



Prof. Dr. med.
Markus G. Manz
Zürich

PD Dr. med.
Alexandre Theocharides
Zürich

Ausgewählte Studien aus der Hämato-Onkologie

vorgestellt und kommentiert von Prof. Markus G. Manz und PD Dr. Alexandre Theocharides
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich

Alexandre.Theocharides@usz.ch

Ibrutinib–Rituximab oder Immunchemotherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie

Quelle: Shanafelt T D, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432-43

Daten zur Wirksamkeit der Behandlung mit Ibrutinib-Rituximab im Vergleich zur Standard-Immunchemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab bei Patienten mit bisher unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) sind begrenzt.

In einer Phase-3-Studie wurden nach dem Zufallsprinzip (im Verhältnis 2:1) Patienten im Alter von 70 Jahren oder jünger mit zuvor unbehandelter CLL entweder zu Ibrutinib und Rituximab für sechs Zyklen (erster Zyklus mit Ibrutinib allein), gefolgt von Ibrutinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung, oder sechs Zyklen Immunchemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) zugewiesen. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt. Es wird über die Ergebnisse einer geplanten Zwischenanalyse berichtet.

Insgesamt wurden 529 Patienten randomisiert (354 Patienten in die Ibrutinib-Rituximab-Gruppe und 175 in die FCR-Gruppe), bei einem medianen Follow-up von 33,6 Monaten.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) begünstigte Ibrutinib-Rituximab gegenüber FCR (89,4% vs. 72,9% nach 3 Jahren; Hazard Ratio für Progression oder Tod, 0,35 (95% Konfidenzintervall [CI], 0,22 bis 0,56; $P < 0,001$). Die Ergebnisse entsprachen dem protokolldefinierten

Endpunkt für die Zwischenanalyse. Auch die Analyse des Gesamtüberlebens bevorzugte Ibrutinib-Rituximab gegenüber FCR (98,8% vs. 91,5% nach 3 Jahren; Todesfallrate 0,17; 95% CI, 0,05 bis 0,54; $P < 0,001$). In einer Untergruppenanalyse von Patienten ohne IGHV-Mutation führte Ibrutinib-Rituximab zu einem besseren PFS als FCR (90,7% gegenüber 62,5% nach 3 Jahren; Hazard Ratio für Progression oder Tod, 0,26; 95% CI, 0,14 bis 0,50). Das progressionsfreie 3-Jahres-Überleben bei Patienten mit IGHV-Mutation betrug 87,7% in der Ibrutinib-Rituximab-Gruppe und 88,0% in der FCR-Gruppe (Hazard Ratio für Progression oder Tod, 0,44; 95% CI, 0,14 bis 1,36). Die Häufigkeit Grad 3 oder höher Nebenwirkungen (unabhängig von der Zuordnung) war in den beiden Gruppen ähnlich (bei 282 von 352 Patienten [80,1%], die Ibrutinib-Rituximab erhielten und bei 126 von 158 [79,7%], die FCR erhielten), während infektiöse Komplikationen Grad 3 oder höher bei der Ibrutinib-Rituximab-Therapie weniger häufig waren als bei der FCR-Therapie (bei 37 Patienten [10,5%] vs. 32 [20,3%], $P < 0,001$).

Schlussfolgerungen

Das Ibrutinib-Rituximab-Regime führte zu einem besseren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben als FCR bei unbehandelten CLL-Patienten, die 70 Jahre oder jünger waren.

Kommentar

► Bereits in den zwei letzten Ausgaben des Journal Watch Hämatologie wurden neue Therapieansätze bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) vorgestellt. In der Studie von Woyach et al. wurde der Einsatz von Ibrutinib/Ibrutinib-Rituximab mit einer Bendamustin-Rituximab-Therapie bei älteren Patienten mit unbehandelter CLL untersucht. In der Studie von Jain et al. wurde der Einsatz von Ibrutinib und dem BCL2-Inhibitor Venetoclax bei älteren und Patienten mit hohem Risiko in einer Phase 2 Studie bei unbehandelter CLL geprüft. In der aktuell vorgestellten Studie wird eine jüngere, unbehandelte Patientenpopulation (70 Jahre oder jünger) untersucht. Dabei wird die sehr wirksame Standard-Therapie mit FCR mit dem Einsatz von Ibrutinib-Rituximab (IR) verglichen. Erstmals wird somit ein Chemotherapie-freies Therapieregimen bei jüngeren Patienten in einer Phase 3 Studie eingesetzt. Die Vorteile des Verzichts auf Chemotherapie sind eine einfachere Applikation und möglicherweise eine geringere Inzidenz von Sekundärmalignomen. Gerade bei jüngeren Patienten ist dies von Relevanz. Des Weiteren ist bekannt,

das typischerweise Klone mit TP53-Mutationen nicht chemosensitiv sind und unter Umständen unter dem Einfluss der Chemotherapie expandieren können. Patienten mit Deletion 17p13 wurden (aus diesem Grund) von dieser Studie ausgeschlossen, um eine FCR-Exposition zu verhindern.

- Wie im Abstract festgehalten führt IR in dieser Studie zu einem besseren Progressionsfreien (PFS) und Gesamtüberleben (OS) als FCR. Die Subgruppenanalyse zeigt, dass dieser Vorteil vor allem für Patienten mit unmutiertem IGVH-Status (ungünstigere Prognose) deutlich ist. Bei Patienten mit mutiertem IGVH-Status (bessere Prognose) besteht dieser Unterschied nicht. Auch bei Patienten mit der ungünstigen Anomalie 11q22.3 war IR gegenüber FCR überlegen. Die Verbesserung des OS mit IR ist auch unter dem Aspekt des OS unter FCR bemerkenswert; Das OS unter FCR war in dieser Studie ähnlich oder sogar besser als basierend auf historischen Daten vorausgesagt.
- Die Therapie mit Ibrutinib wurde nach der «Induktion» mit IR bis zur Progression weitergeführt. Im Gegensatz zur The-

rapie mit FCR, welche nach 6 Zyklen abgeschlossen wurde, müssen Patienten in der IR-Gruppe weiterhin eine Therapie einnehmen. Dies dürfte gerade bei jüngeren Patienten ein negatives Argument für IR sein. Zudem wird dies auch zu deutlich höheren Kosten führen. Kann Ibrutinib jemals abgesetzt werden ohne, dass es wieder zur Erkrankung kommt? Eine Antwort könnte die MRD-Analyse in dieser Studie liefern. Dabei erreichten deutlich weniger Patienten mit IR eine MRD-Negativität im Vergleich zu FCR (8.3% vs. 59.2%!). Somit ist davon auszugehen, dass die Therapie mit IR die CLL nicht «heilen» und, dass es nach Absetzen von Ibrutinib zu einem CLL-Rezidiv kommen wird. Interessanterweise führte die Kombination von Ibrutinib mit Venetoclax in der Studie von Jain et al. zu MRD-Negativität in 60% der untersuchten Patienten. Entsprechend werden Venetoclax-basierte Studien bei jüngeren CLL-Patienten zeigen, ob die Zugabe von

Venetoclax zur definitiven Eradikation des CLL-Klons führen kann.

- Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die Studie Woyach et al. keinen Unterschied in PFS/OS zwischen einer Ibrutinib-Monotherapie und IR zeigen konnte. Der Benefit der IR-Kombination gegenüber der Monotherapie mit Ibrutinib bleibt also unklar, bzw. ist nicht gut belegt.
- Bei den Grad 3 oder höher Nebenwirkungen konnte die Studie keinen signifikanten Unterschied feststellen. Wie zu erwarten war die FCR-Therapie mit einer höheren Inzidenz an schwerer Neutropenie und infektiösen Komplikationen assoziiert. Hingegen fanden sich schwere Blutungsereignisse nur in der IR-Gruppe. Ebenfalls erlitten Patienten unter IR mehr kardiale Nebenwirkungen, davon eine mit Todesfolge. Die Inzidenz kardialer Nebenwirkungen war jedoch niedriger als in der Studie von Woyach et al. bei älteren CLL-Patienten unter IR (siehe oben).

