

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Für Sie gelesen: Ramucirumab
versus placebo in combination with
second-line FOLFIRI in patients
with metastatic colorectal
carcinoma that progressed during or
after first-line therapy with
bevacizumab, oxaliplatin, and a
fluoropyrimidine (RAISE)**

Leitner H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*
2016; 14 (2), 19-20

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 H. Leitner

■ Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study

Tabernero J et al., *Lancet Oncol* 2015; 16: 499–508.

Einleitung

Das Kolorektalkarzinom (CRC) ist weltweit die dritthäufigste Krebserkrankung. Bei rund der Hälfte der Patienten metastasiert das Kolorektalkarzinom im Krankheitsverlauf, womit eine ungünstige Prognose mit einem mittleren 5-Jahresüberleben von nur 13 % assoziiert ist. Angiogenese-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie sind der allgemein akzeptierte Standard der Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mCRC). Dabei haben sich Substanzen, die an zirkulierenden VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), insbesondere VEGF-A, binden, als wirksam erwiesen.

Der VEGF-Rezeptor-2 (VEGFR-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. Es konnte gezeigt werden, dass die Interaktion zwischen VEGF-A und VEGFR-2 eine wichtige Rolle für das Gefäßwachstum im Tumor spielt. Durch Blockade von VEGFR-2 wird diese Interaktion unterbrochen. Ramucirumab (Cyramza®) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an die extrazelluläre Domäne des VEGFR-2 bindet, die Bindung sämtlicher VEGF-Liganden blockiert und dadurch die Aktivierung des VEGF-Rezeptors-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden verhindert. Im Tiermodell konnte auch gezeigt werden, dass diese Blockade das Tumorstadium bei kolorektalen Karzinomen, die sich gegenüber anderen antiangiogenen Substanzen resistent gezeigt haben, reduzieren kann.

Methode

In der internationalen Phase-III-Studie RAISE wurde bei Patienten mit mCRC

eine Zweitlinientherapie mit Ramucirumab plus FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) mit Placebo in Kombination mit FOLFIRI verglichen. 1.072 Patienten mit mCRC, die unter oder nach einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und Fluoropyrimidin progredient waren, wurden in das Protokoll eingeschlossen. Die Patienten erhielten alle 2 Wochen (14-Tage-Zyklus) entwe-

der 8 mg/kg Ramucirumab oder Placebo, gefolgt von FOLFIRI, bis zur radiographisch bestätigten Tumorprogression, dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen oder bis zum Tod. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte schlossen das progressionsfreie Überleben (PFS), den objektiven Tumor-Response sowie die Tumorkontrolle ein.

Ergebnisse

Die Datenauswertung zeigte, dass das Gesamtüberleben unter Ramucirumab plus FOLFIRI im Vergleich zu Placebo plus FOLFIRI signifikant verlängert werden konnte (13,3 Monate vs. 11,7 Monate ($p = 0,0219$)) (Abb. 1). Auch hinsichtlich des PFS wurde ein signifikanter Vorteil in der Ramucirumab-Gruppe beobachtet (5,7 vs. 4,5 Mona-

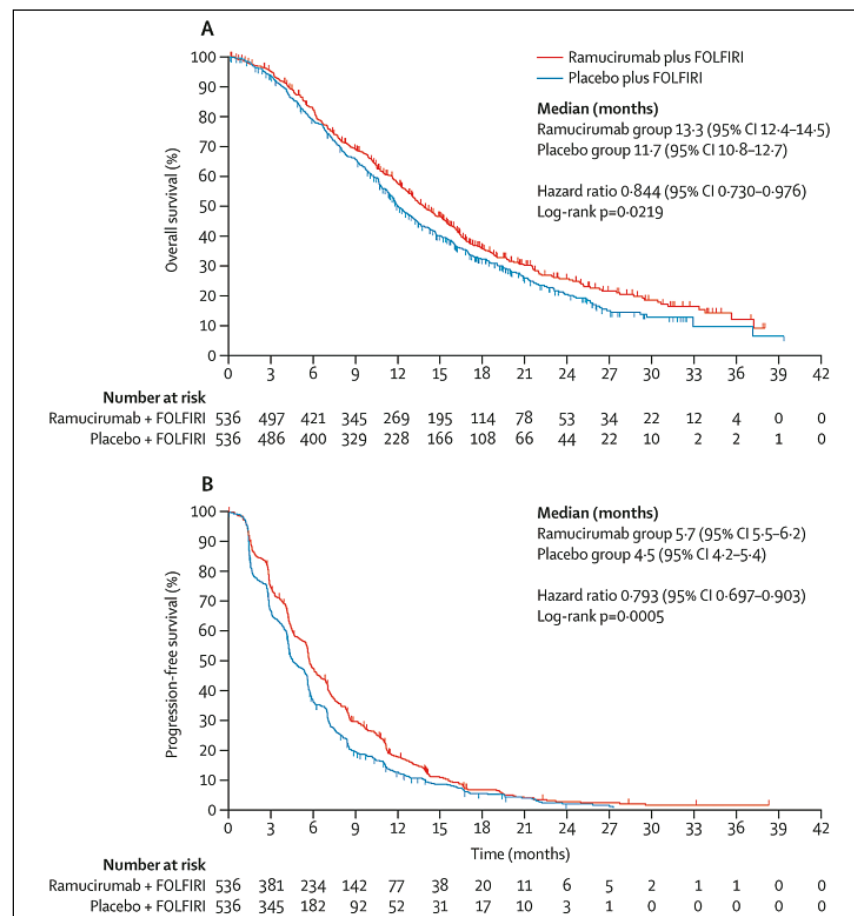


Abbildung 1: Statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (A) und des progressionsfreien Überlebens (B) unter Ramucirumab (Reprinted from *Lancet Oncology* 16; 499–508, Tabernero J et al., © 2015, with permission from Elsevier)

te; $p = 0,0005$). Diese Überlebensvorteile zeigten sich in sämtlichen präspezifizierten Subgruppen, unabhängig von der Aggressivität des Tumors oder dem KRAS-Exon 2-Mutationsstatus. Hinsichtlich objektiver Tumor-Response-Rate und Tumorkontrolle fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Die Addition von Ramucirumab zu FOLFIRI führte zu einer Erhöhung von Grad-3- bis -5-Nebenwirkungen. 11 % der Patienten in der Ramucirumab-Gruppe und 4 % der Patienten im Placebo-Arm brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen wie Neu-

tropenie, Thrombozytopenie, Diarrhö, Stomatitis und Proteinurie ab. Auch Hypertonie und Fatigue traten unter Ramucirumab häufiger auf. Mit Dosisanpassungen und supportiven Maßnahmen blieben die meisten der unerwünschten Ereignisse beherrschbar. So zeigten sich hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten keine dauerhaften Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Fazit

Die RAISE-Studie zeigt, dass die Kombination von Ramucirumab mit FOLFIRI eine effektive Zweitlinientherapie für Patienten mit metastasiertem CRC darstellt. Die Stärke von RAISE

ist, dass die gewählte Studienpopulation mit Patienten im klinischen Alltag sehr gut vergleichbar ist. So waren auch Patienten mit Krankheitsprogression zu allen möglichen Zeitpunkten nach antiangiogener Erstlinientherapie, inklusive solche mit schnell wachsenden Tumoren, eingeschlossen. Die Autoren schließen damit, dass prädiktive Biomarker, die das individuelle Ansprechen von Patienten auf eine antiangiogene Therapie vorhersagen, die Ergebnisse verbessern könnten.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

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](#)