mTOR-Inhibitor (mammalian target of rapamycin; z.B. Sirolimus, Rapamune®) [23].

Derzeit werden sechs Inhibitoren des Hedgehog-Signalwegs einer weiteren klinischen Prüfung unterzogen (siehe auch **Tab. 2**):

- Saredigib (IPI-926) ist ein orales Cyclopamid-Analogon und hemmt selektiv SMO [14]
- Erismodegib (LDE-225) ist ein oraler, selektiver SMO-Inhibitor [18]
- TAK-441, PF-04449913, BMS-833923 sind ebenfalls orale selektive SMO-Inhibitoren [8, 15, 19]
- Itraconazol ist ein breit wirkendes Antimykotikum (Sempera® bzw. Sporanox®), das ebenfalls den Hedgehog-Signalweg blockiert. Es greift zwar auch auf der Ebene des SMO-Proteins an, aber wirkt anders als die Cyclopamin-Analoga. Anscheinend verhindert die Substanz den Transport von SMO in das primäre Zilium [13].

Praktischer Einsatz von Vismodegib und anderen Hedgehog-Inhibitoren

Die systemische Therapie mit oralen Hedgehog-Inhibitoren bietet sich bei inkompletter Resektionsmöglichkeit und im metastasierten Stadium an. Trotz zum Teil deutlicher Wirksamkeit ist die langfristige Akzeptanz der Substanz durch die Patienten selbst nicht immer gegeben, was auf eine Einschränkung der Lebensqualität durch die Art der UAW (u.a. Muskelspasmen, Abgeschlagenheit, Geschmacksverlust, Alopezie) zurückzuführen sein mag.

Angesichts der einfachen oralen Einnahme eröffnet sich aber auch für Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom eine nichtchirurgische Therapiealternative mit gleichzeitiger kausaler Wirkung auf diverse Lokalisationen und Präkanzerosen, die möglicherweise sogar zur langfristigen Karzinomprophylaxe dienen kann. Insgesamt wird mit Vismodegib und weiteren Substanzen ein spannendes neues Kapitel in der onkologischen Dermatologie aufgeschlagen.

Danksagung

Bei der Präparation des Manuskriptes wurden die Autoren von Anja Hofner und Michael Müller von Helbig Consulting Medical Writing unterstützt. Diese Tätigkeit wurde von der Roche AG finanziert. Die Autoren waren unbeeinflusst allein verantwortlich für die Auswahl des Materials, die medizinischen Bewertungen und die finale Freigabe des Manuskriptes und der Abbildungen.

Tab. 2. Studienprogramme von weiteren Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren

Untersuchungs-substanz	Kombinationspartner	Untersuchter Tumor
IPI-926, Saredigib (Infinity)	-	Basalzellkarzinom, Chondrosarkom
IPI-926	Gemcitabin	Metastasiertes Pankreaskarzinom
IPI-926	-	Myelofibrose
IPI-926	-	Solide Tumoren
IPI-926	FOLFIRINOX	Adenokarzinom des Pankreas
IPI-926	Cetuximab	Tumoren von Hals und Kopf
IPI-926	-	Chondrosarkom
PF-04 449 913 (Pfizer)	Cytarabin (Ara-C), Cytarabin niedrig dosiert (LDAC), Decitabin, Daunorubicin	Akute myeloische Leukämie (AML)
PF-04 449 913	-	Akute lymphoblastische Leukämie Akute myeloische Leukämie
PF-04 449 913	-	Myelodysplastisches Syndrom Chronische myelomonozytische Leukämie
PF-04 449 913	Dasatinib	Chronische myeloische Leukämie
BMS-833 923 (Bristol-Myers Squibb)	Carboplatin, Etoposid	Kleinzelliges Lungenkarzinom
BMS-833 923	-	Basalzellkarzinom
BMS-833 923	Dasatinib	Leukämie
BMS-833 923	Cisplatin, Capecitabin	Inoperable, metastasierende gastro-intestinale Adenokarzinome
BMS-833 923	Lenalidomid, Dexamethason	Multiples Myelom
BMS-833 923	Dasatinib	Leukämie
LDE225, Erismodegib (Novartis)	Gemcitabin	Pankreaskarzinom
LDE225	-	Akute Leukämie
LDE225	-	Medulloblastom, andere Blastome
LDE225	Etoposid, Cisplatin	Kleinzelliges Lungenkarzinom
LDE225	-	Basalzellkarzinom, Gorlin-Syndrom
LDE225	Temozolomid	Medulloblastom
LDE225	Gemcitabin	Adenokarzinom des Pankreas
LDE225	-	Basalzellkarzinom
LDE225	-	Myelofibrose
LDE225	Nilotinib	Chronische myeloische Leukämie
LDE225	-	Solide Tumoren
LDE225	-	Brustkrebs
LDE225	BKM 120	Solide Tumoren
LDE225	-	Basalzellkarzinom, Gorlin-Syndrom
LDE225	Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin	Pankreaskarzinom
TAK-441 (Takeda/Millennium)	-	Nichthämatologische Malignitäten
Itraconazol (akademische Sponsoren)	-	Pankreaskarzinom
Itraconazol	-	Basalzellkarzinom
Itraconazol	-	Neuroblastom, andere Blastome
Itraconazol	-	Pädiatrische Tumoren

Analyse von clinicaltrials.gov vom 20. Juni 2013 (ohne präklinische Studien); z.T. mehrere Studien in einer Indikation (hier zusammengefasst)

Recent developments concerning the therapy of basal cell carcinoma – the hedgehog pathway and vismodegib

An activating mutation in the hedgehog pathway is a dominant carcinogenic element of almost all basal cell carcinomas and several other solid tumors. Vismodegib (Erivedge®) is a novel, orally available inhibitor of the Hedgehog pathway that has recently been approved for the therapy of locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. The drug exhibits often dramatic effectiveness and mostly low grade side effects. Although a tumor control rate of greater than 80% for at least nine months of therapy was reported in the pivotal clinical trial, the subjective acceptance of the drug in treated patients was surprisingly low, most likely due to limitations in quality of life due to side effects such as muscle spasms, fatigue, dysgeusia, or alopecia. Nevertheless, vismodegib is the first representative of a novel class of antitumor drugs that may exhibit therapeutic potential for a whole variety of solid tumors.

Key words: basal cell carcinoma, hedgehog pathway, vismodegib

Die Autoren S.G., R.K. und C.L. erhielten Honorare als Redner und Berater der Firma Roche Pharma AG.

Die Autorin T. M-B. erhielt finanzielle Unterstützung bei Fortbildungen und vergütete Referententätigkeit für Roche Pharma AG.

Die Autorin S.W. erhielt finanzielle Unterstützungen bei Fortbildungen durch die Roche AG.

Literatur

1. Aktuelle Zahlen zur Häufigkeit von Hautkrebs in Deutschland. www.krebsregister-sh.de/aktuelles/PK_HautkrebsScreening.pdf 8 (Zugriff am 24.06.2013) Hochrechnung für Gesamt-Deutschland auf Basis des Schleswig-Holsteinischen Krebsregisters 2013, Quelle: Dt. Dermatologische Gesellschaft.
2. Altwood SX, Chang ALS, Oro AE. Hedgehog pathway inhibition and the race against tumor evolution. *J Cell Biol* 2012;199:193–7.
3. Bree AF, Shah MR. BCNS Colloquium Group Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A* 2011;155A:2091–7.
4. De Smaele E, Feretti E, Gulino A. Vismodegib, a small molecule inhibitor of hedgehog pathway for the treatment of advanced cancers. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:707–18.
5. Deutsche Krebsgesellschaft. G1 Basalzellkarzinom der Haut – Die Deutsche Krebsgesellschaft. http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_g_01.pdf (Zugriff am 24.06.2013).
6. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008;8:743–54.
7. Erivedge – Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz, April 2013.
8. Goldmann JW, Eckhardt SG, Borad M, et al. Phase 1 dose-escalation trial of the investigational Hedgehog (HH) pathway inhibitor TAK-441 in patients with advanced solid tumors. ESMO Kongress Wien, 2012: Abstract 2739.
9. Gomez-Ospina N, Chang ALS, Qu K, Oro AE. Translocation affecting sonic hedgehog genes in basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2233–4.
10. Incardona JP, Gaffield W, Kapur RP, Roelink H. The teratogenic Veratrum alkaloid cyclopamine inhibits sonic hedgehog signal transduction. *Development* 1998;125:3553–62.
11. Ingham P, Placzek M. Orchestrating ontogenesis: variations of a theme by sonic hedgehog. *Nat Rev Genet* 2006;7:841–50.
12. Ingham PW. Hedgehog signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4:a011221.
13. Kim J, Tang JY, Gong R, et al. Itraconazole, a commonly used antifungal that inhibits Hedgehog pathway activity and cancer growth. *Cancer Cell* 2010;17:388–99.
14. Lee MJ, Hatton BA, Villavicencio EH, et al. Hedgehog pathway inhibitor (IPI-926) increases lifespan in a mouse medulloblastoma model. *PNAS* 2012;109:7859–64.
15. Munchhoff MJ, Li Q, Shavnya A, et al. Discovery of PF-04449913, a potent and orally bioavailable inhibitor of Smoothed. *ACS Med Chem Lett* 2012;3:106–11.
16. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171–9.
17. Tang JY. Elucidating the role of molecular signaling pathways in the tumorigenesis of basal cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30(Suppl 4):S6–9.
18. Tremblay MR, Lescarbeau A, Grogan MJ, et al. Discovery of a potent and orally active hedgehog pathway antagonist (IPI-926). *J Med Chem* 2009;52:4400–18.
19. Tremblay MR, McGovern K, Read MA, Castro AC. New development in the discovery of small molecule Hedgehog pathway antagonists. *Curr Opin Chem Biol* 2010;14:428–35.
20. Tremblay MR, Nesler M, Weatherhead R, et al. Recent patents for Hedgehog pathway inhibitors for the treatment of malignancy. *Expert Opin Ther Pat* 2009;19:1039–56.
21. Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog: functions and mechanisms. *Genes Dev* 2008;22:2454–72.
22. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the Hedgehog pathway in advanced basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:1164–72.
23. Wang Y, Ding Q, Yen CJ, et al. The crosstalk of mTOR/S6K1 and Hedgehog pathways. *Cancer Cell* 2012;21:374–87.
24. Weiss GJ, Korn RL. Metastatic basal cell carcinoma in the era of Hedgehog pathways. *Cancer* 2012;118:5310–9.
25. Yauch RL, Gould SE, Scales SJ, et al. A paracrine requirement for hedgehog signaling in cancer. *Nature* 2008;455:406–10.

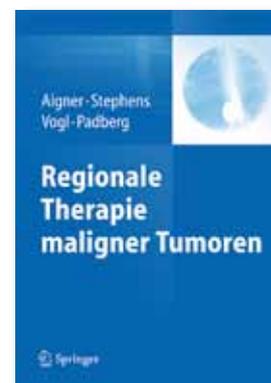
Bücherforum

Regionale Therapie maligner Tumoren

Herausgegeben von Karl R. Aigner, Frederick O. Stephens, Thomas J. Vogl und Winfried Padberg. Springer-Verlag, Berlin, 2013. XVIII, 426 Seiten, 49 Farbtabelle. Gebunden 129,95 Euro.

Die regionale Chemotherapie maligner Tumoren ist eine nicht allgemein akzeptierte Form der Krebsbehandlung und wird aktuell nach wie vor kontrovers diskutiert. In dieser Situation ist es bemerkenswert, wenn der Springer-Verlag ein Buch zu dieser Thematik herausgibt, dessen Editoren Aigner, Stephens, Vogl und Padberg auf diesem Gebiet langjährige Anwen-

derungserfahrung besitzen und versuchen, dem onkologisch interessierten Leser einen aktuellen Überblick über den Stand des Wissens in diesem wahrlich interessanten Segment der Krebstherapie zu geben. Das Prinzip der regionalen Chemotherapie ist nicht neu, ernsthafte klinische Versuche gehen in die 1950er-Jahre zurück. Die weltweit verstreuten Arbeits- und Forschergruppen gründeten Mitte der 80er-Jahre die „International Society for Regional Cancer Therapy“ unter dem ersten Präsidenten F.O. Stephens (Sydney), der auch einer der Buchautoren ist. Das Buch ist in Autorengemeinschaft verfasst und gibt auf etwas mehr als



400 Seiten und in 33 Kapiteln unterteilt einen Überblick über den derzeitigen Wissensstand der regionalen Chemotherapie bei Tumorpatienten. Im ersten Kapitel werden die frühen

— Bücherforum —

Erfahrungen mit der intraarteriellen Chemotherapie beschrieben sowie die Grundsätze und die Anwendung der Induktionschemotherapie kritisch beleuchtet. Im zweiten Kapitel wird das Dosis-Wirkungs-Prinzip in Verbindung mit der Zufuhr von Zytostatika besprochen. Faktoren wie die Wirkstoffexposition in der aktiven Zyklusphase maligner Zellen, ein ausreichender kapillarer Blutzufluss, regionale Therapie vor oder nach Operation bzw. Strahlentherapie und weitere Faktoren sind entscheidend für den möglichen Therapieerfolg.

In den folgenden Kapiteln werden die klinischen Erfahrungen zur regionalen Chemotherapie bei unterschiedlichen Organen und Geweben vorgestellt. Auch die Ergebnisse der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) nach zytoreduktiver Chirurgie werden ausführlich erörtert. Dieses Verfahren hat Bedeutung gewonnen für die primären und sekundären peritonealen Malignome wie das maligne peritoneale Mesotheliom und das Pseudomyxoma peritonei und wird weiter untersucht bei Tumoren, die typischerweise eine Peritonealkarzinose induzieren können. Aufgrund der Ergebnisse von Metaanalysen sowie teilweise von randomisierten Studien, hier insbesondere für das kolorektale Karzinom, wurde die HIPEC teilweise in Behandlungsleitlinien in einzelnen europäischen Ländern übernommen.

Bislang liegen allerdings nur wenige randomisierte Studien vor, die den Wert der regionalen Chemotherapie bei soliden Tumoren unterstreichen. Das mag unter anderem daran liegen, dass die regionale Chemotherapie vorwiegend nur bei anderweitig stark vortherapierten Patienten eingesetzt wurde. Kritisch ist auch anzumerken, dass der technische Aufwand der regionalen Chemotherapie sehr erheblich ist und keine einheitlichen Indikationen und Dosierungsschemata vorliegen. Unabhängig davon wird der Einsatz regionaler Verfahren wie die Chemoembolisation oder Laser- und Radiofrequenzablation von Lebermetastasen, aber auch die hypertherme intrakavitäre Chemotherapie bereits weitgehend anerkannt.

Insgesamt ist dieses Buch dem klinisch tätigen Onkologen uneingeschränkt zu empfehlen. Es gibt einen aktuellen Überblick über den Stand des Wissens in der regionalen Therapie und ist, auch wenn diese Technik über weite Bereiche noch experimentellen Charakter hat, gut für therapeutische Anregungen bei schwierigen Entscheidungen.

Prof. Dr. Clemens Unger,
Freiburg

Neue Arzneimittel Band 20 Fakten und Bewertungen

Von Uwe Fricke und Thomas Beck (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2013. XII, 484 Seiten, 30 Abbildungen, 52 Tabellen. Kartoniert. 56,- Euro. Vorzugspreis bei Bezug zur Fortsetzung: 42,- Euro.

In ihrem ersten Band „Neue Arzneimittel“ aus dem Jahr 1987 verfolgten Uwe Fricke und Wolfgang Klaus das Ziel, unabhängige Informationen und eine kritische Wertung neu in den Markt eingeführter Arzneimittel in Buchform zusammenzustellen. Ende des letzten Jahres ist die aus diesem Projekt entstandene Buchreihe nun in der 20. Auflage erschienen, zum zweiten Mal mit Thomas Beck als Mitherausgeber. Mit dem Schwerpunkt antineoplastischer und immunmodulierender Arzneimittel werden in diesem Band fächerübergreifend 23 neue Medikamente mit Zulassung zwischen 2008 und 2009 vorgestellt.

In fünf Kapiteln werden die Themen Blut und blutbildende Organe, kardiovaskuläres System, Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, antineoplastische und immunmodulierende Mittel sowie Nervensystem behandelt. Die Kapitel folgen einem strukturierten Aufbau. Sie werden eingeleitet durch eine detaillierte Einführung in das zu behandelnde Krankheitsbild, die pathophysiologischen Zusammenhänge und die Wirkungsmechanismen unter Erläuterung etablierter Therapieformen. Tabellen und Abbildungen veranschaulichen Klassifikationssysteme und Therapiealgorithmen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Der Einleitung folgt eine Zusammenfassung der einzelnen

Arzneimittel, bei der sowohl die Neuartigkeit als auch der zu erwartende therapeutische Nutzen des Medikaments im Vergleich zu den bisherigen Therapien und strukturverwandten Arzneimitteln bewertet werden. Die ausführliche Darstellung der jeweiligen Arzneimittel ist anschaulich gestaltet. In den zahlreichen Abbildungen werden die Wirkungsmechanismen verständlich erläutert. Es finden sich praktische Empfehlungen, insbesondere zu Dosierung und Applikation. Besondere Erwähnung verdient das Unterkapitel „Klinische Prüfung“, in dem die aktuelle Studien-



lage zu dem jeweiligen Arzneimittel zusammenfassend erörtert wird. Die abschließende Beurteilung des neuen Medikaments schließt auch wirtschaftliche Aspekte unter Berücksichtigung der Therapietageskosten mit ein. Der unabhängige und wertende Charakter, aber auch die umfangreiche Darstellung über die ausgewählten Arzneimittel geben dem Arzt in Klinik und Praxis einen guten Überblick über den klinischen Stellenwert der neuen Substanzen. Selbstverständlich kann nur eine Auswahl neu zugelassener Arzneimittel Berücksichtigung finden. Die Besonderheit besteht in dem Gesamtwerk, welches seit 1987 insgesamt 633 Arzneistoffe vorgestellt hat. Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund erscheint eine Onlineversion, die zeitlich näher zum Zulassungszeitpunkt verfügbar sein könnte, wünschenswert.

Dr. med. Daniel Vidacek und
Prof. Dr. med. Frank Lammert,
Homburg

Subkutane Anwendungen von Rituximab und Trastuzumab

Studienergebnisse und Patientenpräferenz im Überblick

Hans-Peter Lipp, Tübingen

Mit Herceptin® 600 mg/5 ml Injektionslösung steht seit wenigen Wochen eine neue Applikationsform zur Verfügung, die eine subkutane Fixdosis von 600 mg Trastuzumab alle drei Wochen bei Mammakarzinom-Patientinnen erlaubt. Phase-III-Studienergebnisse und Patientenbefragungen zeigen, dass die neue Applikationsart Vorteile bietet, sicher ist, gut vertragen wird und gegenüber der bisherigen konventionellen intravenösen Gabe zu bioäquivalenten Resultaten führt. Die hierzu verwendete Halozyme-Technologie und der damit einhergehende Einsatz von rekombinanter humaner Hyaluronidase war auch Gegenstand verschiedener Studien mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom. Die bisherigen Ergebnisse sind sehr Erfolg versprechend und eröffnen auch für diese Indikation in absehbarer Zeit die Perspektive einer subkutanen Gabe von fixen Dosen.

