

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

News-Screen

Stepan V

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (3), 31-33*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

News-Screen

V. Stepan

■ Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma

Fassnacht M, et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 2189–97.

Abstract

Background: Adrenocortical carcinoma is a rare cancer that has a poor response to cytotoxic treatment.

Methods: We randomly assigned 304 patients with advanced adrenocortical carcinoma to receive mitotane plus either a combination of etoposide (100 mg per square meter of body-surface area on days 2–4), doxorubicin (40 mg per square meter on day 1), and cisplatin (40 mg per square meter on days 3 and 4) (EDP) every 4 weeks or streptozocin (streptozotocin) (1 g on days 1 to 5 in cycle 1; 2 g on day 1 in subsequent cycles) every 3 weeks. Patients with disease progression received the alternative regimen as second-line therapy. The primary end point was overall survival.

Results: For first-line therapy, patients in the EDP-mitotane group had a significantly higher response rate than those in the streptozocin-mitotane group (23.2 % vs. 9.2 %, $P < 0.001$) and longer median progression-free survival (5.0 months vs. 2.1 months; hazard ratio, 0.55; 95% confidence interval [CI], 0.43–0.69; $P < 0.001$); there was no significant between-group difference in overall survival (14.8 months and 12.0 months, respectively; hazard ratio, 0.79; 95 % CI, 0.61–1.02; $P = 0.07$). Among the 185 patients who received the alternative regimen as second-line therapy, the median duration of progression-free survival was 5.6 months in the EDP-mitotane group and 2.2 months in the streptozocin-mitotane group. Patients who did not receive the alternative second-line therapy had better overall survival with first-line EDP plus mitotane (17.1 months) than with streptozocin plus mitotane (4.7 months). Rates of serious adverse events did not differ significantly between treatments.

Conclusions: Rates of response and progression-free survival were significantly better with EDP plus mitotane than with streptozocin plus mitotane as first-line therapy, with similar rates of toxic events, although there was no significant difference in overall survival. (Funded by the Swedish Research Council and others; FIRM-ACT ClinicalTrials.gov number, NCT00094497).

Das Nebennierenrindenzinon ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von ca. 0,7–2 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr. Bei Vorhandensein von Metastasen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 15 %. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung basieren Behandlungsstrategien derzeit primär auf retrospektiven Studien und auf einigen wenigen Phase-2-Studien.

In der hier vorgestellten Arbeit werden die Ergebnisse des „First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment (FIRM-

ACT)“ vorgestellt. Die beiden bis dato am besten validierten Therapieschemata (Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin [EDP] mit Mitotane und Streptozotocin mit Mitotane) werden in einer randomisierten prospektiven Studie miteinander verglichen. Patienten mit Tumorprogression unter der First-line-Therapie erhalten das alternative Therapieregime als Second-line-Therapie. Der primäre Endpunkt ist die Gesamt-Überlebenszeit. Weitere Endpunkte sind progressionsfreies Überleben, Therapieansprechen und Lebensqualität.

In nur 5,4 Jahren wurden 304 Patienten mit fortgeschrittenem, histologisch verifiziertem Nebennierenkarzinom, welches einem operativ-kurativen Ansatz nicht zugänglich war, in die Studie eingeschlossen. 40 Zentren aus 12 Ländern nahmen an dieser „Investigator-initiierten“ Studie teil.

35 von 151 Patienten in der EDP-Mitotane-Gruppe zeigten ein Therapieansprechen verglichen mit 14 von 153 Patienten in der Streptozotocin-Mitotane-Gruppe (23,2 % vs. 9,2 %; $p < 0,001$).

Die mittlere Überlebenszeit unter der First-line-Therapie lag bei 14,8 Monaten in der EDP-Mitotane-Gruppe und bei 12,0 Monate in der Streptozotocin-Mitotane-Gruppe, in der Second-line-Therapie war die Überlebenszeit 10,3 bzw. 7,4 Monate. Die Unterschiede in der Gesamt-Überlebenszeit erreichten keine statistische Signifikanz. Das progressionsfreie Überleben zeigte sich jedoch mit 5,2 Monaten in der EDP-Mitotane-Gruppe signifikant besser als in der Streptozotocin-Mitotane-Gruppe mit 2,0 Monaten, der Prozentsatz an Patienten mit fehlender Progression lag nach einem Jahr bei 26,1 % bzw. 7,2 %.

In den Erhebungen der Lebensqualität zwischen den beiden Therapieschemata zeigte sich kein Unterschied, schwere Therapie Nebenwirkungen waren tendenziell häufiger in der EDP-Mitotane-Gruppe (47 Patienten vs. 37 Patienten; $p = 0,16$).

Die FIRM-ACT-Studie bestätigt, dass es sich beim Nebennierenrindenzinon um einen hochaggressiven Tumor mit einer nach wie vor erschreckend niedrigen Überlebenszeit handelt. Auch wenn sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamt-Überlebenszeit zwischen den beiden Therapieschemata ergibt, so liegen nun doch erstmals praxisrelevante Daten aus einer randomisierten Phase-3-Studie vor, die die Vorteile von Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin in Kombination mit Mitotane sowohl als First-line- als auch als Second-line-Therapie in Hinsicht auf das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Streptozotocin mit Mitotane darlegen.

Die FIRM-ACT-Studie zeigt des Weiteren, dass es auch ohne entsprechendes Interesse der Pharmaindustrie möglich ist, eine Investigator-initiierte, prospektive randomisierte Phase-3-Studie mit einer so beträchtlichen Patientenzahl für eine sehr seltene Tumorerkrankung durchzuführen.

Relevanz für die Praxis

Das Nebennierenrindenkarzinom ist eine sehr seltene, jedoch hochmaligne Erkrankung mit einer extrem schlechten Prognose. Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin in Kombination mit Mitotane stellen die bestgeprüfte Standardtherapie für das fortgeschrittene Nebennierenrindenkarzinom dar.

Die Kombination Streptozotocin und Mitotane stellt eine mögliche Second-line-Therapie dar.

Auch Studien mit neueren, so genannten „targeted therapies“ blieben bis dato enttäuschend, weitere verbesserte Therapiestrategien werden dringend benötigt.

■ Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: A Prospective Randomized Trial of a Novel Hydrocortisone Dual-Release Formulation

Johannsson et al. *JCEM* 2012; 97: 473–81.

Abstract

Context: Patients with treated adrenal insufficiency (AI) have increased morbidity and mortality rate. Our goal was to improve outcome by developing a once-daily (OD) oral hydrocortisone dual-release tablet with a more physiological exposure-time cortisol profile.

Objective: The aim was to compare pharmacokinetics and metabolic outcome between OD and the same daily dose of thrice-daily (TID) dose of conventional hydrocortisone tablets.

Design and Setting: We conducted an open, randomized, two-period, 12-wk crossover multicenter trial with a 24-wk extension at five university hospital centers.

Patients: The trial enrolled 64 adults with primary AI; 11 had concomitant diabetes mellitus (DM).

Intervention: The same daily dose of hydrocortisone was administered as OD dual-release or TID.

Main Outcome Measure: We evaluated cortisol pharmacokinetics.

Results: Compared with conventional TID, OD provided a sustained serum cortisol profile 0–4 h after the morning intake and reduced the late afternoon and the 24-h cortisol exposure. The mean weight (difference = -0.7 kg, $P = 0.005$), systolic blood pressure (difference = -5.5 mmHg, $P = 0.0001$) and diastolic blood pressure (difference: -2.3 mmHg; $P = 0.03$), and glycated hemoglobin (absolute difference = -0.1 %, $P = 0.0006$) were all reduced after OD compared with TID at 12 wk. Compared with TID, a reduction in glycated hemoglobin by 0.6 % was observed in patients with concomitant DM during OD ($P = 0.004$).

Conclusion: The OD dual-release tablet provided a more circadian-based serumcortisol profile. Reduced body-weight, reduced blood pressure, and improved glucose metabolism were observed during OD treatment. In particular, glucose metabolism improved in patients with concomitant DM.

Patienten mit einer Nebennierenrinden- (NNR-) Insuffizienz zeigen eine 2-fach erhöhte Mortalität im Vergleich zur gesunden Bevölkerung. Seit der Einführung einer oralen Kortison-Substitutionstherapie vor ca. 50 Jahren ist diese weitgehend unverändert geblieben. Die 2–3× tägliche Gabe eines oralen Hydrokortisons ist die am weitesten verbreitete Methode zur Nachahmung der endogenen zirkadianen Kortisolausschüttung. Ursachen für die gesteigerte Mortalität sind einerseits eine supraphysiologische Dosierung der Substitutionstherapie und ein nur unvollständiges Nachahmen der zirkadianen Rhythmik, andererseits sicherlich auch die inadäquate Dosisanpassung bzw. Änderung der Verabreichung in Stresssituationen.

