DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 38, S. 31; Ausgabe 04 / 2004

”Ich habe erfahren, daß ein neues Mittel gegen Krebs in der Schweiz zugelassen ist....”

Unter dieser Überschrift wurden im Dezember 2003 Onkologen von der Firma Merck angeschrieben und auf den kürzlich in der Schweiz für die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassenen monoklonalen Antikörper Cetuximab aufmerksam gemacht. Ärzte sollten durch dieses Schreiben über Cetuximab informiert werden, um Patienten und Angehörigen Fragen zu Cetuximab beantworten zu können. Gleichzeitig wurde auf die Homepage von Merck Schweiz verwiesen, auf der sich u.a. eine Pressemitteilung zu der unten vorgestellten BOND-Studie findet und von ”einem Meilenstein im Kampf gegen den Krebs” gesprochen wird. Damit bei Patienten ”dieser Meilenstein” möglichst rasch gesetzt werden kann, findet sich im Schreiben der Firma Merck auch der Hinweis, daß dieser in Deutschland noch nicht zugelassene Antikörper über den Weg des Arzneimittelimports (entsprechend § 73 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes) bestellt werden kann.

Cetuximab ist ein chimärer (Maus-Mensch) monoklonaler IgG1-Antikörper, der gegen den ”Epidermal Growth Factor Receptor” (EGFR) gerichtet ist. Die EGFR-Familie besteht aus vier strukturell ähnlichen Tyrosinkinasen (HER-1 bis HER-4), die nach Bindung der jeweiligen Liganden wichtige zelluläre Vorgänge, wie Proliferation und Differenzierung, auslösen. Da EGFR von verschiedenen soliden Tumoren (z.B. gastrointestinale Karzinome) verstärkt exprimiert werden, sind verschiedene Wirkstoffe entwickelt worden, die eine Bindung des Liganden (z.B. durch monoklonale Antikörper) oder eine Signaltransduktion (z.B. durch kleine Moleküle als Inhibitoren der Tyrosinkinasen) verhindern sollen (1). Über klinische Erfahrungen mit einigen dieser sehr teuren Substanzen, Trastuzumab (Herceptin®; vgl. 2) und Gefitinib (Iressa®; vgl. 3), haben wir bereits berichtet.

Cetuximab wurde bisher vorwiegend in Phase I/II-Studien bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen untersucht. Hierbei zeigte sich, daß eine Kombination des Antikörpers mit Irinotecan (Campto®) auch nach Versagen von Irinotecan wirksamer zu sein schien als die Monotherapie mit Cetuximab. Auf dem letztjährigen Kongreß der American Society of Oncology wurden erste Ergebnisse einer von Merck unterstützten randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie (BOND-Studie) vorgestellt, in der Patienten mit EGFR-positiven, Irinotecan-refraktären metastasierten kolorektalen Karzinomen entweder mit der Kombination von Irinotecan plus Cetuximab oder nur mit Cetuximab behandelt wurden (4). Primärer Endpunkt der Studie war die Ansprechrate, sekundäre Endpunkte die Zeit bis zum Progress der Erkrankung und das Gesamtüberleben. Von 576 hinsichtlich Expression von EGFR getesteten Patienten waren 470 EGFR positiv, und 329 wurden im Verhältnis 2:1 zugunsten der kombinierten Therapie randomisiert. Gründe für die Patientenselektion wurden im Abstract nicht mitgeteilt. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs hinsichtlich Zahl und Art der Vorbehandlungen sowie zuletzt erhaltener Irinotecan Dosis war sehr heterogen. Ansprechraten (23%

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

vs. 11%) und mediane Zeit bis zum Progress (4,1 vs. 1,5 Monate) waren nach Irinotecan plus Cetuximab signifikant günstiger als nach Cetuximab alleine. Für das mediane Gesamtüberleben (8,6 vs. 6,9 Monate) waren die Unterschiede jedoch nicht signifikant. Überraschenderweise fand sich keine eindeutige Korrelation zwischen dem Prozentsatz der EGFR exprimierenden Tumorzellen bzw. Intensität der EGFR- Anfärbung und Ansprechrate auf Cetuximab. Insgesamt traten 211 ernste Nebenwirkungen auf, von denen 65 (31%) als möglicherweise durch die Studienmedikation ausgelöst interpretiert wurden. Neben bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Irinotecan (z.B. Diarrhö; vgl. 5) traten unter Cetuximab häufig akneiforme Hautveränderungen und allergische Reaktionen auf. Patienten mit deutlicher Hauttoxizität zeigten sowohl in der Kombinations- als auch in der Monotherapie ein besseres Ansprechen und längeres Überleben als Patienten ohne Hauttoxizität. Die Gründe hierfür sind unklar.

Fazit: Cetuximab ist ein neuer, gegen den EGFR gerichteter monoklonaler Antikörper, dessen Stellenwert für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms derzeit noch nicht beurteilt werden kann. Nur als Abstract vorliegende Ergebnisse einer größeren randomisierten Studie sprechen für eine begrenzte Wirksamkeit dieses Antikörpers bei Irinotecan-refraktären, metastasierten kolorektalen Karzinomen. Diese Fakten wurden leider in dem oben genannten Schreiben der Firma Merck nicht erwähnt. Auch fehlte der Hinweis, daß Patienten in Deutschland mit diesem Antikörper nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien behandelt werden sollten. Derartige Informationsschreiben sind somit eher als versteckte Werbung zu bezeichnen und helfen weder Ärzten noch Patienten.

Literatur

1. Nicolella, D., et al.: Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2003, **47**, 261.
2. AMB 2000, **34**, 61.
3. AMB 2003, **37**, 23 und 39.
4. Cunningham, D., et al. (BOND = **B**owel **O**ncology With Cetuximab A**n**tibo**d**y): Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003, **22**, 252 (Abstract # 1012).
5. AMB 2002, **36**, 3.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.