Arzneimitteltherapie 2013;31:268–72.

In den letzten 15 Jahren hat die „zielgerichtete“ (targeted) Therapie in der klinischen Onkologie kontinuierlich an Bedeutung gewonnen. Inzwischen zählen die monoklonalen Antikörper Rituximab (MabThera®) und Trastuzumab (Herceptin®) zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Tumortheraeutika. Dabei waren es zum einen die Studienergebnisse zur Verbesserung des Gesamtüberlebens in den jeweiligen Indikationen, zum anderen deren gute Verträglichkeit, die diese Entwicklung maßgeblich bestimmten. So ist Rituximab (MabThera®) inzwischen ein unverzichtbarer Bestandteil in der Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL), der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und der rheumatoiden Arthritis geworden (Tab. 1), während Trastuzumab als Mittel der ersten Wahl bei der adjuvanten und palliativen Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms einzustufen ist (Tab. 2) [4, 5, 12]. Allerdings wird es zunehmend zur organisatorischen Herausforderung, die Fülle komplexer Therapieoptionen in der Onkologie bei gleichzeitig steigenden Patientenzahlen ambulant in Praxis oder Klinik intravenös zu applizieren. Es ist daher nicht überraschend, dass in den letzten Jahren bei verschiedenen Tumortheraeutika die Möglichkeit geprüft wurde, ob sie oder verwandte Therapieprinzipien nicht nur intravenös, sondern auch subkutan oder oral verabreicht werden können. Bei den monoklonalen Antikörpern war es vor allem der Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab (früher als MabCampath®), mit dem eindrucksvoll gezeigt werden konnte, dass eine subkutane Gabe bei gleicher Wirksamkeit und Verträglichkeit sehr gut möglich ist. Bei Bortezomib (Velcade®) bringt die subkutane Applikation sogar sig-

nifikante Verbesserungen der Verträglichkeit mit sich [11, 14].

Bei der besonderen therapeutischen Bedeutung der beiden monoklonalen Antikörper Rituximab und Trastuzumab in der klinischen Onkologie war es deshalb folgerichtig, die mögliche Option einer subkutanen Applikation auf ihre Machbarkeit hin zu prüfen. Im Gegensatz zu Alemtuzumab wurde jedoch schnell klar, dass die zu applizierenden Absolutdosen nicht in ein Gesamtvolumen von etwa 1,0 ml eingebracht werden können. So kam es schließlich zur Entwicklung einer Formulierung, in der die konzentrierte antikörperhaltige Lösung mit dem rekombinant hergestellten Enzym Hyaluronidase (s. unten) kombiniert wurde, sodass die Applikation eines größeren Volumens in Aussicht gestellt werden konnte [1, 6]. Inzwischen liegen die ersten Phase-III-Studienergebnisse der HannaH- und SABRINA-Studie vor, in denen zum einen Trastuzumab, zum anderen Rituximab in beiden Applikationsarten indikationsspezifisch auf die jeweilige Wirksamkeit, Verträglichkeit und klinische Pharmakokinetik untersucht wurden (Tab. 3) [2, 8].

Einsatz der Hyaluronidase

Der subkutanen Applikation eines Arzneistoffs sind verschiedene Grenzen gesetzt. Dabei spielt das Glykosaminoglykan *Hyaluronsäure* der extrazellulären Matrix im subkuta-

Dr. Hans-Peter Lipp, Apotheke des Universitätsklinikums Tübingen, Röntgenweg 9, 72076 Tübingen, E-Mail: Hans-Peter.Lipp@med.uni-tuebingen.de

Tab. 1. Rituximab (MabThera®) – Anwendungsgebiete, Dosierungsempfehlungen und Hinweise zur Prämedikation im Überblick (Angaben sind der aktuell gültigen Fachinformation entnommen, Stand 09/2013)

Diagnose	Anwendungsgebiet	Dosierung*
Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)	Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit folliculärem Lymphom im Stadium III-IV	375 mg/m ² i. v. pro Zyklus
	Erhaltungstherapie beim rezidivierenden/refraktären folliculären Lymphom nach Ansprechen auf eine Induktionstherapie	Alle 2 bis 3 Monate bis zum Progress oder maximal 2 Jahre
	CD20-positives, diffuses großzelliges B-Zell-NHL in Kombination mit CHOP	375 mg/m ² i. v. pro Zyklus (8 Zyklen)
	Monotherapie beim folliculären Lymphom im Stadium III-IV bei Chemotherapie-Resistenz oder Rezidiven nach einer Chemotherapie	375 mg/m ² i. v. einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 4 Wochen
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	Erstbehandlung in Kombination mit einer Chemotherapie	375 mg/m ² i. v. (1. Zyklus), gefolgt von 500 mg/m ² i. v. in den Folgezyklen (jeweils Tag 1 nach Chemotherapie)
Rheumatoide Arthritis (RA)	In Kombination mit Methotrexat (MTX) bei schwerer aktiver RA und ungenügendem Ansprechen auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika und Tumornekrosefaktor-Blocker	Zwei i. v. Infusionen zu je 1000 mg (absolut) im Abstand von 2 Wochen

* Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit:

- Initial (1. Infusion): 50 mg/h, die nach den ersten 30 Minuten stufenweise alle 30 Minuten um 50 mg/h auf einen Höchstwert von 400 mg/h gesteigert werden kann.
- Weitere Infusionen können mit einer initialen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/h gestartet werden, die im weiteren Verlauf in Abständen von 30 Minuten um 100 mg/h auf einen Höchstwert von 400 mg/h gesteigert werden kann. Vor jeder Infusion sollte eine Prämedikation mit einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem H₁-Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) erfolgen. Zur Verringerung akuter Infusionsreaktionen wird 30 Minuten vor Anwendung von Rituximab die Gabe von 100 mg Methylprednisolon empfohlen.

Tab. 2. Trastuzumab zur i. v. Anwendung (Herceptin® 150 mg) – Anwendungsgebiete und Dosierungsempfehlungen (Angaben sind der aktuell gültigen Fachinformation entnommen, Stand 09/2013)

Tumor	Anwendungsgebiet	Dosisempfehlungen
Brustkrebs	Metastasiertes Stadium mit HER2-Überexpression als Monotherapie (nach Cyclophosphamid-Vorbehandlung) bzw. Kombination mit Paclitaxel bei nicht vorbehandelten Patientinnen	1-wöchentliche Anwendung: Erstinfusion: 4 mg/kg KG Folgefusionen: 2 mg/kg KG/Woche bis zum Progress; keine routinemäßige Prämedikation erforderlich
	Im Frühstadium nach Operation und nach/zur (neo)adjuvanten Chemotherapie/Strahlentherapie und HER2-Überexpression	3-wöchentliche Anwendung: Erstinfusion: 8 mg/kg i. v. (als Infusion über 90 min) Folgefusionen: 6 mg/kg i. v. alle 3 Wochen (als Infusion über mindestens 30 min)
Magenkarzinom	Nicht vorbehandeltes HER2-positives, metastasiertes Adenokarzinom (Magen oder gastroösophagealer Übergang) in Kombination mit Capecitabin bzw. Fluorouracil plus Cisplatin	3-wöchentliche Anwendung: Erstinfusion: 8 mg/kg i. v. (als Infusion über 90 min) Folgefusionen: 6 mg/kg i. v. alle 3 Wochen (als Infusion über mind. 30 min) bis zum Progress

nen Gewebe eine wichtige Rolle, da es die Gewebestruktur stabilisiert und damit eine rasche Absorption größerer Volumina, die subkutan gegeben werden, verhindert. Wird allerdings das Enzym *Hyaluronidase* gleichzeitig subkutan verabreicht, so wird die Hyaluronsäure lokal rasch abgebaut, sodass selbst Injektionsvolumina von bis zu 12 ml relativ schnell aufgenommen werden können. Da das viskoelastische Glykosaminyglykan eine physiologische Halbwertszeit von etwa 15 bis 20 Stunden aufweist, wird es nach Hyaluronidase-Exposition relativ rasch wieder nachgebildet [1, 6]. Mit Hylenex® (Fa. Halozyme) steht in den USA schon seit geraumer Zeit eine rekombinant hergestellte Hyaluronidase handelsüblich zur Verfügung. Die therapeutische Sicherheit von Hyaluronidase gilt seit über 60 Jahren als belegt,

die Entscheidung hin zu einem rekombinanten Produkt soll das Risiko möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen weiter minimieren, da Produkte tierischen Ursprungs immer das Risiko von Verunreinigungen mit sich bringen können [7].

Dosisfindungen zur subkutanen Gabe

Präklinische und Phase-I-Studienergebnisse konnten relativ schnell zeigen, dass eine vergleichsweise hohe absolute Bioverfügbarkeit ($f \geq 80\%$) von Trastuzumab nach subkutaner Gabe bei Dosen von beispielsweise 600 mg absolut in Verbindung mit rekombinanter Hyaluronidase erwartet werden kann [3]. Dagegen erwiesen sich die pharmakoki-

Tab. 3. Dosierung und Anwendung von Rituximab i. v. bzw. s. c. und Trastuzumab i. v. bzw. s. c. auf der Basis der SABRINA- und HannaH-Studie [mod. nach 2, 8]

	Rituximab		Trastuzumab	
Krankheitsbild	Follikuläre Lymphome (Erstlinientherapie)		Brustkrebs im Frühstadium (neo)adjuvante Therapie	
Applikationsart	Intravenös	Subkutan	Intravenös	Subkutan
Dosierung	375 mg/m ² q3w	1400 mg (abs.) q3w	8 mg/kg (initial) 6 mg/kg (Erhaltung) q3w	600 mg (abs.) q3w
Applikationsvolumen	250 (-500) ml	ca. 12 ml	250 (-500) ml	5 ml
Applikationsdauer	Ab 2. Infusion: Initial 100 mg/h allmähliche Erhöhung auf max. 400 mg/h		30-90 min	5 min
Hilfsstoff	NaCl, Natriumcitrat, Polysorbat 80	Zusätzlich 10 000 Einheiten rHuPH20	L-Histidin (HCl), Trehalose, L-Methionin, Polysorbat 20	Zusätzlich 10 000 Einheiten rHuPH20
Injektionsstelle	i. v. Zugang	Abdomen	i. v. Zugang	Oberschenkel

rHuPH20: rekombinante humane Hyaluronidase; q3w: alle 3 Wochen; abs.: absolut

netischen Ausgangsvoraussetzungen beim Anti-CD20-Antikörper Rituximab als insgesamt komplexer.

Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass Rituximab, wenn es an verschiedenen Stellen (Abdomen, Rücken, Pfote) subkutan injiziert wird, bei der niedrigeren Dosis von 1 mg/kg eine höhere absolute Bioverfügbarkeit hat (etwa 70%) als mit einer Dosis von 10 mg/kg (f=31-44%) (jeweils im Vergleich zur i. v. Gabe), wobei die höchsten Konzentrationen im Blut nach Applikation in das Abdomen erreicht werden konnten [10]. Durch die gemeinsame Verabreichung des Antikörpers mit rekombinanter Hyaluronidase lässt sich wiederum ein signifikanter Anstieg der Bioverfügbarkeit um das etwa 1,6-Fache erreichen, selbst wenn präklinisch eine Dosis von 10 mg/kg subkutan verabreicht wurde. Die in der SABRINA-Studie zugrunde gelegte Dosis von 1400 mg absolut trägt diesen präklinischen Erfahrungen Rechnung, allerdings sind andere Absolutdosen zu erwarten, wenn der monoklonale Antikörper zur subkutanen Therapie der CLL (Tab. 1) geprüft werden wird.

HannaH-Studie

Die HannaH-Studie wurde als randomisierte, multizentrische offene Phase-III-Studie konzipiert, in der Patientinnen mit HER2-positivem, primär operablem, lokal fortgeschrittenem oder inflammatorischem Mammakarzinom eingeschlossen wurden, die den Antikörper Trastuzumab (neo)adjuvant erhalten sollten. Das Studiendesign sah vor, dass entweder initial 8 mg/kg i. v. Trastuzumab gefolgt von 6 mg/kg i. v. als Erhaltungsdosis alle drei Wochen (n=263) oder ausschließlich 600 mg als Fixdosis subkutan alle drei Wochen (n=260) appliziert werden sollten. Dabei wurde geprüft, ob der humanisierte monoklonale Antikörper im Rahmen einer subkutanen Gabe von 600 mg Trastuzumab als Fixdosis einer zulassungskonformen, körperrgewicht-adaptierten, intravenösen Gabe nicht unterlegen war. Die (neo)adjuvante Chemotherapie bestand aus vier Zyklen Docetaxel 75 mg/m² i. v., gefolgt von vier Zyklen Fluorouracil 500 mg/m², Epirubicin 75 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² alle drei Wochen. Nach erfolgter operativer

Tab. 4. Zusammenfassung der Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit von Trastuzumab i. v. und s. c. (HannaH-Studie) im Überblick [mod. nach 8]

Parameter	Trastuzumab i. v. (n=260)	Trastuzumab s. c. (n=258)
Gesamtansprechen	88,8%	87,2%
• Komplettes Ansprechen (CR)	21,2%	21,7%
• CR (pathologisch ausgewertet)	40,7%	45,4%
• Partielles Ansprechen (PR)	67,7%	65,5%
Stabilisierung (SD)	3,8%	6,2%
Tumorprogression	1,9%	2,3%
Nicht auswertbar	5,4%	4,3%
Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Wochen]	6,0 (3-25)	6,0 (2-28)

Tumorentfernung wurde die Trastuzumab-Gabe in beiden Studienarmen fortgesetzt, bis insgesamt ein Jahr Therapie-dauer erreicht war.

Die Auswertungen der Wirksamkeit zum Zeitpunkt der Operation ließen keinen Unterschied in den jeweiligen Raten an pathologisch kompletten Remissionen (pCR) zwischen den beiden Applikationsarten erkennen (Tab. 4). Darüber hinaus waren auch keine Verträglichkeitsunterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu beobachten (Tab. 5). Auch die Wirkstoffkonzentrationen (Talspiegel) am Ende des 7. Zyklus waren zwischen der subkutanen und intravenösen Anwendung vergleichbar (Tab. 6). Dabei ist vor allem bemerkenswert, dass der aus Xenograft-Modellen ermittelte C_{min}-Wert – als Sollwert – von etwa 20 µg/ml durch die subkutane Gabe in keinem Fall unterschritten wurde [8].

Bemerkenswert waren in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse einer Patientenbefragung (Preffer-Studie), in der Patientinnen angeben sollten, welche Applikationsart sie selbst bevorzugten, nachdem sie im Rahmen eines Cross-over-Designs den Antikörper intravenös und subkutan erhalten hatten. Dabei zeigte sich, dass über 90% der Studienpatientinnen die subkutane Applikationsart eindeutig präferierten, da sie insbesondere die Möglichkeit der kürzeren (5 min vs. 30 bis 90 min) und schmerzfreieren

Tab. 5. Eckdaten zum Sicherheitsprofil von Trastuzumab i. v. versus s. c. (HannaH-Studie) im Vergleich [mod. nach 8]

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Trastuzumab i. v. (n=298)	Trastuzumab s. c. (n=297)
Alle Schweregrade	93,9%	97,3%
Mind. 1 UE Grad ≥3	52,0%	51,9%
• Neutropenie	33,2%	29,0%
• Febrile Neutropenie	3,4%	5,7%
• Diarrhö	2,7%	2,7%
• Fatigue	1,7%	< 1%
• ALT-Anstieg	1,0%	< 1%
• Rückenschmerzen	1,0%	< 1%

Die Angaben zu den unerwünschten Ereignissen und ihrer Häufigkeit beinhalten auch unerwünschte Begleiterscheinungen (z. B. febrile Neutropenie), die durch eine gleichzeitig verabreichte Chemotherapie induziert wurden.
ALT: Alanin-Aminotransferase

Tab. 6. Trastuzumab i. v. versus s. c. (HannaH-Studie) – klinisch-pharmakokinetische Eckdaten im Vergleich [mod. nach 8]

Parameter	Trastuzumab i. v. (n=235)	Trastuzumab s. c. (n=234)
Talspiegel (C_{min}) vor Zyklus 8 Mittelwert [$\mu\text{g/ml}$]	57,8 ± 30,3	78,7 ± 43,9
Patienten mit $C_{min} > 20 \mu\text{g/ml}$	98,7%	97,0%
Spitzen Spiegel (C_{max}) in Zyklus 7 [$\mu\text{g/ml}$]	221 ± 118,0	149 ± 64,8
Zeit bis zur C_{max} in Zyklus 7 [Tage]	0,05 ± 0,04	4,12 ± 2,91
Mittlere AUC_{0-21d} ($\mu\text{g/ml} \times \text{d}$)	2056 ± 598	2268 ± 875

AUC: Area under the Curve

Tab. 7. Präferenz der Patientinnen: Adjuvante Gabe von Trastuzumab i. v. und s. c. im Vergleich – Ergebnisse der PrefHer-Studie [mod. nach 13]

	Gesamt (n=236)	de-novo* (n=117)	Nicht de-novo* (n=119)
i. v. Anwendung bevorzugt	6,8%	4,3%	9,2%
s. c. Anwendung bevorzugt	91,5%	95,7%	87,4%
Keine Präferenz	1,7%	0%	3,4%

*de novo: keine intravenöse Anwendung von Trastuzumab in der Anamnese

Applikation sowie den Verzicht auf einen intravenösen Zugang (z. B. Port-System), der immer wieder mit Unannehmlichkeiten verbunden sein kann, als deutlichen Vorteil werten (Tab. 7) [13].

SABRINA-Studie

In der Phase-III-Studie SABRINA werden insgesamt 530 Patienten mit neu diagnostiziertem und behandlungsbedürftigem follikulärem Lymphom mit dem Standard-Regime R-CHOP oder R-CVP alle drei Wochen über insgesamt acht Zyklen behandelt. Dabei erhielten die Patienten den Anti-CD20-Antikörper Rituximab nach einer erstmalig intravenösen Therapie entweder intravenös oder subkutan über weitere sieben Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie – ebenfalls randomisiert s. c. oder i. v. – alle zwei Monate über zwei Jahre. Da die absolute Bioverfügbarkeit des chi-

Tab. 8. Klinische Wirksamkeit in Verbindung mit Rituximab i. v. bzw. s. c. in der Erstlinientherapie zur Behandlung follikulärer Lymphome (Angaben stammen aus der Zwischenauswertung der SABRINA-Studie) [mod. nach 2]

Parameter	Rituximab i. v. + CTX (n=64)	Rituximab s. c. + CTX (n=63)
Gesamtansprechrates	54 (84,4%)	57 (90,5%)
Komplettes Ansprechen	19 (29,7%)	29 (46,0%)
Partielles Ansprechen	35 (54,7%)	28 (44,4%)
Stabilisierung (SD)	3 (4,7%)	2 (3,2%)
Tumorprogression	1 (1,6%)	0 (0,0%)
Nicht auswertbar	6 (9,4%)	4 (6,3%)

CTX: Chemotherapie

Tab. 9. Unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit Rituximab i. v. bzw. s. c. in der Erstlinientherapie zur Behandlung follikulärer Lymphome [mod. nach 2]

Unerwünschte Ereignisse	Rituximab i. v. + CTX (n=65)	Rituximab s. c. + CTX (n=62)
Alle Schweregrade	57 (88%)	57 (92%)
Applikations-assoziiert	21 (32%)	31 (50%)
Grad ≥3	30 (46%)	29 (47%)
• Niedrige BSA	8 von 16	15 von 26
• Mittlere BSA	15 von 27	7 von 15
• Hohe BSA	7 von 21	7 von 21

CTX: Chemotherapie; BSA: Körperoberfläche

mären monoklonalen Antikörpers im Rahmen einer subkutanen Gabe bei etwa 50% liegt, wurde eine Absolutdosis von 1400 mg Rituximab s. c. mit 375 mg/m² Rituximab i. v. alle drei Wochen auf Nichtunterlegenheit geprüft.