Patienten mit NNR-Insuffizienz zeigen ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko und eine herabgesetzte Lebensqualität sowie eine reduzierte Knochendichte.

Johannsson et al. untersuchten die Pharmakodynamik und die Auswirkungen auf metabolische Parameter eines 1× täglich (OD) einzunehmenden „Dual-release“-Hydrokortisons im Vergleich zu einer sonst üblichen, 3× täglich (TID) einzunehmenden Hydrokortisonformulierung.

Die „Dual-release“-Hydrokortison-Tablette besteht aus einer „Immediate-release“-Umhüllung und einem „extended-release core“.

Eine offene, kontrollierte randomisierte Crossover-Studie für jeweils 12 Wochen wurde an 64 Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz durchgeführt. 11 Patienten hatten auch einen Diabetes mellitus. Im Anschluss daran wurde eine 6-monatige Verlängerung mit der 1× täglichen Formulierung angeschlossen.

Die häufigste Gesamttagesdosis lag bei 30 mg Hydrokortison, die OD-Substitution wurde einmalig morgens nüchtern (8 Uhr) eingenommen, die TID-Substitution um 8 Uhr, 12 Uhr und 16 Uhr (15 mg, 10 mg, 5 mg).

Die Serum-Kortisolprofile zeigten unter der TID-Einnahme 3 Peaks, hingegen nur einen Peak unter der OD-Formulierung. Die Zeit der Anflutung war vergleichbar, die akkumulierte Konzentration über 24 Stunden war bei der OD-Einnahme um 19,4 % niedriger als bei TID-Einnahme.

Die Auswirkungen auf metabolische Parameter waren wie folgt: Die OD-Einnahme zeigte eine Abnahme des Körpergewichtes nach 12 Wochen von 0,7 kg, am Ende der Nachbeobachtung von 0,9 kg im Vergleich zur TID-Einnahme ($p < 0,001$). Der systolische und diastolische Blutdruck waren in der OD-Gruppe jeweils um 5,5 bzw. 2,3 mmHg ($p = 0,03$) und die Herzfrequenz um 2,2 Schläge/Minute niedriger. Keine Unterschiede zeigten sich bei den Glukose- und Insulinwerten, jedoch eine geringe Reduktion des HbA_{1c}-Wertes in der OD-Gruppe nach 12 Wochen. Speziell Patienten mit begleitendem Diabetes mellitus zeigten eine Verbesserung ihres Glukosemetabolismus.

Die Ergebnisse der Lebensqualitäts-Fragebögen zeigten einen Vorteil der OD-Medikation im Vergleich zur TID-Medi-

kation, 85 % der Patienten bewerteten die Präferenz der OD-Einnahme mit sehr hoch oder hoch.

Zusammenfassend zeigt sich in dieser prospektiv-randomisierten Studie, dass eine 1× tägliche Einnahme eines „Dual-release“-Hydrokortisonpräparats ein günstigeres Kortisol-Zeitprofil (bessere Nachahmung des zirkadianen Kortisolprofils), positive Auswirkungen auf kardiovaskuläre und metabolische Faktoren und eine Verbesserung der Lebensqualitätskriterien im Vergleich zu einer herkömmlichen, 3× täglichen Hydrokortisonformulierung aufweist.

Relevanz für die Praxis

Durch die vorgestellte, 1× täglich einzunehmende „Dual-release“-Tablette zur Hydrokortisonsubstitution kann ein besseres zirkadianes Kortisolprofil mit einer Verbesserung der kardiovaskulären, metabolischen und Lebensqualitätskriterien für Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz erreicht werden. Dies könnte in weiterer Folge zu einer Verbesserung der Mortalitätsraten bei Nebenniereninsuffizienz-Patienten beitragen. Eine Marktzulassung auch für solche Nischenprodukte wäre wünschenswert.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Vinzenz Stepan
Abteilung für Innere Medizin
Krankenhaus der Elisabethinen
A-8020 Graz
Elisabethinergasse 14
E-Mail:
vinzenz.stepan@elisabethinen.at



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung