

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Für Sie gelesen: Impact of
sorafenib dosing on outcome from
the European patient subset of the
GIDEON study**

Baminger H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2015; 13 (4), 22-23

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](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



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

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Impact of sorafenib dosing on outcome from the European patient subset of the GIDEON study

Daniele B. et al. *Future Oncol* 2015; 11: 2553–62.

Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist das häufigste primäre Leberkarzinom, das fünfthäufigste Karzinom weltweit und die dritthäufigste Ursache von karzinombedingten Todesfällen [1, 2]. Auch aufgrund des weltweiten Anstieges der Hepatitis-C-Fälle wird ein Anstieg der HCC-Fälle erwartet [3].

In der Vergangenheit wurde von 5-Jahres-Überlebensraten von 60–70 % in ausgewählten Kohorten mit guter Prognose berichtet, dennoch haben Patienten mit einer fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Erkrankung eine schlechte Prognose und begrenzte Behandlungsoptionen [4].

Sorafenib ist ein oraler Multikinasehemmer, der auf VEGFR, PDGFR und Elemente der RAF/MEK/ERK-Pfade wirkt [5]. Sorafenib war die erste systemische Therapie zur Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC [6]. Sorafenib wurde durch EMA und FDA nach der SHARP-Studie [6, 7] zugelassen, in welcher von durchschnittlichen Tagesdosen bei Sorafenib von $710,5 \pm 142,1$ mg und bei Placebo von $774,8 \pm 65,4$ mg berichtet wurde. Die medianen Dosierungen betrugen bei Sorafenib 797,3 mg und bei Placebo 800,0 mg [7]. Die zugelassene Dosierung beträgt daher 800 mg/Tag, wiewohl in manchen Fällen zur besseren Verträglichkeit und zur Senkung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (AEs) mit einer niedrigeren Dosierung begonnen wird [8].

Die GIDEON- (Global Investigation of therapeutic DEcisions in HCC and Of its treatment with sorafeNib) Studie [9] wurde nach der Zulassung durch die EMA durchgeführt, um die Sicherheit von Sorafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem HCC in der klinischen Routine zu evaluieren [10].

Der vorliegende Beitrag stellt die finale Analyse zu Dosierung und Sicherheit in der europäischen Subpopulation der GIDEON-Studie dar.

Patienten und Methode

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit dokumentiertem oder bestätigtem nicht resezierbarem HCC, einer Lebenserwartung von zumindest 8 Wochen, ohne vorangegangene Sorafenib-Therapie, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren und für die die Entscheidung zur Sorafenib-Behandlung gefällt wurde.

GIDEON war eine internationale, prospektive, nicht interventionelle Open-label-Studie, weshalb die Zuordnung zu einer bestimmten Sorafenib-Dosierung nicht durch das Studienprotokoll vorgegeben wurde, sondern eine Entscheidung der teilnehmenden Prüfarzte war.

Das primäre Ziel der Studie war die Evaluierung der Sicherheit von Sorafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem HCC in der klinischen Praxis. Dosierung, Behandlungsdauer etc. wurden bei Baseline und/oder beim Follow-up evaluiert. Die AEs wurden nach den CTCAE-Kriterien klassifiziert.

Resultate

Insgesamt wurden 3.371 Patienten aus 39 Ländern in die Studie aufgenommen, die europäische Untergruppe umfasste 1.113 Patienten aus 22 Ländern. Die meisten europäischen Patienten waren männlich (83,3 %) und Kaukasier (74,8 %). Das mediane Alter lag bei 66,0 Jahren (Range: 15–94). 82,4 % der Patienten begannen mit 800 mg/d, 15,4 % mit 400 mg/d und 2,2 % erhielten eine andere Dosierung. Jene Patienten, die die 800 mg/d-Startdosis erhielten, hatten weniger Dosisunterbrechungen (23,7 % vs. 26,9 %), -modifikationen (43,3 % vs. 57,9 %) und -steigerungen (12,1 % vs. 39,8 %), dafür jedoch eine höhere Zahl an Dosis-

reduktionen (39,1 % vs. 25,7 %) als die 400 mg/d-Gruppe. Die mediane Behandlungsdauer war bei der 800 mg/d-Gruppe länger (18,0 vs. 13,0 Wochen).

Patienten mit der 400 mg/d-Startdosierung hatten eine höhere Inzidenz von AEs (95,9 % vs. 87,8 %) sowie höhere Raten von medikamentenbedingten AEs (73,7 % vs. 68,8 %) und schweren AEs (57,3 % vs. 44,5 %). Die häufigsten AEs waren Diarrhoe, Erschöpfung und Hand-Fuß-Hautreaktion (HFSR).

Das mediane OS war in der 800 mg/d-Gruppe länger (12,1 Monate; 95 % CI: 10,5–13,8) als in der 400 mg/d-Gruppe (9,4 Monate; 95 % CI: 6,3–12,6). Die mediane Zeit bis zur Progression war in beiden Gruppen ähnlich (6,5 vs. 6,2 Monate).

Diskussion

Im vorliegenden Real-Life-Setting startete mit 82,4 % die überwiegende Mehrheit der Patienten mit der empfohlenen Dosis von 800 mg/d. Diese Patienten hatten eine längere Behandlungsdauer, weniger Unterbrechungen und ein längeres OS als jene mit einer Dosis von 400 mg/d. Die AE-Profile der beiden Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich, außer einer höheren Inzidenz von HFSR in der 800 mg/d-Gruppe (21,4 % vs. 14,6 %).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind konsistent mit jenen der SHARP-Studie [6] und auch weitgehend vergleichbar mit jenen der INSIGHT-Studie, einer prospektiven, nicht interventionellen Studie mit HCC-Patienten (n = 791) in der klinischen Routine in Deutschland und Österreich [11]. Auch die Ergebnisse der SOFIA-Beobachtungsstudie [12], in der 296 Patienten mit fortgeschrittenem HCC bei Initiierung 800 mg/d Sorafenib erhielten, stimmen mit den Sicherheits- und Effektivitätsergebnissen der GIDEON-Studie überein.

Konklusion

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Patienten, welche zu Beginn die emp-

fohlene Dosis von 800 mg/d Sorafenib erhalten haben, eine längere Behandlungsdauer und ein längeres Überleben aufweisen als jene, welche zu Beginn 400 mg/d erhielten.

Die Autoren der Studie schlagen daher vor, dass die zugelassene Dosis von 800 mg/d Sorafenib die Startdosierung für Patienten sein sollte und diese dann individuell je nach Auftreten und Schwere der AEs angepasst werden kann.

Literatur:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–403.
3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35–S50.
4. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421–30.
5. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P et al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3129–40.
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.
7. Bruix J, Raoul JL, Sherman M et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a Phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821–9.
8. Kim JE, Ryou BY, Ryu MH et al. Sorafenib dose escalation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2012; 82: 119–25.
9. ClinicalTrials Database: NCT00812175. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00812175>
10. 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.
11. Ganten TM, Stauber R, Schott E et al. Final analysis of overall survival per subgroups of HCC patients in the prospective, noninterventional INSIGHT study treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): Abstract 728P.
12. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011; 54: 2055–63.

Fachkurzinformation siehe unten

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 6

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:** 1. Behandlung des Leberzellkarzinoms, 2. 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, 3. Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillär/follikulär/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Auftreten von Hand-Fuß- Syndrom und Hautausschlag, üblicherweise CTC-Grad 1 und 2, kann symptomatische topische Behandlung, Dosisänderung und/oder vorübergehende oder dauerhafte Unterbrechung der Behandlung erfordern. Blutdruck regelmäßig überprüfen und, falls erforderlich, behandeln (mögliches Auftreten von arterieller Hypertonie, in der Regel leicht bis mäßig, in früher Phase der Behandlung). Bei schwerer oder andauernder Hypertonie oder hypertensiver Krise (trotz eingeleiteter antihypertensiver Therapie) dauerhafte Unterbrechung der Nexavar-Behandlung erwägen. Erhöhtes Blutungsrisiko möglich; falls eine Blutung ärztliche Behandlung erfordert, ggf. Nexavar-Behandlung dauerhaft unterbrechen. Bei Auftreten von kardialen Ischämien und/oder Herzinfarkt vorübergehende oder dauerhafte Unterbrechung der Behandlung erwägen (erhöhte Inzidenz von kardialen Ischämien/Herzinfarkten). Sorafenib ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die eine QTc-Verlängerung haben oder entwickeln könnten. Eine regelmäßige Überwachung (Elektrokardiogramme, Bestimmung der Elektrolyte) ist zu erwägen. Bei Auftreten von gastrointestinaler Perforation (bei weniger als 1 % der Patienten berichtet) Nexavar-Behandlung unterbrechen. Sorafenib-Exposition könnte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein. Bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin oder Phenprocoumon regelmäßige Änderungen von Prothrombinzeit und INR-Werten sowie das Auftreten von Blutungen überwachen (Berichte von seltenen Blutungsereignissen oder Erhöhungen der INR-Werte bei gleichzeitiger Warfarin-Einnahme). Es wurden keine Untersuchungen zur Wundheilung durchgeführt; vor größeren chirurgischen Eingriffen vorsorglich Behandlung vorübergehend unterbrechen. Fälle von Nierenversagen wurden bei Älteren berichtet (Überwachung der Nierenfunktion erwägen). Für Patienten mit hohem Risiko gem. MSKCC-Prognose-Kategorie (Nierenzellkarzinom) liegt keine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vor. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die eine UGT1A1 (z. B. Irinotecan) oder UGT1A9 metabolisiert bzw. ausgeschieden werden. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit Docetaxel. Das Risiko reduzierter Sorafenib-Plasmakonzentrationen sollte berücksichtigt werden, bevor eine Behandlung mit Antibiotika begonnen wird. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge, die mit Sorafenib kombiniert mit Platin-basierten Chemotherapien behandelt wurden, wurde eine höhere Mortalität berichtet. Aufgr. des potenziellen Blutungsrisikos sollte vor der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) eine tracheale, bronchiale und ösophageale Infiltration mit einer lokal begrenzten Therapie behandelt werden. Bei der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit DTC wird eine engmaschige Überwachung des Kalziumspiegels im Blut empfohlen. Eine schwere Hypokaliämie sollte korrigiert werden, um Komplikationen wie QT-Verlängerung oder Torsade de pointes zu vermeiden. Bei der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit DTC wird eine engmaschige Überwachung der TSH-Spiegel empfohlen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Infektion, Lymphopenie, Appetitlosigkeit, Hypophosphatämie, Blutungen (inkl. Magen-Darm-, Atemwegs-, Hirnblutungen), Hypertonie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, trockene Haut, Hautausschlag, Alopezie, Hand-Fuß- Hautreaktion (palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom), Erythem, Pruritus, Arthralgie, Fatigue, Schmerzen (inkl. Schmerzen im Mund, im Abdomen, Knochen-, Tumor-, Kopfschmerzen), Fieber, Gewichtsabnahme, erhöhte Amylase/Lipase-Werte. *Häufig:* Follikulitis, Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hyponatriämie, Depression, periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie, Tinnitus, Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Hitzegefühl, Rhinorrhoe, Dysphonie, Stomatitis (inkl. Mundtrockenheit, Glossodynie), Dyspepsie, Dysphagie, gastroösophagealer Reflux, Keratoakanthom/Plattenepithelkarzinom der Haut, exfoliative Dermatitis, Akne, Hautabschuppung, Hyperkeratose, Myalgie, Muskelspasmen, Nierenversagen, Proteinurie, erektile Dysfunktion, Asthenie, grippeartige Erkrankung, Schleimhautentzündung, vorübergehender Anstieg der Transaminasen. *Gelegentlich:* Überempfindlichkeitsreakt. (inkl. Hautreakt., Urtikaria), anaphylaktische Reaktion, Hyperthyreose, Dehydrierung, reversible posteriore Leukoencephalopathie, hypertensive Krise, interstitielle Lungenerkrankungs-ähnliche Ereignisse (Pneumonitis, Strahlen-Pneumonitis, akute Atemnot, usw.), Pankreatitis, Gastritis, gastrointestinale Perforationen, Bilirubinanstieg, Gelbsucht, Cholezystitis, Cholangitis, Ekzem, Erythema multiforme, Gynäkomastie, vorübergehender Anstieg d. alkalischen Phosphatase im Blut, INR anormal, Prothrombinspiegel anormal. Selten: Angioödem, QT-Verlängerung, Arzneimittel-induzierte Hepatitis, Recall-Strahlendermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, leukozytoklastische Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse, Rhabdomyolyse, Nephrotisches Syndrom. *Nicht bekannt:* Enzephalopathie. **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: 11/2014.

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](#)