BRAF-mutiertes Melanom: Optimales Nebenwirkungsmanagement

— Als ersten „Durchbruch“ für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF-Mutation bezeichnete Ulrike Leiter-Stöppke, Tübingen, die zielgerichtete BRAF-Inhibition mit Vemurafenib. Schnell wurde aber klar, dass eine Aktivierung der nachgeschalteten Kinase MEK die Wirkung der BRAF-Hemmung aufheben kann. Aus dieser Erkenntnis ging die gleichzeitige Inhibition von BRAF und MEK hervor. Eine Option hierfür ist die Kombination des MEK-Inhibitors Cobimetinib (Cotellic®) mit dem BRAF-Hemmer Vemurafenib (Zelboraf®). Sie führte in der Phase-III-Studie coBRIM im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie bei unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF-V600-Mutation u. a. zu einem längeren medianen Gesamtüberleben (22,3 vs. 17,4 Monate; Hazard Ratio 0,70, 95%-Konfidenzintervall 0,55–0,90; $p = 0,005$) [Atkinson V. SMR. 2015; Vortrag „Late breaking Clinical Updates“]. Während die unter einer BRAF-Hemmung typischen Hyperkeratosen unter

der Kombination seltener auftraten, nahmen etwa gastrointestinale Nebenwirkungen zu, besonders Diarrhöen, im Wesentlichen vom Grad 1/2. Die Nebenwirkungen traten rasch nach Behandlungsbeginn auf und flauten nach 6–8 Wochen eigentlich gut ab, so Leiter-Stöppke. Innerhalb der ersten 4 Wochen müsse man daher besonders auf Toxizitäten achten. Sie wisse ihre Patienten u. a. auf Herzinsuffizienz, mögliche Einbrüche in der Leistungsfähigkeit, Sehstörungen, Diarrhö sowie Hautreaktionen hin. Vor der kombinierten Inhibition seien daher neben der dermatologischen Untersuchung u. a. auch ein ophthalmologisches Konsil sowie eine kardiologische Untersuchung inklusive EKG und Echokardiografie notwendig, erklärte Leiter-Stöppke.

Kim Jené

Mittagsseminar „Erfahrungen mit zielgerichteten Therapien bei fortgeschrittenem Hautkrebs“ im Rahmen der 25. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie, München, 26. Juli 2016; Veranstalter: Roche

mCRC mit RAS-Wildtyp: In der ersten Therapielinie EGFR-Blockade bevorzugen

— Gegen EGFR („epidermal growth factor receptor“) gerichtete Antikörper wie Panitumumab (Vectibix®) führen präklinischen Daten zufolge zu einer rascheren Tumorschrumpfung als Angiogenesehemmer und beeinflussen so das Langzeitüberleben positiv [Wainberg ZA, Drakaki A. Expert Opin Biol Ther. 2015;15(8):1205–20]. Bei Resistenzentwicklung gegenüber der EGFR-Blockade kann in der zweiten Linie ein Antikörper gegen VEGF („vascular endothelial growth factor“) eingesetzt werden, da die Tumorzellen weiterhin sensitiv gegenüber dieser Strategie sind. Umgekehrt fördert eine First-Line-Therapie mit Anti-VEGF-Antikörpern Invasion und Metastasierung und führt zur Selektion anti-EGFR-resistenter Zellen, so dass das Prinzip der Anti-EGFR-Therapie in der Zweitlinie weniger effektiv ist.

Untermauert wird diese Hypothese durch eine explorativen Analyse der Panitumumab-Studien PRIME, PEAK und 181, in der Daten von 104 mCRC-Patienten mit

RAS-WT ausgewertet wurden [Sobrero A et al. ESMO-WCGIC. 2016; Abstr P-149]: 66 der Patienten erhielten Panitumumab in der Erstlinie und danach einen VEGF-Inhibitor. Die übrigen Patienten bekamen Bevacizumab, daran schloss sich eine Anti-EGFR-Therapie an.

Die Sequenz mit initialem Einsatz von Panitumumab und anschließender Antiangiogenese führte zu einem Gesamtüberleben von 36,8 Monaten. Bei umgekehrter Therapiesequenz war das Überleben mit 27,8 Monaten kürzer ($p = 0,06$). In der Subgruppe von Patienten mit RAS- und BRAF-Wildtyp ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Panitumumab in der First-Line-Therapie mit anschließender Anti-VEGF-Therapie (41,3 vs. 28,9 Monate; $p = 0,03$).

Katharina Arnheim

Satellitensymposium „Treatment of WT RAS mCRC: current practice and future perspectives“ anlässlich des 18. ESMO-WCGIC. Barcelona, Spanien, 2. Juli 2016; Veranstalter: Amgen

Portfolio an Antiinfektiva erweitert

Mit Voriconazol - 1 A Pharma® erweitert das Unternehmen sein Portfolio an Antiinfektiva zur systemischen Anwendung um ein weiteres Produkt. Das verschreibungspflichtige Präparat wird als Filmtablette angeboten und steht in den Stärken 50 mg und 200 mg sowie in den Packungsgrößen 30 bzw. 30 und 100 Stück zur Verfügung.

Voriconazol ist ein Antimykotikum zur systemischen Anwendung aus der Gruppe der Triazole. Voriconazol sollte in erster Linie bei Patienten mit progressiven, möglicherweise lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden. Das Präparat ist auch zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation zugelassen.

red.

Nach Information von 1A Pharma

NET: Reduktion der täglichen Stuhlgangfrequenz

Bis zu 18 % aller Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) leiden unter einem Karzinoid-Syndrom. Primäre Ursache des Karzinoid-Syndroms ist die große Menge an Serotonin, das die Zellen neuroendokriner Tumoren und ihrer Lebermetastasen sezernieren. Diese unphysiologisch hohen Konzentrationen führen zu einer Vielzahl von Symptomen, darunter Diarrhö-Attacken und Flush. Zwar können die Symptome durch die Gabe von Somatostatin-Analoga (SSA) kontrolliert werden, doch benötigen einige Patienten im Laufe der Zeit zusätzliche Maßnahmen, da die Wirksamkeit von SSA nach etwa 16–18 Monaten nachlässt. Viel verspricht sich Markus Raderer, Wien, Österreich, von dem noch nicht zugelassenen Wirkstoff Telotristat Etiprate. Er inhibiert das Enzym Tryptophan-Hydroxylase, das den ersten Schritt der Serotonin-Synthese katalysiert und kann so den Serotoninspiegel senken. Dies zeigen u. a. die Ergebnisse der Phase-III-Studie TELESTAR [Kulke M et al. ESMO. 2015; Abstr 37LBA]. Unter einer 12-wöchigen Behandlung mit Telotristat Etiprate in Kombination mit SSA konnte bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom die Stuhlfrequenz mit beiden geprüften Dosierungen (3-mal 250 mg/Tag bzw. 3-mal 250 mg/Tag) im Vergleich zur Behandlung mit Placebo/SSA signifikant gesenkt werden (Reduktion um 29 % bzw. 35 % vs. 17 %; jeweils $p < 0,001$).

red.

Nach Information von Ipsen Pharma