

## Neu zugelassenes Chemotherapeutikum durchbricht Resistenzen

Zu den Neuzulassungen 2009 in der Schweiz in der Brustkrebstherapie gehört Ixabepilon (Ixempra®), welches zur neuen Substanzklasse der Epothilone gehört. In der Zulassungsstudie (1) erwies sich das neue Chemotherapeutikum in Kombination mit Capecitabin (Xeloda®) gegenüber der Capecitabin-Monotherapie bei Anthrazyklin- und Taxan-resistenten Patientinnen überlegen. Wie zu erwarten, war die Toxizität in der Studiengruppe höher.

Das in den USA schon 2007 und in der Schweiz seit März 2009 zugelassene Medikament ist laut Prof. Beat Thürlimann, St. Gallen, und Dr. med. Roger von Moos, Chur, ein neues Armentarium zur Durchbrechung von Chemotherapieresistenzen in der Behandlung bei metastasiertem (resp. lokal fortgeschrittenem), insbesondere «triple-negativem» Brustkrebs (Östrogen-/Progesteron-/HER2-negative Tumoren).

### Neuartiger Wirkmechanismus und Indikationen

Ixabepilon zeichnet sich durch einen neuartigen Wirkmechanismus aus und hilft damit, Resistenzen gegenüber Standardchemotherapeutika zu überwinden: Die Substanz bindet an die für die Zellteilung notwendigen Tubulinproteine, wie die  $\beta$ III-Isoform, die mit einer Taxanresistenz assoziiert sein kann (Abbildung). Ixabepilon reagiert wenig empfindlich gegenüber bekannten Resistenzmechanismen von Tumoren wie Medikamententransport aus der Zelle (Efflux) aufgrund seiner Überexpression von P-Glykoprotein (P-gp) und MRP1.

Zugelassen ist das Präparat gemäss Swissmedic in der Kombinationsbehandlung mit Capecitabin «bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Nichtansprechen oder Progression auf eine Therapie mit Taxanen und wenn eine weitere Anthrazyklintherapie nicht angezeigt ist. In der Monotherapie ist es zugelassen bei Patientinnen, die auf eine vorausgegangene Therapie mit Taxanen, Capecitabin und Anthrazyklinen nicht angesprochen ha-

ben oder progredient sind und wenn eine weitere Anthrazyklintherapie nicht angezeigt ist. Zwei klinische Studien (in Phase II/III; 1, 2, Zulassungsstudien) haben den klinischen Einsatz in der Monorespektive in der Kombinationstherapie bei der genannten Indikation bestätigt.

### Klinische Studien

In der vergleichenden Studie von Thomas (1) mit 752 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, deren Tumor gegen Anthrazykline und Taxane resistent war, zeigte sich die Kombination Ixabepilon (40 mg/m<sup>2</sup> in dreiwöchigen Intervallen) mit Capecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über zwei Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Pause) der Monotherapie mit Capecitabin überlegen:

- ▲ progressionsfreies Überleben: 5,8 (vs. 4,2) Monate, (25%-ige Reduktion des Progressionsrisikos)
- ▲ objektive Ansprechrates: 34,7% (vs. 14,3%) (2,4-fach erhöht).

In der nicht vergleichenden Studie von Perez (2) bei 126 Patientinnen mit Progredienz nach Anthrazyklinen, Taxanen und Capecitabin wurde die Monotherapie mit Ixabepilon evaluiert. Es wurden eine objektive Ansprechrates von 11,5%, ein Gesamtüberleben von 8,6 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 3,1 Monaten erreicht. Die Hälfte der Patienten erreichte eine Krankheitsstabilisierung; 14,3% lebten länger als 6 Monate.

Die hauptsächlichsten Nebenwirkungen betreffen Neuropathie (meist periphere sensorische Neuropathie, seltener moto-

rische Neuropathie), Neutropenie unter der Kombination sowie Lebertoxizität (Vorsicht bei vorbestehenden Lebererkrankungen). ▲

Bärbel Hirrle

Quelle:

Medienkonferenz «Neue Behandlungsformen bei metastasiertem Brustkrebs». BMS und H & O Communications, Zürich, 21. August 2009.

Referenzen:

1. Thomas ES et al.: Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5210–7.
2. Perez EA et al.: Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3407–14.