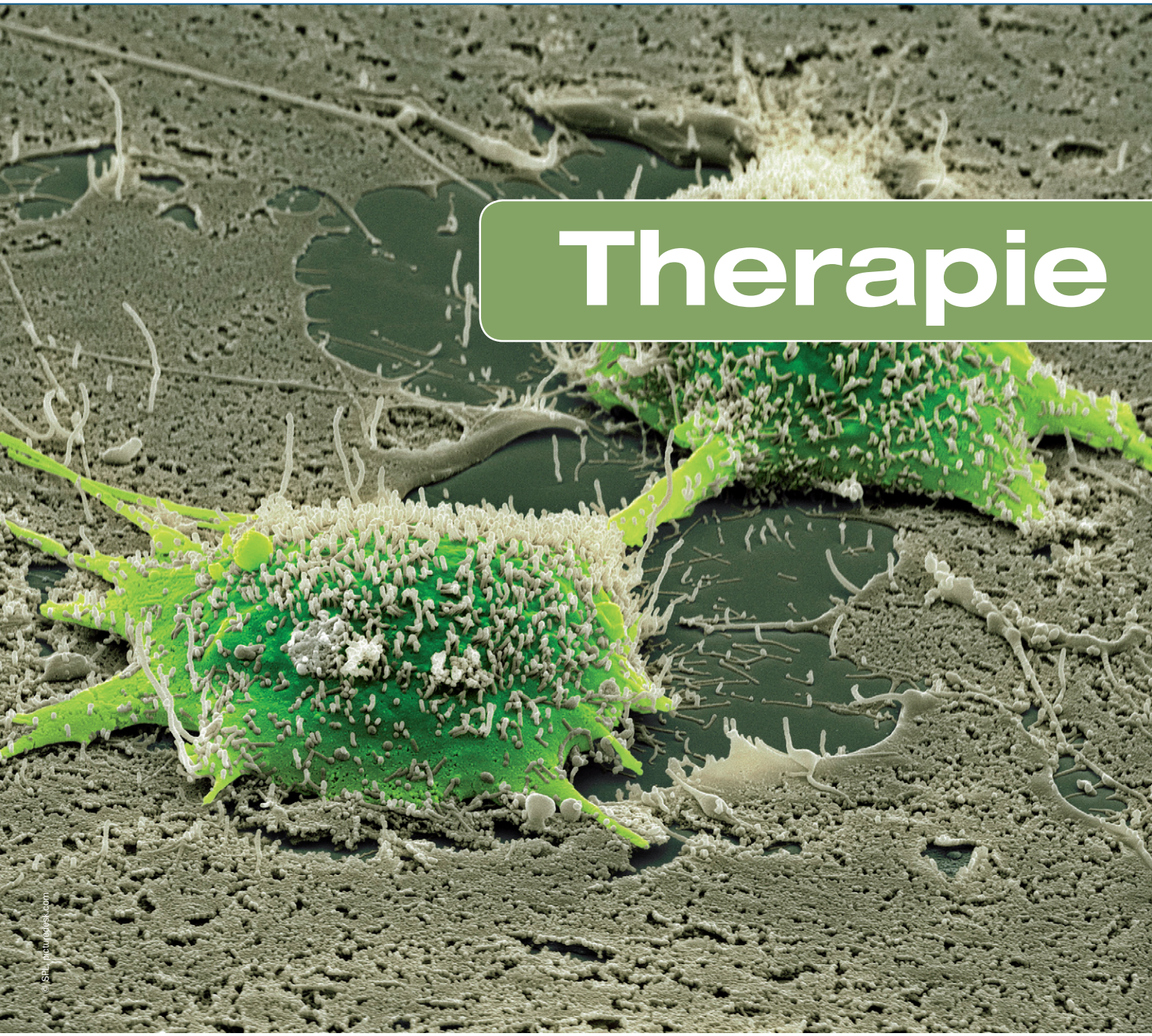


Therapie

Mit Änderungen bei der onkologischen Therapie des Harnblasenkarzinoms, des Nierenzellkarzinoms sowie des Prostatakarzinoms befasst sich der zweite Teil der Serie. Bei der Therapie des kastrations-resistenten Prostatakarzinoms beispielsweise kann man von einer neuen Ära der Behandlung sprechen. **Von Maria De Santis und Mark Bachner***

