

AUS DER ABTEILUNG FÜR HÄMATOLOGIE UND INTERNISTISCHE ONKOLOGIE
UNTER LEITUNG VON PROF. DR. MED. R. ANDREESEN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Antiangiogenetische Therapie kombiniert mit Chemoimmuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Irmela Schrettenbrunner

2010

Für meinen Vater

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Albrecht Reichle
2. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Ayman Agha
Tag der mündlichen Prüfung:	22. September 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	<u>Epidemiologie und Ätiologie des Nierenzellkarzinoms</u>	9
1.2	<u>Chirurgische Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms</u>	12
1.3	<u>Radiotherapie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom</u>	13
1.4	<u>Optionen der systemischen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms</u>	13
1.4.1	Chemotherapie	13
1.4.2	Immuntherapie mit Zytokinen	14
1.4.3	Angiostatische Therapie	16
1.4.4	Auswahl der Studienmedikamente und die Anforderungen an sie	28
2	Studienziele	31
2.1	<u>Primäres Studienziel</u>	31
2.2	<u>Sekundäre Studienziele</u>	31
3	Studiendesign	32
3.1	<u>Art der Studie</u>	32
3.2	<u>Teilnehmende Zentren und Aufgabenverteilung</u>	32
3.3	<u>Patientenzahl</u>	33
3.4	<u>Zeitplan</u>	33
4	Patientenauswahl	34
5	Medikation	35
5.1	<u>Behandlungsplan und Dosierungsvorschriften</u>	36
5.2	<u>Verabreichung der Studienmedikamente und Dosisanpassungen</u>	37
5.2.1	Antiangiogenetische Therapie	37
5.2.2	Chemotherapie	37
5.2.3	Immuntherapie	40
5.3	<u>Begleit- und Supportivmedikation</u>	41
6	Untersuchungen	42
6.1	<u>Untersuchungsplan</u>	42
6.2	<u>Umfang der Untersuchungen</u>	43
7	Therapiebewertung	44
7.1	<u>Remissionskriterien</u>	44
7.2	<u>Sicherheit (Toxizität)</u>	45
7.2.1	Definition unerwünschter Ereignisse	45
7.2.2	Erfassung und Dokumentation unerwünschter Ereignisse	45

7.2.3	Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.....	47
8	Vorzeitiges Studienende.....	48
9	Dokumentation.....	49
10	Datenmanagement und statistische Aspekte.....	50
11	Auswertung und Ergebnisse.....	53
11.1	<u>Patientencharakteristika.....</u>	53
11.2	<u>Behandlung.....</u>	56
11.3	<u>Effizienz der Behandlung.....</u>	59
	11.3.1 Therapieansprechen.....	59
	11.3.2 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	65
11.4	<u>CRP-Ansprechen.....</u>	68
11.5	<u>Verträglichkeit und Sicherheit.....</u>	73
	11.5.1 Therapie-assoziierte Toxizität.....	73
	11.5.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	77
12	Diskussion.....	81
13	Referenzliste.....	88
14	Appendices.....	105
Appendix A:	Patientenaufklärung.....	105
Appendix B:	Einverständniserklärung über die Teilnahme an einer klinischen Studie.....	109
Appendix C:	Erklärung zum Datenschutz.....	111
Appendix D:	Studiendokumentation – CRF-Bögen.....	112
Appendix E:	SAE-Bogen.....	131
Appendix F:	Aktivitätsindex zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit nach WHO bzw. Karnofsky-Index.....	132
Appendix G:	Fachinformation Actos®.....	133
Appendix H:	Fachinformation Arcoxia®.....	138
Appendix I:	Fachinformation Xeloda®.....	146
Appendix J:	Fachinformation Roferon®.....	158
Appendix K:	Behandlungsassoziierte Toxizität.....	166
15	Abkürzungsverzeichnis.....	171
16	Danksagung.....	175

17 Erklärung.....	177
18 Lebenslauf.....	179

1 Einleitung

Angiostatische Therapieprinzipien sind seit den 1990er Jahren in ersten Phase-I- und -II-Studien erfolgreich bei therapierefraktären Neoplasien eingesetzt worden [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Im vorliegenden Studienkonzept soll geprüft werden, ob eine antiangiogenetische Therapie kombiniert mit einer Chemoimmuntherapie ausreicht, eine Krankheitsstabilisierung bei metastasierten Nierenzellkarzinomen zu erreichen.

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom stellt 2-3 % [9] aller malignen Neoplasien des Menschen dar und belegt nach dem Prostatakarzinom und dem Urothelzellkarzinom den 3. Platz auf der Liste der häufigsten urologischen Karzinome.

Die höchste Inzidenz findet man in westlichen Ländern, wobei sie weltweit und in Europa jährlich um 2 % ansteigt. Jedes Jahr werden in Europa heute etwa 40.000 Patienten mit Nierenzellkarzinom neu diagnostiziert und fast 20.000 Menschen sterben an dieser Erkrankung [10]. 1998 erkrankten in der Europäischen Union etwa 30.000 Patienten am Nierenzellkarzinom und nahezu 15.000 starben daran [11]. In Dänemark und Schweden ist über die letzten 20 Jahre interessanterweise ein stetiger Rückgang der Inzidenz zu verzeichnen [12].

Was das Organ Niere anbelangt, stellt das Nierenzellkarzinom unter den soliden Nierentumoren die am häufigsten vertretene Form dar. Es umfasst verschiedene Typen mit unterschiedlichen histopathologischen (siehe Tabelle 1) und genetischen Eigenschaften [13].

Tabelle 1. Histologische Unterteilung des Nierenzellkarzinoms (WHO-Klassifikation)

[14]

Klarzelliges Nierenzellkarzinom	80-90	%
Papilläres Nierenzellkarzinom	10-15	%
Chromophobes Nierenzellkarzinom	4-5	%
Sammelrohrkarzinom der Niere	< 1	%
Unklassifiziertes Nierenzellkarzinom	4-5	%

Der Großteil der Nierenzellkarzinome sind Adenokarzinome ausgehend von den Zellen des proximalen Tubulus, von denen wiederum das klarzellige Nierenzellkarzinom am häufigsten ist und als der für eine systemische Therapie sensitivste Subtyp gilt.

Das Verhältnis in der Geschlechterverteilung beträgt 1,5 : 1 mit einer leichten Prädominanz für Männer im Vergleich zu Frauen. Der Altersgipfel liegt dabei zwischen 60 und 70 Jahren. Ätiologisch spielen Lifestyle-Faktoren wie Rauchen, Adipositas und die antihypertensive Langzeit-Therapie eine Rolle [12, 15, 16]. Nikotin-Abstinenz stellt die effektivste Prophylaxe des Nierenzellkarzinoms dar und ist zusammen mit dem Vermeiden von Übergewichtigkeit die wichtigste Primärprävention.

In Europa wird bei einem großen Anteil der Patienten das Nierenzellkarzinom dank klinischer Symptome diagnostiziert, wie palpable Tumormassen gepaart mit Flankenschmerz und Hämaturie (6-10 %) [17, 18], paraneoplastische Syndrome (30 % der symptomatischen Patienten) oder metastatische Symptome wie chronischer Husten oder Knochenschmerzen (25-30 %) [19].

Dank zunehmender Erfassung von Tumoren mittels bildgebender Verfahren, wie Ultraschall und Computertomographie, ist die Zahl des zufällig diagnostizierten Nierenzellkarzinoms gestiegen. Diese Tumoren sind nun meist kleiner und befinden sich in einem weniger fortgeschrittenen Stadium [20, 21, 22].

70 bis 80 % aller Fälle werden heute im Stadium der lokalisierten Erkrankung (T 1-2, siehe Tabelle 2 und 3) erkannt, von denen etwa die Hälfte ein metastatisches Stadium entwickeln [23]. Gemäß den SEER Daten (Surveillance Epidemiology and End Results) entspricht das 5-Jahres-Überleben im Stadium der lokalisierten Erkrankung (T 1-2) 89 %, im lokal fortgeschrittenen Stadium nur 61 % und im Falle einer Metastasierung lediglich 9 %.

Tabelle 2. TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

T	Primärtumor
T1	Tumor auf Niere begrenzt, < 7 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor auf Niere begrenzt, > 7 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus und/oder infiltriert Nebenniere und perirenales Gewebe, jedoch nicht über die Gerota-Faszie hinaus
T3a	Infiltration von Nebenniere und perirenalem Gewebe
T3b	Ausbreitung in die V. cava bis unterhalb des Zwerchfells
T3c	Ausbreitung in die V. cava bis oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumor durchbricht die Gerota-Faszie
N	Regionale Lymphknotenmetastasierung
Nx	unklarer regionaler Lymphknotenstatus
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem einzelnen, regionalen Lymphknoten
N2	> als 1 regionaler Lymphknoten befallen
M	Fernmetastasierung
Mx	Fernmetastasierung nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 3. WHO-Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms

Stadium I	T1, N0, M0
Stadium II	T2, N0, M0
Stadium III	T1-2, N1, M0 oder T3, N0/N1, M0
Stadium IV	T4, N0/N1, M0 oder jedes T, N2, M0 oder jedes T, jedes N, M1

Metastasierte Nierenzellkarzinome sind mit einer sehr ungünstigen Prognose und einem medianen Überleben von nur 10 Monaten (95% Konfidenzintervall, 9 bis 11 Monate) assoziiert. Die Tumorabsiedlungen finden sich dabei bevorzugt in Lungen, Lymphknoten, Leber und Skelett. Anhand von 5 Risikofaktoren zeichnen sich dabei nach dem Motzer Risk Score 3 Risikogruppen von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ab, nach denen die jeweilige Prognose eines Patienten abgeschätzt wird:

- Herabgesetzter Karnofsky-Index (<80%),
- Hohe Serum-Lactat-Dehydrogenase-Spiegel (> 1,5 x oberer Referenzbereich),
- Niedriges Hämoglobin (< unterer Referenzbereich),

- Hohes, „korrigiertes“ Serum-Calcium (> 10 mg/dl) und
- Fehlen einer zuvor durchgeführten Nephrektomie.

Motzer Risk Score und die Risikogruppen:

Niedriges Risiko (0 Punkte), Mittleres Risiko (1-2 Punkte), Hohes Risiko (3-5 Punkte).

In der Studie von Motzer et al. über 670 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom lagen bezüglich des medianen Überlebens die einzelnen Risikogruppen mindestens 6 Monate auseinander. Sie zeigt die Wichtigkeit einer differenzierten Forschung und der korrekten Auswahl der Patienten für entsprechend weiterführende Studien [24].

Trotz der steigenden Rate an Zufallsbefunden des Nierenzellkarzinoms hat sich die Mortalität seit den 1990er Jahren auf einem stabilen Niveau eingependelt und ist nur tendenziell rückläufig [25].

1.2 Chirurgische Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Mittel der Wahl in der chirurgischen Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist die Tumornephrektomie. Diese ist jedoch nur dann kurativ, wenn es möglich ist, alle Tumorabsiedlungen komplett zu entfernen. Bei den meisten Patienten mit metastatischer Erkrankung ist die Tumornephrektomie jedoch ein palliativer Ansatz, der eine zusätzliche systemische Behandlung erforderlich macht.

Die Meta-Analyse von zwei randomisierten Studien, welche eine Monotherapie mit Interferon- α mit einer Immuntherapie in Kombination mit der Nephrektomie verglich, ergab, dass das Langzeit-Überleben der Patienten nach Tumornephrektomie gesteigert werden konnte [26].

Die Indikation zur Tumornephrektomie stellt sich aus palliativer Intention somit bei Patienten mit resektablem Nierenzellkarzinom und einem guten Allgemeinzustand. [27]. Sie kann in Kombination mit einer Immuntherapie mit Interferon- α das Gesamtüberleben verbessern.

Außerdem kann bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit einem begrenzten Volumen an Metastasen, die zumeist in der Lunge lokalisiert sind, die komplette Resektion dieser Metastasen die klinische Prognose verbessern und ein langes Überleben bedingen [28]. Eine kombinierte Immuntherapie bringt hier keinen zusätzlichen Vorteil mehr [29, 30, 31, 32, 33].

1.3 Radiotherapie bei metastasiertem Nierenzellkarzinom

Die Strahlentherapie kann in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms bei ausgewählten Patienten mit irresektablen Hirn- oder Knochenmetastasen ohne Ansprechen auf andere konservative Behandlungsstrategien palliativ eingesetzt werden. Meist führt sie zu ausgeprägter Symptomerleichterung, wie beispielsweise einer Schmerzreduktion bei Knochenbefall [34, 35, 36, 37].

1.4 Optionen der systemischen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

1.4.1 Chemotherapie

Metastasierte Nierenzellkarzinome sind mit einer sehr ungünstigen Prognose und einem medianen Überleben von nur 10 Monaten assoziiert [24].

In den bisher durchgeführten Studien zur systemischen Chemotherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms konnten nur enttäuschende Ergebnisse mit Ansprechraten bis zu maximal 10-15% mit Monotherapien erzielt werden. Auch kombinierte Chemotherapieregime erwiesen sich gegenüber den Behandlungen mit Einzelsubstanzen als nicht überlegen [38].

Nierenzellkarzinome entwickeln sich aus den Zellen des proximalen Tubulus. Diese enthalten den *p*-Glykoprotein-Phänotyp, der eine Rolle im aktiven Transport von toxischen Molekülen über die Zellmembran spielt. Im Falle von Karzinomen ist dieser Multi-drug-resistance (MDR) -Phänotyp assoziiert mit einer Resistenz gegenüber

bestimmten zytotoxischen Wirkstoffen. Dies erklärt, warum das Nierenzellkarzinom allgemein so wenig auf eine systemische Chemotherapie anspricht [39, 40, 41]. Lediglich 5-Fluorouracil zeigt eine gewisse Wirksamkeit, wenn es mit einer Immuntherapie kombiniert wird [42].

An 160 Patienten wurde die Kombinationstherapie von Interferon- α -2a mit Vinblastin gegenüber Vinblastin alleine untersucht. Für die Behandlung mit Interferon- α -2a/Vinblastin wurde ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des Überlebens (68 vs. 38 Wochen) und der Ansprechrate (17% vs. 3%) gegenüber der Monotherapie mit Vinblastin beobachtet [43].

In einer retrospektiven Analyse an 670 Patienten konnte gegenüber den chemotherapeutisch behandelten Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten belegt werden, die mit einem Zytokin behandelt worden waren [44].

1.4.2 Immuntherapie mit Zytokinen

Bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ist der Krankheitsverlauf sehr variabel. Manchmal beobachtet man eine rasch progressive Erkrankung, genauso wurden aber auch langanhaltende stabile Verläufe oder spontane Remissionen der Metastasen beschrieben. Dies legt nahe, dass bestimmte Immunmechanismen eine Rolle spielen. Inzwischen hat man auf vielfältige Weise versucht, mit diesen Mechanismen zu arbeiten. Am besten wurde dabei die Immuntherapie mit den Zytokinen Interferon- α -2a (IFN- α) und Interleukin-2 (IL-2) erforscht.

Sie führt für die Mono- oder Kombinationstherapie der beiden Substanzen zu Ansprechraten in der Spanne von 10-20%.

Interferon- α -2a (IFN- α)

Interferon- α ist ein Zytokin, das von Leukozyten und Makrophagen produziert wird und eine Reihe von nachgewiesenen biologischen Effekten aufweist. So konnte u.a. eine direkte antiproliferative Wirkung auf solide Tumoren und immunmodulatorische

Wirkung u.a. durch vermehrte Expression von HLA-Molekülen nachgewiesen werden.

In randomisierten Studien hat sich Interferon- α bezüglich des Überlebens einer hormonellen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms als überlegen erwiesen. In einer randomisierten Phase-III-Studie mit 350 Patienten wurde die Interferon- α -Monotherapie mit der Gabe von Medroxyprogesteronacetat verglichen. Das mediane Überleben und die Ansprechraten lagen in der Interferon- α -Gruppe mit 8,5 Monaten bzw. 14% deutlich höher gegenüber 6,0 Monaten bzw. 2% in der Chemotherapiegruppe [⁴⁵].

Interferon- α zeigte eine Ansprechrate von 6-15 % in Verbindung mit einer 25 %igen Risikosenkung der Tumorprogression und einem mittleren Überlebensvorteil von 3-5 Monaten im Vergleich zum Placebo-Äquivalent [⁴⁶, ⁴⁷].

Noch höhere Ansprechraten zeigten sich in der Kombinationstherapie mit dem antiangiogenetischen Wirkstoff Bevacizumab (siehe auch unter 1.4.3.2.3.). Es konnte hier ein noch längeres progressionsfreies Überleben erzielt werden [⁴⁸, ⁴⁹], so dass dieses Konzept in der first-line-Therapie bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko-Profil empfohlen werden kann.

Alle zuletzt veröffentlichten randomisierten Studien, die antiangiogenetische Therapieansätze in einem first-line Setting mit der Interferon- α -Monotherapie verglichen, zeigten eine Überlegenheit für entweder Sunitinib, die Kombinationstherapie mit Bevacizumab oder für Temsirolimus [⁴⁸, ⁴⁹, ⁵⁰, ⁵¹] (siehe auch 1.4.3.2.), so dass die Monotherapie mit Interferon- α nicht mehr länger als first-line Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms empfohlen werden kann.

Interleukin-2 (IL-2)

Interleukin-2 wird in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms seit 1985 eingesetzt und zeigt Ansprechraten zwischen 7 und 27 % [⁵¹, ⁵², ⁵³]. Es ist kein optimales Therapiekonzept für Interleukin-2 bekannt. Jedoch sind bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom vom klarzelligen Typ, die Hoch-Dosis-Interleukin-2 erhielten, Verläufe mit einem Langzeit-Ansprechen von über 10 Jahren beschrieben [⁵⁴].

Somit bleibt es das einzige Zytokin, welches bei ausgewählten Patienten mit gutem prognostischen Profil und klarzelliger Histologie als Monotherapie eingesetzt werden kann. Die Toxizität von Interleukin-2 ist allerdings erheblich größer als von Interferon- α und kontrollierte, randomisierte Studien zum Vergleich mit best supportive care liegen nicht vor [55].

Kombination von IFN- α und IL-2

In vielen Phase-II-Studien wurde die Kombination von IFN- α und IL-2 erforscht, wobei sich Ansprechraten zwischen 11 und 27 % zeigten, was ungefähr in der gleichen Spannweite liegt wie bei den jeweiligen Monotherapien. In einer großen Phase-III-Studie mit 425 Patienten wurde die Kombinationstherapie mit den Monotherapien der beiden Zytokine verglichen. Obwohl die kombinierte Zytokintherapie signifikant höhere Ansprechraten und ein längeres progressionsfreies Intervall zeigte, konnte ein entsprechender Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens nicht gesichert werden [56]. Zudem gibt es wegen sehr geringer Ansprechraten keine ausschlaggebenden Argumente für eine Therapie mit IL-2, nachdem eine Behandlung mit IFN- α fehlgeschlagen ist oder umgekehrt [57].

1.4.3 Angiostatische Therapie

1.4.3.1 Tumorangiogenese

Tumorangiogenese ist essentiell für das Tumorüberleben ab einer Tumorgroße von 1-2 mm. Surrogatparameter, wie der Grad der Gefäßdichte im Tumor bzw. proangiogenetische Parameter im Serum, sind für alle Neoplasien, einschließlich der hämatologischen, Prognoseparameter im Hinblick auf den Endpunkt Überleben. Je höher die Gefäßdichte und je höher der Spiegel des Vascular endothelial growth factors (VEGF) im Serum, desto fortschreitender die Erkrankung und desto ungünstiger die Prognose [58, 59, 60].

Es ist mittlerweile gesichert, dass VEGF-A ein wichtiges multifunktionales angiogenetisches Zytokin mit kritischer Rolle in der Tumorangiogenese ist und weithin von Tumorzellen selbst produziert über eigene Rezeptoren (VEGFR-1,

VEGFR-2 und Neuropilin) im Gefäßendothel und auf manchen anderen Zellen agiert. Bindet sein Ligand an den Rezeptor, werden durch Phosphorylierung der Tyrosin-Kinase mehrere einschlägige Mechanismen aktiviert: Dazu gehören eine gesteigerte mikrovaskuläre Permeabilität, die Induktion der Endothelzellmigration und -teilung, eine Reprogrammierung der Genexpression, Überlebensförderung der Endothelzellen, Schutz vor dem Alterungsprozess und Induktion der Angiogenese sowie der Lymphangiogenese [61].

Die Expression der VEGF-mRNA korreliert somit mit der Vaskularisation. VEGF wird von der Mehrheit der Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom überexprimiert. Diese Überexpression steht zudem in Beziehung mit Mutationen des Von-Hippel-Lindau Gens (VHL), welche beim klarzelligen Nierenzellkarzinom in über 75 % der sporadischen Fälle gefunden werden [62]. Das VHL ist ein Tumor-Suppressor-Gen und kodiert ein Protein (pVHL) mit 213 Aminosäuren. Unter normalen Sauerstoffbedingungen bindet dieses an HIF- α (hypoxia-inducible factor), um mit ihm einen Komplex zu bilden, der dann verbreitet und schließlich in Proteasomen wieder abgebaut wird. Bei Mutationen bzw. Defekten des Von-Hippel-Lindau-Gens oder unter hypoxischen Bedingungen funktioniert diese Interaktion jedoch nicht mehr und es kommt zu einer Anhäufung des HIF- α [63]. Dieses transloziert dann in den Zellkern und bildet Dimere mit HIF- β , welche wiederum die Bildung von Wachstumsfaktoren bedingen, darunter beispielsweise VEGF, PDGF (platelet derived growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor), Erythropoietin und TGF- α (transforming growth factor alpha) [64, 65]. HIF- α induziert außerdem die Expression einiger Membranproteine einschließlich G250, ein Isoenzym der Carboanhydrase-Familie, das eine Rolle bei der pH-Regulierung der Zelle spielt [66]. Zudem sind erhöhte Spiegel von HIF- α stark mit der Histologie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms assoziiert [67, 68, 69].

Proangiogenetische Faktoren werden im Tumorprogress vermehrt von Tumorzellen selbst gebildet [60, 70, 71]. Dabei hat sich vor allem für den VEGF gezeigt, dass er nicht nur die Endothelzellneubildung stimulieren kann, sondern auch in autokriner und parakriner Weise das Tumorwachstum selbst über seine spezifischen Rezeptoren KDR (kinase insert domain-containing receptor) und Flt-1 (fms-like tyrosine kinase) der Tumorzellen stimuliert.

Eine weitere wesentliche Wirkung ist die immunmodulatorische Aktivität des VEGF. VEGF inhibiert die Ausreifung von CD34-Zellen zu Dendriten, und die VEGF-Spiegel im Serum können mit dem Grad der Makrophageninfiltration im Tumor korrelieren [⁷², ⁷³, ⁷⁴]. Eine antiinflammatorisch ausgelegte Therapie verspricht somit, einen guten synergistischen Effekt in Kombination mit einer antiangiogenetischen Therapie zu erzielen.

Proangiogenetische Faktoren haben in der Zusammenschau über unterschiedlichste Mechanismen wesentlichen Einfluss auf eine Tumorprogression [⁷⁵]. Antiangiogenetische Therapie kann als ein übergeordnetes Therapieprinzip gesehen werden, das bei allen Tumoren wirksam sein sollte.

Noch nicht gelöste Probleme in der Antiangiogenese sind die Frage nach dem bestwirksamen, antiangiogenetischen Therapieprinzip, die Frage, ob abhängig von der Tumorart bestimmte antiangiogenetische Prinzipien schlechter oder besser wirksam sind bzw. ob ein einzelnes antiangiogenetisches Prinzip überhaupt ausreichend ist um im eigentlichen Wortsinne eine zytostatische Wirkung zu erzielen. Für die Kombination antiangiogenetischer Therapie mit einer Chemotherapie sind ex vivo Synergismen beschrieben. Phase-III-Studien werden bei Kolonkarzinomen schon durchgeführt [⁴].

Die Angiogenese wird über eine Vielzahl zellulärer Mediatoren gesteuert. Über physiologische Regelkreise bestehen nur hypothetische Vorstellungen. Sicher ist jedoch, dass nach Ausschaltung einzelner proangiogenetischer Faktoren alternative stimulatorische Wege aktiviert werden können. Diese ex vivo Daten sprechen grundsätzlich für den kombinierten Einsatz antiangiogenetisch wirksamer Medikamente.

Diese Erkenntnisse in der Molekularbiologie haben nun zur Entwicklung einiger neuer, antiangiogenetisch wirksamer Medikamente für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms geführt [⁷⁶]. Aktuell sind in den USA und in Europa vier Substanzen mit gezielt antiangiogenetischer Wirksamkeit zu diesem Zweck zugelassen:

- Sorafenib (Nexavar[®])
- Sunitinib (Sutent[®])
- Bevacizumab (Avastin[®]) in Kombination mit Interferon- α -2a

- Temsirolimus (Torisel[®])

Andere neue und alte Substanzen in der Antiangiogenese werden noch erforscht, ebenso wie deren Kombination untereinander oder mit Zytokinen.

1.4.3.2 Gezielte antiangiogenetische Therapie

Die folgenden Gliederungspunkte sollen einen Überblick über die aktuell auf dem Markt zugelassenen, direkt antiangiogenetisch wirksamen Substanzen geben, um einen besseren Vergleich mit der Studientherapie im Rahmen dieser Doktorarbeit zu ermöglichen.

1.4.3.2.1 Sorafenib (Bay 43-9006)

Bay 43-9006 (Sorafenib) ist ein spezifischer Inhibitor der Raf-1-Kinase (**rapidly growing fibrosarcoma** oder **rat fibrosarcoma**), der zur Klasse der Bis-Aryl-Harnstoffe gehört [77]. Für die Forschung wählte man diese Verbindung aufgrund seiner potenten Hemmung der Raf-1-Kinase und seiner Affinität und Selektivität. Präklinische Daten zeigten eine antitumoröse Wirkung in allogenen Transplantationsmodellen beim Menschen [78]. Bay 43-9006 ist ein oral verabreichter Raf-Inhibitor, von dem erst kürzlich gezeigt werden konnte, dass er neben der Aktivität gegen die Raf-1-Serin/Threonin-Kinase auch an anderen Zielstrukturen angreift. Als Multikinase-Inhibitor hemmt er beispielsweise die Rezeptorkinasen von VEGFR-2 und VEGFR-3, B-Raf, FLT-3, PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) und c-KIT.

In einer Phase-I-Studie konnte die optimale Dosis von 400 mg zweimal täglich per os für eine nachfolgende Phase-II-Studie ermittelt werden [79]. Die Phase-II-Daten von den ersten 41 Patienten mit Nierenzellkarzinom zeigten, dass sich bei 30 % der Patienten der Krankheitsverlauf für mehr als ein Jahr stabilisierte und 40 % auf die Behandlung mit Bay 43-9006 ansprachen [80].

In einer anderen Phase-II-Studie konnte bei 397 Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen, therapierefraktären, soliden Tumoren eine antitumoröse Aktivität angenommen werden. Die Patienten wurden in einer Induktionsphase für 12 Wochen mit 400 mg Bay 43-9006 zweimal täglich behandelt und diejenigen mit stabiler

Erkrankung anschließend randomisiert entweder mit einem Placebo oder mit Bay 43-9006 weitertherapiert. Nach 12 Wochen konnten 89 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom bezüglich der Ansprechrate gegenüber Bay 43-9006 ausgewertet werden: 37 (42 %) mit objektivem Ansprechen, 45 (50 %) mit stabiler Erkrankung und 7 (7 %) mit progredientem Verlauf, was auf eine bedeutsame Aktivität der Verbindung bei dieser Erkrankung schließen lässt ^[81]. Die Nebenwirkungen der Therapie waren eher mild ausgeprägt (hauptsächlich Grad 1 und 2) und schlossen Hautrötungen, Hand-Fuß-Syndrom, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Hypertonus und Diarrhö ein.

Eine Phase-III-Studie, die Sorafenib mit einem Placebo nach vorangegangener, fehlgeschlagener, systemischer Immuntherapie vergleicht, berichtet über ein verbessertes progressionsfreies Überleben von 3 Monaten ^[82]. Zudem schien sich das Überleben bei den Patienten zu verbessern, die vom Placebo-Arm in den Sorafenib-Arm wechselten ^[83].

1.4.3.2.2 Sunitinib

Sunitinib ist ein Oxindol-Tyrosinkinase-Inhibitor. Es hemmt selektiv PDGFR, VEGFR, KIT und FLT-3 und zeigt antitumoröse und antiangiogenetische Aktivität. Phase-II-Studien mit Sunitinib als second-line Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zeigten eine partielle Remissionsrate in 34-40 % der Patienten und eine stabile Erkrankung > 3 Monate bei 27-29 % der Patienten ^[84].

In einer Phase-III-Studie über die first-line Monotherapie, die Sunitinib mit Interferon- α verglich, konnte unter Sunitinib ein längeres progressionsfreies Überleben erreicht werden als unter Interferon- α (11 vs. 5 Monate, $p < 0.000001$). Diese Ergebnisse erwiesen die Monotherapie mit Interferon- α einer Therapie mit Sunitinib bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko als unterlegen. Das Gesamtüberleben betrug im Sunitinib-Arm 26,4 Monate bzw. 21,8 Monate im Interferon- α -Arm ($p = 0.05$) ^[85, 86]. Bei Patienten, die von Interferon- α auf Sunitinib umstiegen ($n=25$), entsprach das mediane Überleben 26,4 Monate für Sunitinib gegenüber den 20,0 Monaten für Interferon- α ($p = 0.03$). Bei den Patienten, die nach der Studie keine weitere Behandlung erhielten, erreichte das mediane Gesamtüberleben im Sunitinib-Arm 28,1 Monate, im Interferon- α -Arm dagegen nur 14,1 Monate ($p = 0.003$).

Die häufigsten therapieassoziierten Toxizitäten Grad 3 oder 4 unter Sunitinib betrafen Hypertonie (12%), Müdigkeit (11%), Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom (zusammen 8%). Neue unerwartete Nebenwirkungen traten dabei nicht auf.

Zusammenfassend bleibt Sunitinib damit der Referenz-Standard in der first-line Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit signifikant erhöhter Effektivität im Vergleich zu Interferon- α .

1.4.3.2.3 Bevacizumab in Kombination mit Interferon- α

Bevacizumab ist für den Menschen ein monoklonaler Antikörper gegen alle Subtypen des VEGF mit einer günstig langen Halbwertszeit von 2 bis 3 Wochen. In einer doppel-blind, 3-armigen Phase-II-Studie wurden einmal 37, dann 39 und 40 Patienten je mit entweder 3 mg/kg Bevacizumab, 10 mg/kg Bevacizumab oder einem Placebo behandelt. Das progressionsfreie Überleben war signifikant länger bei Patienten des Hochdosis-Studienarms, wohingegen der Unterschied zwischen der Niedrigdosis-Gruppe und dem Placebo-Arm eher als grenzwertig signifikant einzustufen war. Die Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens von 8 Monaten betrug zusammen für die Hochdosis- und für die Niedrigdosis-Gruppe 14 %, für den Placebo-Arm dagegen nur 5 %. Insgesamt erreichten 4 Patienten eine partielle Remission (10 %), alle unter den 39 Patienten mit Hochdosis-Bevacizumab. Interessanterweise hielt eine partielle Remission davon über ganze 2 Jahre an. 6 Monate nach Beendigung der Therapie wurde die Erkrankung wieder progressiv, wobei nach erneutem Beginn der Behandlung mit Bevacizumab wieder eine partielle Remission erreicht werden konnte. Die Studie wurde aufgrund der festgestellten Unterschiede bezüglich des progressionsfreien Überlebens zwischen den Studienarmen beendet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hypertonus und asymptomatische Proteinurie. Im Gesamtüberleben konnte kein Unterschied verzeichnet werden, wahrscheinlich weil die Patienten aus der Placebo-Gruppe nach Studienende und Entblindung des Verfahrens dann ebenfalls den Zugang zur Behandlung mit Bevacizumab erhielten (crossing-over) [⁸⁷].

Eine kürzlich veröffentlichte Phase-III-Studie im Doppel-Blind-Verfahren bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (n=649) verglich die Kombinationstherapie aus Bevacizumab und Interferon- α mit der Monotherapie aus Interferon- α [⁸⁸]. Das mediane Gesamtansprechen betrug 31 % im Kombinationsarm versus 13 % in der

Gruppe mit Interferon- α alleine ($p < 0.0001$). Das mediane progressionsfreie Überleben stieg deutlich von 5,4 Monaten unter Interferon- α -mono auf 10,2 Monate in Kombination mit Bevacizumab ($p < 0.0001$), allerdings nur bei den Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risikoprofil. Keinen Vorteil erbrachte sie in der Hoch-Risiko-Gruppe. Verlässliche Daten bezüglich des Gesamtüberlebens sind leider noch nicht verfügbar.

1.4.3.2.4 Temsirolimus - Hemmung von mTOR (mammalian target of rapamycin)

Temsirolimus (CCI-779)

Temsirolimus ist ein gut verträglicher, spezifischer Inhibitor von mTOR (eine Serin/Threonin-Kinase und ein essentieller Regulator des Zellzyklus) mit reversiblen unerwünschten Nebenwirkungen wie Akne, Hautausschläge, Mukositis bzw. Stomatitis, Kraftlosigkeit und Übelkeit [89]. In einer Phase-II-Studie von 111 Patienten mit fortgeschrittenem therapierefraktären Nierenzellkarzinom konnte ein objektives Ansprechen in 7 % beobachtet werden und ein geringeres Ansprechen bei 26 % [90, 91, 92]. Der einleitende Bericht einer Phase-I-Studie eröffnete, dass Temsirolimus in Kombination mit IFN- α von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom generell gut vertragen wird und antitumoröse Wirkung zeigt [93]. In einer offenen, dosissteigernden Single-arm-Phase-I-Studie wurde Temsirolimus einmal die Woche intravenös kombiniert mit IFN- α dreimal wöchentlich subkutan verabreicht. Die Dosierungen bei Start der Therapie waren 6 Mio. IE (internationale Einheiten) IFN- α und 5 mg Temsirolimus. Die maximal tolerierte Dosis (MTD) wurde mit 6 Mio. IE IFN- α dreimal wöchentlich erreicht, für Temsirolimus lag sie bei 15 mg i.v. pro Woche. Unerwünschte Nebenwirkungen Grad 3-4 von Temsirolimus waren Leukopenie (25 %), Hyperlipidämie (15 %), Kraftlosigkeit (13 %), erhöhtes GOT (8 %), Mukositis (6 %), Anämie (6 %), Thrombozytopenie (6 %) und Hautausschlag (6 %). Das Tumoransprechen (RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) entsprach bei insgesamt 71 Patienten: PR (partielle Remission) bei 8 (11 %) und SD (stable disease) bei 21 (30 %), und von den 39 Patienten, die mit der maximal tolerierten Dosis behandelt worden waren: 3 PR (8 %) und 8 SD (21 %). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 9,1 Monate [94].

In einer multizentrischen Phase-III-Studie wurden Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom der Hoch-Risiko-Gruppe randomisiert, um entweder eine Monotherapie mit Temsirolimus oder Interferon- α oder eine Kombination der beiden Therapeutika zu erhalten. In der Temsirolimus-Gruppe zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 10,9 Monaten versus 7,3 Monate in der Interferon- α -Gruppe ($p < 0.0069$). Im Kombinationsarm war das Gesamtüberleben jedoch nicht deutlich verbessert [⁹⁵].

Everolimus

Everolimus ist ein oraler mTOR-Inhibitor. Eine kürzlich veröffentlichte Phase-III-Studie verglich Everolimus plus best-supportive-care mit einem Placebo plus best-supportive-care bei Patienten, bei denen zuvor eine Anti-VEGF-R-Therapie fehlschlug. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug dabei 4 Monate für den Everolimus-Arm versus 1,9 Monate für den Placebo-Arm ($p < 0.001$) [⁹⁶, ⁹⁷].

1.4.3.2.5 Zusammenfassung

Folgende Richtlinien zur Auswahl der systemischen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms sind in den aktuellen Leitlinien erarbeitet worden:

Tabelle 4. Leitlinien zur systemischen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Behandlung	Risiko / Vorbehandlung	Empfohlene Therapie
• First-line	Niedriges bis mittleres Risiko	Sunitinib Bevacizumab + IFN- α
	Hohes Risiko	Temsirolimus
• Second-line	Vorbehandlung mit Zytokinen	Sorafenib
	Vorbehandlung mit VEGFR Vorbehandlung mit mTOR(-)	Everolimus oder Therapie im Rahmen von klinischen Studien

1.4.3.3 Indirekte Antiangiogenese

Neben den gezielt antiangiogenetisch wirksamen Substanzen wie oben vorgestellt, wurde auch bei anderen Therapeutika eine antiangiogenetische Wirksamkeit festgestellt, die allerdings nur indirekt zum Ausdruck kommt.

Antiangiogenese und Inflammationshemmung durch Cyclooxygenase-2-Blocker (COX-2-Inhibitoren)

Antiangiogenetische Therapie wirkt grundsätzlich nicht nur selektiv auf Endothelzellen, sondern interferiert auch mit molekularen pathogenetischen Mechanismen des Tumors. Ein Beispiel hierfür ist auch die selektive Hemmung der Cyclooxygenase-2 (COX-2) mit COX-2-Blockern. Eine Vielzahl solider Tumoren, am besten belegt bei den gastrointestinalen Tumoren und den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, weist mit hoher Frequenz eine Überexpression von COX-2 auf [98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108].

Obwohl die genauen Mechanismen, durch die COX-2 an der Tumorgenese beteiligt ist, nicht bekannt sind, steht es in Beziehung mit einer erhöhten Prostaglandinproduktion, der Konvertierung von Prokarzinogenen zu Karzinogenen, Apoptose-Hemmung, Angiogenese-Förderung und hat Einfluss auf Entzündungsprozesse und Immunfunktionen [109]. Eine chronische Entzündungsreaktion stellt einen Risikofaktor für die epitheliale Karzinogenese dar und produziert einen Zirkel aus wiederholter Zellschädigung mit anschließendem Heilungsprozess. Die Inflammation führt zu DNA-Schäden und nachfolgenden Mutationen, welche die Funktion von Tumorsuppressorgenen oder Proto-Onkogenen verändern können. Der Heilungsprozess ist charakterisiert durch Zellproliferation und Freisetzung von Wachstumsfaktoren (u.a. auch VEGF), die eine klonale Ausbreitung der abnormen Zellen stimulieren [110]. Die Überexpression von COX-2 in Endothelzelllinien aus Tumorgefäßsprossen macht seine Bedeutung bei der Angiogenese sichtbar.

COX-2-Inhibitoren wirken folglich ex vivo apoptoseinduzierend bzw. im Tiermodell chemopräventiv. Außerdem haben sie wahrscheinlich auch antiangiogenetische Wirksamkeit [92, 93-102].

Antiangiogenese und Tumorstachstumshemmung durch PPAR-γ-Agonisten

Der Rezeptor PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ) ist ein Transkriptionsfaktor, der durch bestimmte Liganden aktiviert wird und als nukleärer Hormonrezeptor zur Familie der Steroid-Rezeptoren gehört. Er spielt eine Rolle bei der Adipozyten-Differenzierung und der Tumorgenese. Die Hochregulierung der PPAR-γ-Expression ist ein häufig beobachtetes Phänomen einer Reihe verschiedener maligner Tumoren. Auch beim Nierenzellkarzinom zeigt sich eine signifikant höhere Dichte an PPAR-γ als in normalem Nierengewebe [¹¹¹]. Liganden dieses Rezeptors induzieren beim Menschen die endgültige Zelldifferenzierung [¹¹², ¹¹³, ¹¹⁴] und hemmen das Tumorzellwachstum [¹¹⁵, ¹¹⁶, ¹¹⁷, ¹¹⁸]. Außerdem wurde in den Blutgefäßen und im extrazellulären Stroma des Nierenzellkarzinoms ebenfalls eine hohe Expression an PPAR-γ gefunden. PPAR-γ-Agonisten, wie aus der Substanzgruppe der Thiazolidindione (auch Glitazone genannt), wirken an den Gefäßendothelzellen apoptoseinduzierend und hemmen die VEGF-vermittelte Angiogenese bei Ratten [¹¹⁹, ¹¹²]. An Tumorzell-Linien kann die zytotoxische Wirksamkeit der Substanzgruppe demonstriert werden [¹¹², ¹¹⁷, ¹²⁰, ¹²¹, ¹²², ¹²³]. In Magenkarzinom-Zelllinien wurde gezeigt, dass PPAR-γ-Liganden eine Herunterregulierung des häufig beim Magenkarzinom exprimierten Onkogens c-Met, einer Rezeptortyrosinkinase, bewirken können. Die c-Met-Tyrosinkinase ist ein Rezeptor für den Hepatozyten-Wachstumsfaktor, der die Tumorphiliferation regulieren kann [¹²⁴, ¹¹⁸].

Low-dose metronome (LDM) Chemotherapie

Die zyklische Verabreichung einer konventionellen Chemotherapie in maximal tolerierter Dosis zielt primär auf die Tumorzellpopulation ab. Die Tatsache, dass unter einer Chemotherapie mit maximal tolerierter Dosis (gepulste Chemotherapie) die Expression und Sekretion proangiogenetischer Faktoren, wie z.B. VEGF, durch Tumorzellen induziert wird und einige Chemotherapeutika sogar die Fähigkeit besitzen, endotheliale Vorstufen aus dem Knochenmark zu mobilisieren, weist auf weitere Mechanismen hin, die möglicherweise mangelnde Wirksamkeit herkömmlicher gepulster Chemotherapiekonzepte zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms erklären. Nach Verabreichung von gepulsten Chemotherapien

kommt es im behandlungsfreien Zeitintervall sogar zur Freisetzung einer zweiten Welle von proangiogenetischen Faktoren und Endothelzellvorstufen.

Im Gegensatz dazu greifen nach neueren Erkenntnissen niedriger dosierte, dafür aber regelmäßig verabreichte Chemotherapeutika vorzugsweise die Tumor-Vaskularisation an. Die Dichte der Mikrovaskularisation nimmt ab, die Endothelzellapoptose und infolge dessen auch die Tumorzellapoptose wird induziert, die Freisetzung von Endothelzellvorstufen und proangiogenetischen Faktoren wird verhindert und das Tumorgewebe einem hypoxischen Milieu ausgesetzt und damit unterversorgt. Somit beeinflusst diese LDM-Chemotherapie nicht nur die Tumorangiogenese sondern auch das restliche Mikro-Tumorumfeld, wie beispielsweise immunreaktive Prozesse.

Um die Endothelzellproliferation aufzuhalten und eine Induktion der Endothelzellapoptose zu erreichen werden viel niedrigere Dosierungen von Chemotherapeutika benötigt, als wenn derselbe Effekt an Tumorzellen selbst erzielt werden soll [¹²⁵]. Da Endothelzellen so hervorragend sensitiv auf eine große Reihe von zytotoxischen Substanzen ansprechen, ist unter den niedrigen Dosierungen auch mit weit weniger Nebenwirkungen zu rechnen als bei einer konventionell verabreichten Chemotherapie. Sie können daher auch über einen weitaus längeren Zeitraum gegeben werden, ohne eine behandlungsfreie Zeit zur Regeneration des Patienten einzufordern.

Diese sogenannte niederdosierte metronome Form der Chemotherapie kann als ergänzendes und / oder alternatives Prinzip bisheriger antiangiogenetischer Therapien betrachtet werden. Kombinationstherapien zeigen noch einen viel besseren antitumorösen Effekt als die LDM-Chemotherapie allein oder antiangiogenetische Monotherapie. Auch scheint eine Kombinationstherapie nicht das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu erhöhen.

Aktuell wird das Prinzip der LDM-Chemotherapie noch auf der Basis einer palliativen Behandlungsstrategie erforscht und nach Versagen von Standard-Chemotherapien. Zu neuen Erkenntnissen vermag vielleicht auch diese Doktorarbeit beizutragen [¹²⁶].

Tabelle 5. Präklinische Daten zur Wirkung von Thiazolidindionen bei Tumoren
(die Tabelle ist dem Studienprotokoll entliehen)

Präklinische Daten zur Wirkung von Glitazonen bei Tumoren				
Quelle	Autor	Modell	Indikation	Ergebnis mit Glitazon
117	Takahashi	Humane Zelllinien	Magenkarzinom	Apoptose ↑, Proliferation ↓
127	Kitamura 1999	Humane Zelllinien	Kolonkarzinom	Proliferation ↓, Differenzierung ↑
128	Lefebvre 1998	C57BL/6J-APC ^{Min} /+ Mäuse (Modell der familiären adenomatösen Polyposis coli)	Kolonkarzinom	Tumorinzidenz ↓, Tumorgewicht ↓
129	Sarraf 1998	Humane Zelllinien	Kolonkarzinom	Proliferation ↓, Differenzierung ↑
130	Tontonoz 1997	Liposarkom Zelllinie	Liposarkom	Differenzierung ↑
131	Clay 1999	Östrogen-Rezeptor positive und negative Zelllinien	Mammakarzinom	Apoptose ↑
132	Elstner 1998	Humane Zelllinien + BNX-Mäuse	Mammakarzinom	Apoptose ↑, Proliferation ↓
133	Mueller 1998	Humane Zelllinien	Mammakarzinom	Apoptose ↑, Proliferation ↓
134	Suh 1999	Sprague Dawley Zelllinie	Mammakarzinom	Tumorinzidenz ↑, Tumorgewicht ↓
135	Asou 1999	Humane Zelllinien	Myelozytäre Leukämie	Proliferation ↓
136	Hirase 1999	Humane Zelllinien, + Maus-Zelllinien	Promyelozytäre Leukämie	Proliferation ↓, Differenzierung ↑
137	Hirase 2000	"	"	"
138	Su 1999	Swiss-Webster Mäuse	Kolitis	Entzündliche Infiltrate ↓ Ödeme ↓, Wanddicke ↓
139	Tsubouchi 2000	Humane Zelllinie	Lungenkarzinom	Apoptose ↑, Proliferation ↓
140	Mheta 2000	BALB/c Mäuse	Mammakarzinom	präneoplastische Läsionen ↓

1.4.4 Auswahl der Studienmedikamente und die Anforderungen an sie

Hier sollen die Entscheidungsgründe dargelegt werden, die ausgerechnet zu den gewählten Studienmedikamenten geführt haben.

Interferon- α -2a

Wie unter Gliederungspunkt 1.4.2. beschrieben ist Interferon- α -2a ein Zytokin, das u.a. eine direkte antiproliferative und immunmodulatorische Wirkung auf solide Tumoren zeigt.

Vor diesem Hintergrund kann die Immuntherapie mit Roferon[®] als Basis der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms im Rahmen dieser Studie angesehen werden, und ist u.a. seiner besseren Verträglichkeit gegenüber Interleukin-2 wegen für diese Studie ausgewählt worden [58].

Zusätzlich muss durch neue Therapiemodalitäten die Effektivität weiter verbessert werden. Hier bieten sich neue, gut verträgliche Partner für die kombinierte Therapie mit Interferon- α an.

Capecitabin

Mit Capecitabin wurde in den letzten Jahren ein neues Fluoropyrimidin entwickelt, das nach oraler Gabe schnell und umfassend resorbiert wird [141]. Die Substanz wird über drei Schritte zur eigentlichen Wirksubstanz 5-FU umgewandelt.

Der letzte Metabolisierungsschritt zum 5-FU wird durch die Thymidin-Phosphorylase katalysiert, die sich in Tumorzellen in höherer Konzentration als in normalen Geweben findet. Dadurch wird eine relative Tumorselektivität der zytotoxischen Wirkung von Capecitabin erreicht [142].

Die Standardmonotherapie von Capecitabin wird mit einer Dosis von 1250 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage alle 3 Wochen durchgeführt [143].

Die Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil dieser Behandlung wurde bei verschiedenen soliden Tumoren, v.a. kolorektalen Karzinomen und Brustkrebs,

belegt [¹⁴⁴, ¹⁴⁵, ¹⁴⁶]. Die orale Verabreichung macht den Patienten eine Therapie in häuslicher Umgebung möglich und vermeidet infusionsbedingte Komplikationen.

Es liegt eine Studie mit Capecitabin als Monotherapie (2500 mg/m² täglich) nach Versagen einer Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom vor: Bei 26 auswertbaren Patienten lag die Ansprechrate mit 9% zwar niedrig, die Rate von zusätzlich 82% Krankheitsstabilisierungen bei vorbehandelten Patienten lässt jedoch auf eine Wirksamkeit von Capecitabin in dieser Indikation schließen [¹⁴⁷].

In vitro konnte an Zelllinien aus Nierenzellkarzinomen eine erhöhte Expression der Thymidin-Phosphorylase durch Zugabe von Interferon- α demonstriert werden [¹⁴⁸]. Möglicherweise kann dadurch auch ein synergistischer Effekt *in vivo* erzielt werden.

Für die Kombination von Interferon- α mit Capecitabin wurde beim Nierenzellkarzinom eine Dosisfindungsstudie durchgeführt. Die empfohlene Dosis für die Phase-II wurde mit 2000 mg/m² Capecitabin täglich und 3 Mio. IE/m² Interferon- α -2a s.c. dreimal pro Woche bestimmt [¹⁴⁹]. Diese niedrigere Dosierung im Sinne einer metronomen low-dose Chemotherapie zielt zudem auf die Tumervaskularisation ab, verfolgt also wie beschrieben das Konzept der Antiangiogenese.

Neben Capecitabin erscheinen unter den neuen Therapiemodalitäten antiangiogenetische Substanzen aufgrund des hohen Vaskularisationsgrades des Nierenzellkarzinoms als Therapiepartner somit besonders geeignet [¹⁵⁰].

Antiangiogenese und Inflammations-Hemmung durch Cyclooxygenase-2-Blocker und Thiazolidindione

In der vorliegenden Studie soll durch die oben beschriebenen, indirekt antiangiogenetisch wirkenden Prinzipien (COX-2-Inhibition und die PPAR- γ -Stimulation mit nicht-physiologischen Liganden, Thiazolidindione) die Tumorangiogenese inhibiert werden.

Mit diesem Therapieschema soll bei der im Folgenden beschriebenen Patientengruppe ein neuer Therapieansatz erprobt werden, der sich an molekularen Pathomechanismen von Tumoren orientiert [⁷⁷]. Das molekulare Therapieprinzip zielt

auf einen zytostatischen Effekt ab. Das heißt, es soll der Tumorprogress verhindert werden, im vorliegenden Konzept über Angiogenese- und Inflammations-Hemmung.

Rofecoxib (Vioxx[®]) wird 2004 durch Etoricoxib (Arcoxia[®]) ersetzt, nachdem es wegen zu hoher kardiovaskulärer Risiken vom Markt genommen wurde [¹⁵¹].

Dieser Ansatz mit den beiden Substanzen Pioglitazon (Actos[®]) und Etoricoxib (Arcoxia[®]) wurde schon in Kombination mit Capecitabin an stark vorbehandelten Patienten mit Nierenzellkarzinom erprobt. Dabei konnte eine ermutigende Rate an Krankheitsstabilisierungen erreicht werden [¹⁵²].

2 Studienziele

Auf oben ausgeführten Daten aufbauend sollen in der vorliegenden Studie die Effektivität und die Durchführbarkeit einer Kombinationstherapie, bestehend aus den antiangiogenetisch, antiinflammatorisch wirksamen Substanzen Etoricoxib und Pioglitazon, einer metronomen, antiangiogenetisch ausgerichteten Chemotherapie mit Capecitabin und einer Immuntherapie mit Interferon- α -2a, bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom überprüft werden. Vorzugsweise ist der Einsatz als first-line Therapie angestrebt.

2.1 Primäres Studienziel

Primäres Studienziel ist die Bestimmung der progressionsfreien Zeit.

2.2 Sekundäre Studienziele

Sekundäre Studienziele sind die Bestimmung der Ansprechrates, der Gesamtüberlebensrate und der Lebensqualität bzw. die Beurteilung der Verträglichkeit der antiangiogenetischen Therapie in Kombination mit Capecitabin und Interferon- α -2a. Weiterhin werden die Schwere auftretender Toxizitäten und das CRP-Ansprechen bestimmt, in der Hoffnung in diesem Laborparameter einen aussagekräftigen Biomarker gefunden zu haben.

3 Studiendesign

3.1 Art der Studie

Es handelt sich um eine klinische multizentrische, prospektive, nicht-kontrollierte Phase II-Studie.

3.2 Teilnehmende Zentren und Aufgabenverteilung

An der multizentrischen Studie nehmen jeweils die Abteilungen für Hämatologie und internistische Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg sowie der Krankenhäuser Fürth, Passau und Pforzheim teil.

Die schriftliche Dokumentation der Patientengeschichte in den dafür vorgesehenen Dokumentationsbögen (CRFs = case report forms) wird durch die Studienzentrale des jeweils zuständigen Zentrums durchgeführt. Die Dokumentationsbögen werden im Original in regelmäßigen Abständen per Post dem Universitätsklinikum Regensburg zugesandt.

Die Gesamtbetreuung und Koordination obliegt der Studienzentrale in Regensburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Albrecht Reichle, der die Studie ins Leben rief. Die Betreuung der Studie seitens der Studienzentrale wird zunächst durch Frau Roswita Pilz und im Anschluss durch Dr. rer. nat. Anna Berand wahrgenommen.

Die schriftliche Dokumentation der in Regensburg rekrutierten Studienpatienten, das Beschaffen fehlender Daten aus den anderen Zentren, das Sammeln, Aufarbeiten und Bereinigen der Daten aller Studienpatienten, das Übertragen dieser Daten in den Computer und deren Konvertierung in eine statistisch auswertbare Form findet im Rahmen dieser Doktorarbeit statt.

Aufgrund nicht protokollgetreuer Therapiedurchführung im Falle des einzigen Patienten, der über die Abteilung für Urologie des Universitätsklinikums Regensburg rekrutiert worden ist, und Meinungsverschiedenheiten mit der Studienzentrale kann dieser Fall nicht in die Studienausswertung mit eingehen. Die Therapie dieses

Patienten setzt sich aus Xeloda[®], Actos[®], Vioxx[®] und Interleukin-2 statt Roferon[®] (Interferon- α) zusammen.

Die statistische Auswertung mittels des Computerprogramms SPSS, d.h. das Erstellen der entsprechenden Graphiken auf der Grundlage der digitalisierten Daten findet unter Aufsicht von Herrn Prof. Dr. med. Reichle durch die Regensburger Studienzentrale statt. Alle im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit gesammelten Basisdaten, erstellten Tabellen und Analysen werden dem Studienleiter zur Verfügung gestellt.

3.3 Patientenzahl

Vorgabe dieser Studie war, dass mindestens 35 Patienten bezüglich des primären Zielparameters ausgewertet werden sollten. Von 54 tatsächlich im Rahmen der Studie behandelten Patienten können nun 51 Patienten im Sinne der Intent-to-treat-Stichprobe ausgewertet werden. Die Per-Protokoll-Stichprobe setzt sich aus den 45 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom zusammen. Von den 3 nicht auswertbaren Patienten (zwei mit klarzelliger Histologie, einer mit unbekannter Histologie) hat der Erste die Therapie nie begonnen (er verstarb 9 Tage nach der Aufnahmeuntersuchung und Rekrutierung an seiner Erkrankung), der Zweite wurde im Rahmen einer anderen Studie behandelt und ausgewertet, und bei dem Dritten handelt es sich um oben beschriebenen Fall der Rekrutierung seitens der Abteilung für Urologie des Universitätsklinikums Regensburg.

3.4 Zeitplan

Die Patientenrekrutierung erfolgte von Januar 2002 bis Januar 2006. In der Zeitschrift Biomarker Insights [¹⁵³] fand 2007 die Auswertung der ersten 33 Studienpatienten bezüglich Therapie- und CRP-Ansprechen statt. Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen und ein umfassenderes Bild über Krankheitsverlauf sowie über die Effektivität der Therapie bezüglich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens zu erhalten, erfolgt nun im Rahmen dieser Doktorarbeit für Ende 2009 die Auswertung des gesamten Patientenkollektivs bis zum Stichtag am 30.07.2009.

4 Patientenauswahl

Die lokale Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg genehmigt das Studienprotokoll und die teilnehmenden Patienten werden angehalten, eine schriftliche Einverständniserklärung (siehe Appendix A, B, C) zur Studienteilnahme zu unterzeichnen, bevor mit der Studienmedikation begonnen wird. Eingeschlossen werden ausschließlich Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (gemäß RECIST-Kriterien), mit Lokalrezidiv oder irresektablem Nierenzellkarzinom. Kann ein Patient nicht nephrektomiert werden, wird der histologische Befund mittels Biopsie oder Metastasenentfernung an anderer Stelle gesichert. Patienten mit primär metastasiertem Nierenzellkarzinom werden mindestens 14 Tage vor Therapiebeginn einer Nephrektomie unterzogen. Ein Progress der Erkrankung ist für die Teilnahme an der Studie nicht erforderlich. Auch zerebrale Metastasen sind kein Ausschlusskriterium, sofern sie vor Therapiebeginn mittels chirurgischer Verfahren oder Strahlentherapie kontrolliert werden können.

Die Zahl der erlaubten systemischen Vortherapien ist unbegrenzt. Diese umfassen sowohl Chemotherapien und / oder Immuntherapien (Interferon- α) als auch antiangiogenetische Medikamente wie Thalidomid. Eine Therapie mit Interferon- α ist deshalb kein Ausschlusskriterium, weil von einer synergistischen, antiangiogenetischen und antiinflammatorischen Aktivität der Studienmedikamente Pioglitazon / COX-2-Inhibitor / IFN- α ausgegangen wird. Grundsätzlich ist jedoch der Einsatz der Therapie als Primärtherapie bevorzugt.

Eine Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien ist in folgender Tabelle zu finden:

Tabelle 6. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:
<ul style="list-style-type: none"> – Initiale histologische Sicherung des Nierenzellkarzinoms (seitens Primärtumor oder Metastasen) – Alter des Patienten > 18 Jahre, nach oben keine Altersbeschränkung – Allgemeinzustand nach ECOG (WHO) Kriterien \leq 1-2 – Ausreichende Nierenfunktion (Kreatinin < 2,1 mg/dl) – Leberwerte (GOT, GPT, GGT) < 1,25-fach obere Norm, Bilirubin < 2,1 mg/dl (außer tumorbedingt)

- Ausreichende Knochenmarkfunktion:
Leukozyten $\geq 2.000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$
- Lebenserwartung des Patienten voraussichtlich mindestens 3 Monate
- Zu erwartende, ausreichende Kooperation des Patienten
- Schriftliches Einverständnis des Patienten zur Studienteilnahme
- Einsatz der Therapie grundsätzlich als Primärtherapie,
bei Kontraindikation für Polychemotherapie Einsatz als second-line Therapie

Ausschlusskriterien:

- Therapiebedürftige Zweitneoplasie
- Schwerwiegende, behandlungsbedürftige chronische Erkrankung
- Akute Infektionskrankheiten, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- Unzureichende kardiale Funktion
- Schwere Stoffwechselstörungen
- Nicht gewährleistete Verlaufskontrolle unter Therapie bzw. Nachsorge
- Positiver HIV-Test, chronische Hepatitis
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Magenausgangsstenose, Subileus bei Peritonealkarzinose

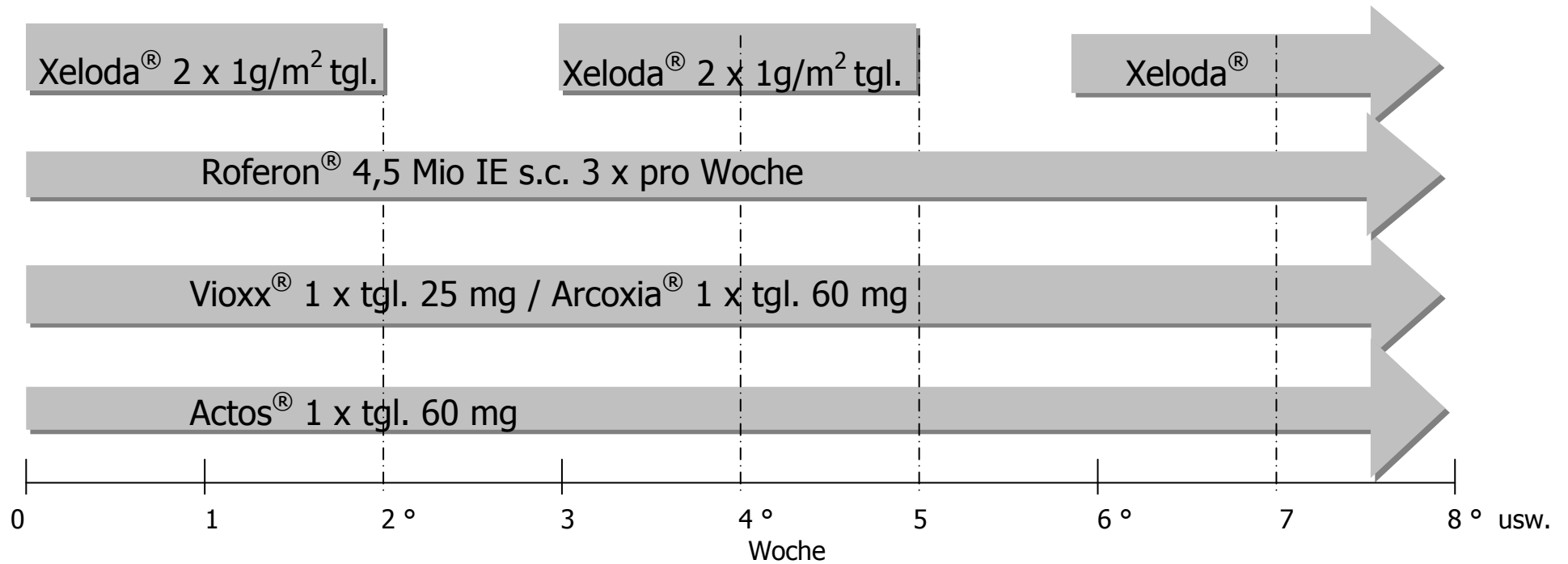
5 Medikation

Das vorliegende Protokoll einer klinischen Therapieoptimierung der Phase-II wurde mit Handelsware durchgeführt.

