

MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 18-2011

30.9. bis 4.10.2011 in Basel
Jahrestagung 2011
der Deutschen, Österreichischen
und Schweizerischen Gesellschaften
für Hämatologie und Onkologie

Prostatakarzinom – alte und neue Möglichkeiten

Immuntherapie maligner Erkrankungen

Essen für das Epigenom



Herausgeber und Verlag:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rotherstraße 21

10245 Berlin

Telefon 030 / 47 03 14-32

Telefax 030 / 47 03 14-44

medreview@wiley.com

www.blackwell.de

Chefredaktion:

Alexandra Pearl

Redaktion und Berichte:

Rüdiger Zart

Anzeigenleitung:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rita Mattutat

Tel.: 030 / 47 03 14-30

Fax: 030 / 47 03 14-44

rita.mattutat@wiley.com

**Verlagsrepräsentanz für Anzeigen,
Sonderdrucke und Sonderausgaben:**

Kerstin Kaminsky

Bornfelsgasse 13

65589 Hadamar

Tel.: 06433 / 94 90 935

Fax: 06433 / 94 90 936

kerstin.kaminsky@t-online.de

Produktion:

Schröders Agentur, Berlin

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm. Für ihren Inhalt sind allein die jeweiligen Autoren bzw. Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

z.Zt. gültige Anzeigenpreisliste 12/2011

Nr. 18, 12. Jahrgang, Dezember 2011

ISSN 1615-777X (Printversion)

ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. Mwst.

Abonnement: € 140,- zzgl. Mwst.



IWV – Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e.V.
3/2011

www.medreviews.de

INHALT

Jahrestagung 2011 der DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH
Neue Impulse für die moderne Krebstherapie 2

Krebsprävention durch Ernährungsfaktoren
Essen für das Epigenom
 Ulrich Mahlkecht 4

Hygieneanforderungen in der Hämatologie und Onkologie
Die neue RKI-Richtlinie
 Georg Maschmeyer 6

Behandlung des Myeloms bei älteren Patienten
 Urs Hess 8

Entwicklung der allogenen Stammzelltransplantation
 Martin Bornhäuser 10

Eine innovative Strategie in der adoptiven Krebs-Immuntherapie
Designer-T-Zellen
 Hinrich Abken 11

Prophylaxe und Therapie
Graft-versus-Host-Erkrankung
 Hildegard T. Greinix 14

Prostatakarzinom – alte und neue Möglichkeiten
Hormontherapie und ihre Nebenwirkungen
 Thomas Steuber 17

Arzneimittelentwicklung in der Onkologie
Sicherheitsaspekte von neuen Arzneimitteln nach der Zulassung
 Wolf-Dieter Ludwig 21

VEGF-Inhibition: Klinische Misserfolge
 Rupert Bartsch 23

SONDERBERICHTE

Therapiesequenzen beim multiplen Myelom
Mehr komplette Remissionen mit VMP 19

Jetzt als 3-Stunden-Infusion
Catumaxomab – Erster trifunktionaler Antikörper bei malignem Aszites 25

Bendamustin – ein Eckpfeiler in der Lymphom-Therapie 28

Neue Optionen für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom
Verlängertes Überleben und verbesserte Palliation mit Abirateronacetat 30

GENISIS-Studie zur Durchbruchschmerztherapie mit Instanyl®
Schnelle, starke und nachhaltige Wirkung verbessert spürbar die Lebensqualität 32

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

octagam® – erfolgreiches Comeback des polyvalenten Immunglobulins 24

Jahrestagung 2011 der DGHO, OeGHO, SGMÖ und SGH+SSH

Neue Impulse für die moderne Krebstherapie

Vom 30. September bis zum 4. Oktober trafen sich über 4700 Hämatologen und Onkologen auf der Jahrestagung 2011 in Basel, einer der ältesten Universitätsstädte Europas. Neben der Präsentation neuester Entdeckungen aus der Laborwelt und den klinischen Studiengruppen diskutierten die Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie auf ihrer Jahrestagung auch aktuelle Therapieansätze und beleuchteten das gesundheitspolitische Umfeld.

Die gemeinsame Jahrestagung präsentierte sich erneut als wichtigster Kongress der Hämatologie und Medizinischen Onkologie im deutschsprachigen Raum. Das Kongressprogramm zeigte die ganze Breite der neuesten Entwicklungen in der Grundlagen- und klinischen Forschung sowie der Prävention und Rehabilitation.

„Wir haben ein wissenschaftlich hoch attraktives Programm mit vielen namhaften nationalen und internationalen Referenten zusammengestellt“, erklärt Prof. Thomas Cerny, Tagungspräsident und Ärztlicher Direktor am Kantonsspital St. Gallen. Schwerpunkt der Tagung waren die über 700 wissenschaftlichen Beiträge von der molekularen Biologie bis hin zur Palliativmedizin. Ein weiteres wichtiges Thema waren gesundheitspolitische Fragestellungen wie hohe Medikamentenpreise, Qualitätserfordernisse, Versorgungssicherheit und damit einhergehende ethische Konflikte. „Die Diskussion um medizinische Rationierung ist mit dem kürzlich gefällten Grundsatzurteil des Schweizer Bundesgerichts zur Höchstgrenze der jährlichen Therapiekosten nun auch in der Öffentlichkeit angekommen.“

Best Abstracts von internationaler Bedeutung

Wie die fünf besten zur Jahrestagung eingereichten 731 wissenschaftlichen Abstracts beweisen, hat die klinische Forschung in der Onkologie in Deutschland, Österreich und der Schweiz ein qualitativ sehr hohes Niveau. Dass auch die in diesem Jahr ausgezeichneten wissenschaftlichen Arbeiten zweifellos erneut von internationaler Bedeutung sind, freut Prof. Gerhard Ehninger, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO, bei der Vorstellung der besten Arbeiten auf der Kongress-Pressekonferenz. „Besonders beeindruckend ist auch, dass die in klinischen Studien überprüften Ergebnisse der Grundlagenforschung jetzt schon direkt in die Therapie übergehen“, kommentiert Ehninger.

Überall in Deutschland, Österreich und der Schweiz forschen Onkologen und Hämatologen, um die Lebensqualität der Krebspatienten zu verbessern und das Überleben zu verlängern. So konnten zum Beispiel Priv.-Doz. Dr. Stefan Knop und Kollegen in der größten prospektiven Studie zur allogenen Stammzelltransplantation in der Erstlinien-Therapie beim multiplen Myelom zeigen, dass bestimmte zytogenetische Hochrisikopatienten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens deutlich von einer allogenen Stammzelltransplantation profitieren. „Im Hinblick auf den erst Anfang des Jahres veröffentlichten Bericht des IQWiG zum Nutzen verschiedener Formen der Stammzelltransplantation beim multiplen Myelom zeigen diese Erkenntnisse, dass die Bewertung des Nutzens von Therapien stetig überprüft und aktualisiert werden muss“, so Ehninger.

Schritt für Schritt auf dem Weg zu personalisierter Krebsmedizin

Als vor 10 Jahren das menschliche Genom entschlüsselt wurde, hofften viele auf einen schnellen Durchbruch in der Krebstherapie. „Mithilfe solider Grundlagenforschung und qualitativ hochwertiger klinischer Studien konnte die Behandlung von Tumorpatienten Schritt für Schritt verbessert werden“, erklärt Prof. Günther Gastl, Präsident der OeGHO. Die großen Krebsentitäten wie Mamma-, Bronchus-, Kolon- und Prostatakarzinom gehen laut Gastl alle in die Richtung einer maßgeschneiderten Therapie. „Auch wenn in den Medien teils Zweifel am Nutzen der personalisierten Medizin laut werden, so liegt hier dennoch die Zukunft der Onkologie. Die stetig wachsenden Erkenntnisse über die molekulare Krankheitsentstehung und die Entwicklung zielgerichteter Therapiestrategien werden bei vielen Krebserkrankungen langfristig zu einer verbesserten Lebensqualität und einem verlängerten Überleben beitragen“, so Gastl.

Die Behandlung der weit über 100 malignen Erkrankungen ist heutzutage äußerst komplex. Um für den Patienten die individuell beste Therapie festlegen zu können, muss der behandelnde Arzt neben dem Biomarker-Profil auch persönliche Faktoren wie Alter, Komorbiditäten und die soziale Situation des Patienten berücksichtigen. „Das kann nur ein speziell ausgebildeter Facharzt für Hämatologie und internistische Onkologie leisten, der die gesamte diagnostische und therapeutische Bandbreite überblickt. In Österreich haben wir seit 2010 dafür eine gesonderte 8-jährige Ausbildung geschaffen“, erklärt Gastl.

Leitlinien-Portal „Onkopedia“

Aktuelle, verständliche und leicht zugängliche Leitlinien sind ein weiteres wesentliches Element der Qualitätssicherung. Das erfolgreiche länderübergreifende Gemeinschaftsprojekt „Onkopedia“ der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie stellt bereits 44 Leitlinien zu verschiedenen Behandlungssituationen unter <http://www.dgho-onkopedia.de> zur Verfügung. Aktuell zur Jahrestagung 2011 wurde die erste Leitlinie zum Thema Pflege veröffentlicht. „Onkopedia ist innerhalb kurzer Zeit ein umfangreiches Portal für deutschsprachige Leitlinien in unserem Fachgebiet geworden. Die verschiedenen Fachgesellschaften arbeiten dabei äußerst gut zusammen und bringen ihre jeweiligen Stärken optimal ein“, unterstreicht der DGHO-Vorsitzende Dr. Friedrich Overkamp.

Die Leitlinien verfügen über einen identischen Aufbau, haben einen Umfang von maximal 25 Seiten, überschaubare Therapie-Algorithmen, Informationen über den Zulassungsstatus von Medikamenten usw. Neu ist die Kommentarfunktion, mit deren Hilfe jeder registrierte Nutzer auf etwaige Fehler hinweisen oder alternative Empfehlungen vorschlagen kann. Bislang haben mehr als 250 Experten bei Onkopedia mitgearbeitet. Die Leitlinien stehen im Internet sowohl Onkologen als auch Nicht-Fachärzten und Laien zur Verfügung. Ergänzend können sich Krebspatienten, Angehörige und Interessierte unter „Mein Onkopedia“ über einzelne Krebserkrankungen laienverständlich informieren und Fachbegriffe in einem gesonderten Glossar nachlesen.

Young Investigators Award

„Der Kongress 2011 war geprägt von herausragenden Beiträgen junger Nachwuchswissenschaftler“, freut sich Kongresspräsident Prof. Thomas Cerny. „Dies zeigte sich vor allem in der angeregten Posterdiskussion mit insgesamt 408 Beiträgen“, so Cerny. Sieben eingereichte Abstracts wurden in diesem Jahr mit dem Young Investigators Award ausgezeichnet und in einer eigenen Sitzung präsentiert. Die preisgekrönten Beiträge decken ein breites Spektrum der Hämatologie und Medizinischen Onkologie von akuten Leukämien bis hin zu soliden Tumoren ab. Die Arbeiten beeindruckten nicht allein durch ein hervorragendes wissenschaftliches Niveau, sondern auch durch ihren unmittelbaren klinischen Bezug.

Beschränkte Ressourcen bei gleichzeitigen Forschungserfolgen

Neben den herausragenden wissenschaftlichen Symposien und hochkarätig besetzten Fortbildungsveranstaltungen standen in diesem Jahr Debatten gesellschaftlich relevanter

Themen im Vordergrund. Vor allem das Arbeiten für die Mediziner im klinischen Alltag unter den Bedingungen beschränkter Ressourcen bei gleichzeitigen Forschungserfolgen und neuen, häufig kostenintensiven Behandlungsmöglichkeiten prägte hierbei die Diskussion. „Die Herausforderung für uns Onkologen in allen drei Ländern wird es sein, gemeinsam mit der Politik, aber auch der Industrie, Wege zu finden, zukunftsweisende Therapien auch zukünftig allen Patienten schnell zugänglich zu machen“, erklärte Prof. Gerhard Ehninger, Geschäftsführender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Am Samstag, den 1.10. fand im Hotel Ramada Plaza eine zweitägige Pflgetagung mit zahlreichen Vorträgen und Workshops statt. Der Patiententag, ebenfalls am Samstag, den 1.10., bot Interessierten die Möglichkeit, sich mit renommierten Experten über die neuesten Entwicklungen in der Erforschung und Behandlung von Blut- und Krebserkrankungen auszutauschen.

Ausblick – Jahrestagung 2012

Im kommenden Jahr wird die Jahrestagung 2012 vom 19. bis 23. Oktober in Stuttgart stattfinden. „Wir werden 2012 vor allem zwei Schwerpunkte setzen“, verriet die Kongresspräsidentin Prof. Else Heidemann aus Stuttgart. „Unseren wissenschaftlichen Fokus möchten wir besonders auf die Behandlung von Heranwachsenden und jungen Erwachsenen richten – eine Patientengruppe, die unsere besondere Beachtung braucht. Daneben nehmen wir das 75-jährige Bestehen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie im nächsten Jahr zum Anlass, den Blick in die Vergangenheit zu richten und uns mit der Geschichte unseres Faches und unserer Fachgesellschaft auseinanderzusetzen“, so die Kongresspräsidentin weiter. Die Tagung im neuen Messegelände am Stuttgarter Flughafen organisiert das Stuttgarter Team um Prof. Heidemann gemeinsam mit den universitären Zentren in Ulm und Tübingen.

Quelle: Kongress-PK am 1. 10. 2011

Preise der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Im Rahmen der Jahrestagung 2011 ehrte die DGHO ihren wissenschaftlichen Nachwuchs

DGHO Doktoranden-Förderpreis 2011

Der Doktoranden-Förderpreis ging 2011 an Jan Raphael Dörr für seine Arbeit zu „Selective Metabolic Targeting of Cellular Senescence in Cancer Therapy“. Dörr arbeitet in der Forschungsgruppe von Prof. Dr. Clemens Schmitt in Berlin. Seine Promotionsarbeit bietet Ansatzpunkte für die Entwicklung von sequenziellen Therapien. Das Preisgeld des Doktoranden-Förderpreises beträgt 2500 Euro.

DGHO Forschungs- und Innovationspreis

Den mit 7500 Euro dotierten und von Pfizer gestifteten Forschungs- und Innovationspreis teilen sich 2011 zwei Wissenschaftler. Der Preis geht an Dr. rer. nat. Dr. med. Sonja Loges aus Hamburg für ihre Arbeit „Loss or Inhibition of Stromal-Derived PIGF Prolongs Survival of Mice with Imatinib-Resistant Bcr-Abl1+ Leukemia“. Die am Klinikum Eppendorf der Universität Hamburg tätige Wissenschaftlerin beschäftigt sich in der in Basel ausgezeichneten Arbeit mit den lokalen Wachstumsbedingungen von Zellen der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) im Knochenmark. Weiterer Preisträger ist Dr. Olaf Merkel

Er wird ausgezeichnet für seine Arbeit „Identification of differentially and functionally active miRNAs in both anaplastic lymphoma kinase (ALK)+ and ALK- anaplastic large-cell lymphoma“. Merkel leitet seit 2005 eine Forschergruppe an der Paracelsus Medizinische Privatuniversität in Salzburg.

Artur Pappenheim Preis 2011

Der mit 7500 Euro dotierte Artur Pappenheim Preis 2011 wird an Dr. Michael Heuser aus Hannover verliehen für seine Arbeit „Cell of Origin in AML: Susceptibility to MN1-induced transformation Is Regulated by the MEIS1/AbdB-like HOX Proteins“. Heuser erhielt von allen Gutachtern die maximale Punktzahl für eine Arbeit, die in ihrer Konsequenz beeindruckend ist und sowohl in der Hämatologie als auch in der Onkologie Beachtung finden wird. Heuser leitet seit 2010 eine von der Deutschen Krebshilfe geförderte Max-Eder-Nachwuchsgruppe.

Vincenz-Czerny-Preis 2011

Der Vincenz-Czerny-Preis geht in diesem Jahr an Priv.-Doz. Dr. Christian Reinhardt für seine Arbeit „DNA Damage activates a Spatially Distinct Late Cytoplasmic Cell Cycle Checkpoint Network Controlled by

MK2-mediated RNA Stabilization“. Die Arbeit ist ein herausragendes Beispiel für die translationale Forschung. Das bessere Verständnis zellulärer Reparatur-Vorgänge nach Chemo- oder Strahlentherapie ist ein Ansatz für die Entwicklung innovativer Behandlungsstrategien bei therapieresistenten Tumoren. Der Preis ist mit 7500 Euro dotiert. Reinhardt forscht an der Medizinischen Klinik I der Uniklinik Köln und hat seit Juli 2011 eine Lichtenberg-Professur der Volkswagenstiftung inne.

Geriatrische Onkologie

Der Förderpreis Geriatrische Onkologie wird gemeinsam von der DGHO und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie verliehen. Der Förderpreis Geriatrische Onkologie wird von der Firma Medac gestiftet und ist mit 7500 Euro dotiert. Der Preis geht an Prof. Dr. Müller-Tidow und Priv.-Doz. Dr. Utz Krug aus Münster für ihre Arbeit „Web-basierte Vorhersage des Therapieerfolgs bei alten Patienten mit AML“. Die Arbeit wurde Ende 2010 in Lancet Oncology publiziert. Die beiden Preisträger arbeiten klinisch und wissenschaftlich an der Klinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Münster.



Prof. Dr. Ulrich Mahlknecht

Krebsprävention durch Ernährungsfaktoren Essen für das Epigenom

Ulrich Mahlknecht, Homburg/Saar

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO wird die Entstehung und Entwicklung von bis zu 30 % aller Krebserkrankungen in der westlichen Welt durch Ernährungs- und Lebensgewohnheiten maßgeblich beeinflusst. Insbesondere die Entstehung von Dickdarm-, Brust- und Nierenkrebs sowie von Krebserkrankungen der Gallenwege, Eierstock-, Gebärmutterhals-, Speiseröhren- und Schilddrüsenkrebs wird durch Übergewicht, Bewegungsmangel und ernährungsbedingte Faktoren und einer damit einhergehenden und oft dauerhaften Stoffwechselimbalance, stark mitbestimmt.

Obwohl die Mechanismen nur unzureichend verstanden sind, wissen wir, dass epigenetische Modifikationen durch Umwelt- und Ernährungsfaktoren nahezu jeden Schritt in der Entstehung und Entwicklung von Krebs wirksam beeinflussen. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass epigenetische Veränderungen eben reversible vererbare Veränderungen des sogenannten „Epigenoms“ darstellen, welches letztlich die Expressionsstärke definierter Gene unter gegebenen Umgebungsbedingungen beeinflusst und zwar unabhängig von der DNA-Sequenz, die ja eine irreversible genetische Information enthält.

In der traditionellen Medizin hat die Ernährung schon immer eine wichtige Rolle gespielt. Bioaktive diätetische Inhaltsstoffe finden sich insbesondere in Obst, Gemüse und Gewürzen und können über epigenetische Regulationsmechanismen aktiv an für

die Krebsentstehung relevanten Zielstrukturen angreifen und nehmen damit komplementär in der Prävention und Therapie maligner Erkrankungen einen wichtigen Stellenwert ein.

Solche bioaktive Nahrungsbestandteile kommen in der Pflanzenwelt ubiquitär vor, einzelne sind dabei von besonderer medizinischer Bedeutung wie beispielsweise Curcumin (Gelbwurz), Genistein (Soja), Polyphenole aus dem Tee (grüner Tee), Resveratrol (Trauben) und Sulforaphane wie auch Isothiocyanate (Kreuzblütler), Cyanidine (Blaubeeren, Erdbeeren, Himbeeren), Silymarin (Mariendistel), Diallylsulfide (Knoblauch), Lycopin (Tomaten), Rosmarinsäure (Lavendel, Rosmarin, Oregano und Majoran), Apigenin (Petersilie und Sellerie), Gingerol (Ingwer) und andere, welche letztlich den DNA-Methylierungszustand verändern und mit Histon-Modifikationen einhergehen und damit über epigenetische Mechanismen an der Reaktivierung von

Tumor-Suppressor-Genen und von Proteinen, welches das Zellüberleben sichern bzw. an der Induktion von Zelltod infolge Apoptose und der Suppression von Onkogenen bei zahlreichen Krebsarten beteiligt sind.

Ferner sei angemerkt, dass Ernährungsfaktoren über Mechanismen, welche wie oben bereits erwähnt, auf den Methylierungszustand des Genoms und den Zustand posttranslationaler Modifikation von Histonproteinen auf die Stabilität des Genoms erheblich

Einfluss nehmen und damit ebenfalls zur Entstehung und Pathogenese zellulärer Malignität beitragen. Krebszellen sind DNA-schädigenden Agenzien gegenüber deutlich empfindlicher als gesunde Zellen. Die Antwort der Zelle auf DNA-Schäden wird u. a. über epigenetische Modulatoren, sogenannte Histon-Acetyltransferasen (HAT) und Histon-Deacetylasen (HDAC) reguliert und es wird berichtet, dass eine solche Überexpression von HDAC die Zellen vor genotoxischen Angriffen schützt. Eine Hemmung solcher HDAC könnte daher, zusätzlich zur Reaktivierung von Tumor-Suppressor-Genen, intrazelluläre Reparaturmechanismen beeinträchtigen und zur Destabilisierung des Genoms beitragen. Epigenetisch wirksame Nahrungsbestandteile können daher auch auf die Stabilität des Genoms Einfluss nehmen. Therapeutisch ließe sich dieser Sachverhalt dadurch nutzen, dass einzelne Nahrungsmittelbestandteile als „Radiosensitizer“ ergänzend zu einer Strahlentherapie bewusst eingesetzt werden könnten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Nahrungsmittelbestandteile außerordentlich vielfältige Wirkungen speziell mit Hinblick auf die Entstehung, Prävention und Behandlung bösartiger Tumorerkrankungen entfalten können und dass solche „Phytochemikalien“ die Entstehung und Pathogenese bösartiger Tumorerkrankungen nicht nur hemmen oder im besten Fall sogar verhindern können, sondern im ungünstigsten Fall durch zusätzliche Destabilisierung des Genoms sogar erheblich zur Progression einer Krebserkrankung beitragen können.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Ulrich Mahlknecht
José Carreras Zentrum für Immuntherapie und Genterapie
Abteilung für Innere Medizin
Universität des Saarlandes
Kirrberger Straße
66421 Homburg/Saar
ulrich.mahlknecht@uks.eu





Prof. Dr. Georg Maschmeyer

Hygieneanforderungen in der Hämatologie und Onkologie

Die neue RKI-Richtlinie

Georg Maschmeyer*, Potsdam

Mit der 2010 in Kraft getretenen Richtlinie des Robert-Koch-Instituts (RKI) zu den „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“ sind erstmals seitens der obersten Bundesbehörde detaillierte Vorgaben zu den hygienischen Bedingungen, die bei der Behandlung von Patienten mit malignen Erkrankungen zu fordern sind, formuliert worden.