Harnblasenkarzinom

Erstlinientherapie für Cisplatin-„unfitte“ Patienten

Seit den 1980er Jahren stellt die Cisplatin-hältige Chemotherapie den Gold-Standard bei der Behandlung des metastasierten Harnblasenkarzinoms dar. Doch mindestens die Hälfte aller Patienten mit Harnblasenkarzinom ist „nicht fit“ für eine Cisplatin-hältige Chemotherapie. Mögliche Ursachen sind Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min), ein schlechter Performance-Status (WHO

von Malignomen

Relevante Neuerungen - Teil 2

Performance Status ≥ 2) oder Komorbiditäten, die eine Hyperhydratation verbieten. Erst kürzlich wurden verschiedene Ausschlusskriterien für eine Cisplatin-hältige Chemotherapie von einem Experten-Panel überprüft und zusammengefasst. Einen Therapiestandard für solche „nicht-fitten" Patienten hat es bisher nicht gegeben; mögliche Therapieoptionen waren Carboplatin-hältige Kombinationstherapien, Monotherapien oder „Best Supportive Care".

Carboplatin zeigt grundsätzlich gegenüber Cisplatin mehrere Vorteile: bessere Verträglichkeit, Möglichkeit der ambulanten Verabreichung, keine Notwendigkeit der Hyperhydratation. Im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren gibt es jedoch beim Harnblasenkarzinom keine Daten für eine Gleichwertigkeit von Carboplatin- und Cisplatin-Kombinationen. Im Gegenteil: Die vorhandenen Studien weisen auf einen Nachteil der Carboplatin-Kombinationen hin. Cisplatin und Carboplatin sind also bei Cisplatin-„fitten" Patienten keineswegs austauschbar.

Mit den Ergebnissen der EORTC-Studie 30986 liegen nun erstmals prospektiv randomisierte Phase III-Daten für die Erstlinientherapie dieser wichtigen Patientengruppe vor. Die Studie verglich zwei Carboplatin-hältige Chemotherapie-Regime, nämlich Carboplatin/Gemcitabine (GC) und Methotrexat/Carboplatin/Vinblastin (M-CAVI). Cisplatin-„unfitte" Patienten wurden über den Performance Score (WHO PS ≥ 2) und/oder die Nierenfunktion (GFR ≤ 60 ml/min) definiert.

Zwischen 2001 und 2008 wurden an zwölf verschiedenen Zentren 238 Patienten rekrutiert. Im GC-Arm lag die overall response rate (ORR) bei 41,2 Prozent, im M-CAVI-Arm bei 30,3 Prozent (p = 0.08). Das mediane progressionsfreie Überleben lag im GC-Arm bei 5,8 Monaten, im M-CAVI-Arm bei 4,2 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben im GC-Arm betrug 9,3 Monate, jenes im M-CAVI-Arm 8,1 Monate (p = 0.64). Die Toxizität von M-CAVI lag etwas höher als jene von GC.

Obwohl das erhoffte mediane Gesamtüberleben von 13,5 Monaten im GC-Arm also bei weitem nicht erreicht wurde, ist damit die Kombination Carboplatin/Gemcitabine die am besten dokumentierte Erstlinientherapie bei Cisplatin-„unfitten" Patienten und kann als Therapiestandard und Referenztherapie für weitere klinische Studien gelten.

Zweitlinientherapie - Vinflunin (Javlor®)

Bis vor Kurzem gab es keine etablierte Standardtherapie für vorbehandelte Patienten mit einem Urothelkarzinom. Mit Monotherapien in der Zweitlinie sieht man ein niedrigeres und nur kurz anhaltendes Ansprechen als in der ersten Therapielinie. Der Benefit von Kombinations-Chemotherapien ist unklar, weil nicht ausreichend studiert. Eine erste Phase III-Studie in der Indikation „Zweitlinien-Chemotherapie des Urothelkarzinoms" wurde kürzlich publiziert.

Vinflunin, ein neuartiges Vinca-Alkaloid, und „Best Supportive Care" (BSC) zeigten in dieser randomisierten Phase III-Studie - getestet gegen BSC allein - mäßiges Ansprechen, jedoch einen signifikanten klinischen Benefit und eine zweimonatige Verlängerung des Überlebens. Darüber hinaus wurde die Lebensqualität erhalten und Beschwerden gelindert - und das bei nur mäßiger Toxizität.

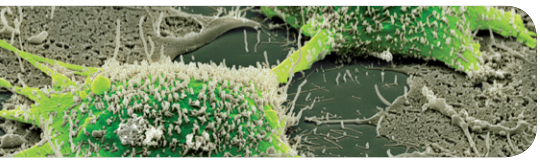
Vinflunin hat damit das Behandlungs-Armamentarium für Patienten, die nach Cisplatin-hältiger Kombinations-Chemotherapie progredient sind, entscheidend erweitert. Vinflunin gilt als neuer Therapiestandard für die Zweitlinien-Chemotherapie.

Nierenzellkarzinom

Die Therapie des Nierenzellkarzinoms (RCC) hat in den letzten Jahren einen dramatischen Wandel erfahren. Noch vor kurzem waren die heutigen Fragen nach zum Beispiel einer individualisierten Therapie des Nierenzellkarzinoms oder von verschiedenen Therapiesequenzen nahezu unvorstellbar.

Seit 2006 wurden in Europa von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms insgesamt sechs neue Substanzen zugelassen: Sorafenib (Nexavar®) und Sunitinib (Sutent®), Temsirolimus (Torisel®), Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit Interferon (IFN), Everolimus (Afinitor®), und zuletzt Pazopanib (Votrient®).

Pazopanib ist ein weiterer, oraler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) mit einem etwas anderen Kinase-Profil als Sorafenib und Sunitinib. Pazopanib bindet ⏭



an die zytoplasmatische Kinase-Domäne von VEGFR-1, -2, -3, PDGFR-α und -β sowie c-Kit 1.

In die Zulassungsstudie wurden sowohl Patienten in der Erstlinientherapie als auch nach Vorbehandlung mit Zytokinen aufgenommen. Die Response-Rate nach RECIST lag bei 30 Prozent; das progressionsfreie Überleben signifikant über jenem in der Placebo-Kontrollgruppe (9,2 vs. 4,2 Monate, $P < 0.0001$). Die Überlebenszeit wurde nicht verlängert. Etwa 54 Prozent der Patienten nutzten die cross-over Möglichkeit im Rahmen der Zulassungsstudie. Das Toxizitätsprofil von Pazopanib wird als sehr günstig eingestuft. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als fünf Prozent der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, gab es nicht. Aufgrund von Erhöhungen der Leberwerte bei > 50 Prozent der Patienten wird ein entsprechender Kontroll- und Dosisadaptations-Algorithmus empfohlen.

Mit Axitinib wurde ein weiterer, noch potenterer oraler, selektiver Inhibitor des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Rezeptors 1, 2 und 3 vorgestellt, der nach Erstlinientherapie einen signifikanten PFS-Vorteil gegenüber Sorafenib zeigte (AXIS-Studie). Die Substanz steht kurz vor der Zulassung.

Eine große Auswahl an Möglichkeiten führt nicht notwendigerweise zu einer Vereinfachung der Therapie. Bisher wurden noch keinerlei klinische Richtlinien oder prädiktive Marker etabliert. Solange diese nicht vorhanden sind, bleiben die neuen, zielgerichteten Therapien in ihrer heutigen Vielfalt weniger „zielgerichtet" als vielmehr individuelle Entscheidungen. Neben der Evidenz können verschiedene Aspekte in die Therapieauswahl beim metastasierten Nierenzellkarzinom einbezogen werden. Dazu gehören die Krankheitssituation des Patienten (Nephrektomie, Metastasen-Lokalisation, Erstlinientherapie, Therapie bei Progression), Prognosefaktoren, die Histologie sowie individuelle Patientensituationen (Alter, Komorbiditäten, Komedikationen, Beruf, Hobbies).

Prostatakarzinom

Die letzten beiden Jahre waren für die Behandlung des kastrations-resistenten Prostatakarzinoms (CRPC) von enormer Bedeutung. Insgesamt wurden fünf positive randomisierte Phase III-Studien publiziert und vier Substanzen wurden in Europa und den USA neu zugelassen. Darüber besteht die Aussicht, dass in naher Zukunft weitere neue, wirksame Substanzen für die Behandlung des Prostatakarzinoms zugelassen werden. Deswegen kann man zu Recht von einer neuen Ära in der Behandlung des kastrations-resistenten Prostatakarzinoms sprechen.

Chemotherapie nach Docetaxel

Chemotherapie hatte bei der Behandlung des Kastrations-resistenten Prostatakarzinoms lange Zeit nur eine marginale Bedeutung. Mitoxantron und Prednison standen ab 1996 zur Palliation zur Verfügung. Die chemotherapeutische Landschaft änderte sich erst, als 2004 Docetaxel für die Therapie des Kastrations-resistenten Prostatakarzinoms zugelassen wurde. Heute stehen sowohl in der Erst- als auch Zweitlinientherapie Substanzen zur Verfügung, die nicht nur einen palliativen Benefit haben, sondern auch zu einer Verlängerung des Überlebens führen.

