

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Für Sie gelesen**

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

*2008; 6 (1), 34-35*

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://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](http://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. Claudia Machold

### **Final Results From a Phase II (PhII), Randomized, Double-Blind Study of Sorafenib plus Doxorubicin (S + D) versus Placebo plus Doxorubicin (P + D) in Patients (Pts) with Advanced Hepatocellular Carcinoma (AHCC)**

### **Is Sorafenib (S) Safe and Effective in Patients (Pts) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (CPB) Cirrhosis?**

**Abou-Alfa G et al. Abstracts from the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal (ASCO-GI) Conference, Orlando, Florida, USA, 01-25-2008.**

#### **Einleitung**

Der antiproliferativ und antiangiogenetisch wirksame Multikinase-Inhibitor Sorafenib konnte in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie mit Patienten, die an fortgeschrittenem HCC litten, medianes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben signifikant verlängern. Die erste Studie beschreibt die Effektivität von Sorafenib im Vergleich zu Placebo an einem Patientenkollektiv von Child-Pugh-A-Zirrhotikern mit HCC.

#### **Studiendesign und Ergebnisse**

Von 96 Patienten mit AHCC („advanced hepatocellular carcinoma“), ECOG-Performance-Status 0–2, Child-Pugh A (CPA) und ohne vorangegangene systemische Therapie wurden 47 in die Sorafenib-plus-Doxorubicin-Gruppe randomisiert, 49 in die Placebo-plus-Doxorubicin-Gruppe. Als primärer Endpunkt war die Zeit zur Progression definiert, als sekundäre Endpunkte medianes Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Ansprechrate und Toxizität. 8,6 Monate mediane Zeit zur Tumorprogression im Verumarm stehen 4,8 Monaten im Placeboarm gegenüber, die mittlere Überlebenszeit betrug 13,7 Monate in der

Sorafenib-Gruppe vs. 6,5 Monate im Placeboarm, das progressionsfreie Überleben war 6,9 Monate vs. 2,8 Monate im Placeboarm.

Die zweite Arbeit setzt sich mit Wirksamkeit und Sicherheit in einem Patientenkollektiv, in das auch Child-Pugh-B-Zirrhotiker (CPB) miteingeschlossen wurden, auseinander: Die Daten von 98 Child-Pugh-A-Zirrhotikern wurden mit solchen von 38 Child-Pugh-B-Patienten verglichen, beide Gruppen unter je 400 mg Sorafenib. Es kam in beiden Gruppen zu vergleichbaren Nebenwirkungsraten, am häufigsten Fatigue (CPA 41 %, CPB 37 %), Durchfall (59 % bzw. 47 %), Hand-Fuß-Haut-Reaktion (30 % bzw. 13 %), Bilirubinerhöhung (18 % vs. 40 %); Letztere war nicht mit einer Erhöhung von AST, ALT oder alkalischer Phosphatase verbunden.

Child-Pugh-B-Patienten schnitten insgesamt schlechter ab: Krankheitsstabilität für  $\geq 4$  Monate erreichten nur 26 % im Vergleich zu 49 % der CPA-Gruppe, mediane TTP („time to tumor progression“) war 21 Wochen in der CPA-Gruppe vs. 13 Wochen in der CPB-Gruppe, das mediane Gesamtüberleben betrug 41 Wochen bei den CPA-Patienten und 14 Wochen bei den CPB-Patienten. Letztere entwickelten häufiger Enzephalopathie und verzeichneten eine Verschlechterung des Aszites. Die Daten zeigen ähnliche Pharmakokinetik- und Toxizitätsprofile für CP-A- und CP-B-Patienten in dieser Phase-II-Studie an AHCC-Patienten. Nach Meinung der Autoren erscheint unklar, ob die Verschlechterung der Leberzirrhose medikamenteninduziert oder durch die Krankheitsprogression bedingt ist, weitere Daten hinsichtlich Nebenwirkungen von Sorafenib bei Patienten mit HCC und Child-Pugh-B-Zirrhose wären notwendig.

