

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Design und Interpretation randomisierter Studien mit zytoprotektiven Substanzen bei intensiver Polychemotherapie

Die Intensivierung der Standard-Chemotherapie (vgl. AMB 1994, **28**, 45) sowie der zunehmende Einsatz der Hochdosis-Chemotherapie bei hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren (vgl. [AMB 1998, 32, 21a](#)) hat das Interesse verstärkt auf zytoprotektive Substanzen gelenkt; diese sollen die normalen Zellen, aber nicht die Tumorzellen vor zytotoxischen Effekten schützen. Zu diesen Chemoprotektiva werden u.a. hämatopoetische Wachstumsfaktoren, schwefelhaltige Verbindungen, wie Glutathion, Amifostin oder Mesna, und die kardioprotektiv wirkende Substanz Dexrazoxan (ICRF-187, in Deutschland nicht zugelassen) gerechnet (1). Obwohl die biologische Aktivität dieser Substanzen in zahlreichen klinischen Studien gezeigt werden konnte, ist ihr therapeutischer Nutzen weiterhin umstritten. Mit dem Design und der Interpretation klinischer Studien zur Wirksamkeit von Dexrazoxan, hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Amifostin beschäftigt sich ein sehr kritischer, lesenswerter Übersichtsartikel kanadischer Autoren (2). Er basiert auf der Auswertung randomisierter Phase-III-Studien, die zwischen 1986 und 1997 in der englischsprachigen Fachliteratur publiziert wurden.

Die Kardiomyopathie, eine gefürchtete Nebenwirkung der zytostatischen Therapie mit Anthrazyklinen, manifestiert sich meistens innerhalb des ersten Jahres nach Behandlung, wobei die Häufigkeit u.a. von der kumulativen Dosis abhängt (z.B. 7% bei 550 mg/m² Doxorubicin). Der Eisen-Chelatbildner Dexrazoxan, der intrazellulär verfügbares Eisen vermindert und die Bildung freier Sauerstoffradikale reduziert, war in verschiedenen klinischen Studien kardioprotektiv wirksam (3). Das Design der vorwiegend bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom durchgeführten randomisierten Studien (d.h. Verwendung sehr hoher kumulativer Dosen von Anthrazyklinen im experimentellen und im Kontroll-Arm) wird von den kanadischen Onkologen kritisiert. In diesen Studien konnte trotz nachgewiesener kardioprotektiver Wirkung von Dexrazoxan keine Verbesserung der Ansprechrates oder des Überlebens gezeigt werden. Die Patientinnen wurden somit unnötig einer vorhersehbaren, möglicherweise lebensbedrohlichen Toxizität ausgesetzt. Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Studien beim metastasierten Mammakarzinom rechtfertigen derzeit nicht die Gabe von Dexrazoxan außerhalb klinischer Studien. Hinsichtlich des Designs zukünftiger Studien schlagen die Autoren entweder den Vergleich einer in bezug auf die verabreichte Anthrazyklin-Dosis konventionellen Polychemotherapie + Dexrazoxan oder den Vergleich konventioneller mit höheren Dosen Anthrazykline plus Dexrazoxan vor.

Auf klinische Studien und auf die daraus abgeleiteten Empfehlungen zum Einsatz rekombinanter hämatopoetischer Wachstumsfaktoren haben wir unsere Leser wiederholt hingewiesen (AMB 1995, **29**, 21 und [1998, 32, 1](#)). Im Unterschied zu akuten Leukämien, bei denen im Rahmen der

Standardtherapie durch zusätzliche Gabe von G-CSF oder GM-CSF eine Verminderung der Morbidität und Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes, nicht jedoch eine Verbesserung der Therapieergebnisse erreicht werden konnte, wurden in den meisten randomisierten Studien Patienten mit soliden Tumoren (vorwiegend Bronchial- oder Mammakarzinom) und Non-Hodgkin-Lymphomen mit einer intensivierten Polychemotherapie \pm G-CSF oder GM-CSF behandelt, deren höhere Toxizität bekannt, deren Überlegenheit hinsichtlich Ansprechrates und Überleben bisher jedoch nicht gezeigt werden konnte. Eine dieser Studien – intensivierte Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid + G-CSF bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (4) – führte zur Zulassung von G-CSF durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA. Der Einsatz von G-CSF oder GM-CSF außerhalb klinischer Studien mit dem Ziel der Dosisintensivierung der Chemotherapie ist derzeit nicht zu begründen. Zukünftige, z.T. bereits begonnene Studien sollten sich der Frage widmen, ob eine Dosisintensivierung plus G-CSF oder GM-CSF einer Standardtherapie hinsichtlich „Lebensqualität“ und Überleben überlegen ist.

Auch die Phase-III-Studie, die zur Zulassung von Amifostin (vgl. [AMB 1997, 31, 6b](#) und [1998, 32, 7b](#)) durch die FDA führte (Reduktion des auf Neutropenie beruhenden Infektionsrisikos bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom), verglich eine dosisintensivierte Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Cisplatin \pm Amifostin. Die mögliche Überlegenheit einer Dosisintensivierung der Chemotherapie bei dieser Tumorart war damals unklar; sie ist durch die Ergebnisse von inzwischen vorliegenden Phase-III-Studien in Frage gestellt worden. Auch zu Amifostin sind deshalb klinische Studien dringend notwendig, die klären, ob eine Standardchemotherapie plus Amifostin die Nebenwirkungen vermindert und die „Lebensqualität“ verbessert oder ob eine intensive Chemotherapie plus Amifostin der Standardchemotherapie überlegen ist.

Fazit: Phase-III-Studien, welche die Überlegenheit neuer Therapiestrategien (z.B. Dosisintensivierung der Chemotherapie) in Verbindung mit der Gabe chemoprotektiver Substanzen (z.B. Dexrazoxan, G-CSF oder GM-CSF, Amifostin) gegenüber der Standardtherapie eindeutig beweisen, fehlen weitgehend. Zukünftige randomisierte klinische Studien sollten offensichtliche Fehler der Vergangenheit vermeiden und zur Beantwortung der wesentlichen Fragen (z.B. Reduzierung der Morbidität, Verbesserung der „Lebensqualität“, Verlängerung des Überlebens, Kosten-Nutzen-Analysen) beitragen. Dies ist auch angesichts des zunehmenden Druckes der pharmazeutischen Industrie im Hinblick auf Vermarktung und Ausweitung der Indikationen für diese Substanzen wichtig.

Literatur

1. Schuchter, L.M.: *Oncology* [1997, 11, 505](#).
2. Phillips, K.-A., und Tannock, I.F.: *J. Clin. Oncol.* [1998, 16, 3179](#).
3. Singal, P.K., und Iliskovic, N.: *N. Engl. J. Med.* [1998, 339, 900](#).
4. Crawford, J., et al.: *N. Engl. J. Med.* [1991, 325, 164](#).