

Chemotherapie mit deutlich weniger Nebenwirkungen

Schering-Plough lanciert neues Brustmedikament

Die Essex Chemie AG, die Schweizer Niederlassung von Schering-Plough, hat von der Swissmedic die Zulassung für das Brustkrebsmedikament Caelyx[®] erhalten. Die neue Chemotherapie verursacht deutlich weniger Nebenwirkungen als herkömmliche Behandlungen. Studien belegen, dass Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen sowie Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion signifikant weniger oft auftreten. Als einen der wichtigsten Vorteile der neuen Therapie werten Brustkrebspezialisten die Tatsache, dass Caelyx im Gegensatz zu den herkömmlichen Anthrazyklinen das Herz signifikant weniger schädigt.

Swissmedic hat Caelyx für die Behandlung von metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Dank der signifikant geringeren Herzschildigung können mit dem neuen Medikament auch Patientinnen behandelt werden, die Risikofaktoren für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung haben oder durch herkömmliche herzschildigende Chemotherapien bereits vorbehandelt worden sind. Zudem ermöglicht Caelyx die Weiterbehandlung von Patientinnen, die auf andere Chemotherapien nicht mehr ansprechen. Durch die gute Wirksamkeit und das geringere Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu herkömmlichem Doxorubicin wird die Lebensqualität erhöht.

Neues Wirkprinzip mit vielen Vorteilen

Caelyx ist eine Weiterentwicklung des Wirkstoffs Doxorubicin, einem Anthrazyklin-Antibiotikum, das bereits seit einigen Jahren als Chemotherapie in der Krebs-

behandlung eingesetzt wird. Die herkömmliche Formulierung des Wirkstoffs führte bei vielen Patientinnen zu schweren Nebenwirkungen, wie zum Beispiel zu starkem bis totalem Haarausfall, zu Übelkeit und Erbrechen, zu einer Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion und damit einhergehenden Problemen der Blutbildung sowie zu einer Herzschildigung.

Die so genannte Pegylierung und die liposomale Umhüllung des neuartigen Wirkstoffs von Caelyx führt dazu, dass der Wirkstoff besser ins Gewebe penetrieren und spezifischer zum Tumor gelangen kann. Die neuartige Verbindung des Wirkstoffs mit einem Polyethylenglykol-Polymer (Prinzip: eingekapselte Wirksubstanz) ermöglicht, dass Caelyx vor dem körpereigenen Abbau geschützt ist. Die mittlere Halbwertszeit beträgt rund 74 Stunden. Bei herkömmlichem Doxorubicin beträgt diese lediglich zehn Minuten. Dadurch treten bei Caelyx weniger Konzentrationsschwankungen im Blut auf, und das neue Medikament muss nur einmal alle vier Wochen mittels Infusion verabreicht werden. Verantwortlich für die deutlich seltener auftretenden Nebenwirkungen bei optimaler Wirksamkeit ist die Kombination der neuen fettlöslichen Umhüllung der Wirksubstanz und der zusätzlichen Einkapselung mit dem Polyethylenglykol-Polymer. Caelyx wird seit 1998 zur Behandlung des Gefäßtumors Kaposi-Sarkom und seit 2001 auch zur Behandlung des Eierstockkrebses eingesetzt (1, 2).

Aktuelle Studienergebnisse bei metastasierendem Brustkrebs

Eine gross angelegte randomisierte Phase-III-Vergleichstudie (3, 4), in die 301 Patientinnen mit sehr fortgeschrittenem, metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen wurden, die auf eine Taxan-Therapie nicht angesprochen hatten, ergab unter Caelyx deutlich verringerte Nebenwirkungen: Im Vergleich zu Vinorelbin kam es zu signifikant weniger Neutropenie (3% vs. 14%). Die Studie belegte eine verbesserte Lebens-

Was ist speziell interessant an Caelyx?

Pegylierung

Unter einer Pegylierung versteht man die Verknüpfung einer Wirksubstanz mit einem Polyethylenglykol-Polymer (PEG). Dadurch wird die Verweilzeit des Wirkstoffes im Blut deutlich verlängert, und es treten weniger Konzentrationsschwankungen im Blut auf.

Liposomale Formel

Der herkömmliche Wirkstoff wird durch eine fettlösliche liposomale Schicht umhüllt. Dadurch kann die Wirksubstanz besser ins Gewebe penetrieren und gezielter zum Tumor gelangen. Zudem bewirkt diese liposomale Umhüllung, dass der Wirkstoff über einen Zeitraum von Tagen/Wochen im Gewebe freigesetzt wird. Dank dieser Depotwirkung beträgt die mittlere Halbwertszeit von Caelyx 73,9 Stunden. Beim herkömmlichen Doxorubicin beträgt sie lediglich zehn Minuten.

Vorteile auf einen Blick

Caelyx verursacht signifikant weniger Haarausfall und führt seltener zu Übelkeit und Erbrechen. Zudem werden die Knochenmarksfunktion und die Blutbildung weniger beeinträchtigt. Caelyx ist im Vergleich zu herkömmlichen Anthrazyklinen signifikant weniger herzschildigend. Die Verabreichung durch eine Infusion alle vier Wochen bietet der Patientin eine bessere Lebensqualität.

qualität unter Caelyx durch signifikant weniger auftretende Neuropathien (Störungen des Nervensystems mit Gefühlsstörungen/Empfindungsstörungen und Schmerzen; 1% v.s. 11%) und Verstopfungen (5% v.s. 16%).

In dieser Studie erhielten 151 Patientinnen Caelyx in einer Dosierung von 50 mg/m² alle vier Wochen. 150 Patientinnen wurden je nach Wahl des behandelnden Arztes entweder mit Vinorelbin 30 mg/m² wöchentlich oder Mitomycin C 10 mg/m² am Tag 1 plus Vinblastin 5 mg/m² an den Tagen 1 und 21 alle sechs bis acht Wochen behandelt. In 87 Prozent der Fälle entschied sich der Arzt für

Chemotherapie mit deutlich weniger Nebenwirkungen

Vinorelbin. 84 Prozent der Patientinnen waren Anthrazyklin-vorbehandelt, davon wiesen 37 Prozent eine Anthrazyklin-Resistenz auf.

Die Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen im Hinblick auf Remissionsrate, progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben.

Auch bei Anthrazyklin-Resistenz

In einer Subgruppenanalyse ergab sich allerdings ein statistisch signifikant verlängertes progressionsfreies Intervall für Caelyx bei Patientinnen, die nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt waren (4,96 vs. 1,91 Monate), sowie bei Patientinnen, die älter als 55 Jahre waren. Weitere Subgruppenanalysen deuten in dieser Studie auf eine fehlende Kreuzresistenz von Caelyx hin, da selbst bei Anthrazyklin-resistenten Patientinnen eine gleich gute Wirksamkeit von Caelyx im Vergleich zu Vinorelbin beobachtet wurde.

Die Toxizität war in beiden Studiengruppen mild. In der Vergleichsgruppe traten Neutropenie sowie Übelkeit und Erbrechen häufiger auf, während bei Caelyx die Haut- und Schleimhauttoxizität stärker ausgeprägt war. Bemerkenswerterweise trat in beiden Gruppen kein Haarausfall auf. Keine Patientin musste wegen kardialer Toxizität die Behandlung abbrechen.

Caelyx erwies sich in dieser Studie als wirksame und gut verträgliche Salvage-Therapie für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom.

Caelyx versus konventionelles Doxorubicin

In einer weiteren randomisierten Phase-III-Studie bei Patientinnen mit unvorbehandeltem metastasierendem Mammakarzinom (5) hat sich Caelyx im Vergleich zu konventionellem Doxorubicin als ebenso wirksam bei erheblich geringeren Nebenwirkungen erwiesen, so eine der StudienleiterInnen, Dr. Nely Wigler, anlässlich der 38. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Ende Mai 2002 in Orlando. 509 Patientinnen mit metastasierendem

Mammakarzinom, die im metastasierten Stadium noch nicht chemotherapeutisch behandelt worden waren, waren an 97 Zentren (u.a. Bellinzona) in die Studie aufgenommen worden. Primäre Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben und die Kardiotoxizität. Die Patientinnen erhielten randomisiert bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität entweder Caelyx in einer Dosierung von 50 mg/m² alle vier Wochen oder konventionelles Doxorubicin in einer Dosierung von 60 mg/m² alle drei Wochen. Eine kumulative Dosis von 550 mg/m² konventionelles Doxorubicin durfte nicht überschritten werden.

Die Wirksamkeit war in beiden Studiengruppen gleich. Das progressionsfreie Überleben betrug 6,9 Monate in der Caelyx-Gruppe und 7,8 Monate in der Doxorubicin-Gruppe ($p = 0,99$) bei einer verbleibenden Gesamtüberlebenszeit von 21 beziehungsweise 22 Monaten.

Die Daten zur Toxizität konnten bei 254 Patientinnen in der Caelyx-Gruppe und bei 255 Patientinnen in der Doxorubicin-Gruppe ausgewertet werden. Caelyx war signifikant weniger kardiotoxisch als konventionelles Doxorubicin ($HR = 3,16$, $p = 0,001$). In der Caelyx-Gruppe wurde nur bei 10 Patientinnen ein asymptomatischer Abfall der LVEF (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion) beobachtet, während der LVEF-Wert bei 48 Patientinnen unter konventionellem Doxorubicin abfiel. Darunter waren 10 Patientinnen symptomatisch. Das Risiko für eine kumulative Kardiotoxizität stieg unter konventionellem Doxorubicin ab einer kumulativen Dosis von 450 mg/m² deutlich an, während unter Caelyx bis zu einer kumulativen Dosis von 1000 mg/m² keine Zunahme der Kardiotoxizität beobachtet wurde.

Subgruppenanalysen zeigten, dass Patientinnen, die mit konventionellem Doxorubicin behandelt wurden und bereits adjuvant Anthrazykline erhalten hatten, ein siebenfach höheres Kardiotoxizitätsrisiko hatten. Bei älteren Patientinnen verdoppelte sich das Risiko sogar.

Auch das übrige Nebenwirkungsprofil der

beiden Therapiegruppen unterschied sich deutlich. Unter Doxorubicin traten weit häufiger Haarausfall (milder Haarverlust: 66% unter Doxorubicin vs. 20% unter Caelyx; schwerer Haarverlust: 54% unter Doxorubicin vs. 7% unter Caelyx) sowie Übelkeit (53% unter Doxorubicin vs. 37% unter Caelyx) und Erbrechen (31% unter Doxorubicin vs. 19% unter Caelyx) auf. Lediglich Hautreaktionen waren mit 47 Prozent unter Caelyx häufiger als in der Vergleichsgruppe zu beobachten.

Pressemitteilung
Essex Chemie AG
Weyrstrasse 20
6000 Luzern 6

Quellen:

1. Gordon A. et al.: Overall survival advantage for pegylated liposomal doxorubicin compared to topotecan in recurrent epithelial ovarian cancer. Poster presentation, ECCO 12, September 21–25, 2003, Copenhagen, Denmark.
2. Gordon A. et al.: JCO; 2001; 19, No 14: 3312–22.
3. Smith et al.: A comparative economic analysis of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan in ovarian cancer in the USA and the UK. *Annals of Oncology* 2002; 13: 1590–1597.
4. Keller A. et al.: Phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) for the treatment of patients with advanced breast cancer who have failed a prior taxane-containing chemotherapy regimen. Abstract 115, ASCO 2001.
5. Nabholz J.: Presentation on Caelyx Investigators' Forum, 3.–5. April 2003, Cannes, France.
6. Wigler N.: Reduced cardiac toxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) vs. doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Abstract, ASCO 2002.