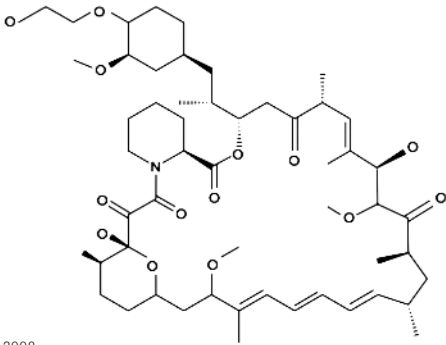


Everolimus

Therapiemanagement
in der Onkologie



Was ist Everolimus und wie wirkt es?¹⁻⁷



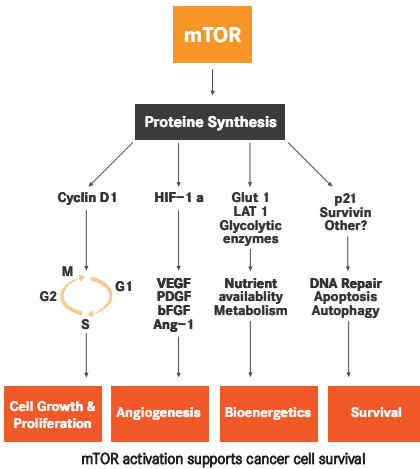
Quelle: Fasolo A & Sessa C 2008

Everolimus

- Wird halbsynthetisch aus dem komplexen Naturstoff Rapamycin hergestellt.
- Ist ein oral anwendbarer zielgerichteter Wirkstoff („targeted agent“).
- Hemmt **mTOR** (mammalian target of rapamycin), das Schlüsselenzym eines essenziellen intrazellulären Signalweges mit folgenden Hauptfunktionen:
 - Integration von Wachstumsfaktorsignalen
 - Steuerung von Zellstoffwechsel, Zellproliferation & Angiogenese
- Wirkt auf Tumorzellen wachstums- und proliferationshemmend.
- Wirkt durch VEGF/PDGF-Antagonismus angiogenesehemmend.

Was ist Everolimus und wie wirkt es?¹⁻⁹

mTOR – eine zentrale Schaltstelle in der Zelle



1 Humar R et al. FASEB J, 2002. 2 Wullschleger S et al. Cell, 2006. 3 Dancey JE. Expert Opin Investig Drugs, 2005. 4 Maxwell PH et al. Nature, 1999. 5 Edinger AL, Thompson CB. Mol Biol Cell, 2002. 6 Advani S.H., Indian Journal of Medical and Pediatric Oncology 2010, I314132-3183615 085036. 7 Fasolo A & Sessa C Expert Opin Investig Drugs, 2008. 8 Motzer RJ et al, Cancer 2010. 9 Fachinformation Afinitor®.

Was ist Everolimus und wie wirkt es?

Zugelassene Indikationen¹

Hormonrezeptorpositives, fortgeschrittenes Mammakarzinom

Afinitor® wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist

Neuroendokrine Tumoren pankreatischen Ursprungs

Afinitor® ist zur Behandlung von inoperablen oder metastasierten, gut oder mäßig differenzierten neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs bei Erwachsenen mit progressiver Erkrankung indiziert

Nierenzellkarzinom

Afinitor® ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt

¹ Fachinformation Afinitor®

Dosierung und Anwendung¹

Empfohlene Dosierung

- 10 mg Everolimus einmal täglich in Monotherapie beim Nierenzellkarzinom und bei neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs
- 10 mg Everolimus einmal täglich in Kombination mit 25 mg Exemestan einmal täglich beim HR+, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinom

Einnahme

- unzerkaut mit einem Glas Wasser
- immer zur gleichen Tageszeit
- feste zeitliche Relation zu Mahlzeiten (entweder immer zu einer Mahlzeit oder immer zwischen den Mahlzeiten)
- vergessene Dosen nicht nachholen, am nächsten Tag mit der üblichen Dosierung fortfahren
- keine Grapefruit, Blutorange oder Sternfrucht und deren Säfte²

Aufbewahrung

- in der Originalverpackung, vor Licht und Feuchtigkeit geschützt
- Verfallsdatum auf dem Umkarton beachten!

Behandlungsdauer

- solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Die Therapie von schwerwiegenden und/oder inakzeptablen vermuteten Nebenwirkungen kann eine Reduktion der Dosis und/oder zeitweilige Unterbrechung der Afinitor Therapie erfordern.

- (vorübergehend) Dosisreduktion auf 5 mg täglich oder
- Therapieunterbrechung, danach weiter mit 5 mg täglich, ggf. auch wieder Reeskalation auf 10 mg täglich (situationsgerechte Vorgehensweise siehe Nebenwirkungsmanagement)

¹ Fachinformation Afinitor®.

² Diaconu CH et al, Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2011.

Empfehlungen zu Dosisanpassungen

Besondere Patientengruppen:

Eingeschränkte Leberfunktion

- Child Pugh A – Die empfohlene Dosis beträgt 7,5 mg täglich.
- Child Pugh B – Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg täglich.
- Child Pugh C – Afinitor wird nur empfohlen, wenn der erwünschte Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt. In diesem Fall darf eine Dosis von 2,5 mg täglich nicht überschritten werden.

Expertentipp:

Werden Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Everolimus behandelt, sollten stets die Leberfunktionswerte engmaschig kontrolliert werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

- Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

- Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Pharmakokinetik von Everolimus wurde durch Nierenschädigungen nach der Transplantation (Bereich der Kreatinin Clearance 11–107 ml/min) nicht beeinflusst.

1 Fachinformation Afinitor®.

Vorsichtsmaßnahmen in speziellen Situationen

Allgemein

- Patienten auf mögliche Nebenwirkungen hinweisen (v. a. Stomatitis, Infektionen, nicht infektiöse Pneumonitis, Hyperlipidämie, Hyperglykämie).¹
- Dem Patienten die Frühsymptome erläutern, damit rasch Gegenmaßnahmen eingeleitet werden können.¹

Expertentipp:

Auch den Hausarzt – erste Anlaufstation des Patienten – über die Nebenwirkungen informieren! Den Patienten schon zu Beginn eine Mundspüllösung und eine Tinktur zur Behandlung einer eventuell entstehenden Stomatitis mitgeben. Die vorbeugende Aufklärung verbessert die Compliance.¹³

Diabetes mellitus

- Everolimus kann Hyperglykämien auslösen
- Blutglukosespiegel von Patienten mit bekanntem Diabetes unter der Behandlung engmaschig überwachen, ggf. antidiabetische Therapie einleiten oder modifizieren (z. B. orale Antidiabetika → Insulin)²

Hyperlipidämie, Hypertriglyzeridämie

- Everolimus kann den Triglyzerid- und Cholesterinspiegel erhöhen.

Expertentipp:

Hohes Risiko einer akuten Pankreatitis bei Triglyzeridspiegeln ≥ 1000 mg/dl (11,3 mmol/l).³ Daher v. a. Patienten mit prätherapeutischer Hyperlipidämie sorgfältig überwachen! Diagnostik und Initialbehandlung wie bei anderen akuten Pankreatitiden (u. a. intensive i. v. Hydratation und Analgetika)¹⁴. Triglyzeridspiegel möglichst umgehend nach Einsetzen der klinischen Symptomatik bestimmen, da sie in den ersten 48 h nach Beginn der Pankreatitis schnell abfallen.³ Weitere Therapiemaßnahmen bei Hypertriglyzeridämie und Hypercholesterinämie siehe Nebenwirkungsmanagement der einzelnen Nebenwirkungen.

Lactoseintoleranz

- Everolimus-Tabletten enthalten geringe Mengen an Lactose (149 bzw. 297 mg pro 5 bzw. 10mg Tablette)
- Die Fachinformation rät deshalb von einer Behandlung von Patienten mit der seltenen hereditären Galactose Intoleranz, Lapp Lactase Mangel oder Glucose Galactose Malabsorption ab.²

Expertentipp:

In einer randomisierten placebokontrollierten Crossover-Doppelblindstudie bei Lactose-Malabsorbern führte die tägliche Zufuhr von 400 mg Lactose in Kapselform weder zu einer vermehrten H₂-Emission im Atemtest noch zu Unverträglichkeitssymptomen.⁴ Aus anderen Quellen geht hervor, dass die meisten Patienten mit Lactoseintoleranz selbst Mengen von täglich 10–12 g Lactose oder darüber (entsprechend etwa einer Tasse Milch) beschwerdefrei tolerieren.^{5,6,7} Daher ist die Empfehlung, bei Lactose-Malabsorbern eine – möglicherweise weniger wirksame – lactosefreie Therapiealternative einzusetzen, im Einzelfall kritisch zu hinterfragen.^{7,8,9}

Überempfindlichkeitsreaktionen

- Everolimus kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen.
- **Cave:** Anaphylaxie, Atemnot, Hitzewallungen, Schmerzen in der Brust oder Angioödeme (z. B. Anschwellen der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Verschlechterung der Atemfunktion)
- Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Everolimus oder verwandte Substanzen oder andere Bestandteile des Medikaments ist eine Behandlung mit Everolimus kontraindiziert.²

Impfungen

- Everolimus besitzt eine immunsuppressive Wirkung.
- **Cave:** Während der Behandlung mit Everolimus ist die Immunreaktion auf die Impfung möglicherweise beeinträchtigt und Impfungen können deshalb weniger wirksam sein.
- Während der Behandlung mit Everolimus sollte der Einsatz von Lebendimpfstoffen vermieden werden (z.B.: intranasal angewendete Influenza-, Masern-, Mumps-, Röteln-, orale Polio-, BCG [Bacillus Calmette Guérin]-, Gelbfieber-, Varizellen- und Typhus TY21a Vakzine).²

Strahlentherapie

Die Anwendung von Everolimus vor, während oder nach einer Strahlentherapie ist gemäß Fachinformation nicht kontraindiziert.²

- Aufgrund präklinischer Untersuchungen an Tumormodellen könnte Everolimus allerdings strahlensensibilisierend wirken^{10,11}, evtl. durch synergistische Endothelschädigung des Tumorgefäßbetts.¹²
- **Cave:** keine klinischen Erfahrungen mit einer simultanen Everolimus-/Strahlentherapie; aus Sicherheitsgründen evtl. die Behandlung mit Everolimus während einer Strahlentherapie unterbrechen

Operationen

- Everolimus wirkt antiproliferativ und antiangiogenetisch und kann daher die Wundheilung verzögern (Klasseneffekt von Rapamycin Derivaten).
- **Cave:** bei perioperativer Anwendung von Everolimus² (unter Berücksichtigung von Übergewicht, Diabetes, Dauer und Ausdehnung des operativen Eingriffs)

Expertentipp:

In der Praxis haben sich Therapiepausen von z. B. 2–5 Tagen vor einer Operation bis zum Abschluss der Wundheilung (ca. 10–14 Tage nach dem Eingriff) bewährt.

