

## First-Line-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC

## Bevacizumab plus Cisplatin/Gemcitabin in der INNOVATIONS-Studie hoch wirksam

**Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine platinhaltige Chemotherapie in Frage kommen, profitieren vom zusätzlichen Einsatz des VEGF-Antikörpers Bevacizumab (Avastin®). Mit der Kombination Bevacizumab plus Cisplatin/Gemcitabin erreichten Patienten ohne nachgewiesene EGFR-Mutation ein medianes Gesamtüberleben von 18 Monaten [1].**

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt für die First-Line-Therapie den Einsatz des VEGF-Antikörpers Bevacizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IIIB/IV und gutem Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status 0 oder 1) [2]. Die in deutschen Zentren durch die ABC-Studiengruppe durchgeführte randomisierte Phase-II-Studie INNOVATIONS untersuchte den innovativen Ansatz einer chemotherapiefreien Kombination aus Bevacizumab plus dem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib in einem unselektionierten Patientenkollektiv mit neu diagnostiziertem, nichtsquamösem NSCLC im Stadium IIIB/IV. Im Kontrollarm wurde Bevacizumab mit der in Europa bevorzugt eingesetzten Doblette Cisplatin/Gemcitabin kombiniert. Der primäre Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS). Zu den sekundären Studienendpunkten zählten unter anderem das Gesamtüberleben (overall survival, OS), die Ansprechrate (response rate, RR) sowie das PFS und das OS in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus [1].

### Wirksamkeit von Bevacizumab plus Cisplatin/Gemcitabin bestätigt

Das im experimentellen Arm der INNOVATIONS-Studie untersuchte chemotherapiefreie First-Line-Schema hatte bei den unselektionierten Patienten keine Vorteile. Jedoch wurde deutlich, dass die Cisplatin-Doblette in Kombination mit Bevacizumab hoch wirksam ist: Die Auswertung des unselektionierten Gesamtkollektivs ergab für den chemotherapiehaltigen Arm (n = 113) ein medianes PFS von 7,7 Monaten und ein medianes OS von 16,3 Monaten [1]. Damit bestätigt INNOVATIONS die Ergebnisse vorangegangener Studien, die die Wirksamkeit von Bevacizumab plus Cisplatin-Doblette untersuchten: Ein medianes PFS von 6,7 Monaten und ein medianes OS von 13,6 Monaten wurde in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie AVAiL beobachtet [3]. Und in der Phase-IV-Studie SAiL demonstrierten die Daten aus der klinischen Praxis für das etablierte Bevacizumab-Schema eine mediane Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) von 7,8 Monaten sowie ein medianes OS von 14,7 Monaten [4].

