

Onkologische Therapie mit Topotecan

Angriff auf ein DNS-Schlüsselenzym

Die selektive Blockade eines wichtigen DNS-Enzyms – der Topoisomerase I – mit Topotecan kann die Therapie von Ovarialkarzinomen und des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) optimieren. Das Enzym Topoisomerase I ist erforderlich für die Replikation der DNS, die Transkription, die Reparatur von DNS-Schäden und die Genexpression. Wird das Enzym gehemmt, geht die proliferierende Krebszelle zugrunde.

Das Chemotherapeutikum Topotecan ist ein Alkaloid aus dem in China vorkommenden Baum *Camptotheca acuminata*. Die antineoplastische Wirkung der Camptothecine wurde vom amerikanischen National Cancer Institute (NCI) bereits in den 60er Jahren entdeckt und erforscht. Wegen toxischer Begleiterscheinungen brach man damals erste klinische Studien ab. Erst die Optimierung der Galenik und Herstellung eines wasserlöslichen, semisynthetischen Camptothecin-Analogons führte zu einer im Vergleich zur Muttersubstanz ungleich wirksameren, aber auch verträglicheren und gut steuerbaren Substanz.

Die antineoplastische Wirkung von Topotecan konnte bisher für verschiedene Tumoren gesichert werden, die meisten klinischen Daten und praktischen Erfahrungen liegen allerdings für das Ovarialkarzinom und das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) vor, betonte Professor Christian Manegold (Thorax-Klinik Heidelberg) auf einem von Smith-Kline Beecham Pharma ausgerichteten Symposium während des 22. Deutschen Krebskongresses in Berlin.

Ein Überblick über bislang durchgeführte klinische

Studien zeige, so Manegold, daß Topotecan sowohl bei vorbehandelten, chemotherapiesensiblen, als auch refraktären SCLC zu Responderaten um 40 Prozent führe. Beim chemotherapiesensiblen SCLC kam es dabei in 15 Prozent zu einer kompletten, in 18 Prozent zu einer partiellen Remission, bei therapie-refraktären Tumoren immerhin noch in drei Prozent zu einer kompletten Remission. „Mit Topotecan steht daher ein wirksames Chemotherapeutikum in der so wichtigen Second-line-Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms zur Verfügung“, erklärte Manegold.

Responderaten

Von klinischer Bedeutung ist darüber hinaus die Liquorgängigkeit der Substanz und damit das Ansprechen zerebraler Metastasen. Eine Responderate von 40 Prozent konnte auch Dr. Joan H. Schiller (University of Wisconsin Comprehensive Cancer Center) bei einer Phase-II-Studie objektivieren, bei der 48 Patienten mit ausgedehntem SCLC Topotecan als First-Line-Therapeutikum erhielten. Anschließend wurden die Patienten mit Etoposid – einem Topoisomerase-II-Inhibitor – plus Cisplatin weiterbehandelt. Um einer Myelosuppression entgegenzuwirken, erhielten 35 der 48 Patienten neben Topotecan zusätzlich den Wachstumsfaktor G-CSF.

Wie die Expertin weiter ausführte, betrug die Responsedauer im Mittel 4,8 Monate, die Ein-Jahres-Überlebensrate lag bei 39 Prozent. Allerdings, so Schiller, seien weitere Studien notwendig, um den optimalen

Kombinationspartner für Topotecan zu finden.

Mittlerweile liegen die Ergebnisse mehrerer Phase-II-Studien vor, in denen die Effizienz von Topotecan bei Platin- und auch bei Platin-plus-Paclitaxel-vorbehandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom überprüft wurde. Topotecan wurde dabei als Second- und Third-line-Therapeutikum gegeben. Die

vorläufigen Ergebnisse einer Vergleichsstudie gegen Paclitaxel ergaben bei derzeit 65 auswertbaren Patienten eine Ansprechrate auf Topotecan von 29 Prozent. Eine kumulative Toxizität wurde auch hier bisher nicht beobachtet, das Ausmaß der nicht hämatologischen Toxizität war milde. Am häufigsten wurden Alopecie und Nausea beobachtet. Alexander Wehr

Stavudin

Zur HIV-Therapie bei Versagen von AZT

Zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten, für die AZT nicht oder nicht mehr geeignet ist, hat die Europäische Kommission den Reverse-Transkriptase-Hemmer Stavudin (Zerit[®], d4T) der Firma Bristol-Myers Squibb zugelassen. Bis das Medikament in Deutschland regulär vom Arzt verschrieben werden kann, können Patienten es in einem gesetzlich vorgeschriebenen Sonderverfahren erhalten.

In klinischen Studien ist ein therapeutischer Vorteil von Stavudin gegenüber AZT nachgewiesen worden. In die Bewertung eingeschlossen sind die klinischen Endpunkte Überlebenszeit und AIDS-definierendes Ereignis, AIDS-Demenz sowie immunologische und virale Parameter. Von den antiretroviralen Mitteln hat Stavudin die am längsten anhaltende Wirkung sowohl auf die Virusbelastung als auch auf die immunologischen Parameter.

In der Prophylaxe der HIV-assoziierten Enzephalopathie scheint Stavudin ebenfalls wirksam zu sein. In der BMS-019-Studie traten in der mit Zerit[®] behandelten Gruppe keine Fälle von AIDS-Demenz auf. In der AZT-Gruppe wurden vier Fälle gezählt. Bei der Behandlung mit Stavudin traten

bislang nur selten Resistenzen auf (bei AZT europaweit 15 Prozent). Die Verträglichkeit des antiviralen Wirkstoffs wurde an rund 13 000 Patienten getestet.

Seine hauptsächliche Nebenwirkung, periphere Neuropathien, tritt selten auf und ist in der Regel nach Unterbrechung der Behandlung reversibel. Die Patienten können anschließend meist mit niedrigen Dosen weiterbehandelt werden.

Zur Zeit läuft ein Studienprogramm, um die Rolle von Stavudin in der Kombinationstherapie mit anderen Nucleosidanaloga zu bestätigen. Ebenfalls geprüft wird die Zugabe eines Protease-Inhibitors zur Kombinationsbehandlung auf der Basis von Zerit[®]. Studien zur Prävention der HIV-Übertragung von der Mutter auf das ungeborene Kind sind geplant. Die Plazentagängigkeit von Stavudin beträgt rund 50 Prozent der Plasmakonzentration.

Zerit[®] ist nach Videx[®] das zweite Virostatikum von Bristol-Myers Squibb. Videx[®] (Didanosin, ddI) ist zur Behandlung der fortgeschrittenen HIV-Infektion zugelassen. Ergebnisse der Studie AI 460-001 belegen, daß die Kombination von Zerit[®] und Videx[®] die Virusbelastung im Plasma wirksam reduziert. HK