Hinweise zur Anwendung und zu möglichen Nebenwirkungen befinden sich in den jeweils gültigen Fachinformationen (Appendices G, H, I, J).

5.1 Behandlungsplan und Dosierungsvorschriften

Übersicht über den Therapieplan:



5.2 Verabreichung der Studienmedikamente und Dosisanpassungen

5.2.1 Antiangiogenetische Therapie

Vioxx[®] (bis 2004)/ Arcoxia[®] (ab 2004) und Actos[®] werden unter 14-tägiger Kontrolle der Nieren- und Leberwerte appliziert. In wöchentlichen Abständen wird zudem das Gewicht kontrolliert. Bei eventuellen Oberbauchbeschwerden erfolgt eine Hämo occult-Kontrolle.

Art der Applizierung:

Vioxx[®] täglich 1 x 25 mg morgens bzw. Arcoxia[®] tgl. 1 x 60 mg morgens

Actos[®] täglich 1 x 60 mg morgens

Dosisanpassung Vioxx[®] / Arcoxia[®]:

Kreatinin > 1,3 mg/dl: Vioxx[®] 12,5 mg täglich bzw. Arcoxia[®] 60 mg jeden 2. Tag

Kreatinin > 1,5 mg/dl: Vioxx[®] bzw. Arcoxia[®] absetzen, nach Normalisierung von Kreatinin neuerlicher Versuch mit Vioxx[®] 12,5 mg täglich oder Arcoxia 60 mg jeden 2. Tag. Bei neuerlichem Kreatininanstieg Absetzen von Vioxx[®] / Arcoxia[®].

Dosisanpassung Actos[®]:

Bei Zeichen der kardialen Dekompensation ist die Reduktion von Actos[®] auf 30 mg täglich vorgesehen.

5.2.2 Chemotherapie

Capecitabin (Xeloda[®]) wird als Tabletten zu je 500 mg verabreicht und die Tagesdosis (2000 mg/m^2 Körperoberfläche) individuell auf einen durch 500 teilbaren Wert abgerundet (siehe Tabelle 7).

Bei Ansprechen bzw. stabiler Erkrankung wird Xeloda[®] 21-tägig wiederholt bis zu einem Progress der Erkrankung.

Bei Erreichen einer kompletten Remission wird die Therapie wie oben beschrieben für weitere 6 Wochen fortgeführt.

Tabelle 7. Dosierungsschema für Xeloda®

Körperoberfläche	Gesamtdosis pro Tag	Anzahl der einzunehmenden Tabletten zu je 500mg	
		morgens	abends
m ²	mg		
≤ 1,49	2500	2	3
1,50 - 1,74	3000	3	3
1,75 - 1,99	3500	3	4
≥ 2,00	4000	4	4

Im Falle einer Progredienz der Erkrankung von Beginn an erfolgt spätestens nach 8 Wochen der Abbruch der Therapie.

Dosisanpassung von Xeloda® im Verlauf der Behandlung:

Nebenwirkungen von Xeloda® können größtenteils durch symptomatische Behandlung und / oder eine Änderung der Dosierung (Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduzierung) beherrscht werden [154].

Im Falle einer Dosisreduktion wird die Dosis zu einem späteren Zeitpunkt in der Regel nicht mehr erhöht.

Bei Auslassen einer Einnahme von Capecitabin aufgrund von Nebenwirkungen, wird diese weder ersetzt noch nachgeholt, sondern mit dem geplanten Behandlungszyklus fortgefahren.

Tabelle 8. Schematische Übersicht über Dosisreduktion und Therapieverzögerung für Capecitabin

Toxizität	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Erstes Auftreten des Symptoms	Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann Fortführung mit 75 % der Dosis mit Prophylaxe, wenn möglich	Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann Fortführung mit 75 % der Dosis mit Prophylaxe, wenn möglich	Abbruch der Behandlung, falls behandelnder Arzt Fortführung im Interesse des Patienten für unerlässlich hält, Unterbrechung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann Fortführung mit 50 % der Anfangsdosis

Zweites Auftreten des Symptoms	Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann Fortführung mit 50 % der Anfangsdosis mit Prophylaxe, wenn möglich	Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann Fortführung mit 50 % der Anfangsdosis mit Prophylaxe, wenn möglich	
Drittes Auftreten des Symptoms	Abbruch der Behandlung, "off-study"; falls behandelnder Arzt Fortführung im Interesse des Patienten für unerlässlich hält, Unterbrechung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann individuelle Dosis (RS mit Studienzentrale)	Abbruch der Behandlung, "off-study"; falls behandelnder Arzt Fortführung im Interesse des Patienten für unerlässlich hält, Unterbrechung bis Grad 0 oder 1 erreicht, dann individuelle Dosis (RS mit Studienzentrale)	

Das Hand-Fuß-Syndrom (HFS) ist auch als Hand-Fuß-Hautreaktion oder palmoplantare Erythrodysästhesie oder als durch die Chemotherapie induziertes akrales Erythem bekannt.

Die Toxizität des HFS wird nach der neuesten Version der expanded toxicity criteria des National Cancer Institute of Canada folgendermaßen eingeteilt [¹⁵⁵]:

Grad 1: schmerzloses Erythem, Dysästhesie/Parästhesie, ohne Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten

Grad 2: schmerzhaftes Erythem mit Schwellung, das die täglichen Aktivitäten beeinträchtigt

Grad 3: feuchtes Abschuppen, Ulzerationen, Blasen, starke Schmerzen

Grad 4: -

Falls ein Grad-2- oder -3-Hand-Fuß-Syndrom auftritt, wird die Verabreichung von Xeloda unterbrochen bis die Beschwerden verschwinden oder sich die Intensität auf Grad 1 vermindert.

Die Xeloda-Dosis wird nach einem Grad-2- oder -3-Hand-Fuß-Syndrom gemäß obiger Dosisreduktionstabelle zurückgenommen. Dies führt in den meisten Fällen zu einem vollständigen Verschwinden der Symptome [¹⁵⁶].

Als Therapie des HFS wird Pyridoxin (Vitamin B₆), 300 mg/Tag, verabreicht, das sich in einer retrospektiven Analyse bei Patienten unter Capecitabin-Therapie als wirksam

erwiesen hat [157]. In der topischen Behandlung des HFS haben sich fetthaltige Salben als hilfreich erwiesen [158].

5.2.3 Immuntherapie

Interferon- α -2a (Roferon[®]-A) steht als gebrauchsfertige Injektionslösung zur Verfügung und kann

- mittels Pen und einer Patrone mit 18 Mio. IE zur mehrmaligen Injektion oder
- mit Fertigspritzen zu je 4,5 Mio. IE und 3 Mio. IE zur einmaligen Injektion vom Patienten selbst appliziert werden.

Roferon[®] wird dreimal pro Woche (z.B. Montag, Mittwoch, Freitag) in der Dosierung von 4,5 Mio. IE subkutan gespritzt und vorzugsweise nachmittags appliziert.

Folgende Medikamente werden zur Reduktion der Nebenwirkungen eingesetzt:

- Paracetamol (Benuron[®]) 1 g Supp. oder 2 x 500 mg Tbl. 0,5 bis 2 Stunden vor und / oder nach jeder subkutanen Injektion zur Kontrolle des zu erwartenden Temperaturanstiegs
- Metamizol-Na (Novalgin[®]) 1 g Supp. bei Temperaturanstieg über 39,5 °C

Dosismodifikation von Roferon[®]-A:

Bei Patienten mit Nebenwirkungen der WHO-Schweregrade 3 oder 4 wird die Roferondosis auf 3 Mio. IE herabgesetzt. Können hierdurch die Nebenwirkungen bleibend auf den Schweregrad 2 reduziert werden, wird ein erneuter Versuch der Steigerung auf die gewünschte Dosierung unternommen. Bedingt die behandlungsassoziierte Toxizität eine mehr als zweiwöchige Pause, soll die Therapie nicht weiter fortgesetzt werden.

5.3 Begleit- und Supportivmedikation

Liegt eine Thromboseanamnese vor, ist eine Begleitmedikation mit Fraxiparin® einmal täglich subkutan vorgesehen, ebenso bei großen Tumoren oder Kompression von Gefäßen.

Bei neutropenischem Fieber kommt die übliche empirische antibiotische / antimykotische Therapie zur Anwendung (nach Klinikstandard).

Erythrozytenkonzentrate bzw. Thrombozytenpräparate werden – falls erforderlich – entsprechend des Klinikstandards verabreicht. Bei therapieassoziiierter Anämie kommt Erythropoietin zum Einsatz.

Nicht gestattet sind die Verabreichung von zusätzlichen Zytostatika oder anderen, antiangiogenetisch wirksamen Substanzen (wie z.B. Thalidomid).

6 Untersuchungen

6.1 Untersuchungsplan

Untersuchung	Einschluss	Vioxx [®] /Arcoxia [®] , Actos [®] , Xeloda [®] , Roferon [®]								Abschluss bei CR	Nachbeobachtung				
Woche der Therapie	W 0	W3	W6	W9 ^Δ	W12	W15	W18	W21	usw.	M3	M6	M9	M12	M18	M24
Ein-/Ausschlusskriterien	+														
Anamnese	+														
Klinische Untersuchung															
Tumorausbreitung	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
Körperl. Untersuchung	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
Toxizitätsbeurteilung	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
Laboruntersuchungen															
Hämatologie*	+	+	+	+	+	+	+	+		+					
Gerinnung	+	+	+	+	+	+	+	+		+					
Nierenwerte	+	+	+	+	+	+	+	+		+					
Leberwerte	+	+	+	+	+	+	+	+		+					
Bildgebende Verfahren[°]	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+

* Differentialblutbild u. Retikulozyten im Verlauf

[°]Bildgebende Verfahren, wenn zur Dokumentation der Tumorausdehnung sinnvoll (z.B. hinsichtlich der Referenzmetastasen)

^Δ Bei Progredienz W8: Abbruch der Therapie

6.2 Umfang der Untersuchungen

Neben der allgemeinen Anamnese zu Vorerkrankungen und Vorbehandlungen der Patienten, beinhaltet das Standardverfahren eine komplette körperliche Untersuchung (untergliedert nach Organsystemen, Gewicht, Blutdruck, Puls, Körpertemperatur), die Beurteilung des Allgemeinzustandes mittels Erhebung des ECOG-Status (siehe auch Appendix F), ein großes Blutbild (Hb, Hk, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild, Retikulozyten), die Parameter-Bestimmung der klinischen Chemie im Serum (Elektrolyte wie Kalium, Calcium, Natrium, SGOT, SGPT, AP, LDH, γ GT, Kreatinin, Gesamt Bilirubin, CRP, Gesamtprotein, Albumin, Glukose) sowie der Gerinnungsparameter (Fibrinogen, Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit) und des Urinstatus (pH, Protein, Glukose, Erythrozyten), die Quantifizierung messbarer Tumorerkrankungen mittels geeigneter bildgebender Verfahren (z.B. Röntgenthorax in 2 Ebenen, Sonographie, Computer-Tomographie; Kernspin-Tomographie, PET oder eine Skelettszintigraphie, falls der klinische Verdacht auf entsprechende Metastasierung besteht).

Dementsprechend wird von allen Studienpatienten vor Beginn der Studienmedikation ein Ausgangsbild generiert, anhand dessen sie anschließend in regelmäßigen Abständen überwacht werden können. Alle 3 Wochen erfolgt durch den Hausarzt oder das entsprechende Zentrum eine Evaluation bezüglich Auftretens von Nebenwirkungen, Serum-Parameter- und Blutbild- Kontrollen sowie eine körperliche Untersuchung. Bei Fortsetzung der Studienmedikation werden die Referenz-Tumorerkrankungen mittels Abdomensonographie, Röntgen-Thorax oder Computertomographie (alternativ MRT) erneut bestimmt und vermessen. Wenn möglich, wird bei Verdacht auf Therapieansprechen oder Progress das Ergebnis mittels Computertomographie in 12-wöchigem Abstand gesichert.

7 Therapiebewertung

7.1 Remissionskriterien

Die Wirksamkeit der kombinierten, antiangiogenetischen und zytostatischen Therapie wird durch die klinische Untersuchung und geeignete bildgebende Verfahren wie eben beschrieben überprüft. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgt anhand der unten aufgeführten WHO-Kriterien, während zur Definition der Remissionsdauer die UICC-Kriterien (Union Internationale Contre le Cancer) herangezogen werden.

WHO-Kriterien zur Definition einer Remission

1. *Komplette Remission (CR):*

Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumormanifestationen dokumentiert durch 2 mind. 4 Wochen auseinander liegende Kontrolluntersuchungen.

2. *Partielle Remission (PR):*

Größenabnahme der Summe der Flächenmaße (Produkt der zwei größten Tumordurchmesser) aller messbaren Tumorbefunde (oder ≥ 50 %ige Größenreduktion, bei linearer Messung eindimensional messbarer Läsionen) um ≥ 50 % für mind. 4 Wochen, ohne Neuauftreten von Tumormanifestationen und ohne Progression irgend eines Tumorbefundes.

3. *No change (NC, "stable disease", SD):*

Keine Größenänderung der Tumorparameter für mind. 4 Wochen, oder Tumorreduktion um weniger als 50 %, oder Größenzunahme um ≤ 25 %, ohne Auftreten neuer Metastasen.

4. *Progression ("progressive disease" PD):*

Auftreten neuer Tumorkläsionen, oder mehr als 25 %ige Größenzunahme der Tumordimensionen in einem oder mehreren Herden.

5. *Ansprechrate: Anzahl der kompletten und partiellen Remissionen*

7.2 Sicherheit (Toxizität)

7.2.1 Definition unerwünschter Ereignisse

Als unerwünschte Ereignisse werden alle beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome (einschließlich Laborwert-Veränderungen), interkurrente Erkrankungen und Unfälle definiert, die während oder im Anschluss an die Therapiephase auftreten. Sie sind zu registrieren, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe vermutet wird oder nicht.

Tabelle 9. Beispiele für unerwünschte Ereignisse

Ereignis	Unerwünschtes Ereignis	Zusammenhang mit Medikament X	Nebenwirkungs verdacht
Patient stirbt bei Flugzeugabsturz	Tod	nein	nein
Patient stürzt	Femurfraktur	möglich	ja
Sepsis	Sepsis	möglich	ja

7.2.2 Erfassung und Dokumentation unerwünschter Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse sind kontinuierlich, während der Verlaufsbeobachtung und bei jeder Kontrollvisite zu registrieren und werden entsprechend der CTC-Skala Version 2.0 (Common Toxicity Criteria) [¹⁵⁹] bewertet.

Der Schweregrad dieser unerwünschten Ereignisse ist dabei wie folgt definiert:

Grad 1 (leicht):

Unerwünschtes Ereignis, gewöhnlich vorübergehend und im Allgemeinen die normale Aktivität des täglichen Lebens nicht beeinträchtigend. Zeichen oder Symptome bemerkbar, jedoch gut tolerierbar.

Grad 2 (mäßig):

Unerwünschtes Ereignis, welches die normale Aktivität des täglichen Lebens störend beeinträchtigt.

Grad 3 (schwer):

Unerwünschtes Ereignis, welches zu Arbeitsunfähigkeit führt und die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens verhindert.

Grad 4 (lebensbedrohlich):

Auftreten von Symptomen, die unmittelbar zum Tode führen können.

Jedes unerwünschte Ereignis wird genau überwacht, bis die Beschwerden abklingen.

Der Zusammenhang von unerwünschten Ereignissen mit der Applikation des Prüfmedikamentes soll entsprechend den Klassifikationsmerkmalen der WHO beurteilt werden:

1. Sicher

Ein klinisches Ereignis, inklusive Laborwertabweichung, das in einem zeitlich plausiblen Zusammenhang zu der Verabreichung des Medikaments steht, und das weder durch die zugrunde liegende(n) Erkrankung(en) noch durch andere Medikamente oder chemische Substanzen erklärt werden kann. Die Reaktion beim Absetzen des Medikaments ("Auslassversuch") sollte klinisch ebenfalls plausibel sein. Das Ereignis muss pharmakologisch oder phänomenologisch eindeutig sein; gegebenenfalls ist ein erneuter hinreichender Expositionsversuch zu unternehmen.

2. Wahrscheinlich

Ein klinisches Ereignis, inklusive Laborwertabweichung, das in einem zeitlich angemessenen Zusammenhang zu der Verabreichung des Medikaments steht, und das wahrscheinlich nicht durch die zugrunde liegende(n) Erkrankung(en), andere Medikamente oder chemische Substanzen erklärt werden kann. Die Reaktion beim Absetzen des Medikaments ("Auslassversuch") ist klinisch angemessen. Informationen über einen erneuten Expositionsversuch sind nicht notwendig, um dieser Definition zu genügen.

3. Möglich

Ein klinisches Ereignis, inklusive Laborwertabweichung, das in einem zeitlich angemessenen Zusammenhang zu der Verabreichung des Medikaments steht, das aber auch durch die zugrunde liegende(n) Erkrankung(en), andere Medikamente oder chemische Substanzen erklärt werden kann. Weitere Informationen zur Reaktion auf das Absetzen des Medikaments ("Auslassversuch") fehlen oder sind unklar.

4. Unwahrscheinlich

Ein klinisches Ereignis, inklusive Laborwertabweichung, das in einem zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung des Medikaments steht, der aber einen kausalen Zusammenhang unwahrscheinlich macht, und bei dem andere Medikamente oder chemische Substanzen oder die zugrunde liegende(n) Erkrankung(en) auch plausible Erklärungen für das Ereignis bieten.

5. Ungeklärt

Ein klinisches Ereignis, inklusive Laborwertabweichung, über das als ungünstige Reaktion berichtet wird, bei dem aber noch mehr Daten erforderlich sein müssen, um eine geeignete Beurteilung abzugeben oder bei der die zusätzlichen Daten gerade noch geprüft werden müssen.

6. Nicht erklärbar / nicht klassifizierbar

Ein Bericht, der eine ungünstige Reaktion unterstellt, über den aber kein Urteil abgegeben werden kann, da die Informationen unzureichend oder widersprüchlich sind, und der nicht unterstützt oder bestätigt werden kann.

7. Kein Zusammenhang

Ein Zusammenhang erscheint ausgeschlossen, da die Latenzzeit zwischen Medikamentengabe und Reaktion nicht plausibel ist und/oder Alternativursache(n) bestätigt werde(n).

7.2.3 Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Als schwerwiegend wird ein unerwünschtes Ereignis bezeichnet, das

- zu einer stationären Behandlung oder Verlängerung eines stationären Aufenthalts führt oder
- lebensbedrohlich ist oder
- letal ist oder
- zu Behinderung, Missbildung, Zweittumor oder dauernder Arbeitsunfähigkeit führt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE = severe adverse effect) werden in einem gesonderten Dokumentationsbogen (siehe Appendix E) festgehalten und durch den jeweils verantwortlichen Arzt innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden dem Studienleiter und dem Referat für Arzneimittelsicherheit der Herstellerfirma des mit dem SAE in Zusammenhang stehenden Arzneimittels gemeldet.

8 Vorzeitiges Studienende

Jeder teilnehmende Patient kann zu jeder Zeit, ohne Angabe von Gründen, aus der Untersuchung ausscheiden. Ein Behandlungsnachteil entsteht ihm hieraus nicht.

Mögliche Gründe für ein Ausscheiden des Patienten wären beispielsweise:

- Widerruf der Patienteneinwilligung
- Weitere Beteiligung nach Abschätzung des Prüfarztes nicht akzeptabel / zumutbar
- Hinweis auf Medikamententoxizität oder fortbestehende Unwirksamkeit der Therapie
- Eintritt einer Schwangerschaft
- Mangelnde Kooperation / Compliance des Patienten
- Nachträgliche Feststellung, dass Ein- oder Ausschlusskriterien nicht erfüllt sind
- Neu aufgetretene Erkrankungen, die die Wirksamkeit der Behandlung beeinflussen können, für welche die Einnahme der Studienmedikation kontraindiziert ist oder die mit einer Medikation behandelt werden, die als Begleitmedikation nicht erlaubt ist

Patienten, bei denen ein vorzeitiges Studienende vorauszusehen ist oder die Untersuchung abgebrochen wird, werden dennoch der Abschlussuntersuchung unterzogen und entsprechend dokumentiert.

9 Dokumentation

Alle während der Studie erhobenen relevanten Daten von allen in die Studie eingebrachten Patienten werden vom verantwortlichen Studienarzt oder von einer von ihm beauftragten Person in die für diese Studie erstellten Dokumentationsbögen (CRF, siehe Appendix D und E) eingetragen und mit Unterschrift und Datum abgezeichnet. Die Daten sind nach Überprüfung vollständig und plausibel, die Eintragungen eindeutig und leserlich.

Korrekturen auf den Originalbögen werden so durchgeführt, dass die ursprüngliche Eintragung sichtbar bleibt. Ergänzungen und Korrekturen werden vom verantwortlichen Arzt oder einer autorisierten Person datiert und signiert. Nichtselbsterklärende Korrekturen werden begründet.

10 Datenmanagement und statistische Aspekte

Für die gesamte Studie gilt:

Die Datenerhebung erfolgt wie eben beschrieben in den dafür vorgesehenen Dokumentationsbögen (siehe Appendix D und E). Nach Abschluss der Verlaufsbeobachtung des jeweiligen Patienten wird der Dokumentationsbogen dem Leiter der klinischen Prüfung zugestellt bzw. anlässlich der Monitoringbesuche eingesammelt. Nach Überprüfung und Durchführung erforderlicher Korrekturen und Ergänzungen erfolgt die Datenverarbeitung.

Statistische Methoden und Fallzahlkalkulation

Nach der Planung sollten 35 Patienten im Rahmen dieses Phase-II-Studienprotokolls behandelt werden.

Diese Fallzahl beruht auf folgenden Rahmenbedingungen:

Das Risiko, bei tatsächlich fehlender Wirksamkeit der Actos[®] / Arcoxia[®] / Xeloda[®] / Roferon[®] -Therapie diese fälschlicherweise zu behaupten (α -Fehler), beträgt 5 %.

Die Erfolgsrate, eine tatsächlich vorliegende Wirksamkeit zu erkennen, beträgt 80 % (Power, $1-\beta$ Fehler).

Bei einer Annahme von 15 % Ausfällen, worunter Patienten fallen, die aufgenommen werden aber die Ein- / Ausschlusskriterien nicht erfüllen, die Behandlung verweigern oder vorzeitig abbrechen oder bezüglich des Ansprechens auf die Therapie nicht auswertbar sind, ergibt sich eine gesamte Fallzahl von 40 in die Studie aufzunehmenden Patienten.

Die angegebenen Patientenzahlen beziehen sich auf ein Design mit fixer Fallzahl.

Die Fallzahlberechnung für die Phase-II basiert auf einem bezüglich des primären Zielkriteriums einstufigen Design von Fleming [¹⁶⁰]. Da für Capecitabin und Interferon- α bereits eine antineoplastische Effektivität nachgewiesen ist, ist die Anwendung eines Zweistufen-Designs, das einen frühen Abbruch im Falle von völlig ausbleibendem Ansprechen erlaubt, nicht erforderlich.

Zur Berechnung der progressionsfreien Überlebenszeit und des Gesamtüberlebens kommt die Kaplan-Meier-Methode zum Einsatz. Dabei wird die Zeit von Therapiebeginn bis zum Progress der Erkrankung (PFS) bzw. bis zum Tod des Patienten (OS) oder bis zum Stichtag am 30.07.2009 gerechnet, je nachdem was zuerst eintritt.

Unter Anwendung einer zweiseitigen Log-Rank-Analyse wird das Überleben in Korrelation zum CRP-Ansprechen gesetzt. Es ergeben sich die Untergruppen der Responder (Patienten mit CRP-Ansprechen) und der Non-Responder (Patienten ohne CRP-Ansprechen). Zusätzlich kommt die Fischer-Methode und der Student-t'-Test zum Einsatz, um eine Signifikanz bezüglich der Assoziation von chemischen mit biologischen Variablen zu identifizieren. Auch wird die Sensitivität und Spezifität der Voraussagekraft eines CRP-Ansprechens in Bezug auf das klinische Ansprechen bestimmt.

Zur Berechnung eben genannter Parameter und zur Erstellung der entsprechenden Graphiken kommen die Computerprogramme SPSS und Excel zum Einsatz.

Auswertbarkeit und Auswertung

Alle 51 auswertbaren Patienten dieser Studie fließen in die Bewertung des primären Zielkriteriums ein.

Es werden zwei Auswertungskollektive gebildet:

1. Die Intent-to-treat-Stichprobe (ITT) umfasst alle Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben. Patienten in dieser Stichprobe, bei denen die primären Zielkriterien nicht beurteilbar sind (early death, lost to follow-up etc.), werden im Rahmen eines statistischen "Worst Case" Szenarios als Non-Responder gewertet.
2. Aus der ITT-Stichprobe wird im weiteren die Per-Protokoll-Stichprobe abgegrenzt: Patienten, die einer nicht protokollgerechten Behandlung unterzogen wurden und einen nicht klarzelligen histologischen Subtyp des Nierenzellkarzinoms haben, werden dabei aus der Betrachtung ausgeschlossen (progressionsfrei und gesamt).

Über die Auswertbarkeit von einzelnen Patienten bezüglich Ansprechen oder Toxizität entscheidet nach Vorlage der vollständigen Dokumentation der Leiter der klinischen Prüfung im Einvernehmen mit dem Prüfarzt.

Zur Auswertung der Toxizitäten werden Toxizitätsraten aufgeschlüsselt nach dem jeweiligen Schweregrad ermittelt.

11 Auswertung und Ergebnisse

11.1 Patientencharakteristika

Von Februar 2002 bis Januar 2006 wurden insgesamt 54 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom aus 4 verschiedenen Zentrenⁱ für die Studie rekrutiert, von denen nun 51 Patienten in die Auswertung eingehen (ITT-Stichprobe). Die Per-Protokoll-Stichprobe (PP-Stichprobe) setzt sich aus den 45 auswertbaren Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom zusammen. Drei Patienten werden von der Auswertung ausgeschlossen. Gründe hierfür sind unter Gliederungspunkt 3.3 Patientenzahl angegeben. Zwei der ausgeschlossenen Patienten besitzen eine klarzellige Histologie ihres Nierenzellkarzinoms, die Histologie des anderen Patienten ist unbekannt.

Die genauen Patientencharakteristika sind in Tabelle 10 aufgelistet. Die Altersverteilung der Patienten entspricht der in der Literatur beschriebenen altersbezogenen Inzidenz des Nierenzellkarzinoms. Auch zeigt sich das typische Metastasierungsmuster. Nur 3 Patienten (6 %) aus der PP-Stichprobe haben zu Studienbeginn ein irresektables, klarzelliges Nierenzellkarzinom und erhalten keine Tumornephrektomie vor Beginn der Therapie. 25 Patienten (49 % der ITT) werden vor Therapiebeginn der chirurgischen Metastasenbehandlung unterzogen und / oder erhalten eine systemische Therapie (11 Patienten, 22 %) und / oder eine Strahlentherapie (14 Patienten, 27 %).

Die sechs Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom besitzen folgende histologische Subtypen: viermal papillär / chromophil, einmal chromophob und einmal sarkomatös. Einer dieser Patienten erhält vor Studienbeginn eine atypische Lungenresektion und in Folge mehrfache Metastasenexstirpationen seitens seiner pulmonalen Metastasierung. Eine systemische Therapie oder Radiatio vor Studienbeginn findet bei den 6 Patienten nicht statt.

Die Patienten werden retrospektiv nach dem klinisch geführten Motzer-Punkte-Schema eingeteilt, wonach 20 (ITT, 39 %) bzw. 15 (PP, 33 %) Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil in die Studie eingehen. 19 (ITT = PP, 37 bzw. 42 %) Patienten weisen ein mittleres und 12 bzw. 11 Patienten (ITT und PP jeweils 24 %) ein hohes Risiko auf.

Alle weiteren Informationen sind folgender Tabelle zu entnehmen:

ⁱ Teilnehmende Zentren: Die jeweiligen Abteilungen für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg und der Krankenhäuser Fürth, Passau und Pforzheim.

Tabelle 10. Patientencharakteristika

Charakteristikum	ITT (n = 51)		PP (n = 45)	
	Absolut	Relativ (%)	Absolut	Relativ (%)
<u>Patientenalter bei Studienbeginn:</u>				
Mittelwert	62		63	
Spannweite	45 - 76		45 - 76	
<u>Geschlecht:</u>				
Männlich	36	71	30	67
Weiblich	15	29	15	33
<u>Allgemeinzustand (ECOG-Status) bei Studienbeginn:</u>				
0	24	47	22	49
1	24	47	20	44
2	3	6	3	7
<u>Orte der Metastasierung:</u>				
- Pulmonal	46	90	41	91
- Lymphknotenmetastasen	19	37	19	42
- Ossär	19	37	18	40
- Hepatisch	12	24	10	22
- Nebenniere	8	16	8	18
- Kontralaterale Niere	6	12	5	11
- Pankreatisch	5	10	5	11
- Haut	4	8	4	9
- Lokalrezidiv	4	8	3	7
- Zerebral	2	4	2	4
- Muskulär	2	4	1	2
- Mamma	1	2	1	2
- Schilddrüse	1	2	1	2
- Milz	1	2	1	2
- Peritonealkarzinose	1	2	1	2
<u>Histologie:</u>				
- klarzellig	45	88	45	100
- nicht klarzellig	6	12	0	0
<u>Histologisches Grading:</u>				
0-3 (G0: 0; G1: 4; G2: 19; G3: 13)	41	80	36	80
4 (irresektabel)	3	6	3	7
unspezifiziert	7	14	6	13
<u>Motzer Risk Score:</u>				
Niedrig (0)	20	39	15	33
Mittel (1-2)	19	37	19	42
Hoch (3-5)	12	24	11	24
<u>Einsatz der Studienmedikation als:</u>				
1st-line Therapie	32	63	26	58
2nd-line Therapie	19	37	19	42

	ITT (n = 51)		PP (n = 45)	
Charakteristikum	Absolut	Relativ (%)	Absolut	Relativ (%)
Nephrektomie vor Studienbeginn	48	94	42	93
Chirurgische Behandlung von Metastasen vor Studienbeginn	25	49	24	53
Radiatio vor Studienbeginn	14	27	14	31
<u>Systemische Vorbehandlung:</u>				
- Keine	40	78	26	58
- Interferon- α / Interleukin-2	3	6	3	7
- Simultan 5-Fluorouracil zur Radiatio	3	6	3	7
- Sorafenib	3	6	3	7
- Interferon- α	1	2	1	2
- Velbe / Interferon- α	1	2	1	2
- Vinblastin	1	2	1	2
- Vinblastin / Interferon- α	1	2	1	2
- Vindesin	1	2	1	2
- Tamoxifen	1	2	1	2
- Thalidomid	1	2	1	2
- AZD 2171, VEGF-R TKI	1	2	1	2
- Rapamune	1	2	1	2
- Sunitinib	1	2	1	2
- Temsirolimus	1	2	1	2
Z.n. Bisphosphonat-Therapie	8	16	8	18
Z.n. Chemoembolisation	2	4	2	4
Z.n. Radiofrequenzthermoablation	1	2	1	2
Z.n. Hybridzellvakzine-Therapie	1	2	1	2
Z.n. Misteltherapie	2	4	2	4
Z.n. Pleurodese (Novantron)	1	2	1	2

11.2 Behandlung

Die angestrebte Mindestbehandlungsdauer von 6 Wochen (42 Tage) ist bei 43 von 51 auswertbaren Patienten (84,3 %) erfüllt, wobei in einem Fall die analoge Therapiefortführung mit einbezogen ist (18 Tage Therapie im Rahmen dieser Studie, analoge Therapie bis 71 Tage nach Therapiebeginn. Fallbeschreibung zu Patient Nr. 42 siehe unten). Bei den anderen 42 Patienten ist keine Abweichung der Mindesttherapiedauer bezüglich einer eventuellen analogen Fortführung der Studienmedikation festzustellen.

Bei 8 Patienten (15,7 %, ITT), alle mit einer klarzelligen Histologie (18 %, PP), liegt die Mindestbehandlungsdauer unter 6 Wochen (Reihenfolge nach aufsteigender Behandlungsdauer).

Gründe dafür sind:

Patient Nr. 11:

Abbruch nach 6 Tagen aufgrund subjektiv nicht tolerierbarer Nebenwirkungen mit Übelkeit / Erbrechen und Diarrhö (jeweils WHO-Grad 2). Die Therapie wird auf eine Interferon-Monotherapie umgestellt.
(PFÜ 8 Monate / 260 Tage)

Patient Nr. 47:

Abbruch der Therapie nach 11 Tagen auf Wunsch des Patienten wegen subjektiv schlechter Verträglichkeit und Nebenwirkungen mit Übelkeit / Erbrechen (WHO-Grad 3) und Schüttelfrost (WHO-Grad 2), das Therapieansprechen ist dabei nicht beurteilbar.
(PFÜ 0)

Patient Nr. 30:

Abbruch der Therapie nach 14 Tagen bei Forrest-Ib-Sickerblutung aus einer Mallory-Weiss-Läsion unter Marcumar-Therapie (bei Z.n. nach zweimaliger Lungenembolie infolge des Nierenzellkarzinoms vor Studienbeginn). Der Patient ist dann nicht mehr erschienen und wünschte laut Hausarzt aufgrund der Nebenwirkungen keine weitere Therapie mehr (v.a. Übelkeit / Erbrechen und Diarrhö bis WHO-Grad 2). Das Therapieansprechen ist nicht beurteilbar.
(PFÜ 0)

Patient Nr. 54:

Therapieumstellung nach 15 Tagen auf eine Interferon-Monotherapie aufgrund subjektiv schlechter Verträglichkeit von Xeloda und Roferon mit Übelkeit und Erbrechen (WHO-Grad 2). Roferon wird durch den Patienten nach 1 Woche eigenständig abgesetzt. Der Patient wünscht ausdrücklich keine Fortführung der Therapie.
(PFÜ 42 Monate, Patient lebt, keine Folgetherapie, letzter Kontakt mit dem Hausarzt am 29.07.2009: Stable disease bei ossärer Metastasierung)

Patient Nr. 12:

Abbruch nach 21 Tagen aufgrund von Nebenwirkungen mit schwerster Mukositis und Stomatitis (WHO-Grad 4), Exsikkose sowie Hand-Fuß-Syndrom (WHO-Grad 1). Die Therapie wird auf eine Interferon-Monotherapie umgestellt (Rekrutierung in Pforzheim).

(PFÜ 3 Monate / 93 Tage)

Patient Nr. 27:

Der Patient ist nicht mehr erschienen. Wohl in Rücksprache mit dem Hausarzt Abbruch der Therapie aufgrund Verschlechterung des Allgemeinzustands und progredienter Erkrankung. Therapiedauer mindestens 21 Tage, das Therapieansprechen ist dabei nicht beurteilbar.

(PFÜ 0)

Patient Nr. 51:

Der Patient ist nicht mehr erschienen. Exitus letalis infolge von zuvor nicht diagnostizierten Hirnmetastasen einen Monat nach Therapiebeginn. Der Patient hat mindestens einen Zyklus der Studienmedikation (21 Tage) eingenommen, die Therapiedauer danach ist fraglich.

(PFÜ 0)

Patient Nr. 8:

Der zerebral und hepatisch metastasierte Patient ist zum ersten Restaging nicht erschienen. Abbruch der Therapie nach 38 Tagen aufgrund Verschlechterung des Allgemeinzustands und Herzinsuffizienz.

(PFÜ als 0 zu werten, progressionsfrei aber zumindest unter Therapie, d.h. 38 Tage – Zitat: „Die Leber hat sonographisch angesprochen.“ – Der weitere Verlauf ist nicht nachvollziehbar.)

Trotz analoger Fortführung der Studienmedikation nach 18 Tagen Therapie kann die Erkrankung bei einem Patienten (Nr. 42) mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom nicht stabilisiert werden, so dass sie nach 71 Tagen (10 Wochen) abgebrochen wird (PFÜ 0).

Um ein möglichst umfassendes Bild zu erhalten, fließen alle Patienten unabhängig von der Behandlungsdauer in die Bewertung mit ein. Die durchschnittliche Therapiezeit im Rahmen dieser Studie (ITT-Stichprobe, n = 51) beträgt dabei 6,6 Monate (28,6 Wochen bzw. 200 Tage), wobei sich die Spannweite von 6 Tagen minimal bis zu 1024 Tagen maximal erstreckt. Die durchschnittliche Therapiezeit inklusive der Zeit einer analogen Weiterbehandlung beträgt 8,5 Monate (36,6 Wochen bzw. 256 Tage), die Spannweite bleibt die gleiche.

Betrachtet man die PP-Stichprobe mit den 45 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom, so ist die durchschnittliche Therapiedauer 7,0 Monate (30,5

Wochen bzw. 214 Tage) innerhalb der Studie und inklusive einer analogen Weiterbehandlung 9,0 Monate (38,9 Wochen bzw. 273 Tage). Die Spannweite bleibt ebenfalls die gleiche.

Aktuell haben 2 Patienten die Studie noch nicht beendet. Im März 2009 ist einer dieser Patienten (Nr. 22) in Therapiepause seit dem 24.06.2005 mit kompletter Remission bei zuvor retroperitonealer Lymphknotenmetastasierung.

Der andere Patient (Nr. 49) ist im Juli 2009 in Therapiepause seit dem 08.07.2008 bei partieller Remission und stabiler Erkrankung. Dieser multipelst vorbehandelte Patient (Z.n. wiederholten atypischen Lungenresektionen bds. mit Rippenresektion, Z.n. adjuvanter Therapie mit Rapamune für ca. 6 Wochen, Z.n. Radiatio bei supraclaviculären Lymphknotenmetastasen mit Einbruch in den ersten Brustwirbelkörper (BWK1) und V.a. auf Nervenkompression) zeigt bei Studienbeginn eine pulmonale und lymphatische Metastasierung mit teilweisem Einbruch in ossäre Strukturen auf. Im Juli 2009 (letzter Kontakt zu dem Patienten vor dem Stichtag dieser Studiauswertung) zeigt sich die pulmonale Metastasierung nahezu komplett regredient („keine suspekten Läsionen mehr abgrenzbar“, bei ausgeprägten Vernarbungen allerdings schwer beurteilbar) und die lymphatische Metastasierung auf einem partiell regredienten Niveau stabil.

11.3 Effizienz der Behandlung

11.3.1 Therapieansprechen

51 von 54 Studienpatienten können bezüglich des Therapieansprechens ausgewertet werden (Intent-to-treat-Stichprobe, ITT, siehe auch Tabelle 11):

Bei 36 (70,6 %) Patienten kann ein Ansprechen zumindest im Sinne einer Krankheitsstabilisierung erzielt werden (stable disease SD + partial remission PR + complete remission CR). Ein objektivierbares Ansprechen (entspricht per definitionem der Ansprechrates) zeigt sich bei 9 (17,6 %, PR + CR) Patienten, davon 7 (13,7 %) mit partieller Remission (PR) und 2 (3,9 %) mit kompletter Remission (CR). Eine reine Stabilisierung der Erkrankung (SD) tritt bei 27 (52,9 %) Patienten ein.

PP-Stichprobe: Studienpatienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom

Interessanter für die Beurteilung der Behandlungseffizienz ist die Betrachtung der Per-Protokoll-Stichprobe (PP) aus den 45 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (siehe Tabelle 11). Die histologisch einheitliche Ausgangsposition lässt einen Vergleich der Patienten hinsichtlich ihres Therapieansprechens valider wirken. Eine Krankheitsstabilisierung kann hier bei 34 Patienten (76 %) erreicht werden: 25 Patienten (56 %) mit SD, 7 Patienten (16 %) mit PR, 2 Patienten (4 %) mit CR. Daraus ergibt sich eine Ansprechrates (PR plus CR) von 20 %. Eine reine Krankheitsstabilisierung kann bei 25 Patienten (56 %) erreicht werden. Von Beginn an progredient sind 11 Patienten (24 %, inkl. 4 Patienten mit fehlender Beurteilbarkeit ihres Therapieansprechens).

Tabelle 11. Therapieansprechen

Therapieansprechen	PP (n = 45)		ITT (n = 51)	
	No.	%	No.	%
komplette Remission (CR)	2	4	2	4
partielle Remission (PR)	7	16	7	14
stabile Erkrankung (SD)	25	56	27	53
Progression (PD, inkl. 4 nzb)	11	24	15	29
Therapieansprechen gesamt (SD + PR + CR)	34	76	36	71

nzb = nicht zu beurteilen

Das Kollektiv der 6 Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom ist zu klein, um eine große Aussagekraft zu besitzen. Bezüglich der Effizienzbewertung werden diese 6 Patienten im Anschluss gesondert und kasuistisch vorgestellt.

Bei einem vorhandenen Ansprechen zeigt sich dies in allen möglichen, größeren Tumorabsiedlungen, wie pulmonal, hepatisch, lymphatisch, ossär, pankreatisch, kontralateral-renal und sogar zerebral. Das beste Therapieansprechen weist bei den Studienpatienten eine Lungenmetastasierung auf: Insgesamt kann bei 5 Patienten eine komplette pulmonale Remission erreicht werden. Die beiden Patienten mit kompletter Remission als insgesamt bestem Tumoransprechen zeigen einmal eine retroperitoneale lymphatische Metastasierung (außer der Tumornephrektomie keine Vorbehandlung) und einmal eine pulmonale Metastasierung, bei Z.n. Ersatz des 3. Lendenwirbelkörpers (LWK 3) mit knöcherner Dekompression des Spinalkanals und anschließender Radiatio einer ossären Metastase des dritten Lendenwirbelkörpers vor Rekrutierung.

Aber auch Lebermetastasen sprechen im Allgemeinen gut auf die Studientherapie an. Hier kann zumindest bei einem Patienten eine komplette hepatische Remission erreicht werden.

Die Dauer bis zum Zeitpunkt der Feststellung einer partiellen Remission der neun Patienten mit objektivierbarem Therapieansprechen beträgt im Mittel 4,5 Monate (135 Tage). Durchschnittlich hält dieser Remissionsstatus bei den genannten Patienten 17,2 Monate (522 Tage) bis zu einer Progredienz der Erkrankung an.

Von den zwei Patienten mit kompletter Remission als bestem Therapieansprechen, ist einer bis zum Stichtag dieser Studienausswertung nach 54,8 Monaten (1661 Tagen) weiterhin in CR (Nr. 22, Fallbeschreibung siehe oben). Bei dem anderen Patienten (Nr. 34) kann die komplette Remission nur mittels atypischer Lungenresektion der in partieller Remission befindlichen pulmonalen Metastasierung erreicht werden. Diese komplette Remission kann über 10,0 Monate (304 Tage) bis zur PD unter Studientherapie hinweg gerettet werden. Bei nur langsam progredienter Erkrankung und winzigen pulmonalen Metastasen wird die Studienmedikation analog für weitere 8,5 Monate (257 Tage) fortgeführt. Die Progredienz des Krankheitsverlaufs kann so deutlich verzögert werden.

Bei einem Patienten (Nr. 14) mit irresektablem klarzelligem Nierenzellkarzinom kommt es unter Studienmedikation zu einer kompletten Remission der hepatischen (nach 5,3 Monaten Therapiedauer) und pulmonalen (PR nach 6,3 Monaten, CR nach 24,5 Monaten) Metastasen und nach 6,3 Monaten Therapiedauer zu einer partiellen Remission seitens des Nierenzellkarzinoms. Zwei Monate vor Rekrutierung in die Studie findet eine Chemoembolisation des Primärtumors statt. Dies ist die einzige Vorbehandlung des Patienten. Nach Studienende wegen Progredienz des primären Nierenzellkarzinoms ist dennoch weiterhin eine komplette Remission der Metastasen zu verzeichnen. Die Therapie wird auf Gemzar® zusätzlich zur Studienmedikation umgestellt. Nach 5 Zyklen unter Gemzar® findet die Umstellung auf Sorafenib (Nexavar®) wegen subakutem Myokardinfarkt statt. Zwölf Monate nach Studienende wird die Tumornephrektomie durchgeführt mit kleinem Tumorrest im Bereich der Milzloge. Unter weiterer Therapie mit Sorafenib kann die komplette Remission der Erkrankung erreicht werden und der Patient ist zum Zeitpunkt dieser Studiauswertung weiterhin tumorfrei.

Bei zwei der Patienten mit partieller Remission als bestem Therapieansprechen muss der Remissionsstatus bei Studienende als „mixed response“ bezeichnet werden. Bei dem Einen (Nr. 7) kann unter first-line Studientherapie sogar die komplette Remission seitens seiner pulmonalen Metastasierung erreicht werden (5,9 Monate bzw. 180 Tage nach Therapiebeginn). Die Studie wird aufgrund einer unter Therapie neu aufgetretenen ossären Metastase und Progredienz der lymphatischen, infrakardinalen Metastasen nach 7,2 Monaten (218 Tagen) beendet. Neben einer Strahlentherapie besagter Knochenmetastase findet die analoge Fortführung der Studienmedikation für weitere 5,4 Monate (164 Tage) statt, wodurch zumindest in dieser Zeit die weitere PD verlangsamt werden kann.

Bei dem anderen, nicht vorbehandelten Patienten (Nr. 33) mit „mixed response“ zum Zeitpunkt des Studienendes aufgrund einer neu aufgetretenen, solitären Hirnmetastase (5,2 Monate nach Therapiebeginn), kann unter analoger Studientherapie ebenfalls die komplette Remission der pulmonalen Metastasierung erreicht werden (8,6 Monate bzw. 260 Tage nach Therapiebeginn). Nach Kraniotomie und Resektion der solitären zerebralen Metastase wird die Studienmedikation analog erneut aufgenommen, das Resektionsgebiet im weiteren Verlauf bestrahlt. Für weitere 10,3 Monate (313 Tage) bleibt der Patient in partieller

Krankheitsremission. Zunächst wird Roferon als Monotherapie fortgeführt, nach 7 Monaten erfolgt die Umstellung auf eine Therapie mit Sorafenib. Darunter kommt es jedoch zu einer Krankheitsprogredienz. Die Therapie wird auf Sunitinib umgestellt und dadurch eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht. Am Stichtag dieser Studiauswertung lebt der Patient noch.

Bei einem Patienten (Nr. 40), der mit ausgedehnter zerebraler, pulmonaler und ossärer Metastasierung nach strahlentherapeutischer Vorbehandlung in die Studie aufgenommen wird, kann unter Studientherapie pulmonal und sogar zerebral eine partielle Remission erreicht werden. Nach einem pulmonalen Progress wird die Studie nach 4,2 Monaten (PFÜ) beendet und mangels therapeutischer Alternative zunächst für weitere 3 Wochen fortgeführt. Mittels palliativer Strahlentherapie kann die Erkrankung für noch einmal 15 Monate in Schach gehalten werden, bevor der Patient an seinem Tumorleiden verstirbt (OS 19 Monate).

Bei 25 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (56 %) kann durch die Studientherapie eine Krankheitsstabilisierung (SD, NC) erreicht werden. Die durchschnittliche Therapiedauer dieser Patienten beträgt 7 Monate bevor die Studie wegen Progress des Tumorleidens beendet wird. Bei drei der 25 Patienten wird die Studientherapie aufgrund nur langsamer Krankheitsprogredienz analog fortgeführt, jeweils um weitere 12,8 Monate (Nr. 21), 16,6 (Nr. 10) und 18,3 Monate (Nr. 41):

Bei Patient 21 mit pulmonal und ossär metastasiertem, klarzelligem Nierenzellkarzinom wird weitere 2 Monate nach Ende der analogen Studientherapie die Behandlung auf Sorafenib umgestellt. 2 Jahre später verstirbt er an tumortoxischem Herzkreislaufversagen.

Auch bei Patient 10, multipelst metastasiert und chirurgisch vorbehandelt, findet nach Beendigung der Studienmedikation eine Therapieeinleitung mit Sorafenib statt (2,5 Monate später). Es kann erfreulicherweise eine Krankheitsstabilisierung für weitere 4¾ Jahre erreicht werden. Bei PD findet die Umstellung auf Sunitinib statt, worunter die Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Studiauswertung weitestgehend progressionsfrei bleibt. Der Patient lebt noch.

Parallel zur analogen Fortführung der Studienmedikation erhält Patient 41 mit chirurgisch vorbehandeltem, pulmonal metastasierten Nierenzellkarzinom eine Radiofrequenzablation der einzelnen progredienten pulmonalen Metastase. Nach

18,3 Monaten analoger Behandlung wird die Therapie auf Sunitinib umgestellt, worunter sich nach 5 Zyklen eine deutliche Regredienz des Tumorleidens zeigt. Bei jedoch neu aufgetretener ossärer Metastase und symptomatischen Hirnmetastasen wird nach Cyberknife-Radiochirurgie die Therapie zum Zeitpunkt dieser Studiauswertung auf Sorafenib umgestellt. Der Patient lebt noch.

Bei 7 (15,5 %) Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom kommt es trotz Studientherapie zu einem progredienten Tumorleiden (PD = progressive disease). Vier (8,9 %) Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom können hinsichtlich des Ansprechens nicht beurteilt werden (nzb) und werden im Sinne eines Worst-Case-Szenarios als PD gewertet. Daraus ergibt sich die Summe von 11 (24,4 %) Patienten für ein negatives Therapieansprechen (PP-Stichprobe).

Gründe für eine mangelnde Beurteilbarkeit des Therapieansprechens sind bei einem Patienten (Nr. 35), dass er innerhalb von 65 Tagen (2,1 Monaten) nach Therapiebeginn verstirbt (Todesursache nicht mehr nachvollziehbar, wohl aber nicht ursächlich der Therapie zuzuschreiben, der 3. Therapiezyklus wurde noch begonnen) und bei zwei Patienten (Nr. 27 und 30), dass sie nicht mehr zum Restaging erscheinen und ihre weitere Geschichte nicht zu verfolgen ist. Ein Patient (Nr. 47) bricht die Therapie bei subjektiv schlechter Verträglichkeit der Studienmedikation mit Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost vorzeitig ab, bevor eine Therapiebewertung erfolgen kann.

Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom

Es werden 6 Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom in die Studie aufgenommen.

Vier der 6 Patienten zeigen kein positives Therapieansprechen und sind von Beginn an progredient.

Von diesen Patienten kann bei Einem (Nr. 28, chromophiles Nierenzellkarzinom) zumindest der Krankheitsverlauf im Sinne einer langsamen Progredienz beeinflusst werden: Beim ersten Restaging nach 47 Tagen (1,5 Monaten) wird die Teilnahme an der Studie aufgrund der progredienten intrapulmonalen Metastasierung beendet, die Studienmedikation bei guter Verträglichkeit auf Wunsch des Patienten jedoch analog

fortgeführt. Über weitere 4,1 Monate kann ein Fortschreiten des Tumorleidens verzögert werden.

Bei zwei Patienten mit papillärem Nierenzellkarzinom kann eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden. Der Eine (Nr. 31) verstirbt tumorbedingt kurz nach Studienende (Therapiedauer 12,5 Monate, PFÜ 12,7 Monate, OS 15,2 Monate), bei dem Anderen (Nr. 26) kann trotz analoger Therapiefortführung über weitere 5 Wochen ein Fortschreiten des Tumorleidens nicht verhindert werden und sein Allgemeinzustand lässt eine second-line Therapie nicht mehr zu. Er verstirbt 5 Monate später (genaue Todesursache unbekannt, Therapiedauer inklusive der analogen Weiterbehandlung 3,7 Monate, PFÜ 2,4 Monate, OS 9,3 Monate).

Da die Zahl dieser Studienteilnehmer so gering ist, lässt sich allenfalls die Tendenz herauslesen, dass das Therapieregime dieser Studie wohl nicht auf Patienten mit einem nicht-klarzelligen histologischen Subtyp des Nierenzellkarzinoms zugeschnitten ist. Es ist anzunehmen, dass das Therapieansprechen des Nierenzellkarzinoms sehr wohl mit seiner Histologie in Zusammenhang steht. Der Fokus dieser Studie sollte somit auf den Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen. Ein entsprechendes Therapiekonzept für Patienten mit Nierenzellkarzinom anderen histologischen Subtyps zu erarbeiten, obliegt der weiteren Forschung.

11.3.2 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Primäres Studienziel ist die Ermittlung des progressionsfreien Überlebens der Studienpatienten. Zur Berechnung der progressionsfreien Überlebenszeit und des Gesamtüberlebens kommt die Kaplan-Meier-Methode zum Einsatz. Dabei wird die Zeit von Therapiebeginn bis zum Progress der Erkrankung (PFS) bzw. bis zum Tod des Patienten (OS) oder bis zum Stichtag am 30.07.2009 gerechnet, je nachdem was zuerst eintritt.

Vier (8,9 %) der 45 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom gelten in der Ermittlung des progressionsfreien Überlebens als zensiert, da sie entweder die Studie trotz stabiler Erkrankung vorzeitig beenden oder die Therapie aufgrund des guten Ansprechens pausiert wird (wie im Falle der oben beschriebenen zwei Patienten mit PR und CR zum Zeitpunkt der Studienausswertung, Nr. 49 und 22).

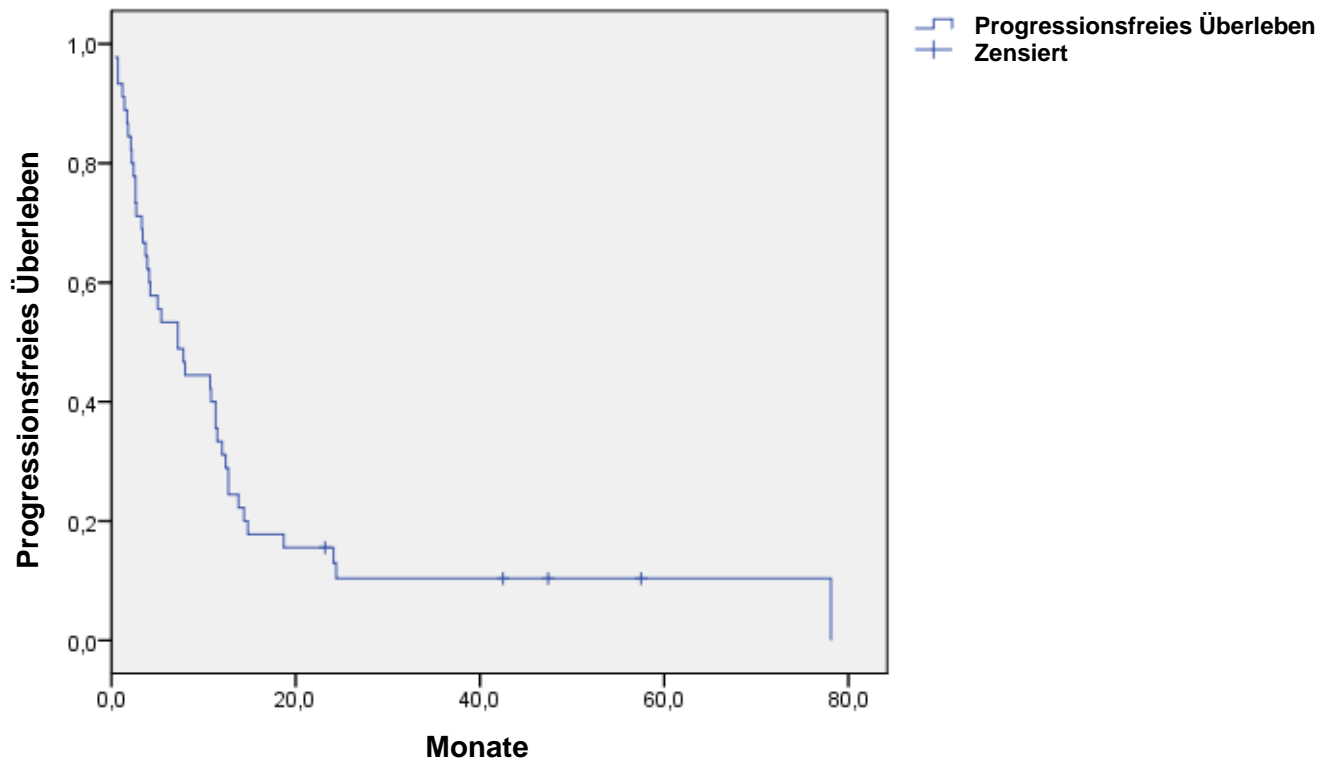
Grund für den vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation ist jeweils die subjektiv als schlecht befundene Therapieverträglichkeit. Bei dem einen Patienten ist dies v.a. eine Verschlechterung des Allgemeinzustands sowie Übelkeit und Erbrechen unter der Therapie (Nr. 54). Ohne weitere Therapie bleibt seine Erkrankung bis zum Stichtag dieser Auswertung über 42,5 Monate stabil und der Patient lebt noch.

Bei dem anderen Patienten (Nr. 19) wird trotz manifester Herzinsuffizienz mit Beinödemen, Belastungsdyspnoe, Husten, Nykturie und Inkontinenz die kardiale Funktion bei Studieneinschluss als ausreichend befunden. Desweiteren ist noch ein nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II und eine arterielle Hypertonie bekannt. Der Patient hat mit zahlreichen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Diarrhö, Schwindel, mehrfachen Blutzuckerentgleisungen, rezidivierenden Infekten und fünf schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen zu kämpfen (siehe Tabelle 15). Da der Schweregrad dieser Nebenwirkungen den WHO-Grad 3 nicht übersteigt und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Regel leicht- bis mäßig-gradig ausgeprägt sind, nimmt der Patient trotz instabiler Stoffwechsellage 101 Wochen an der Studie teil (Therapiedauer 605 Tage / 86 Wochen / 19,9 Monate) und weist bei Studienende eine stabile Erkrankung auf.

Bei 41 Patienten aus der PP-Stichprobe kann das progressionsfreie Überleben ermittelt werden. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt dabei im Rahmen dieser Studie mindestens 12,2 Monate (inklusive der zensierten Fälle, unter

Annahme einer PD zum Zeitpunkt der Auswertung, siehe Abbildung 1). Nach 12 Monaten weisen noch 31,1 % der Patienten eine stabile Erkrankung auf. Nach 24 Monaten sind es noch 13,3 % und nach 36 Monaten 8,8 %.