Schwangerschaft und Stillzeit²

- Die Anwendung von Everolimus während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.
- Es sind keine ausreichenden Daten für die Verwendung von Everolimus bei Schwangeren verfügbar.
- Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 8 Wochen nach der Behandlung mit Everolimus eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- **Cave:** Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich Embryo- und Fetotoxizität, gezeigt. Im Tierexperiment gingen Everolimus und/oder seine Metaboliten leicht in die Milch laktierender Ratten über. Deshalb sollten Frauen, die Everolimus einnehmen, nicht stillen.

1 Ravaud A et al. *Oncologist*, 2011. **2** Fachinformation Afinitor®. **3** Ewald N et al. *Curr Opin Lipidol*, 2009. **4** Montalto M et al. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. **5** Villako K, Maaros H. *Scand J Gastroenterol*, 1994. **6** Suarez F et al. *N Engl J Med*, 1995. **7** Wilt TJ et al. *Evid Rep Technol Assess*, 2010. **8** Montalto M et al. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **9** Guslandi M. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009. **10** Cao C et al. *Cancer Res*, 2006. **11** Eshleman JS et al. *Cancer Res*, 2002. **12** Shinohara ET et al. *Oncogene*, 2005. **13** Lüftner D, ASCO 2014; Poster 578. **14** Tenner et al. *ACG Guideline*, 2013.

Vorsichtsmaßnahmen in speziellen Situationen

Expertengruppe



Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr Rupert Bartsch^{1,2}

¹ Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Medizinische Universität

² Comprehensive Cancer Center Vienna, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien



Univ. Prof. Dr. Florian Fitzal, FEBS

Brust-Gesundheitszentrum

Abteilung für Allgemeine und Viszeralchirurgie

Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern

Seilerstätte 4

4010 Linz



Priv. Doz. Dr. Michael Hubalek

Brustgesundheitszentrum Tirol

Univ. Frauenklinik Innsbruck

Anichstraße 35

6020 Innsbruck



Univ. Prof. Dr. Edgar Petru

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Auenbruggerplatz 14

8036 Graz



Univ. Prof. Dr. Christian Singer

Leiter der Senologie an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Universitätskliniken-AKH

Währinger Gürtel 18-20

1090 Wien



Univ. Prof. Dr. Günther Steger

Universitätsklinik für Innere Medizin

Universitätskliniken-AKH

Währinger Gürtel 18-20

1090 Wien

Fotocredit: Felicitas Matern

Behandlung des metastasierten HR+ Mammakarzinoms

Rationale

Dualer Wirkansatz: mTOR-Inhibition + Aromatase-Inhibition

- Beim progredienten Mammakarzinom ist der PI3K/Akt/mTOR-Signalweg häufig überaktiviert.¹⁻⁴
 - de novo bei etwa 40 % der HR+ Brustkrebspatientinnen
 - erworben während der Antikrebstherapie, besonders durch endokrine Agentien (z. B. durch Aromataseinhibitoren)
- Präklinische Daten zeigen wechselseitige Rückkopplung von endokrinen und PI3K/AKT/mTOR-Signalweg.^{5,6}
- **Everolimus + Exemestan: synergistische Effekte durch duale Inhibition** beider Signalwege bei Tumoren mit hoher endokriner Sensitivität und partieller endokriner Resistenz⁶
- Die Kombinationstherapie Everolimus und Exemestan wird von nationalen Leitlinien in der first und second line empfohlen.⁷

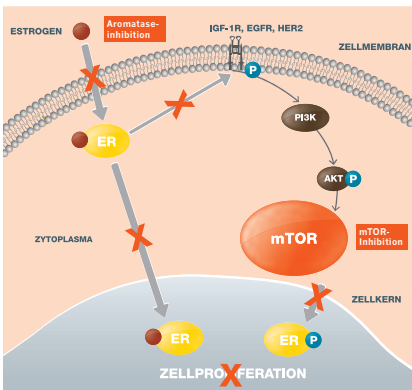
Indikation für Everolimus (in Kombination mit Exemestan)

- fortgeschrittenes HR+, HER2- Mammakarzinom (postmenopausal, keine symptomatischen viszerale Metastasen, Rezidiv/Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor)

Therapieschema

- Everolimus 10 mg täglich
- Exemestan 25 mg täglich

Dualer Wirkansatz: mTOR-Inhibition + Aromatase-Inhibition



Behandlung – metastasiertes HR+ Mammakarzinom

Phase-III-Studie BOLERO-2 (CRAD001Y2301)^{8,9}

Design

- randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie
- Randomisierung 2:1 zu Everolimus + Exemestan (n = 485) vs. Placebo + Exemestan (n = 239)
- Patientenauswahlkriterien: HR+, HER2- Mammakarzinom (postmenopausal, lokal fortgeschritten oder metastasiert, Rezidiv/Progress nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor)
- 56 % der Patientinnen hatten viszerale Metastasen, 21 % ausschließlich Knochenmetastasen

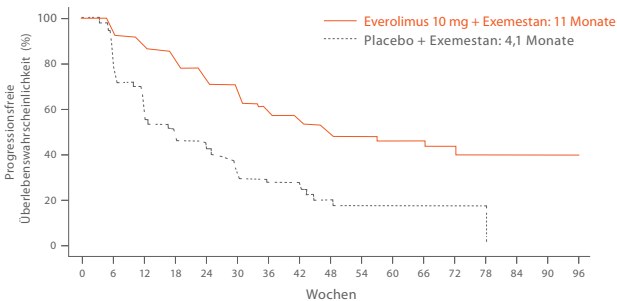
Primärer Endpunkt

- progressionsfreies Überleben (PFS)

Ergebnisse

- Medianes PFS (zentrale Auswertung*):
 - Everolimus/Exemestan 11 Monate
 - Placebo/Exemestan 4,1 Monate
 - HR = 0,38 (95 %-KI 0,31-0,48), p<0,0001
 - Alle untersuchten Subgruppen profitierten bzgl. des medianen PFS von Everolimus.
- Separation der PFS-Kurven bereits nach 6 Wochen, über 18 Monate stabil
- Clinical-Benefit-Rate (CR + PR + SD)
Everolimus + Exemestan 51,3 % vs. Placebo + Exemestan 26,4 % (p<0,0001)

PFS (zentrale Auswertung*) in der Studie BOLERO-2⁸



EVE = Everolimus; EXE = Exemestan; PBO = Placebo; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard-Ratio

* Die aktualisierte lokale PFS-Auswertung dokumentierte ebenfalls eine signifikante Überlegenheit der Everolimus/Exemestan-Gruppe (7,8 vs. 3,2 Monate; HR = 0,45 [95 %-KI 0,38-0,54]; p<0,0001).

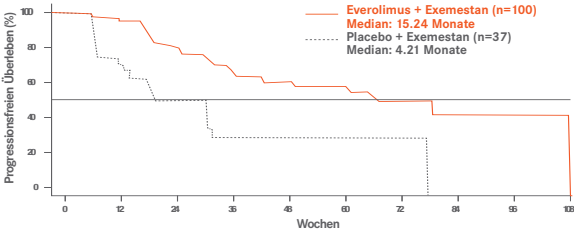
Phase-III-Studie BOLERO-2 Subanalysen

Medianes Follow up von 18 Monaten⁹:

- mediane Behandlungsdauer im Everolimus-Exemestan Arm: 23,9 bzw 29,5 Wochen im Kontrollarm, Exemestan allein: median 14,07 Wochen.
- finale PFS-Auswertung nach einem medianen Follow-up von 18 Monaten bestätigte signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Everolimus-Exemestan-Gruppe: 11,0 vs. 4,1 Monate im unabhängigen Review (HR 0,38; 95 % CI 0,31–0,48; p<0,0001)

Firstline Therapie¹⁰

Patientinnen, die Exemestan ± Everolimus als erste palliative Therapielinie erhielten, zeigten ein medianes PFS (zentraler Auswertung) von 15,24 Monaten vs 4,21 Exemestan/Placebo (HR 0,32; 95% CI 0,18–0,57).



Knochenmetastasen⁹

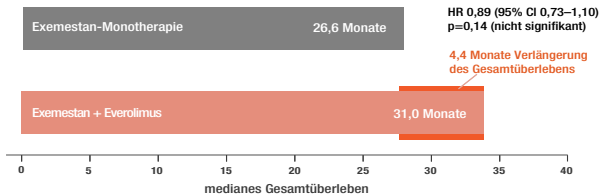
Patientinnen mit ausschließlicher Knochenmetastasierung erreichten mit 19,5 Monaten das längste PFS.

Viszerale Metastasen

Patientinnen mit viszeraler Metastasierung erreichten ein PFS von 6,8 Monate im Everolimus-Exemestan Arm vs 2,8 Monate im Placebo-Exemestan Arm (lokale Prüfarztbeurteilung); dieses ist konsistent mit der zentralen Auswertung (8,3 vs. 2,9 Monate; HR 0,47, p<0,05). Dieser PFS -Vorteil war unabhängig vom ECOG PS (0 oder =1). Durch die Kombinationstherapie (Everolimus/Exemestan) kann eine Chemotherapie, vor allem bei Patientinnen ohne unmittelbar lebensbedrohliche viszerale Metastasen, hinausgezögert werden.

Finale Überlebensanalyse nach einem medianen Follow-up von 39 Monaten¹²:

Medianes Gesamtüberleben: 31,0 vs. 26,6 Monate für Everolimus-Exemestan vs. Placebo-Exemestan (HR 0,89; 95 % CI 0,73–1,10; p=0,14)

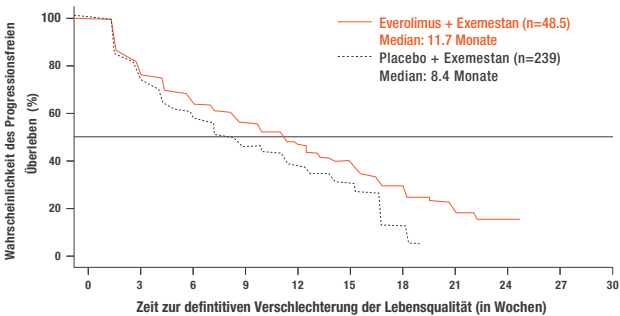


Behandlung – metastasiertes HR+ Mammakarzinom

Phase-III-Studie BOLERO-2 Subanalysen

Lebensqualität¹⁰

Die Auswertung der Lebensqualität zeigt, dass die Patientinnen im Everolimus + Exemestan Arm zumindest eine vergleichbare Lebensqualität mit jener unter Exemestan allein haben.



Update von Yardley et al. (2013), Beck et al. 2013, Yardley et al. 2013, Campone et al. 2013, Piccart et al. 2014, Burris et al. 2013

BRAWO Studie (Real World Evidence)^{15,16}

Eine offene, einarmige, nicht interventionelle Studie (NIS), die 3.000 Patientinnen entsprechend der Afinitor Zulassung einschließen wird.

Primäres Studienziel:

- Effizienz und Auswirkung von körperlicher Aktivität auf Therapieeffizienz (PFS)

Sekundäre Studienziele:

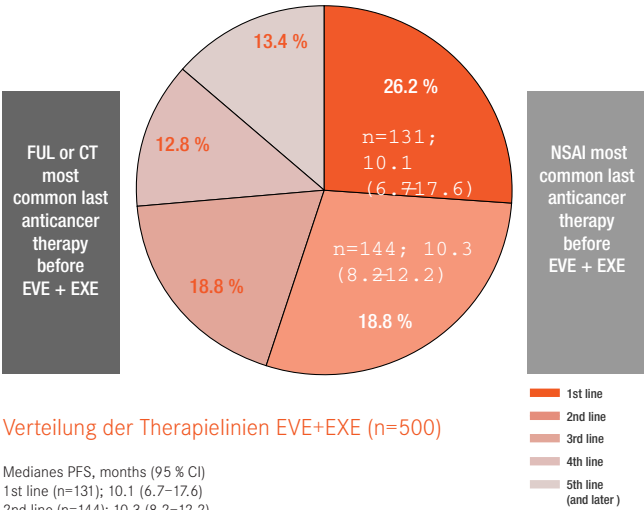
- Lebensqualität und Auswirkung von körperlicher Aktivität auf die Lebensqualität
- Prophylaxe und Handhabung von Stomatitis in der klinischen Routine
- Therapiesequenz und Arzneimittelutilisation in der klinischen Routine

Auswertung: 500 Patientinnen (191 Zentren), die 12 Monate dokumentiert sind

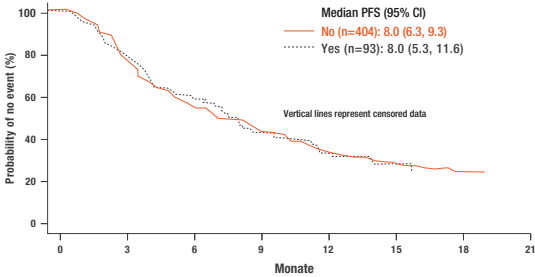
Ergebnisse:

- Die Erst- und Zweitlinientherapie zeigte eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen jeden Grades!
68,7 % vs 84 % → $p < 0,001$

Verlängertes medianes PFS in Monaten unter first und second line Therapie



Progressionsfreies Überleben mit und ohne Exemestan Vortherapie



Behandlung – metastasiertes HR+ Mammakarzinom

Duale Therapie Everolimus + Exemestan – Schlussfolgerungen

- signifikante Verlängerung des medianen PFS auf 11 Monate
- signifikante Verbesserung des klinischen Nutzens
- palliative First Line Therapie verlängert das mediane PFS auf 15,2 Monate
- ausschließliche Knochenmetastasierung erreicht mit 19,5 Monaten das längste PFS
- mit viszeraler Metastasierung sogar ein PFS von 6,8 Monaten
- medianes Gesamtüberleben von 31,0 Monaten
- vergleichbare Lebensqualität
- vergleichbares PFS bei Exemestan Vortherapie
- keine unerwarteten Nebenwirkungen

1 Burstein HJ. Semin Oncol, 2011. **2** Johnston SR. Clin Cancer Res, 2006. **3** Schiff R et al. Clin Cancer Res, 2004. **4** Fang L et al., Swiss Med Wkly, 2011. **5** Miller TW, et al. J Clin Invest 2010; 120 (7): 2406–13. **6** Campbell, RA.; 2001; J Biol Chem; 276: 9817–24. **7** AGO Leitlinie 2014.1D, www.ago-online.de **8** Piccart-Gebhart MJ et al. ASCO 2012 (Abstract 559 + Präsentation). **9** Baselga et al., NEJM 2012. **10** Yardley et al. (2013). **11** Beck et al 2014. **12** Campone et al. 2013. **13** Piccart et al. 2014. **14** Burris et al. 2013. **15** Lüftner D, ASCO 2014; Poster 578. **16** Jackisch; BRAVO SABCS, Poster Draft 10, 04-DEC-2014

Expertengruppe



Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Abteilung für Urologie
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern
Seilerstätte 4
4010 Linz



Prim. Univ. Doz. Dr. Andreas Reissigl

Abteilung für Urologie
LKH Bregenz
Carl-Pedenz-Strasse 2
6900 Bregenz



Univ. Prof. Dr. Manuela Schmidinger

Universitätsklinik für Innere Medizin I
Abteilung für Onkologie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien



Univ. Prof. Dr. Richard Zigeuner

Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 5/6
8036 Graz

Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Rationale¹

- Durch Mutation des von-Hippel-Lindau-(VHL-)Gens und der Aktivierung des mTOR-Signalweges sind die Hypoxie-induzierbaren Faktoren (HIF) beim Nierenzellkarzinom (RCC) meist erhöht.
- Dies führt zu einer vermehrten Transkription von VEGF und PDGF, die die Zellproliferation, Glukoseaufnahme und Angiogenese kontrollieren.
- Entsprechend hat sich eine Therapie mit VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) beim metastasierten RCC als wirksam erwiesen; allerdings entwickelt sich unter dieser Therapie meist nach 6–11 Monaten eine Resistenz.
- **In der Phase-III-Studie RECORD-1 zeigte Everolimus nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten Therapie eine signifikante Wirkung, sodass es in den internationalen Leitlinien für diese Indikation empfohlen wird.**^{2,3}

Indikation

- Patienten mit Krankheitsprogression während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie (z. B. Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Bevacizumab+IFN- α)

Therapieschema

- 10 mg Everolimus täglich

Aktueller Standard der Empfehlungen für die Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie*²

Therapelinie	Risikostatus bzw. Vorbehandlung	Empfohlene Therapie
Erstlinientherapie	Geringes oder mittleres Risiko	Bevacizumab + IFN α [I,A] Pazopanib [I,A] Sunitinib [I,A]
	Hohes Risiko	Temsirolimus [II,A]
Zweitlinientherapie	Zytokin-Vorbehandlung	Axitinib [I,A], Pazopanib [II,A] Sorafenib [I,A]
	TKI-Vorbehandlung	Axitinib [I,B] Everolimus [II,A]
Drittlinientherapie	Vorbehandlung mit 2 TKIs oder mit TKI und mTOR	Everolimus [II,A] Sorafenib [I,B]

* Leitlinien der European Society for Medical Oncology [ESMO] 2014.

Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Phase-III-Studie RECORD-1 (CRAD001C2240)^{3,4,5}

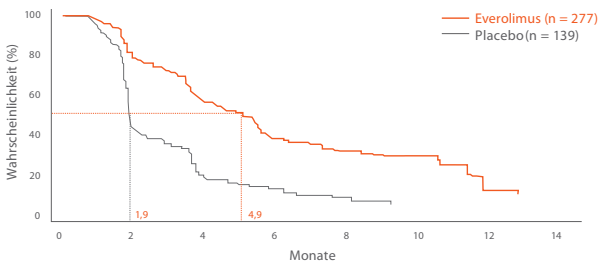
Design

- randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie
- Randomisierung 2:1 zu Everolimus + Best Supportive Care (BSC) (n=277) vs. Placebo + BSC (n=139)
- Patienten mit fortgeschrittenem RCC und klarzelliger Histologie, Vorbehandlung u.a. mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie

Primärer Endpunkt

- progressionsfreies Überleben (PFS)

Ergebnisse	Everolimus	Placebo
Medianes PFS (alle Pat.) (zentrale Auswertung)	4,9 Monate (95 %-KI 4,0-5,5)	1,9 Monate (95 %-KI 1,8-1,9)
HR = 0,33 (95 %-KI 0,25-0,43; p<0,001)		
Objektives Ansprechen:		
Partielle Remission (PR)	2%	0%
stable disease (SD)	67%	32%
PR oder SD	69%	32%
Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des Karnofsky-Performance-Status um 10%	signifikant länger (p = 0,004)	



Schlussfolgerungen

- Everolimus verlängerte das mediane PFS gegenüber Placebo um 3 Monate.
- PFS-Vorteil mit Everolimus nach Vorbehandlung mit 1 und 2 TKIs
- Stabilisierung des Krankheitsverlaufs mit Everolimus bei 2 von 3 Patienten
- Everolimus verzögerte die Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der Krebs Symptome (FKSI-DRS).

FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index, Disease Related Symptoms; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall.