Auf Kliniken, die hämatologische und onkologische Patienten behandeln, kommen damit verbindliche Vorgaben zu räumlicher und technischer Ausstattung zu. Gleichzeitig werden Hygiene- bzw. Präventivmaßnahmen zur Vermeidung infektiöser Komplikationen bei Patienten mit Immunsuppression unterschiedlicher Schweregrade angedeutet. Mit der bevorstehenden Erweiterung des Infektionsschutzgesetzes um länderspezifische Hygienegesetze, die 2012 in Kraft treten, erhalten die Richtlinien des RKI eine höhere Verbindlichkeit, der sich Kliniken und leitende Krankenhausärzte nicht mehr entziehen können. Gleichzeitig lassen sich mit diesen Richtlinien jedoch auch Forderungen zur verbesserten räumlichen, technischen und personellen Ausstattung der entsprechenden Behandlungseinheiten untermauern, so dass sie auch eine Chance zur Verbesserung der Versorgung hämatologischer und onkologischer Patienten bieten.

Es erscheint also ratsam, sich mit den Inhalten dieser neuen RKI-Richtlinie vertraut zu machen. Die Vorgaben gelten (noch) nicht für hämatologisch-onkologische Schwerpunktpraxen.

Patienten werden je nach Schweregrad ihrer Immunsuppression in 3 Risikogruppen eingeteilt, für die unterschiedliche Hygieneanforderungen formuliert werden (Tab. 1).

Räumliche Unterbringung

Für die räumliche Unterbringung bedeutet dies:

- Patienten mit schwerer oder sehr schwerer Immunsuppression (Risikogruppe 2 oder 3) sollen während der stationären Therapie in Räumlichkeiten mit HEPA-gefilterter Luft (Filterklasse H13) zur Vermeidung von Fadenpilzinfektionen behandelt werden.
- Wenn die Raumluft im angrenzenden Stationsflur nicht ebenfalls HEPA-gefiltert

(Filterklasse H13) ist, sollte das Zimmer zur protektiven Isolierung mit Schleuse und Überdruckbelüftung ausgestattet sein.

- Sofern eine zentrale raumluftechnische Anlage mit endständiger HEPA-Filtration nicht vorhanden ist, können vor allem auch zur Vermeidung einer Exposition durch Bau- und Renovierungsarbeiten dezentrale mobile oder fest installierte HEPA-Filtrationsgeräte in den Patientenräumen eingesetzt werden.
- Aufgrund des erhöhten Bedarfs an Isolierzimmern müssen auf einer Station mit Patienten der Risikogruppen 2 und 3 mindestens 40 % der Zimmer zur Isolierung genutzt werden können (als Einzelzimmer nutzbares Zimmer mit eigenem Bad und Toilette) mit entsprechenden Händedesinfektionsspendern und einem ausreichend

groß dimensionierten Eingangsbereich, in dem Kittel, Handschuhe und Mundnasenschutz angelegt und vor Verlassen des Zimmers entsorgt werden können.

- Granulozytopenische Patienten der Risikogruppen 1 und 2 können bei sorgfältiger Beachtung der Standard-Hygienemaßnahmen in einem Zweibettzimmer mit eigenem Sanitärbereich untergebracht werden.
- Patienten, die mit kontagiösen Infektionserregern infiziert sind oder diese asymptomatisch langfristig ausscheiden, werden in einem als Einzelzimmer nutzbaren Zimmer nach Standards, die sich aus dem Übertragungsweg des jeweiligen Erregers ergeben, isoliert.
- Kohortierung von Patienten der Risikogruppen 1 und 2, die eine Infektion durch den gleichen Erreger aufweisen, ist zulässig.
 - In Risikogruppe 2 Einzelfallabwägung.

Reinigung und Desinfektion

An Reinigung und Desinfektion sowie Wasser- und Speisenqualität werden in der RKI-Richtlinie ebenfalls präzise Anforderungen

Tab. 1

Risikogruppe 1 (mittelschwere Immunsuppression/-defizienz)

- Granulozytopenie $<0,5 \times 10^9/L$ ($<500/\mu l$) ≤ 10 Tage
- (analog Leukopenie $<1 \times 10^9/L$; $<1000/\mu l$)
- Mangel an CD4-positiven T-Helfer-Zellen $<250/\mu l$
- Autologe Stammzelltransplantation bis drei Monate nach intensiver Therapiephase
- Patienten mit >1 Merkmal dieser Risikogruppe kommen in Risikogruppe 2

Risikogruppe 2 (schwere Immunsuppression/-defizienz)

- Granulozytopenie $<0,5 \times 10^9/L$ ($<500/\mu l$) >10 Tage
 - (analog Leukopenie $<1 \times 10^9/L$; $<1000/\mu l$)
- schwere aplastische Anämie oder Makrophagen-Aktivierungssyndrom während intensiver immunsuppressiver Therapie
- allogene Knochenmark-/Stammzelltransplantation bis 6 Monate nach Abschluss der intensiven Therapiephase (ohne schwere GVHD und anhaltende iatrogene Immunsuppression)
- akute stationäre Behandlungsphase bei autologer Stammzelltransplantation oder nach Organtransplantation

Risikogruppe 3 (sehr schwere Immunsuppression/-defizienz)

- allogene KMT/PBSCT in intensiver Therapiephase (bis zum Engraftment = Regeneration der Granulopoese)
- schwere GvHD Grad III oder IV unter intensiver Immunsuppression
- Entscheidung über die Zuordnung bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation wird von den behandelnden Onkologen getroffen

gestellt. Für Bauarbeiten, die für schwer immunsupprimierte Patienten das ernsthafte Risiko der Aneignung einer lebensbedrohlichen Schimmelpilzinfektion mit sich bringt, stellt die RKI-Richtlinie folgenden Kernforderungen auf:

- Ausnahmslos alle Umbau-, Renovierungs- und Abrissarbeiten im Umfeld von Stationen, auf denen hochgradig immunsupprimierte Patienten behandelt werden, sind bereits in der Planungsphase mit dem zuständigen Hygienefachpersonal abzustimmen.
- Ärztliche Direktion mit ausreichendem zeitlichem Vorlauf informieren.
- Bei größeren Projekten muss eine multidisziplinäre Präventionsgruppe unter der Koordination des Krankenhaushygienikers gebildet werden, die Festlegungen zu den erforderlichen Schutzmaßnahmen trifft und die Bautätigkeit aus krankenhaushygienischer Sicht überwacht.
- Die Station muss von Bauarbeiten sicher abgetrennt werden (z. B. staubdichte Leichtbauwand).
 - Einwandfreie Abdichtung kann mithilfe eines Partikelzählers leicht überprüft werden; die Messergebnisse sollten dokumentiert werden.
- Ggf. entsprechende Station ganz aus Gefahrenbereich in entferntes Gebäude

verlegen, bis die Arbeiten abgeschlossen sind; falls dies nicht möglich ist, Station schließen.

- Mit ausführenden Firmen und Fachplanern ausdrücklich vereinbaren, dass Einhaltung der Präventionsrichtlinien strikt von Beschäftigten zu beachten und Gegenstand des Bauauftrags sind.
- Möglichkeit eines Baustopps bei Verstößen gegen die Schutzmaßnahmen vertraglich absichern; eindeutige Definition der entsprechenden Kompetenzen und Verantwortlichkeiten.
- Patientenversorgungsbereiche, die durch Baumaßnahmen in erhöhtem Maße staubexponiert sind, müssen mindestens einmal arbeitstäglich feucht gereinigt werden.

Außerhalb der Klinik

Für die durch Richtlinien und Regelungen nicht verbindlich festlegbaren Verhaltensweisen im Alltag außerhalb von Kliniken, also in der Familie, in der Schule, bei Freizeitaktivitäten oder in der Öffentlichkeit, versucht die RKI-Richtlinie Hinweise und Regeln vorzugeben, die den Betroffenen, ihren Angehörigen und Freunden, aber auch den involvierten Hausärzten den Umgang mit Infektionsrisiken erleichtern sollen. Schließlich werden Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Durchführung von

Schutzimpfungen bei den betroffenen Patienten, aber auch Freunden und Angehörigen, gegeben:

- Enge Kontaktpersonen hochgradig immunsupprimierter Patienten sollten alle empfohlenen Impfungen erhalten, insbesondere Influenza, Masern, Windpocken, Keuchhusten.
- Der Impfstatus der Patienten sollte aufgefrischt werden, sobald eine stabile Immunantwort zu erwarten ist.

LITERATUR

- 1 Exner M, Maschmeyer G, Christiansen BS, Engelhart S, Hornei B, Wischniewski N, Simon A. Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsbl 2010; 53(4) : 357-88.

* für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO).

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Klinikum Ernst von Bergmann
Charlottenstraße 72
14467 Potsdam
gmaschmeyer@klinikumevb.de

MED NEWS

„Mehr Dialog bei Krebs“ Novartis Oncology schreibt vierten Best Practice Award aus

Mit dem Best Practice Award 2012 fördert der Geschäftsbereich Oncology der Novartis Pharma GmbH zum vierten Mal spannende Konzepte unter dem Leitgedanken „Mehr Dialog bei Krebs“. Im Vordergrund steht die offene und vertrauensvolle Kommunikation zwischen Ärzten, Pflegekräften, Patientenorganisationen und Betroffenen. Wie auch in den vergangenen Jahren unterstützt die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) den von Novartis mit insgesamt 8000 Euro dotierten Preis. „Die zusammen fast 100 exzellenten Einreichungen der Vorjahre haben uns gezeigt, mit wie viel Engagement die Projekte umgesetzt werden. Daher wollen wir auch 2012 die besten Einsendungen auszeichnen“, sagt Prof. Werner Hohenberger, Präsident der DKG. Gesucht werden beispielhafte Konzepte, Aktivitäten und Informa-

tionsangebote, die den Dialog in der Onkologie fördern und verbessern. Dabei richtet sich der Best Practice Award 2012 nicht nur an onkologisch und hämatologisch tätige Ärzte in Klinik und Praxis, sondern auch an Psychoonkologen, Pflegepersonal und Patienteninitiativen aus dem deutschsprachigen Raum. Angenommen werden alle Bewerbungen zu abgeschlossenen oder laufenden Projekten, die das Motto „Mehr Dialog bei Krebs“ vorbildlich in die Praxis umsetzen, wobei die Art und der Umfang vielfältig sein können. Beispiele wären Konzepte zur Förderung des Arzt-Patienten-Dialogs, Beratungs- und Betreuungsangebote, Online-Angebote und Printmaterialien, Informationsveranstaltungen, aber auch beispielhafte Kooperationen und Konzepte zur Sicherstellung der Compliance. Eine unabhängige Jury aus Klinikärzten, Psychoonkologen und Pa-

tientenvertretern wählt unter allen Einreichungen die drei Gewinnerprojekte nach festgelegten Kriterien aus. Dabei werden u. a. der konkrete Nutzen für die Betroffenen, die Verbesserung des Dialogs, der Innovationscharakter sowie die Realisierbarkeit der Projekte in der Praxis bewertet. Erstmals erhalten in diesem Jahr die Projektverantwortlichen die Möglichkeit, im Rahmen der Einreichung selbst Stellung zu den Bewertungskriterien zu nehmen.

Insgesamt ist der Best Practice Award 2012 mit 8000 Euro dotiert: Der Erstplatzierte erhält 5000 Euro, auf den zweiten Platz entfallen 2000 Euro und auf den Dritten 1000 Euro. Novartis Oncology setzt mit dem vierten Award sein Engagement zur Stärkung des Dialogs in der Krebstherapie konsequent fort. „Der Patient steht im Fokus aller Aktivitäten von Novartis Oncology“, sagt

Rita Cataldo, Geschäftsführerin und Leiterin des Geschäftsbereiches Oncology der Novartis Pharma GmbH. „Neben Forschung, Innovation und Fortbildung ist daher insbesondere der Dialog bei Krebs sehr wichtig für uns. Aus diesem Grund unterstützen wir auch in diesem Jahr Projekte, die den Austausch zwischen allen Beteiligten maßgeblich fördern.“

Traditionell wird die Preisverleihung im Rahmen des 30. Deutschen Krebskongresses im Februar 2012 in Berlin stattfinden. Novartis Oncology und die DKG freuen sich auf die Einsendung zahlreicher innovativer Konzepte. Einsendeschluss ist der 31. Dezember 2011. Die ausführlichen Teilnahmebedingungen inkl. Bewertungskriterien und das Anmeldeformular zur Einreichung der Projekte finden Sie auf der Website unter <http://www.novartis oncology.de>.



Dr. Urs Hess

Behandlung des Myeloms bei älteren Patienten

Urs Hess, St. Gallen

Das Durchschnittsalter bei der Diagnose eines Plasmazell-Myeloms liegt bei ungefähr 65 Jahren. Damit kommt für etwa die Hälfte der Betroffenen eine Hochdosis-therapie mit autologer Stammzell-Transplantation nicht in Frage. Das Grundgerüst für die Behandlung älterer Patienten bildet die seit über 50 Jahren eingesetzte Chemotherapie mit Melphalan und Prednison (MP), kombiniert mit einem der neueren Wirkstoffe Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid. Um ein möglichst langes therapiefreies Intervall zu erreichen, muss die Behandlung bei älteren Patienten über 9–12 Monate durchgezogen werden. Eine derart lange Therapiedauer erfordert ein besonderes Augenmerk auf die Toxizität der Behandlung dieser teilweise komorbiden Patienten.

Die Wirkung von MP im Vergleich zu MP plus Thalidomid (MPT) wurde in 6 verschiedenen randomisierten Studien untersucht. Alle zeigten ein verlängertes progressionsfreies Intervall mit Thalidomid, das Gesamtüberleben war jedoch nicht in allen Studien besser. In einer Metaanalyse dieser 1685 Patienten mit MP versus MPT resultierte dann aber doch ein signifikant besseres Überleben nach MPT [1]. Ob dieser Benefit auch bei geschwächten und niereninsuffizienten Patienten eintritt, konnte in der Metaanalyse nicht klar gezeigt werden. Die VISTA-Studie verglich MP mit MP plus Bortezomib (VMP). Die Therapie führte über 9 Zyklen á 6 Wochen, dauerte also mehr als 1 Jahr. Ab dem 5. Zyklus wurde Bortezomib nur 1 x wöchentlich verabreicht. In einem Update der Studie nach einer medianen Beobachtungszeit von mehr als drei Jahren war das behandlungsfreie wie auch das Gesamtüberleben unter VMP signifikant besser [2]. Dieser Überlebensvorteil im VMP-Arm blieb bestehen, obschon mehr als die Hälfte aller Patienten während der Beobachtungszeit eine Salvage-Therapie erhalten hatten. Nach dem Start der Salvage-Therapie war das mediane Überleben in beiden Therapiearmen gleich. Damit zeigt sich klar, dass der Einbezug der wirksamsten Medikamente in die Initialbehandlung über den ganzen Krankheitsverlauf vorteilhaft ist und nicht über frühe Resistenzbildung ein Risiko darstellt.

Die italienische GIMEMA-Gruppe verglich VMP ohne Erhaltungstherapie mit VMPT plus VT-Erhaltungstherapie. Mit der Thalidomid-haltigen Kombination liess sich ein erfreulich langes progressionsfreies Über-

leben von 37 Monaten erreichen, was bis vor wenigen Jahren der gesamten Lebenserwartung dieser Patientengruppe entsprach. Die Viererkombination war nur machbar, wenn Bortezomib einmal wöchentlich verabreicht wurde. Es mag erstaunen, dass in dieser Kombination mit zwei potenziell neurotoxischen Medikamenten eine schwere Neurotoxizität nur bei 8 % beobachtet wurde, die lediglich bei 5 % zum Therapieabbruch führte [3]. Bei über 75-jährigen Patienten war VMPT dem VMP nicht überlegen, wohl aufgrund der höheren Toxizität.

Durch die einmal wöchentliche Verabreichung von Bortezomib kann verhindert werden, dass eine Neurotoxizität die geplante Therapiedauer torpediert. Eine weitere Verminderung der Toxizität gelingt durch eine subkutane Verabreichung. Dies zeigte eine französische Studie bei rezidivierten oder refraktären Patienten, von denen die Hälfte über 65-jährig war [4]. Die subkutane Verabreichung ist auf dem Weg zur Zulassung. Auch Lenalidomid wurde erfolgreich in der Initialtherapie eingesetzt. Lenalidomid/Dex bietet den Vorteil einer oralen Therapie, die weniger Arzttermine erfordert. In einer Studie der ECOG wurden jüngere und ältere Patienten mit Lenalidomid und Dex hochdosiert (RD, 480 mg/Zyklus) vs. niedrig dosiert (Rd, 160 mg/Zyklus) induziert. Trotz höherer Remissionsrate im Arm RD waren die Überlebensraten nach Rd signifikant besser aufgrund geringerer Toxizität, insbesondere schwerer Infekte [5]. In der italienischen MM-015-Studie wurde MP verglichen mit MP plus Lenalidomid (MPR) und einem Arm mit Lenalidomid-Erhaltungstherapie (MPR-R). Unter MPR-R wurde ein signifi-

kant besseres progressionsfreies Überleben von fast 3 Jahren erreicht [6].

Bendamustin ist eine „wiederentdeckte“ zytostatische Substanz mit gut belegter Wirkung bei indolenten und aggressiven Lymphomen. Bendamustin, welches nur alle vier Wochen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen intravenös verabreicht wird, hat auch eine gute Wirkung beim Myelom und ist bei älteren Patienten gut verträglich.

Abschliessend soll noch kurz auf zwei praktische Fragen eingegangen werden: Braucht es bei älteren Patienten in jedem Fall eine Zytogenetik/FISH-Untersuchung?

Einige chromosomale Anomalien wie die Translokationen t(4;14) oder t(14;16) gehen unter Regimes wie Thalidomid/Dex oder MPT mit einer ungünstigeren Prognose einher. Der Einbezug von Bortezomib und allenfalls auch Lenalidomid kann diesen ungünstigen Effekt überwinden. Zumindest wenn also MPT oder Thal/Dex geplant wird, kann auf die Zytogenetik/FISH-Analyse nicht verzichtet werden.

Muss auch bei älteren Patienten eine CR angestrebt werden? In einer Untersuchung mit 1175 Patienten aus 3 großen Multicenter-Studien wurde der Einfluss des Remissionsgrades auf das Überleben untersucht. In der multivariaten Analyse war das Erreichen einer CR mit einem signifikant längeren progressionsfreien und Gesamtüberleben verbunden. Eine CR scheint also auch bei älteren Patienten das therapeutische Ziel darzustellen.

LITERATUR

- 1 Fayers et al. Blood 2011; 118: 5: 1239-47.
- 2 Mateos et al. J Clin Oncol 2010; 28: 2259-66.
- 3 Brinthen et al. Blood 2010; 116: 4745-53.
- 4 Moreau et al. Lancet Oncology 2011; 12: 431-40.
- 5 Rajikumar et al. Lancet Oncology 2010; 11: 29-37.
- 6 Palumbo et al. Blood 2010; 116: Abstr. 622.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Urs Hess
 Fachbereich Onkologie/Hämатologie
 Kantonsspital St. Gallen
 Rorschacher Strasse 95
 9007 St. Gallen, Schweiz
 urs.hess@kssg.ch



Prof. Dr. Martin Bornhäuser

Entwicklung der allogenen Stammzelltransplantation

Martin Bornhäuser, Dresden

In mehr als 60 % der Fälle der allogenen Transplantationen bei Erwachsenen werden periphere Blutstammzellen (PBSZ) als Transplantatquelle eingesetzt. Dieses Stammzellgewinnungsverfahren ist für den Spender deutlich weniger invasiv und kann für den Patienten mit akuter Leukämie eine schnellere hämatologische Erholung und ein geringeres Rezidivrisiko bedeuten.

Aufgrund der relativ hohen Inzidenz der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) wird für nichtmaligne Indikationen und im Bereich der Pädiatrie inzwischen wieder überwiegend Knochenmark (KM) als Transplantatquelle eingesetzt.

Neben den allogenen PBSZ hat sich insbesondere auch das Nabelschnurblut (NSB) als weltweit akzeptierte Transplantatquelle durchgesetzt. Sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patienten haben sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten die Ergebnisse der allogenen Transplantation von NSB deutlich verbessern lassen.

Ein wesentlicher Fortschritt der vergangenen zwei Jahrzehnte ist die Verwendung von PBSZ bzw. KM von unverwandten Spendern. In der Bundesrepublik werden inzwischen mehr als die Hälfte der allogenen SZT mit Transplantaten von unverwandten Spendern durchgeführt. Die aktuellen Überlebensdaten zeigen, dass die Ergebnisse in

verschiedenen Indikationen zunehmend mit denen nach allogenen verwandter SZT vergleichbar werden.

Neben der zunehmenden Zahl an freiwilligen Spendern vor allem im europäischen und nordamerikanischen Raum ist insbesondere die Verbesserung der HLA-Typisierungsmethoden für die Verbesserung der Ergebnisse verantwortlich. Inzwischen konnte in großen retrospektiven Analysen überzeugend demonstriert werden, dass eine molekulare Typisierung der Loci HLA-A, B, C und DRB1 und das molekulare Matching für diese Allele mit einem signifikant besseren Überleben unabhängig von allen anderen Faktoren führt. Die Suchzeiten konnten für 60 % der Patienten auf weniger als 6 Wochen reduziert werden.

Besonders wichtig, gerade auch für etwas ältere Patienten, war die Entwicklung von dosisreduzierten Konditionierungsprotokollen. Aktuelle Ergebnisse der ersten ran-

domisierten Studie zu diesem Thema deuten darauf hin, dass bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie eine intermediäre bzw. dosisreduzierte Konditionierung zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität im ersten Jahr nach Transplantation führt. Weiterhin konnte erstmalig gezeigt werden, dass durch die prophylaktische Infusion von antigenspezifischen Spender-T-Zellen die Verträglichkeit und Effizienz der Transplantation bei der chronischen myeloischen Leukämie verbessert werden kann. US-amerikanische und eigene Erfahrungen im Bereich der haploidenten Stammzelltransplantation zeigen die erfolgreiche Übertragung von HLA-nichtidenten Knochenmarkzellen bei Gabe von hochdosiertem Cyclophosphamid an Tag 3 und 4 nach Transplantation.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser
Med. Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
TU Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
martin.bornhaeuser@uniklinikum-dresden.de

ANKÜNDIGUNG

22. bis 25. Februar 2012, Messe und ICC Berlin

30. Deutscher Krebskongress

VERANSTALTER

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
TiergartenTower
Straße des 17. Juni 106–108
10623 Berlin
www.krebsgesellschaft.de
Tel.: +49 (030) 3229329-0
Fax: +49 (030) 3229329-66

KONGRESSPRÄSIDENT

Univ.-Prof. Dr. Peter Albers

KONGRESSEKRETÄRE

Dr. Christian Winter
Dr. Alexander Höinghaus

KONGRESSEKRETARIAT

Andrea Weissenberg
Urologische Klinik
Universitätsklinik Düsseldorf
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
Tel.: +49 (0211) 81-16272
dkk2012@med.uni-duesseldorf.de

ORGANISATION

KONGRESS- UND KULTURMANAGEMENT GMBH
Postfach 3664
D-99407 Weimar
www.kongresskultur.de
Tel.: +49 3643 2468-0
Fax: +49 3643 2468-31
info@kukm.de

<http://dkk2012.de/>



Prof. Dr. Hinrich Abken

Eine innovative Strategie in der adoptiven Krebs-Immuntherapie Designer-T-Zellen

Hinrich Abken, Köln

Die adoptive T-Zell-Therapie mit autologen T-Lymphozyten stellt derzeit eine der wirkungsvollsten Strategien in der Immuntherapie maligner Erkrankungen dar. Um die Tumorselektivität zu erhöhen, wurde eine innovative Strategie entwickelt, bei der Lymphozyten aus dem peripheren Blut des Patienten ex vivo mit einem rekombinanten chimären Antigen-Rezeptor (CAR) mit definierter Spezifität für Tumorzellen ausgestattet und dem Patienten reinfundiert werden. Die Generierung derartiger „Designer“-T-Zellen eröffnet die Möglichkeit einer spezifischen Immuntherapie für eine Vielzahl von malignen Erkrankungen.

Die adoptive T-Zell-Therapie hat sich in den letzten Jahren als eine der wirkungsvollsten Strategien in der Immuntherapie von malignen Erkrankungen erwiesen. Die adoptive Zell-Therapie versteht sich dabei als die Übertragung autologer T-Zellen mit Anti-Tumor-Aktivität nach Amplifikation der Zellen ex vivo und Prädiktionierung des Patienten durch Lymphodepletion. Das besondere therapeutische Potenzial adoptiv transferierter T-Zellen zeigte sich bei der Behandlung von Patienten mit therapierefraktärem metastasiertem Melanom durch Übertragung von Tumor-infiltrierenden T-Zellen, die aus Melanom-Biopsien des Patienten isoliert und ex vivo zu großer Zahl amplifiziert worden waren. Es wurde ein „objective response“ bei der Hälfte der Patienten und bei 16 % der Patienten eine vollständige Remission erzielt.

Ein erheblicher Nachteil in der Verwendung von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten liegt jedoch darin, dass die Spezifität und damit die mögliche Kreuzreaktivität der T-Zellen mit gesunden Geweben nicht vorher-sagbar sind. Auch erwies sich die Isolierung Tumor-infiltrierender Lymphozyten aus anderen soliden Tumoren als wenig erfolgreich, so dass nach Wegen gesucht wurde, den T-Zellen aus dem peripheren Blut des Patienten ex vivo eine definierte Spezifität zu verleihen. Mit Hilfe der molekularen Klonierung definierter T-Zell Rezeptoren (TCR) und effizienter Gentransfer-Verfahren wurde die transgene Expression eines rekombinanten TCR in T-Zellen ermöglicht. Die T-Zellen erhalten dadurch neben ihrer physiologischen Erkennung eine neue Spezifität. Die Bildung von Heterodimeren zwischen natürlichem und rekombinanten TCR führte jedoch zu unerwünschten, nicht

vorhersagbaren Spezifitäten, die Autoimmunität in Tiermodellen induzierten.

CAR – rekombinanter chimärer Antigen-Rezeptor

Eine Lösung dieser Situation zeichnet sich durch die Verwendung eines rekombinanten chimären Antigen-Rezeptors (CAR) ab. Ein CAR besteht im Gegensatz zum TCR aus nur einer Polypeptid-Kette, die sowohl die Bindung an die Zielzelle als auch die T-Zell-Aktivierung vermittelt. Der extrazelluläre Anteil des CAR besteht aus einem Einzelketten-Antikörper zur Antigen-Bindung und der intrazelluläre Anteil aus der CD3ζ-Signalkette des TCR zur T-Zell Aktivierung (Abb. 1). Diese Konstruktion weist für die adoptive Immuntherapie erhebliche Vorteile auf:

- Die Erkennung erfolgt durch einen Antikörper. Dadurch kann die CAR-modifizierte T-Zelle Zielstrukturen unabhängig von deren Präsentation im „major histocompatibility complex“ (MHC) erkennen, die in Tumoren meist defizient ist.
- Die Antikörper-vermittelte Erkennung erlaubt es, T-Zellen auch gegen Strukturen zu richten, die nicht zu dem physiologischen Ziel-Repertoire der T-Zellen gehören, wie z. B. Ganglioside oder Kohlenhydrate. Dieses ist von besonderer Bedeutung, da zahlreiche Tumor-assoziierte Antigene Kohlenhydrat-Epitope darstellen.
- Es werden keine unerwünschten neue Spezifitäten durch Paarung mit dem endogenen TCR generiert.
- Der modulare Aufbau des CAR erlaubt es, einzelne Domänen des Moleküls auszutauschen, um die Spezifität und die Effektorfunktionen der T-Zelle gezielt zu beeinflussen. Insbesondere beeinflussen verschiedene Signaldomänen das Spektrum sezernierter Zytokine und die T-Zell-Persistenz.
- Die Einzelketten-Struktur des CAR erleichtert die genetische Modifikation der T-Zellen ex vivo.

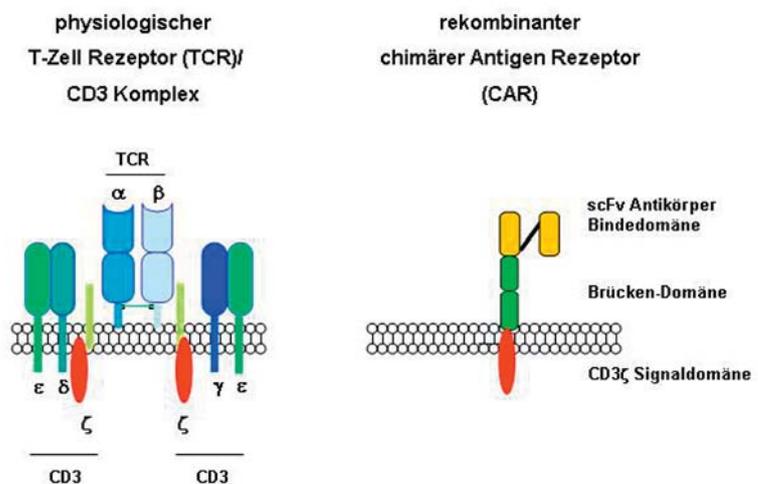


Abb. 1: Der physiologische T-Zell-Rezeptor (TCR) und der chimäre Antigen-Rezeptor (CAR). Der TCR besteht aus den α- und β-Ketten zur Antigenerkennung und den CD3-Ketten zur Generierung des primären intrazellulären Signals zur T-Zell-Aktivierung. Der CAR ist ein rekombinantes Einzelketten-Protein mit einem Einzelketten (scFv)-Antikörper als Antigen-bindende Domäne in dem extrazellulären Teil, einer Brücken- und Transmembran-Domäne und einer intrazellulären Signaleinheit, die sich meist aus der T-Zell Rezeptor CD3ζ-Kette ableitet.

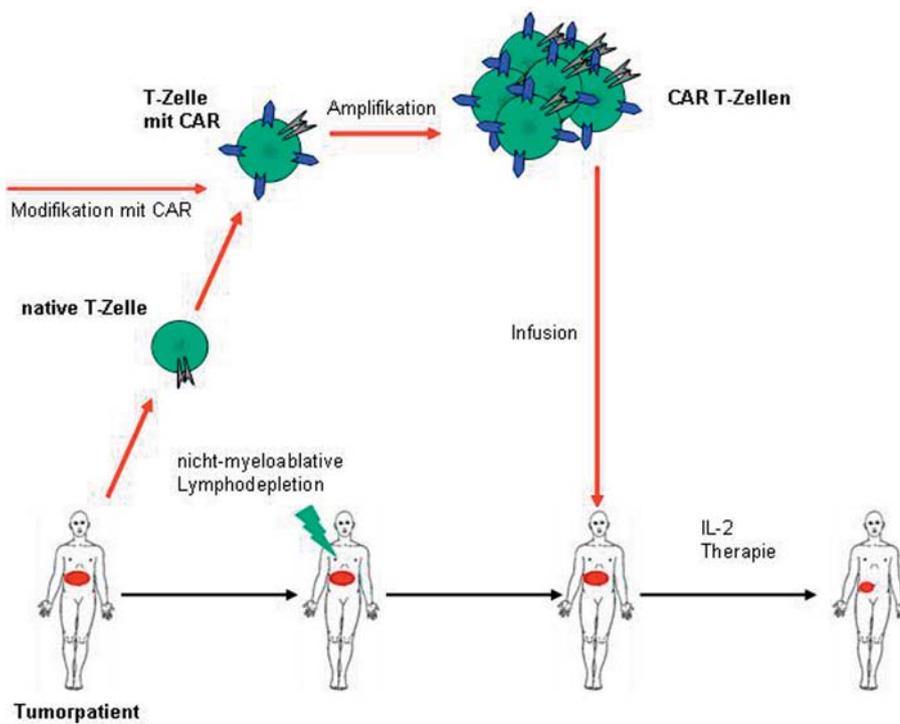


Abb. 2: Adoptive Immuntherapie mit Hilfe von „Designer-T-Zellen“. T-Zellen werden aus dem peripheren Blut des Patienten isoliert und ex vivo durch Gentransfer mit dem tumorspezifischen CAR ausgestattet. Derartige „Designer-T-Zellen“ werden zu hinreichender Zellzahl ex vivo amplifiziert und dem Patienten reinfundiert. Die vorhergehende nicht-myeloablative Lymphodepletion des Patienten und die IL-2-Applikation unterstützen die Amplifikation der modifizierten T-Zellen in vivo.

Die Bindung der modifizierten T-Zelle an die Zielzelle induziert eine Kreuzvernetzung des CAR und Ausbildung einer immunologischen Synapse, die in einer Rekrutierung der untergeordneten Signalkaskaden und der Aktivierung der T-Zelle mit Zytokin-Sekretion, T-Zell-Amplifikation und der Zytolyse der Zielzellen münden. Dabei ist es wichtig festzuhalten, dass sich die zytotoxische Reaktion ausschließlich gegen die Zielzelle richtet, die das Zielantigen auf der Oberfläche trägt. Diese Selektivität ist jedoch zugleich ein Nachteil, da Tumorzellen ohne das jeweilige Zielantigen nicht erkannt werden. Die Selektion derartiger Tumorzellen versucht man dadurch zu begegnen, dass T-Zellen mit

verschiedenen Spezifitäten verwendet werden. Die Vorteile des Konzepts liegen weiterhin in der Möglichkeit, neben T-Zellen auch andere Effektorzellen des Immunsystems, z. B. NK-Zellen, für eine Anti-Tumor-Antwort zu rekrutieren. Da die Effektorzellen aktiv durch das Gewebe penetrieren, ist es wahrscheinlich unerheblich, wo sich die Tumorzellen abgesiedelt haben, so dass auch Mikrometastasen im Gewebe aufgespürt werden können.

Immuntherapie mit CAR

Der klinische Ablauf einer adoptiven Immuntherapie mit CAR-modifizierten T-Zellen stellt sich folgendermaßen dar (Abb. 2):

T-Zellen werden aus dem peripheren Blut des Patienten gewonnen, ex vivo durch retro- oder lentiviralen Gentransfer mit dem Tumor-spezifischen CAR genetisch modifiziert und anschließend zu ausreichender Zellzahl amplifiziert. Der Patient erhält in der Zwischenzeit eine nicht-myeloablative Lymphodepletion, beispielsweise durch niedrig dosiertes Cyclophosphamid und Fludarabin, und erhält die amplifizierten, CAR-modifizierten autologen Lymphozyten durch Infusion zurück.

Tiermodelle zeigten eine effektive Anti-Tumor-Aktivität der adoptiv transferierten, CAR-modifizierten T-Zellen auf. Klinische Studien wiesen die Sicherheit in der Anwendung dieser Strategie nach. Eine jüngste Studie zeigte erste klinische Erfolge in der Behandlung der therapierefraktären chronisch lymphatischen Leukämie. Während die Verwendung von autologen, tumorspezifischen Effektorzellen des Patienten ein Vorteil darstellt, erfordert es jedoch eine individualisierte Therapie, die T-Zellen eines jeden Patienten mit dem für seinen Tumor spezifischen CAR auszustatten. Künftige Entwicklungen zielen darauf hin, die T-Zellen selektiver für Tumoren zu machen und gleichzeitig Antigen-negative Tumorzellen zu eliminieren, die Persistenz der modifizierten T-Zellen im Patienten zu erhöhen und ein immunologisches Gedächtnis zu etablieren, so dass Tumorrezidive vor deren klinischen Diagnose durch CAR-modifizierte T-Zellen in vivo erkannt und eliminiert werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Hinrich Abken
Klinik I für Innere Medizin und Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK)
Universität zu Köln
Robert-Koch-Straße 21
50931 Köln
hinrich.abken@uk-koeln.de

MEDNEWS

Drei neue Websites im Bereich Onkologie online

Seit September sind drei neue Websites mit Informationen zu verschiedenen Krebserkrankungen live: Neben einem übergeordneten Internetportal zu onkologischen Themen gibt es zwei weitere Websites zum schwarzen Hautkrebs (Melanom) und zur chronischen myeloischen Leukämie (CML). Krebspatienten, ihre Angehörigen und Interessierte können damit ihr Wissen über die Erkrankung vertiefen. www.bms-onkologie.de ist die unterneh-

mensbezogene „Heimat“ von Bristol-Myers Squibb Onkologie und bietet für Fachkreise und Öffentlichkeit seit September 2011 neben einem Einblick in Forschung und Entwicklung auch Aktuelles zu verschiedenen onkologischen Erkrankungen. Herzstück ist eine Mediathek mit multimedialen Inhalten unterteilt in „News“, „Veröffentlichungen“, „Veranstaltungen“ und „Austausch“. www.melanom-wissen.de ist eine Disease Awareness Website zum Thema Melanom.

Sie bietet Interessierten umfassende Hinweise zu Risikofaktoren und Prävention sowie hilfreiche Informationen und Serviceangebote nach Diagnosestellung. www.cml-wissen.de hält für Patienten alles Wissenswerte rund um die chronische myeloische Leukämie bereit. Dazu gehören neben News auch ausführliche Informationen zur Erkrankung, der Therapie und vor allem Tipps zur Therapieunterstützung.



Prof. Dr. Hildegard T. Greinix

Prophylaxe und Therapie Graft-versus-Host-Erkrankung

Hildegard T. Greinix, Wien

Die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ist eine schwerwiegende Komplikation nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, die mit signifikanter Morbidität und Letalität einhergeht. Die GvHD-Prophylaxe besteht meist aus einem Calcineurininhibitor in Kombination mit Methotrexat oder Mycophenolatmofetil. Als Erstlinientherapie der akuten und chronischen GvHD sind Steroide etabliert, wobei die Mehrzahl der Patienten weitere Therapieoptionen zur Kontrolle der GvHD benötigt. Die extrakorporale Photopherese stellt eine effiziente und sichere Salvage-Therapie der GvHD dar und hat einen steroidsparenden Effekt.

Die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ist eine schwerwiegende Komplikation der allogenen Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (HSZT) und die führende Ursache für die hohe Morbidität und Letalität nach HSZT. Bereits im Jahr 1966 definierte Billingham die Voraussetzungen für die Entstehung einer GvHD wie folgt: Das Stammzelltransplantat muss immunkompetente Zellen enthalten; der Empfänger muss Transplantationsantigene exprimieren, die dem Stammzellspender fehlen; der Empfänger darf nicht in der Lage sein, das Stammzelltransplantat abzustößen [1]. Risikofaktoren für das Auftreten einer akuten und chronischen GvHD stellen die Verwendung unverwandter Spender, HLA-nichtidenter verwandter oder unverwandter Spender sowie weiblicher Spender für männliche Patienten dar [2]. Blutstammzellen als Stammzellquelle und höheres Patienten- wie Spender-Alter sind vorwiegend als Risikofaktoren für das Auftreten einer chronischen GvHD anzusehen. Patienten, die im Rahmen der Konditionierungstherapie Antithymozytenglobulin (ATG) erhalten, haben ein signifikant niedrigeres Risiko an einer akuten oder chronischen GvHD zu erkranken [2, 3]. Durch die Einführung neuer Konditionierungsregime und die zunehmend häufigere Verwendung von Blutstammzellen anstelle von Knochenmark haben sich die klinischen Präsentationsmuster der GvHD in den vergangenen Jahren deutlich geändert. So tritt die akute GvHD nun häufiger nicht mehr innerhalb der ersten drei Monate, sondern nach dem Tag +100 nach HSZT auf oder kann mit Zeichen der chronischen GvHD einhergehen als sogenanntes Overlap-Syndrom.

Im Jahr 2005 erstellte eine Konsensuskonfe-

renz der National Institutes of Health (NIH) der USA Vorschläge zur neuen Diagnose, Klassifizierung und Erfolgsbeurteilung der GvHD, die seither von verschiedensten Forschungsgruppen prospektiv validiert werden.

Prophylaxe

Eine effiziente GvHD-Prophylaxe ist sehr wesentlich für den Erfolg einer allogenen HSZT, da die therapeutischen Möglichkeiten bei Auftreten einer schweren GvHD noch immer unbefriedigende Ergebnisse bringen. Daneben sollte jedoch der Benefit eines Graft-versus-Leukämie/Tumor-Effektes durch potente Immunsuppressiva nicht beeinträchtigt werden, um neoplastische Erkrankung wirksam und langdauernd durch die allogene HSZT eradizieren zu können. Am häufigsten wird derzeit nach wie vor die Kombination aus einem Calcineurininhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus) mit Methotrexat (MTX) nach myeloablativer Konditionierung entsprechend dem Seattle-Protokoll verwendet [4], wonach bei ca. 30 %

aller Patienten mit einem verwandten und ca. 60 % aller Patienten mit einem HLA-identen unverwandten Stammzellspender eine akute GvHD auftritt [5]. Nach dosisreduzierter Konditionierung wird zunehmend häufiger die Kombination aus Calcineurininhibitor und Mycophenolatmofetil (MMF) zur GvHD-Prophylaxe verwendet [6]. Derzeit gibt es nur sehr wenige Daten zur GvHD-Prophylaxe mit dem mTOR-Inhibitor Sirolimus in Kombination mit Tacrolimus.

Therapie

Als Goldstandard der Erstlinientherapie der akuten GvHD sind nach wie vor Steroide in einer Dosierung von 2 mg/kg KG/Tag anzusehen, worunter bis zu 55 % aller Patienten eine komplette Remission (CR) erzielen [5]. Das Therapieansprechen ist bei Grad II sowie nur einem Organbefall signifikant höher als bei schwereren Formen der akuten GvHD. Eine Steigerung der Steroiddosis auf 10 mg/kg KG/Tag erhöhte die Ansprechraten nicht. Auch die zusätzliche Gabe von ATG oder eines Anti-CD25-Antikörpers verbesserten die CR-Raten sowie das Überleben der Patienten nicht [5].

Der Einsatz von Daclizumab in Kombination mit Steroiden war mit signifikant schlechterem Überleben assoziiert, da die Patienten im Studienarm vermehrt schwere Infektionen und Rezidive ihrer Grunderkrankung erlitten [7].

Tab. 1: Erstlinientherapie der chronischen GvHD nach Wolff D et al. [12].

Medikament	Empfehlung	Evidenz	Nebenwirkungen
Steroid	A	I	Osteoporose und -nekrose, Diabetes, Hypertonie
CNI + Steroid	C-1	II	Renale Toxizität, Hypertonie
MMF + Steroid	C-1	III-1	GI-Beschwerden, Infektionen
MMF + CNI + Steroid	D	II	GI-Beschwerden, Infektionen
Azathioprin	D	II	Infektionen, Zytopenien
Thalidomid	D	II	Obstipation, Neurotoxizität, Sedierung

Abk.: CNI = Calcineurininhibitor; MMF = Mycophenolatmofetil; GI = gastrointestinal.

A: sollte immer gegeben werden; C-1: Einsatz als Erstlinientherapie gerechtfertigt; D: kann generell nicht empfohlen werden.

I: Evidenz von mehr als 1 randomisierten und kontrollierten Studie. II: Evidenz von mehr als 1 gut geplanten klinischen Studie ohne Randomisation, von Kohorten oder fallkontrollierten Studien; III-1: lediglich retrospektive Evaluationen oder unkontrollierte Studien.

Tab. 2: Salvage-Therapie der chronischen GvHD nach Wolff D et al. [14].

Medikament	Empfehlung	Evidenz	Nebenwirkungen
Steroid	B	III-1	Osteoporose und -nekrose, Diabetes, Hypertonie
Photopherese	C-1	II	exzellentes Sicherheitsprofil
mTOR-Inhibitoren	C-1	III-1	TAM, Hyperlipidämie
MMF	C-1	III-1	GI-Beschwerden, Infektionen, Rezidivrisiko
CNI	C-1	III-1	renale Toxizität, Hypertonus
MTX	C-2	III-1	Hämatotoxizität
Imatinib	C-2	III-1	GI-Beschwerden, Ödeme
Rituximab	C-2	II	Infektionen
Alemtuzumab	C-4	III-3	Infektionen

Abk.: CNI = Calcineurininhibitor; MMF = Mycophenolatmofetil; MTX = Methotrexat; GI = gastrointestinal; TAM = transplant-assoziierte Mikroangiopathie.

B: sollte generell eingesetzt werden; C-1: Einsatz nach Versagen der Erstlinientherapie gerechtfertigt; C-2: Einsatz ab der Drittlinientherapie gerechtfertigt; C-4: experimentell, sollte nur innerhalb von Studien und in Einzelfällen eingesetzt werden.

II: Evidenz von mehr als 1 gut geplanten klinischen Studie ohne Randomisation, von Kohorten oder fallkontrollierten Studien;

III-1: lediglich retrospektive Evaluationen oder unkontrollierte Studien; III-3: ausschließlich Einzelfallberichte.

In einer randomisierten Studie konnte der steroidsparende Effekt der ECP nachgewiesen werden [15].

Fazit

Das Auftreten einer GvHD stellt nach wie vor eine Herausforderung in der Betreuung von Patienten nach allogener HSZT dar und ist mit prolongierter Immunsuppression und negativem Einfluss auf das Überleben der betroffenen Patienten verbunden. Bei der Auswahl der Therapeutika sollte neben Effizienz deren Toxizität berücksichtigt werden, wobei dem Vermeiden hoher Steroiddosen in Hinblick auf die Infektionsraten und Lebensqualität der Patienten eine wichtige Rolle zukommt. Eine verbesserte GvHD-Prophylaxe ist von entscheidender Bedeutung, da die Therapie der GvHD derzeit nach wie vor sehr unbefriedigende Ergebnisse erzielt.

LITERATUR

- 1 Billingham RE. Harvey Lect. 1966; 62: 21-78.
- 2 Flowers MED et al. Blood 2011; 17: 3214-9.
- 3 Finke J et al. Lancet Oncol 2009; 10: 855-64.
- 4 Storb R et al. N Engl J Med 1986; 314: 729-35.
- 5 Greinix H et al. Unimed Verlag 2008.
- 6 McSweeney PA et al. Blood 2001; 97: 3390-400.
- 7 Lee SJ et al. Blood 2004; 104: 1559-64.
- 8 Alousi AM et al. Blood 2009; 114: 511-7.
- 9 Mielcarek M et al. Blood 2009; 113: 2888-94.
- 10 Van Lint MT et al. Blood 2006; 107: 4177-81.
- 11 Greinix HT et al. Haematologica 2006; 91: 405-8.
- 12 Wolff D et al. BBMT 2010; 16: 1611-28.
- 13 Martin PJ et al. Blood 2009; 113: 5074-82.
- 14 Wolff D et al. BBMT 2011; 17: 1-17.
- 15 Flowers MED et al. Blood 2008; 112: 2667-74.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Hildegard T. Greinix
Klinik für Innere Medizin I, KMT
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Österreich
hildegard.greinix@meduniwien.ac.at

In einer jüngst durchgeführten randomisierten Phase-II-Studie zur Erstlinientherapie erhielten 180 Patienten mit Grad I bis IV akuter GvHD Steroide mit 2 mg/kg KG/Tag in Kombination mit entweder Etanercept, MMF, Denileukin Diftitox oder Pentostatin [8]. Die CR-Raten am Tag 28 lagen bei 26 % für Etanercept, 53 % für Denileukin Diftitox, 38 % für Pentostatin und 60 % für MMF. Schwere Infektionen traten bei 48 % unter Etanercept, 44 % unter MMF, 62 % unter Denileukin Diftitox und 57 % unter Pentostatin auf. Die mit MMF und Steroiden günstigste Kombination wird derzeit vom Center Trial Network der USA in einer weiterführenden klinischen Studie untersucht.

Im Jahr 2009 publizierten Mielcarek und Kollegen eine retrospektive Analyse an 733 Patienten mit vorwiegend Grad I und II akuter GvHD, die entweder 2 mg/kg KG/Tag oder 1 mg/kg KG/Tag an Steroiden erhielten [9]. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Non-Relapse-Mortalität (NRM), der Rezidivrate und dem Überleben. Patienten in der niedrigdosierte Steroid-Gruppe hatten jedoch weniger fungale Infekte und eine kürzere Hospitalisierungszeit. Derzeit werden in den USA in einer prospektiv randomisierten Studie niedriger dosierte Steroide mit der Standarddosis verglichen.

Patienten mit steroidrefraktärer akuter GvHD haben mit 49 % verglichen mit 27 % eine signifikant höhere transplantassozierte Mortalität (TRM) und mit 35 % verglichen mit 53 % ein signifikant schlechteres Überleben [10].

Als Salvage-Therapie der steroidrefraktären akuten GvHD erzielt die extrakorporale Photopherese (ECP) bei ca. 75 % aller Haut-, 47 % aller Leber- und 58 % aller Darmmani-

festationen ein Ansprechen und resultiert im Überleben von ca. 60 % aller Patienten [5, 11]. Die ECP ist nicht nur effizient, sondern auch sehr sicher, da sie keine generalisierte Immunsuppression hervorruft und damit Patienten kein erhöhtes Risiko für Infektionen oder Rezidive haben. Die Verwendung anderer Immunsuppressiva wie ATG, Infliximab, Etanercept, Daclizumab, MMF oder Sirolimus ist aufgrund ihrer Nebenwirkungen wie schwerer Infektionen, EBV-assoziiertes lymphoproliferativer Erkrankungen oder Zytopenien mit bescheidenem Überleben assoziiert [5].

Die Erstlinientherapie der chronischen GvHD erfolgt basierend auf randomisierten Studien mit Steroiden allein in einer Dosierung von 1 mg/kg KG/Tag oder in Kombination mit Calcineurininhibitoren [5,12]. Da die chronische GvHD häufig protrahiert auf die immunsuppressive Therapie reagiert, wird das Ansprechen meist erst nach drei Monaten evaluiert. Circa 20 % aller Erwachsenen und bis 50 % aller Kinder erzielen auf Erstlinientherapie eine CR. Martin und Kollegen konnten durch die zusätzliche Gabe von MMF in einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 151 Patienten keine Verbesserung der Ansprechraten sowie des Überlebens erzielen, so dass die Studie vorzeitig beendet wurde [13].

Die Deutsch/Österreich/Schweizer Konsensusgruppe zur chronischen GvHD publiziert kürzlich Empfehlungen zur Erstlinien- und Salvage-Therapie der chronischen GvHD (Tab. 1, 2) [12,14]. Die Ansprechraten auf die einzelnen Salvage-Therapie-Modalitäten liegen zwischen 20 % und 70 %, wobei die ECP aufgrund der hohen Ansprechraten und ihres ausgezeichneten Sicherheitsprofils weltweit sehr häufig bei steroidrefraktären Patienten eingesetzt wird.

INFO

MedReport-Archiv
im Internet:
www.medreports.de





Priv.-Doz. Dr. Thomas Steuber

Prostatakarzinom – alte und neue Möglichkeiten Hormontherapie und ihre Nebenwirkungen

Thomas Steuber, Hamburg

Seit der Erkenntnis, dass die Wachstumsrate des Prostatakarzinoms durch Androgenentzug beeinflussbar ist, hat sich die antiandrogene Therapie als Palliativtherapie des systemischen Prostatakarzinoms etabliert und wird zudem als adjuvante Ergänzung zu lokalen Behandlungsformen in klinischen Studien untersucht. Während der Zeitpunkt bis zur Tumorprogression sowie das symptomfreie Intervall zugunsten antihormonell behandelter Patienten verlängert wird, konnte ein eindeutiger Überlebensvorteil durch die Hormontherapie jedoch bisher wissenschaftlich nicht eindeutig belegt werden. Dennoch lassen sich anhand der Literatur Behandlungsstrategien identifizieren, die unter einer sorgfältigen Nutzen-Risiken Analyse gewisse Vorteile für den Patienten mit sich bringen (Abb. 1).

Alternativ zur historisch durchgeführten chirurgischen Kastration steht derzeit ein breites Spektrum an Depotpräparaten zur Verfügung, mit denen entweder durch Agonisierung (GnRh-Analoga) oder neuerdings Blockade (GnRH-Antagonisten) der Hypothalamus-Hypophysen-Achse eine reversible Senkung des Serum-Testosterons auf das sogenannte Kastrationsniveau (<0,5 mg/dl) erreicht werden kann. Zusätzlich können steroidale oder nichtsteroidale Antiandrogene im Sinne einer Monotherapie oder in Kombination mit der chemischen Kastration eingesetzt werden. Da die Monotherapie mit einem Antiandrogen (hier besteht die Zulassung allein für Bicalutamid 150 mg/d) in der Regel mit einem normalen Serumtestosteronspiegel einhergeht, fallen die kastrationsassoziierten Nebenwirkungen deutlich günstiger aus. Als Resultat sind Patienten mit einer antiandrogenen Monotherapie körperlich leistungsfähiger sowie sexuell aktiver als Patienten mit einer Kastration. Diesem Vorteil der besseren Lebensqualität steht bei metastasierter Erkrankung (M1) ein schlechteres krankheitsassoziiertes Überleben gegenüber, ein Nachteil, der bei lokalisierter oder lokal fortgeschrittener Situation ohne Metastasen (M0) nicht gesehen wurde.

Intermittierende Hormontherapie

Um den kastrationsassoziierten Nebenwirkungen gerecht zu werden, hat sich das Konzept der intermittierenden Hormontherapie etabliert. Nach einer 6-monatigen antihormonellen Induktionstherapie wird bei adäquater Krankheitsremission, gemessen am PSA-Abfall, die Medikation gestoppt. Erst bei Wiederanstieg des PSA-Wertes in einen

vorab definierten Bereich wird der Androgenentzug erneut begonnen. Hier besteht basierend auf prospektiv randomisierten Studien eine solide Datenlage, die die onkologische Äquivalenz der intermittierenden Therapie im Vergleich zur kontinuierlichen Gabe belegt. Jedoch scheint sich auch hier ein möglicher Nachteil bei hoher Tumorlast (hoher PSA-Wert, multiple Metastasen) anzudeuten.

Bezüglich des optimalen Timings einer Hormontherapie gibt es keinen eindeutigen Beleg, die auf den Vorteil eines frühzeitigen gegenüber einem verzögerten Behandlungsbeginn hindeutet. Spätestens bei symptomatischer Erkrankung sollte jedoch die Therapie begonnen werden.

Als Ursache für die im Median 18 bis 36 Monaten nach Therapiebeginn auftretende Progression werden verschiedene Faktoren diskutiert: Aktuelle Erkenntnisse zufolge spielt bei der Tumorprogression unter Kas-

trationsbedingungen weiterhin der Androgenrezeptor (AR)-Signalweg eine entscheidende Rolle, weshalb neuerdings nicht mehr von Hormonrefraktärität sondern vielmehr Kastrationsresistenz gesprochen wird. Durch AR-Amplifikation wird die Rezeptordichte hochreguliert. Mutationen am AR führen zu einer Sensibilisierung und zudem zu einer gewissen Promiskuität, wodurch neben Androgenen unspezifische Proteine als Ligand fungieren können. Auch werden Ligand-unabhängige Mechanismen, die zu einer AR-Rezeptor-Aktivierung führen können, diskutiert (Phosphorylierung, „cross-talk“ mit Tyrosinkinase-Pfaden). Als Resultat der AR-Bindung/Aktivierung kommt es intrakrin zur Synthese von Androgenen, welche wiederum zur Tumorzellproliferation beitragen.

Abirateronacetat

Mit dem neuen Verständnis der Kastrationsresistenz sowie der Schlüsselrolle des AR wurden neue Medikamente entwickelt zur Behandlung kastrationsresistenter, metastasierter Patienten. Der sogenannte Lyase-Inhibitor Abirateronacetat hemmt durch Blockade der Schlüsselenzyme der Steroidhormonsynthese die Bildung der gonadalen, adrenalen und auch der intrakrinen Androgene, während die herkömmliche Hormontherapie lediglich die gonadale Androgenproduktion hemmt. In einem auf-

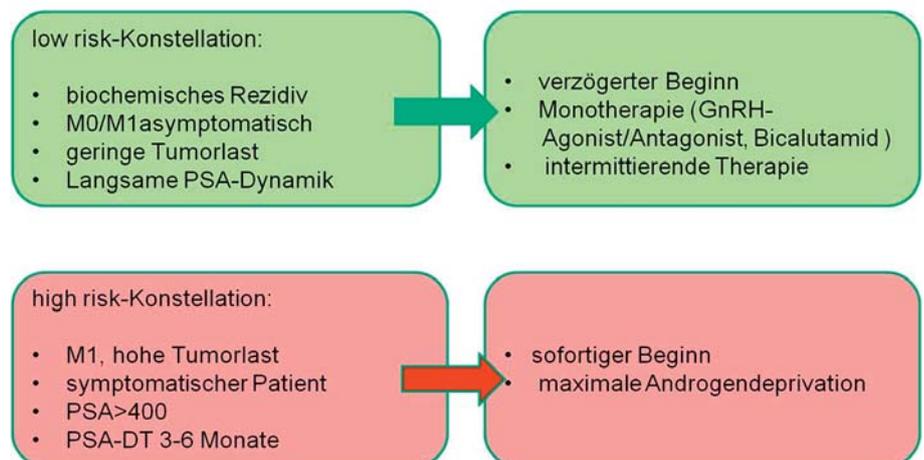


Abb. 1: Therapiestrategien der konventionellen Hormontherapie in Abhängigkeit des Progressionsrisikos.

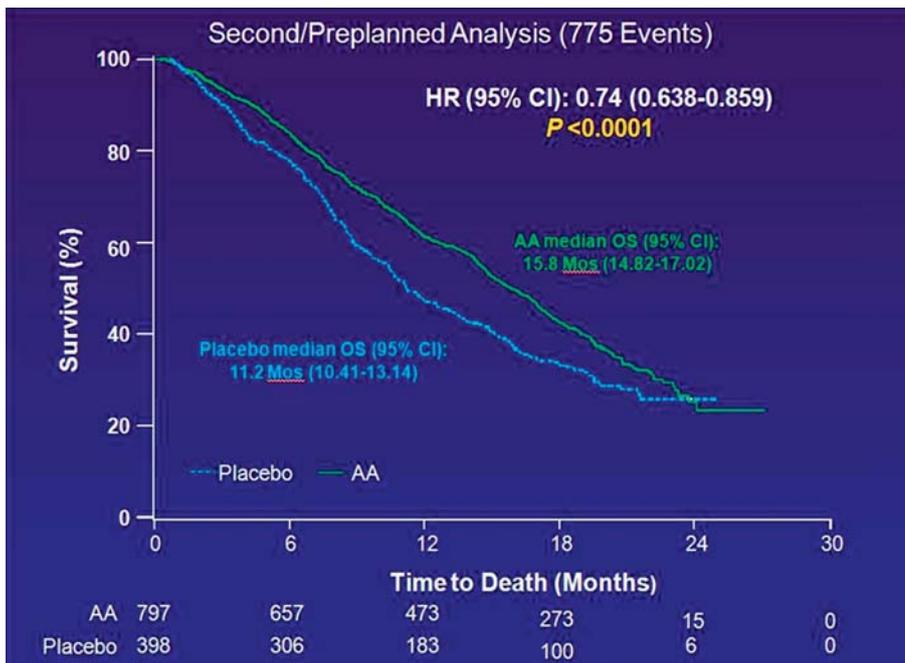


Abb. 2: Darstellung des Overall Survival der COU-AA-301-Studie bei metastasiertem CRPC nach Chemotherapie. Mit 15,8 vs. 11,2 Monate zeigt sich ein signifikanter Vorteil im Overall Survival zugunsten von Patienten, die mit Abirateronacetat (AA) behandelt wurden (nach Scher et al. J Clin Oncol 2011; 29, Suppl. Abstract LBA4517).

wendigen Studienprogramm konnte die Wirksamkeit dieses Therapiekonzeptes eindrucksvoll belegt werden. Dieses Studienprogramm mündete in die COU301-Studie; eine prospektiv randomisierte Phase-III-Studie, bei der Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, welche vorab schon eine Docetaxel-basierte Chemotherapie erhalten hatten 2:1 in Abirateronacetat vs. Placebo randomisiert wurden. Wegen positiver Ergebnisse mit

einem signifikanten Überlebensvorteil von 4,6 Monaten zugunsten des Verumarmes konnte die Studie frühzeitig entblindet werden (Abb. 2). Abirateron ist mittlerweile entsprechend der Vorgabe aus dem Design der Zulassungsstudie zur Therapie des metastasierten CRPC nach Chemotherapie zugelassen. Nebenwirkungen der Medikation sind durch einen relativen Mineralokortikoidexzess begründet und äußern sich in milder Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und

Hypertonus. Durch Begleitmedikation mit Prednison 5 mg 2x täglich konnten diese Nebenwirkungen reduziert werden.

MDV-3100 ist ein weiteres Medikament, welches bei CRPC-Patienten über einen hormonellen Mechanismus zu beindruckenden Krankheitsremissionen führen kann. Dieses Präparat blockiert den mutierten Androgenrezeptor durch eine erhöhte Affinität gegenüber herkömmlichen Antiandrogenen und verhindert somit den transnukleären Transport des AR-Ligand-Komplexes. In einem identischen Studiendesign im Vergleich zur o. g. COU301-Studie konnte auch für MDV 3100 bei metastasiertem CRPC nach Chemotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil von 4,8 Monaten zugunsten MDV 3100 vs. Placebo beobachtet werden. Basierend auf diesen Ergebnissen ist sicher mit einer Zulassung in den kommenden Monaten wiederum als Zweitlinientherapeutikum zu rechnen. Welche Sequenz der neuen Medikamente bei Progress unter Docetaxel zu wählen ist, oder ob gar eine Kombination aus Abirateron und MDV 3100 eine effizientere Therapie darstellt, muss in weiteren Studien evaluiert werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Steuber
Martini-Klinik am UKE GmbH
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
steuber@uke.de

VORSCHAU

Onkologie im MedReview 2012

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
MedReview
Rotherstraße 21
10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 03 14-32
Fax: 030 / 47 03 14-44
E-Mail: medreview@wiley.com
www.medreviews.de



MedReview 30. Deutscher Krebskongress
im April 2012

MedReview 53. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie
im Mai 2012

MedReview 32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie
im August 2012

MedReview DGHO – Gemeinsame Jahrestagung 2012 der DGHO, ÖGHO, SGMO und SGH+SSH
im November 2012

Der **MedReview** ist das Organ für ärztliche Fortbildungsveranstaltungen und -kongresse. Er erscheint als Nachbetrachtung ca. 6 Wochen nach einer Veranstaltung. Der **MedReview** enthält ausführliche Statements und Berichte zu den wichtigsten Veranstaltungsbeiträgen und vermittelt detaillierte Informationen auch für Nichtteilnehmer der Veranstaltungen. Mehrmals pro Jahr werden onkologische Fragen thematisiert.

SONDERBERICHT

Therapiesequenzen beim multiplen Myelom Mehr komplette Remissionen mit VMP

10 Prozent aller hämatologischen Krebserkrankungen sind multiple Myelome. Pro Jahr werden etwa 3500 Neuerkrankungen in Deutschland diagnostiziert. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt bei 70 Jahren. Über aktuelle Behandlungsstrategien beim multiplen Myelom diskutierten Experten auf einem von Janssen Cilag unterstützten Symposium. Die Sequenztherapie in Zeiten neuer Substanzen und das Nebenwirkungsmanagement standen dabei im Mittelpunkt. Denn, so die einhellige Meinung, es geht nicht nur darum, das mediane Überleben zu verlängern, sondern in jedem Einzelfall eine Therapie zu wählen, die mit größter Chance verhindert, dass die Erkrankung progredient wird, und die individuelle Patientensituation berücksichtigt.

Eine entscheidende Rolle bei der Therapieauswahl spiele die Qualität der Response, berichtete Dr. Hans Salwender, Hamburg. Idealerweise erreichen die Patienten eine komplette Remission (CR), so der Hämatologe. Eine komplette Remission ist ein aussagekräftiger Prädiktor für ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) und ein längeres Gesamtüberleben (OS), unabhängig vom Alter der Patienten [1]. Laut Salwender gilt es deshalb, für alle Patienten eine maximale Response zu erreichen. Die Einführung innovativer Substanzen hat die Chancen auf eine komplette Remission auch bei älteren Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, erheblich gesteigert.

In einer Meta-Analyse [2] wurden 57 klinische Studien mit innovativen Substanzen wie Bortezomib (Velcade®), Thalidomid oder Lenalidomid untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Primärtherapie mit der Kombination von Melphalan, Prednisolon und Bortezomib (VMP-Schema) von allen untersuchten Therapien die mit Abstand höchste Rate (30 %) an kompletten Remissionen erbrachte [3]. Die Patienten profitierten nicht nur hinsichtlich der Zeit bis zur Progression (TTP) und zur nächsten Therapie (TNT) von einer kompletten Remission [4], sondern auch von einer durchschnittlich 29 Monate langen Therapie-freie Zeit (TFZ) [5].

16 Prozent aller VMP-Patienten in der VISTA-Studie sprachen noch nach dem 4. Zyklus auf die Behandlung an. 28 Prozent der CR wurden in dieser Zeit erreicht [4]. Eine VMP-Therapie über bis zu 9 Zyklen gemäß Fachinformation erhöht die Chance der Patienten auf eine CR und damit eine lange TTP, TNT und TFZ.

Therapieentscheidung abhängig vom Patienten

Welche Therapieoption letztlich gewählt wird, hängt laut Salwender vom jeweiligen Patienten ab. Zunächst stellt sich die Frage nach den Begleiterkrankungen. Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder venöser Thromboembolie (VTE) sollten bevorzugt auf eine Kombination mit Velcade® eingestellt werden, wobei die Angaben in der jeweils aktuellen Fachinformation des Kombinationspartners zu berücksichtigen sind. Liegt eine periphere Neuropathie vor, sollten andere Substanzen eingesetzt werden. Salwender wies darauf hin, dass auch der Patientenwunsch beispielsweise hinsichtlich der Anzahl der Arztbesuche oder der Dauer der Behandlung in die Therapieentscheidung einfließen sollte. Die Primärtherapie mit VMP beispielweise ist keine Dauer-

behandlung und kann eine lange Therapie-freie Zeit nach sich ziehen [5].

Rezidivtherapie mit Velcade®

Salwender führte weiter aus, dass bei der Wahl der Rezidivbehandlung als erstes nach dem Erfolg der Vortherapie geschaut werden sollte. 63,3 Prozent der Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Bortezomib angesprochen hatten, sprachen erneut auf die Behandlung mit Velcade® an. Bei den Patienten, die in der vorangegangenen Bortezomib-Behandlung eine CR erreicht hatten, lag die erneute Ansprechrate sogar bei 75 % [6].

Neben der Wirksamkeit ist auch die Frage nach der Toxizität der Primärtherapie wichtig für die Wahl einer Rezidivbehandlung. Darauf verwies Priv.-Doz. Dr. Martin Kropff, Münster. Er zeigte auf, dass periphere Neuropathien unter VMP durch die in der Fachinformation beschriebenen Empfehlungen zur Dosisreduktion und Verringerung der Dosisdichte in 50 bis 100 Tagen um zumindest einen Schweregrad nach der CTCAE-Klassifikation gesenkt werden können.

Neuer Behandlungsansatz: subkutan

Aktuelle Studien haben gezeigt, dass die subkutane Applikation von Bortezomib in

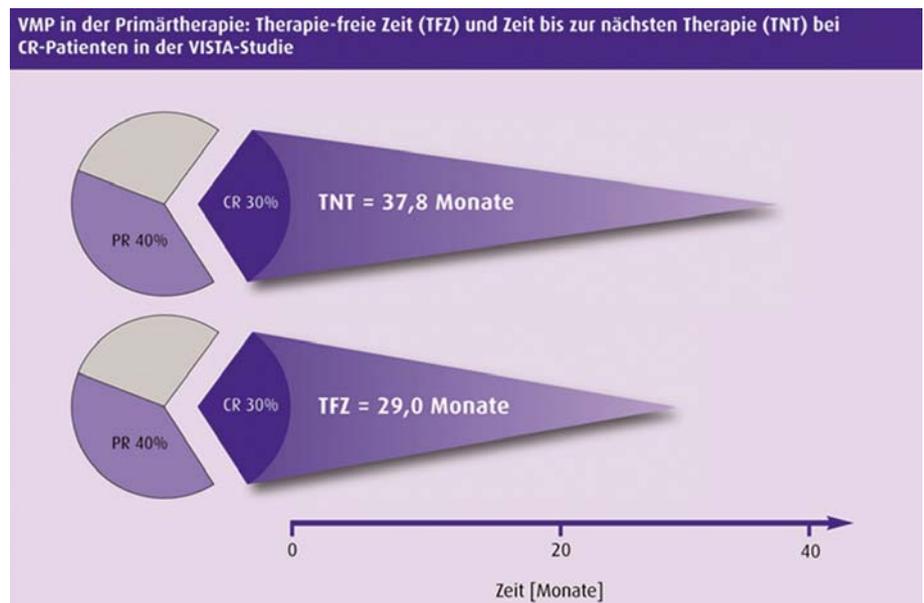


Abb. 1: Patienten, die mit einer kompletten Remission auf die Behandlung mit Velcade® in Kombination mit Melphalan und Prednisolon angesprochen hatten, erreichten eine besonders lange Zeit bis zur nächsten Therapie (TNT) und eine besonders lange Therapie-freie Zeit (TFZ).

Tab. 1: Subkutane Applikation von Bortezomib vermindert Neurotoxizität [7].

	Bortezomib iv		Bortezomib sc	
	alle Grade	Grad >3	alle Grade	Grad >3
Alle AE	99	70	95	57
Magen/Darm	58	7	37	7
Infektion	54	15	49	10
Neuropathie	66	23	56	14
Abbruch wegen AE	27		22	

Abk.: AE; adverse event

Bezug auf Geschwindigkeit und Dauer des Ansprechens wie auch auf die Überlebensdaten der intravenösen Verabreichung nicht unterlegen ist, jedoch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hat.

Dieses Therapiekonzept steht zur Zulassung an und scheint insbesondere für hochbetagte Patienten mit schlechten Prognosefaktoren empfehlenswert.

MEDNEWS

Ibandronat – Wirksamkeit erneut im klinischen Alltag bestätigt

Die Wirksamkeit von Ibandronat in der Therapie des ossär metastasierten Mammakarzinoms wurde erneut unter Alltagsbedingungen nachgewiesen: Ibandronat reduziert – ungeachtet der Vorbehandlung der Patienten – schnell und dauerhaft Schmerzen und zeigt wiederholt ein günstiges renales Verträglichkeitsprofil. Dies belegen die Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung, die nun als Publikation zur Verfügung steht [1].

In der bislang größten Datenerhebung zu Ibandronat (Bondronat®) an 3515 Patienten stand die Untersuchung von Schmerzreduktion, Analgetikaverbrauch und renaler Verträglichkeit unter Alltagsbedingungen im Fokus. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 24 Wochen Ibandronat in der Standard-Dosierung i.v. (6 mg alle 3–4 Wochen oder oral 50 mg/Tag). Die Auswertung der nicht-interventionellen Studie (NIS) zeigt, dass Ibandronat die Schmerzen schnell und anhaltend senkt. Bei knapp zwei Drittel (64 Prozent) aller Patienten wurde unter der Gabe von Ibandronat eine Reduktion der Schmerzintensität erzielt. Durch-

schnittlich sank die mittlere Schmerzintensität gemäß der visuellen Analogskala im Laufe der Beobachtungszeit von $3,1 \pm 2,4$ auf $2,3 \pm 2$ ($p < 0,0001$). Zugleich war der zusätzliche Analgetika-Gebrauch unter Ibandronat signifikant verringert: Bei 57 Prozent der Patienten war am Ende der Studie keine weitere Analgesie erforderlich (vs. 54 Prozent zu Studienbeginn). Tablette und Infusion erwiesen sich dabei als vergleichbar effektiv.

Günstiges renales Verträglichkeitsprofil

Zugleich bestätigen die Daten das günstige renale Verträglichkeitsprofil der i.v.-Formulierung. Die orale Applikation zeigt durch

LITERATUR

- 1 Gay F et al. Blood 2011; 117(11): 3025-31.
- 2 Heeg B et al. ASH 2010, Orlando; Abstract #3046.
- 3 San Miguel J et al. N Engl J Med 2008; 359: 906-17.
- 4 Harousseau JL et al. Blood 2010; 116(19): 3743-50.
- 5 Mateos M-V et al. J Clin Oncol 2010; 28(13): 2259-66.
- 6 Hrusovsky I et al. Oncology 2010; 79: 247-54.
- 7 Moreau P et al. Lancet Oncology 12; 2011: 431-40.

Quelle: Satellitensymposium „Aktuelles zur Therapie des multiplen Myeloms und des Non-Hodgkin-Lymphoms“ anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, 2. Oktober 2011 in Basel.

die niedrigen Wirkstoffspiegel keinen Einfluss auf die Nierenfunktion. Die renale Funktion der Studienteilnehmer unterschied sich zu Beginn des Beobachtungszeitraums deutlich. Unter der Behandlung mit Ibandronat blieb die Nierenfunktion jedoch unabhängig von der Bisphosphonat-Vorbehandlung über den Beobachtungszeitraum in allen Subgruppen stabil. Skelett-bezogene Ereignisse traten mit 7 Prozent selten auf.

Fazit

Die in der Vollpublikation veröffentlichte Auswertung der NIS bestätigte erneut die Wirksamkeit von Ibandronat und somit den nachhaltigen positiven Effekt auf skelett-bezogene Ereignisse (SRE) und Knochen-schmerzen unter Alltagsbedingungen.

LITERATUR

- 1 Diel I et al. EJC MO 2011; 3(4): 17-23.

Quelle: Roche Pharma AG

ANKÜNDIGUNG

5. bis 7. Juli 2012

32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

TAGUNGORT

ICS Internationales Congresscenter Stuttgart
Messeplaza 1, 70629 Stuttgart

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

www.senologiekongress.de

ORGANISATION / INFORMATION

KelCon GmbH
Stefanie Schlüter
Liebigstraße 11, 63500 Seligenstadt
Tel.: 06182-94666-30
Fax: 06182-94666-44
senologie@kelcon.de
www.kelcon.de





Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Arzneimittelentwicklung in der Onkologie

Sicherheitsaspekte von neuen Arzneimitteln nach der Zulassung

Wolf-Dieter Ludwig, Berlin

“It is simply not possible to identify all the side effects of drugs before they are marketed. The difficulty is not a failure of the drug-development process or the drug-approval process; it is the expected consequence of the biological diversity of humans and the fact that low-frequency adverse effects are unlikely to be detected in the few hundred or thousand patients studied in trials before a drug is approved.” Diese Aussage aus einem Artikel im New England Journal of Medicine [1] ist im Jahr 2011 ebenso gültig wie im Jahr 1998 und unterstreicht die Bedeutung der Pharmakovigilanz bei neuen Arzneimitteln nach ihrer Marktzulassung.

Hinsichtlich der Sicherheit neuer Arzneimittel bestehen zum Zeitpunkt der Zulassung erhebliche Erkenntnislücken. Die vor Zulassung durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind in der Regel nicht repräsentativ für die Verordnung von Arzneimitteln nach Zulassung („Real-Life“-Patienten mit Komorbidität und -medikation) und seltene bzw. sehr seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) können aufgrund der begrenzten Patientenzahl in klinischen Studien vor der Zulassung – in der Onkologie häufig weniger als 500 Teilnehmer in der Verumgruppe – nicht entdeckt werden. Die nach der Zulassung häufig notwendigen Änderungen in der Fachinformation bzw. Packungsbeilage, die Aufnahme neuer Warnhinweise in diese Gebrauchsinformationen bei ca. 7,5–20 % der Wirkstoffe und die Marktrücknahme von ca. 3 % aller neu zugelassenen Arzneimittel infolge schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen verdeutlichen die unvollständigen Kenntnisse zur Sicherheit neuer Arzneimittel.

Stellenwert der Post-Zulassungsstudien

Untersuchungen in den letzten Jahren haben gezeigt, dass bei neu zugelassenen onkologischen Wirkstoffen schwerwiegende, z. T. lebensbedrohliche UAW erst Wochen bis Jahre nach der Zulassung entdeckt werden. Bei fast einem Drittel der neu zugelassenen Biopharmazeutika, von denen viele zur Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt wurden, waren regulatorische Maßnahmen (z. B. Warnhinweise) innerhalb von 10 Jahren nach Zulassung erforderlich. Ein aktuelles Beispiel, der von der Food and Drug Administration (FDA), nicht jedoch von der European Medicines Agency

(EMA), zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie zugelassene monoklonale Antikörper (moAk) Gemtuzumab, unterstreicht den Stellenwert der Post-Zulassungsstudien bei neuen Arzneimitteln. Das ursprünglich von der FDA im Jahr 2000 als positiv beurteilte Wirksamkeit-Risiko-Verhältnis wurde nach Auswertung einer weiteren klinischen Studie (begonnen in 2004) revidiert und im Jahr 2010 erfolgte aufgrund schwerwiegender UAW (z. B. lang anhaltende Knochenmarksuppression, Hepatotoxizität, infusionsbedingte UAW) bei insgesamt nicht überzeugender Wirksamkeit die Marktrücknahme.

Ein weiteres aktuelles Beispiel für die Notwendigkeit einer sorgfältigen Beurteilung von Sicherheitsaspekten in Post-Zulassungsstudien ist der moAk Bevacizumab, der im

Jahr 2008 von der EMA und FDA in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zugelassen wurde. Aufgrund aktueller Studienergebnisse, in denen Bevacizumab mit anderen Zytostatika kombiniert wurde, bestehen erhebliche Zweifel an einem positiven Wirksamkeit-Risiko-Verhältnis, da zum einen das Ausmaß der positiven Effekte – Verlängerung des progressfreien Überlebens – nicht bestätigt werden konnte und gleichzeitig eine deutlich höhere Toxizität unter der Kombination Bevacizumab plus Chemotherapie beobachtet wurde. Deshalb haben unabhängige Experten kürzlich der FDA empfohlen, diese Indikation für Bevacizumab zu widerrufen.

Erkenntnislücken hinsichtlich der Sicherheit neu zugelassener Wirkstoffe in der Onkologie resultieren auch daraus, dass seltene, aber schwerwiegende, z. T. auch potenziell tödlich verlaufende UAW, die im Zusammenhang mit der Verabreichung neuer „zielgerichteter“ antitumoröser Wirkstoffe auftraten, nicht in den Publikationen zu den entsprechenden Phase-III-RCT und auch nicht in den Fachinformationen zum Zeitpunkt der Zulassung erwähnt wurden.



Sichere Anwendung neuer Arzneimittel optimieren

Die inzwischen von der EMA im Rahmen der zentralen Zulassung neuer Arzneimittel – dies betrifft alle onkologischen Wirkstoffe – ergriffenen Maßnahmen, um eine sichere Anwendung neuer Arzneimittel zu optimieren, sind deshalb grundsätzlich zu begrüßen, müssen jedoch auch konsequent umgesetzt werden. Hierzu zählen Risiko-Management-Pläne, Bereitstellung von detailliertem Informationsmaterial für Arzt und Patient bei besonders risikoreichen Arzneimitteln und konkrete Anforderungen an Post-Zulassungsstudien zur Erfassung noch unbekannter UAW. Neben diesen kontrollierten Studien zur Arzneimittelsicherheit, die abhängig von der Fragestellung, Indikation und untersuchtem Wirkstoff sowohl RCT als auch Beobachtungsstudien (z. B. prospektive Kohortenstudien, Register) umfassen sollten, besitzt das Spontanmeldesystem als wichtigstes Früherkennungssystem zur Erfassung von UAW weiterhin große Bedeu-

tung. Ein ausführlicher Überblick über Meldeverpflichtungen, Meldewege und die im Rahmen des spontanen Meldesystems beteiligten Institutionen findet sich in der Ausgabe 4 des von den beiden Bundesoberbehörden in Deutschland vierteljährlich herausgegebenen Bulletins zur Arzneimittelsicherheit (z. B. www.pei.de). Diese Bulletins enthalten auch regelmäßig Informationen zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) informiert in ihrer per E-Mail versandten „Drug Safety Mail“ regelmäßig und zeitnah über alle relevanten Risikoinformationen zu Arzneimitteln (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/index.html>).

Abschließend sei darauf hingewiesen, dass für eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit generell, aber auch in der Onkologie, wichtig ist, die Erfassung, Dokumentation und Bewertung von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit neuen Arzneimitteln im Rahmen klinischer Stu-

dien zu verbessern, die in klinischen Studien aufgetretenen UAW in den entsprechenden Publikationen nicht zu verschwiegen und sich bei den Berichten zu den durch neue Arzneimittel ausgelösten UAW an den international üblichen Empfehlungen (z. B. CONSORT) zu orientieren.

Nur anhand einer ausgewogenen Bewertung der Wirksamkeit im Vergleich zu Risiken bzw. Schäden kann eine aussagekräftige Nutzenbewertung für den Einsatz neuer onkologischer Wirkstoffe unter Alltagsbedingungen erfolgen.

LITERATUR

1 Wood AJJ et al. N Engl J Med 1998; 339: 1851-4.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig
Klinik für Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin
wolf-dieter.ludwig@helios-kliniken.de

MEDNEWS

Neue Leitlinie der DGHO zu venösen Thromboembolien bei Tumorpatienten Niedermolekulare Heparine sind effektiv in Prophylaxe und Therapie

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) hat erstmals eine Leitlinie zu venösen Thromboembolien (VTE) bei Tumorpatienten herausgegeben. Die Leitlinie empfiehlt parenterale Antikoagulantien wie niedermolekulare Heparine zur Prophylaxe und Therapie der VTE bei onkologischen Patienten. Der Einsatz oraler Vitamin-K-Antagonisten sei nur bei Tumorpatienten mit Kontraindikationen gegen Heparin-Präparate empfehlenswert. Die Leitlinie wurde unter der Leitung von Frau Professor Ingrid Pabinger aus Wien in Kooperation mit der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) und der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (OeGHO) erarbeitet.

Tumorpatienten haben ein erhöhtes Risiko für Venenthrombosen und Lungenembolien: Die Inzidenz der klinisch diagnostizierten Ereignisse ist 4–7fach höher als bei Nicht-Tumorpatienten, so die neue Leitlinie. Prognostisch ist das Auftreten von venösen Thromboembolien ein ungünstiges Zeichen.

Orale Antikoagulantien begrenzt einsetzbar

Zur Prophylaxe und Therapie der venösen Thromboembolien sind in Deutschland verschiedene Medikamente zugelassen, die sich in ihrer Wirksamkeit unterscheiden. So ist der Einsatz der oralen Vitamin-K-Antagonisten bei Tumorpatienten limitiert: Ursachen hierfür sind vor allem Arzneimittelinteraktionen, Leberfunktionsstörungen, eine verminderte Vitamin-K-Aufnahme sowie intestinale Resorptionsstö-

rungen und Erbrechen, wie es in der neuen Leitlinie heißt. Zu den oralen Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren liegen bisher keine spezifischen Studiendaten für onkologische Patienten vor.

Parenterale Antikoagulantien sind effektiv

Zur Prophylaxe und Therapie der VTE werden daher insbesondere Heparin-Präparate empfohlen. Niedermolekulare Heparine sind effektiv in der Behandlung venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten, so die Leitlinie. Den unfractionierten Heparinen (UFH) sind sie gemäß Leitlinie bei der VTE-Therapie überlegen, wie Metaanalysen gezeigt haben. NMH haben darüber hinaus ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und erfordern keine Laborkontrollen zur optimalen Dosierung.

Für die Primärprophylaxe ist auch das Pentasaccharid Fondaparinux genannt, das subkutan appliziert wird. Laut Leitlinie gibt es zur Therapie mit Fondaparinux bei Tumorpatienten allerdings bisher keine

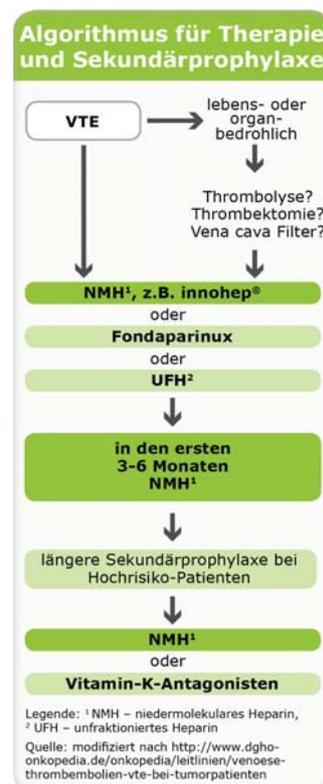
speziellen Studien. Bei schwerer Niereninsuffizienz besteht außerdem eine Kumulationsgefahr, die eine Dosisanpassung erfordern kann.

Geringe Kumulationsgefahr mit innohep®

Auch bei der Anwendung niedermolekularer Heparine kann es zur Kumulation der Anti-Xa-Aktivität kommen. In Abhängigkeit von der Größe ist die Kumulationsgefahr bei den verschiedenen niedermolekularen Heparinen unterschiedlich hoch. Tinzaparin, das mit 6500 Dalton das höchste durchschnittliche Molekulargewicht hat, akkumuliert nicht bei Niereninsuffizienz [1], so dass bis zu einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min keine Dosisanpassung notwendig ist.

Die neue Leitlinie ist im Internet bei Onkopedia abrufbar:

<http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/venoese-thromboembolien-vte-bei-tumorpatienten>



LITERATUR

1 Siguret V et al. J Thromb Haemost 2011; 9(10): 1966-72.



Priv.-Doz. Dr. Rupert Bartsch

VEGF-Inhibition: Klinische Misserfolge

Rupert Bartsch, Wien

Entstehung, Wachstum und Metastasierung solider Tumoren stellen komplexe Prozesse dar, wobei das maligne Gefäßwachstum jeweils eine zentrale Rolle einnimmt. So wird eine ausreichende Sauerstoff- und Nährstoffversorgung eines Karzinoms erst durch die Neubildung von Tumorgefäßen möglich.

Bereits 1945 berichteten Algire und Chalkley, dass solide Tumoren zu 10–40 % aus vasculärem Endothel aufgebaut seien [1], 1968 identifizierten Greenblatt und Shubik einen „angiogenen diffusiblen Faktor“, der von Tumoren sezerniert wird und das Gefäßwachstum anregt [2]. Letztlich war es die Arbeitsgruppe von Judah Folkman, die die „Antiangiogenese“ als therapeutischen Ansatz vorschlug [3].

Der Wachstumsfaktor „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) scheint bei der Neubildung maligner Gefäße eine entscheidende Rolle zu spielen [4], eine Blockade von VEGF oder des VEGF-Rezeptors wurde daher in zahlreichen Studien untersucht. Tatsächlich zeigte diese Strategie einige klinische Erfolge. So konnte durch den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren, die unter anderem den VEGF-Rezeptor blockieren, die Therapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms revolutioniert werden [5]. Der monoklonale Antikörper Bevacizumab, der gegen VEGF selbst gerichtet ist, erbrachte positive Resultate bei Lungen-, Dickdarm-, und Brustkrebs [6–8].

Dem stehen jedoch eine Reihe negativer Studienergebnisse gegenüber, auch fehlen prädiktive Faktoren, die zuverlässig vorhersagen könnten, welche Patienten tatsächlich von einer antiangiogenetischen Therapie profitieren könnten.

Antiangiogenese bei Brust- und Lungenkrebs

AVF2119g randomisierte Patientinnen mit stark vorbehandeltem metastasierten Brustkrebs zu einer Monotherapie mit Capecitabine oder der Kombination aus Capecitabine und Bevacizumab. Trotz höherer Ansprechrate im Kombinationsarm war das progressionsfreie Überleben (PFS) ident (4,17 vs. 4,86 Monate; HR 0,98) und der primäre Endpunkt folglich nicht erreicht [9]. Dies wurde dadurch erklärt, dass malignes

Gefäßwachstum bei weit fortgeschrittener Erkrankung auch durch redundante Signalübertragungswege aufrechterhalten werden kann und somit die Wirksamkeit einer alleinigen VEGF-Blockade abnimmt. Folglich erfolgte die weitere Entwicklung in früheren Therapielinien.

In E2100 wurde bei therapienaiven Patientinnen eine Monotherapie mit wöchentlichem Paclitaxel gegen die Kombination aus Paclitaxel und Bevacizumab verglichen. Dabei fand sich eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) (5,8 vs. 11,8 Monate; HR 0,42; $p < 0,0001$) und eine Verbesserung der Ansprechrate, das Gesamtüberleben war in beiden Armen vergleichbar [8]. Diese deutliche Verbesserung des PFS konnte in den folgenden Protokollen jedoch nicht bestätigt werden, weshalb der Einsatz von Bevacizumab angesichts hoher Behandlungskosten nicht unumstritten ist. So ließ sich weder in der AVADO-Studie noch in der Anthrazyklin/Taxan-Kohorte der Ribbon-1-Studie eine relevante Verbesserung des PFS durch Addition von Bevacizumab nachweisen [10, 11]. Im Gegensatz dazu zeigte sich jedoch in der Capecitabine-Kohorte von Ribbon-1 eine klinisch relevante Verlängerung des PFS, wenn Bevacizumab in Addition zu alleiniger Chemotherapie verwendet wurde. Laut aktueller Einschätzung der European Medicines Agency (EMA) erscheint Bevacizumab daher in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabine eine valide Option in der ersten Behandlungslinie Her2-negativer Tumoren darzustellen.

Im Gegensatz dazu konnte bei einer Kombination von Sunitinib, einem VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor, und Chemotherapie kein positiver Effekt gegenüber alleiniger Chemotherapie nachgewiesen werden. Weder im Erstliniensetting (Docetaxel \pm Sunitinib) noch bei vorbehandelten Patientinnen (Capecitabine \pm Sunitinib) zeigte

Sunitinib eine signifikante Verlängerung des PFS [12, 13]. Als mögliche Ursache dieser Ergebnisse, die im Widerspruch zu den positiven Bevacizumab-Daten stehen, wird ein „rapid regrowth“, also ein beschleunigtes malignes Wachstum nach Beendigung einer TKI-Therapie diskutiert, wie es in präklinischen Modellen gezeigt werden konnte [14, 15].

Beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom zeigte eine Studie von Sandler et al., dass durch Addition von Bevacizumab zu einer Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin das mediane Gesamtüberleben deutlich gesteigert werden konnte [6]. Bedauerlicherweise ließ sich dieser Effekt nicht im gleichen Ausmaß bei einer Cisplatin-basierenden Chemotherapie nachweisen [16]. Folglich scheint bei optimaler Chemotherapie der additive Benefit der Antiangiogenese geringer zu sein.

Kolonkarzinom: Bedenken im adjuvanten Setting

Basierend auf positiven Daten bei fortgeschrittenen kolorektalen Tumoren wurden Studien mit Bevacizumab im adjuvanten Setting initiiert. NSABP C-08 randomisierte 2710 Patienten mit Kolonkarzinom zu FOLFOX6 (6 Monate) \pm Bevacizumab (12 Monate) [17]. Das 55-Monate-Follow-up-Update, das am ASCO 2011 präsentiert wurde, zeigte keinen Unterschied in Bezug auf erkrankungsfreies Überleben (DFS) oder Gesamtüberleben (OS) (DFS: HR 0,93; 95% CI 0,81–1,08; $p = 0,34$; OS: HR 0,96; 95% CI 0,79–1,15; $p = 0,64$). Allerdings fanden sich bis 15 Monate nach Therapiebeginn signifikant weniger Rückfälle im Bevacizumab-Arm, ein Effekt, der sich mit längerer Beobachtung nach Ende der Bevacizumab-Behandlung vollständig rückbildete.

Die Ergebnisse der AVANT-Studie erscheinen noch problematischer. In diese prospektiv, randomisierte Phase-III-Studie wurden 3451 Patienten eingeschlossen [18]. Die Patienten erhielten FOLFOX4 (24 Wochen) \pm Bevacizumab (48 Wochen) oder XELOX (24 Wochen) + Bevacizumab (48 Wochen). Erneut zeigte sich ein transienter Benefit

unter laufender Bevacizumab-Therapie, ähnlich den Ergebnissen der amerikanischen NSABP C-08-Studie. Nach einem Follow-up von drei Jahren imponierte jedoch ein grenzwertiger Nachteil in Bezug auf das DFS für FOLFOX4 plus Bevacizumab vs. FOLFOX4 (HR 1,17; $p = 0,07$). Problematisch auch die Ergebnisse in Hinblick auf das Gesamtüberleben: So zeigte sich in beiden Bevacizumab-Armen eine Verschlechterung des OS gegenüber dem FOLFOX4-Arm (FOLFOX4+Bev HR 1,31; XELOX+Bev HR 1,27). Somit stellt sich die Frage, ob eine VEGF-Blockade bei Mikrometastasen im adjuvanten Setting „dormancy“ auslöst und damit die Empfindlichkeit gegenüber der Chemotherapie letztlich vermindert wird.

Neoadjuvante Daten vom Mammakarzinom

Vorläufige Ergebnisse zweier neoadjuvanter Studien, die die Rolle von Bevacizumab in der neoadjuvanten Behandlung Her2-negativer Mammakarzinome evaluierten, zeigten widersprüchliche Ergebnisse. NSABP-B40, eine prospektiv randomisierte Phase-III-Studie, verwendete als Chemotherapie-Backbone Docetaxel gefolgt von AC [19]. Während zusätzliche Zytostatika wie Capecitabine oder Gemcitabine keine Steigerung der Rate an pathologisch kompletten Remissionen (pCR) bewirkten, gelang es

durch die Ergänzung von Bevacizumab eine signifikante Steigerung der pCR-Rate zu erreichen (34,5 % vs. 28,4%; $p = 0,027$). Dieser Effekt kam vor allem bei Hormonrezeptor-positiven Patientinnen zum Tragen. GepearQuinto (GBG-44), eine Studie der German Breast Group, erbrachte konträre Ergebnisse [20]. Diese prospektiv randomisierte Studie untersuchte den Stellenwert einer Addition von Bevacizumab zu einer neoadjuvanten Chemotherapie mit EC gefolgt von Docetaxel. Während kein Effekt in der Her2-negativen Gesamtpopulation nachgewiesen werden konnte, fand sich in der Triple-negative-Subgruppe ($n = 684$) eine signifikant höhere pCR-Rate unter Bevacizumab.

Die Ursachen dieser divergenten Ergebnisse können bislang nicht völlig erklärt werden, wobei Unterschiede im Studiendesign in Frage kommen könnten.

Zusammenfassung

Das Konzept der Antiangiogenese gilt heute als valides Target in der Tumorthherapie. Dennoch stehen den Erfolgen bei einzelnen Tumorentitäten und Indikationen auch deutliche Rückschläge gegenüber. Speziell erscheint die Wirksamkeit im adjuvanten Setting fraglich, und bisherige Ergebnisse geben Anlass zur Sorge. Wie oben beschrieben, besteht trotz intensiver Forschung ein

weiteres Problem im Fehlen verlässlicher prädiktiver Faktoren.

LITERATUR

- 1 Algire GH, Chalkley HW. J Natl Cancer Inst 1945; 6: 73-85.
- 2 Greenblatt M, Shubik P. J Natl Cancer Inst 1968; 41: 111-24.
- 3 Folkman J. N Engl J Med 1971; 285: 1182-6.
- 4 Rugo HS. Oncologist 2004; 9(Suppl.1): 43S-49S.
- 5 Motzer RJ et al. N Engl J Med 2007; 356: 115-24.
- 6 Sandler A et al. N Engl J Med 2006; 355: 2542-50.
- 7 Hurwitz HI et al. Oncologist 2009; 14: 22-8.
- 8 Miller K et al. N Engl J Med 2007; 357: 2666-76.
- 9 Miller KD et al. J Clin Oncol 2005; 23: 792-9.
- 10 Miles DW et al. J Clin Oncol 2010; 28: 3239-47.
- 11 Robert NJ et al. J Clin Oncol 2011; 29: 1252-60.
- 12 Bergh J et al. J Clin Oncol 2010; 28(Suppl.18): 949S.
- 13 Crown J et al. J Clin Oncol 2010; 28(Suppl.18): 949S.
- 14 Paez-Ribes M et al. Cancer Cell 2009; 15: 220-31.
- 15 Ebos JM et al. Clin Cancer Res 2009; 15: 5020-5.
- 16 Reck M et al. J Clin Oncol 2009; 27: 1227-34.
- 17 Allegra CJ et al. J Clin Oncol 2011; 29(Suppl.15): 223S.
- 18 Andre TA et al. J Clin Oncol 2011; 29(Suppl.14): 223S.
- 19 Bear HD et al. J Clin Oncol 2011; 29(Suppl.15): LBA1005.
- 20 Gerber H et al. J Clin Oncol 2011; 29(Suppl.15): A1006.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Rupert Bartsch
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Comprehensive Cancer Center Vienna
Medizinische Universität Wien
1090 Wien, Österreich
Währinger Gürtel 18–20
rupert.bartsch@meduniwien.ac.at

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

octagam® – erfolgreiches Comeback des polyvalenten Immunglobulins

Die Octapharma AG hat Mitte November 2011 bekanntgegeben, dass seit Wiedereinführung von octagam® (Immunglobulin zur intravenösen Anwendung-IVIG) weltweit bereits über 1,7 Millionen Gramm eingesetzt wurden. Dies entspricht geschätzten 60.000 Behandlungen. Bisher gab es keine Berichte über thromboembolische Ereignisse (TEE).

Im Herbst 2010 hatte Octapharma die Präparate octagam® 5 % und octagam® 10 % vom Markt zurückgezogen, nachdem es im Produktionsprozess zu einer Anreicherung des Gerinnungsfaktors XIa im Endprodukt gekommen war. Dieser war bisher über herkömmliche Tests in der Qualitätskontrolle nicht zu erfassen. In der Folge traten TEEs auf. „Unsere aktuelle Analyse zeigt, dass alle getroffenen Maßnahmen erfolgreich sind und unsere Immunglobuline octagam® 5 % und octagam® 10 % wieder umfänglich allen Sicherheitsanforderungen entsprechen“, erklärte Octapharmas Chairman Wolfgang Marguerre. Nachdem die EU-Kommission im Mai das Aufheben des Ruhens der Zulassung empfohlen hat, ist

octagam® in nahezu der gesamten EU wieder im Vertrieb. Dieser Entscheidung folgten inzwischen weltweit zahlreiche Zulassungsbehörden außerhalb der EU. Im November hat nun auch die Zulassungsbehörde der USA (Food and Drug Administration FDA) octagam® 5 % wieder zugelassen. Diese positiven Entscheidungen der Behörden basieren auf den von Octapharma implementierten Maßnahmen im Herstellprozess zur Abreicherung von Gerinnungsfaktoren. Dazu zählt unter anderem ein neu eingeführter Reinigungsschritt, der gezielt Gerinnungsfaktoren abreichert. Zusätzlich wird jede einzelne Charge octagam® mit neu entwickelten Testmethoden im Rahmen der Chargenfreigabe überprüft.

Im Rahmen von Post-Marketing-Studien wird die Sicherheit und Verträglichkeit unter Praxisbedingungen dokumentiert.

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Octapharma GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 11
40764 Langenfeld
Tel.: +49-2173917-0
Fax: +49-2173917-111
www.octapharma.de



SONDERBERICHT

Jetzt als 3-Stunden-Infusion Catumaxomab – Erster trifunktionaler Antikörper bei malignem Aszites

Die Europäische Kommission hat Catumaxomab (Removab®, Fresenius Biotech GmbH) für eine verkürzte 3-Stunden-Infusion zur Behandlung von malignem Aszites zugelassen. Die Infusionsdauer kann damit um 50 % von 6 auf 3 Stunden reduziert werden. Die positive Entscheidung der Europäischen Kommission ist eine Bestätigung des Sicherheitsprofils dieses trifunktionalen Antikörpers. Catumaxomab ist das weltweit einzige Präparat zur kausalen Therapie von Patienten mit malignem Aszites. Durch die intraperitoneale Therapie der Patienten wird eine etwa sechsfach längere punktionsfreie Zeit im Vergleich zur Parazentese erreicht.

Maligner Aszites ist eine häufige Folge fortgeschrittener epithelialer Tumorerkrankungen und wird insbesondere bei Ovarial-, Mamma-, Magen-, Pankreas- oder kolorektalen Karzinomen beobachtet [1]. Ursache ist eine Einwanderung von Tumorzellen in den Peritonealraum (Peritonealkarzinose). Die Besiedlung der Peritonealhöhle führt dazu, dass mehr Flüssigkeit in die Bauchhöhle ein- als ausströmt. Typische Symptome sind ein erhöhter Körperumfang, abdominale Schmerzen, Anorexie, frühes Sättigungsgefühl, Sodbrennen, Übelkeit und Erbrechen, allgemeine Müdigkeit, Dyspnoe sowie Ödeme [1]. Die Beschwerden beeinträchtigen die Lebensqualität und die Mobilität der Patienten erheblich und werden nicht selten sogar als schlimmer empfunden als die Symptome der zugrundeliegenden Tumorerkrankung.

In der Regel ist der maligne Aszites ein Zeichen für eine bereits fortgeschrittene Tumorerkrankung. Die Prognose ist häufig ungünstig und der Leidensdruck der Patienten ist hoch. Das Ziel der Behandlung ist die Linderung der Symptome und insbesondere der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Um größere und belastende Flüssigkeitsmengen aus dem Peritonealraum abzuleiten, kommt meist eine Punktion der Bauchhöhle (Parazentese) zum Einsatz. Diese bringt zwar eine vorübergehende Erleichterung der Beschwerden, führt in der Regel aber nur zu einer kurzdauernden Entlastung, da sich die Aszitesflüssigkeit innerhalb von Tagen bis Wochen nachbilden kann. Die Punktion muss daher regelmäßig wiederholt werden und ist für den Patienten sehr belastend. Zudem fördert der erhebliche Flüssigkeits- und Proteinverlust die bei den Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium ohnehin bereits vorhandene Kachexie. Auch Infek-

tionen am Einstichkanal und Entzündungen des Peritoneums können als Folge von Parazentesen auftreten, was die Frequenz der Krankenhausaufenthalte erhöht.

Mit Catumaxomab (Removab®) steht seit 2009 erstmals eine Therapie zur Verfügung, die gezielt die Tumorzellen im Peritonealraum und damit direkt die Ursache des Aszites bekämpft.

Über Catumaxomab

Ziel der Therapie mit dem trifunktionalen Antikörper Catumaxomab ist es, eine verstärkte Immunreaktion gegen die eingewanderten Krebszellen zu erreichen, welche als

Hauptursache der Aszitesbildung gelten (Abb. 1). Das Wirkprinzip von Catumaxomab beruht auf der gleichzeitigen Bindung an drei unterschiedlichen Zelltypen: erstens an das membranständige Adhäsionsmolekül EpCAM (epithelial cell adhesion molecule), das von epithelialen Tumoren exprimiert wird; zweitens an CD3 auf T-Zellen und drittens bindet die intakte Fc-Region des Antikörpers an Fcγ-Rezeptoren auf akzessorischen Zellen wie Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen und natürliche Killerzellen. Aufgrund dieser simultanen Bindung ist der Antikörper in der Lage, eine komplexe Immunreaktion zu induzieren. Infolge einer Kostimulation zwischen T-Zellen und akzessorischen Zellen kommt es zur Freisetzung von Zytokinen, TNF-α, IFN-γ und Expression von kostimulatorischen Rezeptoren. Die wechselseitige Interaktion führt zu einer Aktivierung und Proliferation von T-Zellen mit nachfolgender Elimination der Tumorzellen [2].

Removab® ist seit April 2009 für die intrape-

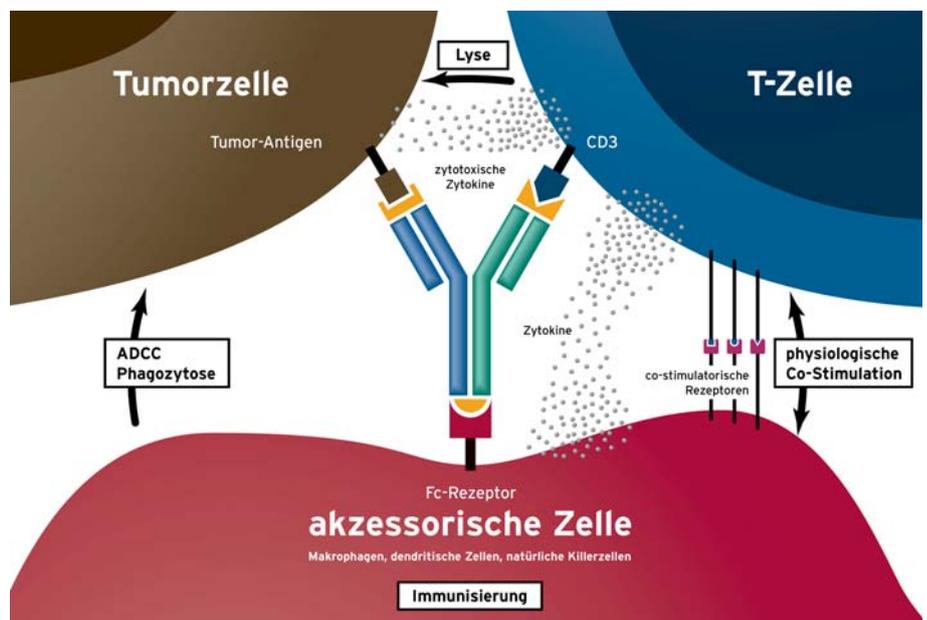


Abb. 1: Catumaxomab (Removab®) ist ein monoklonaler Hybridantikörper, der aus Antikörperbestandteilen von Ratten und Mäusen besteht. Mit einem seiner beiden Arme bindet der Catumaxomab das humane Antigen CD3 auf T-Zellen. Der zweite Antikörper-Arm bindet das humane Epithelzelladhäsionsmolekül EpCAM, das auf den Zellen vieler Karzinome exprimiert wird. Die Fc-Region des Antikörpers bindet selektiv an Rezeptoren auf akzessorischen Zellen, zum Beispiel Makrophagen. Infolge der Bindungseigenschaften von Catumaxomab werden Tumorzellen, T-Lymphozyten und akzessorische Zellen in unmittelbare Nähe gebracht. Folge ist eine koordinierte Immunreaktion gegen die Tumorzellen über verschiedene Mechanismen, nämlich die Aktivierung von T-Lymphozyten, antikörper- (ADCC) und komplementabhängige (CDC) Zytotoxizität und Phagozytose. Diese Mechanismen führen schließlich zur Eliminierung der Tumorzellen.

ritoneale Behandlung des malignen Aszites bei Patienten mit EpCAM-positiven Karzinomen, für die keine Standardtherapie zur Verfügung steht oder bei denen diese nicht mehr anwendbar ist, zugelassen.

Klinisches Studienprogramm

Das klinische Entwicklungsprogramm von Catumaxomab umfasste u. a. eine Phase-I-Studie (STP-REM-01 [3]) zur Dosisfindung und eine Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik (IP-REM-PK-01-EU [4]). In der internationalen Zulassungsstudie IP-REM-AC-01 [5] wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Catumaxomab-Therapie bei Patienten mit epithelialen Tumoren im fortgeschrittenen Stadium und mit malignem Aszites geprüft.

Um den Vorteil der Catumaxomab-Therapie gegenüber der alleinigen Parazentese zu belegen, wurden insgesamt 258 Patienten mit malignem Aszites in die kontrollierte, randomisierte zweiarmige Phase-II/III-Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert. 170 Patienten wurden der Catumaxomab-Gruppe und 88 Patienten der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Studienpopulation wurde in zwei Strata unterteilt: 129 Patientinnen mit Ovarialkarzinom und 129 Patienten mit Karzinomen anderer Organe (z. B. Magen-, Brust-, Pankreas-, Kolon- oder Endometriumkarzinom). In beiden Gruppen wurden jeweils 85 Patienten mit Catumaxomab und 44 Patienten mit alleiniger Parazentese behandelt.

In der Therapiegruppe erhielten die Patienten 4 intraperitoneale Infusionen mit Catumaxomab an den Tagen 0, 3, 7 und 10 in der Dosierung 10, 20, 50, 150 µg. Catumaxomab wurde über 6 Stunden nach vorheriger Drainage des Aszites appliziert. Bei den Kontrollpatienten wurde am Tag 0 lediglich eine Parazentese durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie war das punktionsfreie Überleben (Zeit bis zur nächsten therapeutischen Punktion des Aszites oder bis zum Tod des Patienten). Sekundäre Endpunkte erfassten unter anderem die Zeit bis zur nächsten notwendigen therapeutischen Punktion (punktionsfreie Zeit), das Auftreten von Aszites-Symptomen und das Gesamtüberleben.

Deutliche Verlängerung des punktionsfreien Überlebens

IP-REM-AC-01 konnte zeigen, dass Catumaxomab das punktionsfreie Überleben signifikant verlängert. Patienten der Verumgruppe erreichten ein durchschnittliches punktionsfreies Überleben von 46 Tagen, in der Kontrollgruppe waren es lediglich 11 Tage ($p < 0,0001$). Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom war das punktionsfreie Überleben sogar auf 52 Tage verlängert vs. 11 Tage in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Auch Patienten mit malignem Aszites infolge von Karzinomen anderer Organe profitierten von der Catumaxomab-Therapie und hatten eine punktionsfreie Überlebenszeit von 37 Tagen verglichen mit 14 Tagen in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$).

Verlängertes punktionsfreies Intervall

Von besonderer klinischer Relevanz ist das Zeitintervall, nach dem erneut eine für den Patienten belastende Parazentese durchgeführt werden muss. Auch hier zeigte sich ein deutlicher und signifikanter Vorteil für die Patienten in der Antikörper-Gruppe. Während die Patienten, die lediglich eine Parazentese erhalten hatten, im Median bereits nach 13 Tagen erneut punktiert werden mussten, betrug das Intervall nach einer Catumaxomab-Therapie 77 Tage ($p < 0,0001$). Dies entspricht einer Verlängerung um den Faktor 5,9, ein Vorteil für die Antikörpertherapie, der sich in allen Subgruppen zeigte (Tab. 1).

Bei den Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom wurde durch die Antikörper-Therapie eine mediane punktionsfreie Zeit von 71 Tagen erreicht. Bei Patientinnen der Kontrollgruppe war dagegen im Median nach 11 Tagen eine erneute Parazentese erforderlich ($p < 0,0001$). Patienten mit Magenkarzinom erreichten unter Catumaxomab eine punktionsfreie Zeit von 118 Tagen vs. 15 Tage in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Darüber hinaus zeigte sich im Gesamtkollektiv und in Subpopulationen ein Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben. In der Subgruppe der Magenkarzinom-Patienten war das Ergebnis signifikant: 71 vs. 44 Tage ($p < 0,0313$).

Verbesserung der Symptome und eine längere Aszites-symptomfreie Zeit

Vorrangiges Therapieziel bei malignem Aszites ist die für den Patienten spürbare Linderung der Aszitesbeschwerden. Eine aktuell anlässlich der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie vom 30. September bis 4. Oktober 2011 in Basel vorgestellte Datenanalyse der Zulassungsstudie IP-REM-AC-01 verglich den Verlauf der klinischen Aszitesbefunde (aufgetriebenes Abdomen mit gedämpftem Klopfeschall [KS], wechselnde KS-Dämpfung, undulierende Welle, ausgebuchete Flanken) und der Aszitesbeschwerden (Anorexie, Übelkeit, frühes Sättigungsgefühl, Erbrechen, Bauchschmerzen, abdominale Schwellungen, Dyspnoe, Fatigue, Gelenkschwellungen, Sodbrennen) nach Therapie mit Catumaxomab im Vergleich zur Kontrollgruppe mit alleiniger Parazentese. Die Auswertung der klinischen Befunde und der Patientenbefragung erfolgte zu den Zeitpunkten Screening, nach Therapie (8 Tage, 1 und 3 Monate) und bei Re-Punktion. Entsprechend dem Studiendesign war bei Screening und bei Re-Punktion kein Patient „völlig symptomfrei“.

Während die Ausgangsbefunde zum Zeitpunkt des Screenings in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar waren, zeigte sich bereits früh nach Beginn einer Catumaxomab-Therapie eine deutliche Verbesserung der Aszites-Symptome, auch blieben die Patienten der Catumaxomab-Gruppe im Vergleich zu Kontrollpatienten länger symptomfrei. Bereits 8 Tage nach Therapiebeginn mit Catumaxomab waren deutlich mehr Patienten der Catumaxomab-Gruppe „völlig symptomfrei“ im Vergleich zur Kontrolle (31 % vs. 11,4 %, $p < 0,0001$). Drei Monate nach Therapie waren noch 6,4 % der mit Catumaxomab-behandelten Patienten völlig frei von Symptomen im Vergleich zu 0 % in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$) [6] (Abb. 2).

Jetzt auch als 3-Stunden-Infusion

Die Europäische Kommission hat Removab® am 5. September 2011 für eine verkürzte 3-Stunden-Infusion zur Behandlung von malignem Aszites zugelassen. Catumaxomab wurde in klinischen Studien intraperitoneal mit 3- oder 6-stündigen Infusionen appliziert und zeigte in beiden Anwendungen ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Infusionsdauer kann damit von 6 auf 3 Stunden reduziert werden. Die Europäische Kommission basiert ihre Entscheidung auf Ergebnissen einer studienübergreifenden integrierten Safety Analyse

Tab. 1: Zeit bis zur nächsten Punktion (in Tagen) [5].

	Gesamtpopulation (n=258)	Ovarialkarzinom (n=129)	Magenkarzinom (n=66)
Catumaxomab	77	71	118
Kontrolle	13	11	15
Differenz (Faktor)	64 (5,9)	60 (6,4)	103 (7,9)
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001

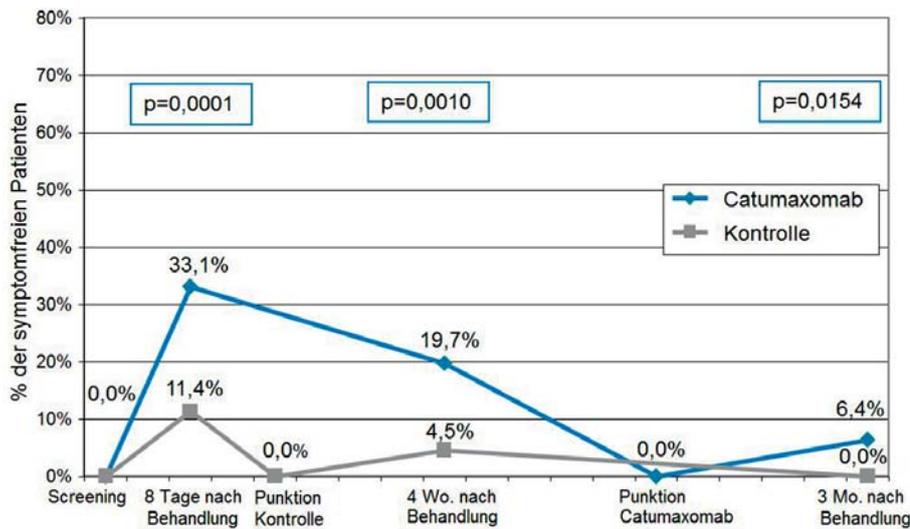


Abb. 2: Patienten ohne jegliche Aszites-Symptome bei Screening, 8 Tage, 1 Monat und 3 Monate nach Behandlung und bei Punktion (modifiziert nach [6]).

(ISA), die Informationen aus 7 klinischen Studien umfasst.

Anlässlich der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie stellte Dr. Finas, Lübeck, die Ergebnisse der ISA vor [7]. Die 3-Stunden-Datenbank mit 224 Patienten mit Ovarial- und Magenkarzinom wurde mit einer 6-Stunden-Referenz-Datenbank mit 293 Patienten verglichen.

Die Daten belegen, dass die Sicherheitsprofile der 3-Stunden- und 6-Stunden-Infusion von Catumaxomab weitgehend vergleichbar sind und somit die Infusionsdauer von 6 auf 3 Stunden reduziert werden kann.

Im Oktober 2010 ist Catumaxomab mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis ausgezeichnet worden. Dieser Preis honoriert Spitzenforschung und innovative Arzneimittelentwicklungen in Deutschland. Die Preisverleihung unterstreicht den besonderen Stellenwert des Wirkstoffs unter den innovativen Therapeutika in der Onkologie.

Vorteile der dreistündigen Infusion von Removab:

- Weniger Belastung für den Patienten bei gleichem Verträglichkeitsprofil
- Kürzerer Aufenthalt in der Klinik oder Praxis
- Stärkere Flexibilität für den Therapeuten
- Weniger Bindung von medizinischem Personal
- Breite ambulante Anwendungsmöglichkeit

LITERATUR

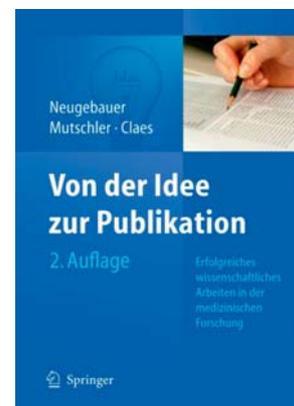
- 1 Ayantunde AA et al. Ann Oncol 2007; 18: 945-9.
- 2 Zeidler R et al. Br J Cancer 2000; 83: 261-6.
- 3 Burges A et al. Clin Cancer Res 2007; 13: 899-905.
- 4 Ruf P et al. Br J Pharmacol 2010; 69 (6): 617-25.
- 5 Heiss MM et al. Int J Cancer 2010; 127: 2209-21.
- 6 Schulze E et al. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie 2011: Poster 575.
- 7 Finas D et al. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie 2011: Poster 577.

BUCHTIPP

**Von der Idee zur Publikation
Erfolgreiches wissenschaftliches Arbeiten in der medizinischen Forschung**

Gute Forschung muss gut geplant werden. Alle Schritte zur erfolgreichen Umsetzung eines Forschungsprojektes sind in diesem Buch erläutert und durch zusammenhängende instruktive Beispiele veranschaulicht. Der Bogen spannt sich von der Projektplanung über die erste Projektskizze, die Formulierung des Projektantrags, die praktische Durchführung, die Projektauswertung und statistische Analyse bis zur Publikation der Ergebnisse.

Claes, Lutz; Neugebauer, Edmund A. M.; Mutschler, Wolf (Hrsg.)
Von der Idee zur Publikation
Erfolgreiches wissenschaftliches Arbeiten in der medizinischen Forschung
Springer-Verlag GmbH, Heidelberg
2nd ed., 2011, 224 S. 37 Abb., Geb.
ISBN: 978-3-642-16068-4, 49,95 € (D)



ANKÜNDIGUNG

19. bis 23. Oktober 2012

Jahrestagung 2012 der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie

VERANSTALTUNGSORT
ICS Internationales Congresscenter
Landesmesse Stuttgart
Messepiazza 1
70629 Stuttgart

WISSENSCHAFTLICHES SEKRETARIAT
Cornelia Junack, Stuttgart
Dr. med. Sonja Breiter, Stuttgart
Alexandra Stier, Stuttgart
Tel.: 0711-991-3520
dgho2012@diak-stuttgart.de

ORGANISATION
DGHO Service GmbH
Alexanderplatz 1
10178 Berlin
Tel.: 030-2787-6089-13, -14, -19
Fax: 030-2787-6089-18
kongress2012@dgho-service.de

TAGUNGSPRÄSIDENTIN
Prof. Dr. med. Else Heidemann

SONDERBERICHT

Bendamustin – ein Eckpfeiler in der Lymphom-Therapie

Bendamustin hat entscheidend dazu beigetragen, dass die therapeutischen Optionen zur Behandlung niedrig maligner Lymphome in den vergangenen Jahren deutlich erweitert werden konnten. Bei einem Symposium anlässlich der Jahrestagung der deutschsprachigen Fachgesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO) in Basel wurde deutlich, dass Bendamustin in der hämatoonkologischen Therapie bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), indolenten Lymphomen (iNHL) und multiplem Myelom (MM) in Deutschland fest etabliert ist. Aktuelle Daten des Tumorregisters „Lymphatische Neoplasien“ zeigen: Bendamustin ist sowohl in der First-line Therapie als auch im Rezidiv die am häufigsten eingesetzte Substanz bei CLL und indolentem NHL.

Die chronische lymphatische Leukämie ist die häufigste Leukämie in der westlichen Welt mit einem jährlichen Neuauftreten von 3–4 pro 100.000 Einwohner. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 65 und 70 Jahren. „Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Alters. Damit besteht ein relevantes Risiko an schweren Begleiterkrankungen“, betonte Professor Dr. Wolfgang Knauf, Frankfurt.

Seit Publikation der Ergebnisse der CLL8-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) wird die Kombination aus Chemotherapie bestehend aus Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) plus Immuntherapie mit Rituximab (FC-R) als Standard für die Behandlung der CLL bei fitten Patienten betrachtet [1]. Doch obwohl diese Studie ein signifikant erhöhtes progressionsfreies Überleben sowie ein signifikant reduziertes Todesfallrisiko aufweist, kommt es auch zu einem signifikant erhöhten Risiko an hämatologischen Toxizitäten, insbesondere Neutropenien. „Der derzeit gültige Therapiealgorithmus der DCLLSG beschränkt daher den Einsatz von FC-R auf fitte Patienten“, berichtete Knauf. Doch es gibt auch alternative Konzepte, die in Studien geprüft wurden.

Alternative zu FC-R bei fitten Patienten

Im CLL10-Protokoll wird im Head-to-Head-Vergleich geprüft, ob durch die Kombination von Bendamustin und Rituximab (B-R) eine vergleichbare Effektivität wie durch FC-R bei verminderter Toxizität erreichbar ist. Diese wichtige Phase-III-Studie basiert auf den positiven Erfahrungen aus dem CLL2M-Protokoll. In dieser Phase-II-Studie wurde die Kombination B-R bei CLL-Patienten in der Erstlinie eingesetzt [2]. Die Ansprechrate betrug 88 %, das mediane

ereignisfreie Überleben war zum Zeitpunkt der letzten, noch nicht endgültigen Veröffentlichung nach 21 Monaten noch nicht erreicht. Damit wurde eine vergleichbare Effektivität wie unter FC-R erzielt. Erfreulicherweise war die Rate an Neutropenien unter B-R im Vergleich zu FC-R niedriger. Die finalen Ergebnisse der CLL10-Studie werden laut Knauf in 2013 erwartet: „Als Koautor der DGHO-Leitlinie gehe ich davon aus, dass wir diese dann entsprechend anpassen müssen.“

Bendamustin für die Mehrzahl der CLL-Patienten geeignet

Wie ist nun bei den weniger fitten Patienten vorzugehen, die die überwiegende Mehrzahl der CLL-Patienten repräsentieren? Bei der Patientenpopulation mit einem eingeschränkten Gesundheitszustand hält Knauf Bendamustin für eine wirksame Behandlungsoption. Er verweist in diesem Zusammenhang auf die von ihm geleitete europäische Multicenter-Studie, in der Bendamustin randomisiert gegen Chlorambucil bei 319 CLL-Patienten im Binet-Stadium B bzw. C verglichen wurde [3]. Die Gesamtremis-

sionsrate unterschied sich mit 68 % im Bendamustin-Arm und 31 % im Chlorambucil-Arm signifikant ($p < 0,0001$). Das Knochenmark-histologisch verifizierte komplette Ansprechen betrug unter Bendamustin 31 %, unter Chlorambucil dagegen nur 2 % (Abb. 1). Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression belegte ebenfalls die überlegene Wirksamkeit von Bendamustin (21,6 Monate vs. 8,3 Monate, $p < 0,0001$) (Abb. 2). Demzufolge bietet Bendamustin bei fortgeschrittener CLL eine deutlich bessere Effektivität als Chlorambucil bei gleichzeitig akzeptablem Toxizitätsprofil. Die Ergebnisse der Studien der DCLLSG finden nachhaltig ihren Niederschlag in den Leitlinien der DGHO [4]. Bendamustin in Kombination mit Rituximab (B-R) wird in den aktuellen Leitlinien der DGHO bei aktiver Hämolyse sowie für Patienten mit Niereninsuffizienz als Alternative zu FC-R empfohlen.

Bei CLL am häufigsten eingesetzt

So wichtig Daten aus wissenschaftlichen Studien sind, sie bilden nicht immer die Real-Life-Bedingungen im Behandlungsalltag ab. Aus diesem Grund wurde in der ambulanten Onkologie das Tumorregister „Lymphatische Neoplasien“ gegründet. Dieses Register soll Patientendaten wie Alter und Komorbiditäten und repräsentativ aktuelle Therapiestandards erfassen und so Auskunft zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlungen in der Praxis geben. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei nicht nur der 1. Therapielinie, sondern der Erfassung ganzer Therapiesequenzen.

Seit Beginn im Mai 2009 wurden rund 2500 Patienten mit niedrig malignen Lymphomen in 101 onkologischen Schwerpunktpraxen und Ambulanzen in das Register aufgenommen. 25,4 Prozent dieser Patienten haben eine CLL. Das mediane Alter bei Aufnahme in das Register, d. h. bei Therapiebeginn, lag bei knapp 70 Jahren. Die meisten der dokumentierten Patienten weisen deutliche Komorbiditäten auf.

Auswertungen zu den eingesetzten Therapieschemata zeigen, dass bereits etwa ein Drittel und damit die meisten Patienten in der Erstlinie B-R erhalten haben. In der Zweitlinie baut sich die Dominanz des B-R mit

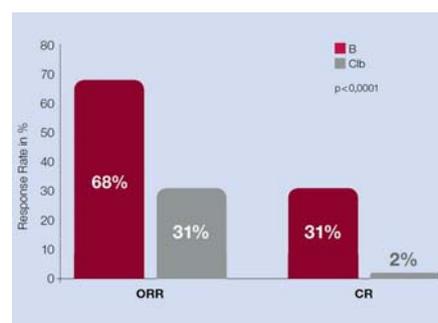


Abb. 1: Signifikant überlegene Ansprechraten unter B-R.

Chronische Lymphatische Leukämie Eingesetzte Schemata

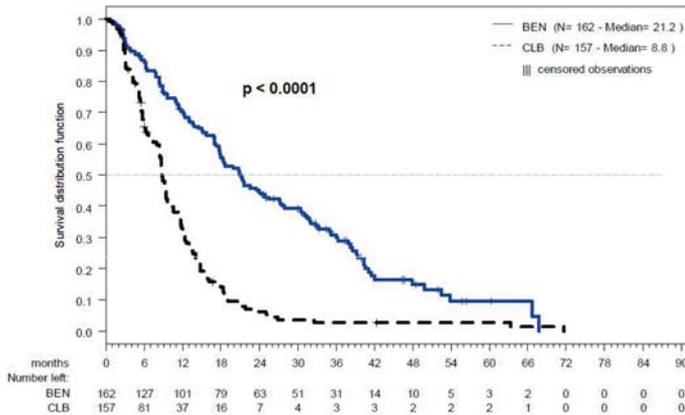


Abb. 2: Bendamustin versus Chlorambucil – medianes progressionsfreies Überleben.

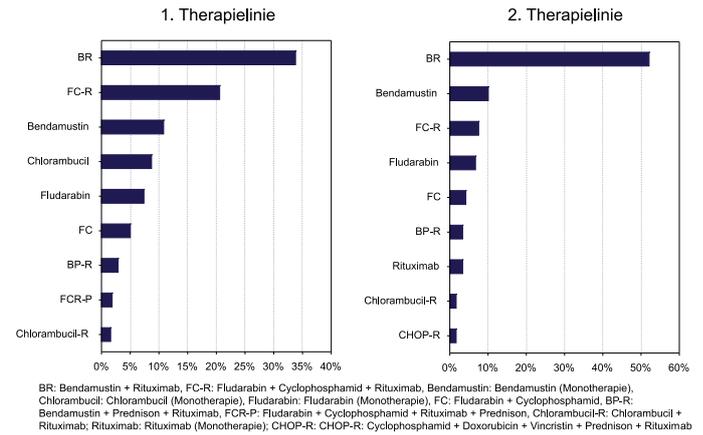


Abb. 3: B-R ist das am häufigsten eingesetzte Schema in der First- und Second-line Therapie der CLL.

einem Anteil von über 50 % der behandelten Patienten weiter aus; weitere 10 % erhielten Bendamustin als Monotherapie (Abb. 3). „Die Hämatonkologen scheinen damit die aktuellen sich anbahnenden positiven Studienergebnisse zu antizipieren und die Registerdaten lassen keinen Zweifel daran, dass bereits heute B-R ganz klar die Therapieoption der ersten Wahl in der Erst- und Zweitlinie im niedergelassenen Bereich ist“, berichtete Knauf.

Dieser Spitzenplatz von Bendamustin-haltigen Schemata setzt sich in der 3. Therapielinie mit über 40 % Anteil fort. „Das ist ein starker Hinweis darauf, und ich kann das aus eigener Praxis bestätigen, dass die wiederholte Anwendung von Bendamustin durchaus praktikabel und auch effektiv sein kann“, so Knauf.

Etwas mehr als ein Viertel der im Register erfassten Patienten sind über 75 Jahre alt. Betrachtet man allein die Über-75-Jährigen, so zeigen die Registerdaten, dass FC-haltige Therapieregime in dieser Altersgruppe kaum noch eine Rolle spielen, deutlich häufiger hingegen werden auch bei diesen älteren Patienten Bendamustin-haltige Schemata angewandt.

Die Erfahrungen aus der Praxis hinsichtlich der Effektivität von B-R bestätigen die Studiendaten bei der CLL. B-R und FC-R erweisen sich auch im Rahmen des Tumorregisters „Lymphatische Neoplasien“ als gleich effektiv. Die Ansprechraten liegen bei über 90 % in der Erstlinientherapie. „Das Tumorregister bildet die derzeitige Behandlungsrealität repräsentativ ab. Die beteiligten Ärzte handeln entsprechend den Leitlinien, reflektieren aber auch den wachsenden Wissenszuwachs insbesondere zu Bendamustin“, resümierte Knauf.

B-R bereits Standard bei indolenten Lymphomen

Das B-R-Schema gilt in Deutschland inzwischen als Standard für Patienten mit indolentem Lymphom und wird in der Praxis bereits am häufigsten eingesetzt. Dieses Therapieverhalten beruht auf einer randomisierten multizentrischen Phase-III-Studie der Studiengruppe indolente Lymphome (StiL), die Prof. Dr. med Johannes Drach, Wien, vorstellte. Bei Patienten mit unvorbehandelten follikulären, indolenten und Mantelzell-Lymphomen war B-R signifikant wirksamer als das konventionelle CHOP-R [5]. Darüber hinaus war B-R auch noch besser verträglich. Die Patienten im B-R-Arm lebten im Median 20,1 Monate länger progressionsfrei als die Patienten, die CHOP-R erhalten hatten, und die Zeit bis zur nächsten Behandlung war unter B-R ebenfalls signifikant länger. Professor Drach ging ebenfalls darauf ein, dass B-R bei verschiedenen indolenten Lymphomen auch im Rezidiv eine hochwirksame Option ist.

Bei nierenbelasteten Patienten mit MM

Aufgrund ihres günstigen Nutzen-Risiko-Profiles findet Bendamustin auch beim multiplen Myelom (MM) zunehmende Beachtung. Prof. Drach zeigte anhand mehrerer z. T. noch laufender Studien auf, dass die Datenlage und die Erfahrungen mit Bendamustin beim MM ständig zunehmen. Es gibt erste positive Ergebnisse bei Patienten, die ein Rezidiv erleiden, und diese Untersuchungen belegen ebenfalls, dass Bendamustin ein vielversprechender Kombinationspartner für Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid ist.

Eine multizentrische Studie mit 131 unvorbehandelten MM-Patienten konnte zeigen,

dass Bendamustin plus Prednison (BP) eine gut verträgliche Alternative zu Melphalan plus Prednison (MP) ist [6]. Die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) war unter BP mit 14 Monaten signifikant länger als unter MP mit 10 Monaten ($p < 0,02$).

Ein entscheidender Vorteil von Bendamustin als Chemotherapeutikum ist, dass es auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verwendet werden kann. Bendamustin wird zu 80 % extrarenal ausgeschieden und die Bendamustin-Konzentration im Plasma ist bei Niereninsuffizienz nicht signifikant verändert. „Dies ist im klinischen Alltag bei unseren vielen alten, nierenbelasteten MM-Patienten ein entscheidender Vorteil“, betonte Drach. Unter anderem zeigte eine Untersuchung von Schey et al. [7], dass es beim Einsatz von Bendamustin sogar zu einer Verbesserung der Nierenfunktion kam.

LITERATUR

- 1 Hallek M et al. Lancet 2010; 376: 1164-74.
- 2 Fischer K et al. Blood 2009 114: Abstract 205.
- 3 Knauf WU et al. J Clin Oncol 2009; 27 (26): 4378-84.
- 4 www.dgho.de/onkopedia
- 5 Rummel MJ et al. Blood 2009; 114(22): ASH Annual Meeting Abstract 405, oral presentation.
- 6 Pönisch W et al. J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132(4): 205-12.
- 7 Schey et al. IMW 2011, P-285.

Quelle: Satellitensymposium „Die Eckpfeiler der Therapie niedrig maligner Lymphome“ am 2. Oktober 2011 anlässlich der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie vom 30. September. bis 4. Oktober 2011 in Basel, unterstützt durch Mundipharma, Limburg.

SONDERBERICHT

Neue Optionen für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom Verlängertes Überleben und verbesserte Palliation mit Abirateronacetat

Auf zwei deutschsprachigen Kongressen im Herbst, dem 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen (DGHO), Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, die von zentraler Bedeutung für den klinischen Alltag und die Praxis sind, spielte die Uro-Onkologie eine wichtige Rolle. Denn 2011 konnten in der Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms erstmals seit langem Fortschritte erzielt werden. So steht mit Abirateronacetat (Zytiga®, Janssen-Cilag) seit September der erste steroidale Androgen-Biosynthese-Inhibitor EU-weit zur Verfügung. Seine Entwicklung hat dazu beigetragen, dass die Pathomechanismen im fortgeschrittenen Stadium heute völlig neu gesehen werden. Zudem wirft sie Fragen zum künftigen Therapiealgorithmus auf.

Das Prostatakarzinom (PCa) gilt inzwischen als eine der wichtigsten Erkrankungen des männlichen Geschlechts. In Deutschland ist es mit etwa 60.000 Neuerkrankungen jährlich die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten konnten in den letzten Jahren zwar vor allem durch Früherkennung erheblich verbessert werden und liegen heute bei 83 % bis 94 % [1]. Doch vor allem im fortgeschrittenen Stadium stellt die Behandlung noch immer eine große Herausforderung dar. Daher versterben hierzulande nach wie vor pro Jahr etwa 11.500 Männer an den Folgen des Prostatakarzinoms [1].

Denn bei Vorliegen von Metastasen spricht das Prostatakarzinom zunächst zwar noch sehr gut auf die konventionelle antihormonelle Therapie an, die nach den aktuellen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) bevorzugt aus Androgendeprivation (LHRH-Analoga oder Orchiektomie) bzw. maximaler Androgenblockade (Kombination von LHRH-Analoga und Antiandrogenen) besteht. Aber meist lässt deren Wirksamkeit im Laufe der Zeit nach.

Anschließend wird versucht, durch weitere Hormonmanipulationen das Ansprechen wieder zu verbessern. Doch auch dies wirkt in der Regel nur bei einem Teil der Patienten und zudem nur für eine begrenzte Zeit, so dass dann letztendlich oft eine Chemotherapie erfolgt – Standard ist Docetaxel [2, 3].

Veränderungen des Androgenrezeptors und persistierende Androgenproduktion

Für das Stadium, in dem die konventionelle antihormonelle Therapie beim metastasier-

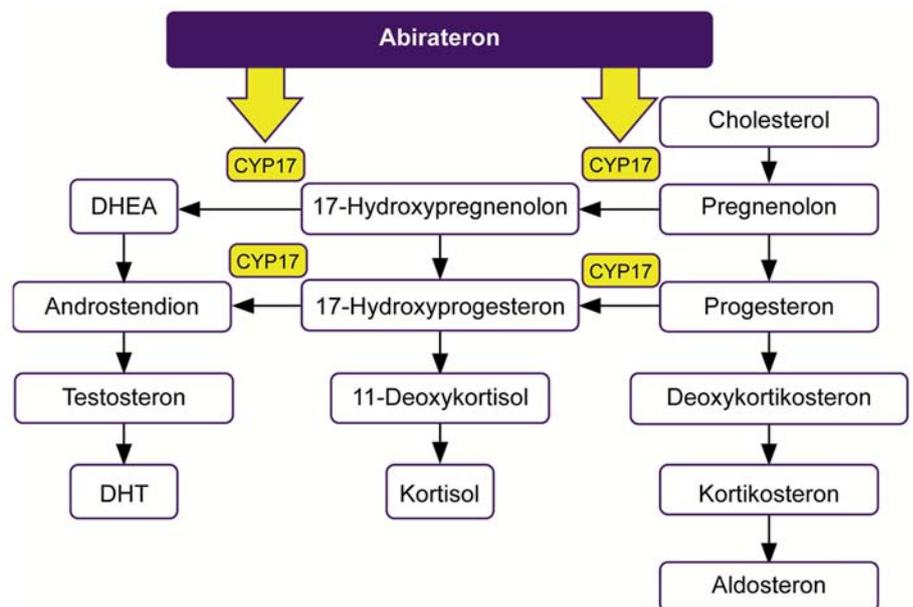
ten Prostatakarzinom keine ausreichenden Effekte mehr erzielt, gab es bisher verschiedene Bezeichnungen, unter anderem hormonrefraktäres Prostatakarzinom (HRPC). Durch die Entwicklung von neuen Medikamenten wie Abirateronacetat (Zytiga®) ist heute jedoch bekannt, dass die Tumorzellen auch im vermeintlich hormonrefraktären Stadium hormonabhängig bleiben können [4]. Daher hat sich inzwischen die Bezeichnung kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) durchgesetzt.

Zu möglichen Mechanismen der Kastrationsresistenz gehören Veränderungen des

Androgenrezeptors, die dazu führen, dass dieser besonders sensitiv reagiert beziehungsweise durch andere Substanzen oder Liganden-unabhängig aktiviert wird [5]. Zudem persistiert die Androgenproduktion trotz konventioneller antihormoneller Therapie, da sie auch in den Nebennieren und den Tumorzellen stattfinden kann [6]. Mit neuen Therapieansätzen werde daher versucht, zum Beispiel jegliche Produktion von Testosteron zu unterbinden, erklärte Prof. Dr. Jürgen Gschwend, München, auf dem DGU-Kongress.

Signifikante Überlegenheit von Abirateronacetat

Abirateronacetat ist eine dieser Neuentwicklungen: Sein aktiver Metabolit, Abirateron, unterdrückt die Androgenproduktion sehr effektiv nicht nur in den Hoden, sondern auch in den Nebennieren und im Tumorgewebe, indem er das Enzym CYP17 selektiv blockiert, das zwei wichtige Schritte in der Androgen-Biosynthese katalysiert [7]. Der erste steroidale, oral einzunehmende Androgen-Biosynthese-Inhibitor ist indiziert in



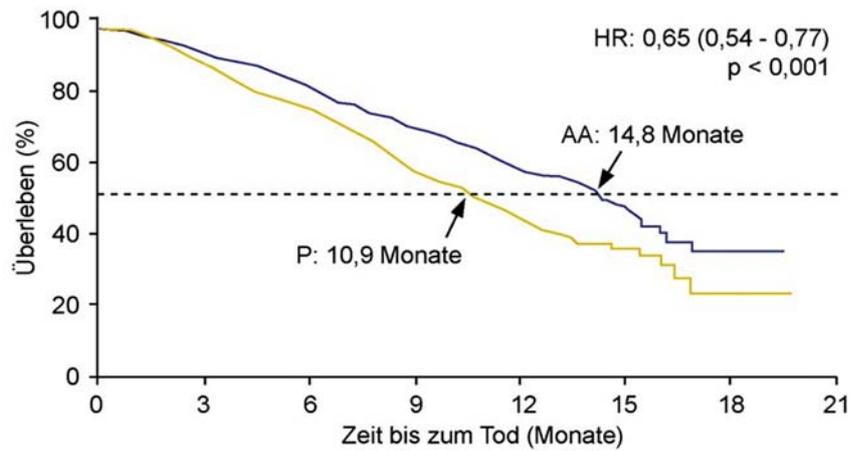
mod. nach O'Donnell A, et al. Br J Cancer 2004;90(12):2317-25

Abb. 1: Abirateron, der aktive Metabolit von Abirateronacetat, hemmt selektiv CYP17 und inhibiert so zwei nacheinander geschaltete, jedoch voneinander unabhängig regulierte Schritte bei der Androgenproduktion (modifiziert nach [7]).

Kombination mit Prednison/Prednisolon beim metastasierten CRPC (mCRPC), das während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient verläuft [6]. Die Zulassung basiert auf einer Phase-III-Studie, in der 1195 Patienten mit mCRPC nach Versagen einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie Abirateronacetat oder Placebo – jeweils mit Prednison/Prednisolon – erhalten haben [8]. Bereits bei der ersten, vorab geplanten Interimsanalyse verlängerte Abirateronacetat gegenüber Placebo das mediane Gesamtüberleben signifikant (14,8 vs. 10,9 Monate, Hazard Ratio = 0,65, $p < 0,001$) (Abb. 2) [8]. Bei der finalen Analyse verbesserte sich die Überlegenheit beim medianen Gesamtüberleben von 3,9 auf 4,6 Monate (15,8 vs. 11,2 Monate, $HR=0,74$, $p < 0,0001$) [9]. Bei allen sekundären Endpunkten schnitt der Androgen-Biosynthese-Hemmer ebenfalls signifikant besser ab [8]. Zudem waren der Anteil der Patienten mit reduziertem Tumorschmerz signifikant größer (44 % vs. 27 %, $p=0,002$) und die Dauer bis zum Auftreten von skelettalen Ereignissen signifikant länger (301 vs. 150 Tage, $p=0,0006$) [8, 10]. Resultierend aus dem Wirkmechanismus traten unter Abirateronacetat mit Prednison/Prednisolon häufiger Mineralokortikoid-bedingte unerwünschte Ereignisse auf, wie Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Hypokaliämie [8]. Diese seien jedoch in der Regel gut handhabbar, erklärte Prof. Dr. Kurt Miller, Berlin, auf dem DGU-Kongress. Die Häufigkeit der meisten unerwünschten Ereignisse lag auf Niveau der Kontrollgruppe [8].

Offene Diskussionspunkte zum künftigen Therapiealgorithmus

Da es bislang nach Docetaxel-Versagen kaum Optionen gab, seit 2011 jedoch mit Abirateronacetat eine neue Antihormon- und mit dem ebenfalls zugelassenen Cabazitaxel eine neue Chemotherapie zur Verfügung stehen, werden derzeit die Konsequenzen für den Therapiealgorithmus diskutiert. Miller erklärte hierzu auf dem DGU-Kongress, dass die Hazard Ratios in Bezug auf das Gesamtüberleben in den jeweiligen Zulassungsstudien für Cabazitaxel und Abirateronacetat in ihrer Größenordnung ähnlich gewesen seien [11, 8], Abirateronacetat jedoch im Vergleich zu Chemotherapien ein relativ günstigeres Nebenwirkungsprofil habe. Übereinstimmend mit Gschwend geht er davon aus, dass daher in Zukunft nach Docetaxel-Versagen aufgrund der Verträglichkeit womöglich bevorzugt Abirateronacetat zum Einsatz kommen könnte. Nach Ansicht von Miller könnte die Zulas-



AA	797	736	657	520	282	68	2	0
Placebo	398	355	306	210	105	30	3	0

mod. nach de Bono JS, et al. N Engl J Med. 2011;364(21):1995-2005

Abb. 2: Gesamtüberleben in der Interimsanalyse der Studie COU-AA-301 unter Abirateronacetat (AA) vs. Placebo (P) (jeweils plus Prednison oder Prednisolon) (modifiziert nach [8]).

sung von Abirateronacetat die Situation beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom erheblich verändern. In diesem Stadium reiche es nicht aus, nur auf das Überleben zu achten. Am Ende gehe es darum, das Leben zu verlängern und zugleich die Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern. Hier spielten auch die Palliation und die Nebenwirkungen eine wesentliche Rolle, fasste er zusammen. Zudem sei es von Vorteil ein orales Medikament zu haben, fügte Miller hinzu.

LITERATUR

- 1 Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). Berlin, 2010.
- 2 Wirth M et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Version 1.03 – März 2011, www.awmf.org, Zugriff am 17.08.2011.

- 3 Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2011: www.uroweb.org, Zugriff am 17.08.2011.
- 4 Miller K. *Aktuel Urol* 2011; 42: 95-102.
- 5 Feldman BJ, et al. *Nat Rev Cancer* 2001; 1(1): 34-45.
- 6 Aktuelle Fachinformation Zytiga®
- 7 O'Donnell A et al. *Br J Cancer* 2004; 90(12): 2317-25.
- 8 de Bono JS et al. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 1995-2005.
- 9 Scher HI, et al. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl): Abstract LBA4517 (oral presentation).
- 10 Logothetis C et al. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl): Abstract 4520 (oral presentation).
- 11 de Bono JS et al. *Lancet* 2010; 376: 1147-54.

Quellen: Launch-Presskonferenz „Markteinführung von Zytiga® (Abirateronacetat): Phase-III-Daten und klinische Konsequenzen“ und Satelliten-Symposium „Neue Therapieansätze für das kastrationsresistente Prostatakarzinom“, Hamburg, 16.9.2011, anlässlich des 63. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie sowie Satelliten-Symposium „Neue Therapieansätze für das kastrationsresistente Prostatakarzinom“, Basel, 30.9.2011, anlässlich der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (Veranstalter: Janssen-Cilag).

ANKÜNDIGUNG

15. bis 16. März 2012

DGHO 2012 Frühjahrstagung

VERANSTALTUNGSORT
dbb forum berlin, Friedrichstraße 169/170, 10117 Berlin

INFORMATION UND ANMELDUNG
DGHO Service GmbH
Alexanderplatz 1, Berlinahaus, 10178 Berlin
fruehjahrstagung2012@dgho-service.de
Tel.: 030-27876089-19
Fax: 030-27876089-18

www.dgho.de

SONDERBERICHT

GENISIS-Studie zur Durchbruchschmerztherapie mit Instanyl® Schnelle, starke und nachhaltige Wirkung verbessert spürbar die Lebensqualität

Das Fentanyl-Nasenspray Instanyl® hat sich bei tumorbedingten Durchbruchschmerzen (DBS) unter Alltagsbedingungen aus Sicht von Ärzten, Pflegekräften und Betroffenen „nicht nur als sehr schnell, stark und nachhaltig, sondern auch – im Vergleich zu anderen Therapieoptionen (insbesondere den traditionell in Deutschland beliebten Morphinlösungen) – als eine die DBS schneller und stärker/besser lindernde Behandlungsalternative“ erwiesen. Zugleich konnte die Instanyl®-Therapie laut den Beteiligten „die DBS-bedingten Einschränkungen der Alltagsaktivitäten und der Lebensqualität“ sowie „den Bedarf an medizinischen Versorgungs-/Pflegeleistungen in erheblichem Maße senken. Die Dosistitration und Handhabung waren einfach, die Anwendung gut verträglich“. Das ist das Fazit der GENISIS-Studie [1], deren Ergebnisse beim Deutschen Schmerzkongress 2011 in Mannheim durch zwei Poster [2,3] und beim Hämatologie-/Onkologie-Kongress (DGHO) 2011 in Basel von Priv.-Doz. Dr. Michael Überall in einem Vortrag [4] präsentiert wurden.

Ziel der offenen, nicht-interventionellen Multizenterstudie (NIS) war die Evaluation der analgetischen Wirksamkeit und Verträglichkeit von intranasalem Fentanyl-Spray (INFS) zur Behandlung tumorbedingter DBS unter Alltagsbedingungen sowie der dabei zu beobachtenden Änderungen DBS-bedingter Beeinträchtigungen der Aktivitäten des alltäglichen Lebens, der Lebensqualität und des Bedarfs an medizinischen Versorgungs-/Pflegeleistungen aus Sicht von Betroffenen, Ärzten und Pflegekräften. Dies geschah unter Verwendung standardisierter Fragebogen während der ersten 4 Wochen des Einsatzes von INFS bei insgesamt 131 erwachsenen Tumorpatienten, die trotz Opioidbasistherapie an behandlungsbedürftigen DBS litten. 556 DBS-Attacken wurden dokumentiert und analysiert.

Patienten, Ärzte und die beteiligten Pflegekräfte „sollten bewerten, ob eine solche Therapie wirklich sinnvoll ist“, so Überall. Ferner wurden das Handling des Fentanyl-Sprays, Aufwand und Beeinträchtigung der Patienten erfasst. „Der Patient stand wirklich im Mittelpunkt.“

Befragt wurden Patienten in fortgeschrittenem Tumorerkrankungsstadium, wobei etwa die Hälfte ambulant behandelt wurde. Ein Drittel hatte eine Vortherapie gegen DBS, v. a. mit oralen Opioiden, z. T. auch mit trans mukosalem Fentanyl, die aber nicht ausreichend war. Als Umstellungsgründe wurden angegeben: unzureichende Wirkung (71,1 %), Geschwindigkeit (71,1 %), Handhabbarkeit (26,7 %) und Verträglichkeit (13,3 %).

Die Hintergrundschmerzintensität (NRS11) der Studienpopulation wurde aus Patientensicht mit $5,6 \pm 2,3$, die maximale DBS-Intensität vor INFS-Einsatz mit $8,3 \pm 1,4$ beurteilt; ein Drittel der Patienten gab 10 an.

Rascher Wirkeintritt und starke Wirkung

„Entscheidend für die Patienten ist der Wirkeintritt“, betonte Überall. „Und der ist sehr schnell.“ (Abb. 1). 94,3 % Patienten berichteten über den Beginn der Wirkung innerhalb von 10 Minuten, 81,9 % sogar binnen 5 Minuten. Innerhalb von 2 Minuten spürten bereits ein Drittel (36,3 %) der Patienten, dass die Wirkung einsetzt. Damit gehöre Instanyl® „zu den schnell freisetzen den Opioiden, die von der Pharmakokinetik

her fast schon einer intravenösen Applikationsform nahekommen“. Das Maximum der Wirkung wurde bei 81,4 % der Patienten innerhalb von 10 Minuten erreicht, bei 45,1 % schon nach 5 Minuten. „Wir haben hier wirklich eine potente, sehr schnelle Applikationsform, die der speziellen Kinetik, dem speziellen Schmerzprofil dieser Attacken mehr als gerecht wird.“

Schmerzintensität sinkt unter Instanyl® teilweise unter Dauerschmerz-Niveau

„Durch die Therapie mit Instanyl® konnte der Schmerz noch unter das Niveau des Dauerschmerzes gesenkt werden“, betonte Überall. Die Schmerzintensität zum Zeitpunkt der maximalen INFS-Wirkung betrug $3,4 \pm 2,1$. „Vor Therapiebeginn wurde bei DBS-Attacken nie dieser Wert erreicht, bei den Dauerschmerzen nur von 20 % der Patienten“, erläuterte Überall (siehe Abb. 2). Unter Instanyl® erreichten ihn aber 6 von 10. „Die Daten der ersten 12 konsekutiv behandelten DBS-Attacken zeigen, dass die Patienten durch die Titration, die Optimierung der Handhabung und Ähnliches in der Lage sind, die Wirksamkeit noch weiter zu optimieren“, berichtete Überall. „Sie können im Durchschnitt Werte unter 3 erreichen. Bei der 12. konsekutiv untersuchten Attacke wurde dieser Wert in 3 von 4 Fällen erreicht.“ Als Grad der Schmerzlinderung gaben 9,8 %

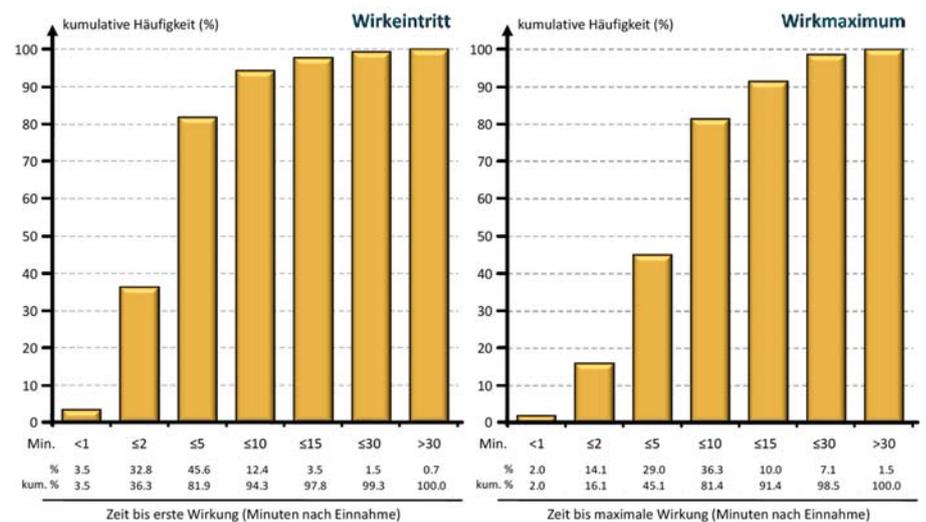


Abb. 1: Wirkgeschwindigkeit (vergangene Zeit nach Anwendung); n=548 mit INFS behandelte DBS-Attacken.

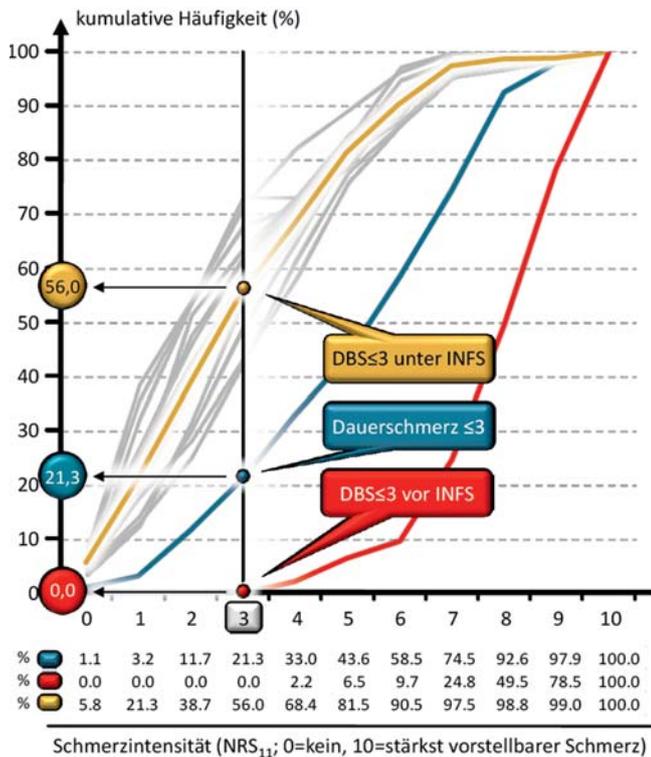


Abb. 2: Schmerzintensität (NRS11) ■ Hintergrundscherz ■ DBS (ohne Therapie) ■ DBS (Anfälle 1-12 unter INFS) ■ DBS (Mittelwert Anfälle 1-12 unter INFS).

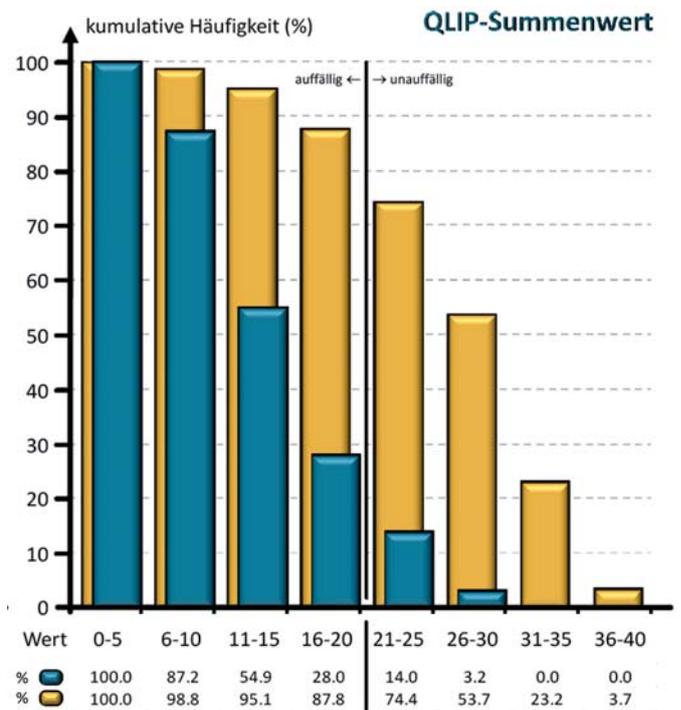


Abb. 3: Lebensqualität (Quality-of-Life Impairment by Pain – QLIP) ■ Ausgangssituation (vor Beginn der Therapie mit INFS; n=93) ■ Befinden unter INFS (Befund bei Abschlussdokumentation; n=82).

der Patienten „vollständig“ an, 29,0 % „sehr stark“ und 31,0 % „stark“. 96,2 % der DBS-vorbehandelten Patienten bewerteten INFS als „schneller“, 80,8 % als „stärker“, 76,9 % als „besser verträglich“ und 69,2% als „einfacher zu handhaben“. 64 % der Patienten bevorzugten die 100 µg-, 28 % die 50 µg- und 8 % die 200 µg-Dosierung als wirksame Dosis.

Drastischer Rückgang der Alltags-Einschränkungen

„Der Anteil der Patienten mit signifikanten Einschränkungen im Alltag konnte von >80 % auf ein Viertel gesenkt werden, und der Anteil derer mit schwerwiegenden Beein-

trächtigungen von 60 auf 10 %“, hob Überall hervor. Der relative Anteil von Patienten mit kritischen Einschränkungen der Lebensqualität sank von 86 % vor auf 25,6 % unter INFS (siehe Abb. 3). Das Ergebnis der GENISIS-Studie fasste Überall so zusammen: „Alle Beteiligten sind sich einig, dass mit solchen Medikamenten das Problem DBS gut in den Griff zu bekommen ist.“

LITERATUR

1 GERman Non-Interventional Study with InStanyl®. Die Durchführung dieser Studie wurde durch die Nycomed GmbH, Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz finanziert.

2 M. Überall, T. Nolte, P. Sander. Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von intranasalem Fentanyl in der Therapie tumorbedingter Durchbruchschmerzen – Ergebnisse einer nicht-interventionellen Studie bei 131 Patienten. Poster. Dt. Schmerzkongress 2011 in Mannheim, Abstract Nr. P12.7.

3 M. Überall, T. Nolte, P. Sander Konsequenzen des Einsatzes von intranasalem Fentanyl in der Therapie tumorbedingter Durchbruchschmerzen auf Alltagsaktivitäten, Lebensqualität und Bedarf an medizinischen Versorgungsleistungen. Poster. Dt. Schmerzkongress 2011 in Mannheim, Abstract Nr. P12.8.

4 M.A. Überall, T. Nolte. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fentanyl intranasal zur Durchbruchschmerzbehandlung bei morphinbehandelten Tumorpatienten – Ergebnisse einer nichtinterventionellen Studie bei 131 Patienten. Vortrag. DGHO-Kongress 2011 in Basel, Abstract Nr. A-387-0029-00211.

Durchbruchschmerzen

Definition: *Durchbruchschmerzen sind vorübergehende Schmerzexazerbationen, die – trotz relativ konstanten und angemessenen kontrollierten Dauerschmerzen – spontan oder im Zusammenhang mit einem bestimmten vorhersehbaren oder unvorhersehbaren Auslöser auftreten [1].*

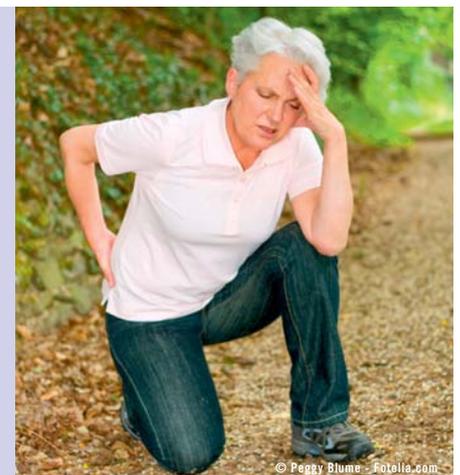
Durchbruchschmerzen ...

- sind von hoher Intensität.
- erreichen in nur wenigen Minuten ihre maximale Ausprägung (mediane Zeit bis zur Spitzenintensität 1–3 Minuten).

- sind meist von kurzer Dauer (etwa ein Drittel aller Durchbruchschmerzattacken dauert weniger als 15 Minuten, knapp zwei Drittel weniger als 30 Minuten).
- können mehrmals am Tag auftreten.
- sind für die Patienten bzgl. Alltag, Lebensqualität, Stimmung und Affekt extrem belastend.
- sind ein häufiger Grund für notfallmäßige Krankenhauseinweisungen von Onkologiepatienten.

LITERATUR

1 Davies AN et al. Eur J Pain 2009; 13: 331-6.



© Peggy Blume - Fotolia.com