Inzwischen liegt die Auswertung der ersten 127 Patienten zur vergleichenden Wirksamkeit, Verträglichkeit und klinischen Pharmakokinetik vor. Diese Zwischenanalyse konnte verdeutlichen, dass die subkutane Gabe mit mindestens vergleichbaren Ansprechraten verbunden ist. Die komplette Remissionsrate war bei subkutaner Gabe gegenüber der intravenösen Gabe sogar höher (Tab. 8). Mit Spannung dürfen deshalb die Ergebnisse der noch ausstehenden Patientenbefragung erwartet werden. Auch die Verträglichkeit ließ bisher keine Nachteile der subkutanen Wirkstoffapplikation erkennen. Die erwarteten lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle waren in keinem Fall schwerwiegend oder mit einem vorzeitigen Therapieabbruch verbunden (Tab. 9).

Bei den pharmakokinetischen Analysen nach dem 7. Zyklus war auffällig, dass die Talspiegel (C_{min} -Werte) im Rahmen der gewählten subkutanen Absolutdosen im Mittel etwa 1,8-fach höher lagen als mit der konventionellen intravenösen Dosierung (134,6 $\mu\text{g/ml}$ versus 83,1 $\mu\text{g/ml}$). Auch die Area-under-the-Curve-Werte (AUC-Werte) waren in Verbindung mit der subkutanen Formulierung im Mittel etwa 1,3-fach höher [2].

Diskussion

Ende August 2013 hat die Europäische Kommission auf Empfehlung des CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) Herceptin® 600 mg/5 ml Injektionslösung zur subkutanen Anwendung bei HER2-positivem Brust-

krebs zugelassen, unabhängig davon, ob eine (neo)adjuvante Behandlung oder die Therapie eines fortgeschrittenen, metastasierten Mammakarzinoms erfolgt. Mit seiner Zulassungsempfehlung trug der Ausschuss für Humanarzneimittel den Ergebnissen der HannaH-Studie Rechnung. Mit der neuen Applikationsart wird in der Erhaltungstherapie aber auch der Verzicht auf einen intravenösen Zugang in Aussicht gestellt und die Verkürzung der Verweildauer im Rahmen der ambulanten Behandlung ermöglicht, da nunmehr erfahrungsgemäß im Mittel nur noch 3,3 Minuten für die Applikation des Antikörpers anfallen. Unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten fällt auf, dass der Netto-Abgabepreis des Herstellers (ApU) für Herceptin® 600 mg/5 ml von rund 2000 Euro nicht höher liegt, als es bisher für drei Ampullen Herceptin® 150 mg zur intravenösen Anwendung, beispielsweise 6 mg/kg i.v. bei einer Patientin mit 75 kg KG, üblich war, sodass für das Gesundheitssystem keine Mehrkosten durch die häufigere Anwendung der subkutanen Darreichungsform zu erwarten sind.

Inzwischen befindet sich auch ein Medizinprodukt zur Selbstapplikation von Trastuzumab in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium.

Dieser galenische Fortschritt war nur durch die Integration des Enzyms Hyaluronidase (rHuPH20) in die Formulierung möglich (Halozyme-Technologie), denn ohne die reversible lokale Degradation der extrazellulären Matrix wäre die Gabe eines Injektionsvolumens von 5 ml nicht realisierbar gewesen.

Ähnliche Vorzeichen gelten auch für die subkutane Applizierbarkeit des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab:

- Applikation einer Fixdosis anstelle einer Dosierung nach Körperoberfläche des Patienten
- Eine Verkürzung der Applikationsdauer auf etwa fünf Minuten anstelle von mehreren Stunden im Rahmen einer i. v. Applikation
- Berücksichtigung der Halozyme-Technologie, um bis zu 12 ml Injektionsvolumen in der Praxis umsetzen zu können.

Die Zwischenergebnisse der SABRINA-Studie sind sehr vielversprechend, da sie zeigen, dass die subkutane Gabe von 1400 mg als Fixdosis bei NHL-Patienten mindestens genauso wirksam und gut verträglich war wie die zulassungskonforme intravenöse Dosierung des monoklonalen Antikörpers pro Quadratmeter Körperoberfläche. Entstehen den Kostenträgern hierdurch keine Mehrkosten, so wird man ähnlich wie bei Trastuzumab in der klinischen Praxis die Vorteile der subkutanen Applizierbarkeit auch für Rituximab beim NHL nutzen wollen. Andere Indikationsgebiete, wie die CLL, bedürfen allerdings noch weitergehender Untersuchungen, da sich die intravenösen Erhaltungsdosen von Rituximab bei CLL von denen in der NHL-Behandlung unterscheiden.

Die nächsten Monate werden zeigen, wie sich die positiven Erfahrungen, die im Rahmen der subkutanen Applikation von Trastuzumab gewonnen wurden, auf den klinischen Alltag der Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs übertragen lassen. Beispiele wie Alemtuzumab, Bortezomib und Cladribin in der klinischen Onkologie, aber auch Abatacept und polyvalente Immunglobuline in der Rheumatologie/Immunologie haben bereits gezeigt, dass die subku-

tane Applikationsart heute aus modernen Therapien nicht mehr wegzudenken ist.

Subcutaneous administration of rituximab and trastuzumab: Clinical study results and patient preference – an overview

Very recently, Herceptin 600 mg/5 ml injection solution has been approved offering the option to administer the monoclonal antibody subcutaneously in a fixed dose of 600 mg every three weeks in patients with breast cancer. According to phase III study results and patient surveys, the novel drug administration form can be categorized to be safe, well tolerated and bioequivalent to the intravenous route. Based on the underlying Halozyme technology including recombinant human hyaluronidase as an excipient, clinical trial programs have been meanwhile expanded to the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Interim analysis indicates that subcutaneous fixed dose rituximab can be successfully used in patients with non-Hodgkin's lymphoma, which opens a novel perspective to simplify drug administration in those patients.

Key words: Trastuzumab, Rituximab, subcutaneous, hyaluronidase, HannaH, SABRINA, PrefsHer

Interessenkonflikterklärung

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. *J Control Release* 2006;114:230–41.
2. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics, safety, and overall response rate achieved with subcutaneous administration of rituximab in combination with chemotherapy were comparable with those achieved with intravenous administration in patients with follicular lymphoma in the first-line setting: Stage 1 results of the phase 3 SABRINA study (BO22334). *Cancer Research UK* Centre.
3. Hoffmann-La Roche (data on file) 2011.
4. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375:377–84.
5. Griffin MM, Morley N. Rituximab in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma – a critical evaluation of randomized controlled trials. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:803–11.
6. Haller MF. Converting intravenous dosing to subcutaneous dosing with recombinant human hyaluronidase. *Pharm Tech* 2007;10:861–4.
7. Halozyme Therapeutics. Prescribing information: Hylenex recombinant (hyaluronidase human injection) 150 USP units/ml, single dose vial. Initial U.S. approval 2005.
8. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:869–78.
9. Kagan L, Mager DE. Mechanisms of subcutaneous absorption of rituximab in rats. *Drug Metab Dispos* 2013;41:248–55.
10. Kagan L, Turner MR, Balu-Iyer SV, et al. Subcutaneous absorption of monoclonal antibodies: role of dose, site of injection, and injection volume on rituximab pharmacokinetics in rats. *Pharm Res* 2012;29:490–9.
11. Mateos MV, San Miguel JF. Safety and efficacy of subcutaneous formulations of bortezomib versus the conventional intravenous formulation in multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2012;3:117–24.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer; Version 1.2012 <http://www.nccn.org> (Zugriff am 11. Februar 2012).
13. Pivot X, Gligorov J, Müller V, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefsHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013;14:962–70.
14. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: Clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3994–4001.
15. Wynne C, Vernon H, Schwabe C, et al. Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: A phase I/IIb trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Pharmacol* 2012;20:1–10.

Vismodegib beim Basalzellkarzinom und Rituximab/Trastuzumab s. c.

Fragen zum Thema

1. Basalzellkarzinom. Welche Aussage ist falsch?

- A Am Basalzellkarzinom erkranken jährlich >2000 Menschen in Deutschland
- B Therapeutisch ist die operative Exzision Mittel der Wahl
- C Beim Gorlin-Goltz-Syndrom liegt eine Keimbahnmutation vor
- D Das Basalzellkarzinom zeigt ein destruktiv-infiltrierendes Wachstum

2. Hedgehog-Signalweg. Welche Aussage ist richtig?

- A Der Signalweg ist in adulten Geweben aktiv
- B Er ist entwicklungsgeschichtlich erst spät aufgetreten
- C Bei Säugetieren existieren drei Homologe des Hedgehog-Proteins (Sonic, Desert, Indian)
- D Sonic-Hedgehog beeinflusst Zellen nur parakrin

3. Komponenten im Hedgehog-Signalweg. Welche Aussage ist falsch?

- A Der Hedgehog-Ligand bindet an den Rezeptor Patched 1
- B Smoothened bindet an den Rezeptor Patched 1
- C Gli-Proteine wandern nach Aktivierung in den Zellkern
- D Sonic-Hedgehog wandert nach seiner Aktivierung in den Zellkern

4. Was ist richtig? Vismodegib

- A bindet den Hedgehog-Liganden
- B zeigte präklinisch keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität
- C muss aufgrund der kurzen Halbwertszeit dreimal täglich verabreicht werden
- D vermindert die Gli1-Expression

5. In der ERIVANCE-BCC-Studie war das häufigste unerwünschte Ereignis unter Vismodegib

- A Muskelkrämpfe
- B Gewichtsverlust
- C Diarrhöen
- D Fatigue

6. Hyaluronidase

- A baut physiologisch ein Glykosaminykan ab
- B ist nicht als Arzneimittel verfügbar
- C stabilisiert die Gewebestruktur
- D kommt nur im Menschen vor

7. Was ist falsch? HannaH-Studie: Trastuzumab s. c. zeigte gegenüber Trastuzumab i. v.

- A eine vergleichbare Wirksamkeit
- B bessere Verträglichkeit

- C vergleichbare Wirkstoffkonzentrationen im Plasma
- D höhere Beliebtheit bei den Patientinnen

8. Was ist richtig? SABRINA-Studie: Rituximab s. c. zeigte gegenüber Rituximab i. v.

- A vergleichbare Ansprechraten
- B schlechtere Verträglichkeit
- C schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle
- D niedrigere Wirkstoffkonzentrationen

9. Rituximab i. v. ist nicht zugelassen zur Behandlung

- A des Non-Hodgkin-Lymphoms
- B des Hodgkin-Lymphoms
- C der chronisch lymphatischen Leukämie
- D der rheumatoiden Arthritis

10. Trastuzumab i. v. ist nicht zugelassen zur Behandlung

- A des nicht vorbehandelten HER2-positiven, metastasierten Adenokarzinoms
- B des malignen Her2-positiven kolorektalen Karzinoms, wenn eine neoadjuvante Therapie mit Fluorouracil nicht zur ausreichenden Verkleinerung des Tumors geführt hat
- C des metastasierten Brustkrebs mit HER2-Überexpression
- D des Brustkrebs im Frühstadium nach Operation und nach/zur (neo)adjuvanten Chemotherapie/Strahlentherapie bei HER2-Überexpression

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 6/2013

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

Die Lösungen aus Heft 7/8 wurden in Heft 9 veröffentlicht.



Lernen + Punkten mit der AMT

Vismodegib und Rituximab/Trastuzumab s. c.

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 2012/359; 1.1.2013–15.1.2014) 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 2013 bis
15. November 2013)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. November 2013 (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"/>

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Fortgeschrittenes Bronchialkarzinom

ASCO 2013

Verlängertes progressionsfreies Überleben mit Afatinib bestätigt

Bei asiatischen Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) mit EGFR-Mutationen konnte der Tyrosinkinase-Inhibitor Afatinib das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu der in Asien bei NSCLC standardmäßig eingesetzten Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin auf ein Jahr fast verdoppeln. Dies ergab die Phase-III-Studie LUX-Lung-6, die während der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Anfang Juni in Chicago vorgestellt wurde [1, 2]. In der LUX-Lung-3-Studie, die im vergangenen Jahr vorgestellt worden war, hatte Afatinib auch bei Kaukasiern im Vergleich zu der in Europa überwiegend eingesetzten Kombination aus Pemetrexed und Cisplatin zu einer signifikanten Verlängerung des PFS geführt [3, 4].

Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) machen über 85% der 391 000 in Europa jährlich neu diagnostizierten Bronchialkarzinome aus. Wegen der schlechten Prognose kommt es in Europa jährlich zu ungefähr 340 000 Todesfällen, die auf Bronchialkarzinome zurückzuführen sind. In Asien sind etwa 14% aller Krebsentitäten Bronchialkarzinome, 18% aller krebisbedingten Todesfälle werden dadurch verursacht. Nachdem lange Zeit platinhaltige Chemotherapie-Protokolle in der Behandlung des NSCLC dominierten, konnten auch hier Erfolge mit zielgerichteten Therapien erreicht werden. Eine frühe Testung des Status von eventuell vorliegenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR, Epidermal growth factor receptor) ist dabei ein wichtiges Instrument, um die Prognose für den Patienten zu verbessern, da bei EGFR-Mutationen Tyrosinkinase-Inhibitoren sehr gut wirksam sind. Bei 10 bis 15% der Kaukasier und rund 40% der Asiaten liegen NSCLC-Tumoren mit mutierten EGF-Rezeptoren vor. Im Gegensatz zu den beiden Tyrosinkinase-(TKI)-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), die für die Therapie des NSCLC eingesetzt werden und *reversible* TK-Inhibitoren sind, inhibiert Afatinib *irreversibel* nicht nur EGFR(ErbB1)-Tyrosinkinasen, sondern auch die ande-

ren relevanten Rezeptorkinasen der ErbB-Familie, so die des ErbB2(HER2)-, ErbB3- und ErbB4-Rezeptors.

Die LUX-Lung-6-Studie

In der multizentrischen, prospektiven LUX-Lung-6-Studie waren 364 Patienten aus China, Korea und Thailand mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB/IV) und positivem EGFR-Mutationsstatus aufgenommen und 2:1 randomisiert worden. Als Erstlinientherapie bekamen sie entweder täglich 40 mg Afatinib oral oder Gemcitabin/Cisplatin i. v. (Gemitabin: 1000 mg/m² an Tag 1 und 8; Cisplatin: 75 mg/m² pro

Zyklus; Zyklusdauer: 21 Tage; bis zu 6 Zyklen) [1]. Primärer Endpunkt war das von einem unabhängigen Komitee ermittelte progressionsfreie Überleben (PFS, Progression-free survival). Die Patienten im Afatinib-Arm lebten im Median fast ein halbes Jahr länger progressionsfrei als die Patienten der Chemotherapie-Gruppe. Das durch ein unabhängiges Gremium bestimmte mediane PFS betrug 11,0 vs. 5,6 Monate (HR = 0,28; p < 0,0001) (Abb. 1).

Objektive Ansprechraten (66,9% vs. 23,0%, p < 0,0001) und Krankheitskontrolle (92,6% vs. 76,2%, p < 0,0001) waren ebenfalls im Afatinib-Arm signifikant besser.

Unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3) traten bei 36% (Afatinib) bzw. 60,2% (Gemitabin/Cisplatin) auf, dabei handelte es sich im Afatinib-Arm am häufigsten um Rash/Akne (14,6%), Diarrhö (5,4%) und Stomatitis/Mukositis (5,4%) und im Chemotherapie-Arm besonders um Neutropenie (17,7%), Erbrechen (15,9%) und Leukopenie (13,3%). Wegen unerwünschter Wirkungen brachen im Afatinib-Arm 5,9% und im Chemotherapie-Arm 39,8% der Patienten die Therapie ab.

Bestätigung des Werts dieser Daten

Die LUX-Lung-6-Studie ist nach der LUX-Lung-3-Studie nun die zweite Phase-III-Studie, die bei Patienten mit EGFR-

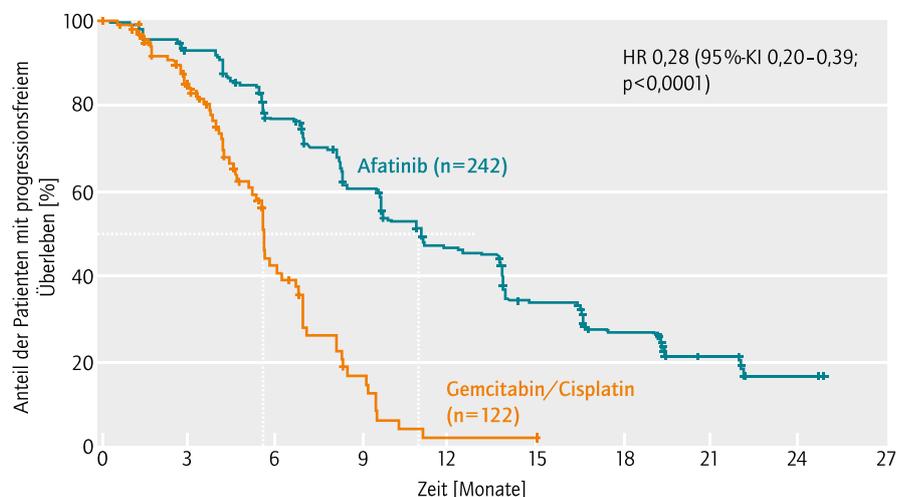


Abb. 1. Das progressionsfreie Überleben, bestimmt von unabhängigen Review-Experten, ist im Afatinib-Arm fast doppelt so lang wie im Kontrollarm; Hazard-Ratio (HR) und Konfidenzintervall (KI) beziehen sich auf das mediane Überleben (11,0 vs. 5,6 Monate) [mod. nach 1]

Mutation-positivem NSCLC unter einer Therapie mit Afatinib einen signifikanten Vorteil im PFS im Vergleich zur Platin-haltigen Chemotherapie zeigen konnte. In der LUX-Lung-3-Studie, die im vergangenen Jahr erstmalig beim ASCO vorgestellt worden war, war Afatinib bei Kaukasiern mit der in Europa überwiegend eingesetzten Kombination aus Pemetrexed und Cisplatin verglichen worden [3, 4]. Auch hier hatte sich eine signifikante Verlängerung des PFS unter Afatinib gezeigt (11,1 vs. 6,9 Monate, $p < 0,0001$). Da die EGFR-Mutation bei Asiaten deutlich häufiger vorliegt als bei Kaukasiern und

besonders die NSCLC-Patienten mit Mutationen auf Tyrosinkinasehemmer ansprechen, ist die LUX-Lung-6-Studie eine wichtige Ergänzung zur LUX-Lung-3-Studie.