#### **Kommentar des Experten**

Beide Arbeiten befassen sich mit dem Einsatz von Sorafenib beim Hepatozellulären Karzinom außerhalb der in der SHARP-Studie untersuchten Kollektive.

Die zuletzt erwähnte Arbeit ist eine Nachanalyse der bereits 2005 publizierten Arbeit der Phase-II-Studie mit Sorafenib beim Hepatozellulären Karzinom von Abou-Alfa. Der gleiche Autor betrachtet nun in diesem Abstract gesondert die bereits in der Originalarbeit publizierten 38 Patienten mit Child-Pugh-B-Stadium und vergleicht sie hinsichtlich Therapieeffekt und Nebenwirkungen mit den 98 Child-Pugh-A-Patienten aus derselben Studie. Obwohl Dosisreduktionen und Therapieabbrüche in beiden Gruppen gleich waren, so waren die Zeit zur Tumorprogression und das Gesamtüberleben in der Child-Pugh-A-Gruppe mehr als doppelt so lang wie in der Child-Pugh-B-Gruppe. Zudem traten Enzephalopathie und Aszitesbildung bei den Child-Pugh-B-Patienten unter Sorafenib-Therapie deutlich häufiger auf. Diese Auswertung unterstreicht auch die Ergebnisse der retrospektiven Auswertung der in Österreich behandelten Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Das Patientenüberleben unter Sorafenib wird entscheidend vom Schweregrad der Leberzirrhose beeinflusst, wobei dieser Effekt sogar stärker ist als der durch Sorafenib hervorgerufene Therapieeffekt. Bei Patienten mit Child-B-Zirrhose ist der Überlebensvorteil durch die Therapie noch nicht absolut abgesichert, jedoch durchaus möglich und sollte noch in Studien erhärtet werden. Bei Patienten mit Child-C-Zirrhose ist das mittlere Überleben so kurz (1,5 Monate in der Analyse der österreichischen Patienten), dass auch im Falle eines statistischen Benefits durch die Therapie dieser klinisch nicht zum Tragen kommt.

In der anderen Arbeit vom gleichen Erstautor wurde in einer placebokontrollierten, doppelblinden randomisierten Studie die Kombination von Doxorubicin mit Sorafenib mit der Kombination von Doxorubicin mit Placebo verglichen. Erwartungsgemäß hatten die Patienten in der Sorafenib-Gruppe ein wesentlich längeres Überleben als die Patienten in der Doxorubicin-plus-Placebo-Gruppe. Bemerkenswert an dieser Studie ist nicht so sehr das Ergebnis, bei welchem das Überleben in der Sorafenib-Gruppe ver-

gleichbar mit dem Überleben in der SHARP-Studie und das Überleben in der Doxorubicin-plus-Placebo- schlechter als in der unbehandelten Kontroll-Gruppe der SHARP-Studie war. Bemerkenswert ist vielmehr, dass auch heute noch von Ethikkommissionen Studien genehmigt werden, in welchen eine nachweislich völlig wirkungslose Chemotherapie (in diesem Fall Doxorubicin beim Hepatozellulären Karzinom) die Thera-

piebasis in beiden Studienarmen darstellt. In diesem Kontext kann auch die Conclusio der Autoren, dass eine synergistische Wirkung beider Substanzen erst definiert werden muss, nicht unwidersprochen hingenommen werden: Wenn in der Monotherapie nachweislich unwirksame Substanzen in einer randomisierten Phase-II-Studie auch in der Kombinationstherapie keinerlei Wirksamkeit aufweisen, so muss nicht die

fehlende synergistische Wirkung durch weitere Studien definiert werden, sondern es muss die Entwicklung dieser Kombination gestoppt und dadurch Nebenwirkungen und Kosten von Patienten und Gesundheitssystem ferngehalten werden.

Univ.-Prof.  
Dr. Markus Peck-Radosavljevic  
AKH & MU Wien

# 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](#)