

## Praxisalltag

## Persönliche Erfahrungen mit der Therapie von neuroendokrinen Tumoren

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind aufgrund der verschiedenen Symptome sehr heterogen und oft schwierig zu erkennen. Da die Frühsymptome häufig zu Fehldiagnosen wie «Reizdarmsyndrom» verleiten, verstreichen im Durchschnitt sechs Jahre, bis diese Tumorentität festgestellt wird. Zu diesem Zeitpunkt befindet sich die Erkrankung bereits bei 50% der Betroffenen in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Die potenziell kurative Entfernung des Primärtumors und seiner Metastasen ist dann häufig nicht mehr möglich [1]. Eine schlechte Prognose ist die Folge: Im Stadium mit Fernmetastasen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur 35% [2] und ist mit der 5-Jahres-Überlebensrate bei metastasiertem Brust- oder Prostatakrebs vergleichbar.



Interview mit  
Prof. Dr. med.  
Matthias M. Weber,  
Endokrinologe,  
Universitätsmedizin Mainz

*Herr Professor Weber, NET sind schwer zu diagnostizieren. Betroffene Patienten kommen meist erst im metastasierten Stadium zu Ihnen. Wie behandeln Sie diese? Und wie hat sich die Therapie für metastasierte NET in den letzten 20 Jahren verändert?*

Für die Behandlung von metastasierten NET stellte die Einführung von Somatostatin-Analoga wie Octreotid<sup>I</sup> einen großen Fortschritt dar. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass man endlich ein Medikament gegen hormonbedingte Symptome hatte. Seit über 20 Jahren wird es zur Kontrolle von Hormonsyndromen bei funktionell aktiven NET eingesetzt, wie z.B. gegen Flush und Durchfall beim Karzinoid-Syndrom. Für diese Patienten hat das Somatostatin-Analoga eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität mit sich gebracht. Die große Frage bereits zum damaligen Zeitpunkt war auch, ob Octreotid neben der Symptomkontrolle möglicherweise auch einen Anti-Tumor-Effekt aufweist. Das hat dann 2009 erfolgreich PROMID<sup>II</sup> gezeigt.

Diese placebokontrollierte, prospektive Studie wies bei gut differenzierten metastasierten NET des Mitteldarms erstmals nach, dass Octreotid LAR<sup>III</sup> 30 mg zusätzlich auch antiproliferativ wirkt: die Zeit des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Octreotid LAR-Arm konnte im Vergleich zum Placebo-Arm signifikant<sup>IV</sup> von 6,0 auf 14,3 Monate verlängert werden [3]. Dabei erwies sich die Therapie sowohl bei funktionell aktiven als auch bei Patienten mit funktionell inaktiven NET als effektiv.

*Welche Patienten profitieren am meisten von der Therapie mit Octreotid LAR? Zu welchem Zeitpunkt sollte die Behandlung mit Octreotid LAR angewendet werden?*

Die NET-Behandlung sollte immer dann eingesetzt werden, wenn hormonbedingte Symptome vorhanden sind, die es zu kontrollieren gilt. In jedem Fall muss man versuchen, diese in den Griff zu bekommen. Hier ist Octreotid LAR eine wichtige Substanz. Auch kann man daran denken, dieses Präparat bei funktionell inaktiven NET des Dünndarms einzusetzen, die chirurgisch nicht mehr behandelt werden können, um ein weiteres Fortschreiten der metastasierten Tumoren zu verhindern.

Die PROMID-Studie hat bewiesen, dass vor allem die Patienten stark von der Octreotid LAR-Therapie profitieren, bei denen eine geringe hepatische Tumorlast vorliegt, bei denen also nicht mehr als 10% der Leber betroffen sind. Deswegen sollte bei dieser Patientengruppe eher früher als später mit der Behandlung begonnen werden. Auch bei Patienten, bei denen zuvor der Primarius entfernt wurde, zeigte sich, dass das Ansprechen auf die Therapie besonders gut ist.

*Wie wenden Sie die Octreotid-Therapie bei Ihren Patienten an?*

In der Regel beginnen wir initial mit der kurz wirksamen Form, dem Octreotid. Dies wird 3-mal täglich subkutan injiziert. Es hängt von der individuellen Situation des Patienten ab, aber häufig dauert die Beobachtungsphase nur einige Tage, um die Verträglichkeit dieses Präparates sicher-

zustellen. Ist dies der Fall, wechseln wir zu Octreotid LAR, da diese Darreichungsform eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bedeutet: die Patienten müssen die Spritze nur alle 28 Tage tief intragluteal appliziert bekommen.