Quellen

1. Wu Y. L., et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol 2013;31(Suppl): abstr. 8016.
2. Thatcher N, Wu YL, Yang J, Reck M, Stehle G. Pressekonferenz Boehringer Ingelheim: „Lung cancer: Not just one disease“, Chicago, 2. Juni 2013.

Kurz vor Drucklegung erhielt Afatinib (Giotrif®) die europäische Zulassung für die Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen. *Red.*

3. Yang J, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. J Clin Oncol 2012;30(Suppl): abstr. LBA7500.
4. Junker A. Afatinib verlängert die Zeit bis zur Progression deutlich. Arzneimitteltherapie 2012;30:325–6.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Fortgeschrittenes Bronchialkarzinom

ASCO 2013

Längeres Überleben mit Nintedanib besonders bei Adenokarzinom

In der LUME-Lung-1-Studie zeigte sich, dass für Patienten mit fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) durch ein Hinzufügen von Nintedanib zur Chemotherapie auch in der Zweitlinientherapie noch eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und sogar des Gesamtüberlebens möglich ist. Nintedanib hemmt VEGF-, PDGF- und FGF-Rezeptoren. Die Ergebnisse dieser internationalen Phase-III-Studie wurden im Juni 2013 während der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vorgestellt.

zentrales Komitee zeigte unabhängig von der Histologie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS, Progression-free survival) für die Nintedanib-Patienten (3,4 vs. 2,7 Monate, $p = 0,0019$). Eine numerische Verlängerung des Gesamtüberlebens (sekundärer Endpunkt) war bei allen Patienten zu sehen (10,1 vs. 9,1 Monate, $p = 0,272$), aber bei Patienten mit Adenokarzinomen war dieser Unterschied signifikant: Sie lebten mit Nintedanib im Median 12,6 Monate im Vergleich zu 10,3 Monaten im Docetaxel-Mono-Arm (Hazard-Ratio 0,83; $p = 0,0359$) (Abb. 1).

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Krebsentität und führt zu den meisten durch Krebs hervorgerufenen Todesfällen. Jährlich werden etwa 1,6 Millionen neue Fälle diagnostiziert. Wegen seiner schlechten Prognose sterben pro Jahr rund 1,38 Millionen Menschen daran. 18% aller Krebstodesfälle sind durch Lungenkrebs verursacht.

Die LUME-Lung-1-Studie

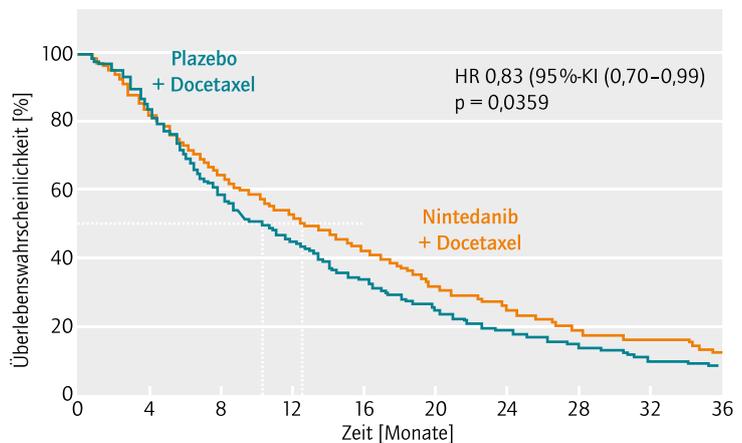
In der multizentrischen internationalen LUME-Lung-1-Studie waren 1314 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Progress in der Erstlinientherapie aufgenommen worden und wurden

- mit Docetaxel (75 mg/m² alle drei Wochen) plus Plazebo oder
- mit Docetaxel (75 mg/m² alle drei Wochen) plus 200 mg Nintedanib zweimal täglich

behandelt [1, 2]. Sowohl Patienten mit Adenokarzinom als auch solche

mit Plattenepithelkarzinom wurden in die Studie eingeschlossen. Die Auswertung nach 713 Vorfällen durch ein

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in der LUME-Lung-1-Studie (Plazebo vs. Nintedanib) waren gastrointestinale Toxizität und Leberenzym-



Patienten unter Risiko	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Nintedanib	322	263	203	163	131	96	72	46	25	10
Plazebo	336	269	184	139	101	73	55	33	15	7

Abb. 1. Patienten mit Adenokarzinomen lebten in der Lume-Lung-1-Studie signifikant länger, wenn der Docetaxel-Therapie Nintedanib hinzugefügt wurde; Hazard-Ratio (HR) und Konfidenzintervall (KI) beziehen sich auf das mediane Überleben (12,6 vs. 10,3 Monate) [mod. nach 1]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

erhöhung: Es kam zu Übelkeit (18% vs. 24%), Erbrechen (9% vs. 17%), Diarrhö (22% vs. 42%) und ALT-(Alanin-Aminotransferase-)Anstieg (8% vs. 29%). Diese waren aber mit Dosisreduzierungen und/oder supportiven Maßnahmen gut zu beherrschen. Zu einem Therapieabbruch infolge der unerwünschten Wirkungen wie (\geq Grad 3) Bluthochdruck, Blutungen oder Thrombosen kam es in beiden Armen gleich häufig.

Über Nintedanib

Nintedanib ist ein oraler dreifacher Kinaseinhibitor, der die Rezeptoren dreier Wachstumsfaktor-Typen gleichzeitig hemmt: die Rezeptoren für den endothelialen Wachstumsfaktor

(VEGFR 1–3), den Thrombozyten-abgeleiteten Wachstumsfaktor (PDGFR- α und - β) und den Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGFR 1–3). Alle diese Wachstumsfaktoren sind entscheidend an der Bildung und Aufrechterhaltung von neuen Blutgefäßen (Angiogenese) beteiligt. Ihre Blockade dürfte zu einer umfassenden Hemmung der Angiogenese zum Tumor führen, wodurch das Tumorstadium gehemmt wird.

Fazit

Für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC wurde seit fast zehn Jahren keine neue Substanz eingeführt, die zu einer Verlängerung des Gesamtüberle-

bens geführt hat. Die Ergebnisse der LUME-Lung-1-Studie sind daher durchaus vielversprechend.

Quellen

1. 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.
2. Thatcher N, Wu YL, Yang J, Reck M, Stehle G. Pressekonferenz Boehringer Ingelheim: „Lung cancer: Not just one disease“. Chicago, 2. Juni 2013.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

FIRE-3

Cetuximab versus Bevacizumab bei metastasiertem Kolorektalkarzinom

ASCO 2013

Ein Regime aus Cetuximab plus FOLFIRI erreichte bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (Wildtyp-KRAS) in der Erstlinientherapie vergleichbare objektive Ansprechraten wie die Kombination aus Bevacizumab plus FOLFIRI. Dies ergab die FIRE-3-Studie, deren Ergebnisse bei der Jahrestagung der American Society of Oncology (ASCO) Anfang Juni 2013 in Chicago vorgestellt wurden.

In der von Merck unterstützten AIO-KRK-0306-Studie (FIRE-3) wurden erstmals Wirksamkeit und Verträglichkeit des EGFR-Blockers Cetuximab (Erbitux[®]) direkt mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin[®]) jeweils in Kombination mit dem FOLFIRI-Regime (Folinsäure, Fluorouracil, Irinotecan) in der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom verglichen. 592 Patienten mit Wildtyp-KRAS-Tumoren erhielten in 150 deutschen und österreichischen Zentren randomisiert FOLFIRI alle zwei Wochen plus Cetuximab (400 mg/m² Tag 1, gefolgt von 250 mg/m² wöchentlich = Arm A, n=297) oder plus Bevacizumab (5 mg/kg alle zwei Wochen = Arm B, n=295). Primärer Studienendpunkt war die objektive Ansprechraten in der Intention-to-treat-Analyse. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das progressionsfreie

Überleben, das Gesamtüberleben, die Zeit bis zum Therapieversagen, die Tiefe des Ansprechens sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie.

Primärer Endpunkt nicht erreicht

Im Median wurden die Patienten 4,8 bzw. 5,3 Monate behandelt (p=0,112), die Patienten im Bevacizumab-Arm erhielten im Median zwei Zyklen mehr als die Patienten im Cetuximab-Arm (p=0,014). Die Nachbeobachtungszeit lag in der Cetuximab-Gruppe im Median bei 33 Monaten, in der Bevacizumab bei 39 Monaten.

Im primären Endpunkt, der objektiven Ansprechraten, zeigte sich zwischen beiden Armen kein Unterschied (62% versus 58%; Odds-Ratio [OR] 1,18; p=0,183). Wurden nur die auswertbaren Patienten in die Analyse einbezogen, bei denen mindestens eine computertomographische Analyse

durchgeführt worden war, betrug die Ansprechraten im Cetuximab-Arm 72,2% und im Bevacizumab-Arm 63,1% (OR 1,52; p=0,017). Der sekundäre Endpunkt progressionsfreies Überleben war ebenfalls vergleichbar, es betrug im Arm A 10,0 Monate, im Arm B 10,3 Monate (Hazard-Ratio 1,06; p=0,547). Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war im Cetuximab-Arm fast 4 Monate länger als im Bevacizumab-Arm mit 28,7 versus 25,0 Monaten (Hazard-Ratio 0,77; p=0,017). Die 60-Tage-Sterblichkeit war mit 1,01% und 2,71% in beiden Armen niedrig. Derzeit wird analysiert, ob möglicherweise das Ausmaß des Ansprechens für die verlängerte Überlebenszeit von Bedeutung ist und welche Rolle die an die Studientherapie anschließende Behandlung gespielt haben könnte.

In den Nebenwirkungsprofilen der beiden Therapieregime zeigten sich keine unerwarteten, bislang nicht bekannten Ereignisse.

Quelle

Heinemann V, et al., präsentiert von Stintzing S. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS-wild type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). ASCO Annual Meeting, 31. Mai bis 4. Juni 2013, Chicago. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl); Abstract LBA3506.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Metastasiertes kolorektales Karzinom

ASCO 2013

Patienten mit *NRAS*-Wildtyp profitieren von Panitumumab

Mit der Bestimmung des *KRAS*-Status kann bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom die Therapie optimiert werden. Auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago) vorgestellte Daten belegen, dass die Bestimmung des Mutationsstatus von *KRAS* und *NRAS* auf den Exons 2, 3 und 4 eine noch stärker zielgerichtete Therapie mit erhöhtem Nutzen für den Patienten ermöglicht.

Ras-Proteine sind GTPasen, die zur Erhaltung eines normalen Wachstums, einer normalen Proliferation und Differenzierung der Zelle beitragen. Wenn RAS-Gene mutieren, entstehen ständig aktivierte Proteine, die Wachstum und Proliferation der Zellen verstärkt stimulieren. Zudem sprechen die Patienten auf Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) wie *Panitumumab* (Vectibix®) oder *Cetuximab* (Erbix®) nur noch schlecht an. Mutiertes *KRAS*-Gen ist bei etwa 40% der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom nachweisbar, allerdings wurde bislang der *KRAS*-Mutationsstatus vor allem in Exon 2 analysiert.

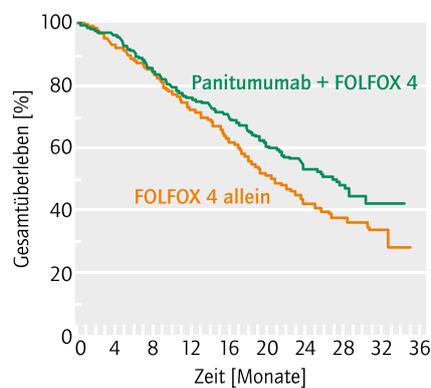
Weitere Mutationen, schlechteres Ansprechen

Daher wurde mit neuen Sequenzier-techniken nach Mutationen in Exon 2, 3 und 4 des *KRAS*- und des *NRAS*-Gens in den Tumorproben von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom gesucht. Von den Exon-2-*KRAS*-Wildtyp-Patienten wiesen 17% Mutationen in anderen RAS-Exons auf, auch sie sprachen schlechter auf eine Antikörper-Therapie an als Patienten mit RAS-Wildtyp [1].

PRIME – verlängertes Überleben bei *KRAS*-Wildtyp-Patienten

In der Phase-III-Studie PRIME (Panitumumab randomized trial in combination with chemotherapy for metastatic colorectal cancer to determine efficacy) war erstmals prospektiv *KRAS* als prädiktiver Biomarker in der Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms nachgewiesen worden [2]. In dieser multizentrischen Phase-III-Studie waren 1183 therapie-naive Patienten mit metastasiertem

Kolorektalkarzinom randomisiert mit FOLFOX 4 (Fluorouracil, Leucovorin und Oxaliplatin) allein oder in Kombination mit Panitumumab behandelt worden. Bei Patienten mit *KRAS*-Wildtyp verlängerte sich bei Zugabe von Panitumumab das *progressionsfreie Überleben* (PFS) signifikant um 1,4 Monate (10,0 vs. 8,6 Monate; HR=0,80; 95%-KI 0,67–0,95; p=0,0092) im Median. Eine Subgruppenanalyse, die aktualisiert beim ASCO 2013 vorgestellt wurde, zeigte auch eine signifikante Verbesserung des *Gesamtüberlebens* (OS): Die mit Panitumumab behandelten Patienten mit *KRAS*-Wildtyp lebten mit 23,8 Monaten im Median 4,4 Monate länger als die nur mit Chemotherapie therapierten



	Ereignisse n/N [%]	Monate im Median (95%-KI)
Panitumumab + FOLFOX 4	128/259 (49)	26,0 (21,7–30,4)
FOLFOX 4 allein	148/253 (58)	20,2 (17,7–23,1)
Hazard-Ratio = 0,78 (95%-KI 0,62–0,99); p = 0,043		

Abb. 1. Retrospektive Subgruppenanalyse der PRIME-Studie: Patienten mit *KRAS*- und *NRAS*-Wildtyp (= *RAS*-Wildtyp) zeigen ein signifikant längeres Überleben bei zusätzlicher Gabe von Panitumumab zu FOLFOX4 im Vergleich zu FOLFOX4 allein [1]

ten Patienten (HR 0,83; 95% KI 0,70–0,98; p=0,027) [3].

Zusätzliche Biomarker verbessern Patientenauswahl weiter

Weitere RAS-Biomarker wurden in einer prospektiv geplanten retrospektiven Untersuchung der PRIME-Studie analysiert, und zwar die Mutationen in Exon 2, 3 und 4 des *KRAS*- und des *NRAS*-Gens [1]. Bei den *RAS*-Wildtyp-Patienten (also mit *KRAS*- und *NRAS*-Wildtyp) verbesserte sich das mediane OS signifikant um 5,8 Monate von 20,2 Monaten unter FOLFOX4 auf 26,0 Monate bei zusätzlicher Panitumumab-Gabe (HR 0,78; 95%-KI 0,62–0,99; p=0,043) (Abb. 1). Von den Exon-2-*KRAS*-Wildtyp-Patienten wiesen 17% Mutationen in anderen RAS-Exons auf, das OS war hier bei zusätzlicher Gabe des EGFR-Antikörpers eher schlechter als bei alleiniger FOLFOX4-Therapie (HR 1,29; 95%KI 0,79–2,10; p=0,305). Patienten mit *mutiertem RAS* profitierten also nicht von der zusätzlichen Therapie mit Panitumumab.

PEAK – mehr als 40 Monate OS bei *RAS*-Wildtyp

In der internationalen randomisierten Phase-II-Studie PEAK (Panitumumab efficacy in combination with mFOLFOX6 against Bevacizumab plus mFOLFOX6 in mCRC subjects with wild-type *KRAS* tumors) wurden bei therapie-naiven Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und *KRAS*-Wildtyp in Exon 2 Wirksamkeit und Verträglichkeit von Panitumumab plus mFOLFOX6 (n=142) und Bevacizumab plus mFOLFOX6 (n=143) verglichen. *Primärer Endpunkt* war das PFS, zu den *sekundären Endpunkten* gehörten OS, objektive Ansprechrate, Resektionsrate und Verträglichkeit. Primäres Ziel einer vordefinierten retrospektiven Subgruppenanalyse war der Effekt der beiden Therapieregime auf PFS und OS basierend auf dem *RAS-Status*. Hierzu wurde ebenfalls zusätzlich der Mutationsstatus in Exon 3 und 4 des *KRAS*-Gens und in Exon 2, 3 und 4 des *NRAS*-Gens untersucht [4]. Bei einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 40 Monaten ergab sich bei den Patienten mit *RAS*-Wildtyp unter Panitumumab-Therapie mit 13,0 (10,9–15,1) Monaten ein *signifikant längeres PFS* als bei Bevacizumab-Behandlung mit 10,1 (9,0–12,7) Monaten (HR =0,66; 95%-KI

0,46–0,95; $p=0,03$). Mit dem Panitumumab-Regime wurde ein erstaunlich langes OS von 41,3 Monaten (28,8–41,3) erreicht, bei den mit Bevacizumab behandelten RAS-Wildtyp-Patienten betrug das OS 28,9 Monate (23,9–31,3) (HR=0,63; 95%-KI 0,39–1,02; $p=0,058$). Bei mutiertem RAS war dagegen das PFS bei der ersten Datenanalyse mit 7,8 Monaten im Median in der Panitumumab-Gruppe in der Tendenz schlechter als in der Bevacizumab-Gruppe mit 8,9 Monaten (HR = 1,39; 95%-KI 0,73–2,64; $p=0,32$) [4].

Fazit

Diese Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und RAS-Wildtyp

besonders gut von einer Therapie mit dem EGFR-Antikörper Panitumumab profitieren. Danach erscheint eine entsprechende Mutationsanalyse vor der Therapie unabdingbar zu sein. Diese ermöglicht es auch, Patienten mit mutierten RAS-Genen, die nicht von Panitumumab profitieren, mit anderen Regimen zu behandeln.

Quellen

1. Oliner KS, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. ASCO Annual Meeting, 31. Mai bis 4. Juni 2013, Chicago, J Clin Oncol 2013;31 (Suppl): Abstr. 3511.
2. Douillard J, et al. Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil,

leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. J Clin Oncol 2010; 28:4697–705.

