3 MedWiss.Institut

Onco.News

Aktuelle Studien • Innovative Therapien • Formale Themen

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

für die aktuelle Ausgabe unserer Onco.News haben wir internationale Zeitschriften und Datenbanken wieder nach interessanten Publikationen durchsucht. Ausgewählt und zusammengefasst haben wir für Sie u. a. Studien zum Mammakarzinom, zu Prostatakrebs und Darmkrebs.

Eine anregende Lektüre wünscht
Ihre Redaktion des MedWiss.Instituts

Meta-Analyse: Trastuzumab bei HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium

Eine Amplifikation des HER2-Gens kommt in 10–20 % der Brustkrebstumore im frühen Stadium vor und wird mit aggressiverem Krebs sowie einem erhöhten Risiko des Wiederauftretens in Verbindung gebracht. Die vielen Kopien des HER2-Gens sorgen für ein höheres Vorkommen von HER2-Proteinen auf der Zelloberfläche, die Wachstumssignale zur Teilung und Vermehrung in die Zelle senden. Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie ist mittlerweile die Standardtherapie sowohl für metastasierenden als auch für Brustkrebs im Frühstadium.

In einer Meta-Analyse haben Wissenschaftler den langfristigen Nutzen und die Risiken von Trastuzumab bei HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium untersucht. Dabei wurden Patienten- und tumorspezifische Daten miteinbezogen, um mögliche Unterschiede in der Wirksamkeit zu untersuchen. Für die Analyse wurden 7 randomisierte Studien mit insgesamt 13 864 Patienten inkludiert. Unter Trastuzumab sank die Sterblichkeits- und Rezidivrate um ein Drittel, unabhängig von Patienten- oder Tumoreigenschaften.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. Lancet Oncol. 2021 Aug; 22(8):1139-1150. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00288-6. PMID: 34339645; PMCID: PMC8324484.s.

Zur vollständigen Studienzusammenfassung und zum Originalabstract: *https://bit.ly/3wLjYFm.*

Gesunde Knochen trotz Brustkrebstherapie: Was hilft?

Aromatasehemmer werden standarmäßig zur adjuvanten Behandlung bei der Brustkrebstherapie eingesetzt. Allerdings wird diese Hormontherapie mit einer Reduktion der Knochendichte bei den Patientinnen in Verbindung gebracht. Um einer potenziellen Osteoporose entgegenzuwirken, werden antiresorptive Medikamente eingesetzt, die über unterschiedliche Wirkmechanismen einen lokalen Knochenabbau verhindern.

Die Wirksamkeit dieser antiresorptiven Medikamente wurde in einer Meta-Analyse aktueller Studien analysiert. Hierfür wurden in den Datenbanken PubMed, Scopus und Web of Science Publikationen recherchiert, in denen auch die Behandlung einer durch die adjuvante Therapie ausgelösten Reduzierung der Knochendichte untersucht wurde. In die Meta-Analyse wurden insgesamt 21 Publikationen einbezogen. Teilnehmerinnen der inkludierten Studien waren ausschließlich Patientinnen in der Postmenopause mit Brustkrebs im Frühstadium.

Die vielversprechendsten Ergebnisse unter den antiresorptiven Wirkstoffen zeigten Denosumab und Zoledronat: Durch den Einsatz von Denosumab konnte sowohl die effektivste Verbesserung bezüglich der Knochendichte als auch die größte Reduktion des Risikos von Frakturen bei den Patientinnen erzielt werden. Unter Zoledronat kam es zu einer starken Verbesserung der Knochendichte im Lendenwirbel- und Hüftbereich.

Bei einigen Medikamenten waren die Daten widersprüchlich und die Autoren bemängeln das Fehlen von Langzeitdaten bezüglich der Veränderung der krankheitsfreien Überlebenszeit bei der Behandlung mit antiresorptiven Medikamenten. Insgesamt seien mehr Studien nötig, die die Reduktion der Knochendichte durch die Therapie mit Aromatasehemmern untersuchen, um eine optimale standardisierte Behandlung für Brustkrebspatientinnen bereitstellen zu können.

de Sire A, Lippi L, Venetis K et al. Efficacy of Antiresorptive Drugs on Bone Mineral Density in Post-Menopausal Women With Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Front Oncol. 2022 Jan 21;11:829875. doi: 10.3389/fonc.2021.829875 . PMID: 35127539 ; PMCID: PMC8814453.

Zur vollständigen Studienzusammenfassung und zum Originalabstract: *https://bit.ly/3GkX2zL*

Apixaban vs. Niedermolekulares Heparin: Effektivität- und Verträglichkeitsprofil im Versorgungsalltag#

In einer retrospektiven Datenanalyse# wurden erwachsene Patienten mit aktiver Krebserkrankung aus vier US-amerikanischen Versicherungsdatenbanken analysiert. Ausgewertet wurden die Daten von 14.086 Erwachsenen mit aktiver Tumorerkrankung und mindestens einer Neuverschreibung für eine VTE-Behandlung mit Apixaban (n=3.393) oder einem NMH (n=6.108) innerhalb von 30 Tagen nach der VTE-Diagnose.

Die Auswertung der Nachbeobachtung nach sechs Monaten ergab für Apixaban-Patienten ein geringeres Risiko eines VTE-Rezidivs (HR: 0,61; 95 % KI: 0,47 – 0,81; p = 0,001) und schwerer Blutungen (HR: 0,63; 95 % KI: 0,47 – 0,86; p = 0,003) gegenüber NMH-Patienten. Das Risiko für Nicht-Persistenz (Abbruch oder Wechsel der Therapie) war unter Apixaban zudem etwa halb so hoch wie unter NHM.[1]

Die Ergebnisse der Analyse zeigen ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Apixaban im Versorgungsalltag bei Krebspatienten mit VTE. Die Vergleichbarkeit der verschiedenen Gruppen hinsichtlich der Patienten-Charakteristika wurde mithilfe einer validierten statistischen Methode hergestellt: Propensity Score Analyse mit IPTW (Inverse-probability-of-treatment-weighting)-Schätzung.

In einer weiteren Analyse US-amerikanischer Versicherungsdaten zeigte Apixaban im Vergleich zu NMH zudem bei Hochrisikopatienten ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil über alle Subgruppen (Hohes oder sehr hohes VTE-Risiko, Metastasen, Krebsbehandlung/Chemotherapie, Index VTE-Ereignis, GI-Tumore).

Dieser Beitrag wurde in Kooperation mit Pfizer Pharma erstellt.

Zur vollständigen Studienzusammenfassung und zum Originalabstract:
https://bit.ly/3MFnhCO

NMH = niedermolekulares Heparin

*Limitationen:*

a *Limitationen: Beobachtungsstudien zeigen nur Assoziationen zwischen Variablen, keine Kausalität. Die Definitionen von VTE-Rezidiven basierte auf der stationären Diagnose nach ICD-9/10-CM für VTE mit positiver Risikoabschätzung (26–93 %). Patient*innen mit anderen Hospitalisierungsgründen und VTE wurden dadurch nicht ausgeschlossen. Hämoglobinwerte waren nicht verfügbar, daher ist es theoretisch möglich, dass nicht alle schweren Blutungen erfasst wurden. Die ICD-Codes und der Algorithmus zur Identifikation von CRNM (klinisch relevanten, nicht schweren)-Blutungen sind nicht in der Literatur validiert. Eine Fehleinschätzung aufgrund falscher Klassifizierung ist möglich. Das Poolen der Datensätze ermöglicht keinen Ausschluss von Duplikaten. Schätzungen in der Literatur gehen von nur 0,5 % Duplikaten aus. Wie bei jeder Versicherungsdatenbank besteht die Möglichkeit von Kodierungsfehlern und fehlenden Daten. Es wurden 52 Patient*innen mit VTE-Rezidiv während der Überbrückungsphase mit NMH vor Warfarin ausgeschlossen. Kommerzielle Datenbanken enthalten keine Informationen zu Todesfällen wie fatalen VTE-Rezidiven. Die Ergebnisse treffen unter Umständen nur auf die erfasste Population (privat krankenversicherte US-Amerikaner) zu. Bestimmte Daten wie z. B. Laborparameter sind bei den Versicherungsdaten nicht verfügbar. In den Datensätzen sind Verschreibungen von Medikamenten während der Hospitalisierung nicht identifizierbar.*

b *VTE-Rezidive und schwere Blutungen wurden identifiziert anhand der ersten angegebenen Diagnose einer VTE oder schweren Blutung im Krankenhaus. Zur Codierung wurde u. a. der ICD-9-CM oder der ICD-10-CM verwendet. Hospitalisierungen mit VTE-Diagnose, die innerhalb von 7 Tagen nach der Index-VTE erfolgten, wurden nicht als VTE-Rezidiv gewertet. Schwere Blutungen beinhalteten GI, intrakranielle und schwere Blutungen an anderen Stellen.*

c *In der Studie von Cohen et al. [1] ermittelt als mindestens zwei Krankenversicherungsansprüche für eine Tumordiagnose oder einen Krankenversicherungsanspruch für eine Tumordiagnose und mindestens eine Verschreibung für eine Antitumorbehandlung.*

d *6 Monate vor bis 30 Tage nach Index-Datum.*

e *VTE-Diagnose mit ≥1 Verordnung für VTE-Behandlung in der Klinik oder ambulant zwischen dem 1. März 2014 und dem Studienende (Market Scan: 30. Juni 2017; Humana und Optum: 31. Dezember 2017; PharmMetrics: 31. März 2018)*

f *EMA-Definition: schwere Blutungen nach den Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) oder Blutungen, die einen akuten chirurgischen Eingriff erfordern.*

g *Patient*innen mit aktiver Krebserkrankung (Diagnose innerhalb der letzten 6 Monate oder Behandlung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses oder innerhalb 6 Monaten vor Randomisierung oder rezidivierende, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Krebserkrankung) oder einer früheren Krebserkrankung (Diagnose innerhalb der letzten 2 Jahre). Ausnahme: Basalzell- und Plattenepithelkarzinom der Haut, primärer Hirntumor/intrazerebrale Metastasen, akute Leukämie.*

Quellen:

Cohen A, Keshishian A, Lee T, Wygant G, Rosenblatt L, Hlavacek P, Mardekian J, Wiederkehr D, Sah J, Luo X. Effectiveness and Safety of Apixaban, Low-Molecular-Weight Heparin, and Warfarin among Venous Thromboembolism Patients with Active Cancer: A U.S. Claims Data Analysis. Thromb Haemost. 2021 Mar;121(3):383-395. doi: 10.1055/s-0040-1718728. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33171521.

Cohen AT, Keshishian A, Lee T, Rosenblatt L, Hlavacek P, Sah J, Luo X. Effectiveness and safety of apixaban, LMWH, and warfarin among high-risk subgroups of VTE patients with active cancer. Curr Med Res Opin. 2021 Jun 14:1-16. doi: 10.1080/03007995.2021.1932448. Epub ahead of print. PMID: 34030541.

Weitere Informationen finden Sie in den aktuellen Fachinformationen:
Eliquis 2,5 mg (https://link.b-ms.de/2Ynm9xd)
Eliquis 5 mg (https://link.b-ms.de/3aJ2Q6x)

Abemaciclib plus endokrine Therapie verlängert invasiv-krankheitsfreies Überleben bei Hochrisiko-Brustkrebs im Frühstadium

Abemaciclib gehört zu den CDK-Inhibitoren, einer Wirkstoffklasse, die Enzyme hemmt (Cyklin-abhängige Kinasen), welche für die Deaktivierung eines Tumorsuppressor-Gens verantwortlich sind. Durch die Hemmung kann der Zelltod der Brustkrebszellen herbeigeführt werden.

Die Verabreichung von CDK-Inhibitoren in Kombination mit endokriner Therapie (ET) hat die Ergebnisse bei Hormonrezeptor-positivem (HR+), humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem (HER2-), fortgeschrittenem Brustkrebs in vergangenen Studien deutlich verbessert. Um den möglichen Anwendungsbereich des Medikaments weiter zu untersuchen, haben Wissenschaftler in einer randomisierten Phase-III-Studie die Wirksamkeit von ET mit und ohne die Verabreichung von Abemaciclib bei HR+, HER2- Brustkrebs im Frühstadium untersucht.

Für die Studie wurden 5 637 Patientinnen randomisiert 1:1 aufgeteilt und erhielten für mindestens fünf Jahre ET ohne bzw. mit adjuvantem Abemaciclib für zwei Jahre.

Bei der primären Ergebnisanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten führte ET mit Abemaciclib zu einer Verringerung des Risikos, einen Rückfall der invasiven Brustkrebserkrankung zu erleiden, um 29 % (Hazard Ratio (HR): 0,71; 95 % KI: 0,58 – 0,87; p=0,0009). Bei der zusätzlichen Follow-up-Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten blieben die Vorteile für das invasiv-krankheitsfreie Überleben (HR: 0,70; 95 % KI: 0,59 – 0,82; p<0,0001) und für die Überlebenszeit ohne das Wiederauftreten von Metastasen erhalten (HR: 0,69; 95 % KI: 0,57 – 0,83; p<0,0001). Die absoluten Verbesserungen der 3-Jahres-invasiv-krankheitsfreien Überlebensrate und Metastasen-freien Überlebensrate betrugen 5,4 % bzw. 4,2 %. Es wurden keine Abweichungen vom Nebenwirkungsprofil festgestellt

Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1571-1581. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.015, Epub 2021 Oct 14. PMID: 34656740.

Zur vollständigen Studienzusammenfassung und zum Originalabstract:
https://bit.ly/3ao8BdN

Phsae-II-Studie: 117Lu-PSMA-617 vs. Cabazitaxel bei metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakrebs

Verliert die Hormontherapie bei metastasierendem Prostatakrebs ihre Wirkung, muss auf Behandlungsalternativen zurückgegriffen werden. Eine solche Alternative könnte das Radiopharmakon 117Lu-PSMA-617 darstellen. Für die Behandlung mit 117Lu-PSMA-617 werden entsprechende Liganden bestrahlt, die dann an die Antigene der Krebszellen binden und so gezielt die therapeutische Strahlung abgeben.

Um die Wirksamkeit des Radiopharmakons zu untersuchen, wurde es in einer randomisierten, offenen Phase-II-Studie mit dem Medikament Cabazitaxel verglichen, das ebenfalls bei metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakrebs eingesetzt wird. Für die Studie, die an elf Standorten in Australien durchgeführt wurde, wurden Männer mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakrebs rekrutiert, für die die Behandlung mit Cabazitaxel als nächster Schritt geplant war.

Die Patienten wurden 1:1 zufällig nach den beiden Behandlungsarten aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt 117Lu-PSMA-617 6,0 – 8,5 GBq intravenös alle sechs Wochen für bis zu sechs Zyklen, die zweite Gruppe erhielt Cabazitaxel 20 mg/m^2 intravenös alle drei Wochen für bis zu 10 Zyklen. Als primärer Endpunkt wurde die PSA-Ansprechrate (Rückgang des PSA-Wertes um mindestens 50 %) festgelegt.

Die PSA-Ansprechrate war in der Gruppe, die mit 117Lu-PSMA-617 behandelt wurde, höher als in der Gruppe, die mit Cabazitaxel behandelt wurde. Von den Teilnehmern, die die geplante Behandlung erhielten, wurde ein Rückgang des PSA-Wertes um mindestens 50 % bei 66 % der mit 117Lu-PSMA-617 behandelt Patienten festgestellt, bei der Cabazitaxel-Gruppe lag der Anteil bei 44 % (Unterschied: 23 %; 95 % KI: 9 – 37; p=0,0016).

Bei der Behandlung mit 117Lu-PSMA-617 waren die Nebenwirkungen weniger stark ausgeprägt.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet. 2021 Feb 27;397(10276):797-804. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3 . Epub 2021 Feb 11. PMID: 33581798.

Zur vollständigen Studienzusammenfassung und zum Originalabstract:
https://bit.ly/3Gm6wLs

Was bringt die Kombination von Wirkstoffen bei nicht-metastasierendem Hochrisiko-Prostatakrebs?

Männer mit Prostatakrebs werden meist mit einer Androgentzugstherapie (ADT) für drei Jahre behandelt, häufig begleitend zu Strahlentherapie. In zwei randomisierten kontrollierten Studien wurde die Zugabe von Abirateonacetat und Prednisolon allein und in Kombination mit Enzalutamid getestet. Um die Effektivität dieser Behandlungsarten zu bewerten, haben Wissenschaftler eine Meta-Analyse der Ergebnisse dieser Studien durchgeführt.

Die Studien fanden an 113 Standorten in Großbritannien und der Schweiz statt. Die Teilnehmer wurden alle mit einem nicht-metastasierenden Hochrisiko-Prostatakarzinom diagnostiziert und hatten einen WHO-Performance-Status von 0 bis 2. In beiden Studien wurden die Patienten 1:1 in Kontrollgruppe und Kombinationstherapiegruppe aufgeteilt. In der ersten Studie sah die Behandlung der Kontrollgruppe ADT und ggf. eine Operation oder Hormonbehandlung zur Ausschüttung des luteinisierenden Hormons vor. Die Kombinationstherapiegruppe erhielt oral Abirateonacetat (1.000 mg/ Tag) und Prednisolon (5 mg/ Tag). In der zweiten Studie sah die Kombinationstherapie zusätzlich die orale Aufnahme von Enzalutamid (160 mg/Tag) vor.

Das metastasenfreie Überleben war in den Kombinationstherapie-Gruppen länger als in den Kontrollgruppen. Das metastasenfreie Überleben nach sechs Jahren erreichten:

- 82 % in der Kombinationstherapie (KI 95 %: 79 – 85)
- 69 % in den Kontrollgruppen (KI 95 %: 66 – 72)

Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des metastasenfreien Überlebens bei der Behandlung mit Abirateonacetat und Prednisolon im Vergleich zu der zusätzlichen Behandlung mit Enzalutamid. Hingegen zeigte die Wirkstoff-Kombination deutliche Vorteile.

Attard G, Murphy L, Clarke NW et al.; Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. Lancet. 2021 Dec 23:S0140-6736(21)02437-5. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02437-5. Epub ahead of print. PMID: 34953525.

Zur vollständigen Studienzusammenfassung und zum Originalabstract:
https://bit.ly/3Nv3QgA

Phase-II-Studie: Nivolumab mit Ipilimumab zur Erstlinienbehandlung von metastasierendem Darmkrebs mit hoher Mikrosatelliteninstabilität

Mikrosatelliten sind kurze, sich häufig wiederholende Abschnitte der DNA. Als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) wird eine Längenveränderung dieser Sequenzen in Folge einer nicht korrekt funktionierenden DNA-Reparatur bezeichnet (Missmatch-Reparatur-Defizienz). Ein Nachweis von MSI kann die fehlerhafte DNA-Reparatur beweisen und damit Rückschlüsse auf die Tumorentstehung geben. Zudem kann MSI als wichtiges Klassifizierungsmerkmal Aufschluss darüber geben, welche Behandlungsmethoden erfolgsversprechend sind.

In einer Phase-II-Studie wurden Patienten mit metastasierendem Darmkrebs mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) und ohne vorherige Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung alle zwei Wochen mit Nivolumab und alle sechs Wochen mit niedrig dosiertem Ipilimumab behandelt. Als primärer Endpunkt wurde die objektive Ansprechrate festgelegt. Bei den Medikamenten handelt es sich um Immuncheckpoint-Inhibitoren, deren Wirksamkeit darin besteht, die Tumorzellen für das Immunsystem angreifbar zu machen.

Es wurde ein deutliches und anhaltendes Ansprechen auf die Behandlung unabhängig von erfassten Tumor- und Patientendaten beobachtet. Die objektive Ansprechrate lag bei 69 % (95 % KI: 53–82), die Krankheitskontrollrate bei 84 % (95 % KI: 70,5–93,5).

Bei der Nachuntersuchung nach über 24 Monaten sprach mehr als die Hälfte der Behandelten weiterhin auf die Therapie an, mehr als die Hälfte der Patienten überlebten ohne Progression der Krankheit (in der Studie 74 %) und insgesamt war mehr als die Hälfte zu diesem Zeitpunkt noch am Leben (in der Studie 79 %).

Die Ergebnisse zeigen deutliche klinische Vorteile der Behandlung und eine gute Verträglichkeit als Erstlinientherapie.

Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. J Clin Oncol. 2022 Jan 10;40(2):161-170. doi: 10.1200/JCO.21.01015 . Epub 2021 Oct 12. PMID: 34637336.

Zur vollständigen Studienzusammenfassung und zum Originalabstract:
https://bit.ly/3wGBiKs