

Arzneitherapien an der Obergrenze der finanziellen Belastbarkeit (Teil 2). Beispiele Rituximab und hochdosierte Folinsäure in der Hämatologie/Onkologie

An vier Beispielen (Erythropoietin, i.v. Immunglobuline, Rituximab, hochdosierte Folinsäure) wollen wir Qualitätsdefizite klinischer Studien aufzeigen, die Kosten dieser Therapiestrategien in der Hämatologie bzw. internistischen Onkologie verdeutlichen und Empfehlungen für den rationalen und wirtschaftlichen Einsatz geben. In der letzten Ausgabe des ARZNEIMITTELBRIEFS ([AMB 2002, 36, 25](#)) haben wir zur Indikation von Erythropoietin und i.v. Immunglobulinen Stellung genommen. Im Teil 2 befassen wir uns mit Rituximab (Mabthera) und hochdosierter Folinsäure (Leucovorin, Oncofolic).

Zusammenfassung: Rituximab wurde zunächst für Patienten mit rezidivierten oder therapierefraktären folliculären Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) im Stadium III oder IV und kürzlich (März 2002) auch für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem diffusem großzelligem B-Zell-NHL in Verbindung mit einer CHOP-Chemotherapie zugelassen. Entscheidend für diese Zulassungen waren Ergebnisse einer Phase-II-Studie bei Patienten mit refraktären oder rezidivierten niedrigmalignen NHL und einer Phase-III-Studie bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem hochmalignem NHL. Viele Fragen zum Stellenwert von Rituximab im Behandlungskonzept der NHL sind noch unbeantwortet. Eine weitere Ausweitung der Indikationen außerhalb kontrollierter Studien ist derzeit angesichts der hohen Kosten von Rituximab und fehlender klinischer Daten aus Phase-III-Studien zur Wirksamkeit im Vergleich zur Standardtherapie sowie zur langfristigen Sicherheit dieser Substanz nicht angezeigt.

Folinsäure in niedriger Dosierung (10-20 mg/m²) kann die Wirkung des Zytostatikums 5-Fluorouracil (5-FU) modulieren, d.h. verstärken. Ein überzeugender Nachweis, daß dieser Ansatz der Biomodulation einer Dosiserhöhung von 5-FU überlegen wäre, wurde allerdings nie erbracht. Völlig unbewiesen ist die Überlegenheit einer hohen Dosis Folinsäure (z.B. 200-500 mg/m²) gegenüber der niedrigen Dosierung und ein Vorteil durch die Biomodulation mit Folinsäure im Zusammenhang mit 5-FU als Infusion. Trotzdem wurden im März 2002 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zwei Präparate (Leucovorin, Oncofolic) für die Kombinationsbehandlung des kolorektalen Karzinoms zugelassen. Dies wird die Verschleuderung großer Geldbeträge für die Verordnung hochdosierter Folinsäure in Deutschland vermutlich noch erleichtern.

Einleitung: Wichtige Fortschritte, insbesondere in der Molekularbiologie, haben zur Entwicklung neuer, kostenintensiver Substanzen für die Behandlung von Tumorerkrankungen mit z.T. spezifischen molekularen Angriffspunkten geführt (z.B. monoklonale Antikörper, Inhibitoren der

Signaltransduktion und Angiogenese; 32, 33, 52). Gleichzeitig sind Substanzen entwickelt worden, die den therapeutischen Index von Zytostatika erhöhen und zunehmend im Rahmen supportiver Therapiekonzepte eingesetzt werden (z.B. Zytokine, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Antiemetika, biochemische Modulatoren, zytoprotektive Wirkstoffe; 53). Trotz dieser Fortschritte stehen kurative Therapiestrategien für die häufigsten fortgeschrittenen Tumorerkrankungen nach wie vor nicht zur Verfügung. Angesichts zunehmender Sparzwänge in unserem Gesundheitssystem und bevorstehender Entscheidungen zur Rationierung müssen auch in der Behandlung Tumorkranker Prioritäten in der Allokation der zur Verfügung stehenden Mittel gesetzt werden. Onkologische Spezialpräparate müssen daher hinsichtlich Effektivität, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit beurteilt werden. Leider werden die Forschungsaktivitäten und die Publikation klinischer Studien in den letzten Jahren zunehmend von wirtschaftlichen und weniger von wissenschaftlichen Aspekten beeinflusst. Darüber hinaus sind die von der pharmazeutischen Industrie gegebenen Anreize für die Durchführung und Auswertung klinischer Studien, die praktizierende Hämatologen und Onkologen für eine rationale und wirtschaftliche Verordnung neuer kostenintensiver Medikamente benötigen, häufig unzureichend.

Der monoklonale Antikörper Rituximab

Das therapeutische Potential monoklonaler Antikörper (moAk) ist seit vielen Jahren bekannt, konnte jedoch erst in den letzten Jahren auf Grund von Fortschritten in der gentechnologischen Herstellung moAk besser genutzt werden (Übersicht bei 32). Im Unterschied zu moAk der Maus haben chimäre moAk (variabler antigenbindender Fab-Anteil der Maus verbunden mit humanem Fc-Anteil) oder humanisierte moAk wichtige Vorteile, wie z.B. stärkere Bindung an humane Fc-Rezeptoren (Voraussetzung für verschiedene Effektorfunktionen der moAk), längere Halbwertszeit im Serum und geringere Immunogenität.

Zwischen 1994 und 2001 sind von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA zehn moAk zur Behandlung verschiedener Erkrankungen zugelassen worden, zuletzt Alemtuzumab und Gemtuzumab-Zogamicin zur Behandlung therapierefraktärer chronischer lymphatischer Leukämien (CLL) bzw. rezidivierender akuter myeloischer Leukämien. Darüber hinaus befinden sich etwa 75 moAk in der klinischen Erprobung (33). Einsatzgebiete der z.T. auch in Europa bereits zugelassenen moAk sind die Hemmung der alloimmunen (z.B. nach Nierentransplantation) oder autoimmunen (z.B. Rheumatoide Arthritis und M. Crohn; vgl. [AMB 2000, 34, 61b](#) und [2001, 35, 4](#)) Reaktivität, die Hemmung der Thrombozytenfunktion sowie die antivirale und die antitumoröse Therapie.

An die derzeit zur Behandlung des Mammakarzinoms (Trastuzumab; vgl. [AMB 1999, 33, 14](#)), folliculärer NHL (Rituximab; vgl. [AMB 2000, 34, 61b](#)) und therapierefraktärer CLL (Alemtuzumab) zugelassenen moAk werden besonders hohe Erwartungen geknüpft, da diese Arzneimittel – allerdings bisher vorwiegend in Phase-II-Studien – eine gute Wirksamkeit gezeigt haben und die akuten UAW tolerabel waren. Aussagen zur langfristigen Sicherheit der moAk sind jedoch noch nicht möglich. Analysen der Kosten-/Effektivitäts-Relation bzw. des Einflusses auf die „Lebensqualität“ liegen bisher nicht vor (32).

Am Beispiel des unkonjugierten moAk Rituximab soll auf therapeutische Möglichkeiten der moAk in der Onkologie hingewiesen und gleichzeitig sollen Probleme verdeutlicht werden, die einem rationalen und wirtschaftlichen Einsatz dieses moAk in der Klinik derzeit entgegenstehen. Rituximab wurde als erster moAk in der Krebstherapie von der FDA im November 1997 und von der EMEA im Juni 1998 zur Behandlung von Patienten mit rezidierten oder therapierefraktären folliculären NHL zugelassen. Inzwischen sind weltweit mehr als 100000 Patienten mit Rituximab behandelt worden, die meisten außerhalb kontrollierter klinischer Studien und viele außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete.

Wirkungsmechanismus: Rituximab ist ein unkonjugierter, gegen das CD20-Antigen gerichteter chimärer moAk. Das CD20-Antigen spielt eine wichtige Rolle bei der Aktivierung und Proliferation von B-Lymphozyten. Es wird mit Ausnahme der unreifen B-Vorläuferzellen und Plasmazellen von allen Reifungsstufen der B-Zellen und deshalb – in allerdings sehr unterschiedlicher Dichte – auch von nahezu allen reifen NHL der B-Zellreihe exprimiert. Pluripotente hämatopoetische Stammzellen, myeloische Zellen und T-Lymphozyten/NK-Zellen exprimieren CD20 nicht. Das CD20-Antigen ist ein sehr interessantes Zielmolekül für die Immuntherapie der B-NHL mit moAk, da es nach Bindung des moAk nicht von der Membran freigesetzt („Shedding“), internalisiert oder in seiner Expressionsdichte moduliert wird (34).

Der genaue Wirkungsmechanismus von Rituximab ist noch unklar. Diskutiert werden in Anwesenheit von Komplement und Effektorzellen vor allem zytotoxische Mechanismen, vermittelt durch Antikörper- oder Komplement-abhängige Zytotoxizität (32-34). Darüber hinaus konnten in-vitro-Experimente an CD20-positiven Zell-Linien zeigen, daß Rituximab nach Bindung an B-Lymphozyten verschiedene Signale (z.B. verstärkte Phosphorylierung von Tyrosin, Aktivierung von Protein-Kinase C, Hochregulierung von Myc) auslöst und über antiproliferative bzw. apoptotische Aktivität verfügt (33).

Die in-vivo-Gabe von Rituximab führt rasch zu einer Depletion zirkulierender B-Lymphozyten, die etwa 3-6 Monate nach letzter Verabreichung des moAk anhält. Der Einfluß auf die Konzentration der Immunglobuline im Serum, die sich in ersten Phase-II-Studien nicht veränderten, muß noch weiter abgeklärt werden.

Anwendungsgebiete und klinische Studien: Rituximab ist zunächst für die Behandlung von Patienten mit folliculärem Lymphom im Stadium III oder IV zugelassen worden, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall erleiden.

In der für die Zulassung durch die FDA entscheidenden multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie („Pivotal trial“) wurden insgesamt 166 Patienten mit refraktären oder rezidierten niedrigmalignen, vorwiegend folliculären NHL in 31 Zentren in den USA und in Kanada behandelt (34, 35). Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Ansprechrate; sekundäre Endpunkte umfaßten die Zeit bis zum Progreß der Erkrankung und die Sicherheit der Therapie. Rituximab (375 mg/m^2) wurde als i.v. Infusion einmal wöchentlich über 4 Wochen verabreicht. Basierend auf einer „Intention-to-treat“-Analyse sprachen 48% der Patienten auf die Behandlung mit Rituximab an (komplette Remission 6%, partielle Remission 42%). Nach einer medianen Beobachtungsdauer von mehr als 36

Monaten betrug die mediane Remissionsdauer 11,2 Monate. Eine Aussage zum Einfluß von Rituximab auf das Überleben dieser Patienten ist nicht möglich, da die meisten Patienten im Rezidiv (Median seit Erstdiagnose 4,1 Jahre) behandelt wurden und die Beobachtungsdauer insgesamt zu kurz war. Inzwischen sind weitere unkontrollierte Phase-II-Studien durchgeführt worden, in denen mehr als 500 Patienten mit unterschiedlichen Subtypen der NHL (niedrig- und hochmaligne) und unterschiedlichen Dosen (meistens 4 wöchentliche Gaben von 375 mg/m^2 Rituximab) behandelt wurden. Die Ansprechraten auf Rituximab variierten, abhängig u.a. vom histologischen Subtyp und der Phase der Erkrankung (primäre Therapie oder Behandlung refraktärer bzw. rezidivierter Patienten) zwischen 21% und 90%. Im Vergleich zu Patienten mit follikulären Lymphomen waren die Ansprechraten der Patienten mit CLL, Mantelzell-Lymphom oder hochmalignen NHL deutlich geringer. Eine Monotherapie mit Rituximab sollte deshalb bei diesen Subtypen der NHL derzeit nur im Rahmen einer palliativen Zielsetzung erfolgen (Übersicht bei 36). Leider wurde in zahlreichen Phase-II-Studien zur Monotherapie mit Rituximab häufig nur über Behandlungsergebnisse bei wenigen Patienten mit kurzer Beobachtungsdauer berichtet, so daß viele Fragen zum Stellenwert dieses moAk im Behandlungskonzept der NHL noch unbeantwortet sind (z.B. Wirksamkeit bei verschiedenen Subtypen der NHL im Vergleich zur Standardtherapie, optimale Dosierung und zeitliche Abfolge der Rituximab-Gabe, verbesserte Wirksamkeit durch Kombination mit Mono- oder Polychemotherapie, Stellenwert in der Erhaltungstherapie). Diese Einschränkung gilt auch für die bisher vorliegenden klinischen Studien zur Wirksamkeit einer Kombination von Rituximab mit Chemotherapie bei Patienten mit niedrigmalignen NHL oder Mantelzell-Lymphom. In diesen Studien führte Rituximab zu keiner wesentlichen Toxizitätssteigerung der Chemotherapie. Die Ansprechraten waren vergleichbar, z.T. auch etwas höher als nach alleiniger Chemotherapie (37). Der Vorteil einer Kombinationstherapie kann jedoch nur in randomisierten Studien bewiesen werden, die etablierte Chemotherapie-Schemata plus oder ohne Rituximab hinsichtlich ihrer Wirksamkeit vergleichen.

Die im März 2002 von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) erfolgte Zulassung von Rituximab in Verbindung mit einer CHOP-Chemotherapie bei Patienten mit diffusem großzelligem B-NHL basieren auf den kürzlich publizierten Ergebnissen einer randomisierten Phase-III-Studie der französischen Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) bei älteren Patienten (60-80 Jahre; medianes Alter 69 Jahre) mit hochmalignen NHL (vorwiegend diffuse großzellige B-NHL; 54). In dieser Studie führte die Kombination einer Polychemotherapie (8 Zyklen des als Standardtherapie für ältere Patienten geltenden CHOP-Regimes) mit Rituximab (375 mg/m^2 jeweils am Tag 1 der Polychemotherapie verabreicht) nach einer medianen Beobachtungsdauer von 24 Monaten zu einer signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (primärer Endpunkt der Studie) und des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Polychemotherapie (37, 54). Die geplante Polychemotherapie konnte bei 72% der mit CHOP und bei 80% der mit CHOP plus Rituximab behandelten Patienten verabreicht werden. Bemerkenswert ist auch, daß 16% der mit CHOP und nur 6% der mit CHOP plus Rituximab behandelten Patienten histologische Befunde (follikuläre oder lymphozytische Lymphome) aufwiesen, bei denen erfahrungsgemäß eine komplette Remission nach Polychemotherapie nur selten erreicht werden kann. Darüber hinaus ist die deutlich höhere Zahl von Patienten, die in der GELA-Studie im Arm CHOP plus Rituximab nach Erreichen einer kompletten Remission u.a. an Infektionen, Kachexie oder kardialen Ereignissen ($n = 9$ versus $n = 2$ nach CHOP

ohne Rituximab) starben, besorgniserregend (54). Die Ergebnisse der französischen Studie hinsichtlich der additiven Wirksamkeit von Rituximab müssen deshalb durch weitere, derzeit laufende multizentrische Phase-III-Studien bestätigt werden, und die Kombination von CHOP plus Rituximab sollte derzeit noch nicht, wie in einem Schreiben von Roche vom 28.3.2002 geschehen, als neuer Standard für die Behandlung von diffusem großzelligem B-NHL deklariert werden, zumal sich die Ergebnisse der GELA-Studie nur auf die Altersgruppe der 60-80jährigen Patienten beziehen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Obwohl die Verträglichkeit von Rituximab in den meisten Phase-II-Studien sehr gut war, sind inzwischen auch schwerwiegende, z.T. sogar lebensbedrohliche UAW mitgeteilt worden. Diese UAW waren in erster Linie auf eine verstärkte Freisetzung inflammatorischer Zytokine („Cytokine release syndrome“) zurückzuführen und führten, insbesondere während der ersten Infusion von Rituximab, zu Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Urtikaria, Angioödem, Hypotension und schwerer Dyspnoe, begleitet von Bronchospasmus und/oder Hypoxie. Auch über Tumorlyse-Syndrome bei Patienten mit hoher Zellzahl im peripheren Blut (> 50000/μl; z.B. bei CLL) oder hoher Tumorlast wurde berichtet (38). Diese schwerwiegenden UAW veranlaßten Hoffmann-La Roche, Hersteller von Rituximab in Deutschland, in die Produktinformation zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen aufzunehmen (u.a. stationäre Behandlung initial, Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin, besondere Vorsicht bei Patienten mit hoher Tumorlast). Kürzlich wurde in einer weiteren Phase-II-Studie auch über Arrhythmien und UAW am Auge (z.B. Konjunktivitis) bei knapp 10% der mit Rituximab behandelten Patienten berichtet (39). Die immunologischen Auswirkungen der durch Rituximab ausgelösten langfristigen B-Zell-Depletion sind noch unklar. Obwohl in der Zulassungsstudie nicht über eine signifikante Zunahme bakterieller Infektionen auf Grund der gestörten humoralen Immunantwort berichtet wurde, mahnen Kasuistiken, wie z.B. das Auftreten einer „Pure Red Cell Aplasia“ infolge einer chronischen Infektion mit Parvovirus B19, zur Vorsicht (40; s.a. AMB 2000, 34, 78).

Kosten: Die Monotherapie mit Rituximab ist teuer. Preise sind in der Roten Liste 2001 nicht angegeben. Die Kosten betragen bei Bezug über Krankenhausapotheken etwa 330 € pro 100 mg Rituximab, d.h. etwa 8000 € pro vierwöchigem Therapiezyklus. Aussagekräftige Kosten-/Effektivitäts-Analysen liegen nicht vor. In letzter Zeit sind von angeblich unabhängigen „Auftragsforschungsinstituten“ initiierte, sog. Ressourcen-Erhebungen in Mode gekommen, die mit 510 € pro vollständig dokumentiertem Patientenverlauf honoriert werden. Sie tragen mit Sicherheit nicht dazu bei, hinsichtlich des Vergleichs Rituximab versus Chemotherapie valide pharmakoökonomische Daten oder Aussagen zur „Lebensqualität“ zu liefern.

Empfehlung zur rationalen Verordnung: Rituximab ist eine interessante, vielversprechende neue Therapieoption für Patienten mit CD20-positiven NHL. Die bisher durchgeführten Phase-II-Studien zeigen eine gute Wirksamkeit dieses moAk bei verschiedenen Subtypen der NHL, erlauben jedoch keine endgültigen Aussagen zum Stellenwert von Rituximab im Therapiekonzept maligner B-Zell-Lymphome. Aussagekräftige Ergebnisse der in Europa und den USA begonnenen Phase-III-Studien liegen mit Ausnahme der französischen Studie (54) bisher nicht vor. Wegen der sehr hohen Kosten und zahlreicher offener Fragen, u.a. zum optimalen Zeitpunkt, zur Sequenz (bei Kombination mit Chemotherapie) und zur langfristigen Sicherheit der Gabe von Rituximab, sollte die Anwendung nur

für die zugelassenen Indikationen oder aber im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erfolgen.

Hochdosierte Folinsäure zur Biomodulation von 5-Fluorouracil

Folinsäure ist in Deutschland seit 1986 zugelassen als Antidot für den sogenannten Leucovorin-Rescue nach hochdosierter Gabe von Methotrexat oder aber zur Behandlung von Folsäuremangel-Zuständen, die diätetisch nicht zu behandeln sind. Den weitaus größten Anteil der Verordnungen macht jedoch der Einsatz als Biomodulator im Rahmen einer Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) aus. Dieser Einsatz erfolgte bisher außerhalb der Zulassung (Off-label-use). Erst im März 2002 wurde für eines der vielen Kalziumfolinat-Präparate (Leucovorin) die Zulassung diesbezüglich erweitert, und Natriumfolinat (Oncofolic) erhielt eine Zulassung, die diese Indikation mit einschließt.

5-FU wird bereits seit den sechziger Jahren als Zytostatikum eingesetzt. Für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms war 5-FU bis in die neunziger Jahre das einzige wirksame Zytostatikum, wobei allerdings die Wirksamkeit von 5-FU als Kurzinfusion oder als i.v. Bolus bei dieser Erkrankung mit einer Ansprechrate von etwa 10-15% (Anteil der Fälle mit einer Verkleinerung der Metastasen auf weniger als die Hälfte der Ausgangswerte) nur mäßig ist. Es wurden deshalb zahlreiche Versuche unternommen, die Aktivität von 5-FU durch Veränderung der Infusionsdauer oder aber durch sog. Modulation zu steigern. Da das kolorektale Karzinom mit fast 60000 Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland zu den häufigsten bösartigen Tumoren gehört und die Chemotherapie mit 5-FU sowohl als adjuvante Maßnahme nach Operation bei Patienten im Stadium UICC III indiziert ist (vgl. AMB 2000, [34](#), 93 und [94](#)) als auch bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung (vgl. [AMB 2000, 34, 86](#) und [2002, 36, 3](#)) eingesetzt wird, ist die Gabe von Folinsäure bei dieser Indikation gesundheitsökonomisch von erheblicher Bedeutung.

Wirkungsmechanismus: Reduzierte Folate dienen der Bereitstellung von Einkohlenstoff-Gruppen. Sie spielen damit eine zentrale Rolle bei vielen Stoffwechselfvorgängen, insbesondere bei der Biosynthese von Purinen. Folinsäure (N-5-Formyl-Tetrahydrofolat) ist ein Derivat des Vitamins Folsäure und kann, wie diese, als Quelle für reduzierte Folate dienen.

Durch Gabe von Folinsäure (üblicherweise 15-60 mg als Einzeldosis; demgegenüber Tagesbedarf an Folsäure nur 0,05-0,2 mg) werden die Wirkungen von Methotrexat als kompetitivem Hemmer der Dihydrofolatreduktase aufgehoben und somit lebensbedrohliche UAW verhindert. Dieser Effekt führte zur Zulassung der Substanz für den „Leucovorin Rescue“. Neben der Bedeutung als Antidot zu Methotrexat kann die Substanz auch die Wirkung des Zytostatikums 5-FU modifizieren. 5-FU ist wie Methotrexat ein Antimetabolit, der als falsches Nukleotid (fluoriertes Pyrimidin) in die RNA eingebaut wird (Hemmung der Eiweißsynthese) und kompetitiv die Thymidylat-Synthetase (TS) und somit den Aufbau von DNA hemmt.

Wird Folinsäure zusammen mit 5-FU appliziert, so kommt es intrazellulär zur Bildung eines festen Komplexes aus Fluorodeoxyuridinmonophosphat (einem Produkt von 5-FU) sowie dem Folinsäure-Derivat Methylen-THF und der TS, der zu einer verstärkten Hemmung der DNS-Synthese führt (41). Die vermutete Wirksamkeitssteigerung durch diese Kombination wurde in randomisierten klinischen Studien z.T. bestätigt.

Anwendung als Biomodulator und klinische Studien: Da bei gleicher 5-FU-Dosis und Gabe von Folinsäure auch die UAW (insbesondere Schleimhauttoxizität) zunahm, wurden äquitoxische Schemata entwickelt, in denen 5-FU gegenüber der unmodulierten Gabe niedriger dosiert ist (z.B. bei Bolusgabe Tag 1-5 alle 4 Wochen: 5-FU 500 mg/m² ohne Folinsäure und 5-FU 370-425 mg/m² mit Folinsäure). Ein therapeutischer Gewinn liegt vor, wenn bei zumindest gleichbleibenden oder sogar verringerten UAW ein Endpunkt der Wirksamkeit der Therapie verbessert wird. In den meisten Studien, in denen 5-FU als i.v.-Bolus (bzw. Kurzinfusionen) mit Folinsäure moduliert wurde, konnte die Ansprechrate etwa verdoppelt werden. In einer Untersuchung ergab sich auch ein signifikanter Unterschied in den medianen Überlebenszeiten der Patienten zugunsten des mit Folinsäure modulierten Schemas. Allerdings waren in diesem Behandlungsarm auch die Toxizitäten Diarrhö und Stomatitis signifikant häufiger, so daß die o.g. Forderung der äquitoxischen Dosierung nicht erfüllt war (55). Eine Metaanalyse der Original-Patientendaten aus neun anderen Studien ergab keinen Überlebensgewinn durch die Folinsäuremodulation (56). Folinsäure etablierte sich trotzdem als einziger Vertreter aus der Gruppe der Biomodulatoren für 5-FU weltweit. Zunächst konkurrierten Schemata, die eine sehr hohe Dosis von Folinsäure (100-500 mg/m²) parallel zu jeder 5-FU-Gabe einsetzten mit solchen, die 5-FU durch niedrigere Folinsäure-Dosen (10-50 mg/m²) modulierten. In prospektiv randomisierten Studien konnte inzwischen gezeigt werden, daß eine niedrige Dosis von Folinsäure zur Modulation von Bolus-5-FU sowohl in der adjuvanten Therapie (42) als auch in der palliativen Therapie (43, 44) einen besseren therapeutischen Index (Verhältnis der Wirkung zu UAW) hat. Noch heute sind aber auch bei den Bolus-Regimen die hohen Folinsäure-Dosen in Deutschland sehr verbreitet.

Parallel zu Versuchen, die Wirksamkeit der Bolus-Regime durch Modulation zu verbessern, wurden 5-FU-Infusions-Schemata entwickelt, bei denen das Zytostatikum kontinuierlich über 24 h, 48 h oder sogar als Dauerinfusion über Wochen appliziert wird. Auf Grund der Pharmakodynamik von 5-FU mit einer Plasmahalbwertszeit von wenigen Minuten nach Bolusgabe werden sowohl die Tumorzellen als auch die anderen Gewebe bei Infusions-Schemata ganz anderen Wirkungsmechanismen ausgesetzt. Dies äußert sich in einem anderen und eher günstigeren UAW-Profil. Die maximal tolerablen 5-FU-Dosen/Woche sind bei den Infusions-Schemata wesentlich höher (Bolus-5-FU ca. 350-600 mg/m²/Woche; 5-FU-Infusion ca. 2100-3500 mg/m²/Woche). Infusions-5-FU ist quasi ein anderes Medikament und wirkt im Wesentlichen durch TS-Inhibition, während bei Bolus-5-FU die Hemmung der RNA-Synthese die Hauptwirkung ist. Die Biomodulation durch Folinsäure sollte daher in Infusions-Schemata theoretisch einen Gewinn bringen (45). Leider konnte diese Vermutung bis heute nicht durch Daten aus klinischen Studien belegt werden.

In vielen randomisierten Studien wurde eindeutig gezeigt, daß unmodulierte Infusions-Schemata, aber auch solche mit Folinsäure-Modulation, gegenüber Bolus-Schemata einen besseren therapeutischen Index haben (signifikant höhere Ansprechrate, signifikant weniger relevante UAW). Ob Schemata mit Modulation solchen ohne überlegen sind, ist bis heute völlig unzureichend geklärt. Auch die Frage nach der Folinsäure-Dosis innerhalb der Infusions-Schemata blieb bisher unbeantwortet. Die vorläufigen Ergebnisse der ersten prospektiven randomisierten Studie, die eine Dauerinfusion von 5-FU („Lokich“) ohne jede Folinsäure mit einem Folinsäure-modulierten Zweitage-

Schema („de Gramont“) verglich, deuten auf Gleichheit bezüglich Wirkung, „Lebensqualität“ und UAW hin (46). Eine weitere Studie, die bisher ebenfalls nur als Abstract vorliegt, verglich die 24-Stunden-Infusionen von 5-FU einmal pro Woche, die entweder mit 500 mg/m^2 Folinsäure moduliert („AIO“) oder aber unmoduliert gegeben wurden. Hierbei zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Überleben. Allerdings kam es im Folinsäure-Arm zu einer höheren Ansprechrate, einer längeren Zeit bis zum Progreß, aber erwartungsgemäß auch zu einer signifikant ausgeprägteren Toxizität (Diarrhö, Stomatitis und Hand-Fuß-Syndrom), da die 5-FU-Dosis in beiden Armen gleich war. Da somit keine *äquitoxischen Regime* verglichen wurden, ist eine Verbesserung des therapeutischen Index durch diese Studie nicht belegt (47). So zeigten auch andere Untersucher in konsekutiven Phase-II-Studien, daß sich bei Eskalation der Dosis einer 5-FU-Infusion ohne Folinsäure in einen Bereich, wo die UAW denen der Folinsäure-modulierten 5-FU-Infusion gleichen, auch die Wirksamkeit der beiden Regime nicht mehr unterscheidet (48). Studien, die höher oder niedriger dosierte Folinsäure zur Modulation von Infusions-5-FU untersuchen – wie sie zu den Bolus-Schemata vorliegen – gibt es bisher nicht.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Die UAW im Zusammenhang mit der Biomodulation bestehen im Wesentlichen in einer Steigerung der für 5-FU typischen UAW wie Stomatitis, Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom, während die Hämatotoxizität offenbar weniger betroffen ist. Somit resultiert bei Dosisreduktion von 5-FU und Gabe von Folinsäure eine leichte Verschiebung des Toxizitätsprofils. Die durch Folinsäure selbst ausgelösten UAW, wie allergische Reaktionen und neurologische Nebenwirkungen (einschließlich Depression und Krampfanfälle), sind selten und in der Kombination weniger relevant.

Kosten: Folinsäure ist ein sehr kostenintensives Medikament. Schon bei der Modulation mit niedrigen Dosen ($10\text{-}20 \text{ mg/m}^2$) übersteigen die Kosten hierfür deutlich die des Zytostatikums 5-FU. Interessanterweise gibt es keinen Patentschutz; Kalziumfolinat wird in Deutschland laut Rote Liste 2002 von neun Unternehmen angeboten. Es gibt Festbeträge: z.B. für 1000 mg 762,25 €. Der billigste Anbieter liegt bei 90% dieses Betrags; die beiden jetzt zugelassenen Präparate Leucovorin und Oncofolic werden zum Festbetrag gehandelt. Die reinen Medikamentenkosten (Rote Liste 2002) für eine palliative Chemotherapie über 6 Monate bei einem Patienten mit $2,0 \text{ m}^2$ Körperoberfläche werden deshalb hauptsächlich von der Folinsäure verursacht und betragen (billigster Anbieter und größte Abpackung zugrunde gelegt) bei 5-FU-Dauerinfusion ($300 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ = „Lokich“) 745 € und bei Infusions-5-FU plus Hochdosis-Folinsäure wöchentlich („AIO“) 13121 € (Differenz fast 12500 €!). Bei diesem erheblichen Unterschied der Kosten muß bedacht werden, daß in Deutschland pro Jahr allein etwa 20000-30000 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom für eine der o.g. Behandlungen in Frage kommen und daß eine Behandlung auch über mehr als ein halbes Jahr keineswegs selten ist. Darüber hinaus werden verbreitet entgegen den Leitlinien der Fachgesellschaften Bolusschemata mit hochdosierter Folinsäure ($200\text{-}500 \text{ mg/m}^2$) oder auch das „AIO“-Schema (Folinsäure 500 mg/m^2 wöchentlich und Infusions-5-FU) außerhalb von Studien als adjuvante Therapie eingesetzt. Leicht lassen sich hier Umsätze von mehr als 300 Mio. €/Jahr errechnen, so daß ein Interesse der Industrie und auch der Apotheker an der Indikation und dieser Dosierung gut nachvollziehbar ist.

Empfehlungen zur rationalen Verordnung: Die Gabe von Bolus-5-FU, moduliert durch eine niedrige Dosis (20 mg/m²/d) von Folinsäure, kann heute als *adjuvante* Therapie des Kolonkarzinoms empfohlen werden, obgleich ein direkter Vergleich mit unmoduliertem 5-FU nie durchgeführt wurde. In der *palliativen* Therapie scheinen Bolus-Schemata mit niedrigen Dosen Folinsäure die Wirksamkeit hinsichtlich der Ansprechraten zu verstärken. Den Infusions-Schemata von 5-FU ist auf Grund des eindeutig günstigeren UAW-Profiles jedoch der Vorzug vor den Bolus-Schemata zu geben. Es liegen keine Studienergebnisse vor, die den Einsatz der üblicherweise in Deutschland eingesetzten 500 mg/m² Folinsäure zur Modulation eines 5-FU-Infusions-Schemas rechtfertigen. Eine Überlegenheit wurde nicht gezeigt. Diese Erkenntnisse finden sich auch in der aktuellen Fachinformation für Leucovorin (57): „*Es liegen keine Untersuchungsergebnisse vor, die ausreichend belegen, daß die Anwendung von 5-Fluorouracil in Kombination mit Kalziumfolinat in Einzeldosen von 20 mg/m² Körperoberfläche/Tag, 200 mg/m² Körperoberfläche/Tag oder 500 mg/m² Körperoberfläche/Tag einer 5-Fluorouracil Monotherapie bei „äquitoxischen“ 5-Fluorouracildosen überlegen ist. Ebenso fehlen Untersuchungsergebnisse, die ausreichend belegen, daß die höheren Kalziumfolinat-Dosen (200 oder 500 mg/m²/Tag) einer niedrigeren Kalziumfolinat-Dosis (20 mg/m²/Tag) in Kombination mit 5-Fluorouracil überlegen sind.*“ Dem ist aus unserer Sicht nur noch hinzuzufügen, daß deshalb einer 5-FU-Dauerinfusion ohne Modulation der Vorzug zu geben ist. Die Zulassung von hochdosierter Folinsäure durch das BfArM für diese Indikation ist unverständlich, da wesentliche Kriterien für eine Ausweitung der Indikation bzw. neue Zulassung (Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten, weniger UAW, billiger als alternative Präparate) nicht erfüllt werden. Auch für die Behandlung anderer gastrointestinaler Karzinome, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, fehlen Daten, die einen therapeutischen Gewinn durch die Gabe von Folinsäure belegen.

Literatur (Teil 1 und 2)

1. Arzneiverordnungs-Report 2001. Hrsg.: U. Schwabe und D. Paffrath. Springer, Berlin, Heidelberg 2001.
2. Bero, L.A., und Rennie, D.: Intl. J. of Technology Assessment in Health Care [1996, 12, 209](#).
3. Rennie, D.: JAMA [1999, 282, 1766](#).
4. Friedberg, M., et al.: JAMA [1999, 282, 1453](#).
5. Means, R.T.: Stem Cells [1995, 13, 32](#).
6. Groopman, J.E., und Itri, L.M.: J. Natl. Cancer Inst. [1999, 91, 1616](#).
7. Seidenfeld, J., et al.: J. Natl. Cancer Inst. [2001, 93, 1204](#).
8. Rizzo, J.D.: Evidence-based medicine and evidence-based practice guidelines. Hematology 2001. American Society of Hematology Education Program Book. S. 10.
9. Semenza, G.L.: Oxygen-regulated erythropoietin gene expression. In: Hematopoiesis – a developmental approach. Hrsg.: Zon, I., Oxford University Press, New York 2001, S. 288.

10. Marsh, W.A., und Rascati, K.L.: Clin. Ther. [1999, 21, 1443](#).
11. Moher, D., et al.: JAMA [2001, 285, 1987](#).
12. Wild, C.: TA-Datenbank Nachrichten 2001, **1**, 50.
13. Lichtin, A.: American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology guidelines on the use of erythropoietin. Hematology 2001. American Society of Hematology Education Program Book. S. 19.
14. Otten, A., et al.: Eur. J. Haematol. [1998, 60, 73](#).
15. Arzneiverordnungs-Report 1998. Hrsg.: U. Schwabe und D. Paffrath D. Springer, Berlin, Heidelberg 1999.
16. Berkman, S.A., et al.: Ann. Intern. Med. [1990, 112, 278](#).
17. Keller, T., et al.: Med. J. Australia [1993, 159, 204](#).
18. Boger, R.H., et al.: Med. Klin. 1995, **90**, 520.
19. Nydegger, U.E., et al.: Vox Sang. [2000, 78 \(Suppl. .](#)
20. Ratko, T.A., et al.: JAMA [1995, 273, 1865](#).
21. Kazatchkine, M.D., et al.: Mult. Scler. [2000, 6 \(Suppl. 2\), 24](#).
22. George, J.N., et al.: Blood [1996, 88, 3](#).
23. Godeau, B., et al.: Blood [1993, 82, 1415](#).
24. Godeau, B., et al.: Br. J. Haematol. [1999, 107, 716](#).
25. Diehl, L.F., und Ketchum, L.H.: Semin. Oncol. [1998, 25, 80](#).
26. Chapel, H., et al.: Br. J. Haematol. [1994, 88, 209](#).
27. Chapel, H.M., et al.: Lancet [1994, 343, 1059](#).
28. Müller-Oerlinghausen, B., Lasek, R., Düppenbecker, H., Munter, K.H.: Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Urban & Fischer, München, Jena 1999.
29. Sati, H.I., et al.: Br. J. Haematol. [2001, 113, 556](#).
30. Bolton-Maggs, P.H.B., und Moon, I.: Lancet [1997, 350, 620](#).
31. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIG). December 2000.

32. Breedveld, F.C.: Lancet [2000, 355, 735](#).
33. Glennie, M.J., und Johnson, P.W.: Immunol. Today [2000, 21, 403](#).
34. McLaughlin, P., et al.: Semin. Oncol. [1999, 26 \(Suppl. 14\), 79](#).
35. McLaughlin, P., et al.: J. Clin. Oncol. [1998, 16, 2825](#).
36. Leonard, J.P.: Monoclonal antibodies as single agents for non-Hodgkin's lymphoma. Hematology 2001. American Society of Hematology Education Program Book. S. 221.
37. Coiffier, B.: Monoclonal antibodies combined with chemotherapy for the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. Hematology 2001. American Society of Hematology Education Program Book. S. 225.
38. Byrd, J.C., et al.: J. Clin. Oncol. [1999, 17, 791](#).
39. Foran, J.M., et al.: J. Clin. Oncol. [2000, 18, 317](#).
40. Sharma, V.R., et al.: Blood [2000, 96, 1184](#).
41. Schalhorn, A.: Antimetabolite. Hrsg.: D. Huhn und R. Herrmann. In: Die medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen. 3. Aufl., G. Fischer, Stuttgart 1995.
42. QUASAR Collaborative Group: Lancet [2000, 355, 1588](#).
43. Labianca, R., et al.: Ann. Oncol. [1997, 8, 169](#).
44. Jager, E., et al.: J. Clin. Oncol. [1996, 14, 2274](#).
45. Sobrero, A.F., et al.: J. Clin. Oncol. [1997, 15, 368](#).
46. Maughan, T.S., et al.: ASCO 1999, **18**, 262a (Abstr. 1007).
47. Schmoll, H.J., et al.: Proc. ASCO 2000, **19**, 241a (Abstr. 935).
48. Aranda, E., et al.: Ann. Oncol. [1996, 7, 581](#).
49. Casadevall, N., et al.: N. Engl. J. Med. [2002, 346, 469](#).
50. Newland, A.C.: Lancet [2002, 359, 4](#).
51. Frost & Sullivan Report 3410.
52. Shawver, L.K. et al.: Cancer Cell [2002, 1, 117](#).
53. Hensley, M.L., et al.: J. Clin. Oncol. [1999, 17, 3333](#).
54. Coiffier, B., et al.: N. Engl. J. Med. [2002, 346, 235](#).
55. Poon, M.A., et al.: J. Clin. Oncol. [1989, 7, 1407](#).

56. Advanced Colorectal Cancer Metaanalysis Project: J. Clin. Oncol. [1992, 10, 896](#).

57. Fachinformation zu Leucovorin. Stand der Information: Januar 2002.