Tagraxofusp bei blastischer plasmazytoider dendritische Zellneoplasie

Quelle: Pemmaraju N et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med* 2019 ;380 :1628-1637

Die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm, BPDCN) ist eine aggressive hämatologische Neoplasie, die durch transformierte plasmazytoide dendritische Zellen verursacht wird, die die Alpha Untereinheit des Interleukin-3 Rezeptors (IL3RA oder CD123) überexprimieren. Tagraxofusp (SL-401) ist ein gegen CD123 gerichtetes Zytotoxin, bestehend aus humanem Interleukin-3, das mit einem trunkierten Diphtherietoxin fusioniert ist.

In einer Multikohorten-Studie wurden 47 Patienten mit unbehandeltem oder rezidivierendem BPDCN mit einer intravenösen Infusion von Tagraxofusp in einer Dosis von 7 µg oder 12 µg pro Kilogramm Körpergewicht an den Tagen 1 bis 5 eines jeden 21-Tage-Zyklus behandelt. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu unannehmbaren toxischen Nebenwirkungen fortgesetzt. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kompletter Remission und klinischer kompletter Remission bei Patienten ohne vorbehandelte BPDCN. Der sekundäre Endpunkt war die Dauer des Ansprechens.

Von den 47 Patienten erhielten 32 Tagraxofusp als Erstlinientherapie, 15 Patienten hatten eine Behandlung davor erhalten. Das mitt-

lere Alter der Patienten betrug 70 Jahre (22 bis 84 Jahre). Unter den 29 bisher unbehandelten Patienten, die Tagraxofusp in einer Dosis von 12 µg pro Kilogramm erhielten, wurde der primäre Endpunkt in 21 Fällen (72%) erreicht, die Gesamtansprechrate betrug 90%. Von diesen Patienten wurden 45% mit einer Stammzelltransplantation konsolidiert. Die Überlebensrate nach 18 und 24 Monaten betrug 59% bzw. 52%. Unter den 15 zuvor behandelten Patienten war die Ansprechrate 67%, und das mediane Gesamtüberleben betrug 8,5 Monate. Die häufigsten Nebenwirkungen waren erhöhte Alanin-Aminotransferase (64%) und Aspartat-Aminotransferase (60%), Hypalbuminämie (55%), periphere Ödem (51%), und Thrombozytopenie (49%). Ein «Capillary leak syndrome» trat in 19% der Fälle auf. In jeder Dosisgruppe trat ein Todesfall auf.

Schlussfolgerungen

Bei erwachsenen Patienten mit unbehandelter oder rezidivierendem BPDCN führte die Behandlung mit Tagraxofusp zu einem klinischem Ansprechen. Eine schwerwiegende Nebenwirkungen war das «Capillary leak syndrome»; Hepatische Dysfunktion und Thrombozytopenie waren häufig.

Multizenter-Analyse bei blastischer plasmazytoider dendritische Zellneoplasie als Benchmark für zielgerichteten Therapie.

Quelle: Taylor J et al. Multicenter Analysis of Outcomes in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Offers a PreTargeted Therapy Benchmark. *Blood First Edition Paper*, republished online July 2, 2019; DOI 10.1182/blood.2019001144

Das blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN) ist eine seltene hämatologische Malignität mit ungünstiger Prognose. Daten zum klinischen Verhalten von BPDCN sind limitiert, da die berichteten Ergebnisse aus kleinen retrospektiven Serien stammen und keine standardisierten Behandlungsrichtlinien vorliegen.

Das IL-3-Zytotoxin-konjugat Tagraxofusp wurde kürzlich in Phase-1/2-Studien getestet, die zur Zulassung durch die U.S. Food and Drug Administration führten; Die erste Zulassung für BPDCN überhaupt.

Da es jedoch weder in dieser oder noch in einer anderen klinischen Studie bisher einen passenden internen Vergleich gab, sind die Ergebnisse von BPDCN-Studien, in denen neue Medikamente getestet werden, schwer mit alternativen Therapien vergleichbar. Es wurden deshalb die klinischen Merkmale und Outcome einer Gruppe von Patienten mit BPDCN zusammengefasst, die an 3 US-Krebszentren in der modernen Ära (vor Tagraxofusp-Zulassung) behandelt wurden.

Bei 59 Patienten mit BPDCN betrug das mediane Gesamtüberleben ab Diagnose 24 Monate und das Outcome war ähnlich bei

Patienten mit rein kutaner Manifestation der BPDCN oder mit systemischer Erkrankung. Eine intensive Erstlinientherapie und eine Chemotherapie vom «lymphoiden» Typ waren mit einem besseren Outcome verbunden. Nur 55% der Patienten erhielten eine intensive Chemotherapie und 42% wurden mit einer Stammzelltransplantation konsolidiert. Ungünstige prognostische Parameter waren: Alter über 60 Jahre, abnormaler Karyotyp

und TdT-Negativität in den BPDCN-Zellen. Ein Ansprechen auf Pralatrexat und Enasidenib wurde bei einzelnen Patienten festgestellt. Diese Studie zeigt, dass das Outcome für BPDCN-Patienten in der modernen Ära ungünstig ist und dass neue Therapieansätze notwendig sind. Die Ergebnisse laufender klinischer Studien bei BPDCN können im Kontext dieser kontemporären Kohorte interpretiert werden.

Kommentar

- ▶ Tagraxofusp ist rekombinantes humanes Interleukin-3 (IL3), welches mit einem trunkierten Diphtherie Toxin fusioniert ist und am IL3-Rezeptor (CD123) bindet. CD123 ist bei BPDCN hoch exprimiert.
- ▶ Da BPDCN eine sehr seltene Entität ist (0.5% aller hämatologischen Neoplasien) sind klinische Studien mit einer homogenen Kontrollpopulation kaum möglich. Entsprechend handelt es sich auch bei der Studie von Pemmaraju et al. im NEJM um eine ein-armige Phase 1/2-Studie mit 47 Patienten. Diese Studie führte zur FDA-Zulassung von Tagraxofusp für BPDCN. Es ist die erste Therapie überhaupt, die für diese Entität zugelassen ist!
- ▶ Die retrospektive Studie von Taylor et al. in Blood beschreibt 59 BPDCN-Patienten, welche von 2000 bis 2017 an drei amerikanischen, akademischen Institutionen behandelt wurden. Sie stellt die grösste retrospektive Analyse von BPDCN-Patienten dar und ergänzt zum Vergleich in diesem Journal watch die Daten der Tagraxofusp-Studie.
- ▶ Beide Studienpopulationen sind ähnlich: Es handelt sich vorwiegend um ältere männliche Patienten (medianes Alter 66, bzw. 68 Jahre). Ein wichtiger Unterschied besteht jedoch: In der Tagraxofusp-Studie wiesen fast alle Patienten (94%) eine typische kutane Manifestation auf, während in der retrospektiven Analyse 10/47 Patienten (21%) keine kutane Manifestation der Erkrankung zeigten. Der kutane Befall scheint jedoch auf das Gesamtüberleben keinen Einfluss zu haben. In der Tagraxofusp-Studie waren zudem 15/47 vorbehandelt und wurden separat analysiert.
- ▶ Das Ansprechen auf die Therapie wurde in der Tagraxofusp-Studie mit für die Studie speziell konzipierten Kriterien beurteilt. Ein Vergleich mit der retrospektiven Studie ist hier aufgrund der Heterogenität in der retrospektiven Studie kaum möglich. Die Rate kompletter Remissionen (CR) oder klinischer kompletter Remissionen (CR mit kutanen Anomalien) war mit 72% in der Tagraxofusp-Studie bemerkenswert. Dies vor allem unter dem Aspekt des hohen medianen Alters, welches bisher für viele Patienten eine intensive Therapie verunmöglichte.
- ▶ Patienten mit BPDCN haben eine schlechte Prognose. Das mediane Gesamtüberleben (OS) in der retrospektiven Analyse war mit 24 Monaten vergleichbar mit dem OS der nicht vorbehandelten Patienten in der Tagraxofusp-Studie (Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten: 52%, medianes OS jedoch bei Analyse nicht erreicht). In der Blood-Studie war eine intensive Therapie (v.a. ein «lymphoides» Regime, z.B. Hyper-CVAD) mit einem besseren OS assoziiert.
- ▶ Patienten mit BPDCN können nur mit einer hämatopoietischen Stammzelltransplantation (HSZT) geheilt werden. Das mediane OS für transplantierte Patienten (25/59, 42%, 20 allo-HSZT, 5 auto-HSZT) war in der retrospektiven Studie deutlich länger (6.6

- Jahre ab allo-HSZT). In der Tagraxofusp-Studie ist die Beobachtungszeit natürlich kürzer. Dabei konnten 13/29 nicht vorbehandelte Patienten (45%) mit Tagraxofusp zur HSZT (10 allo-HSZT, 3 auto-HSZT) überführt werden. Langdauernde Remission wurden nur bei Patienten, welche eine HSZT (inkl. auto-HSZT) erhielten erreicht. Es ist zu vermuten, dass diese Patienten ein ähnliches OS wie obige Patienten erreichen werden. Interessanterweise war die GvHD-Inzidenz bei Patienten mit kutanem Befall nicht höher als bei Patienten ohne kutanen Befall.
- ▶ Eine häufige und typische Nebenwirkung von Tagraxofusp ist das Capillary Leak Syndrom (CLS), welches bei 19% der behandelten Patienten typischerweise nach 5 Tagen (Range 4 bis 51 Tage) auftrat. Dabei kam es zu zwei Todesfällen. Nach dem ersten Todesfall wurden spezifische Massnahmen, um eine CLS zu verhindern, implementiert. Pathogenetisch hängt das CLS wahrscheinlich mit der Gewebe-Expression von CD123 zusammen. Neben der Expression auf dendritischen Zellen wird CD123 auch auf Granulozyten exprimiert. Einzelne Publikationen zeigen eine CD123 Expression auch auf Mast- und Endothelzellen.
- ▶ In der Diskussion der Tagraxofusp-Studie wird auch der Einsatz des BCL2-Inhibitors Venetoclax diskutiert. BPDCN-Zellen sind von BCL2 abhängig. Eine prospektive Studie zum Einsatz von Venetoclax (NCT03485547) ist aktiv. Möglicherweise wird in Zukunft die Kombination beider Substanzen in der BPDCN-Therapie evaluiert werden.
- ▶ Ein weiterer Punkt, der diskutiert wird ist die ZNS-Prophylaxe bei BPDCN, welche in der Tagraxofusp-Studie nicht durchgeführt wurde. Bemerkenswerterweise erlitt kein Patient ein ZNS-Rezidiv in der Studie, obwohl der ZNS-Befall nicht systematisch untersucht wurde. Dies suggeriert jedoch eine ZNS-Aktivität von Tagraxofusp.
- ▶ Die retrospektive Studie von Taylor et al. zeigt, dass eine intensive Therapie bei BPDCN mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben assoziiert ist, diese jedoch häufig bei älteren Patienten nicht durchgeführt werden kann. Mit Tagraxofusp liegt somit ein neues Therapiekonzept vor, welches in Zukunft auch das Gesamtüberleben von älteren Patienten ausserhalb von Studien verbessern könnte. Die Therapie mit Tagraxofusp ist zudem deutlich weniger komplex (5-Tageszyklen alle 21 Tage) als z.B. das Hyper-CVAD-Schema und vergleichbar mit einer Therapie mit 5-Azacidin.
- ▶ CD123 ist auch auf leukämischen Stammzellen bei akuter myeloischer Leukämie (AML) hoch exprimiert. Eine aktuelle Studie NCT02270463 (Rekrutierung abgeschlossen) untersucht den Einsatz von Tagraxofusp bei AML in erster kompletter Remission mit nachweisbarer molekularer Resterkrankung. Hiermit könnten möglicherweise residuelle AML-Stammzellen eliminiert werden.

BOSULIF®:
NEU in der
1. Linie und
kassenzulässig!

WHEN EFFICACY COUNTS AND TOLERABILITY MATTERS

FÜR PATIENTEN MIT NEU DIAGNOSTIZIERTER CP PH+ CML² BIETET BOSULIF®:



Schnelles und tiefes
molekulares Ansprechen³



Sicherheitsprofil mit
geringer Auswirkung auf
die kardiovaskuläre und
pulmonale Gesundheit^{3,4,5}



Einfach –
1 × tägliche Einnahme
mit Mahlzeit²

CML, Chronische myeloische Leukämie; CP, Chronische Phase; Ph+, Philadelphia-Chromosom positiv.

1. Bundesamt für Gesundheit, Spezialitätenliste publiziert auf <http://www.spezialitätenliste.ch/> 2. Fachinformation BOSULIF® unter www.swissmedinfo.ch 3. Cortes JE, et al., Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J. Clin. Oncol. 2018; 36(3):231–237. 4. Cortes JE, et al. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. Am. J. Hematol. 2016; 91(6):606–616. 5. Medeiros BC, et al., Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing. Blood Rev. 2018; 32(4) 289–299.

Bosulif® (Bosutinib). **Indikationen:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase. Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+ CML in der chronischen und akzelerierten Phase sowie in der Blastenkrise, nach Vorbehandlung mit einem oder mehreren TKI und wenn eine Behandlung mit anderen TKI nicht in Frage kommt. **Dosierung:** Neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase: 400 mg einmal täglich. Ph+ CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Therapien: 500 mg einmal täglich. Dosisanpassungen für spezielle Patientengruppen und gemäss individuellem Ansprechen/Verträglichkeit. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Transaminasenerhöhung, Diarrhö/Erbrechen, Myelosuppression, kardiovaskuläre Probleme, Flüssigkeitsretention, Nierenfunktionsstörungen, Hepatitis B Reaktivierung. **Interaktionen:** CYP3A-Inhibitoren, CYP3A-Induktoren, Protonenpumpenhemmer, Substrate von P-gp, BCRP, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Bosulif ist nicht zur Anwendung in der Schwangerschaft empfohlen. Stillen wird nicht empfohlen. Kann möglicherweise die Fertilität beeinträchtigen. **Unerwünschte Wirkungen:** Atemwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Influenza, Pneumonie, Bronchitis, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Verminderter Appetit, Hypophosphatämie, Dehydratation, Hyperkaliämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen, Tinnitus, Perikarderguss, verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm, Hypertonie, Dyspnoe, Pleuraerguss, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Gastritis, gastrointestinale Blutung, Pankreatitis akut, ALT erhöht, AST erhöht, Lipase erhöht, Amylase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, GGT erhöht, Leberfunktion anomal, Hepatotoxizität, Schädigung der Leber, Ausschlag, Juckreiz, Akne, Urtikaria, Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, erhöhtes Serum-Kreatinin, akute Nierenschädigung, Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Müdigkeit, Fieber, Ödeme, Asthenie, Brustschmerzen, Schmerzen, u.a. **Packungen:** Filmtabletten 100 mg, 400 mg und 500 mg: 28 (Blister). Verkaufskategorie A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. (V019)