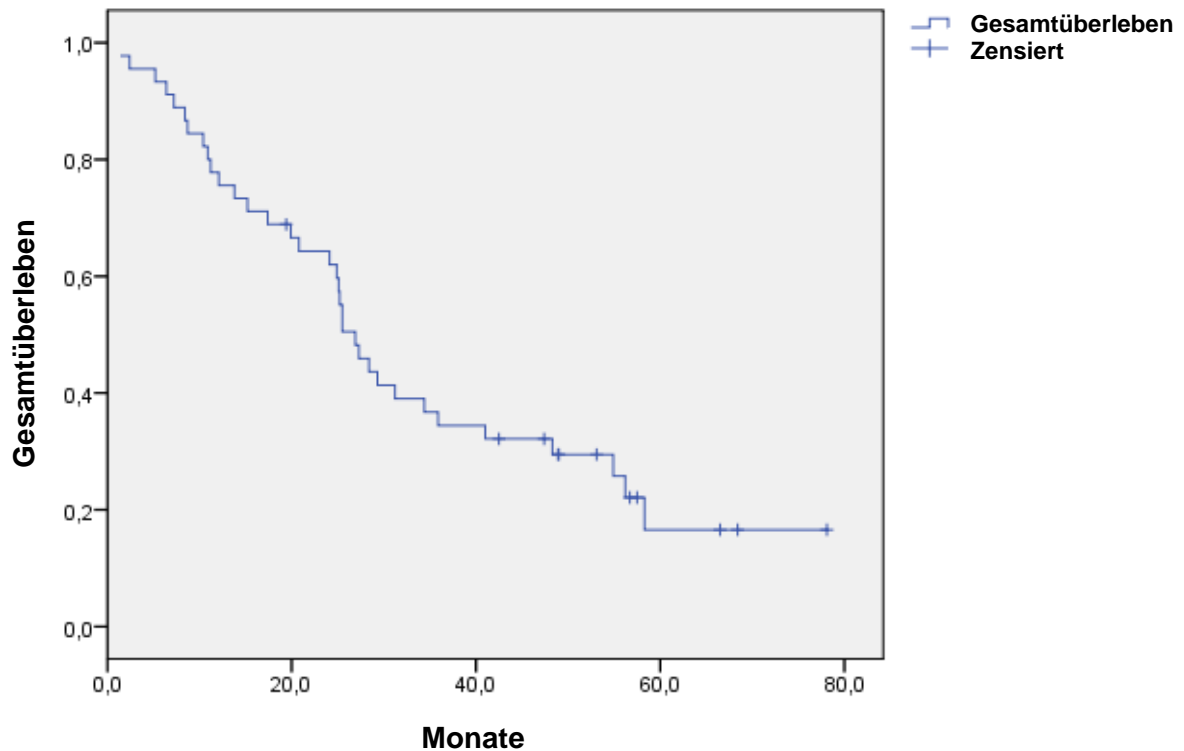
Abbildung 1. Progressionsfreies Überleben der Studienpatienten



Interessant ist weiter, ob mit der Studientherapie auch das Gesamtüberleben der Patienten beeinflusst werden kann (siehe Abbildung 2).

Bei 34 der 45 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom kann das Gesamtüberleben ermittelt werden. 11 Patienten (24,4 %) leben zum Zeitpunkt der Studiauswertung noch und gelten hier als zensiert. Das mediane Gesamtüberleben beträgt somit mindestens 30,7 Monate (inklusive der zensierten Fälle gerechnet unter Annahme, dass die zensierten Patienten zum Zeitpunkt der Studiauswertung versterben). 75,6 % der Studienpatienten leben nach 12 Monaten noch. Nach 24 Monaten sind es 60,0 % und nach 36 Monaten 33,3 %.

Abbildung 2. Gesamtüberleben der Studienpatienten (overall survival, PP, n=45)



Vergleicht man diese Zahlen mit den Ergebnissen der anderen aktuell zugelassenen antiangiogenetischen Therapiemöglichkeiten, lässt sich trotz des Studiendesigns einer Phase-II-Studie mit geringer Fallzahl der Ansatz herauskristallisieren, dass mit diesem Therapieregime eine alternative Behandlungsmethode des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung steht (siehe auch unter Diskussion).

11.4 CRP-Ansprechen

Erhöhte Serum-CRP-Spiegel (CRP = C-reaktives Protein) werden regelmäßig bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom beobachtet [161]. CRP als Akute-Phase-Protein spiegelt die Antwort von Hepatozyten auf eine systemische Entzündungsaktivität wider, vermittelt durch proinflammatorische Zytokine (IL-6, IL-1, TNF- α), und korreliert v.a. mit einer gesteigerten Produktion von Interleukin-6 [162].

Diese Zytokine, reaktive Sauerstoffspezies (Sauerstoffradikale) und Mediatoren von proinflammatorischen Reaktionspfaden, wie beispielsweise NF-kappaB und COX-2, beschleunigen den Zellzyklus, ziehen den Verlust von Tumorsuppressor-Funktionen nach sich und stimulieren die Expression von Onkogenen [110].

Insbesondere beim klarzelligen Nierenzellkarzinom wird das CRP zusätzlich von den Tumorzellen selbst gebildet [163]. Daher gilt das Vorhandensein einer Akute-Phase-Antwort eindeutig als negativer Prognosefaktor für das Überleben des Patienten [164, 165, 166].

Auf der Suche nach einem aussagekräftigen Biomarker werden im Rahmen dieser Studie die Serum-CRP-Spiegel bei allen auswertbaren Patienten bestimmt und hinsichtlich ihres Verlaufs bewertet, auch in Korrelation mit einem Tumoransprechen unter Studienmedikation (siehe Tabelle 12). Als CRP-Ansprechen ist unter Therapie dabei ein CRP-Abfall um mindestens die Hälfte (> 50 %) zu werten.

Von 45 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom weisen 67 % (30 Patienten) zum Zeitpunkt der Rekrutierung erhöhte CRP-Ausgangswerte auf. Bei 3 Studienpatienten (7 %) ist der Ausgangswert nicht bestimmt oder nicht dokumentiert worden. Aus gleichen Gründen kann bei insgesamt 6 Studienpatienten (13 %) ein CRP-Ansprechen nicht beurteilt werden. Sie werden aus der Berechnung ausgeschlossen.

Bei 71 % der Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom kann ein CRP-Ansprechen verzeichnet werden. 16 % der Patienten zeigen kein Ansprechen des Entzündungsparameters. Weitere 13 % gelten aus eben genannten Gründen als zensiert.

In Korrelation mit dem Tumoransprechen kann bei 8 von 9 Patienten mit objektivierbarem Tumoransprechen (CR + PR) gleichzeitig ein CRP-Ansprechen festgestellt werden (18 % der PP-Stichprobe). 18 der Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom und stabiler Erkrankung unter Studienmedikation zeigen

gleichzeitig ein CRP-Ansprechen (40 %). Daraus ergibt sich die Summe von 58 % der Patienten mit CRP-Ansprechen für ein positives Therapieansprechen im Sinne einer Krankheitsstabilisierung. Die übrigen 6 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom, bei denen die CRP-Spiegel unter Therapie um die Hälfte abfielen, müssen hinsichtlich ihres Tumoransprechens als PD gewertet werden (13 %).

Im Gesamtkollektiv (51 Patienten, inklusive 6 Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom) verhält es sich bei gleicher Anzahl an zensierten Fällen auf ähnliche Weise. Die Prozentsätze sind entsprechend niedriger (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12. CRP- und Tumoransprechen auf die Studienmedikation

	Anzahl der Patienten in % (No. absolut)				
	erhöhte CRP-Ausgangswerte	CRP-Ansprechen	CRP-Ansprechen und		
			objektives Ansprechen (PR + CR)	stabile Erkrankung (SD)	Progression (PD + nzb)
Patienten mit klarzelligem NCC (45)	67 % (30, 3 = 7 % zensiert)	71 % (32, 6 = 13 % zensiert)	18 % (8)	40 % (18)	13 % (5 + 1)
Studienpatienten gesamt (51)	65 % (33, 3 = 6 % zensiert)	69 % (35, 6 = 12 % zensiert)	16 % (8)	37 % (19)	16 % (7 + 1)

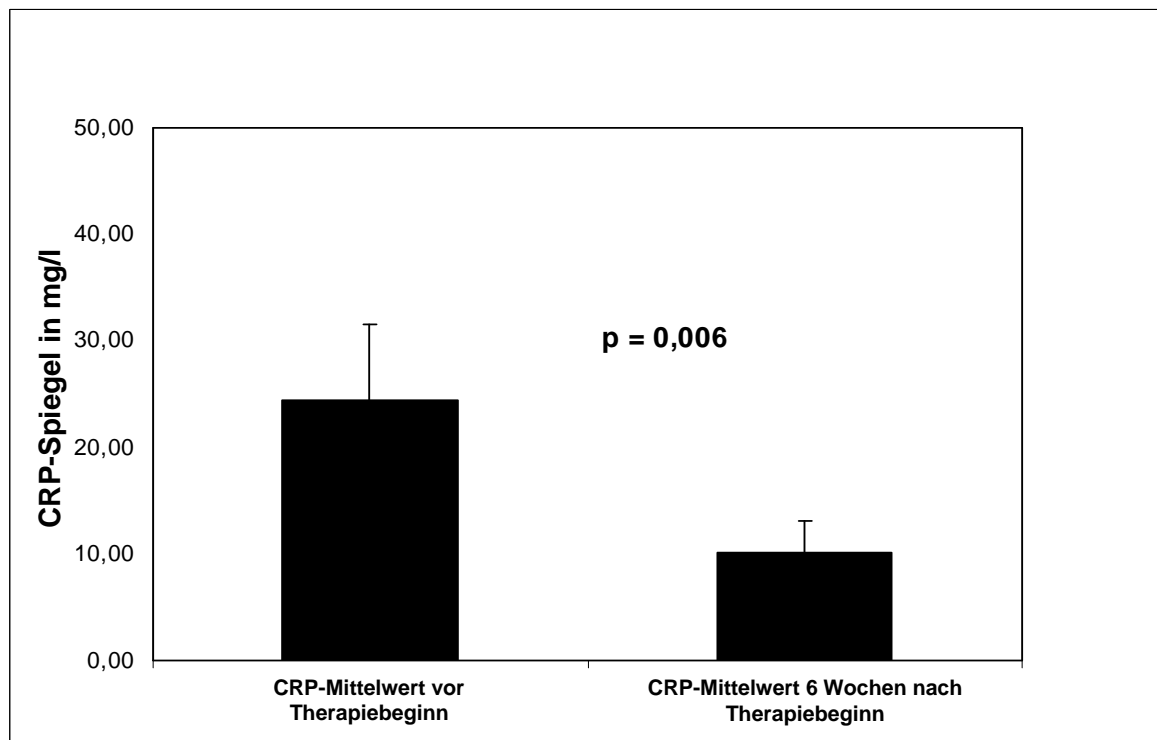
CRP-Ansprechen: CRP-Abfall > 50 % unter Therapie; **zensiert:** nicht beurteilbar, da CRP-Wert ND (not done); **nzb** = Therapieansprechen nicht zu beurteilen

Der initiale CRP-Mittelwert aller auswertbaren Studienpatienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom liegt vor Therapiebeginn bei 22,3 mg/l (Median 11,6 mg/l, Standardabweichung 29,2) und kann unter Studienmedikation auf einen Mittelwert von 7,7 mg/l (Median 1,7 mg/l, Standardabweichung 21,0) reduziert werden. Die Power beträgt dabei $p = 0,006$.

Der CRP-Mittelwert fällt um 65,5 % ab (siehe Abbildung 3).

Die Studientherapie reduziert folglich eindeutig die Akute-Phase-Antwort einer systemischen Entzündungsaktivität, hervorgerufen durch das fortgeschrittene Tumorleiden.

Abbildung 3. CRP-Spiegel vor und unter Studienmedikation

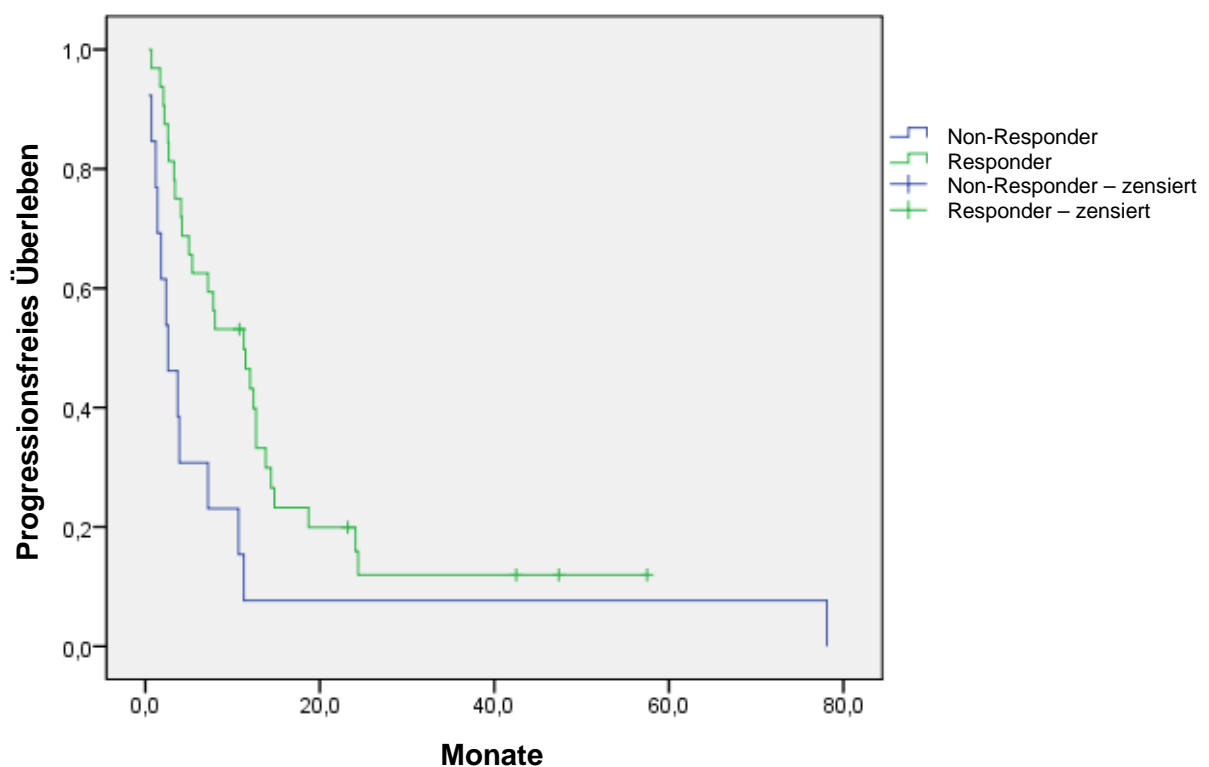


Setzt man das CRP-Ansprechen in Korrelation zum Gesamt- und progressionsfreien Überleben, ergibt sich unter Anwendung einer zweiseitigen Log-Rank-Analyse Folgendes (siehe Abbildung 4 und 5):

32 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom zeigen ein CRP-Ansprechen mit einer CRP-Reduktion von mehr als 50 % unter Therapie (Responder, medianes 95%-Konfidenzintervall 5,718 bis 16,882, medianer Standardfehler 2,848), wovon 4 Patienten als zensiert gelten, da sie zum Zeitpunkt der Auswertung keine progrediente Erkrankung aufweisen (Zeit gezählt bis zum letzten Patientenkontakt). Die restlichen 13 Patienten aus der PP-Stichprobe weisen kein CRP-Ansprechen auf (Non-Responder, medianes 95%-Konfidenzintervall 0,369 bis 4,831, medianer Standardfehler 1,138).

Die Überlebenskurve der Responder (siehe Abbildung 4) zeigt einen flacheren Abfall als die Kurve der Non-Responder. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens der Responder zu den Non-Respondern (Signifikanz 0,017). Daraus lässt sich folgern, dass ein positives CRP-Ansprechen unter der Studienmedikation einen guten Prognosefaktor bezüglich eines weiteren progressionsfreien Überlebens darstellt: Ein CRP-Ansprechen von über die Hälfte oder die Normalisierung der CRP-Spiegel zeigt in der Vorhersagekraft eines klinischen Ansprechens (SD, PR und CR) beim metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinom hohe Sensitivität (82 %) und Spezifität (100 %).

Abbildung 4. Progressionsfreies Überleben in Korrelation mit einem CRP-Ansprechen (PP)



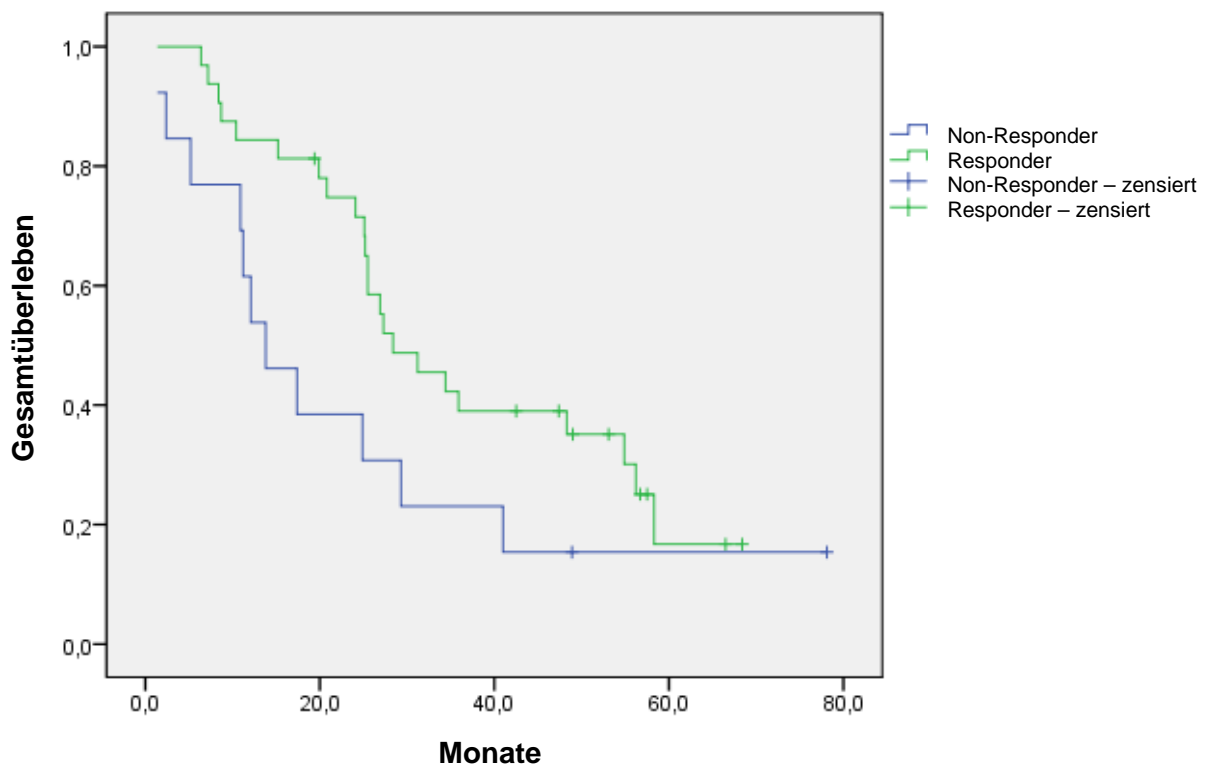
Auf das Gesamtüberleben scheint sich dies allerdings nicht ganz übertragen zu lassen:

Von den 32 Respondern mit CRP-Ansprechen (Responder, medianes 95%-Konfidenzintervall 18,254 bis 38,546, medianer Standardfehler 5,177) gelten 9 Patienten als zensiert, da sie zum Zeitpunkt der Studiauswertung noch leben.

Unter den 13 Non-Respondern (medianes 95%-Konfidenzintervall 6,519 bis 21,081, medianer Standardfehler 3,715) leben noch 2 Patienten und sind entsprechend als zensiert markiert.

Zwar zeigt das Responder-Kollektiv auch hier einen langsameren Abfall der Überlebenskurve, im 5-Jahres-Überleben sieht man allerdings keinen signifikanten Unterschied mehr zum Überleben der Non-Responder-Gruppe (Signifikanz 0,082).

Abbildung 5. Gesamtüberleben in Korrelation mit einem CRP-Ansprechen (PP)



Auch wenn ein CRP-Ansprechen bezüglich des Gesamtüberlebens keine eindeutige Aussagekraft besitzt, so kann die Verlaufsbestimmung des Serum-CRP-Spiegels doch auf ein gutes Therapieansprechen hinweisen und als Biomarker beim metastasierten Nierenzellkarzinom eingesetzt werden. Dies ist besonders hilfreich, da bislang kein spezifischer, aussagekräftiger Tumormarker zur Verlaufskontrolle des Nierenzellkarzinoms unter einer systemischen Therapie zur Verfügung steht.

11.5 Verträglichkeit und Sicherheit

11.5.1 Therapie-assoziierte Toxizität

Unter allen 51 Studienpatienten stellen folgende Toxizitäten die 10 häufigsten Nebenwirkungen unter Studienmedikation in absteigender Reihenfolge dar (siehe auch Appendix K und Tabelle 13):

Leukopenie (65 %), Hand-Fuß-Syndrom (61 %), Übelkeit / Erbrechen (59 %), Müdigkeit / Abgeschlagenheit (57 %), Anämie (55 %), Anstieg des Serum-Kreatinins (45 %), Fieber / Schüttelfrost (39 %), Anstieg der Transaminasen (39 %), Diarrhö (37 %) und Schwindel (33 %).

Sieht man sich nur die 45 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom an, ändert dies an der Top-Ten-Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Rahmen dieser Studie nichts. Nur die Reihenfolge ändert sich ein wenig (siehe Appendix K).

Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö werden dabei am schlechtesten toleriert und bei den Patienten, die die Studie aufgrund subjektiv schlechter Verträglichkeit vorzeitig beenden, als Grund mit angegeben. Zwei Patienten entwickeln infolge der Studienmedikation Diarrhön vom Schweregrad 4 nach WHO mit schwerer Exsikkose und AZ-Verschlechterung. Die Therapie muss jeweils für über 2 Wochen pausiert werden, bevor sie nach Dosisreduktion der Studienmedikation wieder aufgenommen werden kann.

Andere WHO-Grad 4-Toxizitäten (siehe Tabelle 13) betreffen einen Patienten mit Sepsis (Studienende beim nächsten Restaging in Regensburg wegen PD), einen Patienten mit schwerer Mukositis und Stomatitis (Studienende, Umstellung auf eine IFN-Monotherapie), einen Patienten mit PTT-Erhöhung auf 140 Sekunden (SAE: Exitus letalis 21 Tage danach, genaue Todesursache unklar, Zusammenhang mit Therapie unwahrscheinlich aber möglich, weitere Medikamente: Enalapril und Gallopamil bei arterieller Hypertonie, Neo Recormon, Bondronat), einen Patienten mit schwerster Depression (Angst, Traurigkeit, Depression, Selbsttötungsabsicht. Roferon wird daraufhin abgesetzt), einen Patienten mit Hyponatriämie von Na^+ 120 mmol/l unter analoger Weiterbehandlung mit Roferon (die anderen Studienmedikamente waren zu dieser Zeit pausiert, gleichzeitig Behandlung einer COPD mit Decortin H 20 mg 2-0-0 und Viani Diskus forte 1-0-1), und einen Patienten

mit akutem Myokardinfarkt (Therapiepause, infolgedessen PD in der Therapiepause, Studienende auf Patientenwunsch wegen des zu hohen kardialen Risikos, Versuch einer IFN-Monotherapie).

Auch das Hand-Fuß-Syndrom wird schlecht toleriert und tritt in 18 von 31 Fällen in seiner schwersten Form (WHO-Grad 3) auf. Unter Xeloda®-Dosisreduktion und supportiver Therapie mit Vitamin B6 oral und lokal aufgetragenen, fettenden Salben lässt es sich jedoch in der Regel gut beherrschen. Die anderen 13 Fälle sind lediglich leicht- bis mäßig-gradig ausgeprägt.

Laborwertveränderungen sind meist für den Patienten ein geringeres Problem und werden gut toleriert. Die zehn häufigsten Veränderungen der Laborparameter sind unter Studientherapie die Folgenden:

Leukopenie (65 %), Anämie (55 %), Anstieg des Serum-Kreatinins (45 %), Anstieg der Transaminasen (39 %), Hyperglykämie (31 %), Hyperurikämie (25 %), Thrombozytopenie (24 %), Serum-Harnstoff-Anstieg (22 %), Anstieg der Serum-γGT (22 %) und Hyperbilirubinämie (20 %).

Bei Auftreten einer schweren Anämie (WHO-Grad 3) werden Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Thrombozytenkonzentrate sind im Rahmen dieser Studie nicht notwendig gewesen.

Bei 6 Patienten treten Blutungen auf. In 5 von 6 Fällen sind dies lediglich Nasenbluten (3mal) als Zeichen der Anämie, einmal Hämoptysen und einmal eine leichte Einblutung ins Auge. Bei einem Patienten kommt es zu einer Blutung des oberen Gastrointestinaltrakts mit heftigem, kaffeesatzartigem Erbrechen bei bestehender Pneumonie der linken Lunge. Gastroskopisch stellt sich ein fraglicher Gefäßstumpf unterhalb des gastroösophagealen Übergangs als mögliche Blutungsquelle dar, die mittels Clipversorgung behoben wird. Die Studienmedikamente werden in Folge für 4 Wochen pausiert und anschließend in gleicher Dosierung weitergeführt. Lediglich Vioxx® wird bei erhöhtem Serum-Kreatinin auf die halbe Dosis reduziert.

Tabelle 13. Überblick über die gravierendsten behandlungsassoziierten Toxizitäten unter Studienmedikation (ausschließlich WHO-Grad 3 und 4)

Behandlungsassoziierte Toxizität	Toxizität in der ITT-Stichprobe					
	Gesamtanzahl		WHO-Grad 1 / 2		WHO-Grad 3	
	No.	%	No.	%	No.	%
Behandlungsassoziierte Toxizität Grad 4	No.	%	No.	%	No.	%
Diarrhö	19	(37)	15	(29)	2	(4)
Infekt (außer HWI, Pneumonie)	14	(27)	13	(25)	-	-
Mukositis	11	(22)	8	(16)	2	(4)
PTT-Erhöhung	8	(16)	7	(14)	-	-
Depression	8	(16)	6	(12)	1	(2)
Hyponatriämie	7	(14)	5	(10)	1	(2)
Ischämie	4	(8)	1	(2)	2	(4)
Stomatitis	1	(2)	-	-	-	-
Behandlungsassoziierte Toxizität Grad 3	No.	%	No.	%	No.	%
Leukopenie	33	(65)	28	(55)	5	(10)
Hand-Fuß-Syndrom	31	(61)	13	(25)	18	(35)
Übelkeit / Erbrechen	30	(59)	27	(53)	3	(6)
Müdigkeit / Abgeschlagenheit	29	(57)	27	(53)	2	(4)
Anämie	28	(55)	25	(49)	3	(6)
Kreatinin-Erhöhung	23	(45)	22	(43)	1	(2)
Schwindel	17	(33)	16	(31)	1	(2)
Hyperglykämie	16	(31)	15	(29)	1	(2)
Appetitlosigkeit	15	(29)	9	(18)	6	(12)
Dyspnoe	14	(27)	8	(16)	6	(12)
Ödeme	11	(22)	9	(18)	2	(4)
Harnstoff-Erhöhung	11	(22)	9	(18)	2	(4)
GGT-Erhöhung	11	(22)	10	(20)	1	(2)
Hyperbilirubinämie	10	(20)	8	(16)	2	(4)
Motorik (Schwäche)	9	(18)	6	(12)	3	(6)
Kopfschmerzen	6	(12)	5	(10)	1	(2)
Epidermis-Reaktion systemisch	5	(10)	3	(6)	2	(4)
Harnwegsinfekt	4	(8)	3	(6)	1	(2)
Amylase- / Lipase-Erhöhung	4	(8)	3	(6)	1	(2)
Obstipation	3	(6)	2	(4)	1	(2)
Pneumonie	2	(4)	-	-	2	(4)
Arrhythmie	2	(4)	1	(2)	1	(2)
Hypoglykämie	2	(4)	1	(2)	1	(2)
Herzinsuffizienz	1	(2)	-	-	1	(2)
Thrombose	1	(2)	-	-	1	(2)
Hypotonie	1	(2)	-	-	1	(2)
Singultus	1	(2)	-	-	1	(2)

No. = absolute Anzahl der Patienten mit entsprechender Toxizität

Der Großteil an aufgetretenen Nebenwirkungen stellt sich bei leicht- bis mäßig-gradiger Ausprägung als gut verträglich dar. Sind sie für den Patienten nicht mehr tolerabel, wird die Dosis der Studienmedikamente in Abhängigkeit vom Nebenwirkungsprofil modifiziert (siehe Tabelle 14).

So muss bei 30 Studienpatienten die Dosis von Capecitabin aufgrund der Nebenwirkungen um mindestens 1 g pro Tag reduziert werden, oft bei einem Patienten auch mehrmals in Folge. In 3 Fällen ist eine Unterbrechung der Therapie von mehr als 2 Wochen nötig.

Roferon[®] muss in 21 Fällen auf eine Wochendosis von 9 Mio. IE reduziert werden. Auch hier ist bei 3 Patienten eine Therapiepause von mehr als 2 Wochen erforderlich.

Arcoxia[®] (Etoricoxib) wird bei 9 Patienten und Vioxx[®] (Rofecoxib) bei 6 Patienten entsprechend den Protokollvorgaben auf 60 mg jeden zweiten Tag bzw. auf 12,5 mg pro Tag reduziert. Unter Rofecoxib ist einmal eine mehr als zweiwöchige Unterbrechung notwendig.

Actos[®] (Pioglitazon) stellt sich insgesamt als am verträglichsten dar und muss nur in zwei Fällen auf die halbe Dosis reduziert werden.

Tabelle 14. Dosismodifikation aufgrund von Nebenwirkungen bei Studienmedikation

Dosismodifikation	Anzahl der Patienten der ITT-Stichprobe (PP-Stichprobe)			
	Capecitabin	Interferon- α	Etoricoxib / Rofecoxib	Pioglitazon
Reduktion um mind. 1 g/d	30 (29)	-	-	-
Reduktion auf 9 Mio. IE wöchentlich	-	21 (20)	-	-
Reduktion auf 60 mg/2d bzw. 12,5 mg/d	-	-	9 (9) / 6 (6)	-
Reduktion auf 30 mg/d	-	-	-	2 (2)
Therapieunterbrechung (< 2 Wochen)	3 (3)	3 (3)	0 (0) / 1 (1)	-

11.5.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt treten 32 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE's) bei 22 verschiedenen Studienpatienten auf (siehe Tabelle 15). Dabei ist nur ein SAE mit Sicherheit auf die Therapie zurückzuführen, bei drei SAE's gilt der Zusammenhang als wahrscheinlich. In 16 Fällen ist das SAE möglicherweise auf die Studienmedikation zurückzuführen. Bei vier SAE's gilt ein Zusammenhang mit der Therapie als unwahrscheinlich. In zwei Fällen ist der Zusammenhang unklar. In sechs Fällen ist von keinem Zusammenhang mit der Studientherapie auszugehen. Genaueres ist der Tabelle 15 zu entnehmen.

Infolge von 17 SAE's kommt es zu einer Therapiepause. Bei 11 Patienten führt das schwere unerwünschte Ereignis zum Abbruch der Studienmedikation und infolge dessen zum Studienende.

Tabelle 15. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Nr.	Patienten-ID	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	Zusammenhang mit Therapie *	Dauer des KH-Aufenthalts (Tage)	Auftreten : Tage nach Therapiebeginn	Therapiepause **	Studienende **
1	3	Bronchusstenose durch die pulmonale Metastasierung, bronchoskopisch ohne Indikation zur Intervention	6	3	57	0	0
2	3	Metastatische Myelonkompression (BWK 10) mit spastisch-ataktischem Gangbild, Muskelschwäche beider Beine und Hypästhesie ab Th 11 abwärts	6	13	115	0	1
3	4	Pneumonie, obere gastrointestinale Blutung mit kaffeesatzartigem heftigen Erbrechen	3	19	84	1	0
4	4	Unstillbarer Singultus bei Z.n. fieberhaftem Infekt, Tumoranämie, chron. Hypercalcämie	3	50	238	1	1
5	5	Kolitis nach Chemotherapie mit Inappetenz, Erbrechen, schwerer Diarrhö (20x/d) und abdominalen Schmerzen	2	11	34	1	0
6	5	Reduzierter Allgemeinzustand mit zunehmender Schwäche, Dyspnoe und Inappetenz, Exsikkose, Tumorkachexie und -fieber, Harnwegsinfekt	3	13	223	1	1
7	12	Schwere Mukositis und Stomatitis, Exsikkose, Hand-Fuß-Syndrom	1	14	22	1	1
8	13	Anämie WHO-Grad 3 unter Erythropoietin (vor Therapiebeginn bereits WHO-Grad 2, DD Tumoranämie)	2	4	64	0	0
9	13	Inkomplette Hemiparese links bei diffuser Hirnmetastasierung mit ausgeprägtem Marklagerödem	6	7	91	1	1
10	15	Myokardinfarkt	3	15	285	1	1
11	17	Sepsis	3	43	299	1	0
12	19	V.a. Kleinhirnschämie mit ausgeprägter Stand- und Gangataxie bei Z.n. Sturz aufs Gesicht, Handbruch rechts	3	6	95	0	0
13	19	Rezidivierende drop attacks (neurologische Abklärung unauffällig, unklare Ätiologie, im CCT und MRT kein Hinweis auf intrazerebrale Metastasierung, ungerichteter Schwankschwindel mit vermehrter Unsicherheit im Dunkeln im Sinne einer beginnenden demyelinisierenden PNP)	3	11	199	0	0
14	19	Vertigo und Anämie WHO-Grad 2 unter Erythropoietin (rezidivierender Vertigo bei V.a. Hypotonie, Leukopenie, vor Therapiebeginn keine Anämie)	2	7	379	1	0
15	19	Prärenales Nierenversagen bei Harnwegsinfekt (E. coli) und Exsikkose	3	8	609	1	0

Nr.	Patienten-ID	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	Zusammenhang mit Therapie *	Dauer des KH-Aufenthalts (Tage)	Auftreten : Tage nach Therapiebeginn	Therapiepause **	Studienende **
16	19	Verschlechterung des Allgemeinzustands, Blutzuckerentgleisung, Harnwegsinfekt (Proteus mirabilis), Tumoranämie, occipitale Kopfplatzwunde nach Sturz	3	11	666	0	0
17	20	Prolongierter epileptischer Anfall mit postiktalem Dämmerzustand (im CCT und MRT-Schädel kein Hinweis auf intrazerebrale Metastasierung)	3	9	214	0	0
18	24	Exitus letalis (Zusammenhang mit Therapie unklar, Studienmedikation bis 3 Tage vor Tod genommen, pulmonale, ossäre und lymphatische Metastasierung, soweit beurteilbar Remissionsstatus unter Therapie SD, Vorerkrankungen: kompensierte Herzinsuffizienz bei Z.n. Hinterwandinfarkt, arterielle Hypertonie)	5	0	211	1	1
19	25	Pathologische Oberarmfraktur links nach Sturz auf die Hand	6	15	60	0	0
20	30	Forrest-Ib-Sickerblutung aus einer Mallory-Weiss-Läsion unter Marcumartherapie (bei Z.n. nach 2maliger Lungenembolie 2002 und 2004)	4	20	13	1	1
21	32	Schwere Diarrhö (bis 20x tgl.), Exsikkose, Verschlechterung des Allgemeinzustands	3	6	45	1	0
22	32	Instabile Angina pectoris bei koronarer 2-Gefäß-Herzerkrankung	3	3	164	0	0
23	32	Diarrhö (bis 12x tgl.) unklarer Genese in der Therapiepause (wahrscheinlich Nebenwirkung von Avalox®) mit Exsikkose (Therapiepause nach geplanter Bypass-OP)	6	14	303	0	0
24	34	Wundheilungsstörung bei Kontamination der Thorakotomiewunde mit Staphylokokkus aureus nach geplanter atypischer Lungenteilresektion (unter Therapiepause)	6	19	155	0	0
25	35	Exitus letalis (Todesursache nicht nachvollziehbar, Studienmedikation bis wenige Wochen vor Tod genommen)	5	0	74	1	1
26	40	Pneumonie	3	8	43	1	0
27	44	Unterschenkelthrombose und Herzrhythmusstörungen	3	1	174	0	0
28	48	Gewichtsabnahme, Dysphagie und Globusgefühl bei distalem Ösophagusulkus, Gastritis, axialer Hiatushernie und großer paraaortaler Lymphknotenmetastase mit Kompression des Ösophagus, Soorinfektion der Mundhöhle	3	4	12	0	0

Nr.	Patienten-ID	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	Zusammenhang mit Therapie *	Dauer des KH-Aufenthalts (Tage)	Auftreten : Tage nach Therapiebeginn	Therapiepause **	Studienende **
29	49	Zunehmende Hämoptysen, bronchoskopisch Zeichen einer chronisch-atrophen Bronchitis mit diskret akuten Anteilen, kein exophytischer Tumor, MR-angiographisch Ausschluss einer Lungenembolie	3	6	331	0	0
30	51	Exitus letalis infolge der Hirnmetastasierung (Patient zum ersten Restaging nicht mehr erschienen, Studienmedikation für 3 Wochen genommen, Einnahme danach fraglich)	4	0	42	1	1
31	53	Stationäre Aufnahme zur Schmerztherapie bei Schmerzen links thorakal, Ausschluss Myokardinfarkt (Schmerz am ehesten bedingt durch neurale Affektion aufgrund einer paraaortal links gelegenen Metastase, 3 Tage später Studienende bei PD)	4	6	41	0	1
32	54	Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms bei massiven, retrosternalen Schmerzen (als Folge der BWS-Metastasierung und des Fixateurs intern zu werten)	4	5	19	1	0

* **Zusammenhang mit der Therapie:** 1 sicher, 2 wahrscheinlich, 3 möglich, 4 unwahrscheinlich, 5 unklar, 6 kein Zusammenhang

** **Therapiepause / resultierendes Studienende:** 1 ja, 2 nein

12 Diskussion

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms muss sich mit dem Problem auseinandersetzen, dass das Nierenzellkarzinom weitgehend chemoresistent ist und mit Ausnahme der selten durchführbaren IL-2 Therapie auch mit sogenannten ‚targeted therapies‘ keine anhaltenden Remissionen im metastasierten Zustand zu erzielen sind.

Die kontinuierliche Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen beim metastasierten Nierenzellkarzinom, insbesondere von Interleukin-6, durch Tumor- und benachbarte Stromazellen spielt bei der Therapieresistenz eine entscheidende Rolle [167, 168, 169]. Bisher ist wenig darüber bekannt, inwiefern proinflammatorische Zytokine wie IL-6 das Wachstum eines metastasierenden Tumors fördern. Serum-IL-6-Spiegel korrelieren jedoch sehr gut mit dem metastasierten Tumorstadium und dem ECOG-Status (siehe Appendix F) [170]. Parameter wie IL-6, die das jeweilige tumorassoziierte pathophysiologische Stadium reflektieren können, werden selten als Biomarker evaluiert, und die Interaktion von Signalwegen, die verschiedene Versorgungsnetzwerke von Tumor- und benachbarten Stromazellen steuern, ist immer noch kaum verstanden.

Diese multizentrische Phase-II-Studie ist konzipiert worden, um die Hypothese zu überprüfen, ob die Aktivierung von sich voraussichtlich ergänzenden rezeptor-getriggerten Transkriptions-Kaskaden (via Pioglitazon und Interferon- α) in einer klinisch synergistischen Wirkung resultiert [171]. Das Phänomen der Inflammation wurde dabei als ein ausschlaggebender Faktor in der Entwicklung maligner solider Tumoren identifiziert. In Verbindung mit Zellproliferation sowie einer Schädigung des Genmaterials begünstigt sie die maligne Transformation [110].

2003 und 2004 veröffentlichte Daten zur kombinierten Aktivität von Pioglitazonen und COX-2-Inhibitoren bei metastasierten Karzinomen bestätigten, dass das Tumorwachstum mit Inflamationsprozessen einhergeht und Inflamationshemmung zur Hemmung des Tumorwachstums führen kann: Vergleichbar mit dem Ansprechen bei benignen, typischen Entzündungs-assoziierten Erkrankungen, kann Pioglitazon bei malignem Krankheitsgeschehen ein Ansprechen bewirken. Dies konnte u.a. beim vaskulären Sarkom gezeigt werden. Durch die abgeschwächte inflammatorische Reaktion des erkrankten Patienten, kam es auch

zu einem Ansprechen seitens der Metastasierung [¹⁷², ¹⁷³]. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie zum metastasierten, malignen Melanom, dass die Überlebensrate signifikant erhöht werden kann, wenn der antiinflammatorischen Therapie (Pioglitazon plus COX-2-Inhibition) eine kontinuierliche, niedrig-dosierte (metronome) Chemotherapie hinzugefügt wird, die auch antiangiogenetisch wirksam ist [¹⁷⁴, ¹⁷⁵].

CRP als Akute-Phase-Protein spiegelt die Antwort von Hepatozyten auf eine systemische Entzündungsaktivität wider, vermittelt durch proinflammatorische Zytokine (IL-6, IL-1, TNF- α), und korreliert v.a. mit einer gesteigerten Produktion von Interleukin-6 (IL-6) [¹⁶⁰]. Diese Zytokine, reaktive Sauerstoffspezies und Mediatoren von proinflammatorischen Reaktionspfaden, wie beispielsweise NF-kappaB und COX-2, beschleunigen den Zellzyklus, ziehen den Verlust von Tumorsuppressor-Funktionen nach sich und stimulieren die Expression von Onkogenen [¹¹⁰].

Insbesondere beim klarzelligen Nierenzellkarzinom wird CRP zusätzlich von den Tumorzellen selbst gebildet [¹⁶¹]. Erhöhte Serum-CRP-Spiegel haben eine negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben von Patienten mit chirurgisch behandeltem primären oder metastasierten Nierenzellkarzinom [¹⁷⁶]. Das Vorhandensein einer Akute-Phase-Antwort gilt eindeutig als negativer Prognosefaktor für das Überleben [¹⁶², ¹⁶³, ¹⁶⁴].

Hand in Hand mit den Inflamationsprozessen geht das Phänomen der Hypoxie, omnipräsent bei wachsenden Tumoren [¹⁷⁷], und die damit verbundene Neoangiogenese. Beim klarzelligen Nierenzellkarzinom basiert der ‚hypoxische Phänotyp‘ auf Mutationen oder Gen-Stilllegung des ‚Von-Hippel-Lindau‘-Tumorsuppressorgens [¹⁷⁸, ¹⁷⁹, ¹⁸⁰]. Gene, die durch die anschließende Akkumulation des Transkriptionsfaktors ‚hypoxia-inducible factor alpha‘ (HIF- α) induziert werden, sind unter anderem der ‚vascular endothelial growth factor‘ (VEGF), der ‚platelet-derived growth factor‘ (PDGF) und NF-kappaB. Sie stellen Angriffspunkte für eine kombinierte antiangiogenetische und antiinflammatorische Therapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms dar [¹⁸¹, ¹⁸²].

Somit gewinnt das klarzellige Nierenzellkarzinom Modell-Charakter für pharmazeutische Interventionen mit dem Ziel Inflammation und Neoangiogenese zu verringern.

Mit der Auswertung dieser Studie steht uns eine Population an Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom zur Verfügung, die nach dem Konzept einer antiangiogenetischen, biomodulatorischen Therapie aus Pioglitazon und Rofecoxib kombiniert mit einer Chemoimmuntherapie aus Capecitabin und Interferon- α behandelt wurde und die über einen Zeitraum von fast 8 Jahren beobachtet und betreut werden konnte.

Was das Konzept dieser kombinierten, biomodulatorischen Behandlung anbelangt, ist der Vergleich mit aktuellen Ergebnissen anderer Studien in jeder Hinsicht bestätigend:

- Die Studientherapie vermag anhaltende und sogar pathologisch gesicherte komplette Remissionen bei metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinomen zu induzieren.
- Die Raten an progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben dieser Studienpopulation können im direkten Vergleich mit den anderen aktuell zugelassenen Substanzen in der first-line Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms mithalten (siehe Abbildung 6), obwohl 42 % der Patienten systemisch vorbehandelt waren, 51 % mit einem ECOG-Status > 0 in die Studie eingingen und 67 % der Patienten erhöhte Serum-CRP-Ausgangsspiegel als Ausdruck eines schlechten Prognosefaktors aufwiesen.
- Ein CRP-Ansprechen von > 50 % oder die Normalisierung der CRP-Spiegel zeigte Vorhersagekraft eines klinischen Ansprechens (SD, PR und CR) beim metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinom.
- Ein klinisches Ansprechen auf die Studientherapie war mit einer Bandbreite an vergleichsweise niedrigen Toxizitätsraten verbunden. Die Therapie wurde vor eben genanntem Hintergrund insgesamt gut vertragen.

Die Studienergebnisse zeigen, dass die Aufhebung oder sogar die Abschwächung von tumorassoziierten Entzündungsprozessen mittels einer nicht-zytotoxischen, biomodulatorisch wirksamen Therapie das progressionsfreie Überleben und tendenziell auch das Gesamtüberleben im Falle einer fortgeschrittenen, metastasierten Tumorerkrankung zu verbessern vermag.

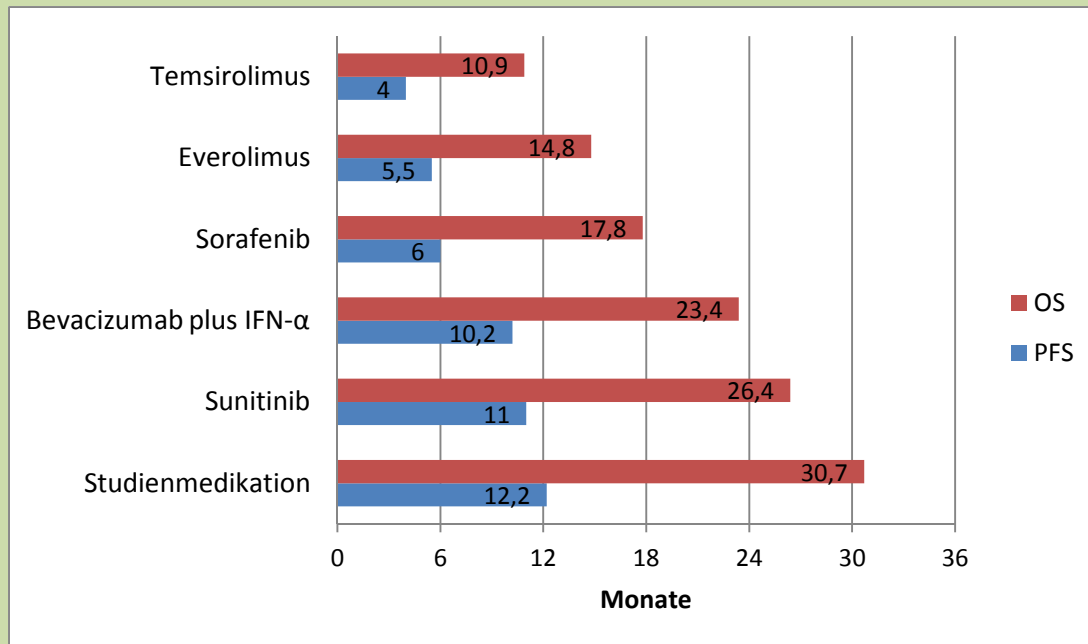


Abbildung 6. Vergleich der Studienmedikation aus Pioglitazon (Actos®), Rofecoxib (Vioxx®) / Etoricoxib (Arcoxia®), Capecitabin (Xeloda®) und Interferon-α (Roferon®) mit den zugelassenen Substanzen für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms hinsichtlich progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)
[⁹⁵, ⁹⁷, ¹⁸³, ⁸⁸, ⁸⁶]

Neben dem metronomen, niedrig dosierten Einsatz von Capecitabin, stellen wohl die Transkriptionsmodulatoren Interferon-α und Pioglitazon die wichtigsten Substanzen des vorgestellten Studienregimes dar. Beide Medikamente besitzen in der verwendeten Dosisspanne, ähnlich wie das niedrig dosierte Capecitabin, wenig Einzelaktivität. Interferon-α vermindert maßgeblich die Inflammation und liefert den Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom einen entscheidenden klinischen Vorteil. In einer zeitlich zurückliegenden Kontrollgruppe aus Patienten, die zu einer metronomen Therapie mit Capecitabin die Substanzen Etoricoxib und Pioglitazon erhielten, jedoch kein Interferon-α, wird dieser Vorteil vermisst, obwohl sich auch hier regelmäßig ein CRP-Ansprechen zeigte [¹⁵¹, ¹⁸⁴, ¹⁸⁵, ¹⁸⁶, ¹⁸⁷].

Desweiteren ist das präsentierte Therapieschema selbst von großem Interesse. Es wurde nicht konzipiert, um themenbezogen an mehr oder weniger tumorspezifischen Angriffspunkten zu intervenieren, welche sich für den Prototypen eines Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom als therapeutisch relevant erwiesen [¹⁸⁸]. Vielmehr baut das Aktivitätsprofil der verabreichten Studienmedikamente auf der Fähigkeit auf,

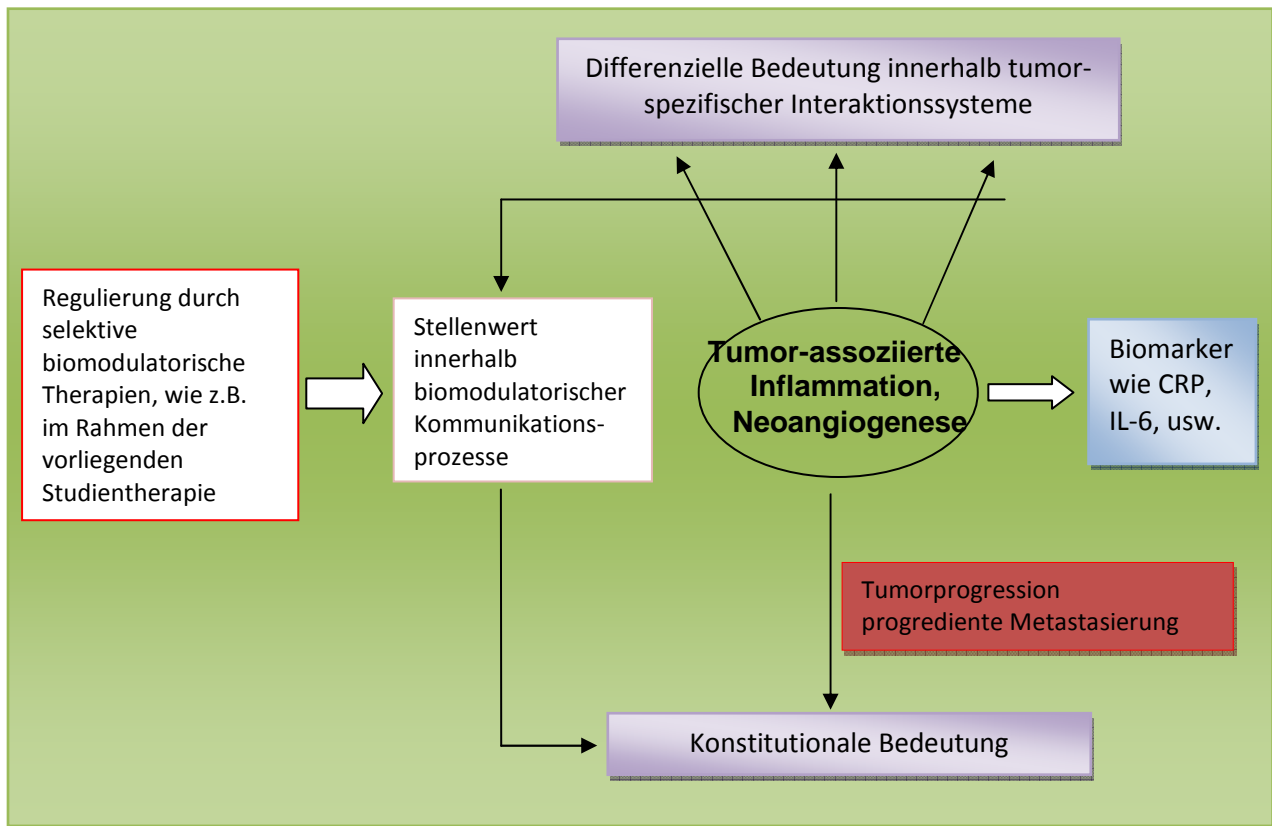
Systemfunktionen sowohl der Tumorzellen als auch der benachbarten Stromazellen zu regulieren [¹⁸⁹]. Durch diese ‚biomodulatorische‘ Aktivität der Substanzen wird die Bandbreite an auftretenden Toxizitäten auf ein mäßiges und insgesamt gut verträgliches Niveau gebracht.

Die beschriebenen Angriffspunkte der Studienmedikamente sind ubiquitär im Tumorgewebe vorhanden. Das synergistische Abändern der ganzheitlichen Interaktionsstruktur in diesem ‚Kompartiment‘ mag eine Erklärung dafür geben, wie es möglich war, mittels dieses Studienregimes das Tumorstadium aufzuhalten und sogar komplette Remissionen erzielen zu können. Ein Tumorstadium ansprechen kann nicht allein an einem einzelnen identifizierten, tumorspezifischen Reaktionspfaden festgemacht werden. Diese Herangehensweise hilft vielleicht, wie ursprünglich auch in der vorliegenden Studie, die Wirkungsweise kleiner Moleküle oder Antikörper in einem kontextbezogenen Design zu erklären. Das Handicap von themenbezogenen Therapieansätzen besteht jedoch darin, dass man bisher davon ausging, es mit getrennten (pathologischen) Reaktionspfaden zu tun zu haben – exemplarisch relevant für Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom.

Im Gegensatz dazu orientiert sich die neue Generation an biomodulatorisch eingesetzten Therapien sowohl an tumor- und stadienspezifischen Systemfunktionen, als auch an sich erst entfaltenden und situationsabhängigen Tumorumfeldreaktionen – in unserem Fall tumorassoziierte Inflammasreaktionen und Neoangiogenese. Übersetzt man dies in die Terminologie interagierender Kommunikationssysteme, kann eine biomodulatorische Therapie den Stellenwert der tumorassoziierten Inflammation und Neoangiogenese abändern, und damit ‚indirekt‘ das Tumorstadium selbst aufhalten [¹⁹⁰, ¹⁹¹] (siehe Abbildung 7).

Dieser indirekte Einfluss auf ein weiteres Tumorstadium setzt die Annahme voraus, dass sich die spezifischen, evolutionsabhängigen Funktionen von Systempartnern, wie Proteinen, Reaktionspfaden, Zellen und anderen, die meist losgelöst von ihrer Bedeutung im Gesamtkontext gezeigt werden, in ein ganzheitliches Tumorkommunikationssystem eingliedern lassen.

Abbildung 7. Schematische Darstellung über die Möglichkeit der Systemregulierung durch das Eingreifen in die Versorgungsnetzwerke eines Tumors durch biomodulatorische Therapien [¹⁹¹]



Proteine des tumorassoziierten Sekretomsⁱⁱ, die einen funktionierenden Systemstatus repräsentieren, stellen daher wertvolle Systemmarker für eine erfolgreiche und klinisch relevante Regulierung bestimmter tumorassoziiierter Netzwerke dar. So kann in unserem Fall das CRP als Repräsentant für das Ausmaß einer inflammatorischen Reaktion im Tumorkompartiment als aussagekräftiger Biomarker herangezogen werden – als Prognosefaktor in Bezug auf das Überleben (progressionsfrei und tendenziell gesamt), als Verlaufsparemeter unter Therapie sowie als Indikator für ein positives klinisches Ansprechen auf eine biomodulatorische Therapie wie innerhalb der vorliegenden Studie.

Die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom erfordert für den größten Anteil der Patienten eine Sequenzierung der vorhandenen Substanzen.

ⁱⁱ Sekretom bezeichnet das gesamte Repertoire der löslichen Proteine, das eine Zelle in den Extrazellularräum sezerniert, einschließlich der Proteine, die direkt und indirekt an der Sekretion beteiligt ist

Daher sollte die Wahl der jeweiligen Therapie differenzierter gestaltet werden, als dies der bisherige Zulassungstext vermittelt.

Trotz Studiendesign einer Phase-II-Studie und kleiner Fallzahl lässt der Einblick in die biomodulatorische Therapie mit einem antiangiogenetischen und antiinflammatorischen Ansatz im Rahmen dieser Doktorarbeit die Annahme zu, eine weitere Alternative zu den zugelassenen Behandlungsregimen des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms gefunden zu haben.

Subgruppenanalysen stellen bisher fast die einzige Informationsquelle dar, die einen Überlebensvorteil absichern können. Es ist daher umso wünschenswerter, dass der Krankheitsverlauf der an der Studie teilnehmenden Patienten vom Studienteam weiter verfolgt wird und die bisher vorliegenden Ergebnisse durch größere Fallzahlen erhärtet werden.

Hier sind sicherlich auch von den pharmazeutischen Unternehmen noch weitere Analysen zu fordern, um eine klare Indikationsstellung im Patienteninteresse zu identifizieren. Zudem sollte in Metaanalysen geklärt werden, ob das progressionsfreie Überleben beim Nierenzellkarzinom als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben verwendet werden kann [192]. Dies betrifft in gleicher Weise die Aussagekraft des CRP als Biomarker und Prognosefaktor.

Auch wenn mit jeder neuen Studie ein wenig mehr Klarheit geschaffen wird, stehen wir immer noch erst am Anfang, wenn es um das Verständnis der Interaktionswege verschiedener Versorgungsnetzwerke im Tumorkompartiment geht.

