DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 39, S. 12; Ausgabe 02 / 2005

Palifermin, ein rekombinanter Keratinozyten-Wachstumsfaktor, zur Behandlung der oralen Mukositis nach intensiver Chemo-/Radiotherapie

Die orale Mukositis nach intensiver Chemotherapie bzw. Bestrahlung von Kopf- oder Halstumoren ist Folge der Schädigung des Epithels und der Submukosa. Sie führt häufig zu unerträglichen Schmerzen, einem erhöhten Risiko lokaler und systemischer Infektionen und zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Eine Standardtherapie der durch Zytostatika und/oder Bestrahlung ausgelösten oralen Mukositis ist nicht bekannt. Klinische Studien mit neuen Therapiestrategien wie TGF beta (Transforming Growth Factor beta), Interleukin-11, Glutamin und topische Kryotherapie verliefen wenig erfolgreich (1).

Vor diesem Hintergrund sind die kürzlich im N. Engl. J. Med. publizierten Ergebnisse einer plazebokontrollierten, doppeltblinden Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Palifermin, einem rekombinanten Keratinozyten-Wachstumsfaktor, von klinischer Bedeutung (2). In dieser von Amgen und den Leitern der klinischen Prüfung geplanten, ausgewerteten und publizierten klinischen Studie wurden insgesamt 212 Patienten eingeschlossen, bei denen wegen maligner Lymphome (85-90%), eines Plasmozytoms (8-10%) oder akuter Leukämien (2-5%) eine autologe Stammzelltransplantation nach Konditionierungsbehandlung mit intensiver Chemo-/Radiotherapie durchgeführt wurde. Die Konditionierungsbehandlung bestand aus einer Ganzkörperbestrahlung (Gesamtdosis 1200 cGy) und einer intensiven Chemotherapie mit Etoposid sowie Cyclophosphamid. Nach Randomisierung erhielten jeweils 106 Patienten Plazebo oder Palifermin (60 µg/kg Körpergewicht/d an drei aufeinander folgenden Tagen unmittelbar vor Beginn der Konditionierungsbehandlung sowie an den Tagen 0, 1 und 2 nach der autologen Stammzelltransplantation). Zusätzlich erhielten alle Patienten Filgrastim (Neupogen®, 5 µg/kg/d), und bei den meisten Patienten wurde Aciclovir zur Prophylaxe einer Schleimhautschädigung durch Herpes-simplex-Virus Typ 1 verabreicht. Genaue Angaben zu den weiteren Maßnahmen der prophylaktischen Mundpflege unter Chemo-/Radiotherapie finden sich in der Arbeit nicht. Der primäre Endpunkt dieser kontrollierten klinischen Studie war die Dauer der oralen Mukositis mit WHO-Schweregrad 3 (Unfähigkeit, feste Nahrungsmittel zu schlucken) oder 4 (keine orale Nahrungszufuhr möglich); sekundäre Endpunkte betrafen u.a. die Inzidenz der oralen Mukositis mit WHO-Grad 3 oder 4, die von Patienten berichteten Auswirkungen der Mund-/Halsentzündung und Schluckbeschwerden, die Gesamtdosis und Dauer der parenteralen oder transdermalen Gabe stark wirksamer Opioide und die Häufigkeit einer totalen parenteralen Ernährung.

Die Inzidenz einer oralen Mukositis (Grad 3 oder 4) betrug in der mit Palifermin behandelten Gruppe 63% und in der Plazebo-Gruppe 98% (p 0,001). Auch die mediane Dauer der oralen Mukositis (Grad 3

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

oder 4) unterschied sich signifikant zugunsten der mit Palifermin behandelten Gruppe (6 Tage vs. 9 Tage; p 0,001). Eine orale Mukositis Grad 4 trat bei 20% der Patienten in der Palifermin- und bei 62% in der Plazebo-Gruppe auf (p 0,001). Dementsprechend benötigten die mit Palifermin behandelten Patienten signifikant weniger stark wirksame Opioide und seltener eine totale parenterale Ernährung. Interessanterweise traten in der Palifermin-Gruppe auch seltener febrile Neutropenien als in der Plazebo-Gruppe auf (75% vs. 92%; p 0,001). Dieses Ergebnis unterstreicht die wichtige Rolle der oralen Mukosa als Barriere gegen Septikämien. Genaue Angaben zu mikrobiologischen Kulturen aus der Mundhöhle bzw. zur Identifizierung der für die febrilen Neutropenien verantwortlichen Erreger finden sich in der Arbeit jedoch nicht.

In der Palifermin-Gruppe traten verschiedene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) häufiger auf, die auf die Substanz zurückgeführt werden können, z.B. Hautausschlag, Juckreiz, Erythem, Parästhesien, Geschmackstörungen. Diese UAW waren nicht schwerwiegend, dauerten meistens nicht länger als drei Tage nach Absetzen von Palifermin und führten nicht zur vorzeitigen Beendigung der Gabe des Studienmedikaments.

Fazit: Palifermin reduziert in dieser vom Hersteller stark unterstützten Studie bei Patienten nach intensiver Konditionierungsbehandlung mit Chemo-/Radiotherapie und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation Dauer und Schweregrad der oralen Mukositis. Trotz Gabe dieses in Deutschland noch nicht zugelassenen Keratinozyten-Wachstumsfaktors trat jedoch bei etwa zwei Dritteln der Patienten weiterhin eine schwere orale Mukositis auf, so dass weitere Therapiestrategien nötig sind, um die orale Mukositis zu vermeiden oder abzuschwächen. Darüber hinaus müssen größere Studien die Wirksamkeit von Palifermin bestätigen.

Literatur

1. Garfunkel, A.A.: N. Engl. J. Med. 2004, **351**, 2649.
2. Spiegelberger, R., et al.: N. Engl. J. Med. 2004, **351**, 2590.

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