

22. Mai 2005

NSCLC: Überlebensvorteil durch Erlotinib

Chirurgie und radiotherapeutische Ansätze beim NSCLC sind ausgereift und auch die Effektivität der Chemotherapie hat nach Auffassung von Prof. Christian Manegold, Mannheim, inzwischen ein Plateau erreicht. Einen größeren therapeutischen Spielraum verspricht man sich jetzt von den neuen zielorientierten Therapien mit Substanzen wie Erlotinib oder Bevacizumab. Eine plazebokontrollierte Phase-III-Studie, die letztes Jahr auf dem ASCO vorgestellt wurde, zeigt, dass Erlotinib in der 2nd-Line-Therapie des NSCLC wirksamer ist als Plazebo.

0 Bei Patienten mit NSCLC liegt häufig eine Überexpression des EGF-Rezeptors vor. Das „Small Molecule“ Erlotinib (Tarceva®) hemmt intrazellulär die Aktivierung des EGFR, in dem es die Phosphorylierung der Tyrosinkinase verhindert. Damit unterbricht es die intrazelluläre Signalübertragung zum Zellkern und das Tumorzellwachstum. Dass das Wirkprinzip der Tyrosinkinaseinhibition effektiv ist, konnte in der kanadischen BR.21-Studie gezeigt werden. In diese internationale, prospektive, randomisierte und plazebokontrollierte Phase-III-Studie (Shepherd F et al. 2004) wurden 731 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIb oder IV) aufgenommen, die zuvor mit 1-2 Chemotherapien behandelt worden waren. Nach der Randomisierung erhielten sie entweder täglich 150 mg Erlotinib als Tablette (n=488) oder Plazebo (n=243).

Als wichtigstes Ergebnis zeigte sich bei der Gesamtüberlebenszeit ein signifikanter Vorteil für Erlotinib gegenüber Plazebo. Unter Therapie mit dem Tyrosinkinase-Hemmer betrug die mediane Überlebenszeit 6,7 Monate im Vergleich zu 4,7 Monaten ($p=0,001$). Nach einem Jahr lebten noch 31% der Patienten unter Erlotinib versus 21% aus der Plazebo-Gruppe (Abb. 1). Ein signifikanter Vorteil bestand auch beim progressionsfreien Überleben.

Eine Subgruppenanalyse ergab, dass die Patienten unabhängig von Alter, Performance-Status, Raucherstatus oder Vorbehandlung bezüglich der Überlebenszeit profitierten und das objektive Ansprechen mit einer Reduktion tumorbedingter Symptome einher geht. Für die Verlängerung der Überlebenszeit ist aber nicht nur die Ansprechrate entscheidend, die in der BR.21-Studie bei 9% lag, sondern auch die Krankheitsstabilisierung, betonte Manegold.

Weltweit wurde ein Behandlungsprogramm (EAP=Expanded Access Programm) mit Erlotinib für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC initiiert, in das allein in Deutschland 1200 Patienten eingeschlossen werden sollen. Aufgenommen werden Patienten mit NSCLC Stadium IIIb/IV, die mindestens einen Zyklus einer Standard-Chemotherapie oder eine Radiotherapie erhalten haben oder die für eine Standard-Chemotherapie oder Radiotherapie nicht geeignet sind. Aktuell wurden 72 Patienten im Rahmen dieses Programms in der onkologischen Abteilung des Krankenhauses Großhansdorf behandelt, von denen Dr. Martin Reck, Großhansdorf, 4 Fälle exemplarisch vorstellte, bei denen eine Tumorverkleinerung, Symptomverbesserung und ein Rückgang pulmonaler Metastasen beobachtet wurde. Neben einer Tumorregression wurde häufig eine Krankheitsstabilität gesehen. Im Vergleich mit konventionellen Chemotherapeutika

zeichnete sich die sehr gute Verträglichkeit dieser Behandlungsform ab. Bei einigen Patienten musste aufgrund einer Hauttoxizität eine Dosisreduktion durchgeführt werden. Hierbei handelt es sich um ein Exanthem, das kurz nach Therapiebeginn sehr diskret im oberen Körperstamm und Gesicht, aber auch sehr ausgeprägt auftreten kann. Es ist ein eigenständiges Krankheitsbild unter Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren und nicht zu verwechseln mit einer Entzündung der Talgdrüsen oder einem Steroidexanthem. Wichtig ist der Erhalt der Feuchtigkeit. Jede Art von Medikamenten, die zur Austrocknung der Haut führen – z.B. Aknemedikamente – sollten vermieden werden. Das Exanthem spricht auf eine Behandlung mit Steroiden und Antibiotika an, bei ausgeprägtem Krankheitsbild kann eine Dosisreduktion notwendig werden. Meist bildet sich der Hautausschlag spontan oder nach einer Therapiepause zurück. Interessanterweise überlebten Patienten mit Exanthem länger, so dass es als prädiktiver Faktor für das Ansprechen gilt. Ansprechen und Exanthemausprägung ist gerade beim NSCLC sehr offensichtlich, so Reck. Erlotinib ist seit November 2004 in den USA als 2nd- und 3rd-Line-Therapie zugelassen, die europaweite Zulassung wird für das 4. Quartal 2005 erwartet.

as

Quelle: Presseseminar: Neue Therapie für Lungenkrebspatienten: EGFR-Hemmer Erlotinib verlängert signifikant das Überleben, Berlin, 18. März 2005. Veranstalter: Hoffmann-La Roche AG.