Cabazitaxel

Cabazitaxel ist ein neuartiger semisynthetisch hergestellter Mikrotubuli-Inhibitor, der die Mikrotubuli stabilisiert und auf diese Weise die Zellfunktionen während der Mitose und der Interphase blockiert. Cabazitaxel kann Chemotherapie- und insbesondere die Docetaxel-Resistenz durchbrechen. Die Substanz hat eine nachgewiesene Aktivität sowohl in Chemotherapie-sensitiven als auch in Chemotherapie-insensitiven Tumormodellen.

Im Vergleich zu Docetaxel zeigt Cabazitaxel eine größere Aktivität in mdr-1 exprimierenden Tumorzell-Linien. Ursächlich könnte eine niedrige Affinität gegenüber dem ATP-abhängigen Medikamenten-Efflux P-Glykoprotein (P-gp) sein, welchem eine mögliche Verantwortung für die Docetaxel-Resistenz zugeschrieben wird.

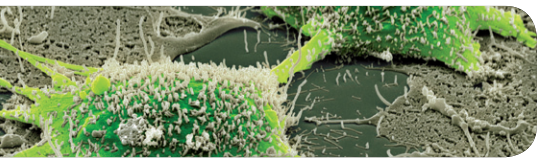
Therapiealgorithmus beim klarzelligen Nierenzellkarzinom*

	Good Risk	Intermediate Risk	Poor Risk
1st line	Bev+IFN Pazopanib Sunitinib (HD IL-2)**	Sunitinib Pazopanib	Temsirolimus
2nd line	After IFN: Pazopanib Sorafenib		keine Daten, Therapie nach
2nd line and beyond	After TKI: Everolimus Axitinib		Einschätzung des Therapeuten

** auf der Basis von randomisierten Phase III-Studien 2011*

*** niedriger Evidenzlevel*

Tab. 1



Cabazitaxel plus Prednison wurde mit Mitoxantron plus Prednison in einer offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie (TROPIC-Studie) verglichen. Alle 755 Patienten waren mit zumindest 225mg/m² Docetaxel vorbehandelt und progredient. Darüber hinaus hatten 16 Prozent in der Cabazitaxel-Gruppe sowie 13 Prozent in der Mitoxantron-Gruppe sogar zwei oder mehr Chemotherapie-Regime erhalten. Der primäre Endpunkt dieser Phase III-Studie war das Overall Survival (OS). Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS), Sicherheit und Schmerz. Unter Cabazitaxel betrug das mittlere Overall Survival 15,1 Monate, verglichen mit 12,7 Monaten unter Mitoxantron. Die häufigsten Nebenwirkungen ≥ Grad 3 waren Neutropenie (82 Prozent unter Cabazitaxel vs. 58 Prozent unter Mitoxantron) und Diarrhoe (sechs Prozent vs. < ein Prozent). Febrile Neutropenien traten unter Cabazitaxel bei acht Prozent der Patienten, unter Mitoxantron bei nur einem Prozent der Patienten auf.

Der klinisch bedeutsame Benefit mit einer Lebensverlängerung auch nach Versagen von Docetaxel muss mit Umsicht in den klinischen Alltag übertragen werden. In beiden Therapiearmen der TROPIC-Studie hatten beispielsweise nur etwa sechs Prozent der Patienten einen PS von 2, sodass für diese in der Praxis häufige und deshalb sehr wohl relevante Patientengruppe keine ausreichenden Sicherheitsdaten vorliegen. Patienten in höherem Alter, nach Vorbestrahlung und in Regionen außerhalb von Nordamerika, hatten in der TROPIC-Studie ein höheres Risiko für Toxizität. Weiters gibt es Hinweise aus Phase I-Studien, dass die Dosierung von Cabazitaxel mit 25mg/m² eher hoch gewählt wurde. Zusammenfassend ist ein proaktives Nebenwirkungs-Management, insbesondere bezüglich Diarrhoe und - im Fall zusätzlicher Risikofaktoren - neutropenischen Fiebers mit dem Einsatz von GCSF (granulocyte colony stimulating factor) gemäß den Leitlinien zu empfehlen. Cabazitaxel ist die Standard-Zweitlinien-Chemotherapie bei der Behandlung des Kastrations-resistenten Prostatakarzinoms.

