

Temozolomid beim malignen Gliom

Bösartige Tumoren des Gehirns haben nach wie vor eine schlechte Prognose. Vor allem das hoch maligne Glioblastom ist kaum erfolgreich zu behandeln. Mit Temozolomid (Temodal®) steht seit Anfang März 1999 ein neues Zytostatikum zur Verfügung, das bei relativ guter Verträglichkeit die progressionsfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit Glioblastoma multiforme im Vergleich zu Procarbazin um einige Wochen verlängert sowie die Lebensqualität der Patienten verbessert.

Maligne Tumoren des Zentralnervensystems verursachen etwa 2% aller Todesfälle an Krebserkrankungen bei Erwachsenen und etwa 20% aller Todesfälle bei Kindern. In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 5 bis 6 Menschen pro 100 000 Einwohner an einem malignen Gliom. Der Altersgipfel liegt zwischen 55 und 73 Jahren, zunehmend erkranken jedoch auch jüngere Menschen, 20% der Erkrankten sind unter 40 Jahre alt.

Das Glioblastoma multiforme ist die bösartigste Form der malignen Hirntumoren mit einer 5-Jahres-Überlebenszeit von lediglich 2 bis 4%.

Das anaplastische Astrozytom hat zwar eine etwas bessere Prognose, häufig geht es jedoch rasch in ein Glioblastoma multiforme über.

Die Diagnose eines Glioms ist im Frühstadium meist schwierig, weil oft nur unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Unlust oder vermehrte Aggressivität auftreten. Neurologen können jedoch aus kleinen Hinweisen bei der klinischen Untersuchung erste Hinweise auf den Tumor erhalten. Moderne Bildgebungsverfahren haben Diagnose und Therapie der malignen Hirntumoren deutlich verbessert. So kommt zum Beispiel der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine immer größere Bedeutung zu. Die transkranielle farbkodierte Sonographie (ICCS, TCCD) ist in Kombination mit der intraoperativen

Sonographie gut zur Kontrolle während der Operation geeignet. Hiermit kann die makroskopische Entfernung des Tumors kontrolliert und bei Bedarf korrigiert werden.

Vor Einleitung einer Therapie ist es unerlässlich, die Diagnose neuropathologisch durch Tumorentfernung oder Biopsie zu sichern. Der Versuch, den Tumor operativ vollständig zu entfernen, gelingt wegen der ausgeprägten Invasion der Gliome in das umliegende Hirngewebe nur selten. Nach einer Operation leben die Patienten im Mittel noch drei bis sechs Monate. Nach der Entfernung des Tumors wird der Patient in der Regel bestrahlt. Die postoperative Bestrahlung verlängert zwar die rezidivfreie Phase und die Überlebenszeit, jedoch nur um drei bis fünf Monate. Mit einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie kann die Überlebenszeit auf 12 bis 16 Monate verlängert werden. Allerdings können die meisten potentiell wirksamen Zytostatika die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen und sind deshalb zur Therapie nicht geeignet. Eine adjuvante Chemotherapie wird bei den Patienten durchgeführt, die vermutlich davon profitieren, deren Lebensqualität sich also durch die Behandlung möglicherweise verbessern lässt. Vor allem junge Patienten in gutem Allgemeinzustand, die an anaplastischen Astrozytomen oder anaplastischen Oligodendrogliomen leiden, profitieren von der adjuvanten Chemotherapie. Auch Rezidive, die häufig sehr rasch auftreten, sollten chirurgisch, strahlen- und chemo-

therapeutisch behandelt werden. Die Chemotherapie maligner Hirntumoren hatte bisher einen relativ geringen Stellenwert. Eine Metaanalyse aus 16 randomisierten Studien ergab jedoch, dass eine Chemotherapie zusätzlich zur postoperativen Strahlentherapie die Ein-Jahres-Überlebensrate um 10,1% und die Zwei-Jahres-Überlebensrate um 8,6% verbesserte. Eingesetzt werden derzeit vorwiegend Procarbazin, Vincristin und Nitrosoharnstoffe (Nimustin, Carmustin und Lomustin) als Monotherapie oder in Kombination. Die bisher geprüften neueren Substanzen wie Paclitaxel, Gemcitabin, Irinotecan oder Topotecan hatten aber alle keine höheren Ansprechraten als die Nitrosoharnstoffe.

Mit Temozolomid steht nun ein Alkylans zur Verfügung, das sich pharmakokinetisch dadurch auszeichnet, dass es oral verabreicht werden kann und die Blut-Hirn-Schranke durchdringt. Das Imidazotetrazin-Derivat ist ein Prodrug, das nach der Resorption beim physiologischen pH des Bluts spontan zu Methyltriazenimidazolcarboxamid (MTIC) umgewandelt wird (Abb. 1).