3. Douillard JY, et al. Overall survival analysis from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer. ASCO Annual Meeting, 31. Mai bis 4. Juni 2013, Chicago, J Clin Oncol 2013;31 (Suppl): Abstr. 3620.
4. Schwartzberg LS, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer. ASCO Annual Meeting, 31. Mai bis 4. Juni 2013, Chicago, J Clin Oncol 2013;31 (Suppl): Abstr. 3631.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Therapieresistentes Schilddrüsenkarzinom

ASCO 2013

Sorafenib verlängert progressionsfreies Überleben

Der Tyrosinkinasehemmer Sorafenib (Nexavar®) verlängert das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit Radioiod-therapieresistentem differenziertem Schilddrüsenkarzinom signifikant. Dies ergab die randomisierte Phase-III-Studie DECISION (Study of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine refractory thyroid cancer), deren Ergebnisse in der Plenarsitzung bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2013 vorgestellt wurden.

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste Form einer Schilddrüsenkrebs-Erkrankung. Im Allgemeinen sind die Heilungsraten nach Operation und Behandlung mit radioaktivem Iod hoch. Jedoch entwickeln etwa 5 bis 15% der Patienten eine Resistenz auf radioaktives Iod. In diesen Fällen ist bislang nur Doxorubicin zugelassen, das jedoch wegen seiner geringen Wirksamkeit und schlechten Verträglichkeit nur selten eingesetzt wird. Das mediane Überleben dieser Patienten liegt bei 2,5 bis 3,5 Jahren. Sie leiden zudem häufig unter Komplikationen der fortschreitenden Erkrankung.

Tyrosinkinase-Inhibitor Sorafenib

Der oral applizierbare Tyrosinkinasehemmer Sorafenib hemmt VEGFR (Vascular endothelial growth factor receptor) 1–3 und Raf-Kinasen. Er ist bis-

lang in der Europäischen Union für die Therapie des Leberzellkarzinoms sowie für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine Behandlung mit Interferon alfa oder Interleukin-2 versagt hat oder die für eine solche Therapie nicht infrage kommen, zugelassen. In einer einarmigen Phase-II-Studie hatte Sorafenib zu viel versprechenden Ergebnissen bei Patienten mit Radioiod-resistentem differenziertem Schilddrüsenkarzinom geführt.

DECISION mit Sorafenib

In der von Bayer und Onyx unterstützten Phase-III-Studie DECISION (Study of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine refractory thyroid cancer) wurden nun randomisiert und doppelblind Wirksamkeit und Verträglichkeit von

Sorafenib und Placebo in dieser Indikation verglichen.

In die Studie wurden 417 Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Radioiod-resistentem differenziertem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung in den letzten 14 Monaten progredient war. Knochenmark, Leber- und Nierenfunktion mussten adäquat sein und die Patienten sollten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 bis 2 aufweisen.

Die Patienten erhielten randomisiert Sorafenib (400 mg zweimal täglich, $n=207$) oder Placebo ($n=210$). Die Patienten der Placebo-Gruppe konnten bei Progression offen mit Sorafenib weiter behandelt werden. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben (OS), die Ansprechraten und die Verträglichkeit.

Fünf Monate längeres progressionsfreies Überleben

Der primäre Endpunkt wurde erreicht: Das mediane PFS betrug 10,8 Monate in der Sorafenib-Gruppe und 5,8 Monate im Placebo-Arm (Hazard-Ratio 0,58; 95%-KI 0,45–0,76; $p<0,0001$) (Abb. 1). Ein partielles Ansprechen zeigten 12,2% der Patienten unter Sorafenib und 0,5% unter Placebo. Das partielle Ansprechen hielt im Median 10,2 Monate an. Bei 42% der Patienten stabilisierte sich mit Sorafenib die Erkrankung

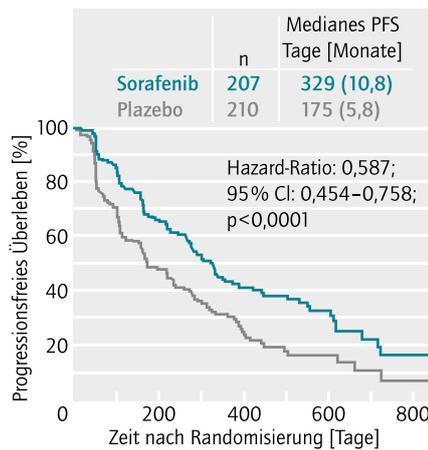


Abb. 1. Primärer Endpunkt in der DECISION-Studie: Eine Therapie mit Sorafenib verlängert bei Patienten mit Radioiod-Therapie-resistentem differenziertem Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zu Placebo das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant um 5 Monate im Median [nach Brose]

über mindestens sechs Monate, während dies mit Placebo bei 33% der Fall war. Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht verfügbar.

Häufigste Nebenwirkungen in der Sorafenib-Gruppe waren Hand-Fuß-Syndrom,

Durchfall, Alopezie, Hautausschlag, Fatigue, Gewichtsverlust und Bluthochdruck. Es wurden keine neuen, bislang noch nicht bekannten unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Mit Sorafenib steht damit eine potenzielle neue Therapieoption für Patienten mit Radioiod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom zur Verfügung.

Klasseneffekt der VEGF-Hemmer

Das Schilddrüsenkarzinom ist ein hoch vaskularisierter Krebs, der VEGF/VEGFR stark exprimiert. Dr. Ezra E. W. Cohen von der Universität von Chicago wies als Diskutant des Vortrags darauf hin, dass es sich vermutlich um einen Klasseneffekt der VEGF-Hemmer handeln würde. Denn es lägen derzeit aus Phase-II-Studien positive Daten zur Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkrebs für Axitinib, Levantinib, Motesanib, Pazopanib und Sunitinib vor. Eine gegen Liganden gerichtete Therapie mit Aflibercept und Bevacizumab sei nicht wirksam.

Die DECISION-Studie habe jedoch gezeigt, dass man auch mit einem VEGF-Hemmer wie Sorafenib keine komplette Remission und keine Heilung der Erkrankung erreichen könne. Cohen sieht es als unwahrscheinlich an, dass sich eine Überlegenheit im Gesamtüberleben zeigen wird. Ein Grund hierfür sei auch die hohe Wechselrate der Placebo-Patienten in den Sorafenib-Arm.

Seiner Ansicht nach benötigen auch nicht alle Radioiod-refraktären Patienten eine Therapie, die meisten Patienten seien asymptomatisch. Man müsse die Therapieentscheidung von den Symptomen, von der Lokalisation und von der Wachstumsrate abhängig machen.

Quelle

Brose MS, et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. ASCO Annual Meeting, 31. Mai bis 4. Juni 2013, Chicago. J Clin Oncol 2013;31 (suppl); abstr 4.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Ovarialkarzinom

ASCO 2013

Erhaltungstherapie mit Pazopanib verlängert krankheitsfreies Überleben

Eine Erhaltungstherapie mit Pazopanib (Votrient®) kann das krankheitsfreie Überleben von Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Behandlung mit Operation und Chemotherapie im Vergleich zu Placebo signifikant um durchschnittlich 5,6 Monate verlängern. Dies ergab die Phase-III-Studie AGO-OVAR16, deren Ergebnisse von Prof. Dr. med. Andreas Du Bois, Essen, bei der Jahrestagung der American Society of Oncology (ASCO) vorgestellt wurden.

Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom ist eine aggressive Erkrankung. Die Therapiemöglichkeiten sind zwar in den letzten Jahren besser geworden, dennoch erleiden trotz erfolgreicher erster Behandlung mit Operation und Chemotherapie rund 70% der Frauen einen Rückfall, davon die Hälfte im ersten Jahr. Derzeit gibt es keine Marker oder Tests, mit denen das Risiko einer Patientin für einen Rückfall eingeschätzt werden könnte. Das Rezidivrisiko kann aber möglicherweise durch eine Erhaltungstherapie verringert werden. In der EU ist hierzu bislang

der VEGF-Hemmer Bevacizumab (Avastin®) zugelassen, wenn er zusammen mit Chemotherapie als Erstlinientherapie angewendet worden war.

Pazopanib zur Erhaltungstherapie?

Pazopanib ist ein Multikinasehemmer, der an mehreren Rezeptoren angreift, zum Beispiel am Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGFR) 1, 2 und 3, am Platelet-Derived-Growth-Factor-Rezeptor (PDGFR) alpha und beta sowie an c-KIT. Bislang ist Pazopanib für die Behandlung von Patienten mit Nieren-

zellkarzinom und bestimmten Subtypen des fortgeschrittenen Weichteilsarkoms zugelassen. In einer von GlaxoSmithKline unterstützten Phase-III-Studie der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) wurden nun Sicherheit und Verträglichkeit von Pazopanib und Placebo in der Erhaltungstherapie bei Frauen mit Ovarialkarzinom verglichen. In die Studie wurden von Juni 2009 bis August 2010 940 Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Ovarialkarzinom vorwiegend im Stadium III/IV aufgenommen, deren Erkrankung nach einer Operation und mindestens fünf Zyklen einer Platin-Taxan-Chemotherapie nicht progredient war. Sie wurden randomisiert mit Pazopanib 800 mg/Tag (n=472) oder Placebo (n=468) bis zu zwei Jahre behandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) nach RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors), zu den sekundären Endpunkten gehörten das PFS beurteilt nach den Kriterien der GCI (International gynecologic cancer society), ferner Sicherheit und Lebensqualität. Im Median dauerte es von der Diagnose bis zur Randomisierung im Placebo-

Arm 7,1 Monate, im Pazopanib-Arm 7,0 Monate. Die PFS-Bewertung begann mit dem Zeitpunkt der Randomisierung.

PFS durch Erhaltungstherapie verlängert

Die Frauen wurden im Median 24 Monate nachbeobachtet. Das PFS war bei den Frauen im Pazopanib-Arm im Vergleich zu Placebo signifikant um 5,6 Monate verlängert, und zwar von 12,3 auf 17,9 Monate im Median (Hazard-Ratio 0,766; 95%-Konfidenzintervall 0,64–0,91; $p=0,0021$) (Abb. 1). Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen waren konsistent mit der primären Analyse. Die erste Interimsanalyse zum Gesamtüberleben mit nur 189 Ereignissen (20,1% der Gesamtgruppe) ergab keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

In der Pazopanib-Gruppe traten häufiger und mehr schwere unerwünschte Wirkungen auf als unter Placebo. Am häufigsten waren Bluthochdruck, Durchfall, Kopfschmerzen, Fatigue und Neutropenie. Dies sind bekannte Klasseneffekte der Tyrosinkinasehemmer. Ein tödliches unerwünschtes

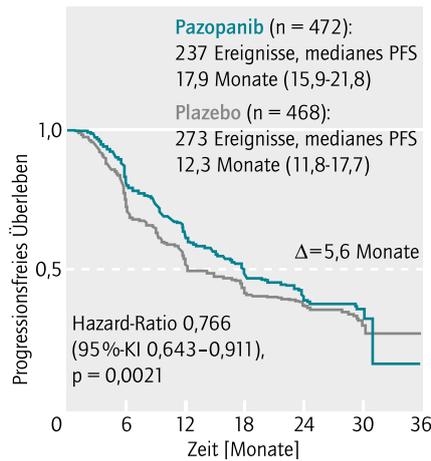


Abb. 1. AGO-OVAR-16-Studie: Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde durch eine Erhaltungstherapie mit Pazopanib signifikant um 5,6 Monate verlängert [nach Du Bois]

Ereigniss erlitten drei Frauen in der Pazopanib- und eine Frau in der Placebo-Gruppe.

Fazit

Damit liegt die erste Phase-III-Studie in der Erhaltungstherapie vor, die einen signifikanten Vorteil für eine gezielt wirkende Therapie belegt. Pazopanib könnte eine wert-

volle Therapieoption für Frauen mit Ovarialkarzinomen im FIGO-Stadium II bis IV werden, deren Erkrankung nach der Erstlinien-Chemotherapie noch nicht fortgeschritten ist.

Nach Aussage von Dr. Carol Aghajanian, Experte der ASCO für gynäkologische Onkologie, belegen die Ergebnisse, dass VEGF als Target einer Therapie beim Ovarialkarzinom wichtig sei. Das Leben von Frauen mit Ovarialkarzinom könne verlängert werden. Noch sei aber unklar, welches die beste Substanz und der richtige Zeitpunkt für die Erhaltungstherapie seien und ob eine Verlängerung der Initialtherapie oder ein Wechsel der Substanz besser seien.

Quelle

Du Bois A, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (AEOC): results of an international Intergroup trial (AGO-OVAR16). ASCO Annual Meeting, 31. Mai bis 4. Juni 2013, Chicago. J Clin Oncol 31, 2013(suppl); abstr #LBA5503:

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

PD1-Antikörper

ASCO 2013

Nivolumab beim fortgeschrittenen Melanom

Nivolumab ist ein PD1-Antikörper in klinischer Prüfung. PD1-Antikörper können möglicherweise bei einem breiten Spektrum maligner Erkrankungen eingesetzt werden. Viel versprechende Ergebnisse mit Nivolumab wurden beim ASCO 2013 beispielsweise zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms vorgestellt.

PD1 (Programmed death) ist ein Rezeptor, der auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird. Er wird auch als „Key immuncheckpoint“ bezeichnet, weil ihm eine Schlüsselstellung bei Immunreaktionen zukommt. Der PD1-Rezeptor wird durch die PD1-Liganden PD-L1 und PD-L2 aktiviert, die von Tumor- und von Stromazellen gebildet werden. Binden die Liganden an den Rezeptor, wird im Sinne einer Immunsuppression die antitumorale Immunantwort verringert. Bei Blockade des PD1-Rezeptors wird die T-Zell-Aktivität im Bereich des Tumors verstärkt und damit die Im-

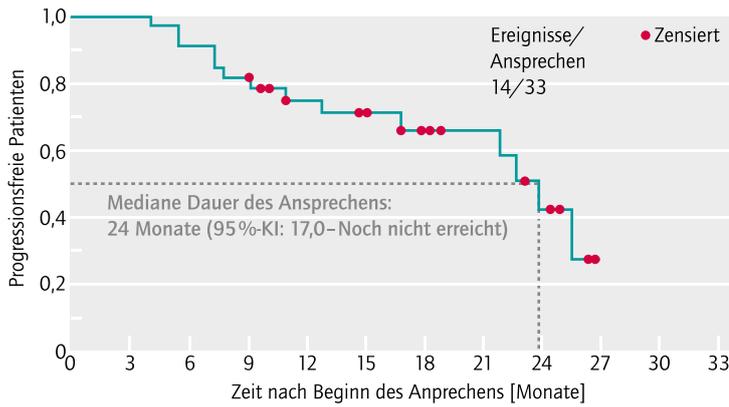
munreaktion gegen die Tumorzellen aktiviert. Derzeit befinden sich verschiedene PD1-Antikörper in der klinischen Entwicklung, wie Nivolumab oder Lambrolizumab (MSD Sharp und Dohme).

Zwei Jahre anhaltendes Ansprechen

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG4) gegen PD1, der von der Firma Bristol-Myers Squibb klinisch entwickelt wird. Im Jahr 2012 hatten auf dem ASCO-Kongress vorgestellte und im New England Journal of Medicine publizierte erste Daten

einer Phase-I-Studie gezeigt, dass der PD1-Antikörper bei einer Reihe von Tumoren viel versprechende Wirkungen hat.

Nun wurden aktualisierte Daten der Melanom-Patienten vorgestellt. In der Studie erhielten 107 Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom über bis zu zwölf Zyklen fünf verschiedene Nivolumab-Dosierungen. 25% der Patienten waren zuvor mit mindestens drei verschiedenen Regimen und 63% mit mindestens zwei Regimen behandelt worden. Unter Nivolumab lag die objektive Ansprechrates bei 31%. Bei 45% dieser Patienten wurde das objektive Ansprechen bereits innerhalb der ersten acht Behandlungswochen beobachtet. Die Dauer des Ansprechens war mit 24 Monaten (104 Wochen) bemerkenswert lang (Abb. 1). Darüber hinaus gab es Hinweise, dass zur Aufrechterhaltung des Ansprechens Nivolumab möglicherweise nicht ständig angewendet werden muss, denn von 17 Patienten, die die Studie aus anderen Gründen als der Krankheitspro-



Patienten unter Risiko	
Melanome insgesamt	33 33 30 27 19 15 12 9 5 0 0 0

Abb. 1. Nivolumab bei Patienten mit malignem Melanom: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer des Ansprechens [nach Sznol]

gression abbrechen, schritt bei zwölf Patienten über mindestens zwölf Wochen die Erkrankung nicht fort. Bei acht der zwölf Patienten kam es nicht zum Rezidiv. Das mediane Gesamtüberleben betrug 16,8 Monate mit allen Do-

sierungen und 20,3 Monate mit der Dosis von 3 mg/kg, die nun in Phase-III-Studien eingesetzt wird. Nach einem Jahr lebten noch 62%, nach zwei und drei Jahren noch 43 bzw. 40% der Patienten. Ein progressionsfreies Überle-

Akute Promyelozyten-Leukämie

Wandel in der Therapie

Erstmals konnte gezeigt werden, dass mit einer Behandlungsoption, die auf konventionelle Chemotherapie verzichtet, eine Heilung der akuten Promyelozyten-Leukämie (APL) möglich ist. In der internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie, die während der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) vorgestellt wurde, führte bei APL-Patienten mit Standardrisiko eine Behandlung mit der Kombination Arsenitrioxid (ATO) und All-trans-Retinsäure (ATRA) nicht zu schlechteren Ergebnissen als die bisherige Standardtherapie.

Die akute Promyelozyten-Leukämie (APL) ist eine seltene, sehr aggressive Untergruppe der akuten myeloischen Leukämie. Durch eine Differenzierungsblockade befinden sich im Knochenmark zu viele unreife Leukozyten. Das führt zu einem Mangel an normalen Blutzellen im Blut. Im Differenzialblutbild zeigen sich Promyelozyten mit Auerstäbchen und der typischen promyelozytären Granulation. Charakteristisches Merkmal der Promyelozytenleukämie ist auch die positive Peroxidasefärbung. Ursache für die APL ist eine Translokation zwischen den Chromosomen 15 und 17, deren Bestimmung auch zur Sicherung der Diagnose dient.

Die ersten effektiven Behandlungsregime der APL stützten sich auf Anthracyclin-basierte Chemotherapien mit Daunorubicin oder Idarubicin. Bereits in den späten 80er-Jahren hatten chinesische Forscher davon berichtet, dass die All-trans-Retinsäure (ATRA), ein Vitamin-A-Derivat, bei refraktären APL-Patienten zu bemerkenswerten Ansprechraten führte. Es konnte gezeigt werden, dass ATRA den Differenzierungsblock, der bei der APL vorliegt, aufhebt. Die differenzierten Zellen können dann selbstständig in die Apoptose übergehen. Entsprechend wurde ATRA Anfang der 90er-Jahre Bestandteil von Therapieprotokollen gegen die APL. Einige Jahre später konnte belegt

ben zeigten nach einem Jahr 36% und nach zwei Jahren 27% der Patienten.