13 Referenzliste

- 1) Cohen C. Behind the headlines of Endostatin's ups and downs. *Science* Vol 283, 1999: 1250-51
- 2) Minor D, Elias L, Ca Kidney Cancer Ctr, San Francisco CA, U of New Mexico, Albuquerque, NM. Thalidomide treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000, Vol 19, Abst 1384
- 3) Sledge G, Miller K, Novotny W, Gaudreault J, Ash M, Colbleigh M, Indiana Univ, Indianapolis, IN, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, Rush Presbyterian, Chicago, IL. A phase II Trial of single-agent rhuMAb VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor) in patients with relapsed metastatic breast cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000, Vol 19, Abst 5C
- 4) Rosen PJ, Amado R, Hecht JR, Chang D, Mulay M, Parson M, Laxa B, Brown J, Cropp G, Hannah A, Rosen L, UCLA Sch. of Medicine, Los Angeles, CA, SUGEN, Inc, South San Francisco, CA. A Phase I/II Study of SU5416 in combination with 5-FU/Leucovorin in patients with metastatic colorectal Cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000, Vol 19, Abst 5D
- 5) Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999 Nov 18, 341(21): 1565-71
- 6) Barlogie B, Univ of Arkansas for Medical Science, Little Rock, AR. Thalidomide (T) in the Management of Multiple Myeloma (MM): The Arkansas Experience in 300 Patients (Pts) with Single Agent (SA) and Combination Chemotherapy (CT). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000, Vol 19, Abst 28
- 7) Raza A, Lisak L, Anderews C, Little L, Zorat F, Shetty V, Alvi S, Mundle S, Allampallam K, DuRant M, Ekbal M, Muzammil M, Rush Cancer Institute, Chicago, IL, Rush_Presbyterian-St Lude's Medical Ctr, Chicago, IL. Encouraging improvement in cytopenias of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) with thalidomide. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000, Vol 19, Abst 111
- 8) Steinbach G, Lynch PM, JD, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gary B, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Yu, Fujimura T, Su LK, Levin B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000 Jun 29: 1946-52
- 9) European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001
- 10) P. Schöffski, H. Dumez, P. Clement, A. Hoeben, H. Prenen, P. Wolter, S. Joniau, T. Roskams, H. Van Poppel. Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review. *Annals of Oncology* 17: 1185–1196, 2006.
<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/17/8/1185>
- 11) EUCAN. <http://dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>

- 12) Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(2):88-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>
- 13) Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Storkel S, van den Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997;183(2):131-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390023>
- 14) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004, p. 7.
- 15) Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer – a quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85(7):984-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770>
- 16) Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Klipstein-Grobusch K, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Monninkhof E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Gurrea AB, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Kaaks R, Norat T, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118(3):728-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094628>
- 17) Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;7(4):135-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474528>
- 18) Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2003 Aug;44(2):226-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943>
- 19) Novick AC, Campbell SC. Renal tumours. In : Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 2002, pp. 2672-2731
- 20) Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int*. 2002;90(4):358-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175389>
- 21) Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol*. 2004;172(3):863-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310984>
- 22) Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldgrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*. 2001;163(2):426-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647646>
- 23) <http://www.seer.cancer.gov>, 2004
- 24) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561319>
- 25) Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008

- Apr;101(8):949-58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241251>
- 26) Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, von Wietersheim J, Doehn C. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Feb 21;363(9409):594-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987883>
 - 27) Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 2004;171(3):1071-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273>
 - 28) Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2261-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626229>
 - 29) Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol*. 2000 Aug;34(4):246-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095082>
 - 30) Pongracz N, Zimmerman R, Kotz R. Orthopaedic management of bony metastases of renal cancer. *Semin Surg Oncol*. 1988;4(2):139-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3393777>
 - 31) Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR. Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review. *J Surg Oncol*. 1992 Jan;49(1):45-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1548881>
 - 32) van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol*. 1999;35(3):197-203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072620>
 - 33) Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg*. 2001 Jan;94(1 Suppl):18-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147860>
 - 34) Fosså SD, Kjølsteth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol*. 1982;8(6):340-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6183119>
 - 35) Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, Rubinov R, Stein M, Kuten A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumori*. 2002 Nov-Dec;88(6):500-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597146>
 - 36) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1665-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158627>
 - 37) Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2261-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626229>

- 38) Godley PA, Taylor M. Renal cell carcinoma. *Current Opinion in Oncology* 2001, 13: 199-203
- 39) Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1996 Sep 19;335(12):865-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8778606>
- 40) Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2000 Feb;163(2):408-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647643>
- 41) Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol.* 1995 Feb;22(1):42-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7855619>
- 42) Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, Zimmermann TM, Vogelzang NJ. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1141-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501711>
- 43) Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of Interferon- α -2a plus Vinblastine versus Vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17(9): 2859-2867
- 44) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000, 18(9): 1928-1935
- 45) Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon- α and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet.* 1999 Jan 2;353(9146):14-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944>
- 46) Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):289-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>
- 47) Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD001425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
- 48) Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Flipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Grusfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon- α -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007 Dec 22;370(9605):2103-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
- 49) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon- α in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>
- 50) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon- α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>

- 51) Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ, Aebbersold P, Leitman S, Linehan WM, Seipp CA, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Apr 21;85(8):622-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>
- 52) Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 1995 Mar;13(3):688-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429>
- 53) McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Tretter CP, Urba WJ, Smith JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 1;23(1):133-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>
- 54) Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15;21(16):3127-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>
- 55) Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD001425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
- 56) Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon- α -2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N Engl J Med.* 1998 Apr 30;338(18):1272-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562581>
- 57) Escudier B, Chevreau C, Lasset C, Douillard JY, Ravaud A, Fabbro M, Caty A, Rossi JF, Viens P, Bergerat JP, Savary J, Négrier S. Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: is it useful to switch to interleukin-2 or interferon after failure of a first treatment? Groupe Français d'Immunothérapie. *J Clin Oncol.* 1999 Jul;17(7):2039-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561255>
- 58) Linderholm B, Grankvist K, Wilking N, Johansson M, Tavelin B, Henriksson RJ. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node positive breast carcinoma after adjuvant treatment. *J Clin Oncol.* 2000 Apr, 18 (7): 1423-31
- 59) Aguayo A, Estey E, Kantarjian H, Mansouri T, Gidel C, Keating M, Giles F, Estrov Z, Barlogie B, Albitar M. Cellular vascular endothelial growth factor is a predictor of outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1999 Dec 1, 94 (11): 3717-21
- 60) Decaussin M, Sartelet H, Robert C, Moro D, Claraz C, Brambilla C, Brambilla E. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF R1 Flt1 and VEGF R2 Flk1/KDR) in non small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival. *J Pathol.* 1999 Aug, 188 (4): 369-77

- 61) Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 1;20(21):4368-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409337>
- 62) Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 10;23(5):1028-43. Epub 2004 Nov 8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534359>
- 63) Gnarra JR, Zhou S, Merrill MJ, Wagner JR, Krumm A, Papavassiliou E, Oldfield EH, Klausner RD, Linehan WM. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Oct 1;93(20):10589-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8855222>
- 64) Turner KJ, Moore JW, Jones A, Taylor CF, Cuthbert-Heavens D, Han C, Leek RD, Gatter KC, Maxwell PH, Ratcliffe PJ, Cranston D, Harris AL. Expression of hypoxia-inducible factors in human renal cancer: relationship to angiogenesis and to the von Hippel-Lindau gene mutation. *Cancer Res*. 2002 May 15;62(10):2957-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12019178>
- 65) Wiesener MS, Münchenhagen PM, Berger I, Morgan NV, Roigas J, Schwiertz A, Jürgensen JS, Gruber G, Maxwell PH, Löning SA, Frei U, Maher ER, Gröne HJ, Eckardt KU. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. *Cancer Res*. 2001 Jul 1;61(13):5215-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431362>
- 66) Grabmaier K, A de Weijert MC, Verhaegh GW, Schalken JA, Oosterwijk E. Strict regulation of CAIX(G250/MN) by HIF-1alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2004 Jul 22;23(33):5624-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184875>
- 67) Kealin WG. Kidney cancer: lessons from von Hippel-Lindau disease. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2004;22(July (Suppl. 14S)).
- 68) Na X, Wu G, Ryan CK, Schoen SR, di'Santagnese PA, Messing EM. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J Urol*. 2003 Aug;170(2 Pt 1):588-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853836>
- 69) Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 10;23(5):1028-43. Epub 2004 Nov 8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534359>
- 70) Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, Yancopoulos GD, Wiegand SJ. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science*. 1999 Jun 18, 284(5422): 1994-8
- 71) Fiedler W, Graeven U, Ergun S, Verago S, Kilic N, Stockschrader M, Hossfeld DK. Vascular endothelial growth factor, a possible paracrine growth factor in human acute myeloid leukemia. *Blood* 1997, 15, 89: 1870-75
- 72) Saito H, Tsujitani S, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Relationship between the expression of vascular endothelial growth factor and the density of dendritic cells in gastric adenocarcinoma tissue. *Br J Cancer* 1998 Dec, 78(12): 1573-7
- 73) Ohm JE, Shurin MR, Esche C, Lotze MT, Carbone DP, Gabrilovich DI. Effect of vascular endothelial growth factor and FLT3 ligand on dendritic cell generation in vivo. *J Immunol*. 1999 Sep 15, 163(6): 3260-8

- 74) Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, Ran S, Kravtsov V, Nadaf S, Carbone DP. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood*. 1998 Dec 1, 92(11): 4150-66
- 75) Griffioen AW, Molema G. Angiogenesis: Potentials for Pharmacologic Intervention in the treatment of Cancer, Cardiovascular diseases, and chronic inflammation. *Pharmacological Reviews* 2000 (2): 237-268
- 76) Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60(3):216-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997>
- 77) Bollag G, Freeman S, Lyons JF, Post LE. Raf pathway inhibitors in oncology. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003 Dec;4(12):1436-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14763129>
- 78) Wilhelm S, Chien DS. BAY 43-9006: preclinical data. *Curr Pharm Des*. 2002;8(25):2255-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12369853>
- 79) Strumberg D, Voliotis D, Moeller JG, Hilger RA, Richly H, Kredtke S, Beling C, Scheulen ME, Seeber S. Results of phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of the Raf kinase inhibitor BAY 43-9006 in patients with solid tumors. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002 Dec;40(12):580-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12503822>
- 80) Ahmad T, Eisen T. Kinase inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Sep 15;10(18 Pt 2):6388S-92S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448036>
- 81) Ratain MJ, Flaherty KT, Stadler WM, et al. Preliminary antitumor activity of BAY 43-9006 in metastatic renal cell carcinoma and other advanced refractory solid tumors in a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22(July (Suppl. 14S)):4500.
- 82) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>
- 83) Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, Awada A, Aapro M; SIOG Taskforce. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Jan;69(1):64-72. Epub 2008 Sep 5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306>
- 84) Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):16-24. Epub 2005 Dec 5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672>
- 85) Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Négrier S, Huang X, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)- α as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2008 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2008 May 20;26: (suppl): Abstr 5024.

http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=32895

- 86) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90. Epub 2009 Jun 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487381>
- 87) Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(5):427-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>
- 88) Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Grusfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon- α -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370(9605):2103-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
- 89) Raymond E, Alexandre J, Faivre S, Vera K, Materman E, Boni J, Leister C, Korth-Bradley J, Hanauske A, Armand JP. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15;22(12):2336-47. Epub 2004 May 10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136596>
- 90) Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, Dutcher JP, Hudes GR, Park Y, Liou SH, Marshall B, Boni JP, Dukart G, Sherman ML. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):909-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990647>
- 91) Hidalgo M, Atkins MB, Stadler WM, et al. A randomized double-blind phase 2 study of intravenous (IV) CCI-779 administered weekly to patients with advanced renal cell carcinoma RCC: prognostic factor analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:201 [abstract 804].
- 92) Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan T, Dutcher JP, Hudes G. A randomized double-blind phase 2 study of intravenous CCI-779 administered weekly to patients with advanced renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 [abstract 36]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990647>
- 93) Dutcher JP, Hudes G, Motzer R, et al. Preliminary Report of a phase I study of intravenous (iv) CCI-779 given in combination with interferon- α (IFN) to patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:213 [abstract 854].
- 94) Smith JW, Ko Y-J, Dutcher J, et al. Update of a phase I study of intravenous CCI-779 given in combination with interferon- α to patients with advanced renal cell carcinoma. *ASCO Annual Meetings Proceedings (Post-Meeting Edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22(July (Suppl. 14S)):4513
- 95) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG,

- Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon- α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
- 96) Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006 Dec 15;12(24):7215-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392>
 - 97) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):449-56. Epub 2008 Jul 22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>
 - 98) Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs. *Cancer Res*. 2002 Dec 1;62(23):6938-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460910>
 - 99) From molecular to modular tumor therapy. The biomodulatory capacities of low-dose metronomic chemotherapy: complex modulation of the tumor microenvironment. Ed. Reichle A, Springer Verlag
 - 100) Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000 Jun 29;342(26):1946-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10874062>
 - 101) Reddy BS, Hirose Y, Lubet R, Steele V, Kelloff G, Paulson S, Seibert K, Rao CV. Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis. *Cancer Res*. 2000 Jan 15;60(2):293-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10667579>
 - 102) Molina MA, Sitja-Arnau M, Lemoine MG, Frazier ML, Sinicrope FA. Increased cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic carcinomas and cell lines: growth inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Res*. 1999 Sep 1;59(17):4356-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485483>
 - 103) Sheehan KM, Sheahan K, O'Donoghue DP, MacSweeney F, Conroy RM, Fitzgerald DJ, Murray FE. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA*. 1999 Oct 6;282(13):1254-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10517428>
 - 104) Lord RV, Danenberg KD, Danenberg PV. Cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus, Barrett's adenocarcinomas, and esophageal SCC: ready for clinical trials. *Am J Gastroenterol*. 1999 Aug;94(8):2313-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10445576>
 - 105) Sinicrope FA, Lemoine M, Xi L, Lynch PM, Cleary KR, Shen Y, Frazier ML. Reduced expression of cyclooxygenase 2 proteins in hereditary nonpolyposis colorectal cancers relative to sporadic cancers. *Gastroenterology*. 1999 Aug;117(2):350-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419916>

- 106) Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA, Borchard F, Gabbert HE, Schrör K. Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res.* 1999 Jan 1;59(1):198-204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9892207>
- 107) Chiarugi V, Magnelli L, Gallo O. Cox-2, iNOS and p53 as play-makers of tumor angiogenesis (review). *Int J Mol Med.* 1998 Dec;2(6):715-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850741>
- 108) Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H, Shinomiya N. Expression of cyclooxygenase-2 protein in gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 1998 Nov;69(3):168-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846504>
- 109) Sawaoka H, Kawano S, Tsuji S, Tsujii M, Murata H, Hori M. Effects of NSAIDs on proliferation of gastric cancer cells in vitro: possible implication of cyclooxygenase-2 in cancer development. *J Clin Gastroenterol.* 1998;27 Suppl 1:S47-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9872498>
- 110) Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 1998 Feb 1;58(3):409-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9458081>
- 111) Xu XC. COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development. *Anticancer Drugs.* 2002 Feb;13(2):127-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11901304>
- 112) Farrow B, Evers BM. Inflammation and the development of pancreatic cancer. *Surg Oncol.* 2002 May;10(4):153-69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020670>
- 113) Inoue K, Kawahito Y, Tsubouchi Y, Kohno M, Yoshimura R, Yoshikawa T, Sano H. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in renal cell carcinoma and growth inhibition by its agonists. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Sep 28;287(3):727-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11563856>
- 114) Mueller E, Sarraf P, Tontonoz P, Evans RM, Martin KJ, Zhang M, Fletcher C, Singer S, Spiegelman BM. Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR gamma. *Mol Cell.* 1998 Feb;1(3):465-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9660931>
- 115) Sarraf P, Mueller E, Jones D, King FJ, DeAngelo DJ, Partridge JB, Holden SA, Chen LB, Singer S, Fletcher C, Spiegelman BM. Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPARgamma. *Nat Med.* 1998 Sep;4(9):1046-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9734398>
- 116) Chang TH, Szabo E. Induction of differentiation and apoptosis by ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2000 Feb 15;60(4):1129-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10706135>
- 117) Elstner E, Müller C, Koshizuka K, Williamson EA, Park D, Asou H, Shintaku P, Said JW, Heber D, Koeffler HP. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptorgamma and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Jul 21;95(15):8806-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9671760>
- 118) Kubota T, Koshizuka K, Williamson EA, Asou H, Said JW, Holden S, Miyoshi I, Koeffler HP. Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (troglitazone) has potent antitumor effect against human prostate cancer both in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 1998 Aug 1;58(15):3344-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9699665>

- 119) Takahashi N, Okumura T, Motomura W, Fujimoto Y, Kawabata I, Kohgo Y. Activation of PPARgamma inhibits cell growth and induces apoptosis in human gastric cancer cells. *FEBS Lett.* 1999 Jul 16;455(1-2):135-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10428487>
- 120) Tsubouchi Y, Sano H, Kawahito Y, Mukai S, Yamada R, Kohno M, Inoue K, Hla T, Kondo M. Inhibition of human lung cancer cell growth by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists through induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Apr 13;270(2):400-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10753637>
- 121) Xin X, Yang S, Kowalski J, Gerritsen ME. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands are potent inhibitors of angiogenesis in vitro and in vivo. *J Biol Chem.* 1999 Mar 26;274(13):9116-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10085162>
- 122) Kato K, Satoh H, Endo Y, Yamada D, Midorikawa S, Sato W, Mizuno K, Fujita T, Tsukamoto K, Watanabe T. Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: A possible role for PPARgamma in endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999 May 10;258(2):431-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10329404>
- 123) DuBois RN, Gupta R, Brockman J, Reddy BS, Krakow SL, Lazar MA. The nuclear eicosanoid receptor, PPARgamma, is aberrantly expressed in colonic cancers. *Carcinogenesis.* 1998 Jan;19(1):49-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9472692>
- 124) Clay CE, Namen AM, Atsumi G, Willingham MC, High KP, Kute TE, Trimboli AJ, Fonteh AN, Dawson PA, Chilton FH. Influence of J series prostaglandins on apoptosis and tumorigenesis of breast cancer cells. *Carcinogenesis.* 1999 Oct;20(10):1905-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506103>
- 125) Bishop-Bailey D, Hla T. Endothelial cell apoptosis induced by the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand 15-deoxy-Delta12, 14-prostaglandin J2. *J Biol Chem.* 1999 Jun 11;274(24):17042-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10358055>
- 126) Kitamura S, Miyazaki Y, Hiraoka S, Toyota M, Nagasawa Y, Kondo S, Kiyohara T, Shinomura Y, Matsuzawa Y. PPARgamma inhibits the expression of c-MET in human gastric cancer cells through the suppression of Ets. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999 Nov 19;265(2):453-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10558888>
- 127) Kitamura S, Miyazaki Y, Shinomura Y, Kondo S, Kanayama S, Matsuzawa Y. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma induces growth arrest and differentiation markers of human colon cancer cells. *Jpn J Cancer Res.* 1999 Jan;90(1):75-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10076568>
- 128) Lefebvre AM, Chen I, Desreumaux P, Najib J, Fruchart JC, Geboes K, Briggs M, Heyman R, Auwerx J. Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APCMin/+ mice. *Nat Med.* 1998 Sep;4(9):1053-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9734399>
- 129) Sarraf P, Mueller E, Jones D, King FJ, DeAngelo DJ, Partridge JB, Holden SA, Chen LB, Singer S, Fletcher C, Spiegelman BM. Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPARgamma. *Nat Med.* 1998 Sep;4(9):1046-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9734398>

- 130) Tontonoz P, Singer S, Forman BM, Sarraf P, Fletcher JA, Fletcher CD, Brun RP, Mueller E, Altiock S, Oppenheim H, Evans RM, Spiegelman BM. Terminal differentiation of human liposarcoma cells induced by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Jan 7;94(1):237-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8990192>
- 131) Clay CE, Namen AM, Atsumi G, Willingham MC, High KP, Kute TE, Trimboli AJ, Fonteh AN, Dawson PA, Chilton FH. Influence of J series prostaglandins on apoptosis and tumorigenesis of breast cancer cells. *Carcinogenesis*. 1999 Oct;20(10):1905-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506103>
- 132) Elstner E, Müller C, Koshizuka K, Williamson EA, Park D, Asou H, Shintaku P, Said JW, Heber D, Koeffler HP. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jul 21;95(15):8806-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9671760>
- 133) Mueller MD, Dreher E, Eggimann T, Linder H, Altermatt H, Hänggi W. Is laparoscopic oophorectomy rational in patients with breast cancer? *Surg Endosc*. 1998 Dec;12(12):1390-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9822463>
- 134) Suh N, Wang Y, Honda T, Gribble GW, Dmitrovsky E, Hickey WF, Maue RA, Place AE, Porter DM, Spinella MJ, Williams CR, Wu G, Dannenberg AJ, Flanders KC, Letterio JJ, Mangelsdorf DJ, Nathan CF, Nguyen L, Porter WW, Ren RF, Roberts AB, Roche NS, Subbaramaiah K, Sporn MB. A novel synthetic oleanane triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid, with potent differentiating, antiproliferative, and anti-inflammatory activity. *Cancer Res*. 1999 Jan 15;59(2):336-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9927043>
- 135) Asou H, Verbeek W, Williamson E, Elstner E, Kubota T, Kamada N, Koeffler HP. Growth inhibition of myeloid leukemia cells by troglitazone, a ligand for peroxisome proliferator activated receptor gamma, and retinoids. *Int J Oncol*. 1999 Nov;15(5):1027-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10536188>
- 136) Hirase N, Yanase T, Mu Y, Muta K, Umemura T, Takayanagi R, Nawata H. Thiazolidinedione suppresses the expression of erythroid phenotype in erythroleukemia cell line K562. *Leuk Res*. 2000 May;24(5):393-400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785261>
- 137) Hirase N, Yanase T, Mu Y, Muta K, Umemura T, Takayanagi R, Nawata H. Thiazolidinedione induces apoptosis and monocytic differentiation in the promyelocytic leukemia cell line HL60. *Oncology*. 1999 Oct;57 Suppl 2:17-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10545799>
- 138) Su CG, Wen X, Bailey ST, Jiang W, Rangwala SM, Keilbaugh SA, Flanigan A, Murthy S, Lazar MA, Wu GD. A novel therapy for colitis utilizing PPAR-gamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response. *J Clin Invest*. 1999 Aug;104(4):383-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10449430>
- 139) Tsubouchi Y, Sano H, Kawahito Y, Mukai S, Yamada R, Kohno M, Inoue K, Hla T, Kondo M. Inhibition of human lung cancer cell growth by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists through induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Apr 13;270(2):400-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10753637>

- 140) Mehta RG. Experimental basis for the prevention of breast cancer. Eur J Cancer. 2000 Jun;36(10):1275-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10882866>
- 141) Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. Clin Pharmacokinet. 2001;40(2):85-104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286326>
- 142) Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, Shimma N, Umeda I, Ishitsuka H. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. Eur J Cancer. 1998 Jul;34(8):1274-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849491>
- 143) Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, Kocha W, Dalley D, Pazdur R, Cassidy J, Dirix L, Twelves C, Allman D, Seitz JF, Schölmerich J, Burger HU, Verweij J. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. J Clin Oncol. 2000 Mar;18(6):1337-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715306>
- 144) Hoff P et al., 2000: Capecitabine as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: integrated results of 1207 patients from 2 randomized, phase III studies. Annals of Oncology 11 Suppl. 4, Abstr. 263PD
- 145) Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, Osterwalder B, Burger HU, Brown CS, Griffin T. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 1999 Feb;17(2):485-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080589>
- 146) Reichardt P, von Minckwitz G, Lück HJ, et al. Capecitabine: An active and well tolerated treatment option for patients with metastatic breast cancer recurring after Taxane-containing chemotherapy. Results of a multicenter phase II trial. Breast Cancer Research and Treatment (San Antonio Breast Cancer Symposium) 2000 64(1), #331
- 147) Wenzel CC, Schmidinger MP, Locker GJ, et al. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma failing immunotherapy - the Vienna experience. Proc Am Soc Clin Oncol 2001, #782
- 148) Morita T, Tokue A. Biomodulation of 5-fluorouracil by interferon- α in human renal carcinoma cells: relationship to the expression of thymidine phosphorylase. Cancer Chemother Pharmacol. 1999;44(2):91-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412941>
- 149) Olencki TE, Pratt S, Budd GT, et al. Phase I trial of Capecitabine and subcutaneous Interferon- α in renal cell carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1999, 18, Abstr. 855
- 150) Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol. 2000 Feb;163(2):408-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647643>
- 151) Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy. Lancet. 2004 Oct 9-15;364(9442):1287-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474114>
- 152) Reichle A, Bross K, Vogt Th, et al. Pioglitazone and Etoricoxib combined with angiostatic scheduling of chemotherapy in metastatic tumors: preliminary results. Onkologie 2001, Sonderheft
- 153) Reichle A, Grassinger J, Bross K, Wilke J, Suedhoff T, Walter B, Wieland WF, Berand A, Andreesen R. C-reactive Protein in Patients with Metastatic Clear Cell Renal Carcinoma:

An Important Biomarker for Tumor-associated Inflammation. Biomark Insights. 2007 Feb 7;1:87-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690640>

- 154) Cassidy J, Twelves C, 2000. Effective dose-modification scheme for the management of toxicities with Capecitabine therapy: Data from metastatic colorectal cancer phase III trials. Capecitabine CRC study group. Annals of Oncology 11, Suppl 4, Abstr. 271PD
- 155) Salzberg M, Herrmann R. Hand-foot syndrome (palmar-plantar erythrodysesthesia. Schweiz Med Wochenschr. 2000 Oct 7;130(40):1413-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11059033>
- 156) Abushullaih S, Saad E, Hoff PM et al., 2000. Characterizing hand-foot syndrome caused by Capecitabine. Proc Am Soc Clin Oncol 19, # 2403
- 157) Lauman M und Mortimer J, 2001. Effect of Pyridoxine on on the incidence of Palmar Plantar Erythroderma in patients receiving Capecitabine. Proc Am Soc Clin Oncol 20, # 1565
- 158) Cin SF, Tchen N, Oza AM et al., 2001. Use of "Bag Balm" as topical treatment of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome in patients receiving selected chemotherapeutic agents. Proc Am Soc Clin Oncol 20, Abstr. 1632
- 159) Onkologie2010, Nebenwirkungen - Common Toxicity Criteria (CTC). <http://www.onkologie2010.de/nebenwirkungen/ctc.htm>
- 160) Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. Biometrics. 1982 Mar;38(1):143-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7082756>
- 161) Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum interleukin-6 in relation to acute-phase reactants and survival in patients with renal cell carcinoma. Eur J Cancer. 1997 Oct;33(11):1794-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9470835>
- 162) Yoshida N, Ikemoto S, Narita K, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, Kishimoto T, Nakatani T. Interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and interleukin-1beta in patients with renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2002 May 6;86(9):1396-400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986770>
- 163) Jabs WJ, Busse M, Krüger S, Jocham D, Steinhoff J, Doehn C. Expression of C-reactive protein by renal cell carcinomas and unaffected surrounding renal tissue. Kidney Int. 2005 Nov;68(5):2103-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16221209>
- 164) Bromwich E, McMillan DC, Lamb GW, Vasey PA, Aitchison M. The systemic inflammatory response, performance status and survival in patients undergoing alpha-interferon treatment for advanced renal cancer. Br J Cancer. 2004 Oct 4;91(7):1236-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15354220>
- 165) Kerr C. Inflammatory response predicts survival in renal cancer. Lancet Oncol. 2006 Apr;7(4):284. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598873>
- 166) Thiounn N, Pages F, Flam T, Tartour E, Mosseri V, Zerbib M, Beuzeboc P, Deneux L, Fridman WH, Debré B. IL-6 is a survival prognostic factor in renal cell carcinoma. Immunol Lett. 1997 Jul;58(2):121-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9271323>
- 167) Galbán S, Fan J, Martindale JL, Cheadle C, Hoffman B, Woods MP, Temeles G, Brieger J, Decker J, Gorospe M. von Hippel-Lindau protein-mediated repression of tumor

necrosis factor alpha translation revealed through use of cDNA arrays. *Mol Cell Biol.* 2003 Apr;23(7):2316-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12640117>

- 168) Angelo LS, Talpaz M, Kurzrock R. Autocrine interleukin-6 production in renal cell carcinoma: evidence for the involvement of p53. *Cancer Res.* 2002 Feb 1;62(3):932-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830554>
- 169) Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer.* 2005 Nov;41(16):2502-12. Epub 2005 Sep 30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199153>
- 170) Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Mura L, Massa E, Gramignano G, Lusso MR, Murgia V, Camboni P, Ferrelli L. Reactive oxygen species, antioxidant mechanisms and serum cytokine levels in cancer patients: impact of an antioxidant treatment. *J Cell Mol Med.* 2002 Oct-Dec;6(4):570-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12611641>
- 171) Walter B, Schrettenbrunner I, Vogelhuber M, Grassinger J, Bross K, Wilke J, Suedhoff T, Berand A, Wieland W, Rogenhofer W, Reichle A. C-reactive protein as a secretome-derived biomarker for predicting response to biomodulatory therapy in metastatic renal clear cell carcinoma.
- 172) Vogt T, Hafner C, Bross K, Bataille F, Jauch KW, Berand A, Landthaler M, Andreessen R, Reichle A. Antiangiogenetic therapy with pioglitazone, rofecoxib, and metronomic trofosfamide in patients with advanced malignant vascular tumors. *Cancer.* 2003 Nov 15;98(10):2251-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14601096>
- 173) Coras B, Hafner C, Reichle A, Hohenleutner U, Szeimies RM, Landthaler M, Vogt T. Antiangiogenic therapy with pioglitazone, rofecoxib, and trofosfamide in a patient with endemic kaposi sarcoma. *Arch Dermatol.* 2004 Dec;140(12):1504-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611430>
- 174) Hafner C, Reichle A, Vogt T. New indications for established drugs: combined tumor-stroma-targeted cancer therapy with PPARgamma agonists, COX-2 inhibitors, mTOR antagonists and metronomic chemotherapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2005 Sep;5(6):393-419. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16178816>
- 175) Meyer S, Vogt T, Landthaler M, Berand A, Reichle A, Bataille F, Marx AH, Menz A, Hartmann A, Kunz-Schughart LA, Wild PJ. Cyclooxygenase 2 (COX2) and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPARG) Are Stage-Dependent Prognostic Markers of Malignant Melanoma. *PPAR Res.* 2009;2009:848645. Epub 2009 Jul 20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639032>
- 176) Saito K, Tatokoro M, Fujii Y, Iimura Y, Koga F, Kawakami S, Kihara K. Impact of C-reactive protein kinetics on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009 May;55(5):1145-53. Epub 2008 Oct 14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930583>
- 177) Yan SF, Tritto I, Pinsky D, Liao H, Huang J, Fuller G, Brett J, May L, Stern D. Induction of interleukin 6 (IL-6) by hypoxia in vascular cells. Central role of the binding site for nuclear factor-IL-6. *J Biol Chem.* 1995 May 12;270(19):11463-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7744784>
- 178) Herman JG, Latif F, Weng Y, Lerman MI, Zbar B, Liu S, Samid D, Duan DS, Gnarr JR, Linehan WM, et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Oct 11;91(21):9700-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7937876>

- 179) Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993 May 28;260(5112):1317-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8493574>
- 180) LaForgia S, Lasota J, Latif F, Boghosian-Sell L, Kastury K, Ohta M, Druck T, Atchison L, Cannizzaro LA, Barnea G, et al. Detailed genetic and physical map of the 3p chromosome region surrounding the familial renal cell carcinoma chromosome translocation, t(3;8)(p14.2;q24.1). *Cancer Res*. 1993 Jul 1;53(13):3118-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8319219>
- 181) Cummins EP, Taylor CT. Hypoxia-responsive transcription factors. *Pflugers Arch*. 2005 Sep;450(6):363-71. Epub 2005 Jul 9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007431>
- 182) An J, Rettig MB. Mechanism of von Hippel-Lindau protein-mediated suppression of nuclear factor kappa B activity. *Mol Cell Biol*. 2005 Sep;25(17):7546-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107702>
- 183) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3312-8. Epub 2009 May 18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451442>
- 184) Tilg H, Vogel W, Dinarello CA. Interferon- α induces circulating tumor necrosis factor receptor p55 in humans. *Blood*. 1995 Jan 15;85(2):433-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7811997>
- 185) Tuna B, Yorukoglu K, Gurel D, Mungan U, Kirkali Z. Significance of COX-2 expression in human renal cell carcinoma. *Urology*. 2004 Dec;64(6):1116-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596182>
- 186) Panigrahy D, Huang S, Kieran MW, Kaipainen A. PPARgamma as a therapeutic target for tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Biol Ther*. 2005 Jul;4(7):687-93. Epub 2005 Jul 13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16082179>
- 187) Emmenegger U, Chow A, Bocci G (2010). The biomodulatory capacities of low-dose metronomic chemotherapy: Complex modulation of the tumor microenvironment. Book Reichle A, editor.
- 188) Motzer RJ, Molina AM. Targeting renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3274-6. Epub 2009 May 18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451422>
- 189) Reichle A (2009). Tumor systems need to be rendered usable for a new action theoretical abstraction: The starting point for novel therapeutic options. *Current Cancer Therapy Reviews* 5:232-42
- 190) Reichle A, Vogt T. Systems biology: a therapeutic target for tumor therapy. *Cancer Microenviron*. 2008 Dec;1(1):159-70. Epub 2008 Jul 23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308694>
- 191) Reichle A, Hildebrandt GC. Principles of modular tumor therapy. *Cancer Microenviron*. 2009 Sep;2 Suppl 1:227-37. Epub 2009 Jul 11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19593676>

- 192) Michael Staehler¹, Michael Siebels², ¹Urologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, ²Urologische Gemeinschaftspraxis Pasing, Urologische Belegabteilung am Rotkreuzkrankenhaus München. Systemische Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms post ASCO 2009. Journal Onkologie, Zeitschrift online - Ausgabe 05-09.
<http://www.journalonko.de/aktuellview.php?id=1864>

14 Appendices

Appendix A: Patientenaufklärung

Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93042 Regensburg

ABT. HÄMATOLOGIE u. INTERNISTISCHE ONKOLOGIE
Leiter: Prof. Dr. med. R. Andreesen

Prof. Dr. med. Albrecht Reichle
Sekretariat: 0941/944-5541
Fax: 0941/944-5543

Patientenaufklärung:

Patient:

Geburtsdatum:

Patientennummer:

ANTIANGIOGENETISCHE THERAPIE KOMBINIERT MIT CHEMOIMMUNTHERAPIE BEI METASTASIERTEM NIERENZELLKARZINOM

Liebe Patientin, lieber Patient,

wie Sie wissen, sind Sie an einem fortgeschrittenen bösartigen Tumor erkrankt, der mit einer Chemoimmuntherapie behandelt werden soll. Unter Berücksichtigung des Erkrankungsstadiums und der bereits durchgeführten Therapiemaßnahmen bieten die derzeit üblichen Chemotherapien mit Medikamenten, die prinzipiell wirksam sein können, nur begrenzte Chancen auf eine deutliche und langanhaltende Rückbildung Ihrer Erkrankung.

Im Rahmen einer klinischen Studie, um deren Teilnahme Sie gebeten werden, soll daher ein neuer Therapieansatz zur Anwendung kommen, Chemoimmuntherapie kombiniert mit einem neuen Therapieprinzip.

Parallel zur Chemoimmuntherapie mit Capecitabin (Xeloda[®]) und Interferon- α -2a (Roferon[®]-A) soll eine Therapie mit sogenannten **Angiogenesehemmern** erfolgen, das sind Medikamente, die die Neubildung von Gefäßen in Tumoren hemmen. Bereits ein Tumor von 1-2 mm Durchmesser braucht zum Überleben Blutgefäße.

Bei der angiostatischen Therapie handelt es sich deshalb um ein Therapieprinzip, das grundsätzlich bei allen bösartigen Neubildungen zur Anwendung kommen kann.

Therapieablauf und Nebenwirkungen

Im Folgenden sollen Ihnen die einzelnen Therapieabschnitte näher erläutert und möglicherweise auftretende Nebenwirkungen beschrieben werden. Ihr Arzt wird Ihnen

die einzelnen Schritte auch persönlich erläutern. Bitte nutzen Sie das Gespräch, um Fragen zu stellen und Unklarheiten zu beseitigen.

Aufnahmeuntersuchungen

Bevor Sie in die Studie aufgenommen werden können, wird Ihr Arzt Sie ausführlich untersuchen, um Ihre Eignung für die Studie noch einmal genau zu überprüfen. Sie werden zu Ihrer Krankengeschichte, insbesondere auch zu derzeit bestehenden Erkrankungen und Medikamenteneinnahmen befragt. Neben der allgemeinen körperlichen Untersuchung werden auch ein Elektrokardiogramm zur Bewertung Ihrer Herzfunktion, sowie Verfahren zur Darstellung Ihres Tumors durchgeführt. Letztere können Ultraschall, Computertomographien, Röntgenuntersuchungen sein. Zudem wird Ihr Blut und Ihr Urin untersucht.

Chemoimmuntherapie

Mit Beginn der Therapie erhalten Sie neben der angiostatischen Therapie auch eine Therapie mit dem Zytostatikum Capecitabin. Dies ist ebenfalls ein Medikament, das Sie in Tablettenform einnehmen können.

Interferon- α -2a ist ein Eiweißstoff (Protein), der von Zellen des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystem) produziert wird und die Aktivität des Immunsystems gegen Tumorzellen verstärken kann. Neue Methoden haben es ermöglicht, diese Eiweißstoffe außerhalb des menschlichen Körpers durch gentechnische Verfahren in großen Mengen herzustellen und so für die Behandlung von Patienten verfügbar zu machen.

3x pro Woche erhalten Sie eine Injektion des Immuntherapeutikums Interferon- α -2a unter die Haut. Sie können diese Injektion selbst durchführen oder sich verabreichen lassen.

Mögliche Nebenwirkungen

Die Tabletten, welche Sie im Rahmen der antiangiogenetischen Therapie einnehmen, werden bereits in anderen Bereichen eingesetzt. Actos[®] wird z.B. zur Senkung des Blutzuckerspiegels und Arcoxia[®] wird als Schmerzmittel eingesetzt. Daher besteht bereits breite Erfahrung mit beiden Medikamenten. In Ihrer Situation wird jedoch der hemmende Einfluss dieser Medikamente auf die Tumorgefäßbildung genutzt.

Actos[®] hat beim Nicht-Zuckerkranken **keine** blutzuckersenkende Wirkung. Selbst nach der Therapie von vielen tausenden Patienten sind schwere Nebenwirkungen nicht aufgetreten. Selten kann es zu Erhöhung der Leberwerte kommen. Mäßige Gewichtszunahme aufgrund von Wassereinlagerungen (Ödeme) wurden beobachtet.

In seltenen Fällen können unter der Einnahme von Arcoxia[®] Magenbeschwerden und Magen- bzw. Dünndarmgeschwüre auftreten (jedoch viel seltener als bei ähnlichen Medikamenten, die bisher zur Entzündungshemmung bzw. Schmerzlinderung eingesetzt wurden). Ebenso kann es in seltenen Fällen aufgrund vermehrter Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe zu einer leichten Gewichtszunahme kommen. Gelegentlich wurden auch Nierenfunktionsstörungen beobachtet. Im Vergleich zu früheren ähnlichen Präparaten besteht ein geringfügig höheres Thrombose-Risiko (3 %).

Actos[®] und Arcoxia[®] sind, wie Sie gesehen haben, keine Zytostatika im bisherigen Verständnis. Dagegen ist Xeloda[®] ein typisches Zytostatikum. Es soll im Falle des Fortschreitens des Tumors die Wirkung von Actos[®] und Arcoxia[®] verstärken.

Xeloda[®] kann insbesondere Störungen der Mund- und Darmschleimhaut verursachen, in deren Folge es zu Entzündungen und Durchfällen kommen kann. Vereinzelt treten an Hand- und Fußsohlen Hautveränderungen im Sinne von Rötungen auf, manchmal mit Schmerzen, Kribbeln und Brennen verbunden. Selten führt das Medikament zu Gefäßveränderungen an den Herzkranzgefäßen. Leberwert-Erhöhungen wurden bisweilen beobachtet.

Als weitere Nebenwirkungen werden häufig meist leichte Formen von Hautausschlag, Schleimhautentzündungen, Abgeschlagenheit, Fieber, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit und Entwässerung beobachtet. Gelegentlich wurde über Haarausfall, Schwäche, Benommenheit, Geschmacksveränderungen, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit und Schwellungen der Beine berichtet. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie bei sich diese oder andere unerwartete Beschwerden beobachten. Blutbildveränderungen treten nur selten auf.

Bei der Mehrzahl der Patienten treten während der Roferon[®]-Therapie grippeartige Erscheinungen wie Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen und Schwitzen auf. Diese akuten Nebenwirkungen können gewöhnlich durch gleichzeitige Gabe von Paracetamol gemildert oder beseitigt werden. Im Verlauf der Therapie oder bei Dosisanpassung kommt es gewöhnlich zu einer Abnahme des Schweregrades dieser Nebenwirkungen.

Begleituntersuchungen

Die antiangiogenetische Therapie ist eine Tumorgefäßbildung-verhindernde Therapie. Diese Therapie ist aus Experimenten am Tier bzw. an Zellkulturen abgeleitet. Wie tatsächlich die Wirkung am menschlichen Tumor über die Medikamente vermittelt wird, gilt es im Rahmen der Untersuchungen am Tumorgewebe und im Blut zu ermitteln. Hier möchten wir Sie um Ihre Mitarbeit bitten. Vor jeder Chemotherapie, bzw. in 3-wöchigen Abständen sollen 10 ml Blut für solche Untersuchungen zusätzlich abgenommen werden. Wenn das Tumorgewebe leicht zugänglich ist, werden wir Sie vor Einleitung der Therapie bitten, einer Probeentnahme in lokaler Betäubung für oben genannte Untersuchungen zuzustimmen. Diese Begleituntersuchungen sind jedoch nicht Voraussetzung für die Einleitung der Therapie und bedürfen ausdrücklich Ihrer Zustimmung.

Nachbeobachtungen

Während der Therapie wird der Tumorverlauf in 14-tägigen Abständen mit den einfachsten zur Verfügung stehenden Mitteln (klinische Untersuchung, Tumormarker, Sonographie und falls erforderlich durch eine Röntgenuntersuchung) kontrolliert.

Die Therapie mit Actos[®], Arcoxia[®], Xeloda[®] und Roferon[®] erfolgt so lange, bis der Tumor neuerlich wieder an Größe zunehmen oder bis neue Herde auftreten würden. Eine Nachbeobachtung ist für mindestens 1 Jahr vorgesehen.

Studienabbruch

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Selbstverständlich können Sie Ihre Teilnahme ohne Angabe von Gründen jederzeit abbrechen. Es werden Ihnen

daraus keine Nachteile entstehen, und Ihr Arzt wird mit Ihnen mögliche Behandlungsalternativen besprechen.

Die Teilnahme an der Studie kann auch von Ihrem behandelnden Arzt jederzeit unterbrochen oder beendet werden, wenn das Behandlungsrisiko größer als der mögliche Nutzen ist. Aus Sicherheitsgründen sollte bei einer vorzeitigen Studienbeendigung eine abschließende Untersuchung stattfinden.

Versicherungsschutz

Gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz wurde zu Ihren Gunsten eine Probanden-/Patientenversicherung bei :

ECCLESIA-Versicherungsdienst GmbH Klingenbergstr. 4, 32758 Detmold abgeschlossen.

Die Versicherung deckt körperliche Schädigungen, die infolge der Studienteilnahme aufgetreten sein könnten, bis zu einer Maximalsumme von DM 1 Mio.. Die Versicherungsbedingungen können bei Ihrem Arzt eingesehen werden.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, möchten wir Sie auf folgendes hinweisen:

1. Während der Dauer der klinischen Prüfung darf eine andere medizinische Behandlung - mit Ausnahme von Notfallsituationen - nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt vorgenommen werden.
2. Bitte teilen Sie jede Änderung, insbesondere eine Verschlechterung Ihres Gesundheitszustandes, die als Folge der klinischen Prüfung aufgetreten sein könnte, unverzüglich dem Versicherer mit. Ihr behandelnder Arzt hilft Ihnen gerne dabei.

Allgemeine rechtliche Grundlagen

Diese Untersuchung wird in Übereinstimmung mit dem deutschen Arzneimittelgesetz nach Beratung durch die zuständige Ethik-Kommission sowie unter Berücksichtigung ethischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Anforderungen an klinische Prüfungen in der Europäischen Gemeinschaft und nach den Prinzipien des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki/Somerset 1996) durchgeführt. Die Verantwortung für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Untersuchung verbleibt jedoch bei Ihrem behandelnden Arzt.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift Patient

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift aufklärender Arzt

Appendix B: Einverständniserklärung über die Teilnahme an einer klinischen Studie

Einverständniserklärung über die Teilnahme an einer klinischen Studie

Patient: _____ Geburtsdatum: _____

Patientennummer: _____

ANTIANGIOGENETISCHE THERAPIE KOMBINIERT MIT CHEMOIMMUNTHERAPIE BEI METASTASIERTEM
NIERENZELLKARZINOM

Hiermit erkläre ich, dass ich durch meinen behandelnden Arzt

Herrn/Frau

über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie und über den Einsatz von **Actos®**, **Arcoxia®**, **Xeloda®** und **Roferon®** aufgeklärt wurde.

Ich habe seine/ihre Ausführungen zur Kenntnis genommen, die ausgehändigten Informationsblätter gelesen und hatte Gelegenheit Fragen zu stellen.

Ich bin mit der Teilnahme an dieser Studie und den hiermit verbundenen Untersuchungen einverstanden.

Einer Probenentnahme aus dem Tumor

stimme ich zu ☐

stimme ich nicht zu ☐

Diese Einwilligung kann ich jederzeit widerrufen, ohne dass mir hieraus Nachteile für die weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich erkläre mein Einverständnis, dass z. B. die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde gegebenenfalls eine Überprüfung der im Rahmen der klinischen Studie erfolgten Aufzeichnungen meiner Krankheitsdaten anhand meiner Krankenakte vornehmen können.

Über die bestehende Pflichtversicherung über eine maximale Höhe von DM 1.000.000,- und die Voraussetzung des Versicherungsschutzes bin ich aufgeklärt worden:

Probandenversicherung bei ECCLESIA-Versicherungsdienst GmbH

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift Patient

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift aufklärender Arzt

Appendix C: Erklärung zum Datenschutz

Erklärung zum Datenschutz

ANTIANGIOGENETISCHE THERAPIE KOMBINIERT MIT CHEMOIMMUNTHERAPIE BEI METASTASIERTEM NIERENZELLKARZINOM

Patienten-Name, -Vorname:

Geb.-Dat.:

--	--	--	--	--	--

Pat. Nr.:

--	--	--	--

Tag Monat Jahr

Ich wurde darüber informiert, dass im Rahmen der Arzneimittelstudie, an der ich teilnehmen werde, die Dokumentation des Krankheitsverlaufes in meiner vom Arzt geführten Krankenakte festgehalten wird und dass diese Akte als Grundlage für die Erhebung von wissenschaftlichen Daten in der Studiendokumentation dient.

Die Ergebnisse der Untersuchung einschließlich der persönlichen Daten über den Verlauf meiner Erkrankung werden in anonymisierter Form (d.h. zusammen mit meinen Initialen, meinem Geburtsdatum und meinem Geschlecht) gespeichert und ausgewertet.

Veröffentlichungen, die auf den Daten dieser Untersuchung basieren, werden keine Informationen enthalten, die eine Identifizierung eines einzelnen Patienten ermöglichen.

Ich erkläre mein Einverständnis, dass Personen der zuständige Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde gegebenenfalls eine Überprüfung der im Rahmen der klinischen Studie erfolgten Aufzeichnungen meiner Krankheitsdaten anhand meiner Krankenakte vornehmen können, um einen ordnungsgemäßen Ablauf der Studie zu garantieren.

.....

Ort / Datum / Unterschrift des Patienten

.....

Ort / Datum / Unterschrift des behandelnden Arztes

Appendix D: Studiendokumentation – CRF-Bögen

ANGIOSTATISCHE THERAPIE KOMBINIERT MIT CHEMOIMMUNTHERAPIE BEI METASTARIERTEM NIERENZELLKARZINOM
--

Studiendokumentation (CRF)

Patient Nr.:	_ _ _
Initialen	_ _
Geburtsdatum	_ _ _ _ _ _
Studienbeginn	_ _ _ _ _ _

Studienleitung und -koordination

Prof. Dr. med. A. Reichle

Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 9 – 11
93053 Regensburg

Tel.: 0941/944 5540

Studienzentrale:

Dr.rer.nat. A. Berand

Tel.: 0941/944- 5535
Fax.: 0941/ 944-5537

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie
Universitätsklinikum Regensburg

F - J.- Strauß Allee 9 – 11

Phase- II - Studie Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie bei metastasiertem Nierenkarzinom

Einschluss- / Ausschlusskriterien

Seite 1/ 11

Patient Nr.: |_|_|_|_|

Initialen:

--

--

(Vorname/Nachname)

Geburtsdatum:
Tag Monat Jahr

Einschlusskriterien	ja	nein
• Tumorhistologie initial liegt vor	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Alter > 18 Jahre, nach oben keine Altersbeschränkung	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Allgemeinzustand nach ECOG (WHO) Kriterien ≤ 1-2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Ausreichende Nierenfunktion (Kreatinin < 2,1 mg/dl)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Leberwerte (GOT, GPT, γGT) < 1,25 -fach obere Norm, Bilirubin < 2,1 mg/dl (außer tumorbedingt)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Ausreichende Knochenmarkfunktion: Leukozyten ≥ 2.000/μl, Thrombozyten ≥ 100.000/μl	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Lebenserwartung mindestens 3 Monate	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Zu erwartende ausreichende Kooperation des Patienten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Schriftliches Einverständnis des Patienten zur Studienteilnahme	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Einsatz der Therapie grundsätzlich als Primärtherapie, bei Kontraindikation für Polychemotherapie second-line Therapie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Sollte eine dieser Fragen mit nein beantwortet sein, so ist der Patient nicht zur Aufnahme in diese Studie geeignet.

Ausschlusskriterien		ja	nein
•	Zweitneoplasie	■	<input type="checkbox"/>
•	Schwerwiegende, behandlungsbedürftige chronische Erkrankungen	■	<input type="checkbox"/>
•	Akute Infektionskrankheiten, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	■	<input type="checkbox"/>
•	Unzureichende kardiale Funktion (manifeste Herzinsuffizienz oder symptomatische koronare Herzerkrankung)	■	<input type="checkbox"/>
•	Schwere Stoffwechselstörungen	■	<input type="checkbox"/>
•	Nicht gewährleistete Verlaufskontrolle unter Therapie bzw. Nachsorge	■	<input type="checkbox"/>
•	Positiver HIV-Test, chronische Hepatitis	■	<input type="checkbox"/>
•	Schwangerschaft oder Stillzeit	■	<input type="checkbox"/>
•	Magenausgangsstenose, Subileus bei Peritonealkarzinose	■	<input type="checkbox"/>

**Sollte eine dieser Fragen mit ja beantwortet sein, so ist der Patient nicht zur Aufnahme
in diese Studie geeignet.**

Kommentar:

Datum: |_|_|_|_|_|_|

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie
Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie
bei metastasiertem Nierenkarzinom

Meldebogen

Patient Nr.:	_ _ _
Initialen:	_ _ (Vorname/Nachname)
Geburtsdatum:	_ _ _ _ _ _ _ _ _ Tag Monat Jahr

Patient Nr.: |_|_|_| (Wird von Studienzentrale ausgefüllt)

Institution _____

Stat./Amb.: _____

Anmeldender Arzt: _____

Tel.: _____

Einschlusskriterien sind erfüllt

Art d. Erkrankung _____

- ☐ Alter > 18 Jahre, nach oben keine Altersbeschränkung
- ☐ Allgemeinzustand nach ECOG (WHO) Kriterien ≤ 1
- ☐ Ausreichende Nierenfunktion (Kreatinin < 1,3 mg/dl)
- ☐ Leberwerte (GOT, GPT, γ GT) < 1,25 -fach obere Norm, Bilirubin < 1,5 mg/dl (außer tumorbedingt)
- ☐ Ausreichende Knochenmarkfunktion: Leukozyten $\geq 2.000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$
- ☐ Lebenserwartung mindestens 3 Monate
- ☐ Zu erwartende ausreichende Kooperation des Patienten
- ☐ Schriftliches Einverständnis des Patienten zur Studienteilnahme
- ☐ Einsatz der Therapie grundsätzlich als Primärtherapie, bei Kontraindikation für Polychemotherapie second-line Therapie.

Histologisch gesicherter maligner Tumor im metastasierten Stadium	ja	nein
---	-----------	-------------

1000000

Histologie (bitte beilegen): ☐ ☒

1000

🕒 Grading: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ unklar

spezielle Klassifikation: _____

🕒 Metastasierung:

⌚ Staginguntersuchungen: _____

Meldebogen bitte unverzüglich an Fr. Berand (Tel.: 944 5535, Fax: 944 5537) weiterleiten. Danke!