Die zytotoxische Wirkung von MTIC beruht vor allem auf der Alkylierung der O-6- und der N-7-Position von Guanin. In präklinischen Untersuchungen zeigte Temozolomid eine gute Antitumor-Aktivität. Es wirkte in vitro und in vivo gegen verschiedene Hirntumoren, maligne Melanome, Ovarial- und Kolonkarzinome sowie gegen Metastasen des Lungenkarzinoms bei der Maus.

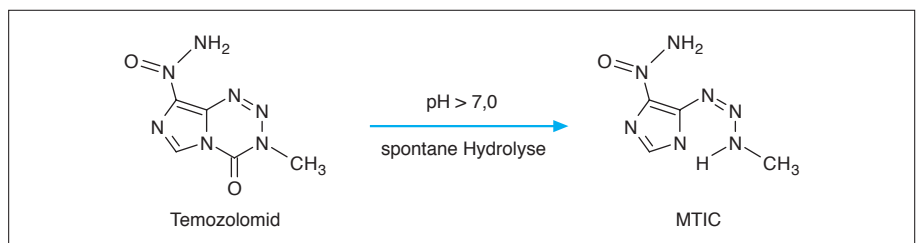


Abb. 1. Temozolomid wird beim physiologischen pH-Wert zur aktiven Substanz MTIC hydrolysiert

Tab. 1. Wirksamkeit einer Chemotherapie bei Patienten mit Glioblastoma multiforme (Ansprechrate = komplettes und partielles Ansprechen sowie Stabilisierung der Erkrankung, PFÜ = progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten, TTP = Zeit bis zur Progression im Median)

Chemotherapie	Ansprechrate	PFÜ	TTP
Procarbazin	28 %	14 %	9 Wochen
Carboplatin	40 %	—	9 Wochen
Carboplatin + Etoposid	21 %	—	—
Temozolomid	46 %	21 %	12 Wochen
Procarbazin	32 %	9 %	8 Wochen

Temozolomid wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert, die Plasma-Spitzenkonzentration ist bereits nach etwa 20 Minuten erreicht. Die Eiweißbindung ist mit etwa 20 % gering. Mit ¹⁴C-markiertem Temozolomid konnte nachgewiesen werden, dass die Substanz die Blut-Hirn-Schranke passiert. PET-Untersuchungen haben zudem eine Anreicherung im Hirntumor-Gewebe gezeigt. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt etwa 1,8 Stunden, die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren vor allem in Form von Temozolomidsäure, Aminoimidazolcarboxamid (AIC) und weiteren nicht identifizierten Metaboliten.

Für die Zulassung von Temozolomid für die Indikation Glioblastoma multiforme, das nach Standardtherapie rezidiert oder progredient ist, war eine weltweit durchgeführte, multizentrische Phase-II-Studie (Studie C94-091) von Bedeutung, in die in 26 Zentren 225 Patienten mit rezidivierendem Glioblastoma multiforme aufgenommen und randomisiert mit Temozolomid (n = 112) oder mit Procarbazin (n = 113) behandelt wurden. Temozolomid wurde einmal täglich über 5 Tage mit einer Initialdosis von 200 mg/m² pro Tag bei keiner vorherigen Chemotherapie oder 150 mg/m² pro Tag bei vorheriger Chemotherapie alle 28 Tage verabreicht. Procarbazin wurde in einer Dosierung von 150 oder 125 mg/m² pro Tag über 28 Tage im 56-Tage-Zyklus gegeben. Untersucht wurden das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten, das Gesamtüberleben, die Sicherheit und die Verträglichkeit sowie die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsaspekte.

Die Patienten waren im Median 51 Jahre alt, etwa 65 % waren Männer. Alle waren operiert, die meisten hatten eine Strahlentherapie erhalten. Die progres-

sionsfreie Sechs-Monats-Überlebensrate betrug 21 % mit Temozolomid und 8 % mit Procarbazin (p = 0,008), die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 2,89 Monate in der Temozolomid- und 1,88 Monate in der Procarbazin-Gruppe (p = 0,0063). Im Median dauerte die progressionsfreie Überlebenszeit in der Temozolomid-Gruppe 2,89 Monate, in der Procarbazin-Gruppe 1,88 Monate (p = 0,0063). Die mediane Gesamtüberlebenszeit war in der Temozolomid-Gruppe um 1,5 Monate länger (7,34 versus 5,60 Monate). Sechs Monate überlebten 60 % der mit Temozolomid und 44 % der mit Procarbazin behandelten Patienten (p = 0,019). Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse im Vergleich zu anderen Substanzen.