1 Oudard S, Elaidi RT. Cancer Treat Rev, 2012. **2** Escudier B et al. Ann Oncol, 2014.

3 Motzer RJ et al. Cancer, 2010. **4** Motzer RJ et al. Lancet, 2008. **5** Calvo E et al. Eur J Cancer, 2012.

Behandlung – fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Expertengruppe



Univ. Ass. Dr. Patrizia Kump

Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
8036 Graz



Univ. Prof. Dr. Markus Raderer

Universitätsklinik für Innere Medizin
Universitätskliniken-AKH
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien

Behandlung neuroendokriner Tumore pankreatischen Ursprungs (pNET)

Rationale¹

- Der PI3K/Akt/mTOR-Signalweg spielt bei pNET eine wichtige pathogenetische Rolle.
- Die Aktivität dieses Signalweges wird durch fehlgesteuerte Tyrosinkinaserzeptoren angetrieben, z. B. durch überexprimierte IGF-1-, FGF- und VEGFR1-Rezeptoren.
- Bei 15 % aller pNET liegen Mutationen im Bereich dieses Signalweges vor, und bei den meisten Patienten ist die Genexpression beteiligter Signalproteine verändert.
- Der mTOR-Inhibitor Everolimus hat sich in der Studie RADIANT-3 bei pNET als wirksam erwiesen und wurde in den USA und in Europa für diese Indikation zugelassen.^{2,3}

Indikation

- erwachsene Patienten mit progressiver, inoperabler oder metastasierter, gut oder mäßig differenzierter Erkrankung³

Therapieschema

- 10 mg Everolimus täglich

Phase-III-Studie RADIANT-3 (CRAD001C2324)²

Design

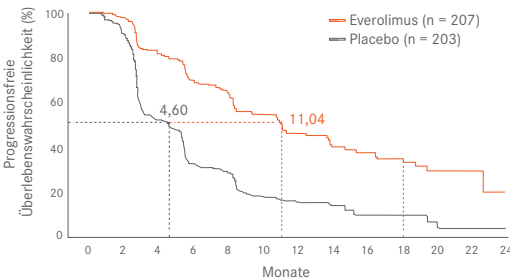
- randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie
- Randomisierung 1:1 zu Everolimus + Best Supportive Care (BSC) (n=207) vs. Placebo + BSC (n=203)
- Patienten mit fortgeschrittenen pNET Grad 1/2
- BSC inkludierte die Therapie mit Somatostatin Analoga bei ca 40 % der Patienten.
- 73 % der Patienten im Placeboarm wurden nach Progression auf Everolimus umgestellt

Behandlung neuroendokriner Tumore pankreatischen Ursprungs (pNET)

Primärer Endpunkt

- progressionsfreies Überleben (PFS)

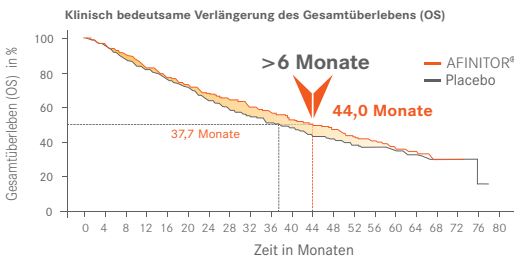
Ergebnisse	Everolimus	Placebo
Medianes PFS (lokale Auswertung*)	11,0 Monate (95 %-KI 8,4–13,9)	4,6 Monate (95 %-KI 3,1–5,4)
	HR = 0,35 (95 %-KI** 0,27–0,45; p<0,001 im Logrank-Test)	
Partielle Remissionen	5 %	2 %



* Bei zentraler radiologischer Begutachtung betrug das mediane PFS 11,4 Monate mit Everolimus vs. 4,6 Monate mit Placebo; ** nach RECIST-Kriterien.

Sekundärer Endpunkt

Endergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) der RADIANT-3-Studie:



95 % CI: 35,61–51,75. Placeboarm: 95 % CI: 29,14–45,77. HR = 0,94. 95 % C I: 0,73 –1,20. Log-Rang $p = 0,3$. CI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio.

Schlussfolgerungen

- Everolimus verlängerte das mediane PFS signifikant auf mehr als das Doppelte
- Mehr als ein Drittel der Patienten war nach 18 Monaten noch progressionsfrei
- Mit fast 4 Jahren ermöglicht Everolimus das längste bisher beobachtete mediane Gesamtüberleben (OS) bei fortgeschrittenem pNET⁵

1 Wolin EM. Cancer Lett, 2013. 2 Yao JC et al. NEJM, 2011. 3 Fachinformation Afinitor®. 4 Modifiziert nach Pavel M et al. Neuroendocrinology, 2012 5 Yao J.C.; ESMO 2014 11320.

Empfohlene Untersuchungen¹⁻⁷

Vor Therapiebeginn

- **Labor:** kompl. BB/Diff., BZ, HbA1c (bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus), Blutfette, Kreatinin, BUN, Harnsäure, AST, ALT, Elektrolyte, Protein im Harn
- **Allgemein:** Gewicht, Blutdruck, Puls
- **Pulmonale Anamnese** (COPD, Fibrose, Metastasen) falls notwendig, inklusive CT und Lungenfunktionstest
- **Infektionsanamnese:** Virushepatitis (HBV, HCV), Tropenaufenthalt?
Falls Screening: Toxoplasmose, CMV, HSV, EBV, HBV/HCV, TB, CD+4 Zahl
- **Empfehlungen** bezüglich Stomatitis-Prophylaxe (Zahnarztkontrolle) und Infektion inklusive nicht infektiöse Pneumonitis
- **Begleitmedikation** auf CYP3A4-Interaktionen überprüfen

Therapiebeginn - Wochen 1 und 3

- **Labor:** kompl. BB/Diff., BZ, Blutfette, Kreatinin, BUN, Harnsäure, AST, ALT, Elektrolyte, Protein im Harn
- **Empfehlung:** Stomatitis-Prophylaxe ist in den ersten Wochen besonders wichtig
- **Physikalische Untersuchung** (Haut und Ödeme)
- **Umstellung der Begleitmedikation:** auf CYP3A4-Interaktionen achten

Nach Therapiebeginn – alle 4–6 Wochen

- **Labor:** kompl. BB/Diff, BZ, HbA1c (bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus), Blutfette, ALT, AST, Kreatinin, BUN, Harnsäure, Elektrolyte, Protein im Harn
- **Physikalische Untersuchung** (Haut, Ödeme)
- **Umstellung der Begleitmedikation:** auf CYP3A4-Interaktionen achten
- **Fieber, Husten, Atemschwierigkeiten:**
frühzeitig Thoraxröntgen oder CT – Fragestellung:
nicht infektiöse Pneumonitis? (tritt am ehesten 4-6 Monate nach Therapiebeginn auf)

1 Fachinformation Afinitor. **2** Porta C. et al; Eur J Cancer 2011, **3** Grünwald et al; Onkologie 2013. **4** Lüftner D.; ASCO 2014; Poster 578. **5** Kirchner H, Onkologie 2011. **6** Rodriguez-Pascual J et al, Anticancer Drugs 2010. **7** Ravaud A et al, Oncologist 2011.

Klinische Nebenwirkungen

Nebenwirkung*	Mammakarzinom ¹ (n = 482)	RCC ² (n = 274)	pNET ³ (n = 204)
	Alle Grade / Grad 3/4	Alle Grade / Grad 3/4	Alle Grade / Grad 3/4
	Häufigkeit in % der Patienten		
Anorexie	29 / 1	25 / 1	20 / 0
Asthenie	12 / 2	33 / 3	13 / 1
Arthralgie	16 / 1	- / -	- / -
Diarrhö	30 / 2	30 / 1	34 / 3
Dysgeusie	21 / <1	10 / 0	17 / 0
Dyspnoe	18 / 4	24 / 7	- / -
Erbrechen	14 / <1	20 / 2	15 / 0
Exanthem	36 / 1	29 / 1	49 / <1
Extremitätenschmerz	- / -	10 / 1	- / -
Fatigue	33 / 3	31 / 5	31 / 2
Fieber	14 / <1	20 / <1	11 / 0
Gewichtsabnahme	19 / 1	- / -	16 / 0
Husten	22 / 1	30 / <1	11 / 0
Infektionen	- / -	37 / 10	23 / 2
Insomnie	11 / <1	- / -	- / -
Kopfschmerzen	19 / <1	19 / <1	19 / 0
Mukositis	- / -	19 / 1	- / -
Nagelveränderungen	- / -	- / -	12 / <1
Nasenbluten	15 / 0	18 / 0	17 / 0
Obstipation	13 / <1	- / -	- / -
Periphere Ödeme	14 / 1	25 / <1	20 / <1
Pneumonitis	12 / 3	14 / 4	17 / 2
Pruritus	11 / <1	14 / <1	15 / 0
Rückenschmerzen	11 / 0	- / -	- / -
Stomatitis	56 / 8	44 / 4	64 / 7
Trockene Haut	- / -	13 / <1	10 / 0
Übelkeit	27 / <1	26 / 1	20 / 2

Hämatologische und biochemische Nebenwirkungen*

Nebenwirkung*	Mammakarzinom ¹ (n = 482)	RCC ² (n = 274)	pNET ³ (n = 204)
	Alle Grade / Grad 3/4	Alle Grade / Grad 3/4	Alle Grade / Grad 3/4
Hämatologie			
Hämoglobin ↓	16 / 6	92 / 13	17 / 6
Lymphozyten ↓	- / -	51 / 18	- / -
Neutrophile ↓	- / -	14 / <1	- / -
Thrombozyten ↓	12 / 3	23 / 1	13 / 4
Biochemie			
ALAT ↑	11 / 3	21 / 1	- / -
ASAT ↑	13 / 3	25 / <1	- / -
Bilirubin ↑	- / -	3 / <1	- / -
Cholesterin ↑	- / -	77 / 4	- / -
Glukose ↑	13 / 4	57 / 15	13 / 5
Kreatinin ↑	- / -	50 / 1	- / -
Phosphat ↓	- / -	37 / 6	- / -
Triglyzeride ↑	- / -	73 / <1	- / -

- Gut etabliertes Sicherheitsprofil
- Die Nebenwirkungsspektren waren in den Phase-III-Zulassungsstudien bei verschiedenen fortgeschrittenen Tumoren grundsätzlich ähnlich.
- Deutliche Unterschiede zwischen den Studien bzw. Indikationen gab es z. B. bezüglich der Häufigkeit von Infektionen, Asthenie, Husten und Exanthenen.