Kommentar:

Datum: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie
**Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie
bei metastasiertem Nierenkarzinom**

Aufnahmeuntersuchung

Seite 4a/ 11

Patient Nr.: | | | |
Initialen: | | |
(Vorname/Nachname)
Geburtsdatum: | | | | | | | |
Tag Monat Jahr

Datum der Untersuchung | | | | | | | |
(Tag Monat Jahr)

Beschwerden des Patienten:

I. B-Symptomatik:

- 1a Gewichtsabnahme >10% / 6 Mon. ☐
1b Unklares Fieber >38°C ☐
1c Nachtschweiß ☐

II. Übrige

- 2 Tastbare Lymphknoten ☐
3 Schmerzen ☐ _____
4 Juckreiz ☐
5 Husten ☐
6 Sonstige ☐ _____

Laborkontrolle vor Therapie:

Datum: | | | | | | | |
(Tag Monat Jahr)

Krea: | | , | | | mg/dl
Bili: | | , | | | mg/dl
GOT: | | | U/l
GPT: | | | U/l
γ-GT: | | | U/l
AP: | | | U/l
LDH: | | | U/l
CRP: | | | , | | mg/l
Glucose: | | | mg/dl
Eiweiß: | | | , | | g/l
Albumin: | | | , | | g/l
PTT | | | , | | sec
Ferritin | | | ng/ml

Hb: | | | , | | g/dl
Leuko: | | | , | | /nl
Thrombo: | | | /nl
Granulo: | | | , | | %
Lympho: | | | , | | %
Mono: | | | , | | %

Diff. BB sonstige:

_____ | | | , | | %
_____ | | | , | | %

Kommentar: _____

Datum: | | | | | | | |

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie bei metastasiertem Nierenkarzinom

Aufnahmeuntersuchung

Seite 4b/ 11

Patient Nr.: |_|_|_|_|

Initialen: |__| |__|
 (Vorname/Nachname)

Geburtsdatum: |__|__| |__|__| |__|__|
Tag Monat Jahr

Datum der Untersuchung |_|_|_|_|_|_|_|_|
(Tag Monat Jahr)

Tumormarker:

	Wert	Einheit	Datum
(1) _____	_____	_____	_ _ _ _ _ _ _
(2) _____	_____	_____	_ _ _ _ _ _ _
(3) _____	_____	_____	_ _ _ _ _ _ _

Tumorausbreitung:

Körperl. Untersuchung Referenzläsion _____

Lokalisation: _____ cm x _____ cm x _____ cm

Sono Abdomen Referenzläsion _____

Milz _____ cm x _____ cm x _____ cm

Leber _____ cm x _____ cm x _____ cm

Röntgen-Thorax
(in 2 Ebenen)

Referenzläsion _____

Lokalisation: _____ cm x _____ cm x _____ cm

CT-Thorax & -Abdomen Referenzläsion _____

Lokalisation: cm x cm x cm

◆ bitte Datum der Untersuchung angeben, wenn diese um mehr als zwei Wochen von der restlichen Befunderhebung abweicht

Kommentar:_____

Datum: |__|_|_|_|_|_|_|

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie
**Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie
bei metastasiertem Nierenkarzinom**

Therapie und Restaging

(Klinik und Labor)

Seite 5/ 11

Patient Nr.: | | | |
Initialen: | | | |
(Vorname/Nachname)
Geburtsdatum: | | | | | | | |
Tag Monat Jahr

Therapie- und Restagingbogen laufende Nr. | | | | **| | | | Wochen nach Therapiebeginn**

Datum der Untersuchung: | | | | | | | | **(letzte Voruntersuchung | | | | | | | |)**

Körperlicher Befund:

| | | | |, | | kg | | | | cm | | |, | | | | m² | |
Körperoberfläche AZ (WHO 0-4)*

Beschwerden des Patienten:

Schmerzen:

Sonstige subj. Beschwerden:

Dauer- und Bedarfsmedikation:

Laborkontrolle vor Therapie:

Datum: | | | | | | | |
(Tag Monat Jahr)

Krea: | | |, | | | mg/dl
Bili: | | |, | | | mg/dl
GOT: | | | U/l
GPT: | | | U/l
γ-GT: | | | U/l
AP: | | | U/l
LDH: | | | U/l
CRP: | | |, | | mg/l
Glucose: | | | mg/dl
Eiweiß: | | |, | | g/l
Albumin: | | |, | | g/l
PTT | | |, | | sec
Ferritin | | | ng/ml

Hb: | | |, | | g/dl
Leuko: | | |, | | /nl
Thrombo: | | | /nl
Granulo: | | |, | | %
Lympho: | | |, | | %
Mono: | | |, | | %

Diff. BB sonstige:

_____ | | |, | | %
_____ | | |, | | %

Kommentar: _____

Datum: | | | | | | | |

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie
**Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie
 bei metastasiertem Nierenkarzinom**

Therapie und Restaging (Therapie)

Seite 6/ 11

Patient Nr.:
 Initialen:
 (Vorname/Nachname)
 Geburtsdatum:
Tag Monat Jahr

Therapie- und Restagingbogen laufende Nr. Datum der Untersuchung:

Studienmedikation:

	von - bis	Dosis pro Tag	Dosis- Reduktion	Zyklus- Summendosis
Actos[®] 60mg/d				
Arcoxia[®] 60mg/d				
Xeloda[®] 2,5g/m ² /d				
Roferon[®] 4,5 Mio. IE				

Subjektive Verträglichkeit ☐

1 = gut, 2 = mäßig, 3 = schlecht

Fortsetzung der Therapie?

ja

nein ☐☐

☐ Falls Nebenwirkungen aufgetreten sind, so sind diese bitte in dem Nebenwirkungsbogen zu dokumentieren

☐☐ Therapieabbruch bitte weiter mit Abschlussuntersuchung

Sonstige Therapie/ Begleittherapie:

Medikamente/ Therapie	Dosierung/Dauer

Kommentar _____

Datum:

Unterschrift: _____
 (Prüfarzt)

Phase- II - Studie
**Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie
bei metastasiertem Nierenkarzinom**

Therapie und Restaging (Nebenwirkungen)

Seite 7/ 11

Patient Nr.: | | | |
Initialen: | | |
(Vorname/Nachname)
Geburtsdatum: | | | | | | | |
Tag Monat Jahr

Therapie- und Restagingbogen laufende Nr. | | | | Datum der Untersuchung: | | | | | | | |

Nebenwirkungen:

Nebenwirkungen/Symptom	WHO-Grad	Beginn-Datum	Zusammenhang mit Therapie*	Therapie-verlauf*	Verlauf der Nebenwirkung*
Leukopenie					
Thrombopenie					
Anämie					
Ödeme					
Übelkeit/Erbrechen					
Diarrhö					
Hand-Fuß-Syndrom					
Niereninsuffizienz					
Sonstige:					

***Wichtig: Bitte melden Sie jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis - unabhängig davon, ob Sie einen Zusammenhang mit der Medikation vermuten oder nicht!**

Kommentar: _____

*Zusammenhang mit Therapie	*Therapieverlauf	*Verlauf der Nebenwirkung
1= sicher 2= wahrscheinlich 3= möglich 4= unwahrscheinlich 5= unklar 6= kein Zusammenhang	1= unverändert fortgeführt 2= Dosisreduktion 3= unterbrochen 4= abgebrochen	1= ohne Therapie abgeklungen 2= ambulante Therapie notwendig 3= stationäre Therapie notwendig 4= Patient verstarb 5= unbekannt 6= anderes, bitte angeben

Datum: | | | | | | | |

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie bei metastasiertem Nierenkarzinom

Therapie und Restaging (Staging)

Seite 8b/ 11

Patient Nr.: |_|_|_|_|

Initialen: |__| |__|
(Vorname/Nachname)

Geburtsdatum: |__|__| |__|__| |__|__|
Tag Monat Jahr

Datum der Untersuchung |_|_|_|_|_|_|
(Tag Monat Jahr)

Beurteilung des Remissionsstatus (seit Aufnahme in die Studie)

□ CR

□ PR

☐ NC

□ PD

☐ Tod

☐ nicht zu beurteilen☐ Therapiefortsetzung nach Plan

☐ **Therapieende/umstellung:**

☐ wg. Progredienz

☐ andere Gründe:

☐ Therapieende/umstellung (Regime)

Kommentar: _____

Datum: |__|__|__|__|__|__|

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie
**Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie
bei metastasiertem Nierenkarzinom**

Stationäre Aufnahme

Seite 9a/ 11

Patient Nr.: | | | |
Initialen: | | |
(Vorname/Nachname)
Geburtsdatum: | | | | | | | |
Tag Monat Jahr

Datum der stationären Aufnahme von | | | | | | | | **bis** | | | | | | | |
(Tag Monat Jahr) (Tag Monat Jahr)

Körperlicher Befund:

| | | | | , | | kg | | | | | cm | | , | | | | m² | |
Körperoberfläche AZ (WHO 0-4)*

| | | | | / | | | | | | | | | |
Blutdruck Puls Körpertemperatur C°

Beschwerden des Patienten:

Schmerzen:

Laborkontrolle vor Therapie:

Datum: | | | | | | | |
(Tag Monat Jahr)

Krea: | | , | | | mg/dl
Bili: | | , | | | mg/dl
GOT: | | | U/l
GPT: | | | U/l
γ-GT: | | | | U/l
AP: | | | | U/l
LDH: | | | | U/l
CRP: | | | , | | mg/l
Glucose: | | | | mg/dl
Eiweiß: | | | , | | g/l
Albumin: | | | , | | g/l
PTT | | | , | | sec
Ferritin | | | | ng/ml

Hb: | | | | , | | g/dl
Leuko: | | | | , | | /nl
Thrombo: | | | | | /nl
Granulo: | | | | , | | %
Lympho: | | | | , | | %
Mono: | | | | , | | %

Diff. BB sonstige:

_____ | | | | , | | %
_____ | | | | , | | %

Kommentar: _____

Datum: | | | | | | | |

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie
**Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie
bei metastasiertem Nierenkarzinom**

Stationäre Aufnahme

Seite 9b/ 11

Patient Nr.: | | | |

Initialen: | | |
(Vorname/Nachname)

Geburtsdatum: | | | | | | | |
Tag Monat Jahr

Therapie- und Restagingbogen laufende Nr. | | | Datum der Untersuchung: | | | | | | | |

Studienmedikation:

	von - bis	Dosis pro Tag	Dosis- Reduktion	Zyklus- Summendosis
Actos[®] 60mg/d				
Arcoxia[®] 60mg/d				
Xeloda[®] 2,5g/m ² /d				
Roferon[®] 4,5 Mio. IE				

Subjektive Verträglichkeit ☒

1 = gut, 2 = mäßig, 3 = schlecht

| |

Fortsetzung der Therapie?

ja | |

nein | | ☒ ☒

☒ Falls Nebenwirkungen aufgetreten sind, so sind diese bitte in dem Nebenwirkungsbogen zu dokumentieren

☒ ☒ Therapieabbruch bitte weiter mit Abschlussuntersuchung

Sonstige Therapie/ Begleittherapie:

Medikamente/ Therapie	Dosierung/Dauer

Kommentar _____

Datum: | | | | | | | |

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie
**Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie
bei metastasiertem Nierenkarzinom**

Stationäre Aufnahme

Seite 9c/ 11

Patient Nr.: | | | |
Initialen: | | |
(Vorname/Nachname)
Geburtsdatum: | | | | | | | |
Tag Monat Jahr

Therapie- und Restagingbogen laufende Nr. | | | | Datum der Untersuchung: | | | | | | | |

Nebenwirkungen:

Nebenwirkungen/Symptom	WHO-Grad	Beginn-Datum	Zusammenhang mit Therapie*	Therapie-verlauf*	Verlauf der Nebenwirkung*
Leukopenie					
Thrombopenie					
Anämie					
Ödeme					
Übelkeit/Erbrechen					
Diarrhö					
Hand-Fuß-Syndrom					
Niereninsuffizienz					
Sonstige:					

***Wichtig: Bitte melden Sie jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis - unabhängig davon, ob Sie einen Zusammenhang mit der Medikation vermuten oder nicht!**

Kommentar: _____

*Zusammenhang mit Therapie	*Therapieverlauf	*Verlauf der Nebenwirkung
1= sicher 2= wahrscheinlich 3= möglich 4= unwahrscheinlich 5= unklar 6= kein Zusammenhang	1= unverändert fortgeführt 2= Dosisreduktion 3= unterbrochen 4= abgebrochen	1= ohne Therapie abgeklungen 2= ambulante Therapie notwendig 3= stationäre Therapie notwendig 4= Patient verstarb 5= unbekannt 6= anderes, bitte angeben

Datum: | | | | | | | |

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie bei metastasiertem Nierenkarzinom

Stationäre Aufnahme

Seite 9e/ 11

Patient Nr.: |_|_|_|_|

Initialen:

--

--

(Vorname/Nachname)

Geburtsdatum: |__|__|_|_|_|_|_|_|
Tag Monat Jahr

Datum der Untersuchung |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(Tag Monat Jahr)

Beurteilung des Remissionsstatus (seit Aufnahme in die Studie)

□ CR

□ PR

☐ NC

□ PD

☐ Tod

☐ nicht zu beurteilen☐ Therapiefortsetzung nach Plan

☐ Therapieende/umstellung:

☐ wg. Progredienz

☐ andere Gründe:

☐ Therapieende/umstellung (Regime)

Kommentar:_____

Datum: |__|__|__|__|__|__|

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie
**Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie
bei metastasiertem Nierenkarzinom**

Nachbeobachtung Monat |__|

(alle 3 Monate nach Therapieabschluss)

Seite 10a/ 11

Patient Nr.: |__| |__| |__|

Initialen: |__| |__|
(Vorname/Nachname)

Geburtsdatum: |__| |__| |__| |__| |__| |__|
Tag Monat Jahr

Follow up laufende Nr. |__|

|__| Monate nach Therapiebeginn

Datum der Untersuchung: |__| |__| |__| |__| |__| |__| (letzte Voruntersuchung |__| |__| |__| |__| |__| |__|)

Körperlicher Befund:

|__| |__| |__|, |__| kg |__| |__| |__| cm

|__|, |__| |__| m²

Körperoberfläche

|__|

AZ (WHO 0-4)*

Beschwerden des Patienten:

Schmerzen:

Sonstige subj. Beschwerden:

Dauer- und Bedarfsmedikation:

Laborkontrolle vor Therapie:

Datum:

|__| |__| |__| |__| |__| |__|
(Tag Monat Jahr)

Krea: |__|, |__| |__| mg/dl
Bili: |__|, |__| |__| mg/dl
GOT: |__| |__| U/l
GPT: |__| |__| U/l
γ-GT: |__| |__| |__| U/l
AP: |__| |__| |__| U/l
LDH: |__| |__| |__| U/l
CRP: |__|, |__| |__| mg/l
Glucose: |__| |__| |__| mg/dl
Eiweiß: |__|, |__| |__| g/l
Albumin: |__|, |__| |__| g/l
PTT |__| |__| |__| sec
Ferritin |__| |__| |__| ng/ml

Hb: |__| |__|, |__| g/dl
Leuko: |__| |__|, |__| /nl
Thrombo: |__| |__| |__| /nl
Granulo: |__| |__|, |__| %
Lympho: |__| |__|, |__| %
Mono: |__| |__|, |__| %

Diff. BB sonstige:

_____ |__| |__|, |__| %
_____ |__| |__|, |__| %

Kommentar: _____

Datum: |__| |__| |__| |__| |__| |__|

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie
**Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie
bei metastasiertem Nierenkarzinom**

Nachbeobachtung Monat |__|

(alle 3 Monate nach Therapieabschluss)

Seite 10b/ 11

Patient Nr.: |__| |__| |__|

Initialen: |__| |__|
(Vorname/Nachname)

Geburtsdatum: |__| |__| |__| |__| |__| |__|
Tag Monat Jahr

Follow up laufende Nr. |__|

Datum der Untersuchung: |__| |__| |__| |__| |__| |__|

Tumormarker:

	Wert	Einheit	Datum
(1) _____	_____	_____	__ __ __ __ __ __
(2) _____	_____	_____	__ __ __ __ __ __
(3) _____	_____	_____	__ __ __ __ __ __

Tumorausbreitung:

Körperl. Untersuchung Referenzläsion _____

Lokalisation: _____ cm x _____ cm x _____ cm

Sono Abdomen Referenzläsion _____

Milz _____ cm x _____ cm x _____ cm

Leber _____ cm x _____ cm x _____ cm

Röntgen-Thorax Referenzläsion _____
(in 2 Ebenen)

Lokalisation: _____ cm x _____ cm x _____ cm

CT-Thorax & -Abdomen Referenzläsion _____

Lokalisation: _____ cm x _____ cm x _____ cm

♦ bitte Datum der Untersuchung angeben, wenn diese um mehr als zwei Wochen von der restlichen Befunderhebung abweicht

Kommentar: _____

Datum: |__| |__| |__| |__| |__| |__|

Unterschrift: _____
(Prüfarzt)

Phase- II - Studie
**Angiostatische Therapie Kombiniert mit Chemoimmuntherapie
bei metastasiertem Nierenkarzinom**

Abschlussbericht

(auszufüllen bei Studienabbruch bzw. bei Ende der Studie)

Seite 11/ 11

Patient Nr.: | | | |

Initialen: | | |
(Vorname/Nachname)

Geburtsdatum: | | | | | | | |
Tag Monat Jahr

**Wurde die Therapie bzw. die Studie vorzeitig
abgebrochen?**

☐ ja

☐ nein

falls ja:

**Datum des vorzeitigen Therapie- bzw.
Studienabbruchs:**

| | | | | |

Tag Monat Jahr

Grund für den Abbruch:

(Zutreffendes bitte ankreuzen)

Toxizität der Therapie

☐ spezifizieren:

Progression

☐ seit | | | | | |
Tag Monat Jahr

Patient nicht mehr erschienen

☐

Wunsch des Patienten

☐ spezifizieren:

Rezidiv

☐ seit | | | | | |
Tag Monat Jahr

Sonstige: (spezifizieren):

Patient verstorben:

☐ ja,

☐ nein

tumorbedingt:

☐ ja, spez. b. Todesursache

☐ nein

therapiebedingt:

☐ ja, spez. b. Todesursache

☐ nein

andere Gründe (spezifizieren):

genaue Todesursache:

Verstorben am:

| | | | | |

Tag Monat Jahr

Obduktion:

☐ ja

☐ nein

Kommentar:

.....

**Therapiebeurteilung:
(best response)**

☐ CR

☐ PR

☐ SD

☐ PD

Datum: | | | | | |

Unterschrift:
(Prüfarzt)

Appendix E: SAE-Bogen

Bericht über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) (Bitte ankreuzen) <input type="checkbox"/> Stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung <input type="checkbox"/> lebensbedrohlich <input type="checkbox"/> letal <input type="checkbox"/> Behinderung oder Missbildung		Meldung an Herrn Prof. Dr. med. A Reichle Klinik der Universität Regensburg Med. Klinik I, Abt. Hämatologie/Onkologie Franz-Josef-Strauß-Allee 11 93053 Regensburg Tel. 0941/9445540 Fax 0941/9445543	
Appendix G			
I. PATIENTENDATEN			
Initialen	Geburtsdatum	Geschlecht <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	Größe ____ cm Gewicht ____ kg
Vor- Nachname	Tag ____ Monat ____ Jahr ____		Tätigkeit
Pat. Nr.: _____ Name der Studie/AWB: _____			
II. UNERWÜNSCHTES EREIGNIS			
SAE (Symptome, klinisches Bild, Lokalisation, Labor- und Messwerte, Vorwerte, Diagnostik)			Auftreten des SAE (Datum)
lebensbedrohlich: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Dauer, Therapie und Verlauf des SAE			
Krankenhausaufenthalt erforderlich oder verlängert: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			
Ausgang der SAE: <input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="checkbox"/> bleibende Schäden <input type="checkbox"/> Exitus, Datum <input type="checkbox"/> nicht bekannt			
III. VERDÄCHTIGE PRÄPARATE			
Verdächtige Präparate (incl. Oberbegriff)	Tagesdosis	Applikationsart und -ort	Therapiedaten (von/bis) Indikation
1.			
2.			
3.			
4.			
Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr.: 1 2 3 4 Beurteilung des Kausalzusammenhanges: <input type="checkbox"/> gesichert <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich <input type="checkbox"/> unbeurteilt <input type="checkbox"/> kein Zusammenhang			
Abklingen der Reaktion nach Absetzen des Medikamentes/der Medikamente? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unbekannt		Wiedereintreten der Reaktion nach erneuter Gabe <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unbekannt	
IV. BEGLEITMEDIKAMENTE, VORGESCHICHTE, WEITERE DATEN			
Begleitmedikamente mit Applikationsdaten (excl. Medikamente zur Behandlung der Nebenwirkung)			
Anamnese/weitere Erläuterungen (z.B. Allergien, Schwangerschaft), Begleiterkrankungen			Allergien: <input type="checkbox"/> Alkohol: <input type="checkbox"/> Nikotin: <input type="checkbox"/> Implantate: <input type="checkbox"/>
Arzt/Apotheker	Telefon	Adresse/Stempel	
Datum/Unterschrift			
Meldung an weitere Stellen: <input type="checkbox"/> BfArM <input type="checkbox"/> Andere Stellen: <input type="checkbox"/> Arzneimittelkommission			

Falls der Platz nicht ausreicht, bitte formlose Bögen hinzufügen!

Appendix F: Aktivitätsindex zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit nach WHO bzw. Karnofsky-Index

Grad nach WHO (Zubrod, ECOG, AJCC)		Index	nach Karnofsky
0	Normale körperliche Aktivität; keine besondere Pflege erforderlich	100 %	Normale Aktivität; keine Beschwerden; keine manifeste Tumorerkrankung
		90 %	Normale Leistungsfähigkeit; minimale Krankheitssymptome
1	Gering eingeschränkte körperliche Aktivität; leichte Arbeit möglich; nicht bettlägerig	80 %	Normale Aktivität nur mit Anstrengung; geringe Krankheitssymptome
		70 %	Unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit; versorgt sich selbständig
2	Arbeitsunfähig; meist selbständige Lebensführung; Pflege und Unterstützung notwendig; weniger als 50 % bettlägerig	60 %	Gelegentliche Unterstützung notwendig, aber noch weitgehende Selbstversorgung möglich
		50 %	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe notwendig
3	Keine Selbstversorgung möglich; kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung erforderlich; mehr als 50 % der Tageszeit bettlägerig	40 %	Überwiegend bettlägerig; spezielle Pflege erforderlich
		30 %	Dauernd bettlägerig; geschulte Pflege notwendig
4	100 % krankheitsbedingt bettlägerig	20 %	Schwerkrank; Hospitalisierung notwendig; aktive supportive Therapie erforderlich
		10 %	Moribund

Appendix G: Fachinformation Actos®

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS



Takeda Pharma

Actos® 30 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actos 30 mg Tabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 30 mg Pioglitazon als Hydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Die Tabletten sind weiß bis weißlich, rund, flach und tragen auf einer Seite die Markierung „30“ und auf der anderen Seite die Aufschrift „ACTOS“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pioglitazon ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus:

als Monotherapie

- bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist

als orale Zweifach-Kombinationstherapie zusammen mit

- Metformin bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist
- einem Sulfonylharnstoff nur bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist

als orale Dreifach-Kombinationstherapie zusammen mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen.

Pioglitazon ist auch angezeigt für die Kombination mit Insulin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Pioglitazon Tabletten werden einmal täglich mit oder ohne Mahlzeit eingenommen.

Die Behandlung mit Pioglitazon kann mit einmal täglich 15 mg oder 30 mg begonnen werden. Die Dosis kann stufenweise auf bis zu 45 mg einmal täglich erhöht werden.

Bei Kombination mit Insulin kann die bisherige Dosis des Insulins mit Beginn der Pioglitazonbehandlung beibehalten werden. Bei Patienten, die über eine Hypoglykämie be-

richten, sollte die Dosis des Insulins reduziert werden.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 4 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Dialysepatienten liegen keine Angaben vor. Daher darf Pioglitazon bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Pioglitazon darf nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Zur Anwendung von Pioglitazon bei Patienten unter 18 Jahren sind keine Daten verfügbar, daher wird die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Pioglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV)
- eingeschränkter Leberfunktion
- diabetischer Ketoazidose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz:

Pioglitazon kann eine Flüssigkeitsretention hervorrufen, die zu einem Auftreten oder zu einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen kann. Bei Patienten, die durch das Vorhandensein mindestens eines Risikofaktors (z. B. früherer Herzinfarkt oder symptomatische koronare Herzkrankheit) gefährdet sind, eine dekompensierte Herzinsuffizienz zu entwickeln, sollte der Arzt die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen und die Dosis stufenweise erhöhen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme oder Ödeme hin beobachtet werden, besonders jene mit reduzierter kardialer Reserve. Nach Markteinführung wurde über Fälle von Herzinsuffizienz berichtet, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde oder bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz in der Anamnese aufwiesen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödeme hin beobachtet werden, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wird. Da Insulin und Pioglitazon mit einer Flüssigkeitsretention assoziiert sind, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko eines Ödems erhöhen. Bei einer Verschlechterung der Herzfunktion muss Pioglitazon abgesetzt werden.

Eine kardiovaskuläre Outcome-Studie mit Pioglitazon bei Patienten unter 75 Jahren mit Typ 2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung wurde durchgeführt. Über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren wurde Pioglitazon oder Placebo zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie hinzugefügt. In dieser Studie zeigte sich eine Zunahme der Berichte über Herzinsuffizienz, was jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in der Studie führte. Die Anwendung bei Patienten über 75 Jahren sollte mit Vorsicht erfolgen, da nur begrenzte Erfahrungen in dieser Patientengruppe vorliegen.

Kontrolle der Leberfunktion:

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung liegen seltene Berichte über eine hepatozelluläre Dysfunktion vor (siehe Abschnitt 4.8). Es wird daher empfohlen, Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden, einer regelmäßigen Kontrolle der Leberenzyme zu unterziehen. Die Leberenzyme sind bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Pioglitazon zu kontrollieren. Bei Patienten mit erhöhten Ausgangs-Leberenzymwerten (ALT > 2,5 x Obergrenze des Normbereichs) oder mit anderen Anzeichen einer Lebererkrankung darf Pioglitazon nicht eingesetzt werden. Nach Beginn der Therapie mit Pioglitazon wird empfohlen, die Leberenzyme regelmäßig zu überprüfen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Wenn die ALT-Spiegel bis zum 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs erhöht sind, sind die Leberenzymwerte so bald wie möglich erneut zu kontrollieren. Falls die ALT-Spiegel über dem 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs bleiben, ist die Therapie abzusetzen. Falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine hepatische Dysfunktion hinweisen, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/oder dunkler Harn, sind die Leberenzymwerte zu überprüfen. Die Entscheidung, ob die Behandlung des Patienten mit Pioglitazon fortgesetzt wird, sollte bis zum Vorliegen der Laborparameter von der klinischen Beurteilung geleitet sein. Falls ein Ikterus auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.

Gewichtszunahme:

In klinischen Studien mit Pioglitazon wurde eine dosisabhängige Gewichtszunahme nachgewiesen, die von Fetteinlagerungen herrühren kann und in einigen Fällen mit einer Flüssigkeitsretention verbunden ist. In einigen Fällen kann eine Gewichtszunahme ein Symptom einer Herzinsuffizienz sein; deshalb ist das Gewicht engmaschig zu kontrollieren. Ein Teil der Behandlung des Diabetes ist die diätetische Kontrolle. Den Patienten sollte geraten werden, sich strikt an eine kalorienkontrollierte Ernährung zu halten.

Hämatologie:

Als Folge einer Hämodilution trat unter der Therapie mit Pioglitazon eine geringfügige Reduktion der mittleren Hämoglobinwerte (relative Reduktion um 4 %) und des Hämatokrits (relative Reduktion um 4,1 %) auf. Ähnliche Veränderungen wurden bei vergleichenden kontrollierten Studien mit Pioglitazon beobachtet.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Actos® 30 mg Tabletten



zon bei Patienten unter Metformin (relative Reduktion des Hämoglobins um 3–4 % und des Hämatokrits um 3,6–4,1 %) und zu einem geringeren Ausmaß auch bei Patienten unter Sulfonylharnstoff und Insulin (relative Reduktion des Hämoglobins um 1–2 % und des Hämatokrits um 1–3,2 %) beobachtet.

Hypoglykämie:

Als Folge der erhöhten Insulinsensitivität besteht bei Patienten, die Pioglitazon als orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff oder als Zweifach-Kombinationstherapie mit Insulin erhalten, das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie. Eine Reduzierung der Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins kann erforderlich sein.

Augenerkrankungen:

Nach der Markteinführung wurde unter der Behandlung mit Thiazolidindionen, einschließlich Pioglitazon, über ein Auftreten oder eine Verschlechterung eines diabetischen Makulaödems mit einer Verminderung der Sehschärfe berichtet. Bei vielen dieser Patienten traten gleichzeitig periphere Ödeme auf. Es ist unklar, ob es zwischen der Einnahme von Pioglitazon und dem Auftreten von Makulaödem einen direkten Zusammenhang gibt, aber verordnende Ärzte sollten sich der Möglichkeit eines Makulaödems bewusst sein, wenn Patienten über Störungen der Sehschärfe berichten; eine geeignete ophthalmologische Abklärung sollte in Betracht gezogen werden.

Weiteres:

In einer zusammenfassenden Analyse von Meldungen unerwünschter Ereignisse hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden und von über 7.400 Patienten, die Vergleichsmedikation erhielten, zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Knochenbrüchen bei Frauen.

Frakturen wurden bei 2,6 % der Frauen beobachtet, die Pioglitazon einnahmen, verglichen mit 1,7 % bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Die errechnete Fraktur-Inzidenz betrug 1,9 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei den mit Pioglitazon behandelten Frauen und 1,1 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Daraus ergibt sich ein erhöhtes zusätzliches Frakturrisiko von 0,8 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen unter Pioglitazon.

In der PROactive-Studie, einer Studie über 3,5 Jahre zur Untersuchung von kardiovaskulären Ereignissen, traten Frakturen bei 44/870 (5,1 %; 1,0 Frakturen pro 100 Patientenjahre) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5 %; 0,5 Frakturen pro 100 Patientenjahre) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedika-

tion behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Bei der Langzeittherapie mit Pioglitazon sollte bei Frauen das Frakturrisiko berücksichtigt werden.

Durch die verbesserte Insulinwirkung kann die Behandlung mit Pioglitazon bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom zum Wiedereinsetzen der Ovulation führen. Bei diesen Patientinnen besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft. Die Patientinnen sollten sich der Möglichkeit einer Schwangerschaft bewusst sein, und falls eine Patientin eine Schwangerschaft wünscht oder diese eintritt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.6).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cytochrom P450 2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin) sollte Pioglitazon mit Vorsicht angewendet werden. Die Blutzuckereinstellung sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Anpassung der Dosierung von Pioglitazon innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Actos-Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat und sollten deshalb nicht von Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen haben gezeigt, dass Pioglitazon keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Eine gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon und Sulfonylharnstoffen scheint keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Sulfonylharnstoffes zu haben. In Humanstudien fanden sich keinerlei Hinweise auf eine Induktion des hauptsächlich induzierbaren Cytochroms P450, 1A, 2C8/9 und 3A4. *In vitro*-Studien zeigten keine Hemmung von Cytochrom P450-Subtypen. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, z. B. orale Kontrazeptiva, Cyclosporin, Calciumkanalblocker und HMGCoA-Reduktasehemmer sind nicht zu erwarten.

Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der AUC von Pioglitazon um das 3-fache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger Nebenwirkungen kann eine Verringerung der Pioglitazondosierung erforderlich sein, wenn Gemfibrozil gleichzeitig verabreicht wird. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) resultierte in einer Senkung der AUC von Pioglitazon um 54 %. Eine Erhöhung der Pioglitazondosierung bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin

kann erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Anwendung in der Schwangerschaft:**

Es liegen keine ausreichenden Daten am Menschen vor, um die Sicherheit von Pioglitazon während der Schwangerschaft zu belegen. In tierexperimentellen Studien mit Pioglitazon wurde ein verzögertes Wachstum des Fötus beobachtet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Schwangerschaft entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird. Die Bedeutung dieses Wirkmechanismus für den Menschen ist unklar, so dass Pioglitazon in der Schwangerschaft nicht angewendet werden darf.

Anwendung in der Stillzeit:

Pioglitazon wurde in der Milch säugender Ratten nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Pioglitazon in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher darf Pioglitazon nicht in der Stillzeit angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen, die (mit > 0,5 %) häufiger als unter Placebo und in mehr als einem Einzelfall bei Patienten auftraten, die in Doppelblindstudien Pioglitazon erhielten, sind im Folgenden gemäß MedDRA-Terminologie nach Organsystemklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Inzidenzen sind definiert als: Sehr häufig > 1/10; häufig > 1/100, < 1/10; gelegentlich > 1/1000, < 1/100; selten > 1/10 000, < 1/1000; sehr selten < 1/10 000, Einzelfälle: unbekannt (aus vorliegenden Daten nicht schätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

PIOGLITAZON MONOTHERAPIE**Augenerkrankungen**

Häufig: Sehstörungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion der oberen Atemwege

Gelegentlich: Sinusitis

Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Hypästhesie

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

PIOGLITAZON IN EINER KOMBINATIONSTHERAPIE MIT METFORMIN**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Häufig: Anämie

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS



Actos® 30 mg Tabletten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Flatulenz

Untersuchungen
Häufig: Gewichtszunahme

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen
Häufig: Arthralgie

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Hämaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Häufig: erektile Dysfunktion

PIOGLITAZON IN EINER KOMBINATIONSTHERAPIE MIT EINEM SULFONYLHARNSTOFF

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths
Gelegentlich: Schwindel

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Flatulenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Müdigkeit

Untersuchungen
Häufig: Gewichtszunahme
Gelegentlich: erhöhte Lactatdehydrogenasewerte

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: vermehrter Appetit, Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Benommenheit
Gelegentlich: Kopfschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Glykosurie, Proteinurie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Schwitzen

PIOGLITAZON IN EINER ORALEN DREIFACH-KOMBINATIONSTHERAPIE MIT METFORMIN UND SULFONYLHARNSTOFF

Untersuchungen
Häufig: Gewichtszunahme, Anstieg der Kreatininphosphokinase im Blut

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr häufig: Hypoglykämie

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen
Häufig: Arthralgie

PIOGLITAZON IN EINER KOMBINATIONSTHERAPIE MIT INSULIN

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Hypoglykämie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Actos: Ödeme

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Häufig: Bronchitis

Untersuchungen
Häufig: Gewichtszunahme

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen
Häufig: Rückenschmerzen, Arthralgie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Atemnot

Kardiale Störungen
Häufig: Herzinsuffizienz

DATEN NACH MARKTEINFÜHRUNG

Augenerkrankungen:
Makulaödem: nicht bekannt

Ödeme traten bei 6–9 % der Patienten auf, die in kontrollierten, klinischen Studien über ein Jahr mit Pioglitazon behandelt wurden. Die Häufigkeiten von Ödemen in den Vergleichsgruppen (Sulfonylharnstoff, Metformin) betrugen 2–5 %. Die Ödeme waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt und machten für gewöhnlich keinen Therapieabbruch erforderlich.

In kontrollierten Studien versus Vergleichsmedikation betrug die mittlere Gewichtszunahme innerhalb eines Jahres unter Pioglitazon als Monotherapie 2–3 kg. Dies ist vergleichbar mit der Gewichtszunahme, die in der Vergleichsgruppe unter Sulfonylharnstoff beobachtet wurde. In Kombinationsstudien führte die Gabe von Pioglitazon zusätzlich zu Metformin zu einer mittleren Gewichtszunahme von 1,5 kg und von Pioglitazon zusätzlich zu Sulfonylharnstoff zu einer Gewichtszunahme von 2,8 kg innerhalb eines Jahres. In Vergleichsgruppen, in denen Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Metformin gegeben wurde, betrug die mittlere Gewichtszunahme 1,3 kg. Bei Gabe von Metformin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff zeigte sich eine Gewichtsreduktion um 1,0 kg.

Sehstörungen wurden überwiegend im Frühstadium der Behandlung berichtet und sind eine Folge der Veränderungen der Blutzuckerwerte. Diese führen zu einer vorübergehenden Veränderung des Turgors und des Brechungsindex der Linse, wie sie auch bei anderen hypoglykämischen Wirkstoffen beobachtet werden.

In klinischen Studien mit Pioglitazon traten ALT-Anstiege über das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs hinaus gleich häufig auf wie unter Placebo, jedoch seltener als in Vergleichsgruppen unter Metformin oder Sulfonylharnstoff. Die mittleren Leberenzymwerte nahmen unter Behandlung mit Pioglitazon ab. Seltene Fälle erhöhter Leberenzymwerte und hepatozellulärer Dysfunktion sind nach Markteinführung aufgetreten. Obwohl in sehr seltenen Fällen ein tödlicher Ausgang berichtet wurde, konnte ein Kausalzusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

In kontrollierten klinischen Studien war die Häufigkeit von Berichten über Herzinsuffizienz unter der Therapie mit Pioglitazon gleich der in den Placebo-, Metformin- und Sulfonylharnstoff-Behandlungsgruppen, aber erhöht bei Anwendung im Rahmen

einer Kombinationstherapie mit Insulin. In einer Outcome-Studie bei Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung war die Häufigkeit einer schweren Herzinsuffizienz unter Pioglitazon um 1,6 % höher als unter Placebo, wenn Pioglitazon bzw. Placebo zusätzlich zu einer Therapie gegeben wurde, die Insulin beinhaltete. Dies führte jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in dieser Studie. Seit der Markteinführung wurde selten über Herzinsuffizienz unter Pioglitazon berichtet, häufiger jedoch, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin oder bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Anamnese angewendet wurde.

Es wurde eine zusammenfassende Analyse von Meldungen unerwünschter Ereignisse hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten in den mit Pioglitazon behandelten Gruppen und über 7.400 Patienten in den mit Vergleichsmedikation behandelten Gruppen durchgeführt. Bei Frauen, die Pioglitazon einnahmen, wurde eine höhere Frakturrate (2,6 %) beobachtet, verglichen mit 1,7 % bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

In der über einen Zeitraum von 3,5 Jahren laufenden PROactive-Studie traten Frakturen bei 44/870 (5,1 %) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5 %) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

4.9 Überdosierung

Es gibt Patienten, die Pioglitazon in einer höheren als der empfohlenen Höchstdosis von 45 mg täglich eingenommen haben. Bei Einnahme der berichteten Höchstdosis von 120 mg/Tag über vier Tage, anschließend 180 mg/Tag über sieben Tage traten keine Symptome auf.

Eine Hypoglykämie kann in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auftreten. Bei einer Überdosierung sind symptomatische und allgemein unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: orale blutzuckersenkende Arzneimittel
Thiazolidindione; ATC-Code: A10 BG 03.

Die Wirkungen von Pioglitazon werden wahrscheinlich über eine Verringerung der Insulinresistenz vermittelt. Pioglitazon scheint über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator activated Receptor- γ (PPAR- γ)) zu wirken, was im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensi-

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Actos® 30 mg Tabletten



tivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen führt. Es konnte gezeigt werden, dass Pioglitazon die Glucoseproduktion in der Leber reduziert und die periphere Glucoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz steigert.

Die Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird verbessert. Diese verbesserte Blutzuckerkontrolle geht mit einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Insulinkonzentrationen einher.

Eine klinische Studie mit Pioglitazon versus Glucilazid als Monotherapie wurde über zwei Jahre fortgeführt, um die Zeit bis zum Nachlassen des therapeutischen Effektes zu untersuchen (definiert als $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ nach den ersten 6 Behandlungsmonaten). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte unter Glucilazid eine kürzere Zeitperiode bis zum Nachlassen der Wirksamkeit als unter Pioglitazon. Zum Zeitpunkt nach zwei Jahren nach Beginn der Therapie konnte eine Blutzuckerkontrolle (definiert als $HbA_{1c} < 8,0\%$) durch Pioglitazon bei 69 % der behandelten Patienten (gegenüber 50 % der Patienten unter Glucilazid) aufrechterhalten werden.

In einer weiteren Studie über zwei Jahre wurden die Effekte einer Kombinationstherapie von Metformin mit jeweils Pioglitazon oder Glucilazid untersucht. Die glykämische Kontrolle, gemessen als mittlere Änderung im Vergleich zu den HbA_{1c} -Ausgangswerten, war nach einem Jahr zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Während des zweiten Behandlungsjahres verschlechterten sich die HbA_{1c} -Werte unter Pioglitazon in geringerem Maße als unter Glucilazid.

In einer placebokontrollierten Studie über 12 Monate, wurden Patienten, deren Blutzucker trotz dreimonatiger Optimierungsphase mit Insulin unzureichend eingestellt war, zu Pioglitazon oder Placebo randomisiert. Bei Patienten unter Pioglitazon reduzierte sich der mittlere HbA_{1c} -Wert um 0,45 %, verglichen mit den Patienten, die weiterhin nur Insulin erhielten; eine Reduzierung der Insulindosierung in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe wurde beobachtet.

Die HOMA-Analyse zeigt, dass Pioglitazon sowohl die Betazellfunktion verbessert als auch die Insulinsensitivität erhöht. Klinische Studien über zwei Jahre haben die Aufrechterhaltung dieser Wirkung belegt. In klinischen Studien über 1 Jahr zeigte sich unter Pioglitazon durchgängig eine statistisch signifikante Abnahme des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Die Wirkung von Pioglitazon (Monotherapie mit 45 mg versus Placebo) wurde in einer kleinen, auf 18 Wochen ausgelegten Untersuchung an Typ-2-Diabetikern geprüft. Die Einnahme von Pioglitazon war mit einer signifikanten Gewichts Zunahme verbunden. Dabei nahm das viszerale Fettgewebe signifikant ab, während sich die Masse an extraabdominalem Fettgewebe vergrößerte. Vergleichbare Veränderungen der Körperfettverteilung unter Pioglitazon gingen mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einher. In den meisten klinischen Studien wurden im

Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Gesamtplasma-Triglyceride und der freien Fettsäuren und ein Anstieg der HDL-Cholesterinspiegel sowie geringfügig, jedoch klinisch nicht signifikant erhöhte LDL-Cholesterinspiegel beobachtet.

In klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Placebo, Metformin oder Glucilazid die Gesamtplasmatrigenlyceride und die freien Fettsäuren und erhöhte die HDL-Cholesterinspiegel. Im Vergleich zu Placebo wurde unter Pioglitazon kein statistisch signifikanter Anstieg der LDL-Cholesterinspiegel festgestellt, während unter Metformin und Glucilazid verminderte Werte beobachtet wurden.

In einer Studie über 20 Wochen reduzierte Pioglitazon nicht nur die Nüchtern-Triglyceride, sondern verbesserte darüber hinaus die postprandial erhöhten Triglyceridspiegel, dies sowohl über einen Effekt auf die Triglycerid-Absorption als auch auf die hepatische Triglycerid-Synthese. Diese Wirkungen waren unabhängig von den Pioglitazon-Effekten auf den Blutzuckerspiegel. Sie waren im Vergleich zu Glucilazid statistisch stärker ausgeprägt.

In der PROactive-Studie, einer kardiovaskulären Outcome-Studie, wurden 5238 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung in Gruppen randomisiert, die über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren zusätzlich zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie entweder Pioglitazon oder Placebo erhielten. Die Studienpopulation hatte ein Durchschnittsalter von 62 Jahren; die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug 9,5 Jahre. Annähernd ein Drittel der Patienten erhielt Insulin in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten bei den Patienten ein oder mehrere der folgenden Ereignisse aufgetreten sein: Myokardinfarkt, Schlaganfall, perkutane kardiale Intervention oder koronararterieller Bypass, akutes Koronarsyndrom, koronare Herzkrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Fast die Hälfte der Patienten hatte bereits einen Myokardinfarkt und annähernd 20 % einen Schlaganfall erlitten. Etwa die Hälfte der Studienpopulation wies in der Anamnese mindestens zwei der kardiovaskulären Einschlusskriterien auf. Fast alle Patienten (95 %) erhielten kardiovaskuläre Medikation (Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin II-Antagonisten, Calciumantagonisten, Nitrate, Diuretika, Aspirin, Statine, Fibrat).

Obwohl die Studie das Ziel hinsichtlich ihres primären Endpunktes verfehlte, welcher eine Kombination aus der Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, Beinamputation oberhalb des Knöchels, koronarer Revaskularisation und Revaskularisation der Beinarterien darstellte, legen die Ergebnisse nahe, dass mit der Einnahme von Pioglitazon keine kardiovaskulären Langzeitriskien verbunden sind. Die Häufigkeiten von Ödemen, Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz waren jedoch erhöht. Es wurde kein Anstieg

der Mortalität aufgrund einer Herzinsuffizienz beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Anwendung wird Pioglitazon schnell resorbiert, wobei die Spitzenkonzentrationen an unverändertem Pioglitazon im Plasma in der Regel 2 Stunden nach Anwendung erreicht werden. Proportionale Anstiege der Plasmakonzentration wurden für Dosierungen im Bereich von 2–60 mg beobachtet. Der Steady-state wird 4–7 Tage nach Beginn der Einnahme erreicht. Eine wiederholte Anwendung führt nicht zur Akkumulation des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die absolute Bioverfügbarkeit ist > 80 %.

Verteilung:

Das geschätzte Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt 0,25 l/kg.

Pioglitazon und alle aktiven Metaboliten liegen überwiegend an Plasmaproteine gebunden vor (> 99 %).

Metabolisierung:

Pioglitazon wird in der Leber durch Hydroxylierung der aliphatischen Methylengruppen umfassend metabolisiert. Dies geschieht hauptsächlich über das Cytochrom P450 2C8, jedoch können andere Isoformen zusätzlich in geringerem Maße beteiligt sein. Drei der sechs identifizierten Metaboliten sind aktiv (M-II, M-III und M-IV). Wenn Aktivität, Konzentration und Proteinbindung berücksichtigt werden, tragen Pioglitazon und der Metabolit M-III gleichermaßen zur Wirksamkeit bei. Auf dieser Basis entspricht der Beitrag von M-IV zur Wirksamkeit in etwa dem Dreifachen der Wirksamkeit von Pioglitazon, wohingegen die relative Wirksamkeit von M-II minimal ausgeprägt ist.

In Studien *in vitro* konnten keinerlei Hinweise auf eine Hemmung eines Subtyps von Cytochrom P450 durch Pioglitazon gefunden werden. Die wichtigsten induzierbaren P450 Isoenzyme beim Menschen, 1A, 2C8/9 und 3A4, werden nicht induziert.

In Interaktionsstudien konnte nachgewiesen werden, dass Pioglitazon keinen relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) oder mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) erhöht bzw. senkt die Plasmakonzentration von Pioglitazon (siehe Abschnitt 4.5).

Ausscheidung:

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Pioglitazon beim Menschen wurde der Marker hauptsächlich im Fäzes (55 %) und zu einem geringeren Ausmaß im Harn (45 %) wiedergefunden. Bei Tieren lässt sich nur eine geringe Menge von unverändertem Pioglitazon im Harn oder Fäzes nachweisen. Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit von unverändertem Pioglitazon beträgt beim Menschen 5–6 Stunden, und die der gesamten aktiven Metaboliten liegt bei 16–23 Stunden.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS



Takeda Pharma

Actos® 30 mg Tabletten

Ältere Patienten:

Die Pharmakokinetik im Steady-state ist bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) und jungen Patienten vergleichbar.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Plasmakonzentrationen von Pioglitazon und seinen Metaboliten sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger als bei gesunden Probanden, wobei sich die Raten der oralen Clearance der Muttersubstanz aber ähneln. Die Konzentration von freiem (ungebundenem) Pioglitazon bleibt somit unverändert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Die Gesamtkonzentration von Pioglitazon im Plasma bleibt unverändert, aber das Verteilungsvolumen nimmt zu. Die intrinsische Clearance ist daher verringert, was zu einer größeren ungebundenen Fraktion von Pioglitazon führt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien traten bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen übereinstimmend nach wiederholter Verabreichung Plasmavolumen-Vergrößerung mit Hämodilution, Anämie und reversibler exzentrischer Herzhypertrophie auf. Zusätzlich wurden vermehrte Fettablagerungen und Infiltrationen beobachtet. Bei Plasmakonzentrationen, die dem 4-fachen und weniger des Plasmaspiegels bei klinischer Anwendung entsprechen, wurden diese Befunde bei allen Spezies gefunden. In Tierstudien mit Pioglitazon traten fötale Wachstumsverzögerungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Gestation entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird.

Pioglitazon zeigte in einer umfangreichen Serie von *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien kein genotoxisches Potential. In Langzeitstudien (bis zu 2 Jahren) wurden bei der Ratte erhöhte Inzidenzen von Hyperplasien (bei männlichen und weiblichen Ratten) und Tumoren (bei männlichen Ratten) des Harnblasenepithels induziert. Die Relevanz dieser Befunde ist unbekannt. Bei Mäusen beiderlei Geschlechts traten keine Tumoren auf. Hyperplasien der Harnblase wurden bei Hunden und Affen, die bis zu 12 Monaten behandelt wurden, nicht beobachtet.

In einem Tiermodell der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) führte die Behandlung mit zwei anderen Thiazolidindionen zu einer erhöhten Häufigkeit von Kolontumoren. Die Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Calcium
Hypolose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung, Packungen mit 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 und 98 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
61 Aldwych
London
WC2B 4AE
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/150/004-006, 008, 010, 019-021

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Erteilung:
13. Oktober 2000
Datum der letzten Verlängerung:
13. Oktober 2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2009

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

N 1 28 Tabletten
N 2 98 Tabletten
Klinikpackung 50 Tabletten

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda Pharma GmbH
Viktoriaallee 3-5
52066 Aachen
Telefon: 0800 825 332 5
Telefax: (0241) 941 27 48
eMail: medinfo@takeda.de
www.takeda.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin

Februar 2009

005262-B955 -- Actos 30 mg Tabletten -- u

5

Appendix H: Fachinformation Arcoxia®

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)



ARCOXIA®

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ARCOXIA® 30 mg Filmtabletten
ARCOXIA® 60 mg Filmtabletten
ARCOXIA® 90 mg Filmtabletten
ARCOXIA® 120 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 30 mg, 60 mg, 90 mg bzw. 120 mg Etoricoxib.

Sonstiger Bestandteil:

30 mg: 1,4 mg Lactose
60 mg: 2,8 mg Lactose
90 mg: 4,2 mg Lactose
120 mg: 5,6 mg Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMEN

Filmtabletten

30-mg-Filmtabletten: blaugrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „101“ auf der einen und „ACX 30“ auf der anderen Seite.

60-mg-Filmtabletten: dunkelgrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „200“ auf der einen und „ARCOXIA 60“ auf der anderen Seite.

90-mg-Filmtabletten: weiße, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „202“ auf der einen und „ARCOXIA 90“ auf der anderen Seite.

120-mg-Filmtabletten: hellgrüne, apfelförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift „204“ auf der einen und „ARCOXIA 120“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthrose und rheumatoide Arthritis), Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) sowie von Schmerzen und Entzündungszeichen bei akuter Gichtarthritis.

Bei der Entscheidung, einen selektiven COX-2-Hemmer zu verschreiben, muss das individuelle Gesamtrisiko des Patienten (siehe 4.3 und 4.4) berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

ARCOXIA®¹ wird oral angewendet und kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Die Wirkung des Arzneimittels kann schneller eintreten, wenn ARCOXIA® ohne Nahrung eingenommen wird. Dies sollte beachtet werden, wenn ein rascher Wirkungseintritt erforderlich ist.

ARCOXIA® sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum angewendet werden, da das kardiovaskuläre Risiko einer Therapie mit ARCOXIA® mit Dosis und Behandlungs-

dauer ansteigen kann. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit Arthrose (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

Arthrose

Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg einmal täglich. Bei manchen Patienten mit unzureichender Schmerzlinderung kann eine höhere Dosis von 60 mg einmal täglich die Wirksamkeit verbessern. Wenn sich der therapeutische Nutzen nicht verbessert, sollten andere therapeutische Optionen in Betracht gezogen werden.

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg einmal täglich.

Akute Gichtarthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg einmal täglich. Etoricoxib 120 mg sollte nur während der akuten symptomatischen Phase eingenommen werden. In klinischen Studien wurde Etoricoxib bei akuter Gichtarthritis 8 Tage lang angewendet.

Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg einmal täglich.

Höhere Dosen als die für die jeweilige Indikation empfohlenen zeigten entweder keine weitere Steigerung der Wirksamkeit oder wurden nicht untersucht. Daher sollte

- bei Arthrose eine Dosis von 60 mg pro Tag nicht überschritten werden.
- bei rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) eine Dosis von 90 mg pro Tag nicht überschritten werden.
- bei akuter Gichtarthritis eine Dosis von 120 mg pro Tag nicht überschritten werden, begrenzt auf eine maximale Behandlungsdauer von 8 Tagen.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei älteren Patienten ist wie bei anderen Arzneimitteln Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5–6) soll ungeachtet der Indikation eine Tagesdosis von 60 mg nicht überschritten werden. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7–9) soll ungeachtet der Indikation eine Dosis von 60 mg **jeden zweiten Tag** nicht überschritten werden. Die Anwendung einer Dosis von 30 mg einmal täglich kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Da insbesondere für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen, ist Vorsicht bei der Behandlung angebracht. Da keine klinischen Erfahrungen mit Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 10) vorliegen, ist die Anwendung von Etoricoxib bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe 4.3, 4.4 und 5.2).

Niereninsuffizienz

Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe 5.2). Die Anwendung von

Etoricoxib bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ist kontraindiziert (siehe 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Etoricoxib ist bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren kontraindiziert.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (siehe 6.1).

Aktives peptisches Ulkus oder aktive gastrointestinale Blutung.

Patienten, bei denen nach der Anwendung von Acetylsalicylsäure oder nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2(Cyclooxygenase 2)-Hemmern Bronchospasmus, akute Rhinitis, Nasenschleimhautschwellungen, angioneurotisches Ödem, Urtikaria oder allergieartige Reaktionen auftraten.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6 und 5.3).

Schwere Leberfunktionsstörungen (Serum-Albumin < 25 g/l oder Child-Pugh-Score ≥ 10).

Geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.

Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren.

Entzündliche Darmerkrankungen.

Herzinsuffizienz (NYHA II-IV).

Patienten mit Hypertonie, deren Blutdruck anhaltend über 140/90 mmHg erhöht und nicht ausreichend eingestellt ist.

Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt
Unter Behandlung mit Etoricoxib traten Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen-Darm-Perforationen, -Ulzera oder -Blutungen [PUB]) auf, einige mit letalem Ausgang.

Bei der Therapie von Risikopatienten für die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen unter NSAR ist Vorsicht angebracht: Dazu gehören ältere Patienten, Patienten, die gleichzeitig andere NSAR oder Acetylsalicylsäure einnehmen, oder Patienten mit einer Vorgeschichte gastrointestinaler Erkrankungen wie Ulzerationen oder Magen-Darm-Blutungen.

Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen (Geschwüre und andere Komplikationen) erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Etoricoxib und Acetylsalicylsäure (ASS), selbst bei niedriger Dosierung. In klinischen Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Verträglichkeit zwischen selektiven COX-2-Hemmern + ASS und NSAR + ASS beobachtet werden (siehe 5.1).

Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Klinische Studien lassen vermuten, dass die Klasse der selektiven COX-2-Hemmer im Vergleich zu Placebo und einigen NSAR

Jul 2009

¹ Sofern nichts Gegenteiliges ausdrücklich betont oder aus dem Zusammenhang ersichtlich ist, gelten die nachstehend für ARCOXIA® gemachten Ausführungen für alle Wirkstärken von Etoricoxib.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)

ARCOXIA®


mit einem Risiko für thrombotische Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt [MI] und Schlaganfall) verknüpft sein könnte. Weil die kardiovaskulären Risiken von Etoricoxib mit der Dosis und der Behandlungsdauer zunehmen könnten, sollten die kürzestmögliche Behandlungsdauer und die niedrigste wirksame tägliche Dosis verwendet werden. Die Notwendigkeit einer symptomatischen Therapie und das Ansprechen auf die Therapie sollten, vor allem bei Arthrosepatienten, in regelmäßigen Abständen überprüft werden (siehe 4.2, 4.3, 4.8 und 5.1).

Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Etoricoxib behandelt werden (siehe 5.1).

Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Thrombozytenaggregation kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe kardiovaskulärer thromboembolischer Erkrankungen. Daher sollte eine gerinnungshemmende Therapie nicht abgesetzt werden (siehe 4.5 und 5.1).

Wirkungen auf die Nierenfunktion

Renale Prostaglandine können bei der Aufrechterhaltung der Nierenperfusion eine kompensatorische Rolle spielen. Bei bestehender Einschränkung der Nierenperfusion kann daher die Anwendung von Etoricoxib zu einer Reduktion der Prostaglandinsynthese und nachfolgend der Nierendurchblutung führen und dadurch die Nierenfunktion beeinträchtigen. Patienten mit bereits signifikant eingeschränkter Nierenfunktion, dekompensierter Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose sind für eine solche Reaktion besonders gefährdet. Die Überwachung der Nierenfunktion ist bei diesen Patienten angeraten.

Flüssigkeitseinlagerungen, Ödeme und Hypertonie

Wie bei anderen Prostaglandinsynthese-Hemmern wurden bei Patienten unter Etoricoxib Flüssigkeitseinlagerungen, Ödeme und Hypertonie beobachtet. Unter allen nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich Etoricoxib kann eine Herzinsuffizienz neu auftreten oder sich wieder manifestieren. Abschnitt 5.1 enthält weitere Informationen über dosisabhängige Reaktionen auf Etoricoxib. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion oder Hypertonie und bei Patienten mit vorbestehenden Ödemen anderer Ursache ist Vorsicht angezeigt. Sollten klinische Anzeichen auf eine symptomatische Verschlechterung des Zustandes solcher Patienten hinweisen, sind geeignete Maßnahmen – unter anderem das Absetzen von Etoricoxib – zu ergreifen.

Etoricoxib kann häufiger und mit einer stärkeren Hypertonie als einige andere NSAR und selektive COX-2-Hemmer in Verbindung stehen, insbesondere in hohen Dosen. Daher sollte der Blutdruck vor der Behandlung mit Etoricoxib eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.3) und die Überwachung des Blutdrucks sollte während der Behandlung mit Etoricoxib mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Der Blutdruck sollte in den ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn und da-

nach in regelmäßigen Abständen überwacht werden. Sollte der Blutdruck signifikant ansteigen, ist eine alternative Therapie zu erwägen.

Wirkungen auf die Leberfunktion

Bei ca. 1 % der Patienten, die in klinischen Studien bis zu einem Jahr mit Etoricoxib 30 mg, 60 mg und 90 mg täglich behandelt wurden, wurde eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT) und/oder der Aspartataminotransferase (AST) (auf ca. das 3-Fache oder mehr des oberen Normwertes) beobachtet.

Bei Symptomen und/oder Anzeichen einer Leberfunktionsstörung oder bei pathologischen Leberfunktionswerten muss der Verlauf kontrolliert werden. Bei ersten Anzeichen für eine Leberinsuffizienz oder persistierender Erhöhung der Leberwerte (um das 3-Fache des oberen Normwertes) sollte Etoricoxib abgesetzt werden.

Allgemeine Hinweise

Falls es während der Behandlung zu einer Verschlechterung der oben beschriebenen Organfunktionen kommt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen und ein Abbruch der Etoricoxib-Therapie erwogen werden. Die Anwendung von Etoricoxib sollte bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit renal, hepatischer oder kardialer Dysfunktion unter geeigneter medizinischer Überwachung erfolgen.

Bei dehydrierten Patienten ist eine Behandlung mit Etoricoxib mit Vorsicht einzuleiten. Es wird empfohlen, die Patienten vor Beginn der Therapie mit Etoricoxib zu rehydrieren.

Schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR und einigen selektiven COX-2-Hemmern nach Markteinführung berichtet (siehe 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Anaphylaxie und Angio-ödem) wurden bei Patienten unter Etoricoxib berichtet (siehe 4.8). Einige selektive COX-2-Hemmer wurden mit einem erhöhten Risiko für Hautreaktionen bei Patienten mit einer Arzneimittelallergie in der Vorgeschichte in Zusammenhang gebracht. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Etoricoxib abgesetzt werden.

Etoricoxib kann Fieber oder andere Symptome einer Entzündung oder Infektion maskieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Warfarin oder anderen oralen Antikoagulantien ist Vorsicht angebracht (siehe 4.5).

Wie für andere Arzneimittel, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, wird die Anwendung von Etoricoxib bei Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden, nicht empfohlen (siehe 4.6, 5.1 und 5.3).

ARCOXIA® Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien: Bei Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin kam es unter Anwendung von Etoricoxib 120 mg täglich zu einer ca. 13%igen Verlängerung der Prothrombinzeit (INR). Patienten unter oralen Antikoagulantien sollten daher hinsichtlich ihrer Prothrombinzeit INR engmaschig überwacht werden, insbesondere in den ersten Tagen nach Therapiebeginn mit Etoricoxib oder nach Dosisänderung von Etoricoxib (siehe 4.4).

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten: NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva verringern. In Kombination mit ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-II-Antagonisten kann das Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion und einer, üblicherweise reversiblen, akuten Niereninsuffizienz bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte oder ältere Patienten) erhöht sein. Diese Wechselwirkungen sollten bei Patienten, die Etoricoxib und ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig erhalten, beachtet werden. Deshalb sollte eine solche Kombination besonders bei älteren Patienten nur mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten sollten angemessen hydratisiert sein und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und anschließend in periodischen Abständen sollte erwogen werden.

Acetylsalicylsäure: In einer Studie mit gesunden Probanden hatte im Steady-State die Anwendung von 120 mg Etoricoxib einmal täglich keine Wirkung auf die thrombozytenaggregationshemmenden Eigenschaften von Acetylsalicylsäure (81 mg einmal täglich). Etoricoxib kann mit Acetylsalicylsäure in der zur kardiovaskulären Prophylaxe empfohlenen Dosierung kombiniert werden (niedrig dosierte Acetylsalicylsäure). Die gleichzeitige Anwendung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und Etoricoxib kann jedoch im Vergleich zur Monotherapie mit Etoricoxib vermehrt zu gastrointestinalen Ulzera oder anderen Komplikationen führen. Die gleichzeitige Anwendung von Etoricoxib mit Acetylsalicylsäure in **höheren** Dosen als den zur kardiovaskulären Prophylaxe empfohlenen oder mit anderen NSAR wird nicht empfohlen (siehe 5.1 und 4.4).

Ciclosporin und Tacrolimus: Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin oder Tacrolimus mit Etoricoxib wurde nicht untersucht; jedoch kann die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit NSAR die nephrotoxischen Wirkungen von Ciclosporin oder Tacrolimus verstärken. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden, wenn Etoricoxib zusammen mit einer von beiden Substanzen angewendet wird.

008515-B875 – ARCOXIA – n

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)



ARCOXIA®

Pharmakokinetische Wechselwirkungen**Wirkung von Etoricoxib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel**

Lithium: NSAR vermindern die renale Ausscheidung von Lithium und erhöhen dadurch die Plasmakonzentration von Lithium. Daher sollte die Konzentration von Lithium im Blut bei Bedarf engmaschig überwacht und die Lithiumdosis entsprechend angepasst werden, solange beide Arzneimittel angewendet werden und wenn das NSAR abgesetzt wird.

Methotrexat: In zwei Studien wurde die gleichzeitige Anwendung von 60 mg, 90 mg oder 120 mg Etoricoxib einmal täglich über sieben Tage hinweg bei Patienten untersucht, die Methotrexat in Dosen von 7,5–20 mg einmal wöchentlich bei rheumatoider Arthritis erhielten. Etoricoxib 60 mg und 90 mg hatten keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Methotrexat oder seine renale Clearance. In einer Studie hatte Etoricoxib 120 mg keine Wirkung, in der anderen Studie aber erhöhte Etoricoxib 120 mg die Plasmakonzentration von Methotrexat um 28 % und verringerte die renale Clearance von Methotrexat um 13 %. Eine entsprechende Überwachung toxischer Methotrexat-Wirkungen ist daher angebracht, wenn Etoricoxib mit Methotrexat gleichzeitig verabreicht wird.

Orale Kontrazeptiva: Eine 21 Tage lang dauernde gleichzeitige Anwendung von Etoricoxib 60 mg und einem oralen Kontrazeptivum mit 35 Mikrogramm Ethinylestradiol (EE) und 0,5–1 mg Norethindron (Norethisteron) erhöhte die Steady-State-AUC_{0–24 h} von EE um 37 %. Eine gleichzeitige oder um 12 Stunden versetzte Anwendung von Etoricoxib 120 mg und demselben oralen Kontrazeptivum erhöhte die Steady-State-AUC_{0–24 h} von EE um 50–60 %. Dieser Anstieg der EE-Konzentration bei gleichzeitiger Anwendung mit Etoricoxib ist bei der Wahl eines Kontrazeptivums zu bedenken. Ein Anstieg der EE-Exposition kann zu einer erhöhten Häufigkeit der spezifischen Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva führen (z. B. venöse thromboembolische Ereignisse bei Risikopatientinnen).

Hormonersatztherapie (HRT, Hormone Replacement Therapy): Eine 28 Tage lang dauernde Anwendung von Etoricoxib 120 mg mit einer Hormonersatztherapie mit konjugierten Estrogenen (0,625 mg PremarinTM, ein in den USA vertriebenes Arzneimittel) erhöhte die Steady-State-AUC_{0–24 h} von unkonjugiertem Estron (41 %), Equilin (76 %) und 17-β-Estradiol (22 %). Die Auswirkungen der zur Langzeittherapie empfohlenen Dosen (30 mg, 60 mg und 90 mg Etoricoxib) wurden nicht untersucht. Die Wirkungen von Etoricoxib 120 mg auf die Exposition (AUC_{0–24 h}) dieser Estrogen-Bestandteile von PremarinTM lagen unter der Hälfte der Werte, die nach Erhöhung der Dosis von PremarinTM allein von 0,625 mg auf 1,25 mg beobachtet wurden. Die klinische Bedeutung dieser Erhöhungen ist nicht bekannt und höhere Dosen PremarinTM wurden nicht in Kombination mit Etoricoxib untersucht. Diese Anstiege der Estrogenkonzentrationen

sind bei der Wahl einer postmenopausalen Hormontherapie bei gleichzeitiger Anwendung mit Etoricoxib zu bedenken, da eine erhöhte Estrogenexposition zu einem größeren Risiko für spezifische Nebenwirkungen einer Hormonersatztherapie führen kann.

Prednison/Prednisolon: In Interaktionsstudien hatte Etoricoxib keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Prednison/Prednisolon.

Digoxin: Die einmal tägliche Anwendung von Etoricoxib 120 mg für 10 Tage veränderte bei gesunden Probanden weder die Steady-State-AUC_{0–24 h} noch die renale Ausscheidung von Digoxin. Die C_{max} von Digoxin stieg an (um ca. 33 %). Dieser Anstieg ist jedoch normalerweise für die meisten Patienten nicht von Bedeutung. Hoch-Risikopatienten für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch diesbezüglich überwacht werden, wenn Etoricoxib und Digoxin gleichzeitig verabreicht werden.

Wirkung von Etoricoxib auf Arzneimittel, die durch Sulfotransferasen metabolisiert werden

Etoricoxib ist ein Inhibitor der humanen Sulfotransferase-Aktivität, insbesondere der SULT1E1, und es wurde gezeigt, dass es zu einem Anstieg der Serum-Konzentration von Ethinylestradiol führt. Da die Kenntnisse über die Wirkungen multipler Sulfotransferasen gegenwärtig begrenzt sind und die klinischen Konsequenzen für viele Arzneimittel noch untersucht werden, wird empfohlen, mit Vorsicht vorzugehen, wenn Etoricoxib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich durch humane Sulfotransferasen metabolisiert werden (z. B. Salbutamol oral und Minoxidil).

Wirkung von Etoricoxib auf Arzneimittel, die durch CYP-Isoenzyme metabolisiert werden

Basierend auf *In-vitro*-Studien wird durch Etoricoxib keine Inhibition der Cytochrom-(CYP)-P450-Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 erwartet. In einer Studie an gesunden Probanden veränderte die tägliche Anwendung von Etoricoxib 120 mg die hepatische CYP3A4-Aktivität nicht, wie mittels des Erythromycin-Atemtests gemessen wurde.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Etoricoxib

Die Metabolisierung von Etoricoxib erfolgt hauptsächlich über CYP-Enzyme. CYP3A4 scheint *in vivo* zur Metabolisierung von Etoricoxib beizutragen. *In-vitro*-Studien legen nahe, dass auch CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 und CYP2C19 die Hauptwege der Metabolisierung katalysieren können, jedoch wurden ihre Rollen noch nicht quantitativ *in vivo* untersucht.

Ketoconazol: Ketoconazol, ein starker Inhibitor von CYP3A4, verabreicht in Dosen von 400 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen, hatte bei gesunden Probanden keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 60 mg Etoricoxib (43%ige Vergrößerung der AUC).

Rifampicin: Die gleichzeitige Gabe von Etoricoxib und Rifampicin, einem starken Induktor der CYP-Enzyme, bewirkte eine 65%ige Abnahme der Plasmakonzentration von Etoricoxib. Diese Wechselwirkung kann zu einem Rückfall führen, wenn Etoricoxib und Rifampicin kombiniert werden. Obwohl diese Angaben eine Dosiserhöhung nahelegen könnten, wurden höhere Dosierungen von Etoricoxib als für das jeweilige Anwendungsgebiet angegebene in Kombination mit Rifampicin nicht untersucht und können daher nicht empfohlen werden (siehe 4.2).

Antazida: Antazida beeinflussen die Pharmakokinetik von Etoricoxib nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Wie für andere Wirkstoffe, die bekanntermaßen die COX-2 hemmen, wird die Anwendung von Etoricoxib nicht für Frauen empfohlen, die versuchen schwanger zu werden.

Für Etoricoxib liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierstudien haben reproduktionstoxische Wirkungen aufgezeigt (siehe 5.3). Das Risikopotenzial für den Menschen während der Schwangerschaft ist nicht bekannt. Etoricoxib kann, wie andere Arzneimittel, die die Prostaglandinsynthese hemmen, während des letzten Trimenons der Schwangerschaft zu Wehenschwäche und zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen. Die Anwendung von Etoricoxib in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe 4.3). Wird eine Frau während der Therapie schwanger, muss Etoricoxib abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etoricoxib beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Etoricoxib tritt in die Milch säugender Ratten über. Frauen, die Etoricoxib einnehmen, dürfen nicht stillen (siehe 4.3 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen zur Auswirkung von Etoricoxib auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, die unter Behandlung mit Etoricoxib Schwindel, Vertigo (Schwindelgefühl) oder Schläfrigkeit verspüren, sollten jedoch weder Auto fahren noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurde die Unbedenklichkeit von Etoricoxib bei etwa 7.152 Patienten untersucht, davon ca. 4.614 Patienten mit Arthrose, rheumatoider Arthritis, chronischen Rückenschmerzen oder Spondylitis ankylosans (ca. 600 Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis wurden über ein Jahr oder länger behandelt).

In klinischen Studien über ein Jahr oder länger war das Nebenwirkungsprofil von Etoricoxib bei Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis vergleichbar.

In einer klinischen Studie zu akuter Gichtarthritis wurden Patienten über acht Tage mit

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)

ARCOXIA®


Etoricoxib 120 mg einmal täglich behandelt. Das Nebenwirkungsprofil war im Allgemeinen vergleichbar mit jenem in den kombinierten Studien zu Arthrose, rheumatoider Arthritis und chronischen Rückenschmerzen.

In einem Studienprogramm zur kardiovaskulären Sicherheit mit gepoolten Daten aus drei aktivkontrollierten Endpunktstudien wurden 17.412 Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis im Mittel ca. 18 Monate lang mit Etoricoxib (60 mg oder 90 mg) behandelt. Die Sicherheitsdaten und Einzelheiten dieses Programms sind unter 5.1 dargestellt.

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien, in denen Patienten mit Arthrose, rheumatoider Arthritis, chronischen Rückenschmerzen oder Spondylitis ankylosans bis zu 12 Wochen lang Etoricoxib 30 mg, 60 mg oder 90 mg erhielten, häufiger als unter Placebo beobachtet, im MEDAL-Studienprogramm oder nach Markteinführung berichtet:

[Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder unbekannt (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)]

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Gelegentlich: Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Anämie (überwiegend im Zusammenhang mit gastrointestinalen Blutungen), Leukopenie, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Schock.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Ödeme/Flüssigkeitsretention.
Gelegentlich: Appetitveränderungen, Gewichtszunahme.

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Angstgefühl, Depressionen, Konzentrationsstörungen.
Sehr selten: Verwirrtheit, Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.
Gelegentlich: Geschmacksstörungen, Schlaflosigkeit, Parästhesie/Hypästhesie, Schläfrigkeit.

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Verschwommensehen, Konjunktivitis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus, Vertigo.

Herzkrankungen:

Häufig: Palpitationen.

Gelegentlich: Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, unspezifische EKG-Veränderungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt*.

Nicht bekannt: Tachykardie.

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypertonie.

Gelegentlich: Flush, zerebrovaskulärer Insult*, transitorische ischämische Attacke.

Sehr selten: hypertensive Krise.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Husten, Atemnot, Epistaxis.

Sehr selten: Bronchospasmus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: gastrointestinale Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen, Sodbrennen), Diarrhö, Dyspepsie, Oberbauchbeschwerden, Übelkeit.

Gelegentlich: aufgeblähtes Abdomen, Säurereflux, Darmmotilitätsstörungen, Obstipation, trockener Mund, gastroduodenale Ulzera, Reizdarmsyndrom, Ösophagitis, Ulzera der Mundschleimhaut, Erbrechen, Gastritis.

Sehr selten: peptische Ulzera einschließlich Magen-Darm-Perforationen und Blutungen (insbesondere bei älteren Patienten).
Nicht bekannt: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: Anstieg der ALT, Anstieg der AST.

Sehr selten: Hepatitis.

Nicht bekannt: Gelbsucht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ekchymose.

Gelegentlich: Gesichtssedeme, Pruritus, Hautausschlag.

Selten: Erythem.

Sehr selten: Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Gelegentlich: Muskelkrämpfe/-spasmen, muskuloskeletale Schmerzen/Steiifigkeit.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Proteinurie, Anstieg des Serum-Kreatinins.

Sehr selten: Niereninsuffizienz einschließlich Nierenversagen, nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel (siehe 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie/Müdigkeit, grippeartige Erkrankung.

Gelegentlich: Schmerzen im Brustkorb.

Untersuchungen:

Gelegentlich: Erhöhung des Harnstoffstickstoffs (BUN), Erhöhung der Kreatinkinase, Hyperkaliämie, Anstieg der Harnsäure.

Selten: Hyponatriämie.

Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der

Anwendung von NSAR berichtet und können für Etoricoxib nicht ausgeschlossen werden: Nephrotoxizität einschließlich interstieller Nephritis und nephrotisches Syndrom; Lebertoxizität einschließlich Leberversagen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien zeigten sich unter Einmalgabe von Etoricoxib bis zu einer Dosis von 500 mg sowie unter wiederholter Anwendung von Dosen bis zu 150 mg/Tag über 21 Tage keine bedeutsamen toxischen Wirkungen. Fälle akuter Überdosierung mit Etoricoxib wurden berichtet, wobei meist keine unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprachen dem Sicherheitsprofil von Etoricoxib (z. B. gastrointestinale Ereignisse, kardiorenale Ereignisse).

Im Fall einer Überdosierung sind die üblichen Maßnahmen, wie z. B. Entfernung des noch nicht resorbierten Arzneimittels aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung und ggf. Einleitung weiterer unterstützender Therapiemaßnahmen, angezeigt.

Etoricoxib ist nicht mittels Hämodialyse zu entfernen; es ist nicht bekannt, ob Etoricoxib mittels Peritonealdialyse eliminierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika, Antirheumatika, nicht steroidale Analgetika, Coxibe,
ATC-Code: MO1 AH 05

Wirkmechanismus

Etoricoxib ist innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs ein oraler selektiver Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer.

In den klinischen Pharmakologiestudien zeigte sich unter ARCOXIA® in Dosen bis zu 150 mg täglich eine dosisabhängige Hemmung der COX-2 ohne Hemmung der COX-1. Etoricoxib hemmte die Prostaglandinsynthese im Magen nicht und hatte keinen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion.

Die Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandinbildung. Es wurden zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, identifiziert. Die COX-2 ist diejenige Isoform des Enzyms, für die eine Induktion durch proinflammatorische Stimuli gezeigt wurde. Es wird postuliert, dass sie in erster Linie für die Synthese prostanerger Mediatoren im Rahmen von Schmerz, Entzündung und Fieber verantwortlich ist. Weiterhin spielt die COX-2 bei der Ovulation, der Implantation und beim Verschluss des Ductus arteriosus, bei der Regulierung der Nierenfunktion und bei Funktionen des Zentralnervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfindung und kognitive Funktionen) eine Rolle. Sie könnte auch bei der Abheilung von Ulzera eine Rolle spielen. Die COX-2 wurde in Geweben beim Menschen in der Umgebung von Magenulzera gefunden; ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera ist jedoch nicht nachgewiesen.

* Basierend auf der Analyse von placebo- und aktivkontrollierten klinischen Langzeitstudien, wurden selektive COX-2-Hemmer mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende arterielle thrombotische Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt und Schlaganfall, in Zusammenhang gebracht. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten ist es unwahrscheinlich, dass die absolute Risikozunahme für ein solches Ereignis 1 % pro Jahr übersteigt (gelegentlich).

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)



ARCOXIA®

Wirksamkeit

Etoricoxib 60 mg einmal täglich führte bei Arthrose-Patienten zu signifikanten Verbesserungen hinsichtlich Schmerz und in der Patientenbewertung des Krankheitsstatus. Diese Verbesserungen konnten bereits am zweiten Behandlungstag beobachtet werden und hielten bis zu 52 Wochen an. Studien mit Etoricoxib 30 mg einmal täglich wiesen eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen nach (dabei wurden ähnliche Bewertungen herangezogen wie in den o. g. Studien). In einer Dosisfindungsstudie verbesserte Etoricoxib 60 mg über eine Behandlungsdauer von 6 Wochen alle 3 primären Endpunkte signifikant stärker als 30 mg. Die 30-mg-Dosis wurde bei Arthrosen der Hände nicht untersucht.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigten sich unter Etoricoxib 90 mg einmal täglich signifikante Verbesserungen hinsichtlich Schmerz, Entzündung und Beweglichkeit. Diese positiven Wirkungen hielten über die gesamte 12-wöchige Behandlungsdauer an.

Eine achttägige Behandlung mit Etoricoxib 120 mg einmal täglich bei Patienten mit akuter Gichtarthritis bewirkte eine Linderung mittlerer bis stärkster Gelenkschmerzen sowie einen Rückgang der Entzündung und war dabei vergleichbar mit Indometacin 50 mg dreimal täglich. Eine Schmerzlinderung war bereits vier Stunden nach Therapiebeginn zu beobachten.

Bei Patienten mit Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) zeigten sich unter 90 mg Etoricoxib einmal täglich signifikante Verbesserungen hinsichtlich Rückenschmerzen, Entzündung, Steifigkeit und Funktionsfähigkeit. Der klinische Nutzen von Etoricoxib wurde bereits am zweiten Behandlungstag nach Therapiebeginn beobachtet und hielt über die gesamte Therapieperiode von 52 Wochen an.

In Studien mit spezifischem Design zur Bestimmung des Wirkungseintritts trat die Wirkung von Etoricoxib bereits 24 Minuten nach Einnahme ein.

Sicherheit**MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term)-Studienprogramm**

Das MEDAL-Studienprogramm war ein prospektiv geplantes Studienprogramm zur kardiovaskulären Sicherheit mit gepoolten Daten aus drei randomisierten, doppelblinden, aktivkontrollierten Studien, der MEDAL-Studie, der EDGE-II- und der EDGE-Studie.

Die MEDAL-Studie war eine Endpunkt-gesteuerte Studie mit kardiovaskulärem Endpunkt. 17.804 Arthrosepatienten und 5.700 Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden mit Etoricoxib 60 mg (Arthrose) oder 90 mg (Arthrose und rheumatoide Arthritis) pro Tag oder mit Diclofenac 150 mg pro Tag im Mittel 20,3 Monate (maximal 42,3 Monate, Median 21,3 Monate) behandelt. In dieser umfangreichen Studie wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen jeglicher Art aufgezeichnet.

Die EDGE- und EDGE-II-Studien verglichen die gastrointestinale Verträglichkeit von Etoricoxib mit der von Diclofenac. In der EDGE-Studie wurden 7.111 Arthrosepatienten mit Etoricoxib 90 mg pro Tag (das 1,5-Fache der für Arthrose empfohlenen Dosis) oder mit Diclofenac 150 mg pro Tag im Mittel 9,1 Monate (maximal 16,6 Monate, Median 11,4 Monate) behandelt. In der EDGE-II-Studie wurden 4.086 Patienten mit rheumatoider Arthritis mit Etoricoxib 90 mg pro Tag oder Diclofenac 150 mg pro Tag im Mittel 19,2 Monate (maximal 33,1 Monate, Median 24 Monate) behandelt.

Im gepoolten MEDAL-Studienprogramm wurden 34.701 Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis im Mittel 17,9 Monate (maximal 42,3 Monate, Median 16,3 Monate) behandelt, ca. 12.800 Patienten länger als 24 Monate. Bei den Patienten, die in dieses Studienprogramm eingeschlossen wurden, lag zu Studienbeginn eine Vielzahl kardiovaskulärer und gastrointestinaler Risikofaktoren vor. Patienten mit Myokardinfarkt in der jüngeren Krankengeschichte, koronarer Bypass-Operation oder perkutanem koronarem Eingriff innerhalb der letzten 6 Monate vor Rekrutierung wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Verwendung gastroprotektiver Arzneimittel und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure war in den Studien gestattet.

Allgemeine Sicherheitsdaten:

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Etoricoxib und Diclofenac in der Häufigkeit kardiovaskulärer thrombotischer Ereignisse. Kardioresnale unerwünschte Ereignisse wurden häufiger unter Etoricoxib als unter Diclofenac beobachtet, wobei dieser Effekt dosisabhängig war (siehe nach-

folgend genaue Ergebnisse). Gastrointestinale und hepatische unerwünschte Ereignisse wurden signifikant häufiger unter Diclofenac als unter Etoricoxib beobachtet. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in EDGE und EDGE II sowie die Häufigkeit von als schwerwiegend erachteten oder zum Studienabbruch führenden unerwünschten Ereignissen in der MEDAL-Studie war unter Etoricoxib höher als unter Diclofenac.

Daten zur kardiovaskulären Sicherheit:

Die Häufigkeit schwerwiegender bestätigter thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse (d. h. kardiale, zerebrovaskuläre und periphere vaskuläre Ereignisse) war zwischen Etoricoxib und Diclofenac vergleichbar, die Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In allen analysierten Subgruppen einschließlich Patientenkategorien mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren zu Studienbeginn gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Häufigkeiten thrombotischer Ereignisse zwischen Etoricoxib und Diclofenac. Einzeln betrachtet waren die relativen Risiken für schwerwiegende bestätigte thrombotische kardiovaskuläre Ereignisse zwischen Etoricoxib 60 mg oder 90 mg und Diclofenac 150 mg vergleichbar.

Siehe Tabelle 1.

Kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität waren in den Etoricoxib- und Diclofenac-Behandlungsgruppen vergleichbar.

Kardioresnale Ereignisse:

Ca. 50 % der in die MEDAL-Studie eingeschlossenen Patienten hatten zu Studienbeginn eine vorbestehende Hypertonie. In der Studie war die Inzidenz der Studienab-

Tabelle 1: Häufigkeiten bestätigter thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse (gepooltes MEDAL-Programm)

	Etoricoxib (n = 16.819) 25.836 Patientenjahre	Diclofenac (n = 16.483) 24.766 Patientenjahre	Vergleich zwischen den Behandlungen
	Häufigkeit[*] (95 % KI)	Häufigkeit[*] (95 % KI)	Relatives Risiko (95 % KI)
Schwerwiegende bestätigte thrombotische kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse			
Per Protokoll	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Intent-to-treat	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Bestätigte kardiale Ereignisse			
Per Protokoll	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Intent-to-treat	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Bestätigte zerebrovaskuläre Ereignisse			
Per Protokoll	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Intent-to-treat	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Bestätigte periphere vaskuläre Ereignisse			
Per Protokoll	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Intent-to-treat	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)

^{*} Ereignisse pro 100 Patientenjahre; KI = Konfidenzintervall
n = Gesamtzahl Patienten der Per-Protokoll-Analyse

Per Protokoll: Alle Ereignisse unter Studienmedikation oder 14 Tage nach deren Absetzen (ausgeschlossen: Patienten, die < 75 % der Studienmedikation oder andere NSAR in > 10 % der Zeit einnahmen).

Intent-to-treat: Alle bestätigten Ereignisse bis zum Studienende (einschließlich Patienten, die möglicherweise nach Absetzen der Studienmedikation andere Therapien erhielten). Gesamtzahl randomisierter Patienten, n = 17.412 unter Etoricoxib und 17.289 unter Diclofenac.

Juli 2009

008515-B875 – ARCOXIA – n

5

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)

ARCOXIA®

brüche aufgrund von hypertensiven Ereignissen statistisch signifikant höher unter Etoricoxib als unter Diclofenac. Die Inzidenz dekompensierter herzinsuffizienter Ereignisse (Studienabbrüche und schwerwiegende Ereignisse) waren unter Etoricoxib 60 mg und Diclofenac 150 mg vergleichbar; die jeweiligen Inzidenzen waren allerdings höher unter Etoricoxib 90 mg als unter Diclofenac 150 mg (statistisch signifikant für 90 mg Etoricoxib vs. 150 mg Diclofenac in der MEDAL-Arthrose-Kohorte). Die Inzidenz bestätigter dekompensierter herzinsuffizienter Ereignisse (schwerwiegend mit nachfolgender Krankenhauseinweisung oder notärztlicher Betreuung) war nicht signifikant höher unter Etoricoxib als unter Diclofenac 150 mg, wobei dieser Effekt dosisabhängig war. Die Inzidenz der Abbruchrate aufgrund von ödematösen Ereignissen war unter Etoricoxib höher als unter Diclofenac 150 mg, wobei dieser Effekt dosisabhängig war (statistisch signifikant für Etoricoxib 90 mg, nicht aber für Etoricoxib 60 mg).

Die kardiorespiratorischen Ergebnisse der EDGE- und EDGE-II-Studien entsprachen den für die MEDAL-Studie beschriebenen.

In den einzelnen Studien des MEDAL-Studienprogramms lag die absolute Häufigkeit der Studienabbrüche für Etoricoxib (60 mg oder 90 mg) in allen Behandlungsgruppen bei Werten bis zu 2,6 % für Hypertonie, bis zu 1,9 % für Ödeme und bis zu 1,1 % für dekompensierte Herzinsuffizienzen, wobei höhere Abbruchraten unter Etoricoxib 90 mg als unter Etoricoxib 60 mg beobachtet wurden.

Daten des MEDAL-Studienprogramms zur gastrointestinalen (GI) Verträglichkeit: In jeder der einzelnen Studien des MEDAL-Studienprogramms wurde eine signifikant niedrigere Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund jeglicher klinischer unerwünschter Ereignisse im GI-Trakt (z. B. Dyspepsie, Bauchschmerzen, Ulkus) unter Etoricoxib als unter Diclofenac beobachtet. Die Abbruchraten aufgrund jeglicher klinischer unerwünschter Ereignisse im GI-Trakt pro 100 Patientenjahre über die gesamte Studiendauer waren wie folgt: 3,23 für Etoricoxib und 4,96 für Diclofenac in der MEDAL-Studie, 9,12 für Etoricoxib und 12,28 für Diclofenac in der EDGE-Studie sowie 3,71 für Etoricoxib und 4,81 für Diclofenac in der EDGE-II-Studie.

Daten des MEDAL-Studienprogramms zur gastrointestinalen Sicherheit: Insgesamt wurden Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt als Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUB) definiert. In der Untergruppe komplizierter Ereignisse der gesamten oberen GI-Ereignisse wurden Perforationen, Obstruktionen und komplizierte Blutungen eingeschlossen; die Untergruppe unkomplizierter Ereignisse im oberen GI-Trakt umfasste unkomplizierte Blutungen und Ulzera. Es wurde eine signifikant niedrigere Häufigkeit der gesamten Ereignisse im oberen GI-Trakt unter Etoricoxib als unter Diclofenac beobachtet. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit komplizierter Ereignisse zwischen Etoricoxib und Diclofenac. Für Blutungen im oberen GI-Trakt (kombinierte Untergruppe aus komplizierten und unkomplizierten Ereignissen)

gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Etoricoxib und Diclofenac. Der gastrointestinale Vorteil von Etoricoxib war bei Patienten, die gleichzeitig niedrig dosierte Acetylsalicylsäure einnahmen (ca. 33 % der Patienten), nicht statistisch signifikant im Vergleich zu Diclofenac.

Die Häufigkeit pro 100 Patientenjahre bestätigter komplizierter und unkomplizierter klinischer Ereignisse im oberen GI-Trakt (Perforationen, Ulzera und Blutungen [PUB]) betrug 0,67 (95 % KI 0,57; 0,77) unter Etoricoxib und 0,97 (95 % KI 0,85; 1,10) unter Diclofenac, was ein relatives Risiko von 0,69 (95 % KI 0,57; 0,83) ergab.

Die Häufigkeit bestätigter Ereignisse im oberen GI-Trakt bei älteren Patienten wurde ausgewertet und die ausgeprägteste Senkung wurde bei Patienten ab 75 Jahren beobachtet (unter Etoricoxib 1,35 [95 % KI 0,94; 1,87] vs. unter Diclofenac 2,78 [95 % KI 2,14; 3,56] Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

Die Häufigkeiten bestätigter klinischer Ereignisse im unteren GI-Trakt (Dünn- oder Dickdarmperforation, Obstruktion oder Blutung [POB]) unterschieden sich zwischen Etoricoxib und Diclofenac nicht signifikant.

Daten des MEDAL-Studienprogramms zur hepatischen Sicherheit:

Etoricoxib war mit einer statistisch signifikant geringeren Abbruchrate aufgrund hepatischer unerwünschter Ereignisse als Diclofenac verbunden. Im gepoolten MEDAL-Studienprogramm beendeten 0,3 % der Patienten unter Etoricoxib und 2,7 % der Patienten unter Diclofenac die Behandlung aufgrund hepatischer unerwünschter Ereignisse. Die Häufigkeit pro 100 Patientenjahre betrug 0,22 unter Etoricoxib und 1,84 unter Diclofenac (p-Wert <0,001 für Etoricoxib vs. Diclofenac). Jedoch waren die meisten hepatischen Ereignisse im MEDAL-Studienprogramm nicht schwerwiegend.

Weitere Daten zur thrombotischen kardiovaskulären Sicherheit

In anderen Studien außerhalb des MEDAL-Studienprogramms wurden ca. 3.100 Patienten mit Etoricoxib in Dosen ≥ 60 mg täglich über 12 Wochen oder länger behandelt. Es gab keinen erkennbaren Unterschied in der Häufigkeit bestätigter schwerer thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse zwischen den Patienten unter Etoricoxib ≥ 60 mg, Placebo oder NSAR (außer Naproxen). Bei Patienten unter Etoricoxib war die Häufigkeit dieser Ereignisse jedoch höher als bei denen unter Naproxen 500 mg zweimal täglich. Der Unterschied in der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte möglicherweise von klinischer Relevanz für Patienten sein, die für thromboembolische Ereignisse besonders gefährdet sind. COX-2-Hemmer vermindern die Bildung von systemischem (und damit wahrscheinlich endotheliale) Prostacyclin, ohne thrombozytären Thromboxan zu beeinflussen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist noch nicht geklärt.

Weitere Daten zur gastrointestinalen Sicherheit

In zwei 12-wöchigen doppelblinden Endoskopiestudien war die kumulative Häufigkeit gastroduodenaler Ulzerationen unter Etoricoxib 120 mg einmal täglich signifikant geringer als bei Patienten unter Naproxen 500 mg zweimal täglich oder Ibuprofen 800 mg dreimal täglich. Im Vergleich zu Placebo traten unter Etoricoxib mehr Ulzerationen auf.

Untersuchung der Nierenfunktion bei älteren Patienten

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit parallelen Gruppen untersuchte die Wirkungen einer 15-tägigen Behandlung mit Etoricoxib (90 mg), Celecoxib (200 mg zweimal täglich), Naproxen (500 mg zweimal täglich) und Placebo auf die Natriumrinnenausscheidung, den Blutdruck und andere Nierenfunktionsparameter. Die Studienteilnehmer waren 60–85 Jahre alt und erhielten eine Diät mit 200 mmol Natrium pro Tag. Die Wirkung von Etoricoxib, Celecoxib und Naproxen auf die Natriumrinnenausscheidung war während der 2 Wochen der Behandlung vergleichbar. Unter allen Wirkstoffen wurde im Vergleich zu Placebo ein Anstieg des systolischen Blutdrucks beobachtet; unter Etoricoxib jedoch war der Anstieg an Tag 14 im Vergleich zu Celecoxib und Naproxen statistisch signifikant (mittlere Veränderung vom Ausgangswert des systolischen Blutdrucks: Etoricoxib 7,7 mmHg, Celecoxib 2,4 mmHg, Naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Etoricoxib wird gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 100 %. Die maximale Plasmakonzentration (geometrisches Mittel von C_{max} = 3,6 µg/ml) wird nach einer Gabe von 120 mg einmal täglich nach Erreichen des Steady-State beim Erwachsenen unter Nüchternbedingungen nach ca. einer Stunde (T_{max}) erreicht. Der geometrische Mittelwert der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-24h}) beträgt 37,8 µg · h/ml. Die Pharmakokinetik von Etoricoxib verläuft innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs linear.

Die Einnahme mit Nahrung (fettreiche Mahlzeit) hatte keinen Effekt auf den Grad der Resorption von Etoricoxib nach Einnahme einer Dosis von 120 mg. Die Resorptionsrate wurde beeinflusst, so dass die C_{max} um 36 % verringert und die T_{max} um 2 Stunden verlängert wurde. Diese Daten werden nicht als klinisch bedeutsam erachtet. In klinischen Studien wurde Etoricoxib ohne Rücksicht auf die Nahrungsaufnahme verabreicht.

Verteilung

Etoricoxib wird beim Menschen in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,05–5 µg/ml zu ca. 92 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) beim Menschen beträgt ca. 120 l.

Etoricoxib ist bei Ratten und Kaninchen plazentagängig und überwindet bei Ratten die Blut-Hirn-Schranke.

Metabolismus

Etoricoxib wird weitgehend metabolisiert, weniger als 1 % der Ausgangssubstanz

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)



ARCOXIA®

wird im Urin wiedergefunden. Der Hauptweg der Metabolisierung für die Bildung des 6'-Hydroxymethyl-Derivates wird durch CYP-Enzyme katalysiert. CYP3A4 scheint *in vivo* zur Metabolisierung von Etoricoxib beizutragen. *In-vitro*-Studien legen nahe, dass auch CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 und CYP2C19 die Hauptmetabolisierung katalysieren können, jedoch wurden ihre Rollen noch nicht quantitativ *in vivo* untersucht.

Beim Menschen wurden fünf Metaboliten identifiziert. Der Hauptmetabolit von Etoricoxib ist das 6'-Carboxylsäure-Derivat, das oxidativ aus dem 6'-Hydroxymethyl-Derivat gebildet wird. Diese Hauptmetaboliten weisen entweder keine messbare Aktivität oder nur eine schwache Aktivität bei der Hemmung der COX-2 auf. Keiner dieser Metaboliten hemmt die COX-1.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung einer radioaktiv markierten Einzeldosis von 25 mg Etoricoxib an gesunde Probanden wurden 70 % der Radioaktivität im Urin und 20 % in den Fäzes wiedergefunden, vor allem in Form von Metaboliten. Weniger als 2 % wurden unverändert wiedergefunden.

Die Elimination von Etoricoxib erfolgt fast ausschließlich über Metabolisierung gefolgt von renaler Ausscheidung. Steady-State-Konzentrationen von Etoricoxib werden nach einmal täglicher Verabreichung von 120 mg innerhalb von sieben Tagen erreicht; das Akkumulationsverhältnis beträgt etwa 2, was einer Akkumulationshalbwertszeit von ca. 22 Stunden entspricht. Die geschätzte Plasma-Clearance beträgt ca. 50 ml/min nach intravenöser Verabreichung einer 25-mg-Dosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik ist bei älteren (65 Jahre und älter) und jüngeren Patienten vergleichbar.

Geschlecht: Die Pharmakokinetik von Etoricoxib ist bei Männern und Frauen vergleichbar.

Leberinsuffizienz: Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5–6), die Etoricoxib 60 mg einmal täglich erhielten, war die mittlere AUC um ca. 16 % größer als bei gesunden Probanden unter demselben Behandlungsregime. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7–9), die **jeden zweiten Tag** 60 mg Etoricoxib erhielten, entsprach die mittlere AUC jener von gesunden Probanden, die 60 mg Etoricoxib einmal täglich erhielten; 30 mg Etoricoxib einmal täglich wurde bei dieser Population nicht untersucht. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 10) liegen keine klinischen oder pharmakokinetischen Studiendaten vor (siehe 4.2 und 4.3).

Niereninsuffizienz: Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 120 mg Etoricoxib bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz oder dialysepflichtigen Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Endstadium unterschied sich nicht signifikant von der bei gesunden Probanden. Der Anteil der Hämodyalyse an der Elimination war zu vernach-

lässigen (Dialyse-Clearance ca. 50 ml/min) (siehe 4.3 und 4.4).

Kinder: Die Pharmakokinetik von Etoricoxib wurde bei Kindern (< 12 Jahre) nicht untersucht.

In einer Pharmakokinetik-Studie (n = 16) mit Jugendlichen (12–17 Jahre alt) entsprach die Pharmakokinetik bei den Jugendlichen mit einem Gewicht von 40–60 kg unter Etoricoxib 60 mg einmal täglich und bei denen mit einem Gewicht über 60 kg unter Etoricoxib 90 mg einmal täglich etwa der Pharmakokinetik bei Erwachsenen unter Etoricoxib 90 mg einmal täglich. Verträglichkeit und Wirksamkeit von Etoricoxib wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe 4.2, *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien erwies sich Etoricoxib nicht als genotoxisch. Bei Mäusen war Etoricoxib nicht kanzerogen. Bei Ratten entwickelten sich nach täglicher Verabreichung über ca. 2 Jahre von mehr als dem Doppelten der täglichen Humandosis [90 mg] (basierend auf der systemischen Exposition) hepatozelluläre Adenome und Follikelzelladenome der Schilddrüse. Die bei Ratten beobachteten hepatozellulären Adenome und Follikelzelladenome der Schilddrüse werden als Folge eines für Ratten spezifischen Mechanismus, der in Beziehung zu der hepatischen CYP-Enzyminduktion steht, angesehen. Beim Menschen wurde keine hepatische CYP3A-Enzyminduktion durch Etoricoxib nachgewiesen.

Bei Ratten nahm die gastrointestinale Toxizität von Etoricoxib mit Dosierung und Expositionszeit zu. In der 14-wöchigen Toxizitätsstudie verursachte Etoricoxib gastrointestinale Ulzera bei Expositionen, die höher waren als die beim Menschen bei therapeutischer Dosierung beobachtete. In der 53- und der 106-wöchigen Toxizitätsstudie wurden gastrointestinale Ulzera auch bei Expositionen gesehen, die den beim Menschen unter therapeutischer Dosierung beobachteten vergleichbar waren. Bei hoher Exposition wurden beim Hund renale und gastrointestinale Anomalien gesehen.

Etoricoxib erwies sich in Reproduktionsstudien an Ratten bei Dosierungen von 15 mg/kg/Tag als nicht teratogen (dies entspricht ca. dem 1,5-Fachen der täglichen Humandosis [90 mg], basierend auf der systemischen Exposition). Bei Kaninchen wurde eine behandlungsbedingte Zunahme kardiovaskulärer Missbildungen bei Expositionen beobachtet, die unterhalb der klinischen Exposition bei therapeutischer Humandosis (90 mg) lagen. Jedoch wurden keine behandlungsbedingten äußerlichen oder skeletalen Missbildungen bei den Feten beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen kam es zu einer dosisabhängigen Zunahme der Abgänge nach Implantation bei Expositionen, die größer oder gleich dem 1,5-Fachen der Humanexposition waren (siehe 4.3 und 4.6).

Etoricoxib tritt in die Milch säugender Ratten in Konzentrationen über, die ca. dem Doppelten der Plasmakonzentration entsprechen. Bei Jungtieren wurde eine Verringe-

rung des Körpergewichts nach einer Exposition mit Milch von Muttertieren, die Etoricoxib während der Laktation erhielten, festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose.

Tablettenüberzug: Carnaubawachs, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin. Die 30-mg-, 60-mg- und 120-mg-Filtabletten enthalten ferner Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

ARCOXIA® 30 mg Filtabletten: Aluminium/Aluminium-Blisterpackung in Packungen zu 28 Filtabletten. Klinikpackungen zu 28 Filtabletten.

ARCOXIA® 60 mg Filtabletten: Aluminium/Aluminium-Blisterpackung in Packungen zu 7, 20, 50, 100 Filtabletten. Klinikpackungen zu 100 (2 \times 50) Filtabletten.

ARCOXIA® 90 mg Filtabletten: Aluminium/Aluminium-Blisterpackung in Packungen zu 7, 20, 50, 100 Filtabletten. Klinikpackungen zu 100 (2 \times 50) Filtabletten.

ARCOXIA® 120 mg Filtabletten: Aluminium/Aluminium-Blisterpackung in Packungen zu 7, 14, 28 Filtabletten. Klinikpackungen zu 100 (2 \times 50) Filtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MSD MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar
Telefon: 0800/673 673 673
Telefax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

Mitvertrieb durch:
MSD CHIBROPHARM GMBH
85530 Haar
DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH
85530 Haar
CHIBRET PHARMAZEUTISCHE GMBH
85530 Haar
VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH
85530 Haar

Juli 2009

008515-B875 – ARCOXIA – n

7

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL (Fachinformation)

ARCOXIA®



8. ZULASSUNGSNUMMERN

ARCOXIA® 30 mg Filmtabletten:
66968.00.00

ARCOXIA® 60 mg Filmtabletten:
59863.00.00

ARCOXIA® 90 mg Filmtabletten:
59863.01.00

ARCOXIA® 120 mg Filmtabletten:
59863.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

ARCOXIA® 30 mg Filmtabletten:
19. September 2007

ARCOXIA® 60 mg/90 mg/120 mg Film-
tabletten:
23. August 2004/13. Februar 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, des-
sen Wirkungen in der medizinischen Wis-
senschaft noch nicht allgemein bekannt
sind.

ACX-GPC-2008 08 25/EUSPC072009/
Final for Variation 23/ACX-EU-20081673
INR:10018/07-2009

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

Appendix I: Fachinformation **Xeloda**[®]

Fachinformation


Xeloda[®]

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Xeloda[®] 150 mg Filmtabletten.
Xeloda[®] 500 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xeloda 150 mg Filmtabletten

150 mg Capecitabin
Sonstiger Bestandteil: 15,6 mg wasserfreie Lactose.

Xeloda 500 mg Filmtabletten

500 mg Capecitabin
Sonstiger Bestandteil: 52 mg wasserfreie Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Xeloda 150 mg Filmtabletten

Hell pfirsichfarbene, bikonvexe, längliche Filmtablette mit dem Aufdruck „150“ auf der einen und „Xeloda“ auf der anderen Seite.

Xeloda 500 mg Filmtabletten

Pfirsichfarbene, bikonvexe, längliche Filmtablette mit dem Aufdruck „500“ auf der einen und „Xeloda“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xeloda ist zur adjuvanten Behandlung von Patienten nach Operation eines Kolonkarzinoms im Stadium III (Dukes Stadium C) indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Xeloda ist zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Xeloda ist in Kombination mit einem Platinhaltigen Anwendungsschema als *First-line*-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Xeloda ist in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie indiziert. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. Xeloda ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom indiziert, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Xeloda sollte ausschließlich von einem entsprechend qualifizierten Arzt verordnet werden, der Erfahrung in der Anwendung antineoplastischer Wirkstoffe besitzt. Die Xeloda Tabletten sollten innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit Wasser geschluckt werden. Bei einem Fortschreiten der Erkrankung oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen soll die Behandlung abgebrochen werden. Berechnungen für die Standarddosierung und für reduzierte

Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche werden für Xeloda Anfangsdosierungen von 1250 mg/m² und 1000 mg/m² in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Dosierungsempfehlung
(siehe Abschnitt 5.1):

Monotherapie

Kolon-, Kolorektal- und Mammakarzinom

Die empfohlene Anfangsdosis von Xeloda als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms, zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms oder zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms beträgt 1250 mg/m² zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2500 mg/m²) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause.

Als Dauer der adjuvanten Behandlung von Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III werden insgesamt 6 Monate empfohlen.

Kombinationstherapie

Kolon-, Kolorektal- und Magenkarzinom

In der Kombinationstherapie sollte die empfohlene Anfangsdosis von Xeloda im Falle einer zweimal täglichen Einnahme über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause, auf 800–1000 mg/m² reduziert werden. Im Falle einer fort dauernden Einnahme sollte die Anfangsdosis von Xeloda auf 625 mg/m² zweimal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.1). Der Einschluss biologischer Wirkstoffe in die Kombinationstherapie hat keinen Einfluss auf die Xeloda Anfangsdosis.

Bei Patienten, die die Xeloda Cisplatin-Kombination erhalten sollen, wird vor der Cisplatin-Gabe entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Cisplatin eine Prämedikation zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Hydratation und Antiemetese begonnen. Bei Patienten, die die Xeloda Oxaliplatin-Kombination erhalten sollen, wird eine antiemetische Prämedikation entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale von Oxaliplatin empfohlen. Die empfohlene Behandlungsdauer

der adjuvanten Therapie von Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III beträgt 6 Monate.

Mammakarzinom

In der Kombinationstherapie mit Docetaxel beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Xeloda 1250 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (Tabelle 1), kombiniert mit 75 mg/m² Docetaxel als einstündige intravenöse Infusion alle drei Wochen. Für Patienten, die die Kombinationstherapie aus Xeloda und Docetaxel erhalten, sollte vor der Gabe von Docetaxel, entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Docetaxel, eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid, wie z. B. Dexamethason, erfolgen.

Xeloda Dosisberechnungen

Siehe Tabellen 1 und 2

Dosisanpassung im Verlauf der Behandlung:

Allgemeines

Die Nebenwirkungen von Xeloda können durch symptomatische Behandlung und/oder eine Änderung der Dosierung (Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduzierung) beherrscht werden. Wenn die Dosis reduziert wurde, sollte sie zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr erhöht werden. Bei Unverträglichkeiten, die sich nach der Beurteilung des behandelnden Arztes wahrscheinlich nicht schwerwiegend oder lebensbedrohend ausprägen werden, wie z. B. Alopezie, Geschmacksveränderungen oder Nagelstörungen, kann die Behandlung unter Beibehaltung der selben Dosierung ohne Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung fortgesetzt werden. Patienten, die Xeloda einnehmen, sollen über die Notwendigkeit unterrichtet werden, die Behandlung sofort zu unterbrechen, wenn Nebenwirkungen mäßiger oder schwerer Ausprägung auftreten. Wenn eine Einnahme von Xeloda aufgrund von Nebenwirkungen auslassen wurde, soll sie nicht ersetzt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwir-

Tabelle 1 Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche für eine Xeloda Anfangsdosierung von 1250 mg/m²

Körperoberfläche (m ²)	Dosierung 1250 mg/m ² (zweimal täglich)				
	Standard-dosis	Anzahl der 150 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends)		Reduzierte Dosis (75 %)	Reduzierte Dosis (50 %)
	1250 mg/m ²	150 mg	500 mg	950 mg/m ²	625 mg/m ²
≤ 1,26	1500	–	3	1150	800
1,27–1,38	1650	1	3	1300	800
1,39–1,52	1800	2	3	1450	950
1,53–1,66	2000	–	4	1500	1000
1,67–1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79–1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93–2,06	2500	–	5	1950	1300
2,07–2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Fachinformation

Xeloda®

Tabelle 2 Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche für eine Xeloda Anfangsdosierung von 1000 mg/m²

	Dosierung 1000 mg/m ² (zweimal täglich)				
	Standard-dosis 1000 mg/m ²	Anzahl der 150 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends)		Reduzierte Dosis (75 %) 750 mg/m ²	Reduzierte Dosis (50 %) 500 mg/m ²
Körper- oberfläche (m ²)	Dosis pro Einnahme (mg)	150 mg	500 mg	Dosis pro Einnahme (mg)	Dosis pro Einnahme (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	–	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Tabelle 3 Übersicht zur Xeloda Dosisreduktion (3-wöchiger Therapiezyklus oder fortdauernde Behandlung)

Toxizität Grad*	Dosisänderungen während des Behandlungszyklus	Dosisan- passung für den nächsten Zyklus (% der Startdosis)
• Grad 1	Höhe der Dosis beibehalten	Höhe der Dosis beibehalten
• Grad 2		
– erstmaliges Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0–1 erreicht wurde	100 %
– zweites Auftreten		75 %
– drittes Auftreten		50 %
– viertes Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	Nicht zutreffend
• Grad 3		
– erstmaliges Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0–1 erreicht wurde	75 %
– zweites Auftreten		50 %
– drittes Auftreten		Nicht zutreffend
• Grad 4		
– erstmaliges Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen Oder Falls der Arzt eine Weiterführung der Behandlung für den Patienten für sinnvoll erachtet, Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0–1 erreicht wurde	50 %
– zweites Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	Nicht zutreffend

* Entsprechend der Common Toxicity Criteria (Version 1) des National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) oder der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des Cancer Therapy Evaluation Program des US National Cancer Institute, Version 3.0. Zu Hand-Fuß-Syndrom und Hyperbilirubinämie siehe Abschnitt 4.4.

kungen werden folgende Dosismodifikationen empfohlen:

Siehe Tabelle 3

Hämatologie: Patienten mit Ausgangswerten einer Neutrophilenzahl von $< 1,5 \times 10^9/l$ und/oder Ausgangswerten einer Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$ dürfen nicht mit Xeloda behandelt werden. Wenn ungeplante Laboruntersuchungen während eines Therapiezyklus einen Abfall der Neutrophilenzahl unter $1,0 \times 10^9/l$ oder der Plättchen-

zahl unter $75 \times 10^9/l$ zeigen, muss die Xeloda Behandlung unterbrochen werden.

Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei Anwendung von Xeloda als 3-wöchiger Therapiezyklus in Kombination mit anderen Arzneimitteln:

Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei Anwendung von Xeloda als 3-wöchiger Therapiezyklus in Kombination mit anderen Arzneimitteln sollten entsprechend Tabelle 3 (siehe oben) und den

jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der anderen Arzneimittel vorgenommen werden.

Wenn zu Beginn eines Therapiezyklus ein späterer Behandlungsbeginn mit entweder Xeloda oder den Kombinationspartnern angezeigt ist, sollten alle Arzneimittel solange ausgesetzt werden, bis die Voraussetzungen für die Wiederaufnahme der Behandlung mit allen Arzneimitteln erfüllt sind.

Wenn während eines Therapiezyklus Nebenwirkungen auftreten, die nach Ansicht des behandelnden Arztes nicht durch Xeloda verursacht sind, sollte Xeloda weiterhin gegeben und die Dosierung des anderen Arzneimittels gemäß der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angepasst werden.

Wenn das (die) andere(n) Arzneimittel endgültig abgesetzt werden muss (müssen), kann die Behandlung mit Xeloda wieder aufgenommen werden, wenn die Voraussetzungen hierfür erfüllt sind.

Dieser Hinweis ist für alle Indikationen und für alle speziellen Patientenpopulationen gültig.

Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei fortdauernder Anwendung von Xeloda in Kombination mit anderen Arzneimitteln:

Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei fortdauernder Anwendung von Xeloda in Kombination mit anderen Arzneimitteln sollten entsprechend Tabelle 3 (siehe oben) und den jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der anderen Arzneimittel vorgenommen werden.

Dosisanpassung bei bestimmten Patientengruppen:

Beeinträchtigung der Leberfunktion: Für eine Dosisempfehlung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vor. Es liegen keine Informationen zu Leberfunktionsstörungen bei Zirrhose oder Hepatitis vor.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion: Xeloda ist bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion kontraindiziert (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn $< 30 \text{ ml/min}$ [Cockcroft und Gault]). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 ist bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn $30 - 50 \text{ ml/min}$) gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht. Bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Therapiebeginn wird eine Dosisreduktion auf 75 % der 1250 mg/m²-Startdosis empfohlen. Bei Patienten mit einer leichten Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn $51 - 80 \text{ ml/min}$) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Eine sorgfältige Überwachung und sofortige Behandlungsunterbrechung wird empfohlen, wenn der Patient ein unerwünschtes



Ereignis vom Grad 2, 3 oder 4 entwickelt, gefolgt von einer Dosisanpassung wie in der obenstehenden Tabelle 3 angeführt. Wenn die berechnete Kreatinin-Clearance während der Behandlung unter 30 ml/min abfällt, muss Xeloda abgesetzt werden. Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion gelten gleichermaßen für die Monotherapie wie für die Kombinationstherapie (siehe auch den untenstehenden Abschnitt „Ältere Patienten“).

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern (unter 18 Jahren).

Ältere Patienten: Eine Anpassung der Anfangsdosis ist während der Xeloda Monotherapie nicht erforderlich. Jedoch scheinen die Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 bei älteren Patienten (≥60 Jahre) häufiger zu sein als bei jüngeren. Bei Anwendung von Xeloda in Kombination mit anderen Arzneimitteln erlitten ältere Patienten (≥65 Jahre) mehr Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 – einschließlich solcher, die zu einem Absetzen der Therapie führten – als jüngere Patienten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten ab 60 Jahren wird empfohlen.

– **Bei Kombination mit Docetaxel:** Bei Patienten, die 60 Jahre oder älter waren, wurde eine Zunahme der behandlungsbedingten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 und der behandlungsbedingten schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Für Patienten, die 60 Jahre oder älter sind, wird eine Reduzierung der Anfangsdosis von Xeloda auf 75 % (950 mg/m² zweimal täglich) empfohlen. Wenn bei Patienten ab 60 Jahren, die mit einer reduzierten Xeloda Anfangsdosis in Kombination mit Docetaxel behandelt werden, keine Nebenwirkungen beobachtet werden, kann die Xeloda Dosis vorsichtig auf 1250 mg/m² zweimal täglich erhöht werden.

– **Bei Kombination mit Irinotecan:** Bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, wird eine Reduktion der Xeloda Anfangsdosis auf 800 mg/m² zweimal täglich empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwerwiegende und unerwartete Reaktionen bei Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen,
- Überempfindlichkeit gegen Capecitabin oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Fluorouracil,
- bekannter Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (DPD),
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- schwere Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie,
- schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min),
- Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin (siehe Abschnitt 4.5),
- Wenn für eines der Arzneimittel der Kombinationstherapie Gegenanzeigen vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zu den **dosislimitierenden Nebenwirkungen** gehören Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundschleimhautentzündung sowie das Hand-Fuß-Syndrom (Hand-Fuß-Hautreaktion, palmoplantare Erythrodysesthesie). Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel und erfordern kein endgültiges Abbrechen der Therapie, obwohl die Dosierung möglicherweise unterbrochen oder reduziert werden muss.

Diarrhö: Patienten mit schwerer Diarrhö sollen sorgfältig überwacht und im Falle einer Dehydrierung mit Flüssigkeit und einem Elektrolytersatz versorgt werden. Es kann eine Therapie mit Standard-Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) erfolgen. NCIC CTC Grad 2 Diarrhö wird definiert als eine Erhöhung auf 4 bis 6 Stuhlgänge pro Tag oder als nächtlicher Stuhlgang, Grad 3 Diarrhö als eine Erhöhung auf 7 bis 9 Stuhlgänge pro Tag oder Inkontinenz und Malabsorption, und Grad 4 als eine Erhöhung auf ≥10 Stuhlgänge pro Tag oder überwiegend blutige Diarrhö oder die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung. Erforderlichenfalls muss die Dosis angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Dehydrierung: Eine Dehydrierung muss vermieden oder bei ihrem Beginn ausgeglichen werden. Patienten mit Gewichtsverlust, Asthenie, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall können schnell dehydrieren. Bei Auftreten einer Dehydrierung vom Grad 2 oder höher muss die Xeloda Behandlung sofort unterbrochen und die Dehydrierung ausgeglichen werden. Die Behandlung darf erst wieder aufgenommen werden, wenn der Patient rehydriert ist und die etwaigen Ursachen der Dehydrierung beseitigt wurden oder unter Kontrolle sind. Erforderlichenfalls müssen Dosisanpassungen gemäß dem zugrunde liegenden unerwünschten Ereignis erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Hand-Fuß-Syndrom (auch als Hand-Fuß-Hautreaktion oder palmoplantare Erythrodysesthesie oder durch Chemotherapie induziertes akrales Erythem bekannt). Grad 1 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch Taubheitsgefühl, Dysästhesie/Parästhesie, Kribbeln, schmerzlose Schwellungen oder Erythem der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die den Alltag nicht beeinträchtigen. Grad 2 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch schmerzhaftes Erythem und Schwellung der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die die Aktivitäten des Patienten im täglichen Leben beeinträchtigen. Grad 3 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch feuchte Abschuppungen, Geschwürbildung, Blasenbildung und starke Schmerzen an den Händen und/oder Füßen und/oder starke Beschwerden, die es für den Patienten unmöglich machen zu arbeiten oder Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen. Falls ein Grad 2 oder 3 Hand-Fuß-Syndrom auftritt, soll die Verabreichung von Xeloda unterbrochen werden, bis die Beschwerden verschwinden oder die Intensität sich auf Grad 1 vermindert. Die Xeloda Dosis soll nach einem Grad 3 Hand-Fuß-Syndrom reduziert werden. Bei Anwendung von Xeloda in Kombination mit Cisplatin wird

die Gabe von Vitamin B₆ (Pyridoxin) zur symptomatischen oder sekundär-prophylaktischen Behandlung des Hand-Fuß-Syndroms nicht empfohlen, da eine Abnahme der Wirksamkeit von Cisplatin durch Vitamin B₆ in der Literatur beschrieben ist.

Kardiotoxizität: Kardiotoxizität, die Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmie, kardiogenen Schock, plötzlichen Herztod und Veränderungen im EKG umfasst, wurde mit der Therapie mit fluoridierten Pyrimidinen in Verbindung gebracht. Diese Nebenwirkungen können bei Patienten mit einer Erkrankung der Herzkranzgefäße in der Vorgeschichte häufiger auftreten. Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie sind bei Patienten beobachtet worden, die Xeloda erhalten haben. Die Anwendung bei Patienten, aus deren Vorgeschichte schwere Herzerkrankungen, Arrhythmien und Angina pectoris bekannt sind, darf nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Hypo- oder Hyperkalzämie: Über Hypo- oder Hyperkalzämie wurde während der Behandlung mit Xeloda berichtet. Bei Patienten mit vorbestehender Hypo- oder Hyperkalzämie ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems: Bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems, z. B. Hirnmetastasen oder Neuropathie, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Diabetes mellitus oder Störungen im Elektrolythaushalt: Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Störungen im Elektrolythaushalt, da sich diese während der Behandlung mit Xeloda verschlechtern können.

Antikoagulation mit Kumin-Derivaten: In einer Interaktionsstudie, in der eine Einzeldosis von Warfarin verabreicht wurde, wurde eine signifikante Zunahme der mittleren AUC von S-Warfarin um 57 % beobachtet. Dieses Ergebnis legt eine Wechselwirkung, wahrscheinlich aufgrund einer Hemmung des Isoenzym Cytochrom P450 2C9 durch Capecitabin, nahe. Bei Patienten, die gleichzeitig Xeloda und eine gerinnungshemmende Behandlung mit oralen Kumin-Derivaten erhalten, sollte die Blutgerinnung (Prothrombinzeit [INR] oder Prothrombinzeit) engmaschig überwacht und die Dosis des Antikoagulans entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Beeinträchtigung der Leberfunktion: Da Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit Leberschäden fehlen, sollte die Anwendung von Xeloda bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sorgfältig überwacht werden, unabhängig vom Vorhandensein von Lebertumoren. Die Gabe von Xeloda sollte unterbrochen werden, wenn behandlungsbedingte Erhöhungen des Bilirubinwertes von >3,0-mal der oberen Grenze des Normalbereiches (ULN) oder behandlungsbedingte Erhöhungen der hepatischen Aminosaminotransferasen (ALT, AST) von 2,5-mal der oberen Grenze des Normalbereiches (ULN) aufträte.

Xeloda®

ten. Die Behandlung mit Xeloda als Monotherapie kann wieder aufgenommen werden, wenn der Bilirubinwert auf $\leq 3,0 \times$ ULN abnimmt bzw. die Werte für die hepatischen Aminotransferasen auf $\leq 2,5 \times$ ULN abnehmen.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion: Die Häufigkeit von Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 ist bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

Da dieses Arzneimittel wasserfreie Lactose als sonstigen Bestandteil enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:

Kumarin-Antikoagulantien und deren Derivate: Veränderte Koagulationsparameter und/oder Blutungen wurden von Patienten berichtet, die Xeloda gleichzeitig mit Kumarinderivaten wie Warfarin oder Phenprocoumon als Antikoagulantien erhielten. Diese Reaktionen traten innerhalb weniger Tage und bis zu mehreren Monaten nach Beginn der Therapie mit Xeloda auf, und, in wenigen Fällen, bis zu einem Monat nach Absetzen von Xeloda. In einer klinischen Interaktionsstudie zur Pharmakokinetik erhöhte die Behandlung mit Xeloda nach einer Einmalgabe von 20 mg Warfarin die AUC von S-Warfarin um 57 %, mit einer Zunahme der INR (Prothrombinratio) um 91 %. Da der Metabolismus von R-Warfarin unbeeinflusst blieb, weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass Capecitabin das Isoenzym 2C9 hemmt, jedoch keinen Einfluss auf die Isoenzyme 1A2 und 3A4 ausübt. Patienten, die Kumarinderivate als Antikoagulantien gleichzeitig mit Xeloda erhalten, sollten regelmäßig auf Veränderungen der Koagulationsparameter (PT oder INR) überwacht werden, und die Dosis des Antikoagulans sollte entsprechend angepasst werden.

Phenytoin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Xeloda mit Phenytoin wurde über erhöhte Phenytoin-Plasmakonzentrationen, die vereinzelt zu Symptomen einer Phenytoinvergiftung führten, berichtet. Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit Xeloda einnehmen, sollten regelmäßig auf erhöhte Phenytoin-Plasmakonzentrationen hin überwacht werden.

Folinsäure: Eine Interaktionsstudie mit Xeloda und Folinsäure ergab, dass Folinsäure keinen wesentlichen Effekt auf die Pharmakokinetik von Xeloda und seine Metaboliten ausübt. Folinsäure hat jedoch einen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Xeloda, dessen Toxizität durch Folinsäure erhöht werden kann: Die maximale verträgliche Dosis (MTD) lag bei alleiniger Gabe von Xeloda in der intermittierenden Dosie-

rung bei 3000 mg/m²/Tag; sie betrug hingegen nur 2000 mg/m²/Tag bei kombinierter Gabe von Xeloda und Folinsäure (zweimal täglich 30 mg).

Sorivudin und Analoga: Es wurde eine klinisch signifikante Wechselwirkung zwischen Sorivudin und 5-FU beschrieben, die auf einer Hemmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase durch Sorivudin beruht. Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, ist potenziell tödlich. Daher darf Xeloda nicht zusammen mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Nach dem Ende einer Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin, muss mindestens 4 Wochen gewartet werden, bevor die Therapie mit Xeloda begonnen werden kann.

Antazida: Der Einfluss eines Aluminiumhydroxid- und Magnesiumhydroxid-haltigen Antazidums auf die Pharmakokinetik von Capecitabin wurde untersucht. Es kam zu einem leichten Anstieg der Plasmakonzentration von Capecitabin sowie eines Metaboliten (5'DFCR); es wurde keine Auswirkung auf die 3 Hauptmetaboliten (5'DFUR, 5-FU und FBAL) beobachtet.

Allopurinol: Für 5-FU wurden Wechselwirkungen mit Allopurinol beobachtet; mit möglicher verminderter Wirksamkeit von 5-FU. Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol und Xeloda sollte vermieden werden.

Wechselwirkung mit Cytochrom P 450: Zu möglichen Wechselwirkungen mit den Isoenzymen 1A2, 2C9 und 3A4 siehe Wechselwirkungen mit Kumarin-Antikoagulantien und deren Derivaten.

Interferon alfa: Die maximale verträgliche Dosis von Xeloda betrug bei einer Kombination mit Interferon alfa-2a (3 Mio.I.E./m² täglich) 2000 mg/m² täglich, verglichen mit 3000 mg/m² täglich bei alleiniger Gabe von Xeloda.

Strahlentherapie: Die maximale verträgliche Dosis von Xeloda beträgt in der Monotherapie mit dem intermittierenden Behandlungsschema 3000 mg/m² täglich. Demgegenüber beträgt die maximale verträgliche Dosis von Xeloda bei Kombination mit einer Strahlentherapie beim Rektumkarzinom 2000 mg/m² täglich, unter Anwendung entweder eines kontinuierlichen Behandlungsschemas oder einer täglichen Gabe von Montag bis Freitag während einer 6-wöchigen Strahlentherapie.

Oxaliplatin: Bei Anwendung von Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin oder Oxaliplatin/Bevacizumab traten keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Capecitabin oder dessen Metaboliten bzw. von freiem oder gesamtem Platin auf.

Bevacizumab: Bevacizumab hatte keine klinisch signifikanten Wirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter von Capecitabin oder dessen Metaboliten in Gegenwart von Oxaliplatin.

Wechselwirkung mit Nahrung: In sämtlichen klinischen Studien wurden die Patienten angewiesen, Xeloda innerhalb von 30 Minuten

nach einer Mahlzeit einzunehmen. Da die momentanen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten auf der Einnahme mit Nahrung basieren, wird die Einnahme von Xeloda mit Nahrung empfohlen. Eine Einnahme zusammen mit Nahrung verringert die Resorptionsrate von Capecitabin (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Untersuchungen zur Behandlung von Schwangeren mit Xeloda liegen nicht vor; es ist jedoch davon auszugehen, dass die Verabreichung von Xeloda während der Schwangerschaft zur Schädigung des Feten führen kann. In reproduktionstoxikologischen Prüfungen am Tier führte die Anwendung von Xeloda zu Embryofetilität und Teratogenität. Diese Resultate sind bei Fluoropyrimidin-Derivaten zu erwarten. Während der Schwangerschaft ist Xeloda kontraindiziert. Gebärfähigen Frauen ist von einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Xeloda abzuraten. Wird die Patientin während der Behandlung mit Xeloda schwanger, muss auf die mögliche Gefährdung des Feten hingewiesen werden.

Ob Xeloda in die Muttermilch übertritt, ist nicht bekannt. In laktierenden Mäusen wurden relevante Mengen an Capecitabin und seinen Metaboliten in der Milch gefunden. Während einer Xeloda Therapie sollte abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xeloda hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Xeloda kann Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit verursachen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Xeloda basiert auf den Daten von mehr als 3000 Patienten, die mit Xeloda als Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit verschiedenen Chemotherapieschemata in mehreren Indikationen behandelt wurden. Die Sicherheitsprofile der Xeloda Monotherapie sind in den Patientenpopulationen mit metastasiertem Mammakarzinom, mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und mit adjuvant behandeltem Kolonkarzinom vergleichbar. Zu den Einzelheiten der Hauptstudien, einschließlich Studiendesign und Wirksamkeitsergebnisse, siehe Abschnitt 5.1.

Die am häufigsten berichteten und/oder klinisch relevanten Nebenwirkungen, die mit der Behandlung zusammenhängen, waren gastrointestinale Störungen (insbesondere Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Stomatitis), Hand-Fuß-Syndrom (palmo-plantare Erythrodyasesthesie), Abgeschlagenheit, Asthenie, Anorexie, Kardiotoxizität, erhöhte Nierenfunktionsfunktion bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion und Thrombose/Embolie.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die durch den Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder mittel-

Fachinformation


Xeloda®

Tabelle 4 Zusammenfassung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die von Patienten unter Xeloda Monotherapie berichtet wurden

Körpersystem	Sehr häufig Alle Schweregrade	Häufig Alle Schweregrade	Gelegentlich Schwerwiegende oder lebensbedrohliche (Grad 3–4) oder als medizinisch relevant betrachtete Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	–	Herpes-Virusinfektion, Nasopharyngitis, Infektionen der unteren Atemwege	Sepsis, Infektionen der Harnwege, Zellulitis, Tonsillitis, Pharyngitis, orale Candidiasis, Influenza, Gastroenteritis, Pilzinfektion, Infektion, Zahnabszess
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	–	–	Lipom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	Neutropenie, Anämie	Febrile Neutropenie, Pancytopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, hämolytische Anämie, Erhöhung der <i>International Normalised Ratio</i> (INR)/Prothrombinzeit verlängert
Erkrankungen des Immunsystems	–	–	Hypersensitivität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Dehydrierung, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme	Diabetes, Hypokaliämie, Appetitstörung, Unterernährung, Hypertriglyceridämie
Psychiatrische Erkrankungen	–	Schlaflosigkeit, Depression	Verwirrtheit, Panikattacken, gedrückte Stimmung, verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	–	Kopfschmerzen, Lethargie, Schwindel, Parästhesie, Störungen des Geschmacksempfindens	Aphasie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Ataxie, Synkopen, Gleichgewichtsstörungen, sensorische Störungen, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	–	Erhöhter Tränenfluss, Konjunktivitis, Augenreizung	Reduzierte Sehschärfe, Doppelsehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	–	–	Vertigo, Ohrenscherzen
Herzerkrankungen	–	–	Instabile Angina, Angina pectoris, Myokardischämie, Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie, Sinustachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	–	Thrombophlebitis	Tiefe Venenthrombose, Hypertonie, Punktblutungen, Hypotonie, Hitzewallungen, peripheres Kältegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	Dyspnö, Epistaxis, Husten, Rhinorrhö	Lungenembolie, Pneumothorax, Hämoptysie, Asthma, Belastungsdyspnö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Stomatitis, Bauchschmerzen	Gastrointestinale Blutungen, Verstopfung, Oberbauchbeschwerden, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit	Darmverschluss, Aszites, Enteritis, Gastritis, Dysphagie, Unterbauchbeschwerden, Ösophagitis, Unwohlsein im Bauch, Gastroösophagusreflux, Kolitis, Blut im Stuhl
Leber- und Gallenerkrankungen	–	Hyperbilirubinämie, abweichende Leberfunktionswerte	Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Palmoplantares Erythrodysästhesie Syndrom	Ausschlag, Alopezie, Erythem, trockene Haut, Pruritus, Hyperpigmentierung der Haut, makuläre Rötung, Abschuppung der Haut, Dermatitis, Pigmentierungsstörungen, Nagelstörungen	Hautgeschwüre, Rötung, Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktion, palmares Erythem, Schwellungen im Gesicht, Purpura
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	–	Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	Gelenkschwellung, Knochenschmerzen, Gesichtsschmerz, Skelettmuskelsteifheit, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	–	–	Hydronephrose, Harninkontinenz, Hämaturie, Nykturie, Erhöhung des Kreatinin im Blut
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	–	–	Vaginalblutungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abgeschlagenheit, Asthenie	Pyrexie, Lethargie, peripheres Ödem, Unwohlsein, Brustschmerzen	Ödem, Schüttelfrost, grippeartiges Krankheitsgefühl, Rigor, erhöhte Körpertemperatur
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	–	–	Blasenbildung, Überdosierung

April 2010

005254-C727 – Xeloda – n

5

Fachinformation

Xeloda®

bar mit der Anwendung von Xeloda in Zusammenhang gebracht werden, sind in Tabelle 4 für die Xeloda Monotherapie und in Tabelle 5 für die Kombinationstherapie mit verschiedenen Chemotherapieschemata in mehreren Indikationen angegeben. Zur Klassifizierung der Häufigkeit der Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Xeloda Monotherapie:

Tabelle 4 auf Seite 5 enthält die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Xeloda Monotherapie aus einer gepoolten Auswertung der Sicherheitsdaten von drei großen klinischen Studien mit > 1900 Patienten (Studien M66001, SO14695 und SO14796). Die Nebenwirkungen wurden der zugehörigen Häufigkeitsgruppe hinzugefügt entsprechend der Gesamtinzidenz aus der gepoolten Analyse.

Xeloda in der Kombinationstherapie:

Die Tabelle 5 enthält die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Kombinationstherapie von Xeloda mit verschiedenen Chemotherapieschemata in mehreren Indikationen, basierend auf den Sicherheitsdaten von mehr als 3000 Patienten. Die Nebenwirkungen wurden der zugehörigen Häufigkeitsgruppe („sehr häufig“ oder „häufig“) hinzugefügt entsprechend der höchsten Inzidenz in einer der großen klinischen Studien und wurden nur in die Tabelle aufgenommen, wenn sie **zusätzlich** zu denen bei Xeloda Monotherapie oder **in größerer Häufigkeit** als bei Xeloda Monotherapie beobachtet wurden (siehe Tabelle 4). Nebenwirkungen, die in der Xeloda Kombinationstherapie gelegentlich berichtet wurden, entsprechen denjenigen, die auch für die Xeloda Monotherapie oder die Monotherapie des Kombinationspartners – in der Literatur und/oder in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – berichtet wurden.

Einige dieser Nebenwirkungen werden häufig bei Anwendung des Kombinationspartners beobachtet, z. B. periphere sensorische Neuropathie bei Docetaxel oder Oxaliplatin oder Hypertonie bei Bevacizumab. Eine Verstärkung durch die Xeloda Therapie kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Siehe Tabelle 5

Erfahrungen nach der Markteinführung

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung beobachtet:

- Sehr selten: Tränenkanal-Stenose
- Sehr selten: Während klinischer Studien und nach Markteinführung wurde über Leberschmerzen und cholestatische Hepatitis berichtet.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**Hand-Fuß-Syndrom**

(siehe Abschnitt 4.4):

Bei einer Capecitabin-Dosis von 1250 mg/m^2 zweimal täglich an den Tagen

1 bis 14 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus wurden in Studien zur Capecitabin-Monotherapie, die Studien zur adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms, zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms und zur Behandlung des Mammakarzinoms umfassten, Hand-Fuß-Syndrome aller Schweregrade mit einer Häufigkeit von 53–60 % beobachtet. Im Capecitabin/Docetaxel-Arm zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms betrug die Häufigkeit 63 %. Bei einer Capecitabin-Dosis von 1000 mg/m^2 zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus wurden in der Kombinationstherapie Hand-Fuß-Syndrome aller Schwere-

grade mit einer Häufigkeit von 22–30 % beobachtet.

Eine Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata in mehreren Indikationen behandelt worden waren (Kolon-, Kolorektal-, Magen- und Mammakarzinom), zeigte, dass Hand-Fuß-Syndrome aller Schweregrade bei 2066 (43 %) der Patienten nach einer medianen Zeit von 239 Tagen (95 % K.I. 201–288) nach Beginn der Capecitabin-Behandlung aufgetreten waren. Bei Verknüpfung aller Studien waren die folgen-

Tabelle 5 Zusammenfassung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Xeloda in Kombinationstherapie behandelt wurden (**zusätzliche** oder **häufigere Nebenwirkungen** gegenüber Xeloda Monotherapie)

Körpersystem	Sehr häufig Alle Schweregrade	Häufig Alle Schweregrade
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	–	Herpes zoster, Infektionen der Harnwege, Mundcandidiasis, Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis, Influenza, Infektionen*, Herpes labialis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Neutropenie*, Leukopenie*, Anämie*, neutropenisches Fieber*, Thrombozytopenie	Knochenmarksdepression, febrile Neutropenie*
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	–	Hypersensitivität
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	verminderter Appetit	Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hyperglykämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	–	Schlafstörungen, Angst
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Geschmacksveränderungen, Parästhesie und Dysästhesie, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie, Kopfschmerzen	Neurotoxizität, Tremor, Neuralgie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hypoästhesie
<i>Augenerkrankungen</i>	Erhöhte Tränensekretion	Sehstörungen, trockene Augen, Augenschmerzen, Sehschwäche, verschwommenes Sehen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	–	Tinnitus, Hörschwäche
<i>Herzkrankungen</i>	–	Vorhofflimmern, Herzischämie/Herzinfarkt
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Ödeme an den unteren Extremitäten, Hypertonie, Embolie* und Thrombose	Flushing, Hypotonie, hypertensive Krisen, Hitzewallung, Phlebitis
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Halsschmerzen, Pharynxdysästhesie	Schluckauf, Pharyngolaryngealschmerzen, Dysphonie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Verstopfung, Dyspepsie	Blutungen im oberen Bauchbereich, Mundulzerationen, Gastritis, Spannungsgefühl im Bauch, Refluxgastroösophagitis, Mundschmerzen, Dysphagie, Rektalblutungen, Unterbauchbeschwerden, orale Dysästhesie, orale Parästhesie, orale Hypoästhesie, Bauchbeschwerden
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	–	Abweichende Leberfunktionswerte



Fortsetzung Tabelle 5

Körpersystem	Sehr häufig Alle Schweregrade	Häufig Alle Schweregrade
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, Nagelstörungen	Hyperhidrose, erythematöse Rötung, Urtikaria, nächtliches Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- krankungen	Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten	Kieferschmerzen, Muskelspasmen, Trismus, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	–	Hämaturie, Proteinurie, erniedrigte renale Kreatininclearance, Dysurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie, Schwäche, Lethargie ⁺ , Temperaturempfindlichkeit	Mukositis, Gliederschmerzen, Schmerzen, Schüttelfrost, Brustschmerzen, grippeähnliches Krankheitsgefühl, Fieber ⁺ , infusionsbedingte Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	–	Kontusion

⁺ Jedem Term liegt die Häufigkeit der Nebenwirkungen aller Schweregrade zugrunde. Den Termen, die mit einem „+“ markiert sind, liegt die Häufigkeit der Nebenwirkungen vom Schweregrad 3–4 zugrunde. Die Nebenwirkungen werden entsprechend der höchsten Inzidenz angegeben, die in einer der großen klinischen Studien zur Kombinationstherapie beobachtet wurde.

den Kovariaten statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko verbunden, ein Hand-Fuß-Syndrom zu entwickeln: erhöhte Capecitabin-Anfangsdosis (in Gramm), verringerte kumulative Capecitabin-Dosis (0,1 · kg), erhöhte relative Dosis-Intensität in den ersten 6 Wochen, erhöhte Behandlungsdauer in der Studie (in Wochen), höheres Alter (in 10-Jahres-Inkrementen), weibliches Geschlecht sowie guter ECOG-Performance-Status zu Behandlungsbeginn (0 versus ≥ 1).

Diarrhö (siehe Abschnitt 4.4):

Xeloda kann eine Diarrhö hervorrufen, was bei bis zu 50 % der Patienten beobachtet wurde.

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin behandelt worden waren, zeigten, dass bei Verknüpfung aller Studien die folgenden Kovariaten statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko verbunden waren, eine Diarrhö zu entwickeln: erhöhte Capecitabin-Anfangsdosis (in Gramm), erhöhte Behandlungsdauer in der Studie (in Wochen), höheres Alter (in 10-Jahres-Inkrementen), weibliches Geschlecht. Folgende Kovariate waren statistisch signifikant mit einem erniedrigten Risiko verbunden, eine Diarrhö zu entwickeln: erhöhte kumulative Capecitabin-Dosis (0,1 · kg) und erhöhte relative Dosis-Intensität in den ersten 6 Wochen.

Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.4):

Zusätzlich zu den in Tabelle 4 und 5 beschriebenen Nebenwirkungen waren, basierend auf einer gepoolten Auswertung der klinischen Sicherheitsdaten von 7 klinischen Studien mit 949 Patienten (2 Phase-III- und 5 Phase-II-Studien beim metastasierten Kolorektalkarzinom und metastasierten Mammakarzinom), die folgenden Nebenwirkungen

gen mit einer Inzidenz von weniger als 0,1 % mit der Xeloda Monotherapie verbunden: Kardiomyopathie, Herzversagen, plötzlicher Herztod und ventrikuläre Extrasystolen.

Enzephalopathie:

Zusätzlich zu den in Tabelle 4 und 5 beschriebenen Nebenwirkungen und basierend auf der oben genannten gepoolten Auswertung der klinischen Sicherheitsdaten von 7 klinischen Studien war auch eine Enzephalopathie mit einer Inzidenz von weniger als 0,1 % mit der Xeloda Monotherapie verbunden.

d. Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2):

Eine Auswertung der Sicherheitsdaten von Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter, die mit Xeloda als Monotherapie bzw. in Kombination mit Docetaxel behandelt wurden, zeigten eine Erhöhung der Inzidenz behandlungsbedingter Grad-3- und -4-Nebenwirkungen sowie behandlungsbedingter schwerwiegender Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten unter 60 Jahren. Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter, die mit Xeloda plus Docetaxel behandelt wurden, setzten die Therapie auch vermehrt aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab, verglichen mit Patienten unter 60 Jahren.

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin behandelt worden waren, zeigten, dass bei Verknüpfung aller Studien ein höheres Alter (in 10-Jahres-Inkrementen) statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko, ein Hand-Fuß-Syndrom und eine Diarrhö zu entwickeln, und mit einem verringerten Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, verbunden war.

Geschlecht

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin behandelt worden waren, zeigten, dass bei Verknüpfung aller Studien das weibliche Geschlecht statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko, ein Hand-Fuß-Syndrom und eine Diarrhö zu entwickeln, und mit einem verringerten Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, verbunden war.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2):

Eine Auswertung der Sicherheitsdaten von Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion bei Behandlungsbeginn, die mit Xeloda in Monotherapie beim Kolorektalkarzinom behandelt wurden, zeigten eine Erhöhung der Inzidenz behandlungsbedingter Grad-3- und -4-Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (36 % bei Patienten ohne beeinträchtigte Nierenfunktion [n = 268] versus 41 % bei Patienten mit leicht [n = 257] bzw. 54 % bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion [n = 59]) (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion musste die Dosis häufiger reduziert werden (44 %) als bei Patienten ohne bzw. mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (33 % bzw. 32 %) und die Behandlung musste häufiger vorzeitig abgebrochen werden (21 % Therapieabbrüche während der ersten beiden Behandlungszyklen) als bei Patienten ohne bzw. mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (5 % und 8 %).

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierungen manifestieren sich in Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Mukositis, gastrointestinale Irritation und Blutungen sowie Knochenmarksdepression. Die medizinische Behandlung einer Überdosierung sollte die üblichen therapeutischen und supportiven Interventionen umfassen, die darauf zielen, die vorhandenen klinischen Manifestationen zu korrigieren und deren mögliche Komplikationen zu verhindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatikum (Antimetabolit), ATC-Code: L01BC06

Capecitabin ist ein nicht zytotoxisches Fluoropyrimidincarbam, das als eine oral eingenommene Vorstufe der zytotoxischen Substanz 5-Fluorouracil (5-FU) seine Wirkung entfaltet. Capecitabin wird über mehrere enzymatische Schritte aktiviert (siehe Abschnitt 5.2). Das Enzym, das in die abschließende Umwandlung zu 5-FU eingebunden ist, Thymidin-Phosphorylase (ThyPase), kommt sowohl in Tumorgewebe als auch in gesundem Gewebe vor, in letzterem üblicherweise jedoch in geringerer Konzentration. In Heterotransplantatmodellen humaner Karzinome zeigte Capecitabin in Kombination mit Docetaxel einen synergistischen Effekt, der auf die Hochregulierung der Thymidinphosphorylase durch Docetaxel zurückgeführt werden könnte.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass es durch die Metabolisierung von 5-FU in anaboli-

Xeloda®

schen Stoffwechselpfad zur Blockade der Methylierung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure kommt, wodurch die Synthese der Desoxyribonucleinsäure (DNS) beeinflusst wird. Der Einbau von 5-FU führt weiter zu einer Inhibierung der RNS- und Protein-Synthese. Da DNS und RNS für Zellteilung und -wachstum unerlässlich sind, beruht die Wirkung von 5-FU möglicherweise darauf, einen Thymidinmangel zu bewirken, der unbalanciertes Zellwachstum und Zelltod hervorruft. Am stärksten treffen die Auswirkungen des DNS- und RNS-Mangels jene Zellen, die schneller proliferieren und 5-FU schneller metabolisieren.

Kolon- und Kolorektalkarzinom:

Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms mit Xeloda als Monotherapie

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie der Phase III bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III (Dukes C) stützen die Anwendung von Xeloda in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms (XACT-Studie, M66001). In dieser Studie wurden 1987 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Xeloda (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause, in dreiwöchigen Zyklen über 24 Wochen) oder 5-FU und Leucovorin (Mayo-Schema: 20 mg/m² Leucovorin i.v., gefolgt von 425 mg/m² 5-FU als i.v. Bolusinjektion, an den Tagen 1 bis 5, alle 28 Tage über 24 Wochen) zugeteilt. Xeloda war in der *Per-Protokoll*-Population hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens mindestens gleichwertig zu intravenösem 5-FU/LV (Hazard-Ratio 0,92; 95 %-Konfidenzintervall [K.I.] 0,80–1,06). In der gesamten randomisierten Population ergab die Prüfung auf einen Unterschied zwischen Xeloda und 5-FU/LV hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens Hazard-Ratios von 0,88 (95 %-K.I. 0,77–1,01; p = 0,068) bzw. 0,86 (95 %-K.I. 0,74–1,01; p = 0,060). Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug zum Zeitpunkt der Analyse 6,9 Jahre. Die Überlegenheit von Xeloda gegenüber 5-FU (als Bolus)/LV konnte in einer im Voraus geplanten, multivariaten Cox-Analyse gezeigt werden. Im statistischen Analysenplan wurden die folgenden Faktoren zum Einschluss in das Modell spezifiziert: Alter, Zeitraum zwischen Operation und Randomisierung, Geschlecht, CEA-Ausgangswerte, Lymphknotenbefall vor Behandlungsbeginn und Land. Xeloda erwies sich 5-FU/LV als überlegen, sowohl hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,849; 95 %-K.I. 0,739–0,976; p = 0,0212) als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,828; 95 %-K.I. 0,705–0,971; p = 0,0203).

Adjuvante Kombinationstherapie des Kolonkarzinoms

Die Anwendung von Xeloda in Kombination mit Oxaliplatin (XELOX) zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Kolonkarzinom wird durch die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III (Dukes C) gestützt (Studie NO16968). In dieser Studie wurden 944 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über

2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause, in dreiwöchigen Zyklen über 24 Wochen) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² als i.v. Infusion über 2 Stunden am Tag 1 alle 3 Wochen) zugeteilt. 942 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit 5-FU als Bolusinjektion und Leucovorin zugeteilt. In der Primärauswertung des krankheitsfreien Überlebens in der *Intent-to-Treat*-Population konnte gezeigt werden, dass die XELOX-Therapie der Behandlung mit 5-FU/LV signifikant überlegen ist (Hazard Ratio 0,80; 95 %-K.I. 0,69–0,93; p = 0,0045). Die 3-Jahresrate des krankheitsfreien Überlebens betrug 71 % für XELOX gegenüber 67 % für 5-FU/LV. Diese Ergebnisse werden durch die Analyse des rückfallfreien Überlebens, des sekundären Endpunktes, gestützt (Hazard Ratio 0,78; 95 %-K.I. 0,67–0,92; p = 0,0024 für XELOX gegenüber 5-FU/LV). XELOX zeigte einen Trend zur Überlegenheit für das Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio 0,87; 95 %-K.I. 0,72–1,05; p = 0,1486), was sich in einer Risikoreduktion hinsichtlich des Todes um 13 % ausdrückt. Die 5-Jahresrate des Gesamtüberlebens betrug 78 % für XELOX gegenüber 74 % für 5-FU/LV. Die Wirksamkeitsdaten basieren auf einer medianen Beobachtungszeit von 59 Monaten für das Gesamtüberleben und 57 Monaten für das krankheitsfreie Überleben. In der *Intent-to-Treat*-Population war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen im XELOX-Kombinationstherapie-Arm mit 21 % höher als im 5-FU/LV-Monotherapie-Arm (9 %).

Xeloda Monotherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Daten zweier identisch angelegter, multizentrischer, randomisierter, kontrollierter Phase-III-Studien (SO14695, SO14796) stützen die Anwendung von Xeloda in der *First-line*-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. In diesen Studien wurden 603 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Xeloda zugeteilt (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause, in dreiwöchigen Zyklen). 604 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit 5-FU

und Leucovorin zugeteilt (Mayo-Schema: 20 mg/m² Leucovorin i.v., gefolgt von 425 mg/m² 5-FU als i.v. Bolusinjektion, an den Tagen 1 bis 5, alle 28 Tage). Die objektive Gesamtsprechrate in der gesamten randomisierten Population (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrug 25,7 % (Xeloda) gegenüber 16,7 % (Mayo-Schema); p < 0,0002. Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 140 Tage (Xeloda) gegenüber 144 Tagen (Mayo-Schema). Die mittlere Überlebensrate betrug 392 Tage (Xeloda) gegenüber 391 Tagen (Mayo-Schema). Gegenwärtig stehen keine Vergleichsdaten zur Verfügung bezüglich einer Xeloda Monotherapie beim Kolorektalkarzinom im Vergleich zu kombinierten *First-line*-Therapien.

First-line-Kombinationstherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (NO16966) stützen die Anwendung von Xeloda in Kombination mit Oxaliplatin oder mit Oxaliplatin und Bevacizumab in der *First-line*-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. Die Studie bestand aus zwei Teilen: Einem initialen 2-armigen Teil, in dem 634 Patienten randomisiert zwei verschiedenen Behandlungsgruppen, XELOX oder FOLFOX-4, zugeteilt wurden, und einem nachfolgenden 2 x 2 faktoriellen Teil, in dem 1401 Patienten vier verschiedenen Behandlungsgruppen, XELOX plus Placebo, FOLFOX-4 plus Placebo, XELOX plus Bevacizumab und FOLFOX-4 plus Bevacizumab, zugeteilt wurden. Zum Behandlungsschema siehe Tabelle 6.

Im Gesamtvergleich wurde in der ausgewerteten Patientenpopulation und in der *Intent-to-Treat*-Population hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens eine Nichtunterlegenheit der XELOX-Arme gegenüber den FOLFOX-4-Armen gezeigt (siehe Tabelle 7 auf Seite 9). Die Ergebnisse weisen auf eine Äquivalenz von XELOX und FOLFOX-4 bezüglich des Gesamtüberlebens hin (siehe Tabelle 7). Nach einer zuvor festgelegten explorativen Analyse wurde XELOX plus Bevacizumab mit FOLFOX-4 plus Bevacizumab

Tabelle 6 Behandlungsschema in Studie NO16966 zum metastasierten Kolorektalkarzinom

	Behandlung	Anfangsdosis	Behandlungsschema
FOLFOX-4 oder FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² i.v. 2 Std.	Oxaliplatin am Tag 1, alle 2 Wochen
	Leucovorin	200 mg/m ² i.v. 2 Std.	Leucovorin am Tag 1 und 2, alle 2 Wochen
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² i.v. bolus, gefolgt von 600 mg/m ² i.v. 22 Std.	5-Fluorouracil i.v. bolus/Infusion, jeweils am Tag 1 und 2, alle 2 Wochen
	Placebo oder Bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30–90 min	Tag 1, vor FOLFOX-4, alle 2 Wochen
XELOX oder XELOX + Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² i.v. 2 Std.	Oxaliplatin am Tag 1, alle 3 Wochen
	Capecitabin	1000 mg/m ² oral zweimal täglich	Capecitabin oral zweimal täglich über 2 Wochen (gefolgt von 1 Woche Therapiepause)
	Placebo oder Bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30–90 min	Tag 1, vor XELOX, alle 3 Wochen
5-Fluorouracil: i.v. Bolusinjektion sofort nach Leucovorin			

Fachinformation


Xeloda®

Tabelle 7 Hauptwirksamkeitsergebnisse der Untersuchung auf Nichtunterlegenheit in der Studie NO16966

PRIMÄRAUSWERTUNG			
	XELOX/ XELOX + P/ XELOX + BV (EPP*: n = 967; ITT**: n = 1017)	FOLFOX-4/ FOLFOX-4 + P/ FOLFOX-4 + BV (EPP*: n = 937; ITT**: n = 1017)	
Population	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)		HR (97,5 %-K.I.)
Parameter: Progressionsfreies Überleben			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Gesamtüberleben			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
AUSWERTUNG NACH 1 WEITEREN JAHR NACHVERFOLGUNG			
Population	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)		HR (97,5 %-K.I.)
Parameter: Progressionsfreies Überleben			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Gesamtüberleben			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

* EPP = auswertbare Patientenpopulation; ** ITT = *Intent-to-Treat*-Population.

zumab verglichen. In diesem Subgruppen-Vergleich waren XELOX plus Bevacizumab und FOLFOX-4 plus Bevacizumab bezüglich des progressionsfreien Überlebens ähnlich (Hazard Ratio 1,01; 97,5 %-K.I. 0,84–1,22). Die Nachverfolgung zum Zeitpunkt der Primärauswertung betrug in der *Intent-to-treat*-Population im Median 1,5 Jahre. In Tabelle 7 sind ebenfalls die Daten der Auswertung nach einem weiteren Jahr der Nachverfolgung enthalten. Die *On-treatment*-Auswertung des progressionsfreien Überlebens bestätigte jedoch nicht die Ergebnisse der generellen Auswertung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens: Die Hazard Ratio von XELOX im Vergleich zu FOLFOX-4 betrug 1,24 mit einem 97,5 %-K.I. von 1,07–1,44. Obwohl Sensitivitätsanalysen zeigen, dass Unterschiede im Behandlungsplan und im Zeitpunkt der Tumorbewertung die *On-treatment*-Auswertung des progressionsfreien Überlebens beeinflussen, konnte keine vollständige Erklärung für dieses Ergebnis gefunden werden.

Die Daten einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) stützen die Anwendung von Xeloda in einer Anfangsdosierung von 1000 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan in der *First-line*-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 820 Patienten wurden randomisiert entweder einer sequenziellen Therapie (n = 410) oder einer Kombinationstherapie (n = 410) zugeteilt. Die sequenzielle Therapie bestand aus einer *First-line*-Behandlung mit Xeloda (1250 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage), einer *Second-line*-Behandlung mit Irinotecan (350 mg/m² am Tag 1) und aus einer *Third-line*-Behandlung mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m²

am Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus einer *First-line*-Behandlung mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m² am Tag 1) (XELIRI) und einer *Second-line*-Behandlung mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² am Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in Intervallen von 3 Wochen angewendet. In der *First-line*-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der *Intent-to-Treat*-Population 5,8 Monate (95 %-K.I. 5,1–6,2 Monate) bei Xeloda Monotherapie und 7,8 Monate (95 %-K.I. 7,0–8,3 Monate; p = 0,0002) für XELIRI.

Die Daten einer Zwischenauswertung einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) stützen die Anwendung von Xeloda in einer Anfangsdosierung von 800 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab in der *First-line*-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 115 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Xeloda in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab zugeteilt: Xeloda (800 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m² als Infusion über 30 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Insgesamt 118 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Xeloda in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab zugeteilt: Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Oxaliplatin (130 mg/m² als Infusion über 2 Stunden am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über

30 bis 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Das progressionsfreie Überleben betrug nach 6 Monaten in der *Intent-to-Treat*-Population 80 % für XELIRI plus Bevacizumab, gegenüber 74 % für XELOX plus Bevacizumab. Die Gesamt-Ansprechraten (vollständiges Ansprechen plus teilweises Ansprechen) betrug 45 % für XELOX plus Bevacizumab, gegenüber 47 % für XELIRI plus Bevacizumab.

Second-line-Kombinationstherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (NO16967) stützen die Anwendung von Xeloda in Kombination mit Oxaliplatin in der *Second-line*-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. In dieser Studie wurden 627 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor als *First-line*-Therapie Irinotecan in Kombination mit einem Fluoropyrimidin-Schema erhalten hatten, randomisiert einer Behandlung mit XELOX oder FOLFOX-4 zugeteilt. Bezüglich der Dosierung von XELOX und FOLFOX-4 (ohne Hinzugabe von Bevacizumab oder Placebo) siehe Tabelle 6. Es wurde gezeigt, dass XELOX bezüglich des progressionsfreien Überlebens in der *Per-Protokoll*-Population und in der *Intent-to-Treat*-Population gegenüber FOLFOX-4 nicht unterlegen war (siehe Tabelle 8 auf Seite 10). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass XELOX und FOLFOX-4 bezüglich des Gesamtüberlebens äquivalent sind (siehe Tabelle 8). Die Nachverfolgung zum Zeitpunkt der Primärauswertung betrug in der *Intent-to-treat*-Population im Median 2,1 Jahre. In Tabelle 8 sind ebenfalls die Daten der Auswertung nach weiteren 6 Monaten der Nachverfolgung enthalten.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom:

Die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom unterstützen die Anwendung von Xeloda in der *First-line*-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (ML17032). In dieser Studie wurden 160 Patienten randomisiert einer Therapie mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer 7-tägigen Behandlungspause) und Cisplatin (80 mg/m² als zweistündige Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. Insgesamt wurden 156 Patienten randomisiert einer Therapie mit 5-FU (800 mg/m² täglich, Dauerinfusion an den Tagen 1 bis 5 alle 3 Wochen) und Cisplatin (80 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1, alle 3 Wochen) zugeteilt. Xeloda in Kombination mit Cisplatin war in der *Per-Protokoll*-Analyse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einer Therapie mit 5-FU in Kombination mit Cisplatin nicht unterlegen (Hazard-Ratio 0,81; 95 %-K.I. 0,63–1,04). Der Median für das progressionsfreie Überleben betrug 5,6 Monate für Xeloda + Cisplatin gegenüber 5,0 Monate für 5-FU + Cisplatin. Die Hazard-Ratio für die Überlebensdauer (Gesamtüberleben) war ähnlich derjenigen für das progressionsfreie Überleben (Hazard-Ratio 0,85; 95 %-K.I. 0,64–1,13). Die Überlebensdauer betrug im Median 10,5 Monate (Xeloda + Cisplatin) gegenüber 9,3 Monate (5-FU + Cisplatin).

April 2010

005254-C727 – Xeloda – n

9

Fachinformation

Xeloda®

Tabelle 8 Hauptwirksamkeitsergebnisse der Untersuchung auf Nichtunterlegenheit in der Studie NO16967

PRIMÄRAUSWERTUNG			
	XELOX (PPP*: n = 251; ITT**: n = 313)	FOLFOX-4 (PPP*: n = 252; ITT**: n = 314)	
Population	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)		HR (95 %-K.I.)
Parameter: Progressionsfreies Überleben			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Gesamtüberleben			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
AUSWERTUNG NACH WEITEREN 6 MONATEN NACHVERFOLGUNG			
Population	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)		HR (95 %-K.I.)
Parameter: Progressionsfreies Überleben			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Gesamtüberleben			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

* PPP = Per-Protokoll-Population; ** ITT = Intent-to-Treat-Population.

Die Daten einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie zum Vergleich von Capecitabin mit 5-FU bzw. Oxaliplatin mit Cisplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (REAL-2) unterstützen die Anwendung von Xeloda in der First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. In dieser Studie wurden 1002 Patienten in einem 2 x 2 faktoriellen Design in einen der folgenden 4 Behandlungsarme randomisiert:

- ECF: Epirubicin (50 mg/m² als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Cisplatin (60 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und 5-FU (200 mg/m² täglich als kontinuierliche Infusion über eine zentrale Linie).
- ECX: Epirubicin (50 mg/m² als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Cisplatin (60 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und Xeloda (625 mg/m² zweimal täglich fortdauernd).
- EOF: Epirubicin (50 mg/m² als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Oxaliplatin (130 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und 5-FU (200 mg/m² täglich als kontinuierliche Infusion über eine zentrale Linie).
- EOX: Epirubicin (50 mg/m² als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Oxaliplatin (130 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und Xeloda (625 mg/m² zweimal täglich fortdauernd).

Die primären Wirksamkeitsanalysen in der Per-Protokoll-Population zeigten hinsichtlich des Gesamtüberlebens Nichtunterlegenheit von Capecitabin gegenüber den 5-FU-haltigen Behandlungsschemata (Hazard Ratio 0,86; 95 %-K.I. 0,8–0,99) und von Oxaliplatin gegenüber den Cisplatin-haltigen Behandlungsschemata (Hazard Ratio 0,92; 95 %-K.I. 0,80–1,1). Das Gesamtüberleben betrug im Median 10,9 Monate bei Anwendung einer Capecitabin-haltigen Therapie und 9,6 Mo-

nate bei Anwendung einer 5-FU-haltigen Therapie. Das Gesamtüberleben betrug im Median 10,0 Monate bei Anwendung einer Cisplatin-haltigen Therapie und 10,4 Monate bei Anwendung einer Oxaliplatin-haltigen Therapie.

Xeloda wurde außerdem in Kombination mit Oxaliplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms angewendet. Studien mit Xeloda Monotherapie weisen auf eine Aktivität von Xeloda beim fortgeschrittenen Magenkarzinom hin.

Kolon-, Kolorektal- und fortgeschrittenes Magenkarzinom: Metaanalyse

Eine Metaanalyse von sechs klinischen Studien (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) stützt die Verwendung von Xeloda anstelle von 5-FU in der Mono- und Kombinationstherapie gastrointestinaler Tumorerkrankungen. Die gepoolte Auswertung umfasst 3097 Patienten, die mit Xeloda haltigen Therapieschemata, und 3074 Patienten, die mit 5-FU-haltigen Therapieschemata behandelt wurden. Das mediane Gesamtüberleben betrug 703 Tage (95 %-K.I.: 671–745) bei Patienten mit Xeloda haltigen Therapieschemata und 683 Tage (95 %-K.I.: 646–715) bei Patienten mit 5-FU haltigen Therapieschemata. Die Hazard Ratio des Gesamtüberlebens betrug 0,94 (95 %-K.I.: 0,89–1,00; p = 0,0489) und weist auf die Überlegenheit der Xeloda haltigen gegenüber der 5-FU-haltigen Therapieschemata hin.

Mammakarzinom:

Kombinationstherapie mit Xeloda und Docetaxel beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinom

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie stützen den Einsatz von Xeloda in Kombination mit Docetaxel bei der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder

metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie, die ein Anthrazyklin beinhaltete. In dieser Studie wurden 255 Patientinnen randomisiert einer Behandlung mit Xeloda (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause) plus Docetaxel (75 mg/m² als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. 256 Patientinnen wurden randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel allein (100 mg/m² als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. Die Überlebensrate war im Studienarm mit der Xeloda/Docetaxel-Kombination höher (p = 0,0126). Das mediane Überleben betrug 442 Tage (Xeloda + Docetaxel) gegenüber 352 Tagen (Docetaxel allein). Die objektive Gesamtsprechrate in der gesamten randomisierten Population (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrug 41,6 % (Xeloda + Docetaxel) gegenüber 29,7 % (Docetaxel allein); p = 0,0058. Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war im Studienarm mit der Xeloda/Docetaxel-Kombination länger (p < 0,0001). Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 186 Tage (Xeloda + Docetaxel) gegenüber 128 Tagen (Docetaxel allein).

Xeloda Monotherapie nach Versagen von Taxanen und einer Anthrazyklin-enthaltenden Chemotherapie, und wenn eine Anthrazyklin-Therapie nicht indiziert ist

Die Daten zweier multizentrischer Phase-II-Studien stützen den Einsatz einer Monotherapie mit Xeloda bei der Behandlung von Patientinnen, bei denen eine Chemotherapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder bei denen eine weitere Behandlung mit Anthrazyklinen nicht angezeigt ist. In diesen Studien wurden insgesamt 236 Patientinnen mit Xeloda behandelt (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause). Die objektiven Gesamtsprechraten (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrugen 20 % (erste Studie) und 25 % (zweite Studie). Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 93 bzw. 98 Tage. Die mittlere Überlebensrate betrug 384 bzw. 373 Tage.

Alle Indikationen:

Eine Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Xeloda als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata in mehreren Indikationen behandelt worden waren (Kolon-, Kolorektal-, Magen- und Mammakarzinom), zeigte, dass Patienten mit Xeloda, die ein Hand-Fuß-Syndrom entwickelten, ein längeres Gesamtüberleben hatten als Patienten, die kein Hand-Fuß-Syndrom entwickelten: medianes Gesamtüberleben 1100 Tage (95 %-K.I. 1007; 1200) gegenüber 691 Tagen (95 %-K.I. 638; 754), mit einer Hazard Ratio von 0,61 (95 %-K.I. 0,56; 0,66).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter für Capecitabin wurden in einem Dosisbereich von 502 bis 3514 mg/m²/Tag untersucht. Die Parameter für Capecitabin, 5'-Desoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) und 5'-Desoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) waren am Tag 1 ähnlich


Xeloda®

wie am Tag 14. Die AUC von 5-FU war am Tag 14 um 30 % bis 35 % höher. Aufgrund einer nicht linearen Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten verringert eine Dosisreduktion von Capecitabin die systemische Verfügbarkeit von 5-FU stärker als dies bei einer Dosisproportionalität zu erwarten wäre.

Resorption: Nach oraler Gabe wird Capecitabin schnell und umfassend resorbiert und danach umfassend zu den Metaboliten 5'-DFUR und 5'-DFUR umgewandelt. Eine Einnahme mit der Nahrung verringert zwar die Geschwindigkeit der Capecitabin-Resorption; dies hat jedoch nur geringen Einfluss auf die AUC für 5'-DFUR und auf die AUC des Folgemetaboliten 5-FU. Bei einer am Tag 14 mit der Nahrung aufgenommenen Dosis von 1250 mg/m² betragen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max} in µg/ml) für Capecitabin, 5'-DFUR, 5'-DFUR, 5-FU und FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 sowie 5,46. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max} in Stunden) betrug 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 sowie 3,34. Die AUC_{0-∞} Werte in µg·h/ml betragen 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 sowie 36,3.

Proteinbindung: In-vitro-Untersuchungen mit menschlichem Plasma haben gezeigt, dass Capecitabin zu 54 %, 5'-DFUR zu 10 %, 5'-DFUR zu 62 % und 5-FU zu 10 % an Eiweiß, vornehmlich an Albumin, gebunden werden.

Metabolismus: Capecitabin wird zuerst durch die hepatische Carboxylesterase zu 5'-DFUR metabolisiert, welches dann durch die Cytidin-Deaminase, die vornehmlich in der Leber und im Tumorgewebe lokalisiert ist, zu 5'-DFUR umgewandelt wird. Die weitere katalytische Aktivierung von 5'-DFUR erfolgt dann durch die Thymidin-Phosphorylase (ThyPase). Die Enzyme, die in die katalytische Aktivierung involviert sind, finden sich sowohl im Tumorgewebe als auch in gesundem Gewebe, dort jedoch üblicherweise in geringerer Konzentration. Die stufenweise enzymatische Biotransformation von Capecitabin zu 5-FU führt zu höheren Konzentrationen von 5-FU im Tumorgewebe. Im Falle kolorektaler Tumoren scheint die Bildung von 5-FU zum großen Teil in tumoralen Stromazellen lokalisiert zu sein. Nach oraler Gabe von Capecitabin an Patienten mit Kolorektalkarzinom betrug das Verhältnis der 5-FU-Konzentration im kolorektalen Tumor zu der im angrenzenden Gewebe 3,2 (Bereich 0,9 bis 8,0). Das Verhältnis der 5-FU-Konzentration im Tumor zu der im Plasma betrug 21,4 (3,9 bis 59,9, n = 8), wohingegen das Verhältnis im gesunden Gewebe zu dem im Plasma mit 8,9 bestimmt wurde (3,0 bis 25,8, n = 8). Aus der Bestimmung der Thymidin-Phosphorylase-Aktivität ging hervor, dass diese im primären kolorektalen Tumorgewebe viermal so groß war wie im angrenzenden gesunden Gewebe. Nach immunhistochemischen Studien scheint die Thymidin-Phosphorylase zum großen Teil in tumoralen Stromazellen lokalisiert zu sein.

5-FU wird durch das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) weiter zu dem deutlich weniger toxischen Dihydro-5-fluorouracil (FUH₂) katabolisiert. Das Enzym Di-

hydropyrimidinase spaltet den Pyrimidin-Ring zu 5-Fluorureidopropionsäure (FUPA). Schließlich spaltet die β-Ureido-Propionase FUPA zu α-Fluoro-β-alanin (FBAL), das mit dem Urin ausgeschieden wird. Die Aktivität der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist geschwindigkeitsbestimmend. Ein Mangel an DPD kann zu einer erhöhten Toxizität von Capecitabin führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Elimination: Die Eliminationshalbwertszeiten (t_{1/2} in Stunden) für Capecitabin, 5'-DFUR, 5'-DFUR, 5-FU und FBAL betrugen 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 sowie 3,23. Capecitabin und seine Metaboliten werden vorwiegend mit dem Urin ausgeschieden. 95,5 % der verabreichten Dosis wurden im Urin wiedergefunden, wobei FBAL der Hauptmetabolit ist (57 % der Dosis). Ungefähr 3 % der verabreichten Dosis wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Faeces ist minimal (2,6 %).

Kombinationstherapie: Phase-I-Studien, die die Auswirkungen von Xeloda auf die Pharmakokinetik von Docetaxel oder Paclitaxel und umgekehrt untersuchten, zeigten keinen Effekt von Xeloda auf die Pharmakokinetik von Docetaxel oder Paclitaxel (C_{max} und AUC) und keinen Effekt von Docetaxel oder Paclitaxel auf die Pharmakokinetik von 5'-DFUR.

Pharmakokinetik in speziellen Populationen: Nach Xeloda Behandlung von 505 Patienten mit Kolorektalkarzinom in einer Dosierung von 2 × 1250 mg/m²/Tag wurde eine populationspharmakokinetische Analyse durchgeführt. Geschlecht, Vorhandensein oder Fehlen von Lebermetastasen vor Behandlungsbeginn, Karnofsky-Performance-Status, Gesamtbilirubin, Serumalbumin, ASAT und ALAT hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von 5'-DFUR, 5-FU und FBAL.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen aufgrund von Lebermetastasen: Gemäß einer Pharmakokinetikstudie bei Krebspatienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung aufgrund von Lebermetastasen kann die Bioverfügbarkeit von Capecitabin und die 5-FU-Exposition im Vergleich zu Patienten ohne Leberfunktionsstörung erhöht sein. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung: Aufgrund einer Pharmakokinetikstudie bei Krebspatienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung gibt es keinen Beweis für eine Auswirkung der Kreatinin-Clearance auf die Pharmakokinetik von Capecitabin und 5-FU. Es wurde gefunden, dass die Kreatinin-Clearance die systemische Exposition an 5'-DFUR und FBAL beeinflusst (Zunahme der AUC um 35 % bzw. 114 %, wenn sich die Kreatinin-Clearance um 50 % erniedrigt). FBAL ist ein Metabolit ohne antiproliferative Aktivität.

Ältere Patienten: Nach den Ergebnissen populationspharmakokinetischer Analysen, die Patienten in einem breiten Altersbereich (27 bis 86 Jahre) und 234 Patienten (46 %) mit einem Alter von mindestens 65 Jahren

umfasste, hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von 5'-DFUR und 5-FU. Die AUC von FBAL nahm mit dem Alter zu (eine 20%ige Zunahme im Alter hat eine 15%ige Zunahme der AUC von FBAL zur Folge). Diese Zunahme beruht wahrscheinlich auf einer Veränderung der Nierenfunktion.

Ethnische Faktoren: Nach oraler Gabe von 825 mg/m² Capecitabin zweimal täglich über 14 Tage hatten japanische Patienten (n = 18) eine um ca. 36 % niedrigere C_{max} und eine um 24 % niedrigere AUC für Capecitabin als kaukasische Patienten (n = 22). Die japanischen Patienten hatten ebenso eine um ca. 25 % niedrigere C_{max} und eine um 34 % niedrigere AUC für FBAL als kaukasische Patienten. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist unbekannt. Hinsichtlich der Plasmaspiegel anderer Metaboliten (5'-DFUR, 5'-DFUR und 5-FU) traten keine signifikanten Unterschiede auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit täglicher Verabreichung kam es bei wiederholter Gabe von Capecitabin beim Cynomolgus-Affen und bei Mäusen zu den für Fluoropyrimidine typischen Toxizitätszeichen im Magen-Darm-Trakt sowie dem Lymphsystem und dem Blutbildungssystem. Diese Befunde waren reversibel. Unter Capecitabin wurde eine toxische Wirkung auf die Haut beobachtet, die durch degenerative/regressive Veränderungen gekennzeichnet war. Capecitabin induzierte keine toxischen Leber- oder ZNS-Veränderungen. Eine kardiovaskuläre Toxizität (z. B. PR- und QT-Intervall-Verlängerungen) wurde bei Cynomolgus-Affen nach intravenöser Gabe (100 mg/kg) aber nicht nach wiederholter oraler Gabe (1379 mg/m²/Tag) beobachtet.

Eine Karzinogenitätsstudie über zwei Jahre an der Maus ergab keinen Hinweis auf eine Karzinogenität von Capecitabin.

Während Routine-Fertilitätsstudien führte die Gabe von Capecitabin bei weiblichen Mäusen zu eingeschränkter Fertilität; dieser Befund war jedoch nach einem behandlungsfreien Intervall reversibel. Zusätzlich traten während einer 13-wöchigen Studie an männlichen Mäusen atrophische und degenerative Veränderungen an den Reproduktionsorganen auf; dieser Befund war jedoch nach einem behandlungsfreien Intervall reversibel.

In Studien zur Embryotoxizität und Teratogenität an Mäusen wurden dosisabhängig vermehrt Fruchtresorptionen und teratogene Veränderungen beobachtet. Bei Affen kam es bei hohen Dosen zu Aborten und Embryolethalität; Zeichen für eine Teratogenität ergaben sich jedoch nicht.

Capecitabin wirkte *in vitro* bei Bakterien (Ames Test) oder Säugerzellen (Chinesischer Hamster V79/HPRT Genmutations-test) nicht mutagen. Wie andere Nukleosidanaloga (d. h. 5-FU) erwies sich Capecitabin jedoch bei humanen Lymphozyten (*in vitro*) als klastogen und ein positiver Trend zeigte sich bei Maus-Knochenmark-Micronukleustests (*in vivo*).

Fachinformation

Xeloda®



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Wasserfreie Lactose,
Croscarmellose-Natrium,
Hypromellose,
Mikrokristalline Cellulose,
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Hypromellose,
Titanoxid (E 171),
Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E 172),
Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beschaffenheit: PVC/PVDC Blister

Xeloda 150 mg Filmtabletten

Inhalt: 60 Filmtabletten (6 Blister zu je 10 Tabletten)

Xeloda 500 mg Filmtabletten

Inhalt: 120 Filmtabletten (12 Blister zu je 10 Tabletten)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Xeloda 150 mg Filmtabletten
EU/1/00/163/001

Xeloda 500 mg Filmtabletten
EU/1/00/163/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Februar 2001

Datum der Verlängerung der Zulassung:
02. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

Appendix J: Fachinformation Roferon®

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)



Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9; 18 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Roferon®-A 3 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
Roferon®-A 4,5 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
Roferon®-A 6 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
Roferon®-A 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
Roferon®-A 18 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
Interferon alfa-2a

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 3; 4,5; 6; 9 oder 18 Millionen Internationale Einheiten Interferon alfa-2a* in 0,5 Milliliter** (3, 4,5; 6; 9 oder 18 Mio. I.E./0,5 ml).

* Hergestellt in *Escherichia coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie.

** Das Arzneimittel enthält einen Volumenüberschuss.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzylalkohol (10 mg/1 ml)

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Die Lösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet:

- Haarzell-Leukämie.
- Progressives, asymptomatisches Kaposi-Sarkom bei AIDS-Patienten, die eine CD4-Zellzahl > 250/mm³ aufweisen.
- Philadelphia-Chromosom-positive, chronisch-myeloische Leukämie (CML) in der chronischen Phase. Für CML-Patienten, die einen HLA-identischen Verwandten haben und für die eine allogene Knochenmarktransplantation in der näheren Zukunft geplant ist oder möglich erscheint, stellt die Therapie mit Roferon-A als Alternative dar. Es ist noch unbekannt, ob eine Behandlung mit Roferon-A als Therapie mit kurativem Potenzial für diese Indikation angesehen werden kann.
- Kutanes T-Zell-Lymphom. Interferon alfa-2a (Roferon-A) könnte in der Behandlung von Patienten wirksam sein, die an einer fortschreitenden Erkrankung leiden und auf eine konventionelle Behandlung nicht ansprechen oder für eine solche ungeeignet sind.
- Histologisch nachgewiesene chronische Hepatitis B bei erwachsenen Patienten, bei denen Marker für die Virusreplikation, d. h. positive Nachweise von HBV-DNS oder HBe-Antigen, vorliegen.
- Histologisch nachgewiesene chronische Hepatitis C bei erwachsenen Patienten, bei denen HCV-Antikörper oder HCV-RNA und erhöhte Serumspiegel der Alaninaminotransferase (ALT) ohne Leberdekompensation vorliegen.

- Die Wirksamkeit von Interferon alfa-2a bei der Behandlung der Hepatitis C wird durch die Kombination mit Ribavirin erhöht. Roferon-A sollte als Monotherapie nur bei Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin angewendet werden.
- Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.
- Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom.
- Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke > 1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumoresektion krankheitsfrei sind.

4.2 Dosierung.

Art und Dauer der Anwendung

Nicht alle verfügbaren Stärken von Roferon-A sind für alle in Abschnitt 4.1 „Anwendungsgebiete“ genannten Indikationen geeignet. Die verschriebene Stärke sollte der empfohlenen Dosis bei der jeweiligen Indikation entsprechen.

– Haarzell-Leukämie

Anfangsdosierung

Einmal täglich 3 Mio. I.E. Wirkstoff, subkutan injiziert über 16 bis 24 Wochen.

Bei Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen ist entweder die tägliche Dosis auf 1,5 Mio. I.E. oder das Dosierungsschema auf dreimal wöchentlich zu reduzieren bzw. beides.

Erhaltungsdosierung

Dreimal wöchentlich 3 Mio. I.E. Wirkstoff als subkutane Injektion.

Bei Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen ist die Dosis auf 1,5 Mio. I.E. dreimal wöchentlich zu verringern.

Behandlungsdauer

Die Patienten sollten ungefähr 6 Monate lang behandelt werden, bevor entschieden werden kann, ob bei Ansprechen der Erkrankung die Therapie fortgesetzt oder bei Nichtansprechen die Behandlung abgebrochen werden soll. Es sind Patienten bis zu 20 Monate ununterbrochen behandelt worden. Die optimale Behandlungsdauer mit Roferon-A zur Behandlung der Haarzell-Leukämie ist noch nicht bekannt. Die minimale effektive Dosis von Roferon-A zur Behandlung der Haarzell-Leukämie ist noch nicht bekannt.

– Kaposi-Sarkom bei Patienten mit erworbener Immunschwäche (AIDS)

Roferon-A ist für die Behandlung des progressiven, asymptomatischen Kaposi-Sarkoms bei Patienten mit erworbener Immunschwäche (AIDS), die eine CD4-Zellzahl > 250/mm³ aufweisen, angezeigt. AIDS-Patienten mit einer CD4-Zellzahl < 250/mm³ oder solche mit opportunistischen Infektionen oder durch die Schwächung des Immunsystems bedingten Symptomen in ihrer Anamnese reagieren wahrscheinlich nicht auf eine Therapie mit Roferon-A und sollen daher nicht behandelt werden. Die optimale Dauer einer Therapie mit Roferon-A ist noch nicht genau bekannt.

Roferon-A soll nicht in Kombination mit Protease-Inhibitoren angewendet werden. Außer für eine Kombinationstherapie mit Zidovudin gibt es keine Daten, die die Sicherheit einer Kombinationstherapie von Roferon-A mit Reverse-Transkriptase-Inhibitoren zeigen.

Anfangsdosierung

Roferon-A ist subkutan zu verabreichen. Bei Patienten über 18 Jahre sollte die Tagesdosis für eine Behandlungsdauer von insgesamt 10 bis 12 Wochen auf mindestens 18 Mio. I.E., wenn möglich, bis zu 36 Mio. I.E. täglich, erhöht werden.

Für die Dosiserhöhung wird folgendes Schema empfohlen:

Tag 1 bis 3: 3 Mio. I.E. täglich

Tag 4 bis 6: 9 Mio. I.E. täglich

Tag 7 bis 9: 18 Mio. I.E. täglich

bei guter Verträglichkeit Erhöhung auf:

Tag 10 bis 84: 36 Mio. I.E. täglich

Erhaltungsdosierung

Roferon-A wird dreimal wöchentlich subkutan verabreicht, und zwar in der höchsten für den Patienten verträglichen Dosis, die aber 36 Mio. I.E. nicht überschreitet. AIDS-Patienten mit Kaposi-Sarkom, die mit 3 Mio. I.E. Interferon alfa-2a täglich behandelt wurden, zeigten eine geringere Ansprechrate als diejenigen, denen die empfohlene Dosis verabreicht worden war.

Behandlungsdauer

Um das Ansprechen auf die Behandlung zu ermitteln, sollte die Entwicklung der Läsionen dokumentiert werden. Es sollte wenigstens 10 Wochen, vorzugsweise aber mindestens 12 Wochen lang behandelt werden, bevor entschieden werden kann, ob bei Ansprechen der Erkrankung die Therapie fortgesetzt oder bei Nichtansprechen die Behandlung abgebrochen werden soll. Ein Ansprechen auf die Therapie war im Allgemeinen nach 3 Behandlungsmonaten erkennbar. Es sind Patienten bis zu 20 Monate lang ununterbrochen behandelt worden. Falls der Patient auf die Behandlung anspricht, sollte die Therapie mindestens so lange fortgesetzt werden, bis der Tumor nicht mehr nachweisbar ist. Die optimale Dauer einer Therapie des Kaposi-Sarkoms bei AIDS-Patienten mit Roferon-A ist noch nicht bestimmt worden.

Hinweis

Nach Beendigung der Behandlung mit Roferon-A ist häufig das erneute Auftreten von Läsionen zu beobachten.

– Chronisch-myeloische Leukämie

Roferon-A ist für die Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven, chronisch-myeloischen Leukämie (CML) in der chronischen Phase angezeigt. Für CML-Patienten, die einen HLA-identischen Verwandten haben und für die eine allogene Knochenmarktransplantation in der näheren Zukunft geplant ist oder möglich erscheint, stellt die Therapie mit Roferon-A keine Alternative dar.

Unabhängig von einer Vorbehandlung führt eine Behandlung mit Interferon alfa-2a bei ca. 60 % der Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie in der chronischen Phase zu einer hämatologischen Remission. Bei zwei Drittel dieser Patienten wird ein vollständiges hämatologisches Ansprechen beobachtet, das auch erst 18 Monate nach Therapiebeginn eintreten kann.

Interferon alfa-2a kann im Gegensatz zu einer zytotoxischen Chemotherapie ein

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

**Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9; 18 Mio. I.E./0,5 ml
Fertigspritze mit Injektionslösung**



lang anhaltendes zytogenetisches Ansprechen über mehr als 40 Monate herbeiführen. Es ist noch unbekannt, ob eine Behandlung mit Roferon-A als Therapie mit kurativem Potenzial für diese Indikation angesehen werden kann.

Dosierung

Bei Patienten über 18 Jahre ist Roferon-A über 8 bis 12 Wochen subkutan zu injizieren. Das empfohlene Dosierungsschema lautet:

Tag 1 bis 3:	3 Mio. I.E. täglich
Tag 4 bis 6:	6 Mio. I.E. täglich
Tag 7 bis 84:	9 Mio. I.E. täglich

Behandlungsdauer

Die Patienten sollten wenigstens 8 Wochen, vorzugsweise aber mindestens 12 Wochen lang behandelt werden, bevor bei Ansprechen der Erkrankung über eine Fortsetzung der Therapie oder bei unveränderten hämatologischen Parametern über einen Behandlungsabbruch entschieden werden kann. Patienten, die auf die Therapie ansprechen, sollten weiterbehandelt werden, bis eine komplette hämatologische Remission erreicht ist, oder für eine Dauer von bis zu maximal 18 Monaten. Bei allen Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission sollte die Behandlung mit einer Dosis von 9 Mio. I.E. täglich (optimale Dosis) oder 9 Mio. I.E. dreimal wöchentlich (minimale Dosis) weitergeführt werden, um ein zytogenetisches Ansprechen in der kürzestmöglichen Zeit zu erreichen. Die optimale Dauer einer Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie mit Roferon-A steht noch nicht fest; z. T. wurde auch noch 2 Jahre nach Behandlungsbeginn ein zytogenetisches Ansprechen beobachtet.

Bei Kindern mit chronisch-myeloischer Leukämie konnten Unbedenklichkeit, Wirksamkeit und optimale Dosierung einer Therapie mit Roferon-A bisher noch nicht ausreichend belegt werden.

– **Kutanes T-Zell-Lymphom**

Interferon alfa-2a (Roferon-A) könnte in der Behandlung von Patienten wirksam sein, die an einem fortschreitenden kutanen T-Zell-Lymphom leiden und auf eine konventionelle Behandlung nicht ansprechen oder für eine solche ungeeignet sind. Die optimale Dosierung ist für diese Indikation noch nicht bekannt.

Anfangsdosierung

Roferon-A ist subkutan zu verabreichen. Bei Patienten über 18 Jahre sollte bei einer Behandlungsdauer von insgesamt 12 Wochen die Tagesdosis auf 18 Mio. I.E. erhöht werden.

Für die Dosiserhöhung wird folgendes Schema empfohlen:

Tag 1 bis 3:	3 Mio. I.E. täglich
Tag 4 bis 6:	9 Mio. I.E. täglich
Tag 7 bis 84:	18 Mio. I.E. täglich

Erhaltungsdosierung

Roferon-A wird dreimal wöchentlich subkutan verabreicht, und zwar in der höchsten für den Patienten verträglichen Dosis, die aber 18 Mio. I.E. nicht überschreitet.

Behandlungsdauer

Die Patienten sollten wenigstens 8 Wochen, vorzugsweise aber mindestens 12 Wochen lang behandelt werden, bevor entschieden werden kann, ob bei Ansprechen der Erkrankung die Therapie fortgesetzt oder bei Nichtansprechen die Behandlung abgebrochen werden soll. Patienten, die auf die Therapie ansprechen, sollten mindestens 12 Monate lang behandelt werden, um möglichst ein vollständiges Ansprechen zu erreichen und die Chance für ein möglichst langes Ansprechen zu erhöhen. Es sind Patienten bis zu 40 Monate lang ununterbrochen behandelt worden. Die optimale Dauer einer Therapie des kutanen T-Zell-Lymphoms mit Roferon-A ist noch nicht bekannt.

Warnhinweis

Bei ca. 40 % der Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom wurde kein objektives Ansprechen des Tumors auf die Behandlung gesehen. Ein partielles Ansprechen zeigt sich im Allgemeinen innerhalb von 3 Monaten, ein vollständiges Ansprechen innerhalb von 6 Monaten. Gelegentlich kann es mehr als 1 Jahr dauern, bis das beste Behandlungsergebnis erreicht ist.

– **Chronische Hepatitis B**

Roferon-A ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer, histologisch nachgewiesener Hepatitis B, bei denen Marker für die Virusreplikation, z. B. positive Nachweise von HBV-DNS oder HBe-Antigen, vorliegen.

Dosierungsempfehlung

Ein optimales Therapieprogramm kann zurzeit noch nicht angegeben werden. Die gewöhnlich empfohlene Dosis liegt im Bereich von 2,5 bis 5 Mio. I.E. pro m² Körperoberfläche dreimal wöchentlich für eine Dauer von 4 bis 6 Monaten. Die Verabreichung erfolgt mittels subkutaner Injektion.

Die Dosierung kann individuell unter Berücksichtigung der Verträglichkeit beim einzelnen Patienten eingestellt werden. Falls sich nach 3 bis 4 Monaten kein Ansprechen auf die Therapie beobachten lässt, sollte eine Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Anwendung bei Kindern

In einer Dosierung von bis zu 10 Mio. I.E. pro m² Körperoberfläche ist Interferon alfa-2a ohne Komplikationen Kindern mit chronischer Hepatitis B verabreicht worden. Eine Wirksamkeit der Therapie konnte hier jedoch bisher nicht belegt werden.