Temozolomid war mindestens so gut verträglich wie Procarbazin. Nebenwirkungen Grad III und IV waren seltener. Die häufigsten Nebenwirkungen Grad III oder IV in der Temozolomid-Gruppe waren Kopfschmerzen (10 %), Thrombozytopenie (7 %), Neutropenie (4 %), Müdigkeit (3 %), Erbrechen (4 %).

Die Auswirkung der Therapie auf die Lebensqualität wurde bei den Patienten mit einem speziellen Fragebogen bewertet. Fünf der sieben gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsbereiche wiesen bei den mit Temozolomid behandelten Patienten einen verbesserten Score auf, während sich alle mit Procarbazin behandelten Patienten sechs Monate nach Therapie verschlechtert hatten.

In einer britischen Multicenter-Studie wurde bei 162 Patienten mit anaplastischen Astrozytomen die Wirksamkeit von Temozolomid untersucht. In die Studie wurden Patienten im Alter von 19 bis 76 Jahren aufgenommen; das mediane Alter betrug 42 Jahre. Die Patienten, die größtenteils operiert, bestrahlt und auch mit Nitrosoharnstoffen vorbehandelt

waren, erhielten 200 mg/m² Temozolomid oder 150 mg/m² bei chemotherapeutischer Vorbehandlung) für jeweils fünf Tage alle vier Wochen. Die Primäranalyse erfolgte auf der Basis einer Intent-to-treat-Bewertung des progressionsfreien Überlebens nach 6 Monaten. Der Anteil der progressionsfreien Patienten nach 6 Monaten betrug 46 %, die mediane Zeit bis zur Progression 5,4 Monate. Das Gesamtansprechen lag bei 35 % (8 % komplette Remissionen, 27 % partielle Remissionen), bei den chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten lag das Gesamtansprechen sogar bei 43 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 14,6 Monate, nach einem Jahr waren noch 58 % der Patienten am Leben.

Derzeit wird untersucht, ob sich durch Kombination von Temozolomid mit anderen Zytostatika die Wirkung noch verbessern lässt. Ferner werden unterschiedliche Dosismodifikationen überprüft. Die Zulassung für weitere Indikationen, wie das anaplastische Astrozytom und das maligne Melanom, werden angestrebt.

Quellen

- Prof. Dr. Ulrich Bogdahn, Regensburg, Prof. Dr. Rita Engenhardt-Cabillic, Marburg, Einführungs-Pressekonferenz „Temodal – eine neue Option in der Therapie maligner Hirntumoren“, Niederpöcking, 10. März 1999, veranstaltet von Essex Pharma GmbH, München.
Newland ES, Stevens MFG, Wegde SR, Wheelhouse RT, et al. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, preclinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev* 1997;23:35-61.

sh

Gemcitabin für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom zugelassen

Gemcitabin (Gemzar®) ist seit kurzem zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms in Kombination mit anderen geeigneten Zytostatika zugelassen.

Gemcitabin ist ein Nucleosidanalogon, das sich von Desoxycytidin durch zwei Fluoratome im Kohlenhydratanteil, der Desoxyribose, unterscheidet. Wie andere Nucleoside wird Gemcitabin durch die Desoxycytidinkinase intrazellulär zu Mono-, Di- und Triphosphat phosphoryliert. Das Diphosphat blockiert die Ribonucleosidreductase, wodurch die Konzentration an Desoxynucleotiden, vor allem von Desoxycytidin, in der Zelle sinkt. Hierdurch wiederum wird der Einbau des Triphosphats als falsche Base in die DNS begünstigt, was zum Abbruch der DNS-Synthese führt. So kann Gemcitabin einen programmierten Zelltod (Apoptose) einleiten. Charakteristisch für Gemcitabin ist, dass die weitere Synthese des DNS-Strangs erst nach dem Hinzufügen eines zusätzlichen Nucleotids abbricht. Dies hat zur Folge, dass DNS-Reparaturenzyme (Exonucleasen) das falsch eingebaute Nucleotid nicht erkennen und damit auch nicht entfernen können. Der Abbruch der DNS-Synthese wird somit irreversibel.

Gemcitabin ist seit 1995 in Deutschland zur Behandlung des Pankreaskarzinoms im Handel. Nun wurde es auch zur Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen.

Das Bronchialkarzinom ist einer der wenigen malignen Tumoren, deren Inzidenz in den Ländern der westlichen Welt weiter steigt. In Deutschland erkranken pro Jahr 40 000 Menschen neu an einem Bronchialkarzinom, 28 000 Männer und 7 500 Frauen sterben jedes Jahr an der Erkrankung. Für die Entstehung ist Rauchen Risikofaktor Nr. 1.

Etwa 20 % der Bronchialkarzinome sind kleinzellige Bronchialkarzinome, die sich durch eine sehr kurze Tumordopplungszeit von nur etwa 29 Tagen

auszeichnen. Die restlichen 80 % der Erkrankungen gehören zu den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, zu denen wiederum das Plattenepithelkarzinom (35 %), das Adenokarzinom (30 %) und das großzellige Bronchialkarzinom (10 % der Erkrankungen) zählen.

Alle Formen des Bronchialkarzinoms sind bei der Diagnosestellung meist sehr fortgeschritten, weil keine tumorspezifischen Frühsymptome auftreten. Die Überlebenszeit der Patienten ohne Therapie beträgt in der Regel unter sechs Monate. Meist ist in den fortgeschrittenen Stadien keine kurative Therapie mehr möglich. Im Vordergrund steht die palliative Therapie. Diese soll dem Patienten in erster Linie eine symptomärmere Überlebenszeit ermöglichen.

Kombinationstherapien werden bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in erster Linie mit dem Ziel durchgeführt, über höhere Ansprechraten ein verlängertes Überleben zu erreichen. Diese Therapien sind jedoch nur bei jüngeren Patienten mit gutem Allgemeinzustand sinnvoll. Aus präklinischen Studien hatten sich Hinweise auf eine synergistische Wirkung von Gemcitabin mit Cisplatin oder Vinorelbine ergeben. Außerdem zeigt Gemcitabin keine überlagernde Toxizitäten mit anderen Zytostatika. Sie selbst ruft eine relativ geringe Myelosuppression, wenig Übelkeit und Erbrechen und sehr selten Alopezie hervor. In verschiedenen Phase-II-Studien mit nicht vorbehandelten Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wurden mit der Kombination Gemcitabin plus Cisplatin Ansprechraten von über 50 % erreicht, die mediane Überlebenszeit betrug bis zu 15 Monate. In Phase-III-Studien betrug die Ansprechrate für die Kombination Gemcitabin plus Cisplatin 41 %, für Cisplatin plus Etoposid 21 %. Im Gemcitabin-Cisplatin-Arm überlebten 32 % der Patienten ein Jahr, im Cisplatin-Etoposid-Arm 26 %. Außerdem war die Gemcitabin-Kombination besser verträglich als die Etoposid-Cisplatin-Kombination.

Da die Patienten sich meist im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befinden, häufig älter und multimorbid sind, kann oft keine belastende Kombinationstherapie durchgeführt werden. In diesen Fällen kann Gemcitabin in Monotherapie eingesetzt werden. In verschiedenen Phase-II-Studien ergaben sich mit der Monotherapie Ansprechraten zwischen 17 und 27 %. In einer von Heidelberg aus geleiteten Studie, in der randomisiert Gemcitabin mit Cisplatin/Etoposid verglichen wurde, sprachen 18,2 % der nicht vorbehandelten Patienten auf Gemcitabin und 15,3 auf die Kombination an. In beiden Therapiearmen stabilisierte sich die Erkrankung bei 45,5 bzw. 48,6 % der Patienten. Die Gemcitabin-Monotherapie war also in der Wirksamkeit mit der Kombination vergleichbar, sie war jedoch deutlich verträglicher. So kam es seltener zu einer Myelosuppression, eine schwerwiegende Neutropenie WHO-Grad III oder IV war unter der Gabe von Cisplatin/Etoposid fast doppelt so häufig (15 %) wie unter Gemcitabin-Behandlung (8 %).

Die verschiedenen Studien zeigten auch, dass mit Gemcitabin die Symptome des Bronchialkarzinoms wie Husten, Bluthusten, Schmerzen, Atemnot und Anorexie deutlich gebessert wurden und damit die Lebensqualität der Patienten zunahm. Gemcitabin eignet sich für die ambulante Therapie, so dass sich hierdurch für viele Patienten die Chance ergibt, die ihnen noch verbleibende Zeit in ihrem vertrauten Umfeld bei relativ gutem Allgemeinzustand zu verbringen.

Quelle

Prof. Dr. med. Kurt Possinger, Dr. med. Ulrich Gatzemeier, Prof. Dr. med. Christian Manegold, Priv.-Doz. Dr. med. Hans A. Vaupel, Pressegespräch zur Zulassung von Gemcitabin für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, Frankfurt, 22. Februar 1999, veranstaltet von Lilly Deutschland GmbH.

sh