*Wie setzen Sie diese Anwendung im Alltag um?*

Bei vielen Patienten übernimmt der Hausarzt die monatliche Injektion, nachdem wir die Therapie in unserer Klinik initiiert haben. Wir haben auch viele Patienten, die regelmäßig zu uns kommen, um sich die Spritze geben zu lassen. Da wir ein Zuweiserzentrum für NET sind, gibt es natürlich auch Patienten, die von weiter weg zu uns kommen. Hierfür ist der SanService<sup>V</sup> ein hilfreiches Instrument: Bei dieser Therapieunterstützung koordinieren qualifizierte Fachkräfte den monatlichen Termin und führen die Applikation zu Hause beim Patienten durch. Die Zeiterparnis und die kompetente Behandlung in gewohnter Umgebung werden von den Patienten geschätzt.

*Vielen Dank für das Gespräch.*

### Referenzen

- Hill JS et al.: Cancer 2009;115:741–751.
- Yao JC et al.: J Clin Oncol 2008;26:3063–3072.
- Rinke A et al.: J Clin Oncol 2009;27:4656–4663.

### Anmerkungen

- Sandostatin®
- Placebo-controlled, double-blind, prospective Randomized study on the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine MIDgut tumors
- Long Acting Release
- p = 0,000017
- Detaillierte Informationen zum SanService: [www.sandostatin.de](http://www.sandostatin.de)

Weitere Informationen bei  
Novartis Pharma GmbH  
Dr. Irene Roth  
Roonstraße 25, 90429 Nürnberg  
Tel. +49 911 27312-643, Fax -841  
[irene.roth@novartis.com](mailto:irene.roth@novartis.com)  
[www.novartis.de](http://www.novartis.de)

## Bei gastroenterologischen Erkrankungen hilft i.v. Eisen

Neben Patienten mit bariatrischen Operationen sind solche mit chronisch-entzündlichen Darm-erkrankungen (CED) wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Gastritis oder Zöliakie häufig von einem Eisenmangel betroffen. Kardinalsymptome sind geringe Belastbarkeit, Müdigkeit und Leistungsmangel. Trotz dieser Einschränkungen werden Eisenmangel und Anämie bei gastroenterologischen Erkrankungen kaum beachtet. Liegt wie bei CED eine akute oder auch chronische Entzündung vor, werden die Eisenmobilisierung aus den Eisenreserven sowie die Aufnahme über den Darm blockiert. Dieser funktionelle Eisenmangel ist daher diagnostisch durch normales oder erhöhtes Serum-Ferritin und eine erniedrigte Transferrin-Sättigung (TSAT) gekennzeichnet. Das Serum-Eisen ist aufgrund

seiner tageszeitlichen Schwankungen nicht als Diagnose-Parameter geeignet. Eine orale Behandlung ist bei funktionellem Eisenmangel ineffektiv. Die Leitlinien empfehlen daher die intravenöse Eisengabe. Für einen Ausgleich des Eisendefizites benötigen die meisten Patienten mindestens 1000 mg. Dieser Bedarf kann durch eine intravenöse Eisengabe schnell und verträglich korrigiert und die Symptome können signifikant verbessert werden. Diese Symptomverbesserung zeigte aktuell eine nicht-interventionelle Studie bei Patienten mit CED und Eisenmangelanämie [1]: Unter Gabe von ferinject® kam es bei 77% der Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der krankheitsbedingten Fatigue, bei 66% zu einer Abnahme der Konzentrationsschwäche und bei 43% zu einer Reduktion der Belastungsdyspnoe. Die Patienten benötigten durchschnittlich 1189 mg ferinject®. Innerhalb der 12-wöchigen Beobachtungszeit

stieg der Hb-Wert von 10,1 auf 12,3 g/dl ( $p < 0,0001$ ). Der Effekt war im akuten Schub ebenso ausgeprägt wie bei Remission. Zudem sank das CRP um 2,3 mg/dl ( $p = 0,03$ ), was auf eine Entzündungsreduktion hinweist. Die schnelle Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eisencarboxymaltose (ferinject®) wurden indikationsübergreifend in zahlreichen Studien in der Klinik und Praxis belegt. Mithilfe des dextranfreien Präparates kann das Defizit von 1000 mg innerhalb von 15 min mit einer einzigen Kurzinfusion ambulant ausgeglichen werden.

### Literatur

- 1 Stein J et al.: DGVS, 2010 (P251).