Schwere Nebenwirkungen vom Grad 3/4 traten bei 21% der Patienten auf. Am häufigsten waren Lymphopenie und erhöhte Lipase-Werte, ferner Diarrhö, endokrine Erkrankungen und Hepatitis. Insgesamt scheint die Substanz aber gut verträglich zu sein.

Derzeit wird Nivolumab in drei Phase-III-Studien bei vorbehandelten oder therapie-naiven Melanom-Patienten untersucht.

Quellen

Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1-antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443–54.

Sznol M, et al. Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). ASCO Annual Meeting, 31. Mai bis 4. Juni 2013, Chicago. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl); Abstract CRA9006.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

werden, dass Arsenitrioxid (ATO), das die Apoptose induziert, die Effektivität einer APL-Behandlung steigert.

Die deutsch-italienische Kooperationsstudie

In einer internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie wurden von Oktober 2007 bis September 2010 162 APL-Patienten mit Standardrisiko (Leukozyten $\leq 10 \times 10^9/l$) in mehr als 60 Zentren 1:1 randomisiert. Sie wurden entweder mit

- der Kombination aus ATO + ATRA (Arm A) oder
- der bisherigen Standardtherapie aus ATRA + Idarubicin (Arm B) behandelt.

Die beiden Behandlungsarme waren ausgeglichen was die Basis-Charakteristika wie Alter, Geschlecht und mediane Zahl an Leukozyten betrifft.

Studienergebnisse

Bei den meisten Patienten in beiden Armen zeigte sich nach der Beendigung der Therapie eine komplette molekulare Remission.

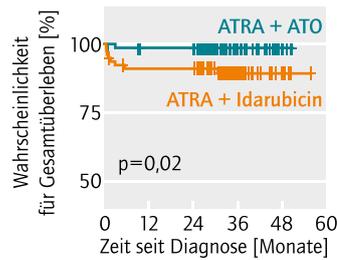
Nach einem medianen Follow-up von 34,4 Monaten betrug die Rate an ereignisfreiem Zwei-Jahres-Überleben, dem primären Studienendpunkt, 97% im Arm A und 86% im Arm B ($p=0,02$ für

Überlegenheit von Arm A). Zu einem Todesfall und zwei Rückfällen kam es im Arm A, während sieben Todesfälle und fünf Rückfälle im Chemotherapie-Arm B auftraten. Die Wahrscheinlichkeit für das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben betrug im Arm A 99% versus 91% im Arm B ($p=0,02$ für Überlegenheit) (Abb. 1).

Unterschiede gab es auch in Bezug auf die Toxizität: Patienten im Idarubicin-Arm hatten signifikant häufiger Fieberattacken und schwere, lang anhaltende Zytopenien wie Neutropenien \geq Grad 3 und Thrombozytopenien ($p < 0,001$). Zu einer Erhöhung der Leberenzyme und einer Hyperleukozytose kam es häufiger bei Patienten im Arm A. Beides machte aber keine Therapieunterbrechung notwendig [1].

Akribisches Vorgehen notwendig

Eine zügige Diagnosestellung, eine angemessene Behandlung und eine akribische Durchführung der Gesamttherapie inklusive supportiver Maßnahmen sind essenziell für das



Patienten unter Risiko [n]	
ATRA + ATO	77 73 73 29 5
ATRA + Idarubicin	79 69 69 29 7

Abb. 1. Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) bei Patienten, die zusätzlich zu All-trans-Retinsäure (ATRA) mit Arsentrioxid (ATO) bzw. Idarubicin behandelt wurden [mod. nach 1]

Therapiemanagement einer APL. Die meisten Todesfälle treten nämlich vor oder während der Induktionstherapie auf, meist durch typische Komplikationen wie Gerinnungsstörungen, Hyperleukozytose, intrakranielle Blutungen oder Infektionen, die oft ein erfolgreiches Therapieende verhindern würden.

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Rituximab erweitert die Therapieoptionen

Mit der Zulassungserweiterung von Rituximab für die Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis und der mikroskopischen Polyangiitis steht erstmals seit 40 Jahren eine neue Therapieoption bei diesen ANCA-assoziierten Vaskulitiden zur Verfügung. Rituximab ist bei Patienten mit Rezidiv in der remissionsinduzierenden Behandlung dem bisherigen immun-suppressiven Standard Cyclophosphamid signifikant überlegen und bei neu diagnostizierten Patienten vergleichbar wirksam. Das zeigt die Studie RAVE (Rituximab in ANCA-associated vasculitis), deren Daten bei einer Pressekonferenz der Roche Pharma AG im Juni in Hamburg vorgestellt wurden.

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher: Wegener'sche Granulomatose) und die mikroskopische Polyangiitis (MPA) sind seltene Autoimmunerkrankungen, die zu den ANCA(antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Vaskulitiden (AAV) zählen. Sie sind charakterisiert durch eine nekrotisierende Entzündung vorwiegend der kleinen Gefäße, die alle Organe betreffen kann. GPA manifestiert sich bevorzugt am Kopf mit Befall der Augen und des HNO-Bereichs, der fast immer betroffen

ist. Häufig betroffen sind auch Trachea und Lunge, in der es zu bedrohlichen Einblutungen kommen kann. Die MPA befällt vor allem die Nieren und die Lunge. Nierenbefall ist mit einer schlechten Prognose assoziiert: Die Glomerulonephritis entwickelt sich schleichend und wird häufig erst in späten Stadien diagnostiziert. Die Klinik reicht von initial lokalisiertem Befall des Respirationstrakts, der in Verbindung mit Allgemeinsymptomen anfangs häufig als Infekt der oberen Atemwege fehlgedeutet wird, über

Fazit

Sicher stellt diese Studie einen wichtigen Schritt hin zu zielgerichteten Therapien ohne konventionelle Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von akuten Leukämien dar. Die Testung der Kombination ATO + ATRA bei APL-Patienten mit hohem Risiko steht allerdings noch aus.

Quelle

Lo-Coco F, et al. ATRA and arsenic trioxide (ATO) versus ATRA and idarubicin (AIDA) for newly diagnosed, non high-risk acute promyelocytic leukemia (APL): Results of the phase III, prospective, randomized, intergroup APL0406 study by the Italian-German cooperative groups Gimema-SAL-AMLSG. Presented at Plenary Scientific Session, Atlanta: ASH 2012, Abstract 6.

Literatur

- Lo-Coco F, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111–21.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

frühsystemische und generalisierte Stadien bis zu schweren Organ- oder lebensbedrohlichen systemischen Manifestationen.

Chronisch rezidivierende Erkrankung

Die Diagnose ist eine interdisziplinäre Herausforderung und umfasst laborchemische Untersuchungen (Entzündungsparameter), Autoantikörperdiagnostik (C-ANCA, P-ANCA), Ausschluss anderer Ursachen der Vaskulitis (zum Beispiel Infektion), bildgebende Verfahren und Biopsie der betroffenen Organe. Die Mortalität bei GPA beziehungsweise MPA ist unbehandelt mit 80% innerhalb von zwei Jahren beziehungsweise bis zu 23% im ersten Jahr hoch.

Standard der Therapie ist die Induktion einer Remission mit Cyclophosphamid und Glucocorticoiden, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Azathioprin, unter deren Optimierung sich die akut lebensbedrohliche in eine chronisch rezidivierende Erkrankung gewandelt hat. Die 10-Jahres-Überlebensraten erreichen heute über 80%. Bei einer Rezidivrate von 50% in sieben

Jahren war der Bedarf an zusätzlichen Therapiemöglichkeiten hoch.

Mit der Zulassungserweiterung von Rituximab (MabThera®) steht eine neue Therapieoption zur Verfügung. Der in der Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms (seit 1998) und der rheumatoiden Arthritis (seit 2006) bewährte monoklonale CD40-Antikörper ist seit April 2013 in Kombination mit Glucocorticoiden zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver GPA und MPA zugelassen. Empfohlene Dosis: 375 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über vier Wochen.

RAVE-Studie: Rituximab versus Cyclophosphamid

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelverblindeten Nichtunterlegenheitsstudie RAVE [1], an der 197 Patienten mit neu diagnostizierter oder rezidivierender schwerer, aktiver AAV teilnahmen. Nach initial ein bis drei Pulsen Glucocorticoid intravenös erhielten sie

- Cyclophosphamid (2 mg/kg/Tag per os) plus Placebo oder
 - Rituximab in der empfohlenen Dosis plus Placebo jeweils kombiniert mit Prednison (1 mg/kg/Tag).
- Nach Monat 3 bis 6 folgte eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin im Standardarm beziehungsweise Placebo

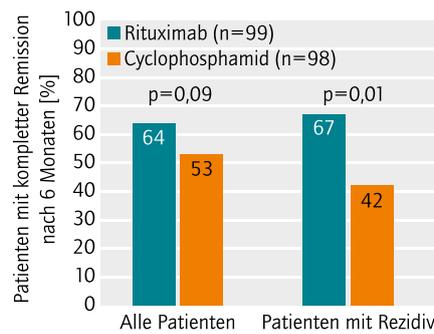


Abb. 1. RAVE-Studie: Bei Patienten mit vorausgegangenem Rezidiv ist Rituximab dem bisherigen Standard Cyclophosphamid signifikant überlegen [mod. nach 1]

im experimentellen Arm bis Monat 18. Primärer Endpunkt war eine komplette Remission mit vollständig abgesetztem Prednison gemessen am BVAS/WG (Birmingham vasculitis activity score für GPA).

Ergebnisse

Für die Gesamtpopulation (Neudiagnose oder Rezidiv) zeigten sich gleich gute Ansprechraten mit Remission bei 64% (Rituximab) und 53% (Cyclophosphamid) nach sechs Monaten ($p=0,09$). Bei Patienten mit vorausgegangenem Rezidiv war das Ansprechen unter Rituximab signifikant besser mit 67% versus 42% unter Cyclophosphamid ($p=0,01$) (Abb. 1). Den sekundären Endpunkt (Remission mit <10 mg Prednison) erreichten 71% versus 62% ($p=0,16$). Die Verträglichkeit war in

beiden Gruppen vergleichbar gut, Therapieabbrüche unter Rituximab leicht seltener (14% vs. 17%). Langzeitdaten zeigten, dass nach 18 Monaten 36% und 31% noch in Remission waren [2]. Dass Rituximab auch in der Erhaltungstherapie – für die es keine Zulassung hält – sinnvoll sein kann, demonstrierte die prospektive Studie MAINRITSAN (Maintenance of remission using Rituximab in systemic ANCA-associated vasculitis) [3]: Unter Erhaltung mit Rituximab (500 mg alle sechs Monate) gab es nur zwei Rezidive gegenüber 18 unter Azathioprin.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. Frank Moosig, Bad Bramstedt, Dr. Peer Malte Aries, Hamburg; Pressekonferenz „Zulassungserweiterung für MabThera®: Von A nach B – Moderne Therapieoption für die ANCA-assoziierten Vaskulitis-Formen GPA & MPA mit der B-Zell-Therapie“, Hamburg, 18. Juni 2013, veranstaltet von Roche Pharma AG.

Literatur

1. Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *NEJM* 2010;363:221–32.
2. Specks W, et al. Long-term efficacy of rituximab in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3):85, Abstract OP0054.
3. Guillevin L, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *ACR* 2012, Abstract Number 1652.

Michael Koczorek,
Bremen

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö

Vancomycin bei allen Schweregraden Mittel der Wahl

Mit oralem Vancomycin in Kapselform steht eine effektive Therapie für die Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) aller Schweregrade zur Verfügung. Auch wird dieses Antibiotikum gut vertragen, sodass eine hohe Compliance gegeben ist. Das ist wichtig, da CDAD immer häufiger auch im ambulanten Bereich auftreten. Die Therapie mit dem oralen Antibiotikum war Thema eines Presseroundtables von Riemser Pharma.

Für die Therapie der CDAD sind mit Metronidazol, Vancomycin (oral) und Fidaxomicin insgesamt drei Antibiotika zugelassen. Bis vor kurzem wurde bei leichten Fällen meist Metronidazol eingesetzt. Inzwischen wird ein ver-

mehrtes Auftreten sehr virulenter Clostridium-difficile-Stämme mit erhöhter Toxinproduktion dokumentiert, die durch eine geringere Sensitivität gegenüber Metronidazol charakterisiert sind. Zudem ist die Resorption von Me-

tronidazol aus dem Magen-Darm-Trakt und damit auch das Risiko für systemische Nebenwirkungen hoch.

Mit oralem Vancomycin steht eine Alternative zu Metronidazol auch bei leichten CDAD-Fällen zur Verfügung. Das Antibiotikum ist bereits seit Jahren leitliniengemäß Mittel der Wahl bei der Behandlung schwerer und rezidivierender CDAD [1, 2]. Im Februar letzten Jahres erhielt orales Vancomycin (Vancomycin Enterocaps® 250 mg) eine Zulassungserweiterung für leichte und mittelschwere Fälle; damit kann das Antibiotikum nun zur Therapie der CDAD jeglichen Schweregrads, das heißt bei leichten bis schweren Formen, eingesetzt werden. In klinischen Studien erwies sich orales Vancomycin zudem im Vergleich zu Metronidazol als überlegen: Die Heilungsraten

Tab. 1. Rezidivtherapie mit Vancomycin p. o. [nach 4]

Therapiephase	Zeitraum	Vancomycin-Dosierungsschema	Begleittherapie
Initialtherapie	10 Tage	4-mal 250 mg täglich	Ggf. Saccharomyces boulardii
Auswaschphase	5 Tage	2-mal 250 mg täglich	2-mal 500 mg täglich über 13 Wochen
	3. Woche	2-mal 250 mg jeden 2. Tag	
	4. Woche	2-mal 250 mg jeden 3. Tag	
	5. Woche	2-mal 250 mg jeden 4. Tag	
	Usw. bis	Analog reduzieren bis	
	11. Woche	2-mal 250 mg jeden 10. Tag	

waren bei leichter (98% vs. 90%) und insbesondere bei schwerer CDAD (97% vs. 76%) eindeutig höher als mit dem Vergleichsantibiotikum [3]. Der Einsatz von Vancomycin könnte bei leichter CDAD deswegen vorteilhaft sein, da das Risiko für eine Progression zu einem schweren Verlauf mit Komplikationen sinkt und auch Rezidive seltener sind.

Hohe Wirkstoffkonzentration im Darmlumen

Die Vancomycin-Kapsel wurde gezielt für die CDAD-Behandlung entwickelt. Aufgrund der speziellen Galenik wird der Wirkstoff im Dickdarm verzögert aus der Macrogol-Matrix freigesetzt, sodass im Darmlumen lang anhaltend eine hohe Konzentration des Antibiotikums vorliegt. Resistenzen von *C. difficile* gegenüber Vancomycin wurden bislang nicht bekannt. Im Gegensatz zu Metronidazol wird das Antibiotikum nur minimal resorbiert. Die Gefahr systemischer Nebenwirkungen ist daher gering, eine langfristige orale Einnahme wie in der Rezidivtherapie der CDAD gut möglich.

Die Therapie mit Vancomycin-Kapseln wird im ambulanten Bereich gegenüber den nur begrenzt haltbaren Vancomycin-Trinklösungen häufig bevorzugt. Bei Letzteren wird der Wirkstoff relativ schnell freigesetzt, sodass insbesondere bei hoher Stuhlfrequenz von einer beschleunigten Wirkstoffelimination aus dem Gastrointestinaltrakt auszugehen ist. Die CDAD-Therapie gewinnt im ambulanten Bereich zunehmend an Bedeutung, da die Inzidenz dieser Durchfallerkrankung hier seit einigen Jahren deutlich steigt.

Durchführung der Therapie

Orales Vancomycin wird zur CDAD-Behandlung in einer Dosis von 250 mg

viermal pro Tag über 10 bis 14 Tage p. o. eingenommen. Bei der Therapie von Rezidiven, mit denen bei 15 bis 35% der Patienten zu rechnen ist, wird das Antibiotikum ebenfalls zunächst zehn Tage lang in gleicher Dosierung wie bei der ersten Episode (4-mal 250 mg täglich) eingesetzt. Daran schließt sich eine mehrwöchige Behandlung in ausschleichender Dosierung (Vancomycin-Taper; Tab. 1) an [1, 2, 4]. Dabei wird Vancomycin intermittierend verabreicht mit dem Ziel, Sporen in den Behandlungspausen auskeimen zu lassen, um diese anschließend durch die erneute Antibiose zu eliminieren. Das Anfang 2013 zugelassene makrozyklische Antibiotikum Fidaxomicin (Dificlir®) wird derzeit als Reserveantibiotikum für den Klinikgebrauch gesehen. Fidaxomicin ist nur bei Erwachsenen zugelassen, während Vancomycin auch bei Schwangeren, Stillenden und Kindern eingesetzt werden kann. Das IQWiG hat Fidaxomicin in seiner Beurteilung Mitte April 2013 keinen Zusatznutzen gegenüber Vancomycin bescheinigt.

Chronische spontane Urtikaria

Omalizumab bewirkt schnelle Symptomkontrolle bei Urtikaria

Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria bietet die herkömmliche Therapie oft keine ausreichende Linderung. Der monoklonale Antikörper Omalizumab verringerte jetzt in einer Studie die Beschwerden dieser Patienten schnell und wirksam. Die Ergebnisse wurden im Rahmen der 47. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft bei einem Symposium von Novartis Pharma vorgestellt.

Standardtherapie der chronischen spontanen Urtikaria ist der Einsatz nichtsedierender Antihistaminika.

Quelle

Prof. Dr. George Micklefield, Unna; Presseroundtable „Von leichten bis tödlichen Durchfällen: Gezielte Therapie der CDAD in Praxis und Klinik“, Münster, 23. April 2013, veranstaltet von Riemser Pharma GmbH.

Literatur

1. Bauer MP, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009;15:1067–79.
2. Cohen SH, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:431–55.
3. Zar FA, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhoea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007;45:302–7.
4. Surawicz C, Alexander J. Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated disease. Nature Clin Practice Gastroenterol & Hepatol 2004;1:32–8.

Dr. Katharina Arnheim, Freiburg

IQWiG-Entscheidung revidiert

Auf der Basis nachgereicherter Unterlagen zu Gesamtmortalität und Nebenwirkungen hat das IQWiG inzwischen seine Entscheidung zu Fidaxomicin revidiert und ihm bei Patienten mit schweren oder/und rekurrenten Krankheitsverläufen einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Vancomycin bescheinigt. Diesem Urteil hat sich der Gemeinsame Bundesausschuss angeschlossen.

[Quelle: Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA vom 4. Juli 2013 im Nutzenbewertungsverfahren zu Fidaxomicin; www.g-ba.de]

Red.

einer Antihistaminika-refraktären Ausprägung die Wirksamkeit von Omalizumab in Studien wie ASTERIA-II untersucht. Der humanisierte, monoklonale Antikörper wird seit einigen Jahren als Xolair® bei schwerem, persistierendem allergischem Asthma bronchiale s.c. injiziert. Er bindet selektiv an Immunglobulin E (IgE); dadurch sinkt die Menge an freiem IgE für die allergische Kaskade.