* **Unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Aufgeführt sind nur Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten.**

¹ Nach Baselga J et al. NEJM, 2012 (Phase-III-Studie BOLERO-2). ² Nach Motzer RJ et al. Cancer, 2010 (Phase-III-Studie RECORD-1). ³ Nach Yao JC et al. NEJM, 2011 (Phase-III-Studie RADIANT-3).

Nebenwirkungsmanagement – Laborwertveränderungen¹⁻⁴

Mögliche Laborwertveränderungen¹

- Sehr häufig treten auf: Anämie, Hyperglykämie und Hypercholesterinämie
- Häufig treten auf: Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, Hypertriglyzeridämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Proteinurie, erhöhter Kreatininwert im Blut

Anämie

Expertentipp:

- Bei Therapie, z. B. mit Erythropoetin oder Erythrozytenkonzentraten, kann Everolimus unverändert weitergegeben werden.
- Komedikation mit Medikamenten, die eine Anämie begünstigen, z. B. ACE-Hemmer, kritisch hinterfragen
- Bei schwerer, therapierefraktärer Anämie evtl. Dosisreduktion bzw. nach Ausschluss anderer Ursachen ein Absetzen von Everolimus erwägen

Hyperglykämie

- Eine Überwachung der Nüchtern glukose vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und danach in regelmäßigen Intervallen wird empfohlen.
- Eine häufigere Kontrolle wird empfohlen, wenn Everolimus gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die eine Hyperglykämie verursachen könnten.
- Vor Behandlungsbeginn mit Everolimus sollte eine optimale glykämische Kontrolle erreicht werden.

Hyperlipidämie

Expertentipp:

- Hyperlipidämien haben im Allgemeinen keine akuten gesundheitlichen Auswirkungen und erfordern daher in der Regel keine Dosisanpassung oder Therapieunterbrechung.
- Langfristig bzw. bei sehr hohen Triglyzeridspiegeln (erhöhtes Risiko einer Pankreatitis) sollten jedoch medikamentöse Maßnahmen ergriffen werden.
- Beim Einsatz von Statinen sollte auf mögliche Interaktionen mit CYP3A4 geachtet werden.

Hypophosphatämie²

- **Cave:** Die Muskelschwäche bei Hypophosphatämie kann als Fatigue fehlgedeutet werden!
- bei niedrigen Phosphatspiegeln zunächst andere Ursachen ausschließen (Hyperaldosteronismus, chronische Antazidaeinnahme [Aluminiumsalze], Vitamin-D-Mangel, einseitige Ernährung)

leicht (2–2,5 mg/dl bzw. 0,65–0,81 mmol/l)

- orale Phosphatgabe (1000–2000 mg täglich auf 3–4 Dosen verteilt)
- monatlich Serumphosphatkontrollen
- keine Änderung der Everolimus Dosierung

mittelschwer (1–2 mg/dl bzw. 0,32–0,65 mmol/l)

- orale Phosphatgabe (1000–2000 mg täglich auf 3–4 Dosen verteilt)
- wöchentlich Serumphosphatkontrollen
- keine Änderung der Everolimus Dosierung

schwer (< 1 mg/dl bzw. $< 0,32$ mmol/l)

- **Cave:** kann mit schweren Organdysfunktionen einhergehen!
- Everolimus-Therapie unterbrechen und stationär Phosphat i. v. substituieren
- tägliche Kontrollen von Phosphat, Kalzium und Magnesium
- bei erneuter Hypophosphatämie nach Wiederaufnahme von Everolimus Therapieabbruch erwägen

Serumkreatininanstieg

Expertentipp:

- **bei leichteren Anstiegen lediglich eine vorhandene Azidose ausgleichen, Trinkmenge erhöhen, Blutdruck einstellen und eventuell eine nephrotoxische Begleitmedikation absetzen**
- **bei starkem Anstieg Aussetzen der Therapie mit Everolimus bis zur Rückbildung, danach Wiederaufnahme in reduzierter Dosis**

1 Fachinformation Afinitor®. 2 Rodriguez-Pascual J et al. Anticancer Drugs, 2010.
3 Porta C et al. Eur J Cancer, 2011. 4 Grünwald et al, Onkologie 2013.

Nebenwirkungsmanagement

Laborwertveränderungen



Nebenwirkungsmanagement – Stomatitis¹⁻⁸

Häufigkeit

- 44 % bis 64 % in den Phase-III-Studien mit Everolimus (mehrheitlich Grad 1–2)
- Bei entsprechender Stomatitis Prophylaxe kann diese Nebenwirkung reduziert werden (39,8 % und 45,8%).^{7,8}

Klinik

- zumeist kleine (≤ 1 cm), diskrete oder konfluierende aphthöse Ulzera, bedeckt von einer gräulich-weißen Pseudomembran
- bevorzugte Lokalisation: Zunge, Innenseite der Lippen, weicher Gaumen, nur ganz selten harter Gaumen



Porta et al Eur J Cancer 2011

Klinik

Expertentipp:

- **Tritt eine Stomatitis auf, dann meist während der ersten 8 Wochen der Therapie; mit Fortdauer der Behandlung nimmt die Häufigkeit ab**
- **Die Läsionen heilen meist innerhalb von 10–14 Tagen spontan ab**

Prophylaxe

Gute Mundhygiene

- vorsichtige Zahnreinigung nach jeder Mahlzeit und Verwendung von Zahnseide.
- Verwendung einer milden Zahnpasta (z. B. Kinderzahnpasta) und einer weichen Zahnbürste
- Zahnprothese sollte gut sitzen, evtl. Zahnarztbesuch vor Therapiebeginn
- regelmäßiges Spülen mit Salbeitee, isotonischer Salzlösung oder **alkohol-/peroxidfreiem** Mundwasser, um die Mundschleimhaut feucht zu halten
- **Vermeidung** von Mundspülungen, die Alkohol, Peroxide, Jod oder Thymianverbindungen enthalten.
- regelmäßige Zahnarztkontrollen

Veränderung der Ernährung

- **Vermeidung** von:
 - pikanten, säurereichen und salzigen Lebensmitteln und Getränken
 - harten, knusprigen und krustigen Lebensmitteln
 - heißen Speisen und Getränken
 - alkoholischen Getränken

Expertentipp:

- **Der Patient sollte psychologisch auf die Möglichkeit einer Stomatitis eingestellt werden („ist häufig, geht aber auch wieder weg“).**

Dosisanpassung¹

Stomatitis Grad 2

- vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf \leq Grad 1
erneute Gabe in gleicher Dosierung
Falls erneut eine Stomatitis 2. Grades auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf \leq Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.

Stomatitis Grad 3

- vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf \leq Grad 1
Erneute Behandlung mit 5 mg täglich

Stomatitis Grad 4

- Absetzen der Behandlung

Therapie

Es gibt derzeit keine sicher wirksame, etablierte Behandlung der symptomatischen Stomatitis. Die im Folgenden genannten Maßnahmen können aufgrund klinischer Erfahrung zu einer Linderung der Beschwerden beitragen.

- Mukositis-Mundspüllösung (Dexpanthenol 5,0 g + Amphotericin-B-Suspension 0,532 g entspr. 50 mg Amphotericin B, verdünnt mit Aqua conservata NRF auf 200 ml) 4-mal täglich anwenden, d. h. gründlich spülen und danach ausspucken*
- Mundspülungen mit „Magic Mouthwash“ sollen analgetisch oder anästhetisch wirken und die entzündete Schleimhaut mit einem Schutzfilm überziehen. In der Literatur finden sich verschiedene Rezepturen; eine davon besteht aus 5 ml visköser Lidocain-Lösung 0,5 %, 0,25 ml Diphenhydramin-Lösung 0,0312 % und 14,75 ml einer Aluminiumhydroxid-Suspension.⁵
- Eine Ketamin-Mundspülung hat sich bei therapierefraktären Stomatitisschmerzen bewährt (Ketamin 20 mg in 5 ml Speichelersatzflüssigkeit oder isotonomischer Kochsalzlösung alle 4 Stunden).⁶
- Bei diagnostizierten Pilzinfektionen zunächst Spülung mit Nystatin (Fluconazol systemisch nur, wenn unvermeidbar).

Cave: Fluconazol kann als CYP3A4-/Pgp-Inhibitor bei parenteraler Gabe zu einem Anstieg des Everolimus-Serumspiegel führen)

- Bei Herpesinfektion Aciclovir verabreichen.

* Empfohlen von Dr. Claas Ulrich, Charité Berlin, Campus Virchow, Klinik für Dermatologie und Allergologie.

Therapie

Expertentipp:

- **Kühlung mit Eiswürfeln, gefrorenen Ananasstücken oder zu Kugeln gefrorenem Ananassaft (dem Inhaltsstoff Bromelain wird eine entzündungshemmende und wundheilungsfördernde Wirkung zugeschrieben)**
- **Mundspülung mit Lokalanästhetika (z. B. Benzocain 15 ml alle drei Stunden) mit oder ohne topische Steroide**
- **Lutschtabletten mit Benzocain**
- **bei Prothesenträgern Haftcreme mit Lidocain versetzen**
- **ein spezielles zur schmerzreduzierten Nahrungsaufnahme entwickeltes Mundgel 3-mal täglich oder nach Bedarf mind. 1 Stunde vor der nächsten Flüssigkeits oder Nahrungsaufnahme anwenden**

1 Fachinformation Afinitor®. **2** Porta C et al. Eur J Cancer, 2011. **3** Yao JC et al. NEJM, 2011. **4** Grünwald et al. Onkologie 2013. **5** Dodd MJ et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2000. **6** Ryan AJ et al. J Palliat Med, 2009. Literatur. **7** Jakisch; BRAVO SABCS, Poster Draft10, 04-DEC-2014. **8** Lüftner D; ASCO 2014; Poster 578.

Nebenwirkungsmanagement – Nicht infektiöse Pneumonitis¹⁻⁷

Häufigkeit

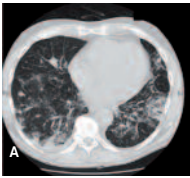
- Nicht infektiöse Pneumonitiden sind ein Klasseneffekt von mTOR-Inhibitoren und wahrscheinlich immunologischer Genese.
- Die Häufigkeit betrug in den Phase-III-Studien mit Everolimus 12–17 % (2–4 % Grad 3/4).⁴⁻⁶

Histologie/Zytologie

- Organisierende Pneumonie mit granulomatöser Entzündung und lymphozytärer Infiltration bzw. Vaskulitis
- Auch in der bronchoalveolären Lavage kann eine Lymphozytose vorliegen.

Klinik

- asymptomatischer Verlauf oder unspezifische Symptome wie Husten, Atemnot, Hypoxie und Pleuraerguss, manchmal Fieber
- CT und Röntgen: vor allem in den Basallappen der Lunge milchglasartige Trübung und herdförmige Verdichtungen
- In RECORD-1 traten die radiologischen Veränderungen in der Regel nach 2- bis 6-monatiger Therapie mit Everolimus auf.⁷



Quelle:
Porta et al Eur J Cancer 2011

Maßnahmen/Diagnostik

- Bei vorbestehender gravierender Lungenfibrose oder COPD evtl. Verzicht auf eine Everolimustherapie (ggf. Lungenfunktionstests; Cave: Diffusionskapazität < 20 %)
- Bei klinischem Verdacht auf Pneumonitis:
 - CT des Thorax (evtl. Thoraxröntgen)
 - pulmonologisches Konsil einholen
 - fakultativ: Ausschluss einer Infektion mit *Pneumocystis jirovecii* (carinii) Pneumonie (PJP, PCP) (v. a. bei < 200 CD4+-Zellen/ μ l) oder Legionellen (v. a. bei stationären Patienten)
 - ggf. Sputumkultur und bronchoalveoläre Lavage
 - intrakutaner Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux, im Zweifelsfall zusätzlich ein Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA)

Kontrolluntersuchungen

- Wiederholte Kontrollen mit bildgebenden Verfahren (CT, Röntgen) und Lungenfunktionstests, ggf. weiterführende Untersuchungen zum Ausschluss einer Infektion (s. o.)

Therapie¹

- Bei Patienten, die radiologisch sichtbare Veränderungen entwickeln, welche auf eine nicht infektiöse Pneumonitis hindeuten, jedoch wenige oder keine Symptome zeigen, kann die Behandlung mit Afinitor ohne Dosisänderung fortgesetzt werden. Wenn mäßige (Grad 2) oder schwere (Grad 3) Symptome auftreten, kann der Einsatz von Kortikosteroiden angezeigt sein, bis die klinischen Symptome verschwinden.
- Opportunistische Infektionen, wie eine Pneumocystis jirovecii (carinii) Pneumonie (PJP, PCP), sollten als Differentialdiagnose einer nicht infektiösen Pneumonitis ausgeschlossen werden.
- Bei Patienten, die Kortikosteroide zur Behandlung einer nicht infektiösen Pneumonitis benötigen, kann eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis jirovecii (carinii) Pneumonie (PJP, PCP) in Betracht gezogen werden.

Expertentipp:

In der Klinik hat sich als Therapie der nicht infektiösen Pneumonitis das vorübergehende Aussetzen der Everolimustherapie und die Gabe von Prednisolon in einer Dosierung von 0,25–0,5 mg/kg Körpergewicht als sinnvoll erwiesen.

Dosisanpassung¹

• Grad 2

Eine Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1 ist zu erwägen.

Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.

Falls es innerhalb von 4 Wochen zu keiner Rückbildung kommt, ist die Behandlung abzubrechen.

• Grad 3

Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1. Eine erneute Gabe von 5 mg täglich ist zu erwägen.

Falls erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.

• Grad 4

Absetzen der Behandlung.

Prognose

- In RECORD-1 bildete sich die nicht infektiöse Pneumonitis nach Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung mit Everolimus bei 11 von 18 Patienten mit Grad 2 sowie bei 6 von 10 Patienten mit Grad 3 vollständig zurück.⁴

¹ Fachinformation Afinitor®. ² Di Lorenzo G et al. Eur Urol, 2011. ³ Porta C et al. Eur J Cancer, 2011. ⁴ Motzer RJ et al. Cancer, 2010. ⁵ Yao JC et al. NEJM, 2011. ⁶ Baselga J et al. NEJM, 2012. ⁷ Grünwald et al. Onkologie 2013.

Nebenwirkungsmanagement – Infektionen^{1–6}

Klinik¹

- Everolimus hat immunsuppressive Eigenschaften und kann bei prädisponierten Patienten bakterielle, Pilz, virale oder Protozoen Infektionen, einschließlich Infektionen mit opportunistischen pathogenen Keimen, begünstigen. Lokale und systemische Infektionen, z. B. Pneumonie, andere bakterielle Infektionen, invasive Pilzinfektionen, wie Aspergillose, Candidiasis oder Pneumocystis jirovecii (carinii) Pneumonie (PJP, PCP) und virale Infektionen, einschließlich der Reaktivierung des Hepatitis B Virus, sind bei Patienten unter Afinitor beschrieben worden. Einige dieser Infektionen waren schwerwiegend (z. B. bis hin zu Sepsis, respiratorischer oder Leberinsuffizienz) und verliefen vereinzelt tödlich.

Maßnahmen vor Therapiebeginn

- Siehe empfohlene Untersuchungen!
- Vorbestehende Infektionen sollten angemessen behandelt und vollkommen abgeheilt sein, bevor die Behandlung mit Everolimus begonnen wird.
- **Risikofaktoren einer Virushepatitis sind z. B.:**
 - längere Aufenthalte in einer Gegend mit epidemischem Vorkommen von Hepatitis B
 - Bluttransfusionen vor 1990
 - aktueller oder früherer i. v. Drogenmissbrauch
 - (Sexual-)Kontakte mit HBV- oder HCV-Infizierten
 - aktuelle oder frühere Hämodialyse
- **Tropenaufenthalt in jüngster Vergangenheit:**
 - parasitäre Erkrankungen in Betracht ziehen
- Aktive Infektionen (vor allem auch Pilzinfektionen) sollten angemessen behandelt werden und vor Beginn einer Therapie mit Everolimus abgeklungen sein.

Kontrolluntersuchungen

- Kontrolluntersuchungen bezüglich latenter Hepatitis B und anamnestisch bekannter Hepatitis C ohne messbare HCV-RNA entsprechend den aktuellen lokalen Richtlinien.^{4,7}

Therapie

- Während der Einnahme von Everolimus ist aufmerksam auf Anzeichen einer Infektion zu achten. Falls eine Infektion diagnostiziert wird, ist umgehend mit einer entsprechenden Behandlung zu beginnen und eine Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung mit Everolimus zu erwägen.
- Falls eine invasive systemische Pilzinfektion diagnostiziert wird, ist die Everolimus-Behandlung sofort und endgültig abzubrechen und der Patient mit einer entsprechenden antimykotischen Therapie zu behandeln.

Dosisanpassung

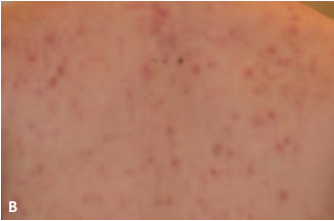
- **Infektionen Grad 2:**
Behandlung mit Everolimus bis zur Besserung auf Grad 1 aussetzen
- **Infektionen Grad 3:**
Behandlung mit Everolimus bis zur Besserung auf Grad 1 aussetzen, nach Abklingen der Symptome Everolimus in reduzierter Dosis weiter verabreichen
- **Infektionen Grad 4:**
Therapie mit Everolimus beenden. Insbesondere bei einer invasiven systemischen Pilzinfektion ist die Behandlung mit Everolimus sofort und endgültig abzubrechen.¹

1 Fachinformation Afinitor®. **2** Di Lorenzo G et al. Eur Urol, 2011. **3** Kirchner H, Merseburger AS. Onkologe, 2011. **4** Peck-Radosavljevic M et al. Wien Klin Wochenschr (2010) 122: 280–302. **5** Porta C et al. Eur J Cancer, 2011. **6** Grünwald et al. Onkologie 2013. **7** Sarrazin C et al. Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie Gastroenterol 2012; 50: 57–72.

Nebenwirkungsmanagement – Haut- und Gewebetoxizität¹⁻⁴

Klinik

- Wundheilungsstörungen, Hautausschläge, trockene Haut, Juckreiz und periphere Ödeme/Schwellungen (fast ausschließlich Grad 1/2)
- Die peripheren Schwellungen sind unbekannter Genese; sie klingen manchmal spontan ab, können aber auch hartnäckig persistieren.
- Die akneähnlichen Hautveränderungen treten vor allem in den ersten Wochen und Monaten der Behandlung mit Everolimus auf und bilden sich meist im weiteren Verlauf der Therapie spontan zurück.⁴



Quelle: Balagula et al Cancer 2012
A: erythematöse papuläre Läsionen
B: Pusteln

Therapie

Periphere Schwellungen

- Kompressionsmaßnahmen (elastische Binden, Kompressionsstrümpfe) fördern die Rückbildung von Ödemen.¹
- Auch Lymphdrainagen und andere physikalische Maßnahmen können hilfreich sein.

Exantheme, trockene Haut; Juckreiz

- **Prophylaxe** von Hautreizungen und Hauttrockenheit durch sorgfältige allgemeine Hautpflege:
 - zurückhaltende Anwendung von Wasch- und Desinfektionsmitteln oder Seife; zu bevorzugen sind pH-neutrale und parfümfreie Pflegeprodukte
 - regelmäßige Verwendung rückfettender Hautpflegeprodukte
 - harnstoffhaltige Cremes und Salben, die der Austrocknung der Haut entgegenwirken (gängige Fertigpräparate oder entsprechende Rezepturen aus der Apotheke)
 - Tragen leichter, nicht beengender Kleidung aus Baumwolle oder anderen Naturfasern
 - Vermeidung heißer Duschen, starker Hitze, großer Kälte und exzessiver Sonnenexposition (ggf. Sonnenschutzcreme mit hohem Lichtschutzfaktor verwenden)
- **Asymptomatische oder lokal begrenzte Hautausschläge (Grad 1/2):** Feuchtigkeitscremes und topische Kortisoncremes
- **Schwere generalisierte Exantheme (Grad 3/4):** Orales Prednison in niedriger Dosierung (10–25 mg/Tag); Everolimus bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 aussetzen. Evtl. außerdem (befundabhängig) antiinflammatorische, antiseptische und antibiotische Maßnahmen
- Juckreiz kann mit einem topischen Antihistaminikum oder bei ausgedehntem juckenden Exanthem mit einem oralen Antihistaminikum behandelt werden.

Nebenwirkungsmanagement – Übelkeit und Fatigue^{2,3}

Übelkeit und Erbrechen

- unter Therapie mit Everolimus zumeist Grad 1/2
- Behandlung/Prophylaxe z. B. mit Metoclopramid (10-20 mg/Tag) oder Ondansetron (8-32 mg/Tag)
- **bei schweren Symptomen (Grad 3):** Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1.
Eine erneute Behandlung mit täglich 5 mg ist in Erwägung zu ziehen.
Falls erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.

Fatigue

Klinik

- Gefühl ständiger, sich auch in Ruhephasen nicht bessernder Müdigkeit und Energielosigkeit

Ursachen

- Fatigue kann eine Begleiterscheinung des Tumorleidens selbst sein, wird aber durch die Systemtherapie oft verstärkt.
- Anämie, Depressionen und Hypothyreose können zusätzliche Auslöser/Verstärker sein.

Kontrollen

- Die Patienten sollten ein Fatigue-Tagebuch führen, um die Tagesschwankungen zu erfassen und die Wirksamkeit von Interventionsmaßnahmen zu dokumentieren.

Therapie³

- **nicht pharmakologische Maßnahmen:** Rehabilitation, Massage, kognitive Verhaltenstherapie und regelmäßige körperliche Aktivität/Bewegung (siehe auch Kapitel „Bewegungsempfehlungen“).
- **Pharmakologische Maßnahmen:** Psychostimulanzien, wie Methylphenidat, und im Falle einer Anämie die Erythropoese stimulierende Medikamente.³
- bei schwerer Fatigue (Grad 3/4) evtl. Dosisreduktion von Everolimus oder Beendigung der Therapie.

¹ Balagula Y et al. Cancer 2012. ² Fachinformation Afinitor®. ³ Di Lorenzo G et al. Eur Urol, 2011. ⁴ Grünwald et al Onkologie 2013.

Bewegungsempfehlungen¹

Grundlagen

- Körperliche Aktivität kann helfen, die Lebensqualität und das Wohlbefinden von Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen zu verbessern.
- Regelmäßige Bewegung trägt dazu bei, möglichst lange Unabhängigkeit und Selbstständigkeit zu bewahren.
- Dem Patienten vermitteln, dass körperliche Inaktivität und dauerhafte Schonung kontraproduktiv sind!

Körperliche Effekte von Bewegung

- Herz-Kreislauf-Stabilisierung
- Muskelaufbau/-kräftigung (auch der Atemmuskulatur)
- Erhalt von Mobilität
- Antientzündliche und immunaktivierende Wirkung
- Schmerzlinderung
- Schulung der Körperwahrnehmung
- Reduktion von Erschöpfungszuständen

Psychische und psychosoziale Effekte von Bewegung

- Aufbau / Steigerung von Selbstbewusstsein
- Stärkung des Selbstvertrauens und des Selbstwertgefühls
- Abbau von Stresshormonen
- Reduktion von Ängsten und depressiven Stimmungen
- Schmerzlinderung
- Entdecken von Freude an Bewegung
- psychosoziale Förderung durch Erhalt der Selbstständigkeit und Unabhängigkeit

Allgemeine Empfehlungen

- **Mit kleinen Verhaltensänderungen beginnen, z. B.:**
 - Treppen benutzen anstelle des Aufzugs
 - Fahrrad fahren oder zu Fuß gehen, anstatt das Auto zu benutzen
- Aktivitätsform wählen, die einem Spaß macht! Das erhöht die Wahrscheinlichkeit, dabeizubleiben.
- Bewegungsform und Dosierung an individuelle Ansprüche, Leistungsgrenzen und Vorerfahrungen orientieren

Ausdauertraining

- Intensität dem aktuellen Befinden und individuellen Leistungsvermögen anpassen – mit geringen Intensitäten/ Umfängen beginnen!

Krafttraining

- Am wirkungsvollsten ist ein dynamisches Ganzkörpertraining mit Geräten oder dem eigenen Körpergewicht.

Bewegungsempfehlungen¹

Empfehlungen bei verschiedenen Metastasierungsformen

Knochenmetastasen

- zunächst Frakturrisiko abklären
- bei geringem Frakturrisiko: Joggen, Walken, Fahrradfahren, gymnastische Übungen, leichtes Krafttraining
- bei hohem Frakturrisiko: Aquajogging, Schwimmen, Walking, Spazierengehen, Ergometertraining
- Meiden von Aktivitäten mit erhöhter Sturzgefahr, hohem Verletzungsrisiko sowie häufigen Belastungsspitzen (z. B. Tennis, Volleyball) je stärker die Knochendichte vermindert ist.

Lungen- und Lebermetastasen

- Schulung in Atemtechniken und atemerleichternden Stellungen
- Kräftigung der Atem-, Atemhilfs- und Rumpfmuskulatur
- leichtes Krafttraining und moderates Ausdauertraining (Walking, Radfahren, Schwimmen)

Hirnmetastasen

- bei Anfallsneigung einen Spezialisten konsultieren
- je nach Problemlage evtl. Koordinations- und Gedächtnisübungen in das Training einbauen
- bei Anfallsneigung körperliche Aktivität bevorzugt in der Gruppe oder mit einem Partner (**Cave:** erhöhte Unfallgefahr im Wasser!)

¹ Nach Baumann F et al. Bewegungsempfehlungen für Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs, 2015.

Wechselwirkungen¹

Wechselwirkungen von Everolimus mit CYP3A4-, Pgp-Inhibitoren und -Induktoren

- Everolimus ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) und ein Substrat und moderater Inhibitor der Multidrug-Effluxpumpe P-Glykoprotein (Pgp)
- Daher kann der Serumspiegel von Everolimus durch Wirkstoffe verändert werden, die mit CYP3A4 und/oder Pgp interagieren

Wirkstoff nach Wechselwirkung	Wechselwirkung – Änderung der AUC/C _{max} von Everolimus Geometrisches Durchschnittsverhältnis (beobachteter Bereich)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Gabe
-------------------------------	--	--

Starke CYP3A4-/p GP Inhibitoren

Ketoconazol	AUC ↑ 15,3-fach (Bereich 11,2–22,5) C _{max} ↑ 4,1-fach (Bereich 2,6–7,0)	Die gleichzeitige Behandlung mit Afinitor und starken Inhibitoren wird nicht empfohlen.
Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	Nicht untersucht. Starker Anstieg der Everolimus Blutkonzentration wird erwartet.	
Telithromycin, Clarithromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir		

Moderate CYP3A4-/p GP Inhibitoren

Erythromycin	AUC ↑ 4,4-fach, (Bereich 2,0–12,6) C _{max} ↑ 2,0-fach (Bereich 0,9–3,5)	Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Gabe von moderaten CYP3A4- oder p GP Inhibitoren nicht vermieden werden kann. Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p GP Inhibitors benötigen, kann eine Dosisreduktion auf 5 mg oder 2,5 mg täglich erwogen werden. Es gibt jedoch keine klinischen Daten zu dieser Dosisanpassung. Wegen der interindividuellen Schwankungen sind die empfohlenen Dosisanpassungen möglicherweise nicht für alle Patienten optimal. Daher wird eine enge Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen. Wenn der moderate Inhibitor abgesetzt wird, ist eine Auswaschphase von mindestens 2 bis 3 Tagen zu erwägen (durchschnittliche Eliminationszeit für die am häufigsten verwendeten moderaten Inhibitoren), bevor Afinitor wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung.
Imatinib	AUC ↑ 3,7-fach C _{max} ↑ 2,2-fach	
Verapamil	AUC ↑ 3,5-fach (Bereich 2,2–6,3) C _{max} ↑ 2,3-fach (Bereich 1,3–3,8)	
Orales Ciclosporin	AUC ↑ 2,7-fach (Bereich 1,5–4,7) C _{max} ↑ 1,8-fach (Bereich 1,3–2,6)	
Fluconazol Diltiazem	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Dronedaron	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Amprenavir, Fosamprenavir	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Grapefruitsaft oder andere Lebensmittel, die CYP3A4/p-GP beeinflussen	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet (Die Wirkung variiert stark).	Die Kombination sollte vermieden werden.

Wirkstoff nach Wechselwirkung	Wechselwirkung – Änderung der AUC/C _{max} von Everolimus Geometrisches Durchschnittsverhältnis (beobachteter Bereich)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Gabe
Starke und moderate CYP3A4-Induktoren		
Rifampicin	AUC ↓ 63% (Bereich 0 80%) C _{max} ↓ 58% (Bereich 10 70%)	Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4 Induktoren sollte vermieden werden. Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4 Induktors benötigen, sollte eine Dosiserhöhung von Afinitor von 10 mg/Tag auf bis zu 20 mg/Tag in Einzelschritten von 5 mg oder weniger, gegeben an den Tagen 4 und 8 nach erstmaliger Gabe des Induktors, erwogen werden. Diese Dosis von Afinitor ist berechnet im Hinblick auf die Anpassung der AUC an den Bereich, der ohne Induktoren beobachtet wurde. Es gibt jedoch keine klinischen Daten zu dieser Dosisanpassung. Wenn die Behandlung mit dem Induktor abgesetzt wird, ist eine Auswaschphase von mindestens 3 bis 5 Tagen zu erwägen (ausreichende Zeit für eine signifikante De Induktion der Enzyme), bevor Afinitor wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung.
Dexamethason	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Efavirenz, Nevirapin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Nicht untersucht. Stark verminderte Exposition erwartet.	Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, sollten während der Behandlung mit Everolimus nicht angewendet werden.

1 Fachinformation Afinitor®

Literaturverzeichnis

- Advani S.H.:** Targeting mTOR pathway: A new concept in cancer Therapy. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology | Oct-Dec 2010 | Vol 31 | Issue 4
- AGO_2014D_Endokrine_und_zielgerichtete_Therapie_metastasiertes_Mammakarzinom**
- Balagula Y** et al., Cancer 2012.
- Baselga J** et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 366: 520-9
- Baumann F** et al. Bewegungsempfehlungen für Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs, 2015 (Patientenratgeber; herausgegeben mit Unterstützung von Novartis Pharma GmbH, Nürnberg)
- Beck JT,** Hortobagyi GN, Campone M, et al.: Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2- advanced breast cancer in BOLERO-2; Breast Cancer Res Treat 2014; 143: 459-467
- Burris HA,** Lebrun F, Rugo HS, et al.: Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial; Cancer 2013; 119: 1908-1915
- Burstein HJ,** Novel agents and future directions for refractory breast cancer. Semin Oncol 2011; 38: Suppl 2: S17-S24
- Calvo E** et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RE-CORD1 study. Eur J Cancer 2012; 48:333-9
- Campbell, RA.;** 2001; J Biol Chem; 276: 9817-24.
- Campone M,** Bachelot T, Gnant M, et al.: Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO-2 study; Eur J Cancer 2013; 49: 2621-2632
- Cao C** et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin or apoptotic pathway induces autophagy and radiosensitizes PTEN null prostate cancer cells. Cancer Res 2006; 66: 10040-7
- Dancey JE.** Inhibitors of the mammalian target of rapamycin. Expert Opin Investig Drugs 2005; 14: 313-28
- Di Lorenzo G** et al. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. Eur Urol 2011; 59:526-40
- Diaconu CH** et al. Food-drug interactions: grapefruit juice. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2011; 115: 245-50
- Dodd MJ** et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 90: 39 -47
- Edinger AL,** Thompson CB. Akt maintains cell size and survival by increasing mTOR-dependent nutrient uptake. Mol Biol Cell 2002; 13: 2276-88
- Escudier B** et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 (suppl 3): iii 49-56
- Eshleman JS** et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin sensitizes U87 xenografts to fractionated radiation therapy. Cancer Res 2002; 62: 7291-7
- Ewald N** et al. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. Curr Opin Lipidol 2009; 20: 497-504
- Fang L** et al. Targeted therapy in breast cancer: what's new? Swiss Med Wkly 2011; 141: w13231
- Fasolo A & Sessa C:** mTOR inhibitors in the treatment of cancer; Expert Opin Investig Drugs 2008; 17: 1717-1734
- Ferté C** et al. Natural history, management and pharmacokinetics of everolimus-induced-oral ulcers: Insights into compliance issues. Eur J Cancer 2011; 47: 2249-55
- Grünwald** et al. Onkologie 2013.
- Guslandi M.** Lactose content of gastrointestinal drugs: does it matter? Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 1212
- Humar R** et al. Hypoxia enhances vascular cell proliferation and angiogenesis in vitro via rapamycin (mTOR) dependent signaling. FASEB J 2002; 16:771-80
- Jackisch** BRAVO SABCS poster DRAFT10 04DEC2014
- Johnston SR.** Clinical efforts to combine endocrine agents with targeted therapies against epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor 2 and mammalian target of rapamycin in breast cancer. Clin Cancer Res 2006; 12 (3 Pt2):1061S-1068S
- Kirchner H,** Merseburger AS. Nebenwirkungen von zielgerichteten Medikamenten bei der Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms. Onkologie 2011; 17: 155-62
- Lüftner D.;** ASCO 2014; Poster 578
- Maxwell PH** et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. Nature 1999; 399: 271-5
- Miller TW,** et al. J Clin Invest 2010; 120 (7): 2406-13.
- Montalto M** et al. Lactose in drugs: avoided or allowed to lactose maldigesters? Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 924-5, 2010
- Montalto M** et al. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 1003-12
- Motzer RJ** et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372: 449-56
- Motzer RJ** et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010; 116: 4256-65
- Oudard S,** Elaidi RT. Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: optimizing patient benefit. Cancer Treat Rev 2012; 38: 981-7
- Pavel M** et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. Neuroendocrinology 2012; 95: 157-76
- Peck-Radosavljevic M** et al. 4. Österreichischer Konsensusbericht zur Diagnose und Therapie der Hepatitis B 2009, Wien Klin Wochenschr (2010) 122: 280-302
- Piccant M,** Hortobagyi GN, Campone M, et al.: Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2- negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2; Ann Oncol 2014 Sep 17;[Epub Ahead of Print]
- Piccant-Gebhart MJ** et al. Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: Updated results of the BOLERO-2 phase III trial. J Clin Oncol 2012; 30 (Suppl): Abstract 559 + Präsentation (ASCO 2012)
- Porta C** et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. Eur J Cancer 2011; 47: 1287-98
- Ravaud A** et al. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies. Oncologist 2011; 16 (suppl 2): 32-44
- Rodriguez-Pascual J** et al. Emergent toxicities associated with the use of mTOR inhibitors in patients with advanced renal carcinoma. Anticancer Drugs 2010; 21: 478-86

- Ryan AJ** et al. Ketamine mouthwash for mucositis pain. *J Palliat Med* 2009; 12: 989–91
- Sarrazin C** et al. Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie *Gastroenterol* 2012; 50: 57–72
- Schiff R** et al. Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 331S–336S
- Shinohara ET** et al. Enhanced radiation damage of tumor vasculature by mTOR inhibitors. *Oncogene* 2005; 24: 5414–22
- Suarez F** et al. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995; 333: 1–4
- Tenner S**; *Am J Gastroenterol* advance online publication, 30 July 2013; doi: 10.1038/ajg.2013.218
- Yevgeniy Balagula**, Alyx Rosen, Belinda H. Tan; Klaus J. Busam, Melissa P. Pulitzer, Robert J. Motzer, Darren R. Feldman; Jason A. Konner, Diane Reidy-Lagunes, Patricia L. Myskowski, and Mario E. Lacouture, Clinical and Histopathologic Characteristics of Rash in Cancer Patients Treated With Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors. *Cancer*. 2012 Oct 15; 118 (20): 5078–83. doi: 10.1002/cncr.27505. Epub 2012 Mar 21.
- Villako K**, Maaros H. Clinical picture of hypolactasia and lactose intolerance. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 (Suppl. 202): 36–54
- Wilt TJ** et al. Lactose intolerance and health. *Evid Rep Technol Assess* 2010; 192: 1–410
- Wolin EM**. PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors in the therapy of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Lett* 2013 Feb 15 (Epub ahead of print)
- Wullschlegel S**, et al. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124: 471–84
- Yao JC** et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–23
- Yao J.C.**; Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Final Overall Survival Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase III Trial (RADIANT-3) *ESMO* 2014 11320
- Yardley DA**, Noguchi S, Pritchard KI, et al.: Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis; *Adv Ther* 2013; 30: 870-884

Abkürzungen

ALT	Alanin-Aminotransferase	HBV	Hepatitis B Virus
Ang-1	Angiopoetin-1	HCV	Hepatitis C Virus
AP	Alkalische Phosphatase	HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
AST	Aspartat-Aminotransferase	HIF-1	Hypoxia Inducible Factor-1
AUC	Area under the curve	HR	Hazard ratio
BB	Blutbild	HR+	Hormonrezeptor positiv
(b)FGF	(basic) Fibroblast Growth Factor	HS	Harnsäure
Bili	Bilirubin	HSV	Herpes simplex Virus
BSC	Best supportive care	IFN- α	Interferon alpha
BUN	Blood urea nitrogen	IGF-1(R)	Insulin like Growth Factor-1 (Receptor)
BZ	Blutzucker	i.v.	intravenös
CD+4	Cluster of differentiation +4	KI	Konfidenz Intervall
Chol	Cholesterin	Kreat	Kreatinin
C max	maximum serum concentration	LAT 1	Large amino acid transporter 1
CMV	Cytomegalievirus	NSAI	nonsteroidal aromatase inhibitor
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	PBO	Placebo
CR	Complete remission	PCP	Pneumocystis carinii Pneumonie
CT	Computertomographie	PDGF	Platelet Derived Growth Factor
CTx	Chemotherapie	PI3K/Akt	Phospho-Inositol-3-Kinase/Akt (Protein Kinase B)
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4	mTOR-Signalweg	mammalian target of rapamycin
Diff.	Differentialblutbild	PFS	Progression free survival
EBV	Eppstein Barr Virus	PJP	Pneumocystis jirovecii Pneumonie
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	PR	Partial remission
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	SD	Stable disease
EVE	Everolimus	SRS	Somatostatin Rezeptor Szintigraphie
EXE	Exemestan	SSA	Somatostatin Analoga
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index–Disease Related Symptoms	TB	Tuberkulose
FUL	Fulvestrant	Tgl	Triglyceride
g-GT	gamma-Glutamyl-Transpeptidase	TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
Glut 1	Glucose transporter 1	VEGF(R1)	Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor 1)
HbA1c	glykiertes Hämoglobin C		

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Afinitor 2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg Tabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Tablette enthält 2,5 mg, 5 mg bzw. 10 mg Everolimus. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 74 mg, 149 mg bzw. 297 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Butylhydroxytoluol (E321), Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Crospovidon Typ A, Lactose. **Anwendungsgebiete:** *Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom:* Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. *Neuroendokrine Tumoren pankreatischen Ursprungs:* Afinitor ist zur Behandlung von inoperablen oder metastasierten, gut oder mäßig differenzierten neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs bei Erwachsenen mit progressiver Erkrankung indiziert. *Nierenzellkarzinom:* Afinitor ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Rapamycin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Vereinigtes Königreich. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE10. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT:** Rp, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Datum der Gültigkeit: 02/2015** Datum der Erstellung: 10/2015 AT1510386525

Novartis Austria Pharma GmbH

Stella-Klein-Löw-Weg 17

A-1020 Wien

www.novartispharma.at