Hormontherapie für das kastrationsresistente Prostatakarzinom

Die Androgen-Entzugstherapie mittels Orchiektomie, GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten stellt die Standardtherapie bei der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms dar. Für die Entwicklung von Resistenzmechanismen gegen Hormonentzug durch alleiniges Absenken der Serum-Testosteronspiegel gibt es verschiedene Erklärungsmodelle. Tatsache ist, dass die medikamentöse Hormonablation nicht die gesamte Androgenproduktion des Körpers eliminiert, da zum Beispiel die Androgenproduktion der Nebennierenrinde unbeeinflusst bleibt. Die intraprostatischen Androgenspiegel werden in geringerem Ausmaß als im Serum reduziert. Dies genügt für ein initiales Ansprechen eines zuvor unbehandelten Prostatakarzinoms. Im Laufe der Entwicklung des Tumors wird der Androgen-Rezeptor (AR)-Signalweg sensibilisiert. Damit genügen auch niedrige Androgenspiegel, um ein weiteres Tumorwachstum zu induzieren. Die Androgensynthese findet jedoch auch in den Tumorzellen selbst statt.

Sowohl die adrenale Androgensynthese als auch jene durch die Tumorzellen selbst kann durch den unspezifischen p450-Inhibitor Ketoconazol oder den 17-Lyase-Inhibitor Abirateron gehemmt werden.

Abirateron-Acetat

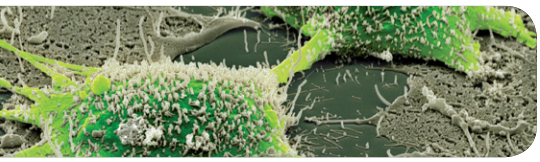
Abirateron-Acetat (AA, Zytiga®) ist eine neue, von der EMA und auch in Österreich bereits zugelassene Substanz. Es handelt sich dabei um einen oralen selektiven Inhibitor des Enzyms 17α-Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dieses Enzym wird in Hoden, Nebennieren und Prostata-Tumorgewebe exprimiert und katalysiert die Umwandlung von Pregnenolon beziehungsweise Progesteron in die Testosteron-Vorstufen DHEA beziehungsweise Androstendion durch 17α-Hydroxylierung und Spaltung der C17,20-Bindung. Als Begleiterscheinung kommt es durch die CYP17-Inhibition zu einer erhöhten Mineralokortikoid-Produktion in den Nebennieren.

Kastrations-resistentes Prostatakarzinom: neu zugelassene Substanzen

Substanz	Quelle	Signifikanz HR/p	Zulassung
Cabazitaxel	de Bono, Lancet 2010	0.70 < 0.0001	ja
Sipuleucel-T	Kantoff, NEJM 2010	0.76 0.017	ja*
Denosumab	Fizazi, Lancet 2011	0.82 0.0002	ja
Abiraterone	de Bono, NEJM 2011	0.646 < 0.0001	ja
Alpharadin	Parker, ECCO 2011	0.695 < 0.00185	Noch nicht

** bisher nur in USA*

Tab. 2



In einer 2:1 randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie mit progredientem Kastrations-resistentem Prostatakarzinom nach ein bis zwei Chemotherapielinien wurde Prednison (10 mg täglich per os in zwei Tagesdosen) plus Abirateron (1.000mg, 1x täglich per os) mit Prednison plus Placebo verglichen. Inkludiert wurden 1.195 Patienten. Der primäre Endpunkt war das Overall Survival. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur PSA-Progression, das progressionsfreie Überleben (PFS), basierend auf radiologischen Befunden, und die PSA-Ansprechrate. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 12,8 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Überlebens zugunsten von Abirateron (14,8 vs. 10,9 Monate; Hazard Ratio 0,65; $p < 0.001$). Auch alle sekundären Endpunkte schnitten positiv zugunsten des Abirateron-Armes ab. Die Zeit bis zur PSA-Progression war 10,2 vs. 6,6 Monate; PFS 5,6 vs. 3,6 Monate; PSA-Ansprechrate 29 Prozent vs. sechs Prozent (alle $p < 0.001$).

Abirateron wurde insgesamt gut vertragen ohne Chemotherapie-typische Nebenwirkungen. Die wichtigsten Mineralokortikoid-bezogenen Nebenwirkungen wie Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Hypokaliämie traten unter Abirateron signifikant häufiger auf als unter Placebo; allerdings zumeist in leichter Form (< Grad 3).

Immuntherapie

Sipuleucel-T (Provenge®) ist die erste aktive individuelle zelluläre Immuntherapie, die für den Menschen entwickelt und vor kurzem von der FDA (Food and Drug Administration) in den USA für die Therapie des Kastrations-resistenten Prostatakarzinoms zugelassen wurde. Dieses Produkt stellt eine komplette therapeutische Innovation dar und wird ab 2012 auch den Patienten in Österreich - vorerst im Rahmen von Studien - zur Verfügung stehen.

Sipuleucel-T wird hergestellt, indem autologe Antigen-präsentierende Zellen mit einem Fusionsprotein inkubiert werden, das aus saurer Prostata-Phosphatase und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (GmCSF) besteht. Der Patient erhält also seine eigenen aktivierten Zellen als Provenge® zurück transfundiert. In einer randomisierten Phase III-Studie (IMPACT-Studie) wurden 512 asymptomatische oder minimal symptomatische CRPC-Patienten randomisiert. Im Verhältnis 2:1 erhielten die Patienten entweder Sipuleucel-T (n=341) oder Placebo (n=171). Sipuleucel-T wird dreimal im Abstand von jeweils zwei Wochen verabreicht. Danach ist die Therapie abgeschlossen und muss nicht wiederholt werden. Primärer Endpunkt der Studie war das Overall Survival. In der Sipuleucel-T-Gruppe fand sich eine relative Reduktion des Mortalitätsrisikos von 22 Prozent (HR 0,78; $p = 0.03$), was einer medianen Overall Survival-Verlängerung von 4,1 Monaten (25,8 vs. 21,7 Monate) entsprach. Die Dreijahres-Überlebensrate betrug unter Sipuleucel-T 31,7 Prozent, unter Placebo 23 Prozent. Unter und nach Sipuleucel-T findet man keine direkt messbaren antitumoralen Effekte im Sinne von Surrogat-Endpunkten. Weder die Zeit bis zur Progression noch das PSA-Ansprechen waren unterschiedlich zwischen Sipuleucel-T und Placebo.

Die häufigste Nebenwirkung von Sipuleucel-T waren leichte Infusionsreaktionen (Schüttelfrost, Fieber, Müdigkeit, Nausea, Tachykardie, Blutdruckanstieg) in den ersten 24 Stunden nach Verabreichung (Grad 3 bei 3,5 Prozent der Patienten). Andere Nebenwirkungen waren passagere Kopf-, Rücken- und Gelenksschmerzen. Außerdem traten zerebrovaskuläre Ereignisse bei 7,5 Prozent der Patienten unter Sipuleucel-T und bei 2,6 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe auf.

Behandlung von Knochenmetastasen

Bis zu 80 Prozent der Patienten mit einem Prostatakarzinom entwickeln im Lauf ihrer Erkrankung Knochenmetastasen. Schmerzen, Skelettkomplikationen, Beeinträchtigung der Lebensqualität und Mobilität und eine Einschränkung der Knochenmarksreserve sind die für den Patienten schwerwiegenden Folgen.

Die Strategien bei der Behandlung von Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms sind multimodal und konzentrieren sich auf Schmerztherapie (medikamentös, Strahlentherapie) und die Verhinderung von Skelettkomplikationen („skeletal related events“, SRE) mit bisher Zoledronat (Zometa®) und Kalzium/Vitamin D-Substitution.

Denosumab

Denosumab (Xgeva®) ist ein voll humaner monoklonaler Antikörper-IgG2-Isotyp mit einer hohen Affinität und Spezifität für den humanen RANK-Ligand. Es sind keine neutralisierenden Antikörper nachweisbar.

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Phase III-Studie wurden Zoledronat und Denosumab bei 1.904 Patienten mit einem Kastrations-resistenten Prostatakarzinom verglichen. Der erste Endpunkt war die Nicht-Unterlegenheit von Denosumab bezüglich der Verlängerung des Intervalls bis zum ersten SRE. Die mediane Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis betrug unter Denosumab 20,7 Monate, unter Zoledronat 17,1 Monate (HR 0.82; p für Nichtunterlegenheit 0.0002, für Überlegenheit 0.008). Schwere Nebenwirkungen waren selten und in beiden Studienarmen gleich häufig. Hypokalzämien traten unter Denosumab signifikant häufiger auf (13 Prozent vs. sechs Prozent; $p < 0.0001$).

Kieferosteonekrosen sind eine wichtige Nebenwirkung, waren jedoch insgesamt selten (zwei Prozent vs. ein Prozent; p = 0.09). Denosumab wird alle vier Wochen subkutan injiziert und ist seit kurzem in Europa und nun auch in Österreich für die Behandlung von Knochenmetastasen solider Tumore zugelassen.

Alpharadin

Mit Alpharadin wurde am ECCO Kongress 2011 erstmals ein Präparat vorgestellt, welches - basierend auf Strahlentherapie - nicht nur einen palliativen, symptomatischen Benefit, sondern auch einen Überlebensvorteil zeigt. Alpharadin ist ein sogenanntes „Alpha-Pharmazeutikum", das radioaktive Alphastrahlung abgibt. Radium-basierte Alpha-Pharmazeutika wie Alpharadin verhalten sich im Körper sehr ähnlich wie das natürliche Kalzium im Knochen, um sich gezielt in Regionen mit erhöhtem Knochenstoffwechsel in und um Knochenmetastasen herum anzulagern.

Bereits in Phase II-Studien konnte nachgewiesen werden, dass Radium-223-Chlorid signifikant die Knochenneubildung und die Resorptionsmarker reduziert, die PSA-Spiegel und die alkalische Knochenphosphatase reduziert und das Gesamtüberleben verlängert.

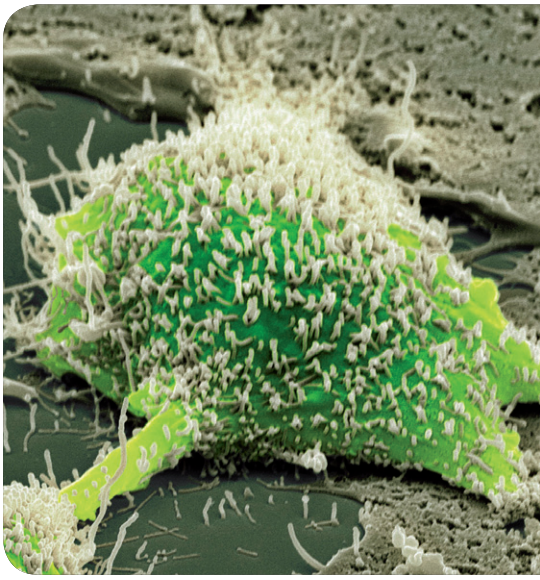
Die randomisierte Placebo-kontrollierte Phase III-Studie (ALSYMPCA) zeigte, dass Alpharadin die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit Kastrations-resistentem Prostatakrebs (CRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen signifikant um 44 Prozent verlängern konnte (p-Wert 0.00185, HR 0.695). Die Studie erreichte damit ihren primären Endpunkt sowie alle sekundären Endpunkte, darunter auch die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten sogenannter skelettbezogener Ereignisse (skeletal-related events, SRE). Die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug für mit Alpharadin behandelte Patienten 14 Monate verglichen mit 11,2 Monaten unter Placebo. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten von skeletal-related events lag bei 13.6 gegenüber 8,4 Monaten (64-prozentige Verbesserung, HR 0.610, p 0.00046).

Darüber hinaus normalisierten sich bei 33 Prozent der Alpharadin-Patienten die Werte der alkalischen Phosphatase (ALP), einem Marker für die Metastasierung im Knochen gegenüber ein Prozent in der Vergleichsgruppe (p < 0.001). Die Zeit bis zur erneuten Erhöhung des Tumormarkers PSA verlängerte sich um 49 Prozent (HR 0.671, p 0.00015).

Die häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen aller Schweregrade beinhalteten Knochenschmerzen (43 Prozent in der Alpharadin-Gruppe gegenüber 58 Prozent in der Placebogruppe), Übelkeit (34 Prozent vs. 32 Prozent), Durchfall (22 Prozent vs. 13 Prozent), Verstopfung (18 Prozent vs. 18 Prozent) und Erbrechen (17 Prozent vs. 13 Prozent). Zu den häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen zählte Anämie (27 Prozent vs. 27 Prozent). Unter den häufigsten mittleren bis schwereren Nebenwirkungen waren Knochenschmerzen (18 Prozent vs. 23 Prozent).

Alpharadin ist derzeit weder von der europäischen Gesundheitsbehörde EMA (European Medicines Agency) noch von der US-Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration) oder anderen Gesundheitsbehörden zugelassen.

