

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

www.der-arzneimittelbrief.de

Unabhängiges  
Informationsblatt



Gegründet von  
H. Herxheimer, M. Schwab,  
H.-W. Spier  
Herausgeber  
D. von Herrath, W. Thimme

Schriftleitung  
D. von Herrath, W.-D. Ludwig, W. Oelkers,  
T. Schneider, J. Schuler, W. Thimme  
Mitarbeiter  
M. Döring, A. Michalsen

Jahrgang 39  
Nr. 1  
Berlin  
Januar 2005

## Bevacizumab in der Erstlinien-Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome

Dickdarmkrebs ist in den westlichen Industrienationen die häufigste Tumorerkrankung, bei der etwa die Hälfte der betroffenen Patienten im Verlauf eine Metastasierung erleidet und schließlich daran stirbt. Während über Jahrzehnte 5-Fluorouracil (5-FU) das einzige wirksame Zytostatikum bei der Erkrankung war, sind in den letzten Jahren mehrere neue systemische Behandlungsmöglichkeiten hinzugekommen. Oxaliplatin (Eloxatin®) und Irinotecan (Campto®) wurden als nicht kreuzresistente Zytostatika zunächst in der Zweitlinien-Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome als zusätzliche Option eingesetzt und sind inzwischen als Kombinationspartner, insbesondere von 5-FU, auch in der Erstlinien-Therapie weit verbreitet (1-5, s.a. 11, 12). Auf Cetuximab, einen monoklonalen Antikörper (moAK) gegen den „Epidermal Growth Factor Receptor“ (EGFR), sind wir kürzlich ausführlich eingegangen (13). Bevacizumab (Avastin®) ist ein humanisierter moAK gegen den „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF), der die Tumorangio-genese beeinflusst. Alle malignen Tumoren, bzw. deren Metastasen, benötigen ab einer Größe von 1-2 mm ein eigenes Tumorgefäßbett, dessen Aufbau unter Vermittlung von VEGF erfolgt. Neben der direkten antiangiogenetischen Wirkung kann Bevacizumab vermutlich durch Veränderungen am Tumorgefäßbett auch die intratumorale Verteilung von Zytostatika beeinflussen. Im Rahmen klinischer Studien wurde Bevacizumab sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Chemotherapien untersucht, wobei die klinischen Studien zum Stellenwert dieses moAK in Kombination mit Chemotherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom am weitesten fortgeschritten sind (6). Bereits früher wurde Bevacizumab in einer randomisierten Phase-II-Studie als Erstlinien-Therapie in zwei unterschiedlichen Dosierungen in Kombination mit einer Folsäure-modulierten 5-FU-Therapie (FS/FU) gegenüber der alleinigen Chemotherapie verglichen (7). Bei Patienten, die die niedrigere Dosis des Antikörpers (5 mg/kg Körpergewicht i.v. alle zwei Wochen) erhielten, fand sich gegenüber der reinen Chemotherapie eine verbesserte Ansprechrate (40% vs. 17%), verlängerte Zeit bis zum Progred der Erkrankung (9,0 vs. 5,2 Monate) und eine Verlängerung des medianen Überlebens (21,5 vs. 13,8 Monate). Daraufhin wurde von Genentech (Hersteller von Bevacizumab in den USA) eine Phase-III-Studie initiiert, die plazebokontrolliert die Wirksamkeit der Hinzunahme des moAK zum IFL-Regime (Irinotecan, Bolus-5-FU und Folsäure, wöchentlich wiederholt) überprüfte. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte die Ansprechrate, das progrefreie Überleben, die Dauer des Ansprechens und die Lebensqualität. IFL war inzwischen in den USA zugelassen worden und wird dort als ein Standard in der Erstlinien-Therapie eingesetzt (1). Da die Sicherheit der Kombination von Bevacizumab mit dem

## Inhalt dieser Ausgabe

Bevacizumab in der Erstlinien-Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome	1
Behandlung der Acne vulgaris	2
Herzschrittmacher bei neurokardiogenen Synkopen unwirksam	3
Schlechte Nachrichten über Atenolol als Antihypertensivum	4
Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Hämodialysepatienten mit dem Kalziummimetikum Cinacalcet	5
Deutliche Zunahme gefährlicher Hyperkaliämien nach Veröffentlichung der RALES-Studie	6
Intradermale Grippe-Vakzinierung spart Impfstoff im Vergleich mit intramuskulärer Injektion	6
Leserbriefe	
Mißbildungsrisiko bei Kindern unter Azathioprin-Behandlung des Vaters?	7
Polamidon-induzierte QT-Zeit-Verlängerung mit Kammertachykardie	8
Nitroglycerin-Spray beim akuten Koronarsyndrom?	8

Dosisangaben ohne Gewähr!

IFL-Schema noch nicht untersucht war, startete die Studie zunächst dreiarbig mit IFL plus Plazebo, FS/FU plus Bevacizumab (wie in der Phase-II-Studie) und mit einem Arm, in dem IFL und Bevacizumab (5 mg/kg KG alle zwei Wochen) kombiniert wurde. Nach rund 100 Patienten pro Arm erfolgte eine Zwischenanalyse hinsichtlich Unbedenklichkeit dieses experimentellen Arms, die ein akzeptables Sicherheitsprofil für IFL plus Bevacizumab ergab. Daraufhin wurde der Arm ohne Irinotecan gestoppt, so daß insgesamt 411 Patienten IFL plus Plazebo, 402 Patienten IFL plus Bevacizumab und 110 Patienten FS/FU plus Bevacizumab erhielten. Ein Cross-over vom Plazeboarm war in der Studie nicht erlaubt. Das Gesamtüberleben, das progrefreie Überleben und die objektive Ansprechrate wurden durch die Kombination von Bevacizumab plus IFL signifikant verbessert (s. Tab. 1). IFL plus Plazebo wurde im Median über 6,3 und IFL plus Bevacizumab über 9,3 Monate appliziert. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) traten bei Patienten, die den Antikörper erhielten, häufiger auf (84,9% vs. 74,0%;  $p < 0,01$ ). Insbesondere wurde eine arterielle Hypertonie (22,4% vs. 8,3%), die als Grad 3 UAW auch eine Behandlung erforderlich machte (11% vs. 2,3%), signifikant häufiger beobachtet. Bei sechs der 402 Patienten, die IFL plus Bevacizumab erhielten, kam es zu einer gastrointestinalen Perforation, die in einem Fall sogar tödlich verlief. Ob ein kausaler Zusammenhang mit der Antikörper-Therapie besteht, ist ungeklärt (9). Nicht signifikant häufiger als unter Plazebo wurden in der Phase-III-Studie Blutungen, Thrombosen und Proteinurie beobachtet, die in anderen Studien als Bevac-

Zs. B

1375

ZB MED