– **Chronische Hepatitis C
Roferon-A in Kombination mit
Ribavirin**

Rückfallpatienten (Relapser)

Roferon-A wird in Kombination mit Ribavirin angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C bei erwachsenen Patienten, die nach Beendigung einer erfolgreichen Monotherapie mit Interferon alfa einen Rückfall erlitten haben.

Dosierung

Roferon-A: Es werden über einen Zeitraum von 6 Monaten dreimal wöchentlich 4,5 Mio. I.E. subkutan injiziert.

Dosierung von Ribavirin

Dosierung von Ribavirin: 1 000 mg bis 1 200 mg pro Tag, aufgeteilt auf zwei Dosen (einmal am Morgen mit dem Frühstück und einmal mit dem Abendessen). Beachten Sie bitte die Fachinformation für Ribavirin hinsichtlich weiterer Einzelheiten zur Dosierung und Art der Anwendung von Ribavirin.

Nicht vorbehandelte (naive) Patienten

Die Wirksamkeit von Interferon alfa-2a wird bei der Behandlung von Hepatitis C durch die Kombination mit Ribavirin erhöht. Roferon-A sollte als Monotherapie nur bei Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin angewendet werden.

Dosierung

Roferon-A: Es werden über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten dreimal wöchentlich 3 bis 4,5 Mio. I.E. subkutan injiziert. Bei den Patienten, die nach 6 Monaten HCV-RNA-negativ sind und bei denen vor der Behandlung eine hohe Viruslast vom Genotyp 1 nachgewiesen wurde, sollte die Behandlung mindestens für weitere 6 Monate fortgesetzt werden.

Dosierung von Ribavirin

Siehe oben.

Weitere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, fortgeschrittene Fibrose („Bridging Fibrosis“)) sollten bei der Entscheidung über die Verlängerung der Therapie auf 12 Monate berücksichtigt werden.

Patienten, bei denen nach einer Therapie-dauer von 6 Monaten ein virologisches Ansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) ausbleibt, zeigen in der Regel kein andauerndes virologisches Ansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Beendigung der Behandlung).

Roferon-A Monotherapie

Roferon-A sollte als Monotherapie nur bei Intoleranz oder Kontraindikation gegen Ribavirin angewendet werden.

Anfangsdosierung

Als Induktionstherapie dreimal wöchentlich 3 bis 6 Mio. I.E. Wirkstoff subkutan über einen Zeitraum von 6 Monaten, wenn der Zustand des Patienten diese Dosierung erlaubt. Bei Patienten, die nach 3 bis 4 Monaten nicht auf die Therapie ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Erhaltungsdosierung

Für Patienten, bei denen sich die Serumspiegel der ALT normalisiert haben und/oder bei denen HCV-RNA nicht mehr nachweisbar ist, ist eine Behandlung mit 3 Mio. I.E. Wirkstoff dreimal wöchentlich für weitere 6 Monate oder länger erforderlich, um ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie zu gewährleisten. Die optimale Dauer der Behandlung ist noch nicht bekannt, aber eine Behandlung von mindestens 12 Monaten wird empfohlen.

Hinweis

Sollte nach entsprechender Behandlung mit Roferon-A in Monotherapie ein Rückfall auftreten, so wird dieser bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb von 4 Mona-

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)



Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9; 18 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung

ten nach dem Ende der Therapie beobachtet.

- **Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom**
Bei Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (hohe Tumorlast) verlängert Roferon-A als Begleittherapie zu einer CHOP-ähnlichen Chemotherapie das erkrankungsfreie und progressionsfreie Intervall. Die Wirksamkeit einer Begleittherapie mit Interferon alfa-2a auf die langfristige Überlebensrate dieser Patienten wurde noch nicht belegt.

Dosierungsempfehlung

Roferon-A sollte gleichzeitig mit einem konventionellen Chemotherapieschema (wie die Kombination von Cyclophosphamid, Prednison, Vincristin und Doxorubicin) gegeben werden. Das empfohlene Dosierungsschema von 6 Millionen I.E. pro m² Körperoberfläche sollte subkutan jeweils von Tag 22 bis Tag 26 bei einer Therapiezyklus-Dauer von 28 Tagen angewendet werden.

- **Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom**

Die Kombinationstherapie von Roferon-A mit Vinblastin führt zu Ansprechraten von etwa 17 bis 26 %, verzögert das Fortschreiten der Erkrankung und verlängert das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzell-Karzinom.

Dosierungsempfehlung

Roferon-A soll in einer Dosis von 3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich in der ersten, 9 Mio. I.E. dreimal wöchentlich in der zweiten und 18 Mio. I.E. dreimal wöchentlich in den darauf folgenden Wochen subkutan verabreicht werden. Parallel dazu soll Vinblastin nach den Angaben des Herstellers in einer Dosierung von 0,1 mg pro kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen intravenös injiziert werden. Wenn eine Dosierung von Roferon-A mit 18 Mio. I.E. dreimal wöchentlich nicht vertragen wird, kann die Dosis auf 9 Mio. I.E. dreimal wöchentlich reduziert werden. Die Behandlung sollte mindestens 3 Monate und maximal 12 Monate oder bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt werden. Bei Patienten, die vollständig auf die Therapie ansprechen, kann die Behandlung 3 Monate nach Ansprechen ausgesetzt werden.

- **Operativ entferntes malignes Melanom**

Die adjuvante Therapie mit einer niedrigen Dosis von Roferon-A verlängert das krankheitsfreie Intervall von Patienten ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen nach Melanomresektion (Tumordicke > 1,5 mm).

Dosierungsempfehlung

Roferon-A soll subkutan in einer Dosis von 3 Mio. I.E. dreimal in der Woche über einen Zeitraum von 18 Monaten verabreicht werden. Die Behandlung soll nicht später als 6 Wochen nach der Operation beginnen. Bei Auftreten einer Intoleranz soll eine Dosisreduktion auf 1,5 Mio. I.E. dreimal in der Woche erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Roferon-A ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- 1) Überempfindlichkeit gegen rekombiniertes Interferon alfa-2a oder einen der sonstigen Bestandteile,
- 2) bestehenden, schwerwiegenden Herzerkrankungen oder mit Herzerkrankungen jedweder Art in der Vorgeschichte. Obwohl keine direkte herzscheidende Wirkung nachgewiesen wurde, muss damit gerechnet werden, dass akute Nebenwirkungen wie Fieber oder Schüttelfrost, die oft mit der Verabreichung von Roferon-A einhergehen, eine vorher bestehende Herzerkrankung verschlimmern.
- 3) schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz oder schweren Funktionsstörungen des Knochenmarks,
- 4) unbehandelten Anfallsleiden und/oder sonstigen zentralnervösen Funktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4),
- 5) chronischer Hepatitis mit fortgeschrittener dekompensierter Lebererkrankung oder Leberzirrhose,
- 6) chronischer Hepatitis, die kürzlich Immunsuppressiva erhalten haben oder noch erhalten.
- 7) Benzylalkohol, der als Hilfsstoff in Roferon-A enthalten ist, kann in seltenen Fällen zu lebensbedrohlichen Zuständen und anaphylaktoiden Reaktionen bei Kindern bis zu 3 Jahren führen. Daher sollte Roferon-A bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen oder Kindern bis zu 3 Jahren nicht angewendet werden.

Roferon-A enthält 10 mg/ml Benzylalkohol.
Kombinationstherapie mit Ribavirin: Beachten Sie auch die Fach- und Gebrauchsinformationen zu Ribavirin, wenn Interferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Roferon-A sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der jeweiligen Erkrankung erfahrenen Arztes verabreicht werden. Eine angemessene Durchführung der Behandlung und das Beherrschen ihrer Komplikationen erfordert eine dafür geeignete diagnostische und therapeutische Ausstattung.

Jeder Patient ist nicht nur über die Vorteile der Behandlung, sondern auch über das wahrscheinliche Auftreten von Nebenwirkungen ausführlich zu informieren.

Überempfindlichkeit: Wenn während der Behandlung mit Roferon-A oder bei der Kombinationstherapie mit Ribavirin eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, muss die Behandlung abgebrochen und umgehend eine medizinische Behandlung eingeleitet werden. Vorübergehende Exantheme machen eine Unterbrechung der Therapie nicht erforderlich.

Bei Transplantat-Patienten (z. B. Übertragung von Niere oder Knochenmark) kann möglicherweise eine therapeutisch beabsichtigte Immunsuppression abgeschwächt werden, da Interferone auch eine immunsstimulierende Wirkung ausüben.

Fieber/Infektionen: Obwohl Fieber, möglicherweise in Verbindung mit Grippe-ähnlichen Symptomen, während einer Interferon-Therapie häufig gemeldet wird, müssen andere Ursachen für persistierendes Fieber, insbesondere schwere Infektionen (bakteriell, viral, fungal) ausgeschlossen werden, vor allem bei Patienten mit Neutropenie. Es wurde über schwerwiegende Infektionen (bakteriell, viral, fungal) während der Behandlung mit alfa-Interferonen, einschließlich Roferon-A, berichtet. Eine geeignete Therapie gegen die Infektion sollte sofort begonnen und ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Psychiatrische Befunde: Während der Behandlung mit Interferonen einschließlich Roferon-A kann es zu schwerwiegenden psychiatrischen Nebenwirkungen kommen. Depressionen, Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch und Selbstmord können bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Vorerkrankung auftreten. Alle Patienten sind vom Arzt auf Anzeichen einer Depression zu überwachen. Vor Beginn einer Therapie sollten die Patienten vom Arzt auf die mögliche Entwicklung einer Depression hingewiesen und angehalten werden, Symptome einer Depression sofort zu melden. Eine psychiatrische Behandlung und/oder das Absetzen des Arzneimittels sollte in solchen Fällen in Betracht gezogen werden.

Okuläre Befunde: Wie bei anderen Interferonen wurde nach der Behandlung mit Roferon-A über Retinopathien, einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-wool-Herden, Papillenödem, retinale Arterien- oder Venenverschlüsse und Optikusneuropathie, die zu einem Verlust des Sehvermögens führen können, berichtet. Jeder Patient, der über eine Minderung oder den Verlust des Sehvermögens klagt, muss einer Augenuntersuchung unterzogen werden. Da diese okulären Ereignisse in Verbindung mit anderen Krankheitszuständen auftreten können, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypertonie eine augenärztliche Untersuchung vor Beginn der Behandlung mit Roferon-A als Monotherapie oder bei der Kombinationstherapie mit Ribavirin zu empfehlen. Die Roferon-A-Monotherapie oder die Kombinationstherapie mit Ribavirin muss bei den Patienten abgebrochen werden, bei denen Augenerkrankungen neu auftreten oder sich verschlechtern.

Endokrinologische Befunde: Bei mit Roferon-A behandelten Patienten wurde in seltenen Fällen eine Hyperglykämie beobachtet. Bei allen Patienten, die Symptome einer Hyperglykämie entwickeln, sollte der Blutzuckerspiegel bestimmt und entsprechend weiterverfolgt werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann eine Anpassung ihres antidiabetischen Dosierungsschemas erforderlich werden.

Bei leichten bis mäßigen Funktionsstörungen der Nieren, der Leber oder des Knochenmarks ist eine sorgfältige Überwachung dieser Funktionen erforderlich.

Leberfunktion: In seltenen Fällen bestand der Verdacht, dass alfa-Interferon bei Patienten mit Hepatitis eine Verschlechterung einer bestehenden Autoimmunerkrankung bewir-

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

**Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9; 18 Mio. I.E./0,5 ml
Fertigspritze mit Injektionslösung**

ken könnte. Daher ist bei der Behandlung von Hepatitis-Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte Vorsicht geboten. Wenn sich bei diesen Patienten eine Verschlechterung der Leberfunktion zeigt, sollte eine Bestimmung von Autoantikörpern in Betracht gezogen werden; gegebenenfalls ist die Behandlung abzubrechen.

Knochenmarksuppression: Besondere Vorsicht ist bei der Verabreichung von Roferon-A an Patienten mit schwerer Myelosuppression geboten, da es aufgrund des suppressiven Effektes auf das Knochenmark zu einer Verminderung der weißen Blutkörperchen (insbesondere der Granulozyten) und der Thrombozytenzahl kommt. Weniger häufig kommt es zu einem Abfall der Hämoglobinwerte. Diese Veränderungen können zu einem erhöhten Risiko für Infektionen oder Blutungen führen. Die Patienten sind sorgfältig im Hinblick auf oben genannte Störungen zu überwachen. Sowohl vor als auch in geeigneten Abständen während der Therapie mit Roferon-A sind Blutbildkontrollen durchzuführen.

Autoimmunerkrankung: Unter der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über das Auftreten verschiedener Autoantikörper berichtet. Bei Patienten mit einer Prädisposition für Autoimmunphänomene kommen klinische Anzeichen einer Autoimmunerkrankung während einer Behandlung mit Interferonen häufiger vor. Bei Patienten mit einer Prädisposition für oder einer Vorgeschichte von Autoimmunerkrankungen wird die Überwachung von Symptomen, die auf solche Erkrankungen hindeuten, sowie die Bestimmung von Autoantikörpern und TSH-Spiegeln empfohlen.

Da bei Kindern insgesamt noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen mit Roferon-A vorliegen, sollten Kinder nicht mit Roferon-A behandelt werden.

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die sich einer Hämodialyse unterziehen müssen oder an Hämophilie erkrankt sind oder eine Infektion mit dem HI-Virus aufweisen, ist die Wirksamkeit nicht belegt.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,5 ml, d. h. es kann praktisch als natriumfrei betrachtet werden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Beachten Sie auch die Fach- und Gebrauchsinformationen zu Ribavirin, wenn Interferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Patienten mit einer HIV-Begleitinfektion, die eine hoch dosierte antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Roferon-A und Ribavirin zusätzlich zu einer HAART-Therapie angewendet werden (siehe Fachinformation von Ribavirin).

Koinfizierte Patienten mit einer fortgeschrittenen Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko haben, eine Leberdekompensation mit Todesfolge zu entwickeln. Die zusätzliche Behandlung mit alfa-Interferonen allein oder in Kombina-

tion mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Subpopulation erhöhen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da alfa-Interferone den Zellstoffwechsel verändern, könnte Roferon-A die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Es bestehen Anhaltspunkte dafür, dass Roferon-A einen Einfluss auf spezifische mikrosomale Enzymsysteme hat. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist noch unbekannt.

Alfa-Interferone könnten oxidative metabolische Prozesse beeinflussen. An diese Möglichkeit sollte gedacht werden bei gleichzeitiger Verschreibung von Arzneimitteln, die über diesen Weg metabolisiert werden. Bis jetzt liegen jedoch noch keine spezifischen Befunde zu dieser Fragestellung vor.

Es liegen Berichte vor, dass Roferon-A die Clearance von Theophyllin verringert.

Da Roferon-A die Funktionen des Zentralnervensystems beeinflussen kann, können Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von zentralwirkenden Arzneimitteln auftreten. Die neurotoxischen, hämatotoxischen oder kardiotoxischen Effekte von zuvor oder gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln können durch Interferone verstärkt werden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Beachten Sie auch die Fach- und Gebrauchsinformationen zu Ribavirin, wenn Interferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Therapie mit Roferon-A haben Frauen und Männer wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Roferon-A bei Schwangeren vor. Bei Gabe von weit überhöhten Dosen wurde bei Rhesusaffen eine abortive Wirkung in der frühen bis mittleren Trächtigkeitsphase beobachtet. Obwohl Tierexperimente keinen Hinweis darauf geliefert haben, dass Roferon-A teratogen ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass seine Anwendung während der Schwangerschaft dem Fetus schaden könnte. Während der Schwangerschaft darf Roferon-A nur dann verabreicht werden, wenn der therapeutische Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Es ist unbekannt, ob Roferon-A in die Muttermilch übertritt. Es muss also je nach der therapeutischen Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Behandlung abgesetzt werden soll.

Kombinationstherapie mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C:

Signifikante teratogene und/oder embryotoxische Effekte sind bei allen gegen Ribavirin exponierten Tierspezies gezeigt worden. Eine Ribavirin-Therapie ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Roferon-A in Kombination mit Ri-

bavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch könnte Roferon-A in Abhängigkeit von Dosierung und Dosierungsschema sowie der jeweiligen Empfindlichkeit des Patienten einen Einfluss auf das Reaktionsvermögen haben. Dies könnte z. B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Beachten Sie auch die Fach- und Gebrauchsinformationen zu Ribavirin, wenn Interferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Die folgenden Angaben zu Nebenwirkungen basieren auf Erfahrungen aus der Behandlung von Krebspatienten mit einer Vielfalt von Malignomen, die gegenüber einer vorangegangenen Therapie oft refräktär waren und sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden, sowie von Patienten mit chronischer Hepatitis B und chronischer Hepatitis C.

Bei etwa zwei Drittel aller Krebspatienten trat Appetitlosigkeit und bei der Hälfte der Patienten trat Übelkeit auf. Bei ungefähr 20 % der Krebspatienten traten kardiovaskuläre und pulmonale Störungen auf wie vorübergehende Hypotonie, Hypertonie, Ödeme, Zyanose, Arrhythmien, Palpitationen und Schmerzen im Brustkorb. Die meisten Krebspatienten erhielten Dosen, die wesentlich über den heute empfohlenen Dosen lagen. Das erklärt wahrscheinlich das häufigere Auftreten und den höheren Schweregrad der dort beobachteten Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten mit Hepatitis B, bei denen Nebenwirkungen in der Regel nur vorübergehend auftreten, und deren Zustand im Allgemeinen 1 bis 2 Wochen nach Therapiebeginn entspricht. Bei Patienten mit Hepatitis B wurden kardiovaskuläre Komplikationen nur sehr selten beobachtet. Bei Patienten mit Hepatitis B deuten Veränderungen bei den Serumtransaminasen gewöhnlich auf eine Besserung des klinischen Zustandes des Patienten hin.

Bei der Mehrzahl der Patienten traten grippeartige Erscheinungen wie Müdigkeit, Fieber, Rigor, verminderter Appetit, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen und Schwitzen auf. Diese akuten Nebenwirkungen können gewöhnlich durch gleich-

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

**Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9; 18 Mio. I.E./0,5 ml
Fertigspritze mit Injektionslösung**

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10 000 bis < 1/1 000	Sehr selten < 1/10 000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Pneumonie, Herpes simplex ¹	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ²	Leukopenie	Thrombozytopenie, Anämie		Agranulozytose, hämolytische Anämie	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems				Autoimmunerkrankungen, akute Überempfindlichkeitsreaktionen ³	Sarkoidose
Endokrine Erkrankungen				Hypothyreoidismus, Hyperthyreoidismus, Funktionsstörung der Schilddrüse	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Übelkeit, geringfügige Hypokalzämie		Dehydration, gestörter Elektrolythaushalt	Diabetes mellitus, Hyperglykämie	Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Angst, wechselnde Gemütslage, Verwirrtheit, abnormales Verhalten, Nervosität, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dysgeusie	Neuropathie, Benommenheit, Hypästhesie, Parästhesie, Tremor, Somnolenz	Koma, cerebrovaskuläre Ereignisse, Konvulsionen, vorübergehende erektile Dysfunktion	Enzephalopathie
Augenerkrankungen			Sehstörungen, Konjunktivitis	ischämische Retinopathie	retinaler Arterienverschluss, Optikusneuropathie, Netzhautblutungen, retinaler Venenverschluss, Netzhautexsudat, Retinopathie, Papillenödem
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo		
Herzerkrankungen		Arrhythmien ⁴ , Palpitationen, Zyanose		kardiorespiratorischer Stillstand, Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungenödem	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie, Hypotonie	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe, Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit		Pankreatitis, intestinale Hypermotilität, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz	Wiederauftreten eines Magengeschwürs, nicht bedrohliche Magen-Darm-Blutung
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberversagen, Hepatitis, Leberfunktionsstörungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall ⁵ , verstärktes Schwitzen		Psoriasis ⁶ , Pruritus	Ausschlag, trockene Haut, Nasenbluten, trockene Schleimhäute, laufende Nase	

Fortsetzung auf Seite 5

Januar 2009

000153-B719 -- Roferon-A 3;4,5;6;9;18 Mio.I.E./0,5 ml Fertigspritze -- n

5

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)
**Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9; 18 Mio. I.E./0,5 ml
Fertigspritze mit Injektionslösung**


Fortsetzung von Seite 4

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10 000 bis < 1/1 000	Sehr selten < 1/10 000
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen	Myalgie, Arthralgie			systemischer Lupus erythematodes, Ar- thritis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Proteinurie und er- höhte Zellzahl im Urinsediment	akutes Nierenversa- gen ¹ , Nierenfunk- tionsstörung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort	Grippe-ähnliche Er- krankung, verminder- ter Appetit, Fieber, Ri- gor, Müdigkeit	Brustschmerzen, Ödeme			Nekrosen an der In- jektionsstelle, Reak- tionen an der Injek- tionsstelle
Untersuchungen		Gewichtsverlust	erhöhte Blutwerte für GPT, Transaminasen und alkalische Phos- phatase	erhöhte Blutwerte für Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Harnsäure und LDH	

¹ einschließlich erneuter Ausbruch von Herpes Labialis

² Bei myelosuppressiven Patienten traten Thrombozytopenie und vermindertes Hämoglobin häufiger auf. Die schweren hämatologischen Veränderungen bildeten sich gewöhnlich sieben bis zehn Tage nach Abbruch der Behandlung mit Roferon-A auf die Ausgangswerte vor der Behandlung zurück.

³ z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus und Anaphylaxie

⁴ einschließlich atrioventrikulärer Block

⁵ reversibel nach Therapieende; vermehrter Haarverlust kann sich einige Wochen nach Therapieende fortsetzen

⁶ Verschlechterung oder Provokation von Psoriasis

⁷ hauptsächlich bei Krebspatienten mit Nierenerkrankungen

zeitige Gabe von Paracetamol gemildert oder beseitigt werden. Im Verlauf der Therapie oder bei Dosisanpassung kommt es gewöhnlich zu einer Abnahme des Schweregrades dieser Nebenwirkungen, wobei jedoch eine fortgesetzte Therapie zu Lethargie, Schwäche und Müdigkeit führen kann.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf den Seiten 5 und 6.

Selten können alfa-Interferone, einschließlich Roferon-A, alleine oder in Kombination mit Ribavirin angewendet, mit Panzytopenie in Verbindung gebracht werden. Sehr selten ist über aplastische Anämie berichtet worden.

Einige Patienten können neutralisierende Antikörper bilden. Unter bestimmten klinischen Bedingungen (Krebs, systemischer Lupus erythematodes, Herpes zoster) können Antikörper gegen menschliches Leukozyten-Interferon auch spontan bei Patienten auftreten, die noch nie mit exogenem Interferon behandelt worden sind. Die klinische Signifikanz der Entwicklung von Antikörpern ist nicht vollständig geklärt.

In klinischen Untersuchungen unter Verwendung von lyophilisiertem Roferon-A (Trockensubstanz), welches bei +25 °C gelagert worden war, wurde bei etwa einem Fünftel der Patienten die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Roferon-A festgestellt. Bei Patienten mit Hepatitis C, die auf die Behandlung ansprechen und neutralisierende Antikörper bilden, wurde eine Tendenz beobachtet, das Ansprechen auf die Behandlung noch während der Therapie zu verlieren, und dieses zu einem früheren Zeit-

punkt als bei Patienten, die keine solchen Antikörper bilden. Andere klinische Folgeerscheinungen konnten im Zusammenhang mit dem Vorkommen von Antikörpern gegen Roferon-A nicht festgestellt werden. Die klinische Bedeutung der Entwicklung von Antikörpern ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Bislang gibt es über neutralisierende Antikörper noch keine Ergebnisse aus klinischen Untersuchungen, in denen bei +4 °C gelagertes lyophilisiertes Roferon-A oder Roferon-A Injektionslösung angewendet wurde. Untersuchungen an Mäusen haben dagegen gezeigt, dass mit der Zeit die relative Immunogenität von lyophilisiertem Roferon-A zunahm, wenn es bei +25 °C gelagert wurde. Bei Lagerung von lyophilisiertem Roferon-A unter den empfohlenen Lagerungsbedingungen bei +4 °C wurde keine entsprechende Zunahme der Immunogenität beobachtet.

4.9 Überdosierung

Für Roferon-A sind keine Fälle von Überdosierung beim Menschen bekannt. Nach mehrfacher Gabe hoher Dosen von Interferon wurde jedoch das Auftreten von tiefer Lethargie, Müdigkeit, starker Erschöpfung und Koma berichtet. Solche Patienten sind zur Beobachtung stationär aufzunehmen und entsprechend symptomatisch zu behandeln.

Patienten, bei denen sich unter Roferon-A schwere Begleiterscheinungen einstellen, erholen sich in der Regel innerhalb weniger Tage nach Absetzen der Therapie, wenn sie eine geeignete unterstützende Pflege erhalten. In klinischen Studien wurde über Koma bei ca. 0,4 % der Krebspatienten berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antineoplastische und immunmodulierende

Substanzen, *Interferone*

ATC-Code L03A B04

Nachgewiesenermaßen besitzt Interferon alfa-2a viele der Eigenschaften der sogenannten natürlichen Human-alfa-Interferone. Die antivirale Wirkung von Interferon alfa-2a kommt dadurch zustande, dass das Präparat in den Zellen eine Resistenz gegen virale Infektionen induziert und den Effektorteil des Immunsystems so moduliert, dass er Viren neutralisiert oder virusinfizierte Zellen eliminiert. Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung von Interferon alfa-2a ist noch nicht vollständig bekannt. Es wird jedoch von einigen Veränderungen in menschlichen Tumorzellen unter der Therapie mit Interferon alfa-2a berichtet. So zeigen HT-29-Zellen eine signifikante Reduktion der DNA-, RNA- und der Proteinsynthese. Es konnte gezeigt werden, dass Interferon alfa-2a *in vitro* eine antiproliferative Wirkung gegen eine Vielzahl menschlicher Tumoren ausübt und das Wachstum einiger in Nacktmäuse transplantierte menschlicher Tumoren hemmt. Eine begrenzte Zahl menschlicher Tumorzelllinien, die *in vivo* in Nacktmäusen gewachsen sind, sind auf die Interferon-alfa-2a-Ansprechbarkeit getestet worden. *In vivo* ist der wachstumshemmende Effekt von Interferon alfa-2a auf einige Tumoren, einschließlich Mammakarzinom, Adenokarzinom des Dickdarms, Kolonkarzinom und Prostatakarzinom, untersucht worden. Das Ausmaß der antiproliferativen Aktivität ist unterschiedlich stark ausgeprägt.

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)


**Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9; 18 Mio. I.E./0,5 ml
Fertigspritze mit Injektionslösung**

Im Gegensatz zu anderen menschlichen Proteinen werden viele Wirkungen von Interferon alfa-2a teilweise oder vollständig aufgehoben, wenn es an anderen Tierspezies erprobt wird. Allerdings zeigte Interferon alfa-2a bei Rhesusaffen eine ausgeprägte Aktivität gegen das Vaccinia-Virus.

Klinische Studien
Haarzell-Leukämie

Die klinische Wirksamkeit von Roferon-A bei der Behandlung der Haarzell-Leukämie wurde in einer großen Studie mit 218 Patienten nachgewiesen, von denen 174 nach einer Therapiedauer von 16–24 Wochen für die Wirksamkeit ausgewertet werden konnten. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde bei 88 % der Patienten beobachtet (Vollremission 33 %, Teilremission 55 %).

Kaposi-Sarkom bei AIDS-Patienten

Die Wirksamkeit von Roferon-A bei der Behandlung des Kaposi-Sarkoms wurde bei 364 Patienten geprüft, denen 3–54 Mio. I.E. pro Tag verabreicht wurden. Das objektive Ansprechen war dosisabhängig und reichte von 14 %–50 %, wobei eine tägliche Dosis von 36 Mio. I.E. den besten klinischen Nutzen brachte (13,3 % Vollremission, 12,2 % Teilremission). Eine hohe CD4-Lymphozytenzahl als Ausgangswert zeigte sich als positiver prognostischer Faktor für ein therapeutisches Ansprechen, wobei 46 % der Patienten mit einer CD4-Zahl von $> 400/\text{mm}^3$ auf Roferon-A angesprochen haben. Ein Ansprechen auf die Therapie mit Roferon-A war der stärkste prognostische Faktor für Überleben.

Chronisch-myeloische Leukämie (CML)

Die Wirksamkeit von Roferon-A wurde bei 226 Patienten mit CML in der chronischen Phase geprüft und mit 109 Patienten verglichen, die eine Chemotherapie (Hydroxycarbamid oder Busulfan) erhalten hatten. Beide Gruppen zeigten bei der Diagnosestellung günstige Faktoren (weniger als 10 % Blasten im Blut), und die Behandlung mit Interferon wurde innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnose begonnen. Die Behandlung der Patienten mit CML in der chronischen Phase führte im Vergleich zur Behandlung mit einer Standard-Chemotherapie zu einem vergleichbaren Anteil an Patienten mit hämatologischem Ansprechen (85 %–90 %). Zusätzlich führte die Behandlung mit Roferon-A bei 8 % der Patienten zu vollständigem und bei 38 % zu teilweiseem zytogenetischen Ansprechen gegenüber 9 % teilweiseem Ansprechen unter Chemotherapie. Die Zeit bis zum Fortschreiten von der chronischen Phase der Leukämie zur beschleunigten oder blastischen Phase dauerte in der Gruppe unter Roferon-A länger (69 Monate) als unter konventioneller Chemotherapie (46 Monate) ($p < 0,001$), ebenso wie die mittlere Überlebenszeit (72,8 gegenüber 54,5 Monaten, $p = 0,002$).

Kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)

Die Wirksamkeit von Roferon-A wurde bei 169 Patienten mit CTCL geprüft, die mehrheitlich (78 %) nicht auf die Standardtherapie angesprochen oder einen Rückfall erlitten hatten. Bei den 85 Patienten, deren Da-

ten ausgewertet werden konnten, lag die Gesamtansprechrate auf die Therapie bei 58 % (20 % vollständiges Ansprechen, 38 % teilweises Ansprechen). Patienten in allen Stadien der Erkrankung haben auf die Therapie angesprochen. Die mittlere Dauer des vollständigen Ansprechens lag bei 22 Monaten ab Beginn der Therapie, wobei bei 94 % der Patienten, die vollständig ansprachen, die Remission über 9 Monate anhielt.

Chronische Hepatitis B

Die Wirksamkeit von Roferon-A in der Behandlung der chronischen Hepatitis B wurde in Studien mit mehr als 900 Patienten geprüft. In der für die Zulassung relevanten kontrollierten Studie wurden 238 Patienten randomisiert auf vier Gruppen verteilt. Die Patienten erhielten zweimal wöchentlich entweder 2,5 Mio. I.E./m²; 5,0 Mio. I.E./m²; 10 Mio. I.E./m² Roferon-A oder keine Behandlung. Die Behandlung dauerte zwischen 12 und 24 Wochen in Abhängigkeit vom Ansprechen, d. h. der Eliminierung von HBeAg und HBV-DNA aus dem Serum. Die Patienten wurden bis zu 12 Monate nach Beendigung der Behandlung weiter beobachtet. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied im andauernden Ansprechen (sustained response) (Beseitigung des Hepatitis-B-Antigens [HBeAg] und der Hepatitis-B-Viren-DNA [HBV-DNA] aus dem Serum) zwischen den behandelten und den unbehandelten Patienten (37 % gegenüber 13 %). Die Unterschiede im Ansprechen zwischen den Gruppen mit verschiedenen Dosierungen erreichten keine statistische Signifikanz (33 %, 34 % und 43 % für die Gruppen mit 2,5; 5,0 und 10 Mio. I.E./m²). Das serologische und virologische Ansprechen war mit einer deutlichen Besserung der Histologie der Leber nach 12 Monaten Nachbeobachtungszeit (Beobachtung ohne Behandlung) verbunden.

Chronische Hepatitis C

Die Wirksamkeit von Roferon-A bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C wurde bei 1 701 Patienten geprüft, mit 130 unbehandelten oder mit Placebo behandelten Kontrollpatienten. Mit der empfohlenen Dosierung induzierte Roferon-A komplettes biochemisches Ansprechen bei bis zu 85 % der Patienten, mit Ansprechraten von 11 % bis 44 % über mindestens 6 Monate in Abhängigkeit von den Krankheitsbefunden vor Beginn der Behandlung, der Interferon alfa-2a-Dosis und der Behandlungsdauer. Die Bewertung der Befunde von Leberbiopsien vor und nach der Behandlung ergab, dass das biochemische Ansprechen mit signifikanter Besserung der Lebererkrankung verbunden ist. Für die Patienten, die ein andauerndes Ansprechen (sustained response) 3–6 Monate nach dem Ende der Therapie zeigten, wurde ein Anhalten des Ansprechens bis zu 4 Jahre berichtet.

Die therapeutische Wirksamkeit von Interferon alfa-2a allein und in Kombination mit Ribavirin wurde in einer doppelblind randomisierten klinischen Studie bei naiven (vorher unbehandelten) Patienten und Rückfall-Patienten mit virologisch, biochemisch und histologisch dokumentierter chronischer Hepatitis C verglichen. Sechs Monate nach Beendigung der Behandlung wurden ein an-

haltendes biochemisches und virologisches Ansprechen (sustained response) sowie eine histologische Befundbesserung beobachtet.

Bei Rückfall-Patienten wurde eine statistisch signifikante Zunahme des anhaltenden virologischen und biochemischen Ansprechens auf das 10-Fache (von 4 % auf 43 %; $p < 0,01$) beobachtet. Das günstige Ergebnis der Kombinationstherapie spiegelt sich auch in den Ansprechraten, bezogen auf den HCV-Genotyp oder den Ausgangswert der Viruslast, wider. Obwohl die Rate des anhaltenden Ansprechens bei Patienten mit HCV vom Genotyp 1 geringer war als in der Gesamtpopulation (30 % gegenüber 0 % im Studienarm mit Monotherapie), ist der relative Nutzen von Ribavirin in der Kombination mit Interferon alfa-2a in dieser Patientengruppe besonders signifikant. Außerdem spricht die histologische Befundbesserung für die Kombinationstherapie.

Unterstützende günstige Ergebnisse wurden von einer kleinen Studie mit unbehandelten Patienten berichtet, bei denen Interferon alfa-2a (3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich) zusammen mit Ribavirin eingesetzt wurde. Bitte beachten Sie hinsichtlich weiterer Informationen zu pharmakodynamischen Eigenschaften die Fachinformation für Ribavirin.

Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom

Die Wirksamkeit von Roferon-A zusätzlich zu zytotoxischer Chemotherapie (CHOP-ähnliches Regime aus Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Doxorubicin) wurde bei 122 Patienten mit klinisch aggressivem niedrig- oder mittelgradigem Non-Hodgkin-Lymphom geprüft. 127 Kontrollpatienten erhielten dieselbe Chemotherapie ohne Roferon-A. Die zwei Regime ergaben vergleichbares objektives Ansprechen, aber das Regime mit Roferon-A verlängerte die Zeit bis zum Wirkungsverlust der Behandlung ($p < 0,001$) sowie die Dauer des kompletten Ansprechens ($p < 0,003$).

Nierenzell-Karzinom

Die Wirksamkeit von Roferon-A in Kombination mit Vinblastin wurde mit der von Vinblastin allein verglichen. Die Kombination von Roferon-A plus Vinblastin war bei der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzell-Karzinom der Behandlung mit Vinblastin allein überlegen. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 67,8 Wochen für die 79 Patienten, die Roferon-A in Kombination mit Vinblastin erhielten, und 37,8 Wochen für die Patienten, die Vinblastin allein erhielten ($p = 0,0049$). Die Gesamtansprechrate lag bei 16,5 % für Patienten, die mit Roferon-A und Vinblastin behandelt wurden, und bei 2,5 % für Patienten, die mit Vinblastin allein behandelt wurden ($p = 0,0025$).

Operativ entferntes malignes Melanom

Die Wirksamkeit von Roferon-A bei Patienten mit primärem malignem Melanom, mit einer Tumordicke $> 1,5$ mm und ohne klinisch erkennbare Lymphknotenmetastasen, wurde in einer großen randomisierten Studie geprüft. 253 Patienten, die Roferon-A in einer Dosierung von 3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich über 18 Monate erhielten, wurden mit 246 unbehandelten Kontrollpatienten verglichen. Nach einer mittleren Nachbeobach-

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9; 18 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung



tungszeit von 4,4 Jahren konnte eine deutliche Ausdehnung des rückfallfreien Intervalls ($p=0,035$), aber kein statistisch signifikanter Unterschied der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,059$) bei den Patienten, die mit Roferon-A behandelt wurden, im Vergleich zu den Kontrollpatienten beobachtet werden. Der Behandlungserfolg insgesamt war eine Reduktion des Rückfallrisikos um 25 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Serumkonzentrationen von Interferon alfa-2a wiesen beträchtliche interindividuelle Schwankungen auf, und zwar sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit metastasierenden Karzinomen. Die Pharmakokinetik von Roferon-A bei Tieren (Affe, Hund, Maus) war mit der Kinetik bei Menschen vergleichbar. Die Pharmakokinetik von Roferon-A war bei Menschen über einen Bereich von 3 bis 198 Mio. I.E. linear. Nach i.v. Infusion von 36 Mio. I.E. betrug die Eliminationshalbwertszeit von Interferon alfa-2a bei gesunden Personen 3,7 bis 8,5 Stunden (Durchschnitt: 5,1 Stunden), das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht zwischen 0,223 und 0,748 l/kg (Durchschnitt: 0,400 l/kg) und die Gesamtkörperclearance 2,14 bis 3,62 ml/min/kg (Durchschnitt: 2,79 ml/min/kg). Durchschnittlich 3,8 bzw. 7,3 Stunden nach intramuskulärer bzw. subkutaner Verabreichung von 36 Mio. I.E. wurden im Serum Spitzenkonzentrationen zwischen 1 500 und 2 580 pg/ml (Durchschnitt: 2 020 pg/ml) bzw. 1 250 und 2 320 pg/ml (Durchschnitt: 1 730 pg/ml) erreicht.

Nach intramuskulärer bzw. nach subkutaner Injektion liegt die Bioverfügbarkeit bei über 80 %.

Die Pharmakokinetik von Interferon alfa-2a nach intramuskulären Einzeldosen bei Patienten mit metastasierenden Tumorerkrankungen bzw. chronischer Hepatitis B war mit der Kinetik bei gesunden Probanden vergleichbar. Ein dosisproportionaler Anstieg der Serumkonzentrationen wurde nach Einzeldosen von bis zu 198 Mio. I.E. beobachtet. Es ergaben sich keine Änderungen der Verteilung und der Elimination von Interferon alfa-2a, wenn Interferon alfa-2a zweimal täglich (0,5 bis 36 Mio. I.E.), einmal täglich (1 bis 54 Mio. I.E.) oder dreimal wöchentlich (1 bis 136 Mio. I.E.) über jeweils bis zu 28 Tagen appliziert wurde. Der renale Katabolismus ist der wichtigste Eliminationsweg für alfa-Interferon. Der hepatische Metabolismus mit anschließender Ausscheidung durch die Galle ist für die Elimination der alfa-Interferone nur von untergeordneter Bedeutung.

Eine intramuskuläre Verabreichung von Interferon alfa-2a ein- oder mehrmals täglich über eine Dauer von bis zu 28 Tagen führte bei Patienten mit metastasierenden Tumorerkrankungen zu einem Anstieg der Wirkstoffkonzentrationen im Serum auf das 2- bis 4-Fache der Werte nach einmaliger Applikation. Die mehrfache Verabreichung verursachte jedoch keine Veränderungen in der Verteilung oder den Eliminationsparametern während mehrerer Anwendungszyklen.

Bitte beachten Sie hinsichtlich weiterer Informationen zu pharmakokinetischen Eigenschaften die Fachinformation für Ribavirin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Humane Interferone besitzen eine Speziespezifität, daher wurden toxikologische Studien mit Roferon-A nur begrenzt durchgeführt. Die akute parenterale Toxizität von Roferon-A wurde an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Frettchen geprüft, wobei Dosen bis zu 30 Mio. I.E. pro kg Körpergewicht (KG) intravenös und 500 Mio. I.E. pro kg KG intramuskulär verabreicht wurden. Bei keiner Tierart und bei keiner der beiden Applikationsformen wurde eine auf das Präparat zurückzuführende Mortalität verzeichnet. Selbst mit weit überhöhten Dosen wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen festgestellt, mit Ausnahme einer abortiven Wirkung bei Rhesusaffen in der frühen bis mittleren Trächtigkeitsphase sowie vorübergehenden Störungen des Menstruationszyklus einschließlich verlängerter Menstruationsperioden bei nicht trächtigen Affen. Inwieweit diese Befunde für den Menschen relevant sind, ist noch nicht geklärt.

Mit Roferon-A wurden experimentell keine mutagenen Wirkungen beobachtet.

Bitte beachten Sie hinsichtlich weiterer Informationen zu präklinischen Sicherheitsdaten die Fachinformation für Ribavirin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ammoniumacetat, Natriumchlorid, Benzylalkohol (10 mg/1 ml), Polysorbat 80, Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glas-typ I) mit einem Butylgummistopfen, einem Spritzenstempel aus Butylgummi, Spritzenstempel aus Kunststoff und einer Edelstahlkanüle.

Packungsgrößen

Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
Packungen mit 6 bzw. 30 Fertigspritzen.

Roferon®-A 18 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
Packungen mit 1 bzw. 6 Fertigspritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Jedes unbenutzte Material oder Abfall sollte gemäß den lokalen Bestimmungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

8. ZULASSUNGNUMMERN

Roferon®-A 3 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
45541.00.00

Roferon®-A 4,5 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
45541.01.00

Roferon®-A 6 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
45541.02.00

Roferon®-A 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
45541.03.00

Roferon®-A 18 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
54374.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
10. November 1999 / 12. Januar 2009

Roferon®-A 18 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
27. September 2002 / 12. Januar 2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2009

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin

Appendix K: Behandlungsassoziierte Toxizität

Tabelle 13a. Behandlungsassoziierte Toxizität aller 51 auswertbaren Studienpatienten

Behandlungs-assoziierte Toxizität	Toxizität							
	Gesamtanzahl		WHO-Grad 1 / 2		WHO-Grad 3		WHO-Grad 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Leukopenie	33	(65)	28	(55)	5	(10)	-	-
Hand-Fuß-Syndrom	31	(61)	13	(25)	18	(35)	-	-
Übelkeit / Erbrechen	30	(59)	27	(53)	3	(6)	-	-
Müdigkeit / Abgeschlagenheit	29	(57)	27	(53)	2	(4)	-	-
Anämie	28	(55)	25	(49)	3	(6)	-	-
Kreatinin-Erhöhung	23	(45)	22	(43)	1	(2)	-	-
Fieber / Schüttelfrost	20	(39)	20	(39)	-	-	-	-
Transaminasenerhöhung	20	(39)	20	(39)	-	-	-	-
Diarrhö	19	(37)	15	(29)	2	(4)	2	(4)
Schwindel	17	(33)	16	(31)	1	(2)	-	-
Hyperglykämie	16	(31)	15	(29)	1	(2)	-	-
Appetitlosigkeit	15	(29)	9	(18)	6	(12)	-	-
Infekt (außer HWI, Pneumonie)	14	(27)	13	(25)	-	-	1	(2)
Dyspnoe	14	(27)	8	(16)	6	(12)	-	-
Hyperurikämie	13	(25)	13	(25)	-	-	-	-
Konjunktivitis / Xerophthalmie	12	(24)	12	(24)	-	-	-	-
Thrombopenie	12	(24)	12	(24)	-	-	-	-
Mukositis	11	(22)	8	(16)	2	(4)	1	(2)
Ödeme	11	(22)	9	(18)	2	(4)	-	-
Harnstoff-Erhöhung	11	(22)	9	(18)	2	(4)	-	-
Epigastrische Schmerzen / Völlegefühl	11	(22)	11	(22)	-	-	-	-
GGT-Erhöhung	11	(22)	10	(20)	1	(2)	-	-
Hyperbilirubinämie	10	(20)	8	(16)	2	(4)	-	-
Geschmacksveränderungen	10	(20)	10	(20)	-	-	-	-
Motorik (Schwäche)	9	(18)	6	(12)	3	(6)	-	-
Gewichtsabnahme	9	(18)	9	(18)	-	-	-	-
AP-Erhöhung	9	(18)	9	(18)	-	-	-	-
PTT-Erhöhung	8	(16)	7	(14)	-	-	1	(2)
Depression	8	(16)	6	(12)	1	(2)	1	(2)
Hyponatriämie	7	(14)	5	(10)	1	(2)	1	(2)
Husten	7	(14)	7	(14)	-	-	-	-
Xerostomie	7	(14)	7	(14)	-	-	-	-
Kopfschmerzen	6	(12)	5	(10)	1	(2)	-	-
Blutung	6	(12)	6	(12)	-	-	-	-
Nachtschweiß	6	(12)	6	(12)	-	-	-	-
Exsikkose	5	(10)	5	(10)	-	-	-	-
Epidermis-Reaktion systemisch	5	(10)	3	(6)	2	(4)	-	-
Gewichtszunahme	5	(10)	5	(10)	-	-	-	-
Alopezie	5	(10)	5	(10)	-	-	-	-
Pollakisurie, vermehrte Nykturie	5	(10)	5	(10)	-	-	-	-
Ischämie	4	(8)	1	(2)	2	(4)	1	(2)
Harnwegsinfekt	4	(8)	3	(6)	1	(2)	-	-
Amylase- / Lipase-Erhöhung	4	(8)	3	(6)	1	(2)	-	-

Behandlungs-assoziierte Toxizität	Toxizität							
	Gesamtanzahl		WHO-Grad 1 / 2		WHO-Grad 3		WHO-Grad 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Sehstörungen, Augenflimmern	4	(8)	4	(8)	-	-	-	-
Hyperkaliämie	4	(8)	4	(8)	-	-	-	-
Schlafstörungen	4	(8)	4	(8)	-	-	-	-
Hypercalcämie	4	(8)	4	(8)	-	-	-	-
neuropathische Schmerzen	4	(8)	4	(8)	-	-	-	-
Obstipation	3	(6)	2	(4)	1	(2)	-	-
Refluxösophagitis/Ösophagitis/Dysphagie	3	(6)	3	(6)	-	-	-	-
Hypertonie	3	(6)	3	(6)	-	-	-	-
Nervosität/Unruhe	3	(6)	3	(6)	-	-	-	-
Hypoproteinämie	3	(6)	3	(6)	-	-	-	-
Pneumonie	2	(4)	-	-	2	(4)	-	-
Arrhythmie	2	(4)	1	(2)	1	(2)	-	-
Hypoglykämie	2	(4)	1	(2)	1	(2)	-	-
Gastritis	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Bronchitis	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Arthralgie	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Hypokaliämie	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Hypocalcämie	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
erhöhte Schweißätigkeit	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Hämaturie	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Inkontinenz	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Stomatitis	1	(2)	-	-	-	-	1	(2)
Herzinsuffizienz	1	(2)	-	-	1	(2)	-	-
Thrombose	1	(2)	-	-	1	(2)	-	-
Hypotonie	1	(2)	-	-	1	(2)	-	-
Singultus	1	(2)	-	-	1	(2)	-	-
Thrombophlebitis	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Cushing-Syndrom	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Krämpfe (Hände)	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Lidödem	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Raynaud-Phänomen	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Harnstau	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Hypernatriämie	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-

No. = absolute Anzahl der Patienten mit entsprechender Toxizität
Gradeinteilung nach WHO (World Health Organization)

Tabelle 13b. Behandlungsassoziierte Toxizität der 45 Studienpatienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom

Behandlungs-assoziierte Toxizität	Toxizität							
	Gesamtanzahl		WHO-Grad 1 / 2		WHO-Grad 3		WHO-Grad 4	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Leukopenie	30	(67)	25	(56)	5	(11)	-	-
Übelkeit / Erbrechen	29	(64)	26	(58)	3	(7)	-	-
Hand-Fuß-Syndrom	28	(62)	12	(27)	16	(36)	-	-
Anämie	26	(58)	24	(53)	2	(4)	-	-

Behandlungs-assoziierte Toxizität	Toxizität							
	Gesamtanzahl		WHO-Grad 1 / 2		WHO-Grad 3		WHO-Grad 4	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Müdigkeit / Abgeschlagenheit	25	(56)	23	(51)	2	(4)	-	-
Kreatinin-Erhöhung	20	(44)	19	(42)	1	(2)	-	-
Diarrhö	17	(38)	13	(29)	2	(4)	2	(4)
Fieber / Schüttelfrost	16	(36)	16	(36)	-	-	-	-
Transaminasenerhöhung	16	(36)	16	(36)	-	-	-	-
Schwindel	15	(33)	14	(31)	1	(2)	-	-
Hyperglykämie	14	(31)	13	(29)	1	(2)	-	-
Appetitlosigkeit	14	(31)	9	(20)	5	(11)	-	-
Infekt	13	(29)	12	(27)	-	-	1	(2)
Dyspnoe	13	(29)	7	(16)	6	(13)	-	-
Konjunktivitis / Xerophthalmie	12	(27)	12	(27)	-	-	-	-
Mukositis	11	(24)	8	(18)	2	(4)	1	(2)
Ödeme	11	(24)	9	(20)	2	(4)	-	-
Harnstoff-Erhöhung	11	(24)	9	(20)	2	(4)	-	-
Thrombopenie	11	(24)	11	(24)	-	-	-	-
Hyperurikämie	11	(24)	11	(24)	-	-	-	-
epigastrische Schmerzen / Völlegefühl	10	(22)	10	(22)	-	-	-	-
Motorik (Schwäche)	9	(20)	6	(13)	3	(7)	-	-
Hyperbilirubinämie	9	(20)	7	(16)	2	(4)	-	-
GGT-Erhöhung	9	(20)	8	(18)	1	(2)	-	-
Geschmacksveränderungen	9	(20)	9	(20)	-	-	-	-
Gewichtsabnahme	9	(20)	9	(20)	-	-	-	-
PTT-Erhöhung	8	(18)	7	(16)	-	-	1	(2)
AP-Erhöhung	8	(18)	8	(18)	-	-	-	-
Depression	7	(16)	5	(11)	1	(2)	1	(2)
Hyponatriämie	7	(16)	5	(11)	1	(2)	1	(2)
Husten	7	(16)	7	(16)	-	-	-	-
Xerostomie	6	(13)	6	(13)	-	-	-	-
Blutung	6	(13)	6	(13)	-	-	-	-
Nachtschweiß	5	(11)	5	(11)	-	-	-	-
Exsikkose	5	(11)	5	(11)	-	-	-	-
Ischämie	4	(9)	1	(2)	2	(4)	1	(2)
Epidermis-Reaktion systemisch	4	(9)	2	(4)	2	(4)	-	-
Kopfschmerzen	4	(9)	3	(7)	1	(2)	-	-
Harnwegsinfekt	4	(9)	3	(7)	1	(2)	-	-
Amylase- / Lipase-Erhöhung	4	(9)	3	(7)	1	(2)	-	-
Gewichtszunahme	4	(9)	4	(9)	-	-	-	-
Alopezie	4	(9)	4	(9)	-	-	-	-
Pollakisurie, vermehrte Nykturie	4	(9)	4	(9)	-	-	-	-
Sehstörungen, Augenflimmern	4	(9)	4	(9)	-	-	-	-
Hyperkaliämie	4	(9)	4	(9)	-	-	-	-
Obstipation	3	(7)	2	(4)	1	(2)	-	-
Schlafstörungen	3	(7)	3	(7)	-	-	-	-
Refluxösophagitis/Ösophagitis/Dysphagie	3	(7)	3	(7)	-	-	-	-
Hypercalcämie	3	(7)	3	(7)	-	-	-	-
neuropathische Schmerzen	3	(7)	3	(7)	-	-	-	-
Hypoproteinämie	3	(7)	3	(7)	-	-	-	-
Pneumonie	2	(4)	-	-	2	(4)	-	-
Arrhythmie	2	(4)	1	(2)	1	(2)	-	-

	Toxizität							
	Gesamtanzahl		WHO-Grad 1 / 2		WHO-Grad 3		WHO-Grad 4	
Behandlungs-assoziierte Toxizität	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Hypoglykämie	2	(4)	1	(2)	1	(2)	-	-
Hypertonie	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Nervosität / Unruhe	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Gastritis	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Bronchitis	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Arthralgie	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Hypokaliämie	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Hypocalcämie	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
erhöhte Schweiß­tätigkeit	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Inkontinenz	2	(4)	2	(4)	-	-	-	-
Stomatitis	1	(2)	-	-	-	-	1	(2)
Herzinsuffizienz	1	(2)	-	-	1	(2)	-	-
Thrombose	1	(2)	-	-	1	(2)	-	-
Hypotonie	1	(2)	-	-	1	(2)	-	-
Singultus	1	(2)	-	-	1	(2)	-	-
Hämaturie	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Thrombophlebitis	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Cushing-Syndrom	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Krämpfe (Hände)	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Lidödem	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Raynaud-Phänomen	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Harnstau	1	(2)	1	(2)	-	-	-	-
Hypernatriämie	-	-	-	-	-	-	-	-

No. = absolute Anzahl der Patienten mit entsprechender Toxizität
Gradeinteilung nach WHO (World Health Organization)

15 Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
AZ	Allgemeinzustand
bds.	Beidseits
bFGF	basic fibroblast growth factor
BWK	Brustwirbelkörper
CD34	Cluster of Differentiation 34
c-KIT	auch: CD117, KIT oder Stammzellfaktor-Rezeptor, Genprodukt des gleichnamigen Protoonkogens c-kit
c-Met	mesenchymal epithelial transition = Rezeptortyrosinkinase / Rezeptor für den Hepatozyten- Wachstumsfaktor
COX	Cyclooxygenase
CR	complete remission = Komplette Remission der Erkrankung
CRF	Case Report Form = Dokumentationsbogen
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
ECOG	Eastern Cooperative Onkology Group
Flt-1	fms-like tyrosine kinase
5-FU	5-Fluorouracil
g	Gramm
GGT / γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin
HFS	Hand-Fuß-Syndrom
HIF(- α)	hypoxia-inducible factor (alpha)
Hk	Hämatokrit
IE	Internationale Einheiten
IFN- α	Interferon- α -2a
IL-2	Interleukin-2
ITT	Intent-to-treat-Stichprobe
KDR	kinase insert domain-containing receptor

kg	Kilogramm
KH	Krankenhaus
LDH	Lactatdehydrogenase
LDM	Low-dose metronome Chemotherapie
m	Meter
MDR	multi-drug-resistance
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie / Kernspin-Tomographie
MTD	maximal tolerierte Dosis
mTOR	mammalian target of rapamycin
n	Anzahl
Na ⁺	Natrium
NC	no change \triangleq SD
NF-kappaB	nuclear factor kappa B
Nr. / No.	Nummer
nzb	nicht zu beurteilen
OS	overall survival = Gesamtüberleben
PD	progressive disease = progrediente Erkrankung
PDGF	platelet-derived growth factor
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progression free survival \triangleq PFÜ
PFÜ	progressionsfreies Überleben \triangleq PFS
pH	potentia Hydrogenii = Maß für die saure oder alkalische Reaktion einer wässrigen Lösung
PP	Per-Protokoll-Stichprobe
PPAR- γ	peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, Thiazolidindione, Glitazone
PR	Partielle Remission der Erkrankung
Raf	rapidly growing fibrosarcoma oder rat fibrosarcoma
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SAE	severe adverse effect = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

s.c.	subcutan / subkutan
SD	stable disease = stabile Erkrankung \triangleq NC
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
TGF- α	transforming growth factor alpha
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VHL	Von-Hippel-Lindau-Gen
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheits-Organisation)

16 Danksagung

Mein persönlicher Dank gilt zuallererst meiner Familie. Allen voran meiner Tante Dr. med. Angelika Schrettenbrunner, die mir in zahlreichen Diskussionen geholfen hat, die Einzelprobleme dieser Arbeit aus verschiedenen Blickwinkeln zu untersuchen und die mich mit kompetentem und vor allem kritischem Rat durch den Erstellungsprozess der Doktorarbeit begleitet hat. Tausend Dank geht auch an meinen Onkel Peter Schrettenbrunner für die vielen Überlegungen und Anstrengungen, mir die Möglichkeiten der digitalisierten Datenverarbeitung nahe zu bringen und natürlich auch für seine moralische Unterstützung. Das gleiche gilt für meinen Vater Klaus Schrettenbrunner, der wohl die meisten meiner Stimmungsschwankungen in Abhängigkeit vom Fortschritt dieser Arbeit persönlich abbekam und mich aber gleichzeitig während meines Studiums und in der Phase der Doktorarbeit bis heute nie im Stich ließ. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Ein besonderer Dank geht an meine treue, lebensfrische Freundin und Studienkollegin Iris Walter, die eine wunderbare Ärztin ist, die in der gleichen Abteilung des Universitätsklinikums Regensburg ihre Doktorarbeit schreibt und durch die gleichen Arbeitsprozesse wie ich zu gehen hat. Wir waren und sind uns immer gegenseitig eine hervorragende moralische und fachliche Stütze.

Meine ganze professionelle Dankbarkeit gilt den Abteilungsmitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg. Im Einzelnen sei allen voran meinem Doktorvater und Leiter der Studienzentrale Prof. Dr. med. Albrecht Reichle gedankt für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit und die intensive Betreuung gerade in der letzten Phase dieser Arbeit. Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen der Studienzentrale (den derzeitigen und den früheren): Meiner ersten Betreuerin Roswita Pilz für die hervorragende Einarbeitung und ihre selbstlose Hilfe, sowie meiner derzeitigen Betreuerin Dr. rer. nat. Anna Berand für die statistische Analyse. Zudem sei gedankt: Heike Kassubek, die mich von Anbeginn meiner Doktorarbeit her kennt und unterstützt, Dr. rer. nat. Claudia Hayward-Costa und Janet Heinze für die vielen kleinen Hilfeleistungen und ihre moralische und fachliche Unterstützung. Ohne sie alle wäre diese Doktorarbeit nie zur Vollendung gekommen.

Auch gilt meine Dankbarkeit den Ärztinnen und Ärzten der Abteilung, die stets sehr bereitwillig und ausführlich meine Fragen zu medizinischen Themen beantwortet haben.

Zu guter Letzt möchte ich meine Anerkennung für die an der Studie beteiligten Patienten hervorheben, deren Leiden, Tapferkeit und Lebenswille mich schwer berührt haben.

17 Erklärung

Ich erkläre Hiermit,

dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderen Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, der 10.10.2011

Irmela Schrettenbrunner

18 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Irmela Schrettenbrunner
Geburtsdatum und -ort: 30. Juni 1982 in Runding
Familienstand: Ledig
Eltern: Klaus Schrettenbrunner und Monika Bach
Geschwister: Magdalena, Selma und Lilian Schrettenbrunner

Schulausbildung

1989 bis 1993 Mönchberg-Volksschule Würzburg (4 Jahre)
1993 bis 1997 Städtisches Mozart-Gymnasium Würzburg (4 Jahre),
sozialwissenschaftliches Gymnasium
1997 bis 2002 Joseph-von-Fraunhofer-Gymnasium Cham (5 Jahre),
mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium
28.06.2002 Abitur

Studium

09/2002 Einschreibung an der Universität Regensburg als
Studentin der Humanmedizin
08 bis 09/2004 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Ärztliche
Vorprüfung / Physikum)
10/2006 bis 02/2007 Arbeit als Studentische Hilfskraft in der Studienzentrale
der Abteilung Hämatologie/Onkologie des
Universitätsklinikums Regensburg
10 bis 11/2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Staatsexamen)
Seit 2006 Doktorarbeit über die klinische Phase-II-Studie
„Antiangiogenetische Therapie kombiniert mit
Chemoimmuntherapie bei metastasiertem
Nierenzellkarzinom“ in der Abteilung
Hämatologie/Onkologie des Universitätsklinikums
Regensburg

Arbeit

Seit 09/2009 Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe des
Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden