Journal für
Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen
Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Für Sie zusammengefasst:

Ergebnisse der europäischen Subgruppenanalyse GIDEON- (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib-) Studie

Pinter M

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2014; 12 (2), 31-33

Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
www.oeggh.at

ÖGGH

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

www.kup.at/gastroenterologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 03Z035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Für Sie zusammengefasst

M. Pinter

Ergebnisse der europäischen Subgruppenanalyse der GIDEON- (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib-) Studie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der sechsthäufigste maligne Tumor weltweit und die dritthäufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle [1]. Die Prognose von Patienten mit HCC ist insgesamt schlecht, da etwa 50 % der Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium (Makrogefäßinfiltration, Metastasen, symptomatischer Tumor) diagnostiziert werden [2]. Für diese Patienten gab es lange Zeit keine effektiven Therapieoptionen. Erst seit der Marktzulassung des oralen Multikinasehemmers Sorafenib (Nexavar®; Bayer Pharma AG, Berlin, Deutschland), welche auf Basis einer positiven, multizentrischen, randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Doppelblindstudie erfolgte [3], steht auch für diese Patienten eine wirksame Behandlung zur Verfügung. In dieser Studie, in die insgesamt 602 Patienten aus westlichen Ländern eingeschlossen wurden, konnte für die Sorafenib-Gruppe ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo (10,7 vs. 7,9 Monate; $p < 0{,}001$) gezeigt werden [3]. Ähnliche Ergebnisse konnten in der Phase-III-Studie mit Patienten aus der Asien-Pazifik-Region reproduziert werden [4]. Sorafenib ist damit die erste und bis dato einzige systemische Therapie, die bei Patienten mit HCC zu einer Überlebensverlängerung führt. Beide Studien haben allerdings nur Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A) eingeschlossen, weshalb unser Wissen über Sorafenib bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion limitiert ist [5, 6].

GIDEON-Studie: Europäische Subgruppenanalyse

Um Daten über die Sicherheit und Effektivität von Sorafenib bei Patienten mit HCC in der täglichen klinischen Praxis und insbesondere auch bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Stadium B) zu gewinnen, wurde die so genannte Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib- (GIDEON-) Studie initiiert, bei der es sich um eine globale, prospektive nichtinterventionelle Phase-IV-Beobachtungsstudie handelt. Alle Patienten mit radiologisch, histologisch oder zytologisch diagnosti-

Tabelle 1: Demographie und Baseline-Parameter entsprechend der Therapiedauer von Nexavar®. Aus [8]. Nachdruck mit Genehmigung des Autors.

	≤ 28 Wochen	> 28 Wochen	Gesamt
n	742	371	1113
Männlich, % von n	84,2	81,4	83,3
Medianes Alter in Jahren (Range)	66,5 (15–94)	66,0 (26–85)	66,0 (15–94)
Ätiologie der zugrunde liegenden Lebererkrankung, % von n[a]			
Hepatitis B	18,2	17,8	18,1
Hepatitis C	35,3	36,1	35,6
Alkohol	35,8	31,3	34,3
NASH	2,7	4,3	3,2
Unbekannt	16,4	18,6	17,2
ECOG PS, % von n			
0	40,6	55,0	45,4
1	40,6	36,4	39,2
2	12,5	5,1	10,1
3	2,4	0,3	1,7
4	0,1	0	< 0,1
Unbekannt	3,8	3,2	3,6
Child-Pugh-Status, % von n			
A	60,1	74,1	64,8
B	24,1	11,3	19,9
C	1,6	0	1,1
Nicht evaluierbar[b]	14,2	14,6	14,3
BCLC-Stadium bei Studienbeginn, % von n			
A	7,1	11,3	8,5
B	22,6	27,6	24,3
C	54,2	50,4	52,9
D	5,4	1,1	4,0
Nicht evaluierbar / Unbekannt[c]	10,4	9,2	10,0
Fehlt[d]	0,3	0,3	0,3
TNM-Stadium bei Studienbeginn, % von n			
I	4,9	7,0	5,6
II	10,6	11,9	11,1
IIIa	31,5	30,2	31,1
IIIb	1,5	4,0	2,3
IIIc	11,7	9,2	10,9
IV	27,4	27,0	27,2
Nicht evaluierbar	12,3	10,5	11,7
Zeit von initialer Diagnose bis zum Beginn der Nexavar®-Therapie			
Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten	623 (84,0 %)	318 (85,7 %)	941 (84,6 %)
Median, Monate	2,93	4,75	3,72

[a] Baseline-Daten bei Studienbeginn; [b] Notwendige Daten für das Scoring wurden nicht in der klinischen Routine des Investigators erhoben; [c] Keine Dokumentation vorhanden, z. B. durch Transfer zwischen Spitälern, Daten zur Evaluierung des BCLC-Status nicht vorhanden; [d] Keine Dateneingabe im *case report form* bei fehlenden Patienten
NASH: *non-alcoholic steatohepatitis*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; TNM: *tumor node metastases*

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Tabelle 2: Verträglichkeit entsprechend der Therapiedauer. Therapieassoziierte Nebenwirkungen (in % von n) bei > 5 % der Patienten entsprechend der Behandlungsdauer. Aus [8]. Nachdruck mit Genehmigung des Autors.

	≤ 28 Wochen n = 742		> 28 Wochen n = 371	
	Alle Grade	**Grad 3/4**	**Alle Grade**	**Grad 3/4**
Gesamt	64,2	27,9	78,2	26,4
Diarrhö	22,8	5,0	51,8	8,9
Fatigue	21,8	7,8	26,1	6,5
HFHR	15,9	5,0	28,6	5,4
Anorexie	8,1	1,1	14,1	1,3
Schmerz, Abdomen NOS	3,6	0,8	5,1	0,3
Gewichtsverlust	5,9	0,7	10,0	0,3
Rash/Desquamation	8,2	2,0	11,9	1,1
Hypertonie	6,6	0,1	9,2	2,2
Nausea	4,3	0,1	5,9	0,5
Pruritus	2,8	0,3	5,9	0
Alopezie	2,3	0	7,3	0

HFHR: Hand-Fuß-Haut-Reaktion; NOS: *not otherwise specified*

ziertem HCC, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren und für die die Entscheidung zur Behandlung mit Sorafenib getroffen wurde, kamen für einen Einschluss in die GIDEON-Studie infrage [7]. Im Folgenden sollen die wichtigsten Daten der europäischen Subgruppe der Studie kurz zusammengefasst werden.

Von insgesamt 3371 weltweit zwischen Januar 2009 und Dezember 2010 eingeschlossenen Patienten aus 39 verschiedenen Ländern standen 1113 Patienten (83 % männlich) aus 22 europäischen Ländern zur finalen Analyse der Studie zur Verfügung.

Die häufigsten zugrunde liegenden Ursachen der Lebererkrankung waren Hepatitis C (36 %) und Alkoholabusus (34 %). Die meisten Patienten hatten bei Studieneinschluss ein intermediäres (BCLC B, 24 %) oder fortgeschrittenes (BCLC C, 53 %) HCC und eine gut erhaltene Leberfunktion (Child-Pugh A/B/C/unbekannt: 65/20/1/14 %; Tab. 1).

Der Großteil der Patienten (82,4 %) wurde mit der empfohlenen Standarddosis von 800 mg/Tag behandelt, während 17,6 % der Teilnehmer eine niedrigere Dosis (meist 400 mg/Tag) erhielten. Patienten auf reduzierter Dosis waren tendenziell älter, hatten einen schlechteren Performance Status und ein höheres Child-Pugh-Stadium. Die mediane Behandlungsdauer betrug 18 Wochen (Standarddosis) bzw. 13 Wochen (reduzierte Dosis). Eine Dosisreduktion war häufiger bei Patienten auf Standarddosis notwendig, während die Sorafenib-Dosis bei Patienten auf reduzierter Dosis häufiger gesteigert wurde. Die Inzidenz von medikamentenassoziierten unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen ähnlich, wobei die Hand-Fuß-Hand-Reaktion häufiger bei Patienten auf Standarddosis auftrat (21,4 % vs. 14,6 %). Hinsichtlich der Effektivität von Sorafenib hatten Patienten auf Standarddosis ein längeres medianes Überleben als Patienten auf reduzierter Dosis (12,1 vs. 9,4 Monate), während die mediane Zeit bis zur Progression bei beiden Gruppen ähnlich war (6,5 vs. 6,2 Monate) [9].

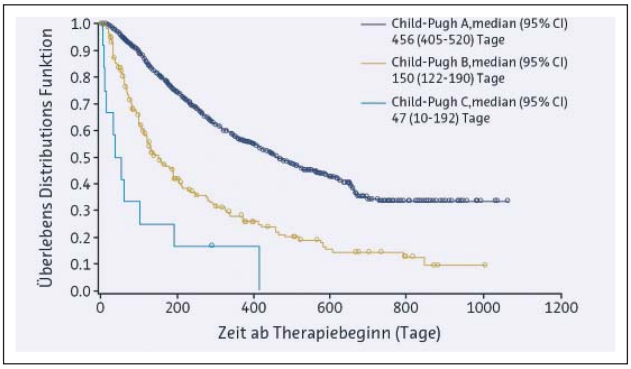


Abbildung 1: Überlebenskurven entsprechend dem Child-Pugh-Status. Aus [10]. Nachdruck mit Genehmigung des Autors.

Wirksamkeit und Verträglichkeit hinsichtlich der Therapiedauer

Hinsichtlich der Behandlungsdauer wurden insgesamt 67 % der Patienten ≤ 28 Wochen mit Sorafenib behandelt und 33 % der Studienteilnehmer > 28 Wochen, wobei Patienten mit einer Behandlungsdauer > 28 Wochen tendenziell einen besseren Performance-Status (0–1; 91 vs. 81 %) und weniger häufig eine Child-Pugh-B-Zirrhose (11 vs. 24 %) hatten. Während die Inzidenz von Grad-3–4-Nebenwirkungen in beiden Gruppen vergleichbar war, traten Diarrhö und Hypertonie bei Patienten mit einer Behandlungsdauer > 28 Wochen häufiger auf (Tab. 2). Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen (18 vs. 7 %) oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes (16 vs. 11 %) wurde häufiger bei Patienten mit einer Therapiedauer ≤ 28 Wochen beobachtet. Patienten mit einer Therapiedauer > 28 Wochen zeigten sowohl eine längere mediane Zeit zur Progression (11,7 vs. 3,7 Monate) als auch ein besseres medianes Gesamtüberleben (23,8 vs. 5,8 Monate) [8].

Wirksamkeit und Verträglichkeit hinsichtlich des Child-Pugh-Status

Eine Analyse der Sicherheit und Effektivität von Sorafenib in Abhängigkeit vom Child-Pugh-Stadium zeigte, dass in allen Child-Pugh-Stadien vorwiegend mit der empfohlenen Dosis von 800 mg/Tag begonnen wurde, wobei die mediane Therapiedauer bei Child-Pugh-A-Patienten länger war als jene bei Patienten mit Child-Pugh-Stadium B oder C (20 vs. 11 vs. 2 Wochen). Hinsichtlich der Inzidenz von Nebenwirkungen gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den 3 Child-Pugh-Gruppen, wobei die Hand-Fuß-Haut-Reaktion häufiger bei Patienten mit Child-Pugh A (23 vs. 12 vs. 0 %) auftrat. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen erfolgten seltener bei Patienten mit Child-Pugh-Stadium A (31 vs. 50 vs. 67 %). Wie bereits aus vorhergehenden Studien bekannt [6], hatte die Leberfunktion wesentlichen Einfluss auf das Outcome der Patienten. Demnach hatten Patienten mit Child-Pugh-Stadium A im Vergleich zu Child-Pugh-B- oder -C-Zirrhotikern sowohl eine längere mediane Zeit zur Progression (6,7 vs. 4,5 vs. 6,2 Monate) als auch ein deutlich

besseres medianes Gesamtüberleben (15,0 vs. 4,9 vs. 1,5 Monate; Abb. 1) [10].

Konklusionen

Die GIDEON-Studie hat gezeigt, dass Patienten ohne kurative Therapieoption über alle Child-Pugh-Gruppen hinweg in der täglichen Praxis mit Sorafenib behandelt werden, wobei das Nebenwirkungsprofil zwischen den Gruppen ähnlich war. Das bessere Outcome von Patienten auf Standarddosis im Vergleich zu Patienten auf reduzierter Dosis könnte auf das häufigere Vorhandensein von schlechten Prognosefaktoren bei Patienten auf reduzierter Dosis zurückzuführen sein. Ähnliches könnte auch bei Patienten mit einer Behandlungsdauer > 28 Wochen zutreffen, deren besseres Outcome in Zusammenhang mit der besseren Verfassung bei Therapiebeginn im Vergleich zu jenen Patienten mit einer Therapiedauer ≤ 28 Wochen stehen könnte. Wie bereits aus kleineren Studien bekannt, konnte nun auch in der GIDEON-Studie bestätigt werden, dass der Child-Pugh-Status einen wesentlichen Prognosefaktor bei Patienten mit HCC unter Sorafenib-Therapie darstellt.

Literatur:

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74–108.

2. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908–43.

3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–90.

4. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 25–34.

5. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24: 4293–300.

6. Pinter M, Sieghart W, Hucke F, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 949–59.

7. Lencioni R, Marrero J, Venook A, et al. Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of Therapeutic DEcisions in Hepatocellular Carcinoma and Of its Treatment with Sorafenib (GIDEON) study. Int J Clin Pract 2010; 64: 1034–41.

8. Croitoru AE, Ratziu V, Stal PI, et al. Final analysis of efficacy and safety in European patients treated with sorafenib for less than or greater than 28 weeks in the GIDEON study. EASL HCC summit 2014; Poster # C1.

9. Daniele B, Croitoru AE, Papandreou C, et al. Analysis of sorafenib starting dose and outcomes from the European subset of GIDEON (Global Investigation of Therapeutic Decisions in Hepatocellular Carcinoma and of its Treatment with Sorafenib [SOR]) in >1000 patients (pts). ESMO-ECCO 2013; Abstract # 2581.

10. Bronowicki JP, Mathurin P, Serejo F, et al. Final analysis of European subset of GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib) in sorafenib-treated patients: clinical findings in patients with liver dysfunction. EASL special conference: Liver cancer management 2013; Poster # 162.

Korrespondenzadresse:
Dr. Matthias Pinter
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: matthias.pinter@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation untenstehend

L.AT.04.2014.0317

Fachkurzinformation zum obenstehenden Text und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Nexavar 200 mg – Filmtabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol (3350), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Protein-Kinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE05. **Anwendungsgebiete:** Leberzellkarzinom: Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms. Nierenzellkarzinom: Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** 01/2014.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

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**