Weitere Informationen bei Vifor Pharma Deutschland GmbH  
Dr. Stefanie Wesche  
stefanie.wesche@viforpharma.com

## Fortgeschrittene Neuroendokrine Tumoren: Zulassung für RAD001 bei der EMA beantragt

Novartis hat bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) die Zulassung für die RAD001-Monotherapie bei fortgeschrittenen pankreatischen Neuroendokrinen Tumoren (pNET) sowie für RAD001 in Kombination mit Octreotid LAR bei fortgeschrittenen NET mit Karzinoid-Syndrom beantragt. Basis hierfür sind die Ergebnisse der placebokontrollierten Phase-III-Studien RADIANT (RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors)-2 und -3. In diesen wurden die überzeugende Wirksamkeit und die gute Verträglichkeit des oral verfügbaren mTOR-Inhibitors nachgewiesen [1, 2]. Die beiden Untersuchungen sind Bestandteil des weltweit größten jemals bei NET durchgeführten Studienprogramms RADIANT mit ca. 1000 Patienten: So wird RAD001 als

Monotherapie und in Kombination mit dem bei NET zugelassenen Somatostatin-Analogen Octreotid LAR untersucht. Den Nutzen der RAD001-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen pNET zeigen die aktuell im New England Journal of Medicine veröffentlichten Ergebnisse der Phase-III-Studie RADIANT-3: So verlängerte der oral verfügbare mTOR-Inhibitor nach lokalem Review signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit «best supportive care», auf 11,0 Monate (Placebo 4,6 Monate). Zudem reduzierte RAD001 das Risiko der Tumorprogression um 65% (HR = 0,35; 95%-KI 0,27–0,45;  $p < 0,0001$ ). Außerdem waren nach 18 Monaten mit 34% noch deutlich mehr mit dem mTOR-Inhibitor behandelte Patienten (95%-KI 26–43) progressionsfrei als unter Placebo (9%, 95%-KI 4–16) [1]. Bei fortgeschrittenen NET mit Karzinoid-Syndrom bewies RAD001 in der placebo-

kontrollierten Phase-III-Studie RADIANT-2 im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit 30 mg Octreotid LAR, eine bedeutsame Verlängerung des PFS von 11,3 auf 16,4 Monate. Die RAD001-Kombination verringerte damit das Progressionsrisiko um 23% im Vergleich zur Octreotid LAR-Monotherapie (HR = 0,77; 95%-KI 0,59–1,00;  $p = 0,026$ ) [2].

### Literatur

- 1 Yao et al.: New Eng J Med 2011;364:514–523.
- 2 Yao et al.: J Clin Oncol 2011;29:(suppl 4): abstr 159.

Weitere Informationen bei Novartis Pharma GmbH  
Dr. Irene Roth  
Roonstraße 25, 90429 Nürnberg  
Tel. +49 911 27312-643, Fax -841  
irene.roth@novartis.com  
www.novartis.de

## Ticker+++ Ticker+++ Ticker+++ Ticker+++ Ticker+++ Ticker+++ Ticker+++

**Roche Pharma AG.** In der Phase-II-Studie BOXER konnte bei 40% der Patienten mit primär irresektablen Lebermetastasen nach einer präoperativen Therapie mit Bevacizumab (Avastin®) plus Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX) eine sekundäre Resektabilität erreicht werden. Die Hinzunahme von Bevacizumab zu einer Chemotherapie erhöht zudem die histopathologische Ansprechrate signifikant gegenüber alleiniger Chemotherapie.

Roche Pharma AG  
Dr. H.-U. Jelitto  
www.roche.de

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.** Die Phase-III-Studie VELOUR, die die Prüfsubstanz Afibercept (ZALTRAP®), auch unter dem Namen VEGF Trap bekannt, in Kombination mit dem Chemotherapieregime FOLFIRI im Vergleich zu einem Therapieregime aus FOLFIRI plus Placebo untersuchte, hat ihren primären Endpunkt – Verlängerung des Gesamtüberlebens – in der Second-Line-Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms erreicht.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel. +49 30 550055-51088  
presse@sanofi-aventis.com

**Olympus Deutschland GmbH.** Olympus und NEXUS vereinbaren eine Partnerschaft im Bereich der OP-Lösungen, um das medizinische Personal vor, während und nach den Operationen noch besser zu unterstützen und damit weiter zu entlasten. Durch die Kombination der beiden Softwarelösungen entfällt eine weitere Schnittstelle in den OP-Bereichen, wodurch die Implementierung eines integrierten OPs deutlich vereinfacht wird.

Olympus Deutschland GmbH  
Marlis Bahro  
Tel. +49 40 23773-5810  
endo.sales@olympus.de