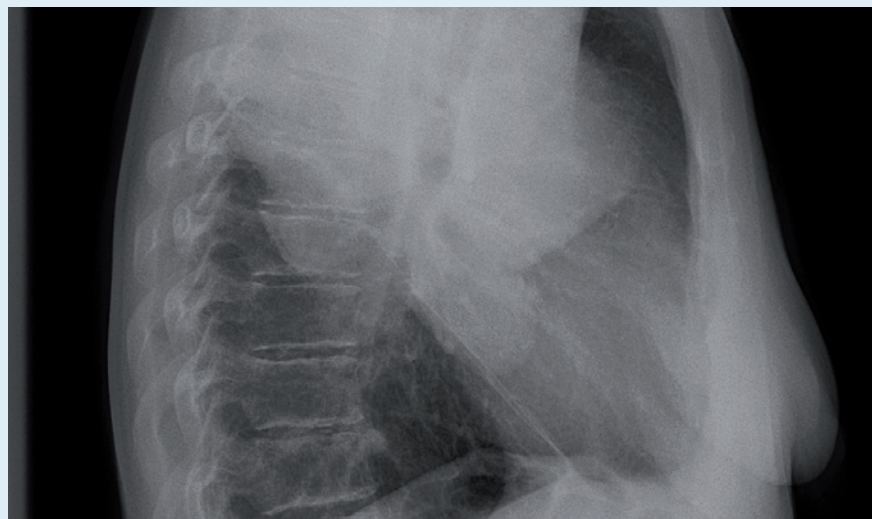


Bild: Thieme Verlagsgruppe, Oliver Knieps

### Patienten ohne nachgewiesene EGFR-Mutation profitieren besonders

Von insgesamt 161 der eingeschlossenen 224 Patienten war der EGFR-Mutationsstatus bekannt, weshalb auch untersucht werden konnte, welchen Einfluss dieser auf das eingesetzte Therapieregime hatte. Besonders hervorzuheben ist, dass Patienten ohne nachgewiesene EGFR-Mutation noch stärker von der Bevacizumab-Zytoplastika-Kombination profitierten als das unselektionierte Gesamtkollektiv: Sie erreichten ein medianes PFS von 8,4 Monaten (95%-Konfidenzintervall (KI): 6,7–9,7 Monate) und ein medianes OS von 18,0 Monaten (95%-KI: 12,0 Monate – nicht erreicht).

### VEGF-Antikörper verbessert Ansprechen auf Chemotherapie

Bereits die zulassungsrelevanten Phase-III-Studien zeigten, dass der VEGF-Antikörper das Therapieansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie signifikant verbesserte. In der E4599-Studie [5] erhöhte Bevacizumab den Prozentsatz an Patienten, die mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen reagierten, von 15% unter einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie auf 35% sowie von 22% unter einer Cisplatin/Gemcitabin-Therapie auf 35–38% in der AVAiL-Studie [3]. Auch diese Zahlen wurden in der INNOVATIONS-Studie bestätigt. Die Ansprechrate lag im Gesamtkollektiv bei 37% und bei der Subgruppe der Patienten ohne EGFR-Mutation bei 41% [1].

**Fazit:** Die Ergebnisse der INNOVATIONS-Studie zeigen, dass Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ohne EGFR-Mutation von der in Europa häufig eingesetzten Cisplatin-Gemcitabin-haltigen Chemotherapie in Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab deutlich profitieren und ein ausgesprochen gutes medianes Gesamtüberleben von 18 Monaten erreichen können.

### Literatur

- 1 Thomas M, et al. J Clin Oncol 2011; 29:15s (Suppl) Abstract 7504
- 2 Goeckenjan G, et al. Pneumologie 2010; 64: S23-S155
- 3 Reck M, et al. Ann Oncol 2010; 21: 1804–1809
- 4 Crinò L, et al. Lancet Oncol 2010; 11: 733–740
- 5 Sandler A, et al. N Engl J Med 2006; 355: 2542–2550

Quelle: Pressemitteilung Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

## Ticagrelor in ESC-Leitlinien empfohlen

## Signifikante Vorteile für neuen Plättchenaggregationshemmer

Die koronare Herzkrankheit ist weltweit [1] sowie in Deutschland [2] die häufigste Todesursache. Jährlich werden in deutschen Krankenhäusern 400000 Patienten wegen des akuten Koronarsyndroms (ACS) behandelt: etwa 80 Prozent nach einem Herzinfarkt und 20 Prozent mit einer instabilen Angina Pectoris [3]. Nach einem ersten Herzinfarkt ist das Risiko für einen weiteren und potenziell tödlichen Anfall sehr hoch. Die duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel ist die bisherige antithrombotische Standardtherapie bei ACS-Patienten. Wie Studiendaten zeigen kann die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse mit dem neuen Plättchenaggregationshemmer Ticagrelor (Brilique™) noch effektiver gesenkt werden als mit Clopidogrel [4], was sich auch in den neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) widerspiegelt [5, 6]. Anfang Oktober erkannte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Ticagrelor einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Indikation NSTEMI-ACS an.

### PLATO-Studie mit überzeugenden Ergebnissen

Grundlage dieser Bewertungen ist die Studie PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcome Study) mit über 18600 ACS-Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) oder STEMI (ST-Strecken-

hebungsinfarkt) [4]. Die Patienten erhielten zusätzlich zu ASS eine Standardtherapie mit Clopidogrel (initial 300–600 mg, dann 75 mg einmal täglich) oder Ticagrelor (180 mg loading dose, anschließend 90 mg zweimal täglich).

Wie Prof. Hugo Katus, Heidelberg, im Rahmen eines Symposiums in Düsseldorf am 7. Oktober 2011 ausführte, überzeugten die Ergebnisse von PLATO. Der kombinierte primäre Endpunkt nach 12 Monaten Therapie – kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall – trat bei 9,8% der Patienten in der Ticagrelor- und bei 11,7% in der Clopidogrel-Gruppe auf. Dies bedeutet eine 16%ige relative Risikoreduktion zugunsten von Ticagrelor. Auch bei den sekundären Endpunkten zeigten sich Vorteile für Ticagrelor: die Herzinfarktrate lag unter Ticagrelor niedriger als unter Clopidogrel (5,8 vs. 6,9% = 16%ige relative Risikoreduktion) ebenso wie die kardiovaskuläre Sterblichkeit (4,0 vs. 5,1% = 21%ige relative Risikoreduktion) [4].

Wie Katus weiter erläuterte, zeigte sich der Nutzen der Behandlung mit Ticagrelor noch 12 Monate nach dem akuten Ereignis. Bereits 30 Tage nach Beginn der Therapie ergaben sich Wirksamkeitsvorteile gegenüber Clopidogrel, die im Verlauf der Studie weiter zunahmen [4].

Beim primären Sicherheitsendpunkt, der Gesamtrate schwerer Blutungen, wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet (Ticagrelor 11,6% vs. Clopidogrel 11,2%). Mit Ticagrelor behandelte Patienten hatten häufiger leichte Blutungen wie Nasenbluten sowie Hämatome und zeigten ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen, die nicht auf eine koronare Bypass-Operation zurückzuführen waren. Zu den Nebenwirkungen von Ticagrelor gehören Dyspnoe und bradykarde Ereignisse [4].

### Empfehlung der ESC-Leitlinien

Der P2Y12 Inhibitor Ticagrelor hat auch in den neuen NSTEMI-ACS-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) eine Klasse I und Evidenzgrad B Empfehlung erhalten, sagte Prof.

Christian Hamm, Bad Nauheim [6]. Darin heißt es, dass Ticagrelor (180 mg Initialdosis, 90 mg zweimal täglich) für alle Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko für ischämische Ereignisse geeignet ist, unabhängig von der initialen Behandlungsstrategie. Dies gilt auch für Patienten, die mit Clopidogrel vorbehandelt wurden. In den Leitlinien wird die Therapie mit Clopidogrel zur dualen Plättchenhemmung mit ASS nur noch dann empfohlen, wenn für Ticagrelor oder Prasugrel Kontraindikationen bestehen. Bei Ticagrelor handelt es sich um den ersten Wirkstoff der neuen chemischen Klasse der Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine [7]. Ticagrelor wirkt auf den P2Y12 ADP-Rezeptor und unterbindet die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation [8].

### Erste frühe Nutzenbewertung

Mit dem Bericht zu Ticagrelor hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Oktober das erste Gutachten zur frühen Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) veröffentlicht. Aus dem vom IQWiG erstellten Gutachten geht hervor, dass die Behandlung mit Ticagrelor einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit Herzinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) und für solche mit instabiler Angina pectoris (NSTEMI-ACS) hat. Dies betrifft nach Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) etwa 3/4 und damit die überwiegende Mehrheit der Patienten mit ACS [9].

Dr. Ralph Hausmann, Frankfurt

### Literatur

- 1 World Health Statistics, WHO, 2008, <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html>
- 2 Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Oktober 2010
- 3 Zeymer U. et al. Kardiologie 2010; 4: 231–235
- 4 Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045–1057
- 5 European Heart Journal (2010) 31, 2501–2555
- 6 Hamm C et al. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehr236
- 7 Stzorey RF et al. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1852–1856
- 8 Fachinformation Brilique, Stand Oktober 2011
- 9 Berechnung AstraZeneca basierend auf einer Auswertung von Versorgungsdaten der Krankenkassen

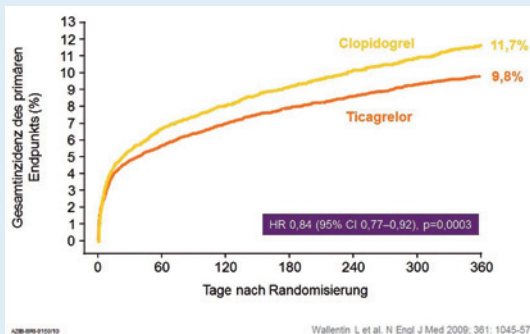


Abb. 1 In der PLATO-Studie trat der kombinierte primäre Endpunkt – kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall – bei 9,8% der Patienten in der Ticagrelor- und bei 11,7% in der Clopidogrel-Gruppe auf.

## Knie-TEP-Implantation

## Effektive Schmerztherapie mit starken Opioiden steigert Therapieerfolg

Eine konsequente Schmerztherapie mit starken Opioiden nach einer Knie-Totalendoprothese (Knie-TEP) kann den Therapieerfolg fördern. Dies zeigt eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie mit über 80 Patienten, die im Verlauf eines 6-monatigen Beobachtungszeitraums entweder die Fixkombination aus retardiertem Oxycodon und retardiertem Naloxon (Targin®) oder eine bedarfsorientierte Therapie mit anderen Analgetika erhielten. PD Dr. Jan Zöllner, Studienleiter und Chefarzt am SRH Klinikum Karlsbad gibt in diesem Gespräch seine Erfahrungen im Rahmen der genannten Studie wieder.



PD Dr. Jan Zöllner

**?** Herr Dr. Zöllner, wie verbessert eine effektive Schmerztherapie das Therapieergebnis nach einer Knie-TEP-Implantation? PD Jan Zöllner: Bezogen auf die Wirksamkeit gaben 93,0% der Oxycodon/Naloxon-Gruppe im Vergleich zu 78,4% der Kontrollgruppe eine sehr gute oder gute Beurteilung ab. Auch bei der Erhebung der Kniefunktion gemäß dem Larson-Score, anhand dessen die Resultate einer Knie-TEP mit den Kriterien Funktion, Schmerz, Anatomie und Bewegungs-

ausmaß geprüft werden, zeigten beide Kollektive deutliche Unterschiede: Bei gleicher Ausgangsbasis verbesserte sich der Wert der Oxycodon/Naloxon-Gruppe signifikant auf 58,3 Punkte im Vergleich zu 50,8 Punkten bei der Kontrollgruppe.

**?** Wie haben die Patienten die Verträglichkeit der Schmerztherapie bewertet?

Zöllner: 90,7% des Oxycodon/Naloxon-Kollektivs bewerteten die Verträglichkeit

mit sehr gut oder gut. Im Vergleich dazu gaben nur 64,9% der mit anderen Analgetika behandelten Patienten dieses Urteil ab.

**?** Welche Vorteile hat eine Schmerztherapie mit starken Opioiden?

Zöllner: Die Patienten profitieren von einer effektiven Schmerzlinderung und einer verbesserten, frühzeitigen Funktionalität. Sie erhalten während der Rehabilitation schneller ihre Alltagsfunktion zurück und gewinnen somit Lebensqualität. Wichtig ist, dass die nach der Knie-TEP-Operation in der Klinik begonnene Behandlung auch während der Reha weitergeführt wird. Ein Verändern, Umsetzen oder Absetzen der Schmerztherapie zum Beispiel auf eine reine Bedarfsmedikation führt zu einem negativen Einfluss in den gewünschten Behandlungszielen.

**?** Herr Dr. Zöllner, wir bedanken uns für dieses Gespräch!

Dieses Interview entstand mit freundlicher Unterstützung der Mundipharma GmbH, Limburg (Lahn).

Quelle: Presse-Roundtable „Starke Opioiden für Mobilität und Aktivität von Schmerzpatienten: Mit Schmerzexperten im Dialog“, veranstaltet von der Mundipharma GmbH am 29. Juni 2011 in Frankfurt am Main

weniger „Perfusorspritzenwechsel“ notwendig sind als bei Midazolam oder Propofol. Positiv hervorzuheben sind die gute Kreislaufstabilität, die fehlende Atemdepression und die gute Amnesie. Auch berichten die Patienten, dass keine Injektionsschmerzen auftreten.

Da SEDALAM® keine aktiven Metabolite hat und sich im Fettgewebe nur gering anreichert, ist die Substanz gut steuerbar und „Reboundeffekte“ werden vermieden – die Patienten bleiben unter der Wirkung erweckbar und kooperativ.

Mit einem umfangreichen Studienprogramm, zu dem neben mehreren Anwendungsbeobachtungen auch eine doppelblinde, randomisierte und S3-Leitlinienkonforme klinische Studie gehört, in der die Darreichungsform gegen den „Goldstandard“ Midazolam geprüft werden soll, möchte die Fa. Dr. F. Köhler Chemie in den nächsten Jahren weitere Erkenntnisse zur Anwendungssicherheit gewinnen. gb

Quelle: Nach Informationen der Fa. Köhler Chemie GmbH, Bensheim

## Sedierung in Akutsituationen

## Lormetazepam i. v. – eine altbewährte Substanz in neuer Form

Als Schlafmittel kennt man das mittellang wirksame Benzodiazepin Lormetazepam bereits schon seit fast 40 Jahren. Es hat sich in oraler Darreichungsform bewährt. Wie alle Benzodiazepine besitzt Lormetazepam eine anxiolytische, antikonvulsive, sedierende und muskelrelaxierende Wirkung. Deshalb wird es gerne auch als Beruhigungsmittel bei Angst und Panikstörungen eingesetzt. Zwar tritt die Wirkung nach oraler Gabe bereits nach 30 bis 45 Minuten ein. Ist aber eine Sedierung in akuten Situationen notwendig, beispielsweise bei diagnostischen oder operativen Eingriffen, oder in der Intensivmedizin, ist ein schnellerer Wirkbeginn erwünscht als dies mit der oral gegebenen Substanz zu erreichen ist. Seit dem 1. Juli 2011 gibt es Lormetazepam (SEDALAM®) deshalb

auch als intravenös zu applizierendes Mittel mit der Zulassung für die symptomatische Behandlung akuter Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände im Rahmen operativer und diagnostischer Eingriffe, sowie in der Intensivmedizin.

Bisherige Daten aus der Klinik zeigen eine sehr gute Wirksamkeit bei ausgezeichneter Verträglichkeit, auch aus dem Einsatz in der Regionalanästhesie liegen viel versprechende Erfahrungen vor. Gelobt werden hier vor allem die gute Steuerbarkeit und die Tatsache, dass kein Überhang auftritt und die Patienten deshalb postoperativ sofort auf die Station verlegt werden können. Anwender berichten über eine dem Midazolam vergleichbar gute Wirkung. Auch in der Handhabung hat die Substanz Vorteile, da deutlich

Wenn Platzangst zum Fremdwort wird

## Hitachi Oasis 1,2 Tesla – stärkster offener Hochfeld-MRT

Mit 1,2 Tesla hat der Oasis 1,2 T (Hitachi Medical Systems GmbH) derzeit die weltweit höchste Magnetfeldstärke eines offenen MRTs. Das durch versetzte Säulen völlig offene Gerät ermöglicht dem Patienten einen Rundumblick; zusammen mit der extrabreiten Liegefläche nimmt es zudem das Gefühl eingeengt zu sein und baut Platzängste ab. Zudem haben der Arzt und seine Mitarbeiter durch die offene Architektur des Gerätes vollen Zugang zum Körper des Patienten. Damit ist das offene MRT eine Option auch für die Patienten, die geschlossene MRT-Systeme bisher nicht benutzen konnten.

Bei den derzeit eingesetzten MRT-Systemen überwiegt die Bauform der geschlossenen oder Tunnel-Kernspintomographen. Ihr Gewicht liegt in der Regel unter 5 Tonnen, womit die baulichen Voraussetzungen keine großen Schwierigkeiten bereiten. Für einen hohen Prozentsatz der Patienten – vermutlich 30 % - verursacht die Untersuchung in der Röhre Beklemmungsgefühl bis hin zur Klaustrophobie. Offene MRT-Systeme dagegen nehmen den Klaustrophobikern die Platzangst und bieten auch mehr Bewegungsfreiheit, wovon vor allem Kinder und Adipöse profitieren. Zudem haben sie den Vorteil, dass Assistenzpersonal

und Arzt in jeder Stufe des Untersuchungsablaufes Zugang zum Patienten haben. Allerdings liefern sie im Vergleich mit den geschlossenen Tunnelsystemen, die durch ihren Aufbau bessere Bilder liefern können, bislang nicht ganz so brillante Bilddaten.

Seit über 20 Jahren entwickelt Hitachi offene MRTs mit vertikalem Magnetfeld von 0,3 bis 1,5 Tesla und ist mit der Installation von weltweit 5.400 offener MRT-Systeme Marktführer. Das Oasis 1,2 T ist das erste offene MRT-System mit einer Magnetfeldstärke von 1,2, Tesla, das dem Patienten einen Rundumblick von 270 Grad ermöglicht und das damit - trotz der offenen Bauart - eine hochwertige Bildqualität liefert. Allerdings sind die baulichen Anforderungen an das Oasis-Gerät, das mit seiner komplexen Technik und seinen ca. 15 Tonnen Systemgewicht ein echtes Schwergewicht ist, deutlich höher als bei den konventionellen Geräten.

Dr. Carsten Figge setzt seit Ende 2009 zusammen mit seinen Kollegen in der Paderborner Radiologiepraxis das Oasis-MRT ein. Es war das erste Gerät, das in Deutschland installiert wurde und inzwischen haben sie damit über 8000 Patienten untersucht. Der Hochfeld-MRT wird von den Paderborner Radiologen univer-

sal eingesetzt: von den klassischen Untersuchungen der Gelenke und Wirbelsäule oder des Gehirns, über die Angiographie und die MRT-Mammographie bis zur Untersuchung des Bauchraums. Neben den technischen Fakten wie High-End Bildtechnik, schnelle Aufnahmezeiten durch parallele Bildgebung bei bis zu 5500 Bildern pro Sekunde oder die Möglichkeiten der interventionellen MRT-Diagnostik, spielten für Figge emotionale Faktoren für die Entscheidung zum Oasis eine wichtige Rolle. Dass ein offenes MRT den Patienten mehr Komfort bringt, ist für ihn nur ein Pfeiler seiner Arbeitsphilosophie und -strategie, in der er eine emotionale und dem Patienten zugewandte Arbeitsweise für nicht weniger wichtig hält. Und die wirtschaftliche Seite? Trotz höherer Anschaffungskosten habe der offene Ganzkörper-Hochfeld-MRT bei der Akquise neuer Patienten Vorteile. Durch die hohe Patientenzufriedenheit vergrößert er über die Mund-zu-Mund-Propaganda das Einzugsgebiet, insbesondere der informierte Privatpatient habe ein starkes Interesse an modernster Medizintechnologie.

Anne Marie Feldkamp, Bochum

Quelle: Pressegespräch „Hinlegen und Wohlfühlen – Offene Magnetresonanztomographen bieten neue medizinische Dimensionen mit Wohlfühlfaktor“, veranstaltet von der Firma Hitachi Medical Systems am 15. November 2011 anlässlich der MEDICA in Düsseldorf

Therapie des fortgeschrittenen NSCLC

## Erlotinib jetzt zur Erstlinientherapie bei Patienten mit EGFR-Mutation zugelassen

Am 1. September 2011 hat Erlotinib (Tarceva®) die europaweite Zulassung zur Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC) erhalten. Diese Zulassungserweiterung ist relevant für Patienten mit aktivierenden Mutationen im epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR). Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten EURTAC-Studie (European Tarceva Versus Chemotherapy Phase III

Study) zeigten, dass diese Patienten first-line signifikant stärker von einer Monotherapie mit Erlotinib als von einer platinbasierten Chemotherapie profitieren [1]. Nach Platin hingegen wirkt Erlotinib unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus sowohl in der Erhaltungs- als auch in der Zweit- und Drittlinientherapie [2-4].

„Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zeigen unter Erlotinib ein signifikant längeres progressions-

freies Überleben (PFS) als unter einer platinbasierten Chemotherapie“, berichtete Dr. Martin Reck, Großhansdorf. In der EURTAC-Studie erreichten die 77 Patienten im Erlotinib-Arm mit 9,7 Monaten ein fast doppelt so hohes medianes PFS wie die 76 Patienten im Chemotherapie-Arm (5,2 Monate; HR 0,37; 95%-KI 0,25 – 0,54;  $p < 0,0001$ ). Das Risiko für eine Krankheitsprogression verringerte sich damit um 63% [1]. Dementsprechend sei in diesem Setting die Monotherapie mit Erlotinib der Chemotherapie vorzuziehen, folgerte Reck. Ein vergleichbares Ergebnis wurde zuvor bereits in der OPTIMAL-Studie an asiatischen Patienten mit EGFR-Mutation gezeigt. Hier zeigte sich nahezu eine Verdreifachung des

PFS von 4,6 im Chemotherapie-Arm auf 13,7 Monate unter Erlotinib (HR 0,164; 95 %-KI 0,105–0,256;  $p < 0,0001$ ) [6, 7]. Die Phase-III-Studie EURTAC untersuchte erstmalig an einem randomisierten westlichen Patientenkollektiv mit aktivierenden EGFR-Mutationen den Erstlinieneinsatz von Erlotinib. Sie erreichte ihren primären Endpunkt (medianes PFS) schon in einer vorab geplanten Interimsanalyse. „Ein ausschlaggebendes Argument für den Erstlinien-Einsatz von Erlotinib ist für den behandelnden Arzt sicher auch das hohe Therapieansprechen, welches in der EURTAC-Studie beobachtet wurde“, merkte Reck an. Zum Zeitpunkt der aktualisierten Zwischenanalyse lag die Gesamtansprechrate (ORR) unter Erlotinib bei 58%, im Chemotherapie-Arm hingegen bei 15% ( $p < 0,0001$ ) [1].

#### Erlotinib auf ganzer Linie – vor oder nach platinhaltiger Chemotherapie

„Für den Arzt stellt sich nun die Frage, zu welchem Zeitpunkt Erlotinib eingesetzt

werden sollte“ fasste Prof. Frank Griesinger, Oldenburg die Situation zusammen. Nach einer platinhaltigen Chemotherapie wirkt Erlotinib unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus. Das haben die SATURN-Studie für die Erhaltungsphase sowie die Zulassungsstudie BR.21 für die Zweit- und Drittlinie gezeigt [2–4]. Der Head-to-head-Vergleich in der TITAN-Studie bestätigte darüber hinaus die Gleichwertigkeit von Erlotinib und Chemotherapie in der Zweitlinie [5]. „Wobei der EGFR-Inhibitor hier mit einer besseren Verträglichkeit punkten kann“, konstatierte Griesinger. „Zukünftig werden wir uns also während der gesamten Behandlung wiederholt die Frage zu stellen haben, ob wir dem Patienten eine Chemotherapie oder einen Tyrosinkinase-Inhibitor verordnen.“

#### EGFR-Testung wird immer wichtiger

„Zumindest in der Erstlinie können wir Pathologen nun für eine eindeutige Entscheidung sorgen“, stellte Dr. Markus

Tiemann, Hamburg, fest. „Wir wissen, dass Lungenkrebspatienten heute auf ein schnelles und exaktes Testergebnis angewiesen sind, da die Wahl der geeigneten Therapie davon abhängt.“

#### Literatur

- 1 Rosell R, et al. J Clin Oncol 2011; 29:155 (Suppl) Abstract 7503 and oral presentation)
- 2 Cappuzzo F, et al. Lancet Oncol 2010; 11: 521–529
- 3 Coudert B, et al. Ann Oncol 2011, May 24 [Epub ahead of print]
- 4 Shepherd F, A et al. N Engl J Med 2005; 353: 123–132
- 5 Ciuleanu T, et al. J Thorac Oncol 2010; 5 (Suppl 7): Abstract LBOA5
- 6 Zhou C, et al. Ann Oncol 2010; 21(Suppl. 8: viii6): Abstract LBA13
- 7 Zhou C, et al. J Clin Oncol 2011; 29:155 (Suppl) Abstract 7520

Quelle: Pressemitteilung Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

### Kapillarmikroskopie des Nagelfalzes

## Frühdiagnostik der systemischen Sklerose

Die systemische Sklerose (SSc) zählt mit einer Prävalenz von etwa 5–20/100 000 Einwohnern zu den seltenen Erkrankungen und sie betrifft vorwiegend Frauen. Entzündungsvorgänge, Autoimmunität, krankhafte Veränderungen an den Kapillaren und Fibrose sind für die progressive Erkrankung charakteristisch. Auch Organe, insbesondere die Lunge, das Herz, die Niere und ganz besonders der Gastrointestinaltrakt können vom Krankheitsgeschehen betroffen sein. Zusätzlich treten Gelenksymptome auf. Frühsymptom der systemischen Sklerodermie ist meist das Raynaud-Syndrom mit perivaskulär lokalisierten Entzündungsinfiltraten und mikroangiopathischen Veränderungen. Das sekundäre Raynaud-Phänomen sollte frühzeitig von der primären, idiopathischen Form ohne Kapillarveränderungen abgegrenzt werden, erklärt Professor Maurizio Cutolo, Genua. Mit der Kapillarmikroskopie des Nagelfalzes hat man ein sicheres, nicht invasives Verfahren gefunden, mit dem man bereits frühzeitige Umgestaltungen an kleinsten Gefäßen verfolgen kann. So können morphologi-

sche Veränderungen bereits in frühen Krankheitsphasen festgestellt werden, wenn es zu Endothelschädigungen in den Kapillaren kommt, auch weitere Abweichungen vom Normalbefund können im Verlauf der Erkrankung durch Folgeuntersuchungen entdeckt werden. Bei Patienten mit SSc können dabei sämtliche Veränderungen der Gefäße, wie Kapillarektasien mit und ohne Blutungen, Abnahme der Kapillardichte bis hin zum vollständigen Gefäßverlust, unvollständige Gefäßneubildung und atypische Kapillaren nachgewiesen werden. Diese Veränderungen lassen sich semiquantitativ beschreiben und auswerten. Damit lässt sich nicht nur das sekundäre Raynaud-Syndrom diagnostizieren, sondern es findet sich auch ein Zusammenhang zwischen bestimmten Gefäßmustern, den klinischen Symptomen, Schweregrad der Erkrankung und Laborbefunden.

#### Prädiktiver Wert der Kapillarmikroskopie

Bei vielen Patienten mit sekundärem Raynaud-Syndrom im Rahmen der sys-

temischen Sklerodermie finden sich Nekrosen oder digitale Ulzera, schmerzhaft nekrotische Läsionen, die in der Regel an den distalen Enden von Fingern und Zehen entstehen. 58% der Patienten mit systemischer Sklerose entwickeln im Laufe ihrer Erkrankungen diese schwer heilbaren Wunden. In Untersuchungen an 71 Patienten, bei denen jeweils ein umschriebenes Feld des Nagelfalzes von 8 Fingern ausgewertet wurde, hat Doktor Vanessa Smith, Gent, einen einfachen prognostischen Index entwickelt, mit dem sich das Risiko für die Entwicklung dieser äußerst schmerzhaften und schwer heilenden Geschwüre voraussagen lässt. Dadurch könnte eine früh einsetzende Therapie, zum Beispiel mit dem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan (Traacleer®), eingeleitet werden. Damit können die Betroffenen besser vor den negativen Folgen wie Schmerzen, Einschränkung der Handfunktion und Komplikationen geschützt werden.

Richard Kessing, Zeiskam

Quelle: 1. Deutsches Experten-Forum Kapillarmikroskopie 26. November 2011 in Bad Nauheim, veranstaltet vom Rheumazentrum Gießen/Bad Nauheim und unterstützt durch Actelion Pharmaceuticals Deutschland