Die vorliegenden Daten sowie frühere Studienresultate legen nahe, dass Alpharadin für Patienten mit einem Kastrations-resistenten Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen ein neuer Behandlungsstandard werden könnte. ⏮



Literatur bei den Verfassern

*) ***Priv. Doz. Dr. Maria De Santis,***
Dr. Mark Bachner*; beide:*
3. Medizinische Abteilung,
Zentrum für Onkologie und Hämatologie/
Kaiser-Franz-Josef-Spital,
Kundratstraße 3, 1100 Wien;
Tel. 01/60191/2308; Fax-DW 2309;
E-Mail: maria.desantis@wienkav.at

Herausgeber:
3. Medizinische Abteilung/
Zentrum für Onkologie und Hämatologie/
Kaiser-Franz-Josef-Spital

Lecture Board:
Univ. Prof. Dr. Günther Gastl,
Medizinische Universität Innsbruck/
Abteilung für Innere Medizin V/
Hämatologie und Onkologie
Univ. Prof. Dr. Klaus Geissler
Krankenhaus Hietzing Wien/
5. Medizinische Abteilung mit Onkologie
Univ. Prof. Dr. Josef Thaler
Klinikum Wels-Grieskirchen/Abteilung für Innere Medizin IV mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie

Literaturstudium in der ÖÄZ

www.meindfp.at

› Therapie von Malignomen: relevante Neuerungen - Teil 2

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ Punkte für das DFP zu erwerben.

Nach der Lektüre des State of the Art-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, damit zwei DFP-Punkte „Innere Medizin“ im Rahmen des Literaturstudiums anerkannt werden. Schicken Sie diese Seite entweder per Post oder Fax an:

Verlagshaus der Ärzte GmbH
z. H. Frau Claudia Chromy,
1010 Wien, Nibelungengasse 13,
Fax: 01/512 44 86/24
Einsendeschluss: 23. Juli 2012
(Datum des Poststempels)

Ab sofort online unter:
www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Österreichische ÄrzteZeitung

Fragen:

1) Die Definition für Cisplatin-„unfitte“ Patienten beinhaltet: (zwei Antworten richtig)
- ○ a) Alter ≥ 75 Jahre
- ○ b) Nierenfunktion: GFR ≤ 60ml
- ○ c) WHO Performance Status ≥ 2
- ○ d) ≥ 3 Komorbiditäten

2) Mögliche Standard First-Line Chemotherapie-Regime des muskelinvasiven Urothelkarzinoms sind: (zwei Antworten richtig)
- ○ a) Cisplatin/Gemcitabin
- ○ b) Cisplatin-Monotherapie
- ○ c) M-VAC
- ○ d) Carboplatin-hältige Kombinationstherapie
- ○ e) Taxan-hältige Kombinationstherapie

3) Für die Zweitlinien-Chemotherapie des Urothelkarzinoms zugelassene Substanzen sind: (eine Antwort richtig)
- ○ a) Paclitaxel
- ○ b) Gemcitabin
- ○ c) Vinflunine
- ○ d) Methotrexat
- ○ e) Epirubicin

4) Pazopanib: (drei Antworten richtig)
- ○ a) ist ein Inhibitor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors Her2/neu
- ○ b) ist ein Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor
- ○ c) ist in Österreich zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen
- ○ d) erreicht bei Nierenzellkarzinom-Patienten Ansprechraten um 30 Prozent
- ○ e) wird subkutan appliziert

5) Für die Zweitlinien-Chemotherapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms zugelassene Substanzen sind: (eine Antwort richtig)
- ○ a) Cabazitaxel + Prednison
- ○ b) Paclitaxel + Prednison
- ○ c) Cisplatin + Prednison
- ○ d) Vinorelbin + Prednison
- ○ e) Oxaliplatin + Prednison

6) Für die Behandlung von Knochenmetastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom ist zugelassen: (zwei Antworten richtig)
- ○ a) Clodronat
- ○ b) Denosumab
- ○ c) Zoledronsäure
- ○ d) Ibandronat
- ○ e) Alendronat

Mehr als zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: ○

Absender:

Bitte deutlich in Blockbuchstaben ausfüllen, da wir sonst die Einsendung nicht berücksichtigen können!

Name: _____

Strasse: _____

Ort: _____

Telefon: _____

Zutreffendes bitte ankreuzen:
- ○ Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- ○ Facharzt/Fachärztin für
- ○ Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.

Altersgruppe:

< 30	31–40	41–50	51–60	> 60
○	○	○	○	○

Meine ÖÄK-Arztnummer:

					–		

www.meindfp.at