Das machte den Wirkstoff auch für die chronische spontane Urtikaria interessant. Zwar ist die chronische spontane Urtikaria keine allergische Erkrankung (bei weniger als 1% der Betroffenen wurde eine Allergie als Ursache entdeckt), trotzdem zeigen viele Patienten einen erhöhten IgE-Spiegel [2]. Außerdem gibt es Hinweise, dass Autoimmun-Vorgänge eine Rolle spielen könnten. Denn bei den Patienten wurde unter anderem vermehrt IgE gegen körpereigene Schilddrüsen-Antigene gefunden. Wenn zwischen der chronischen spontanen Urtikaria und IgE ein Zusammenhang besteht, dann sollte sich also bei Reduktion des IgE die Situation der Patienten bessern [3]. Um dies zu überprüfen, erhielten 49 Patienten, die unter chronischer spontaner Urtikaria litten und entsprechende IgE-Antikörper aufwiesen, 24 Wochen lang Omalizumab oder Plazebo. Mit dem Antikörper nahm der Urtikaria-Aktivitätsscore (0–42 Punkte) durchschnittlich von rund 25 Punkten auf 7 Punkte ab – signifikant mehr als unter Plazebo ($p=0,009$). Insgesamt wurden damit 70,4% der Patienten frei von Quaddeln. Mit Plazebo waren es 4,5% [4].

ASTERIA-II: Weniger Juckreiz und mehr Lebensqualität

In der randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie ASTERIA-II wurde die Wirksamkeit von Omalizumab bei 323 Patienten mit moderater bis schwerer, therapieresistenter chronischer spontaner Urtikaria untersucht [5]. Die Teilnehmer der 55 europäischen und US-amerikanischen Studienzentren waren zwölf bis 75 Jahre alt und seit mehr als sechs Monaten erkrankt. Trotz Antihistaminika-Gabe lag ihr Juckreiz-Score (0–21) im Mittel bei 14 und der Quaddel-Score (0–21) bei 16,7 Punkten. 40,7% der Patienten litten an Angioödem. Inklusive

16 Wochen Nachbeobachtung umfasste ASTERIA-II 28 Wochen.

Während der 12-wöchigen Behandlungsphase erhielten die Probanden als Add-on-Therapie dreimal im Abstand von vier Wochen 300 mg, 150 mg oder 75 mg Omalizumab oder ein Plazebo. Erfasst wurden Änderungen unter anderem des Juckreiz-Scores (primäres Ziel), des Quaddel-Scores und der Lebensqualität. Demnach profitierten die Patienten von Omalizumab schnell. Am wirksamsten war dabei die höchste Dosierung. So sank der Juckreiz-Score mit 300 mg innerhalb von zwei Wochen von 14 auf weniger als 6 Punkte (Plazebo: rund 10 Punkte) und in zwölf Wochen im Mittel auf rund 4 Punkte ($-9,8$; Plazebo: $-5,1$; $p=0,001$). Die 150-mg-Dosis wirkte ebenfalls signifikant, aber weniger stark. Ähnlich entwickelte sich der Quaddel-Score: Mit der 300-mg-Dosis nahm er in zwei Wochen von rund 16 auf etwa 6 Punkte ab (Plazebo: rund 15 Punkte) und in zwölf Wochen auf etwa 4 Punkte. Auch die Lebensqualität verbesserte sich umso mehr, je höher die Dosis war. Nach Beendigung der Therapie erreichten Juckreiz und Quaddeln innerhalb weniger Wochen wieder Plazebo-Niveau.

Noch off Label

Darüber hinaus scheint Omalizumab auch Patienten mit chronischer indu-

zierbarer Urtikaria helfen zu können. Erste Praxisdaten weisen darauf hin: Von 34 Patienten, die zum Beispiel an Druck-, cholinerg oder Licht-Urtikaria litten, zeigten 24 ein komplettes Ansprechen und vier zumindest eine signifikante Besserung [3]. Zurzeit aber ist der Einsatz von Omalizumab bei Urtikaria noch off Label.

Der Zulassungsantrag für die Anwendung bei chronischer spontaner Urtikaria soll noch in diesem Jahr eingereicht werden.

Quelle

Prof. Dr. med. Thilo Jakob, Freiburg, Prof. Dr. med. Marcus Maurer, Berlin, Dr. med. Grit Richter-Huhn, Dresden; Symposium „Chronische Urtikaria im Spotlight“, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH im Rahmen der 47. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Dresden, 3. Mai 2013.

Literatur

1. Maurer M, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria: A GA²LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317–30.
2. Staubach P, et al. Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitization to *Candida albicans*, but not to common moulds. *Mycoses* 2008;52:334–8.
3. Vortrag Maurer M. Data on file.
4. Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202–9.
5. Maurer M, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *NEJM* 2013;368:924–35.

Helga Brettschneider,
Frankfurt am Main

Diabetisches Makulaödem

VEGF-Inhibitor Ranibizumab ist der alleinigen Lasertherapie überlegen

Die diabetische Retinopathie und das diabetische Makulaödem gehören zu den häufigsten Gefäßkomplikationen bei Diabetikern. Dabei korreliert das Risiko einer dauerhaften Sehbehinderung mit der Diabetes-Dauer. Mit dem VEGF-Inhibitor Ranibizumab steht eine Therapiestrategie zur Verfügung, die den Sehverlust aufhalten und die Erblindung verhindern kann, so das Fazit eines von der Firma Novartis anlässlich des diesjährigen Diabetes-Kongresses in Leipzig veranstalteten Satellitensymposiums.

Unverzichtbare Basismaßnahmen zur Verhinderung der diabetischen Retinopathie bzw. des diabetischen Makulaödems sind eine optimale Einstellung von Blutzucker und Blutdruck. Vonseiten der Deutschen Oph-

thalmologischen Fachgesellschaft wird für Patienten mit einem diabetischen Makulaödem mit fovealer Beteiligung eine Behandlung mit dem VEGF-Inhibitor Ranibizumab (Lucentis®) empfohlen, da diese Therapie der

alleinigen Laserbehandlung überlegen ist. Die Behandlung sollte einmal monatlich durchgeführt werden und zwar so lange, bis der maximale Visus erreicht ist. Dies gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter der Behandlung bei drei aufeinander folgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Die Behandlung sollte wieder aufgenommen werden, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge des diabetischen Makulaödems nachgewiesen wird. Wenn sich nach den drei ersten Injektionen keine Verbesserung der Sehschärfe ergibt, sollte die Behandlung beendet werden.

RESTORE-Studie

Diese Therapieempfehlungen basieren auf den Ergebnissen der RESTORE- und RESTORE-Extension-Studie (Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema). Dabei handelt es sich um eine dreiarmlige Phase-III-Studie mit 345 Patienten.

- Gruppe 1: Laserphotokoagulation kombiniert mit Scheininjektionen
- Gruppe 2: Laserphotokoagulation kombiniert mit einer Ranibizumab-Therapie
- Gruppe 3: Schein-Laserbehandlung kombiniert mit einer Ranibizumab-Therapie

Die Laufzeit der Studie betrug 12 Monate. Anschließend erfolgte der Übergang in eine zweijährige offene

Nachbeobachtungsphase, in der alle Patienten Ranibizumab-Injektionen nach Bedarf erhielten.

Beide Ranibizumab-Arme waren der alleinigen Laser-Behandlung bezüglich des Anstiegs der mittleren durchschnittlichen Änderung der Sehstärke signifikant überlegen (für beide $p < 0,0001$):

- Schein-Laser + Ranibizumab: 6,1 Buchstaben
- Laser + Ranibizumab: 5,9 Buchstaben
- Laser + Scheininjektionen: 0,8 Buchstaben

Bei 40% der Patienten beider Ranibizumab-Arme erfolgte eine Zunahme der Sehschärfe um ≥ 10 Buchstaben und bei einem Viertel der Patienten um ≥ 15 Buchstaben. Durch Ranibizumab wurde auch die auf das Sehvermögen bezogene Lebensqualität signifikant verbessert. Durchschnittlich erhielten die Patienten in den Ranibizumab-Gruppen sieben Injektionen.

Extensionsphase

In der anschließenden Extensionsphase der Studie schnitten die Patienten, die eine Ranibizumab-Monotherapie erhalten hatten, mit zusätzlichen +8,0 Buchstaben am besten ab. Die Patienten, die kombiniert mit Laser und Ranibizumab behandelt waren, gewannen innerhalb der Verlängerung von 24 Monaten 6,7 Buchstaben hinzu. Patienten, die von Scheininjektionen

plus Laserbehandlung auf Ranibizumab umgestellt wurden, verbesserten ihr Sehvermögen nur um zusätzliche 3,7 Buchstaben.

Die Therapie wurde ausgezeichnet toleriert. Unerwünschte Ereignisse bzw. Komplikationen im Sinne einer Endophthalmitis traten nicht auf.

Fazit

Bei Patienten mit diabetischem Makulaödem führt die Gabe von Ranibizumab zu einem raschen und anhaltenden Anstieg des Sehvermögens und ist der Laser-Monotherapie überlegen. 3-Jahres-Daten belegen eine nachhaltige Wirksamkeit dieses Therapieprinzips, das heißt, der Visus-Gewinn blieb erhalten, wobei die Notwendigkeit für eine erneute Injektion im 2. und 3. Jahr zurückging.

Quelle

Prof. Jens Dawszynski, Leipzig; Satellitensymposium „Hochdruckkardioophthabetes – ein neues Erkrankungsbild?“, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH im Rahmen des Diabetes Kongresses 2013, Leipzig, 8. Mai 2013.

Literatur

Mitchell P. Kongress der American Academy of Ophthalmology (AAO), 9.–13.11.2012, Chicago, Illinois, USA, Poster PO532.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Empagliflozin

Neuer SGLT-2-Inhibitor überzeugt in Studien

Empagliflozin senkt HbA_{1c}-Wert, Nüchternblutglucose, systolischen Blutdruck und Körpergewicht – das besagen die Daten mehrerer aktueller Studien, die als Poster auf dem Kongress der American Diabetes Association (ADA) in Chicago vorgestellt wurden. Getrennt untersucht wurde die Wirkung des SGLT-2-Inhibitors bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} über 10%: Hier war der Effekt auf die Blutzuckerkontrolle noch deutlicher.

Inhibitoren des Natrium/Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2) steigern die Menge der über die Niere im Urin ausgeschiedenen Glucose. Sie sind deshalb geeignet, neben dem Blutzuckerspiegel auch das Körpergewicht und den Blutdruck positiv zu beeinflussen. Nach *Dapagliflozin* (Forxiga®, Bristol-

Myers Squibb/AstraZeneca) drängen nun auch weitere Vertreter dieser Substanzklasse auf den Markt, etwa *Canagliflozin* (Invokana®, Janssen) und *Empagliflozin* (Boehringer Ingelheim/Lilly). Beide sind in Europa noch nicht zugelassen, zeigen aber aussichtsreiche Studiendaten. So wurden zu Empa-

gliflozin mehrere Poster auf dem ADA-Kongress präsentiert.

Empagliflozin in Monotherapie

In eine vierarmige Phase-III-Studie wurden 899 unbehandelte Typ-2-Diabetiker mit einem HbA_{1c}-Wert von 7 bis 10% eingeschlossen und randomisiert auf

- Empagliflozin 10 mg/Tag,
- Empagliflozin 25 mg/Tag
- Sitagliptin 100 mg/Tag
- Plazebo

Alle drei aktiven Therapien senkten den HbA_{1c}-Wert signifikant, während er in der Kontrollgruppe anstieg (Tab. 1). Den HbA_{1c}-Zielwert von <7% erreichten die meisten Patienten in der Gruppe mit 25 mg Empagliflozin/Tag. Die höchste mittlere systolische

Blutdrucksenkung wurde ebenfalls in diesem Studienarm detektiert. Teilnehmer der Empagliflozin-Gruppen nahmen etwa 2,3 bzw. 2,5 kg ab, mit Sitagliptin und Plazebo blieb das Gewicht fast gleich.

87 weitere Patienten dieser Studie hatten einen Ausgangs-HbA_{1c} > 10%. Sie wurden offen mit Empagliflozin 25 mg/Tag behandelt und getrennt ausgewertet. Dabei zeigte sich eine Reduktion des Langzeitblutzuckerwerts um 3,7%. Den Zielwert von < 7% erreichten 27,6% dieser Patienten [1].

In Kombination mit Metformin

637 Typ-2-Diabetiker, die mit mindestens 1500 mg/Tag Metformin ihren Blutzucker nicht kontrollieren konnten, wurden in einer anderen Phase-III-Studie auf die zusätzliche Gabe von 10 mg/Tag oder 25 mg/Tag Empagliflozin oder Plazebo randomisiert. Nach 24 Wochen war der HbA_{1c} in den Gruppen mit kombinierter Empagliflozin- und Metformin-Therapie um 0,70 bzw. 0,77 Prozentpunkte gesunken, in der Kontrollgruppe unter Fortsetzung der Metformin-Monotherapie dagegen nur um 0,13 Prozentpunkte. Zudem verloren die kombiniert behandelten Patienten 2,1 kg bzw. 2,5 kg an Körpergewicht, ihre Nüchternblutglucose sank um 20 bzw. 22,3 mg/dl (1,1 bzw. 1,2 mmol/l) und der systolische Blutdruck um 4,5 bzw. 5,2 mmHg. Der HbA_{1c}-Wert der in einem unverbundenen Studienarm mitgeführten 69 Patienten mit sehr hohem Ausgangswert (> 10%) wurde um durchschnittlich 3,23% gesenkt [2].

Als Zusatztherapie zum Basalinsulin

In einer Phase-IIb-Studie wurden 10 mg/Tag bzw. 25 mg/Tag Empagliflozin oder Plazebo jeweils zusätzlich zu einem Basalinsulin gegeben, weil dieses allein (oder zusammen mit Metformin/Sulfonylharnstoffen) nicht mehr genügte. In den ersten 18 Wochen sollte die Basalinsulin-Dosis der 494 Patienten unverändert bleiben. Der primäre Studienendpunkt war die Veränderung des HbA_{1c}-Werts nach dieser Zeit; er sank bei Zugabe von Empagliflozin dosisabhängig um 0,57 bzw. 0,71 Prozentpunkte und blieb in der Kontrollgruppe unverändert.

Tab. 1. Vergleich verschiedener Monotherapien bei zuvor unbehandelten Typ-2-Diabetikern [1]

Medikation	HbA _{1c} -Wert [Prozentpunkte]	Patienten mit einem erreichten Ziel-HbA _{1c} -Wert von < 7% [%]	Systolischer Blutdruck [mm Hg]
Empagliflozin 10 mg/Tag	-0,66	35,3%	-2,9
Empagliflozin 25 mg/Tag	-0,78	43,6%	-3,7
Sitagliptin 100 mg/Tag	-0,66	37,5%	+0,5
Plazebo	+0,08	12,0%	-0,3

Die Studie lief noch weitere 60 Wochen lang, in dieser Zeit durfte die Insulindosis angepasst werden, um den Nüchternblutzuckerwert von 110 mg/dl (6,1 mmol/l) nicht zu überschreiten. In dieser Phase konnte in den Empagliflozin-Gruppen die Insulindosis um durchschnittlich 1,2 I.U. bzw. 0,5 I.U. verringert werden, ohne dass der HbA_{1c} wieder anstieg. In der Kontrollgruppe dagegen wurden zum Studienende durchschnittlich um 5,5 I.U. mehr Insulin benötigt als zu Beginn. Auch in dieser Studie nahmen die Patienten mit Empagliflozin ab, und zwar um 2,2 bzw. 2,0 kg bis Woche 78 [3].

Verträglichkeit

In allen drei Studien traten vor allem bei Frauen unter Empagliflozin häufiger Genitalinfektionen und auch Harnwegsinfektionen auf. So hatten in der Monotherapie-Studie 14,6% (10 mg/Tag) bzw. 12,7% (25 mg/Tag) der mit Empagliflozin behandelten Patientinnen Harnwegsinfektionen, aber nur 8,5%

der Frauen in der Sitagliptin- und 8,6% in der Plazebo-Gruppe. Diese Infektionen werden als ein (unerwünschter) Klasseneffekt der SGLT-2-Inhibitoren betrachtet. Sie waren meist gut behandelbar. Die Rate der Hypoglykämien lag unter Empagliflozin-Monotherapie mit 0,4% auf Plazebo-Niveau. In der Kombination mit Metformin waren es 1,8% (10 mg/Tag) bzw. 1,4% (25 mg/Tag) [1–3].

Quellen

73rd Scientific Sessions, American Diabetes Association (ADA), 21.–25. Juni 2013 in Chicago, Illinois, USA:

1. Roden M, et al. Empagliflozin monotherapy improves glucose control in drug-naïve patients with type 2 diabetes (T2DM), # 1085-P.
2. Häring HU, et al. Empagliflozin as add-on to metformin for 24 weeks improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes (T2DM), # 1092-P.
3. Rosenstock J, et al. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM), # 1102-P.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Schizophrenie und bipolare Störungen

Neue Therapieoption beim psychiatrischen Akutfall

Eine akute Agitation gilt bei psychiatrischen Erkrankungen als Krisensituation, die eine rasche Deeskalation erfordert. Wird keine baldige Rückführung in die Therapiefähigkeit erreicht, sind sowohl der Patient als auch seine Umgebung stark gefährdet. Mit der Möglichkeit der nichtinvasiven Gabe des Wirkstoffs Loxapin als inhalative Akuttherapie (Adasuve®) steht ab dem dritten Quartal 2013 eine neue Therapieoption zur Vermeidung von Eskalationen bei agitierten Patienten zur Verfügung [1].

Hintergrund

Akute Agitation tritt beispielsweise bei Patienten mit Schizophrenie oder bipolaren Störungen auf. Solche Krisensituationen, die mit gestörtem Verhalten einhergehen, stellen in der

psychiatrischen Notaufnahme oder für den Notarzt vor Ort eine große therapeutische Herausforderung dar, denn oft wird von den Betroffenen aus mangelnder Einsicht orale Medikation abgelehnt. Ohne frühzeitige Interven-

tion kann der Zustand aber schnell hin zu unkontrolliertem gewalttätigem Verhalten eskalieren, das sich auf die gesamte Umgebung auswirken kann. Eine schnellstmögliche Stabilisierung des Patienten ist deshalb das oberste Ziel des behandelnden Arztes. Invasive Zwangsmaßnahmen – besonders bei der Erstversorgung durch den Notarzt – sind oft die Folge daraus, wenn die Gabe oraler Präparate nicht möglich ist.

Das widerspricht den generellen Empfehlungen aus der Projekt-BETA-Konsensus-Erklärung, die die Einbeziehung der Patienten in den therapeutischen Prozess vorsieht und vom Einsatz von Medikamenten zur Ruhigstellung abrät [2]. Neben nicht-pharmakologischen Maßnahmen wie Reizabschirmung, ruhiger Gesprächsführung sowie dem Entfernen potenziell gefährlicher Gegenstände wird ein beruhigendes, aber nicht schlafinduzierendes Medikament angezeigt; orale Präparate sind möglichst zu bevorzugen.

Eigenschaften von inhalativem Loxapin

Inhalatives Loxapin (Abb. 1) als neue Therapieoption könnte hier eine Lücke schließen. Es wirkt als Antagonist mitelpotent auf D₂- und hochpotent auf 5-HT_{2A}-Rezeptoren, ist aber nicht selektiv für D₂-Rezeptoren; des Weiteren wirkt es auch antagonistisch an H₁-, α₁- und Acetylcholinrezeptoren. Unter anderem in Nordamerika war Loxapin bereits seit den 70er-Jahren zur antipsychotischen Therapie zugelassen. Im Einmal-Inhalator wird die als dünner, hilfsstofffreier Film aufgetragene Substanz hochoverhitzt (ca. 400 °C), verdampft und gelangt als Aerosol in die Lunge. Auslöser des thermischen Prozesses ist der Atemzug des Patienten. Die Absorption des Wirkstoffs liefert maximale Wirkstoffspiegel im arteriellen Kreislauf nach <2 min und ist vergleichbar mit intravenöser Gabe

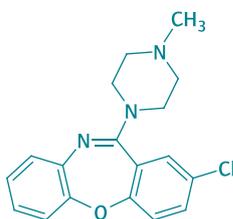


Abb. 1. Loxapin

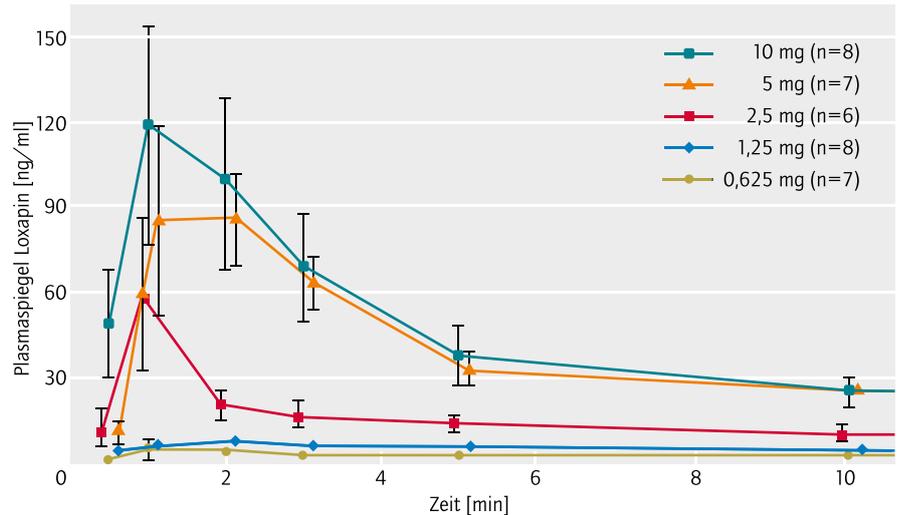


Abb. 2. Anfluten von inhalativem Loxapin [6]

(Abb. 2). Oral oder intramuskulär verabreichte Antipsychotika benötigen dagegen zwischen 12 und 60 Minuten bis zum Erreichen von therapeutischen Wirkstoffspiegeln.

Der Wirkstoff wird über die Leber verstoffwechselt und innerhalb von 24 Stunden wieder ausgeschieden. Bei Mehrfacheinnahmen kam es aufgrund der kurzen Halbwertszeit (6 bis 8 Stunden) nur zu geringer Akkumulation. Die Pharmakokinetik wird weder durch Alter, Geschlecht, Rasse, Körpergewicht noch durch Rauchen beeinflusst [3, 4].

Zulassungsstudien

Die beiden Plazebo-kontrollierten, doppelblinden Zulassungsstudien wurden mit an Schizophrenie Erkrankten (n=344) [3] und Patienten mit bipolaren Störungen (n=314) [4] durchgeführt. In beiden Studien wurden die Dosierungen 5 mg und 10 mg mit Plazebo verglichen; die Dosierungen entsprechen einer abgegebenen Menge von 4,5 mg bzw. 9,1 mg Loxapin. Den Patienten wurden bei Bedarf nach der ersten Dosis zwei weitere verabreicht. Der primäre Endpunkt war die Änderung des PANSS-EC-Scores (Positive and negative syndrome scale – excited component; 5–35 Punkte) zwei Stunden nach der ersten Dosis. Zu Beginn lagen die Werte im Mittel zwischen 17,3 und 17,8 Punkten.

In beiden Studien wurde die Agitation durch Loxapin signifikant gegenüber Plazebo reduziert. Bei den Patienten mit Schizophrenie wurde der PANSS-EC-Score mit Plazebo um knapp

Tab. 1. Ergebnisse der Anwendung von inhalierbarem Loxapin bei Agitation im Rahmen einer bipolaren Störung [4]

PANSS-EC-Score	Plazebo (n=105)	5 mg Loxapin (n=104)	10 mg Loxapin (n=105)
• Baseline	17,7	17,4	17,3
• Nach 2 h	12,5	9,31	9,27
Differenz	-5,2	-8,09*	-8,03*

PANSS-EC: Positive and negative syndrome scale – excited component; * p<0,001 vs. Plazebo

6 Punkte gesenkt; mit Loxapin in beiden Dosierungen um mehr als 8 Punkte. Tabelle 1 zeigt exemplarisch die Ergebnisse der Anwendung bei Patienten mit bipolaren Störungen.

Häufigste unerwünschte Wirkungen unter inhalativem Loxapin waren Geschmacksstörungen und Sedierung bzw. Schläfrigkeit und Schwindel. Dagegen wurden der Blutdruck und kardiologische Parameter (QTc-Intervall) nicht beeinflusst. Extrapyramidale Symptome waren eher selten; sie traten bei weniger als 2% der Patienten auf [3, 4].

Zulassung

Das Präparat ist für die Anwendung bei leichter bis mittelschwerer Agitation bei Patienten mit bipolaren Störungen oder Schizophrenie zugelassen [5]. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg (9,1 mg). Ist die Agitation unter Kontrolle, sollen die Patienten möglichst rasch mit der Standardmedikation weiterbehandelt werden. Falls erforderlich, kann die Loxapin-Gabe einmalig nach zwei Stunden wiederholt werden.

Nebenwirkung Bronchospasmen

Bronchospasmen traten unter der Behandlung bei Patienten ohne Atemwegserkrankungen relativ selten auf [3, 4]. Bei Patienten mit Asthma bronchiale oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) war diese Komplikation jedoch häufiger [3, 4]. Daraus resultierten Sicherheitsbedingungen, die die breite und einfache Anwendung des Präparats einschränken. Sie darf nur im Krankenhaus unter Aufsicht von medizinischem Personal erfolgen. Eine bronchodilatatorische Therapie mit einem kurzwirksamen Beta-Sympathomimetikum (z.B. Salbutamol) muss verfügbar sein. Die Patienten sollen bis zu einer Stunde nach der Verabreichung auf das Auftreten von Bronchospasmus-Symptomen hin beobachtet werden. Sind bereits Symptome wie Keuchen und Kurzatmigkeit oder Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung bekannt, ist der neue Wirkstoff kontraindiziert. Gleiches gilt für Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose.

Fazit

Wegen der genannten Anwendungseinschränkungen kann inhalatives Loxapin nicht breit eingesetzt werden. So sind beispielsweise Anwendungen durch den Notarzt vor Ort bei einer akuten Agitation on-Label zurzeit praktisch ausgeschlossen. Gerade in solchen plötzlich auftretenden Krisensituationen, die rasches Handeln verlangen, wäre aber eine leicht zu verabreichende, nichtinvasive Therapieoption von Vorteil und könnte Zwangsmaßnahmen zum Wohle des Patienten effektiv ersetzen. Obwohl das Präparat hierfür günstige pharmakokinetische Eigenschaften besitzt (rasches Anfluten, schnelle Metabolisierung, keine Wirkungseinschränkung, z.B. bei Rauchern), muss sein Einsatz aus Sicherheitsgründen auf das stationäre Umfeld beschränkt bleiben. Die Kooperation des Patienten vorausgesetzt, kann hier eine rasche Dämpfung der Agitation erreicht werden.

Quellen

1. Prof. Dr. Georg Juckel, Bochum, Prof. Dr. Dr. Michael Bauer, Dresden, Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Werneck; Launch-Presskonferenz „Agitationstherapie im Umbruch: Adasuve® – erstes und einziges inhalatives Antipsychotikum“, Frankfurt/M., 21. Juni 2013, veranstaltet von Trommsdorff Arzneimittel.
2. Wilson, et al. The psychopharmacology of agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Pharmacology Workgroup. Western Journal of Emergency Medicine Volume XIII, NO. 1: February 2012.
3. Lesem MD, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre randomised placebo-controlled study of inhaled loxapine. Br J Psychiatry 2011;198:51–8.
4. Kwentus J, et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. Bipolar Disord 2012;14:31–40.
5. Fachinformation ADASUVE® – Stand Februar 2013.
6. Spyker DA, et al. Pharmacokinetics of loxapine following inhalation of a thermally generated aerosol in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2010;50:169-79.

Dr. Claudia Heß,
Mainz

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
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. Tanja Saußeke und Dr. Stefan Fischer
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. 32 vom 1. 10. 2013

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 101061, 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 € 84,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 52,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 22,80 Ausland € 44,-); 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 eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2013 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüfte Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Pockenimpfstoff** (Imvanex, Bavarian Nordic A/S) zur aktiven Immunisierung gegen Pocken (siehe Notizen Nr. 7-8/2013)
- **Pomalidomid** (Pomalidomid, Celgene) bei multiplem Myelom (siehe Notizen Nr. 7-8/2013)

Im August fand kein Treffen des CHMP statt, daher keine Meldungen.

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Dolutegravir** (Tivicay, ViiV Healthcare, GlaxoSmithKline): Der Integrase-Hemmer soll bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit HIV-1-Infektion in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen eingesetzt werden. Es können sowohl therapie-naive als auch vorbehandelte Patienten mit dem Wirkstoff behandelt werden.

Mitteilung der FDA vom 13.08.2013

Fallbericht zu **Fingolimod** (Gilenya, Novartis): In Europa hat ein Patient eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) nach Einnahme von Fingolimod entwickelt.

Es ist der erste Fall dieser seltenen schweren zerebralen Infektionskrankheit nach Einnahme eines Multiple-Sklerose-Medikaments bei einem Patienten, der nicht mit Natalizumab (Tysabri) behandelt worden war. Bei Natalizumab besteht bekanntermaßen ein Risiko für PML. Die FDA untersucht diesen Fall weiter.

Mitteilung der FDA vom 29.08.2013

Sicherheitshinweis zu Fluorchinolonen (z.B. Levofloxacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin): Sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Applikation von Fluorchinolon-Antibiotika kann es zu schwerwiegenden peripheren Neuropathien kommen. Diese unerwünschten Wirkungen können früh nach der Applikation auftreten und irreversibel sein. In den Informationen zu den Präparaten soll dieser Hinweis besser hervorgehoben werden.

Mitteilung der FDA vom 15.08.2013

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Ambroxolhydrochlorid Injektionslösung (Mucosolvan Injektionslösung, Boehringer Ingelheim) wegen Mischen mit 5%igen Glucose-Infusionslösungen: Bei Mischung von Ambroxolhydrochlorid mit 5%iger Glucoselösung entsteht ein Abbauprodukt (N-A 873 CL) in einer Menge/Konzentration, dessen toxikologische Unbedenklichkeit nicht belegt ist. Die toxikologische Unbedenklichkeit für niedrigere Mengen/Konzentrationen ist durch Untersuchungen abgesichert. Nun wird die Unbedenklichkeit in höheren Mengen/Konzentrationen untersucht. Es wird empfohlen, physiologische Kochsalzlösung oder Ringer-Lösung als geeignete und akzeptable alternative Infusionslösungen zur Mischung/Verdünnung von Ambroxolhydrochlorid zu verwenden. Die Textpassage zur möglichen Mischung mit 5%igen Glucoselösungen in den entsprechenden Produktinformationen wird gestrichen.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 44–2013 vom 14.08.2013

Rote-Hand-Brief zu Filgrastim und Pegfilgrastim (Neupogen, Neulasta, beide Amgen) wegen Risiko von Kapillarlecksyndrom bei Krebspatienten und gesunden Stammzellspendern: Das Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS) ist charakterisiert durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration. Die Episoden variieren in Schwere und Häufigkeit und können tödlich verlaufen. Folgende Symptome sind möglich: allgemeine Schwellungen, Aufquellung (verbunden mit seltenem Wasserlassen), Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraumes und Müdigkeit.

Patienten und gesunde Stammzellspender, die Filgrastim oder Pegfilgrastim erhalten, müssen bezüglich der beschriebenen Symptomatik überwacht werden bzw. angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie entsprechende Symptome entwickeln. Bei Auftreten der Symptomatik muss eine Standardbehandlung eingeleitet werden, die auch eine Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 46–2013 vom 26.08.2013

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

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products).

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

Rote-Hand-Brief zu Pomalidomid (Imnovid, Celgene) wegen Kontraindikation Schwangerschaft: Das beim multiplen Myelom zugelassene Arzneimittel ist strukturverwandt zu Thalidomid, einer bekanntermaßen teratogen wirkenden Substanz. Pomalidomid hat sich in Tierversuchen (Ratten, Kaninchen) als teratogen erwiesen, wenn es in der Phase der wesentlichen Organosynthese eingenommen wird. Beim Menschen ist deshalb ein teratogener Effekt bei Anwendung während der Schwangerschaft zu erwarten. Pomalidomid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Es ist auch kontraindiziert bei gebärfähigen Frauen, es sei denn, alle Bedingungen des Pomalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramms sind erfüllt. Während der Behandlung mit Pomalidomid und eine Woche danach darf kein

Blut oder Sperma gespendet werden. Für die Verschreibung und Abgabe von Pomalidomid sind spezielle T-Rezepte zu verwenden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 47–2013 vom 28.08.2013

Rote-Hand-Brief zu **Vismodegib** (Eri-vedge, Roche) wegen Hinweisen zur Schwangerschaftsverhütung: Das seit Mitte dieses Jahres zugelassene Arzneimittel zur Therapie von Basalzellkarzinomen wirkt teratogen. Es kann

zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen und darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Vismodegib darf nur von einem in der Behandlung der zugelassenen Indikation erfahrenen Arzt verschrieben werden, der die Patienten über alle Sicherheitsmaßnahmen bezüglich der Anwendung aufklären muss. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer (Vismodegib kann in Sperma enthalten sein) müssen während

und nach der Behandlung Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung einhalten. Hierzu wurde ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm entwickelt. Während der Behandlung mit Vismodegib und noch 24 Monate danach darf nicht gestillt und kein Blut gespendet werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 42–2013 vom 31.07.2013

Bettina Christine Martini,
Legau

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

— Bücherforum —

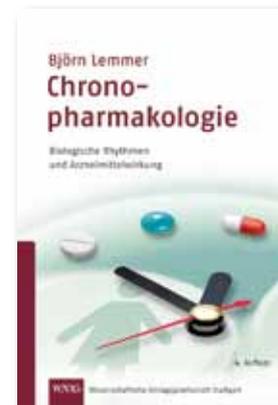
Chronopharmakologie

Biologische Rhythmen und Arzneimittelwirkung

Von Björn Lemmer. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2012. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. XII, 204 Seiten, 181 farbige Abbildungen. Gebunden 34,90 Euro.*

Der Autor Björn Lemmer, emeritierter Ordinarius für Pharmakologie und Toxikologie, an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, beschäftigt sich seit mehr als 30 Jahren mit dem Thema Chronopharmakologie. Das in vielen Jahren erworbene umfassende Wissen schlägt sich in der aktuellen 4. Auflage seines Buchs nieder. Detailliert werden die Grundlagen der Chronobiologie mit ihren Auswirkungen auf unterschiedlichste Erkrankungen (Asthma, Bluthochdruck und vieles mehr) dargestellt. Schwerpunktmäßig widmet sich das Buch dann der Bedeutung der Rhythmen für die Pharmakologie. Es wird beispielsweise klar dargestellt, warum es sinnvoll ist, H₂-Blocker am Abend und Protonenpumpenhemmer am Morgen einzunehmen, um eine bessere Wirksamkeit zu erreichen. Insgesamt ein recht umfassendes Werk für jeden, der sich für solche Fragen interessiert. Anstelle der Lektüre von Originalliteratur kann man sich einen Überblick über das Thema verschaffen. Ein Leser, der es dann aber genau wissen will, muss auf ergänzende Literatur zurückgreifen, dabei kann das sehr ausführliche Li-

teraturverzeichnis hilfreich sein. Der Autor scheint zum Teil verliebt in detaillierte historische Betrachtungen, die für den mehr wissenschaftlich als historisch interessierten Leser gelegentlich ermüdend sind, zumal sie sich durch das ganze Buch ziehen und eben nicht nur auf das Kapitel „Historischer Rückblick“ beschränken. Eine Schwäche ist für den Umfang des Buchs die deutlich zu kurze Darstellung der Neurobiologie von Rhythmen. Die molekularen Grundlagen sind detailliert dargestellt, der Nucleus suprachiasmaticus ist dem Autor kaum drei Zeilen wert, hier gäbe es zum Verständnis deutlich mehr zu berichten. Die Vorlieben des Autors schlagen sich auch in der Darstellung der Chronopharmakologie einzelner Substanzgruppen und Erkrankungen nieder. Bluthochdruck und einige internistische Erkrankungen werden in der Breite sehr detailliert dargestellt, Neurologie und Psychiatrie werden stiefmütterlich behandelt, für den klinisch tätigen Neurologen eine Enttäuschung, denn hier gibt es einige Themen, die eine nähere Betrachtung verdient hätten. Nicht allen Aussagen kann man als Kliniker zustimmen; es wird unterstellt, dass Kliniker annehmen würden, Wirkung und Nebenwirkung eines Medikaments seien bei Einnahme zu allen Zeiten gleich und die Chronopharmakologie würde unterschätzt. Unsere Patienten kommen täglich mit Fragen, die diesen Bereich berühren und die wir häufig mit unse-



rem Wissen aus Studium und Facharztbildung beantworten können (Einnahme am Abend oder am Morgen? Kann man die Dosierung auch auf drei Einnahmen verteilen? Vor oder nach dem Essen?). Wir wissen zu wenig und vielleicht geht das Thema deshalb etwas unter. Das Buch hat so leider auch einige Schwächen, die ein gutes Lektorat mit ordnender Hand auch hätte ausgleichen können, das scheint dem Buch jedoch gefehlt zu haben, was bei einem Wissenschaftsverlag etwas enttäuscht. Hingegen glänzt das Buch mit vielen, zum Teil exzellenten Abbildungen. Die Legenden der Tabellen lassen hingegen mehrfach viele Fragen offen und es ist auch bei intensiver Beschäftigung damit am Ende nicht immer klar, was dargestellt wird. Insgesamt ist das Buch für einen Überblick zum Thema Chronopharmakologie empfehlenswert.

Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul,
Königstein im Taunus

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart