

AMB 2006, 40, 41

Trastuzumab in der adjuvanten Therapie des HER-2-positiven Mammakarzinoms: Vielversprechende Ergebnisse, aber zahlreiche offene Fragen

Zusammenfassung: Insgesamt vier bis heute publizierte Phase-III-Studien mit unterschiedlichem Design und noch kurzer Beobachtungsdauer an etwa 7000 Patientinnen haben übereinstimmend eine signifikante Verlängerung des erkrankungs- bzw. rezidivfreien Überlebens durch Trastuzumab (Herceptin®) in der adjuvanten Therapie (Chemo- ± Hormontherapie) von Frauen mit HER-positivem Mammakarzinom ergeben. In zwei dieser Studien, die gemeinsam ausgewertet wurden, zeigte sich auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um knapp 3% nach drei Jahren. Trastuzumab wird nach der im Mai 2006 erfolgten Erweiterung der Zulassung in Zukunft Bestandteil adjuvanter Therapiekonzepte bei Frauen mit HER-positivem Mammakarzinom sein. Dabei sollte sich die Gabe am Design der HERA- bzw. B31-Studie orientieren und aufgrund der langen Halbwertszeit eine dreiwöchentliche Applikation gewählt werden. Die Therapie mit Trastuzumab sollte spätestens 2-3 Monate nach Ende der Primärtherapie begonnen werden. Ergebnisse zur Wirksamkeit von Trastuzumab, ergänzend zur Hormontherapie und ohne vorausgegangene Chemotherapie, liegen für die adjuvante Situation nicht vor. Angesichts der sehr hohen Kosten von Trastuzumab und zahlreicher offener Fragen zur optimalen Gabe im Rahmen der adjuvanten Therapie sind unbedingt weitere randomisierte klinische Studien nötig. Sie müssen insbesondere die am besten geeignete Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab und die Dauer der Trastuzumab-Therapie klären. Die unter Trastuzumab häufige Kardiotoxizität erfordert vor, während und nach der Gabe gründliche kardiologische Untersuchungen, einschließlich regelmäßiger Bestimmungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Die in den randomisierten klinischen Studien verwendeten kardialen Ausschlusskriterien und die detaillierten Angaben in der Fachinformation zur Kardiotoxizität von Herceptin® müssen unbedingt beachtet werden.

Grundlagen und klinische Situation: Der humane „Epidermal growth factor receptor 2“ (HER2) gehört zur Familie der epidermalen Rezeptoren für Wachstumsfaktoren, die als transmembranäre Glykoproteine über Tyrosinkinase-Aktivität verfügen und wichtige zelluläre Prozesse, wie Wachstum und Differenzierung, regulieren (1). HER2 wird in ca. 25-30% der Mammakarzinome infolge Genamplifikation oder vermehrter Produktion des Proteins verstärkt exprimiert (1, 2). Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Überexpression von HER2 mit aggressiverem Verlauf des Mammakarzinoms sowie häufigeren Rezidiven und höherer Letalität bei *nodal-positiven* Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom assoziiert ist (2). Demgegenüber ist die klinische Bedeutung des HER2-positiven Mammakarzinoms bei *nodal-negativen* Patientinnen weniger klar, zumal in den klinischen Studien die Methoden zum Nachweis einer HER2-Überexpression häufig variierten und Ergebnisse zum Teil auf retrospektiven Subgruppenanalysen basierten (2). Wir haben 1999 auf den Einsatz von Trastuzumab, einem gegen die extrazelluläre Domäne von HER2 gerichteten humanisierten monoklonalen Antikörper als neue Behandlungsstrategie bei Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom hingewiesen (3). Inzwischen sind auch die Zwischenanalysen von drei großen, randomisierten klinischen Studien zum Einsatz von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom publiziert worden (4, 5). An der Planung der Studien waren Genentech (San Francisco, USA) bzw. Hoffmann-La Roche (Basel, Schweiz) beteiligt, und sie wurden von diesen Firmen finanziell unterstützt. Wegen ihrer positiven Ergebnisse haben diese Studien sowohl in der medizinischen Fachliteratur (1, 6) als auch in der Laienpresse ein großes Echo gefunden. Gleichzeitig wurden diese Studien aber aufgrund der z.T. noch sehr kurzen Beobachtungsdauer, methodischer Mängel, zahlreicher offener Fragen zum optimalen Einsatz von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie und wegen der noch unklaren kardialen Sicherheit von Trastuzumab auch kritisch kommentiert (7-12). Am 27. April 2006 wurde vom „Committee for Medicinal Products for Human Use“ (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine Änderung der Zulassung von Trastuzumab empfohlen („Positive opinion“), und am 24. Mai 2006 hat die Europäische Gemeinschaft der Erweiterung der Zulassung von Trastuzumab zugestimmt. Als neues Anwendungsgebiet von Trastuzumab wurde die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom im Frühstadium nach

Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit indiziert) aufgenommen. Trastuzumab sollte nur bei Patientinnen angewendet werden, deren Tumore eine mittels valider Untersuchungsmethoden nachgewiesene HER2-Überexpression oder -Genamplifikation aufweisen.

Wir möchten im Folgenden unsere Leser über die drei als Vollpublikationen vorliegenden, großen randomisierten klinischen Phase-III-Studien (4, 5), auf die auch in der geänderten Fachinformation zu Herceptin® (Stand: Mai 2006) hingewiesen wird, sowie über eine kleinere finnische Phase-III-Studie (13) mit interessantem Design informieren. Gleichzeitig möchten wir offene Fragen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms mit Trastuzumab und zur Verträglichkeit dieses monoklonalen Antikörpers kurz diskutieren.

Studien: Am 20. Oktober 2005 wurden im N. Engl. J. Med. geplante Zwischenanalysen sowohl der internationalen HERA-Studie als auch der nordamerikanischen B-31- bzw. N9831-Studien publiziert, die im Rahmen des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) und North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) durchgeführt wurden (4, 5). Die beiden B-31- und N9831- Studien wurden nach einer vom National Cancer Institute (NCI) und von der Food and Drug Administration (FDA) gebilligten Protokolländerung gemeinsam ausgewertet (5). Die wesentlichen Informationen zu den Patientencharakteristika und dem primären Endpunkt dieser Studien sind in Tab. 1 und 2 zusammengefasst. Die Patientinnenkollektive in den drei Studien unterschieden sich insbesondere hinsichtlich der etablierten Risikokategorien beim Mammakarzinom, wobei der Anteil der Patientinnen sowohl mit nodal-positivem Mammakarzinom als auch mit einer Tumorgröße > 2 cm in den B-31- bzw. N9831-Studien höher war.

HERA-Studie: Die Ergebnisse der internationalen HERA-Studie mit Beteiligung von Zentren in Europa, Nord- und Südamerika sowie Japan basieren auf der Zwischenauswertung von 3387 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom, die im Rahmen der neoadjuvanten (etwa 10% der Patientinnen) oder adjuvanten Behandlung nach Randomisierung für ein Jahr mit Trastuzumab behandelt oder nur beobachtet wurden (4). Diese Studie umfasste auch eine dritte Gruppe (Behandlung mit Trastuzumab über zwei Jahre), deren Ergebnisse aber vermutlich erst 2008

vorliegen werden. Alle Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom erhielten mindestens vier Zyklen einer nicht standardisierten Chemotherapie, entweder neoadjuvant oder nach lokoregionärer Behandlung (operative Entfernung des Tumors, ggf. Nachbestrahlung). Die Chemotherapie enthielt bei 94% der Patientinnen ein Anthrazyklin, aber nur bei 26% ein Taxan. Erst nach Abschluss der primären Therapie, die bei drei Vierteln der Patientinnen auch eine Bestrahlung umfasste, wurden diese bei ausreichender kardialer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion = LVEF \geq 55%) in den Arm ein oder zwei Jahre Trastuzumab (initiale Dosis: 8 mg/kg; Erhaltungsdosis: 6 mg/kg alle drei Wochen) bzw. Beobachtung randomisiert. Zusätzlich erhielten die Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom nach Abschluss der Chemotherapie eine adjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen bzw. nach Protokolländerung einen Aromatasehemmer. In der Zwischenanalyse nach medianer Beobachtungsdauer von nur einem Jahr waren hinsichtlich des primären Endpunkts „Erkrankungsfreies Überleben“ (definiert als Rezidiv des Mammakarzinoms, Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms, Zweitmalignom oder Tod) insgesamt 127 Ereignisse in der Trastuzumab- und 220 in der Beobachtungsgruppe aufgetreten (Tab. 1). Die Hazard Ratio (HR) für ein Ereignis in der Trastuzumab- versus Beobachtungsgruppe betrug 0,54 (Konfidenzintervall = CI: 0,43-0,67; $p < 0,0001$). Dies bedeutet eine absolute Risikoreduktion hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens nach zwei Jahren von 8,4%. Das Gesamtüberleben der Patientinnen unterschied sich in der Zwischenanalyse nicht signifikant. Die Analysen des erkrankungsfreien Überlebens in explorativen Subgruppenanalysen ergaben für die HR mit 95%-CI für die meisten, aber nicht für alle Subgruppen, einen eindeutigen Vorteil zugunsten von Trastuzumab. So lag z.B. die HR für ältere Frauen (\geq 60 Jahre; $n = 549$) nur bei 0,70 (CI: 0,40-1,23) und in der Gruppe der Patientinnen, die Taxane erhielten ($n = 873$), bei 0,77 (CI: 0,53-1,13).

B-31- und N9831-Studie: In die beiden nordamerikanischen B-31- und N9831-Studien mit ähnlichem Design der Protokolle wurden fast 5000 Patientinnen mit operablem HER2-positivem Mammakarzinom aufgenommen (5). In der B-31-Studie erhielten die Patientinnen nach operativer Entfernung des Mammakarzinoms eine adjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen AC (Doxorubicin plus Cyclophosphamid), gefolgt von vier Zyklen Paclitaxel alle drei Wochen oder die selbe adjuvante

Chemotherapie plus Trastuzumab (initiale Dosis 4 mg/kg gleichzeitig mit der ersten Dosis Paclitaxel, gefolgt von einer wöchentlichen Dosis von 2 mg/kg für 51 Wochen). In der dreiarmligen N9831-Studie wurden die selbe adjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen AC und anschließend zwölf wöchentliche Gaben von Paclitaxel verabreicht. Gruppe A der N9831-Studie erhielt nach Randomisierung kein Trastuzumab, Gruppe B erhielt Trastuzumab nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie mit AC plus Paclitaxel und Gruppe C erhielt Trastuzumab parallel zur ersten Dosis Paclitaxel. In beiden Studien wurden die Patientinnen mit brusterhaltender Operation nach Abschluss der Chemotherapie bestrahlt, und Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom erhielten eine adjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen für fünf Jahre bzw. nach Publikation der ersten Ergebnisse der ATAC-Studie (14) mit einem Aromatasehemmer. Auch in diesen Studien wurde Trastuzumab nur verabreicht, wenn unter der primären Chemotherapie keine kardialen Symptome aufgetreten waren und eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bzw. Erniedrigung der LVEF $< 16\%$ gegenüber dem Ausgangswert vorlag. In der geplanten Zwischenanalyse dieser Studien waren nach einer medianen Beobachtungsdauer von 1,5 Jahren (N9831) bzw. 2,4 Jahren (B-31) hinsichtlich des primären Endpunkts „Erkrankungsfreies Überleben“ (definiert als Auftreten eines lokalen oder entfernten Rezidivs bzw. eines kontralateralen Mammakarzinoms, Auftreten von Zweitmalignomen, Tod vor Rezidiv oder Auftreten eines zweiten Malignoms) insgesamt 261 Ereignisse in der Kontroll- und 133 Ereignisse in der Trastuzumab-Gruppe aufgetreten. Die HR für ein erstes Ereignis in der Trastuzumab- versus Kontroll-Gruppe betrug 0,48 (CI: 0,39-0,59; $p < 0,0001$). Durch einjährige Gabe von Trastuzumab konnte nach drei Jahren eine absolute Risikoreduktion von 11,7% hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens (75,4% in der Kontroll- und 87,1% in der Trastuzumab-Gruppe) erreicht werden. Auch im Gesamtüberleben nach drei Jahren (94,3% in der Trastuzumab- und 91,7% in der Kontroll-Gruppe) fand sich ein Vorteil zugunsten der adjuvanten Gabe des monoklonalen Antikörpers (Tab. 2). Für diese Auswertungen wurde Gruppe B der N9831-Studie wegen der *sequenziellen* Gabe von Trastuzumab nach Abschluss der Chemotherapie mit AC plus Paclitaxel nicht berücksichtigt. Eine vom „Data monitoring committee“ verlangte, vorab nicht geplante Zwischenanalyse zwischen Gruppe B und Gruppe C der N9831-Studie ergab einen signifikanten Vorteil (erkrankungsfreies Überleben) für die parallel mit Paclitaxel begonnene Gabe von Trastuzumab (53 versus 84 Ereignisse; HR 0,64),

jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe A und B. Diese Ergebnisse wurden in der Publikation im N. Engl. J. Med. aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer nur kurz diskutiert, jedoch auf dem letztjährigen Kongress der American Society of Oncology (ASCO) in einem Vortrag präsentiert (15).

FinHER-Studie: In der finnischen, nicht von der pharmazeutischen Industrie finanziell unterstützten, multizentrischen FinHer-Studie wurde vor einer Polychemotherapie mit 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid (FEC) die Wirksamkeit von Docetaxel mit Vinorelbin in der adjuvanten Therapie von Patientinnen im Alter < 66 Jahre mit Mammakarzinom verglichen (13). In dieser Studie wurden insgesamt 1010 Patientinnen behandelt, wobei Frauen mit HER2-positivem Mammakarzinom (n = 232) nach Randomisierung mit Docetaxel ± Trastuzumab bzw. Vinorelbin ± Trastuzumab und anschließend mit drei Zyklen FEC behandelt wurden. Als Begründung für das Design dieser Studie nannten die Autoren in-vitro-Ergebnisse, die für synergistische Wirkungen der Kombination von Trastuzumab mit Taxanen oder Vinorelbin sprachen. Trastuzumab wurde zeitgleich mit dem ersten Zyklus Docetaxel oder Vinorelbin begonnen (initiale Dosis 4 mg/kg und anschließend 2 mg/kg, insgesamt neun wöchentliche Gaben; Trastuzumab-Infusion jeweils vor Docetaxel oder Vinorelbin). Nach Abschluss der Chemotherapie wurden die Patientinnen mit brusterhaltender Operation bestrahlt und Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom erhielten eine adjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen über fünf Jahre. Ausgeschlossen wurden u.a. Patientinnen mit kardialer Erkrankung (z.B. mit Herzinsuffizienz, medikamentös behandelten Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt innerhalb der vorausgegangenen 12 Monate). Nach einer medianen Beobachtungsdauer von etwa drei Jahren waren hinsichtlich des primären Endpunkts „Rezidivfreies Überleben“ (definiert für den Zeitraum von der Randomisation bis zum Nachweis eines lokalen, entfernten oder kontralateralen invasiven Mammakarzinoms oder Tod) insgesamt 27 Ereignisse in der Kontroll- und 12 Ereignisse in der Trastuzumab-Gruppe aufgetreten. Die HR für ein erstes Ereignis in der Trastuzumab- versus Kontroll-Gruppe betrug 0,42 (CI: 0,21-0,82; p < 0,01). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens war ein Trend zugunsten von Trastuzumab (6 versus 14 Patientinnen in der Kontroll-Gruppe gestorben), jedoch kein signifikanter Unterschied erkennbar. In der Gesamtgruppe der Patientinnen war das rezidivfreie (91% versus 86%; p = 0,005),

nicht jedoch das Gesamtüberleben nach drei Jahren signifikant besser für Patientinnen, die mit Docetaxel adjuvant behandelt wurden.

Kardiotoxizität: Bereits in den Studien zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms mit Trastuzumab (als Monotherapie oder in Kombination mit Zytostatika) war eine Kardiotoxizität (Abnahme der LVEF, Auftreten einer Herzinsuffizienz und/oder ventrikulärer Arrhythmien) als wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) aufgefallen (3, 11, 16). Dies führte dazu, dass in den Studien mit Trastuzumab im Rahmen der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms strenge Kriterien zur Überwachung der kardialen Funktion vor und unter Trastuzumab-Gabe (u.a. regelmäßige Bestimmungen der LVEF) angelegt und Patientinnen mit eingeschränkter kardialer Funktion bzw. vorbestehender Herzerkrankung ausgeschlossen wurden (4, 5, 13). Trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen wurde am 31. August 2005 ein Warnhinweis des nordamerikanischen Spontanerfassungssystems für UAW (MedWatch) der FDA veröffentlicht und auf die signifikante Zunahme der Kardiotoxizität unter Trastuzumab im Vergleich zur Kontroll-Gruppe in der NSABP-B-31-Studie sowie auf die ungewöhnlich häufigen Verzögerungen oder sogar Abbrüche der Therapie wegen Verschlechterung der kardialen Funktion in der Trastuzumab-Gruppe hingewiesen (17). In einer detaillierten Auswertung der kardialen UAW in der NSABP-B-31-Studie zeigten sich bei 31 von 850 mit Trastuzumab behandelten Patientinnen im Vergleich zu 5 von 814 Patientinnen in der Kontroll-Gruppe kardiale Ereignisse (definiert als Tod oder Einschränkung der kardialen Funktion, entsprechend Grad III oder IV nach der Klassifikation der New York Heart Association; 18). Der Unterschied in der kumulativen Häufigkeit nach drei Jahren betrug 3,3% (4,1% in der Trastuzumab- und 0,8% in der Kontroll-Gruppe). Darüber hinaus beendeten 14% der Patientinnen wegen asymptomatischer Erniedrigung der LVEF und 4% wegen symptomatischer Kardiotoxizität vorzeitig die adjuvante Therapie mit Trastuzumab. In einer multivariaten Analyse wurden als wichtige Risikofaktoren für das Auftreten einer kardialen Dysfunktion unter Trastuzumab das *Alter* (neun von 48 Patientinnen im Alter ≥ 50 Jahren mit grenzwertiger LVEF, d.h. $\leq 54\%$, entwickelten unter Trastuzumab eine Herzinsuffizienz) und die *LVEF nach Abschluss der Chemotherapie mit AC*, überraschenderweise aber nicht die Thoraxbestrahlung identifiziert (11, 18). Von insgesamt 102 auswertbaren Patientinnen, die

Trastuzumab vorzeitig absetzen, entwickelten 21 in der Folge kardiale Symptome. Die relativ kurze Beobachtungsdauer in dieser Studie erlaubt keine endgültige Aussage zu den langfristigen Auswirkungen der kardialen Funktionseinschränkung und der klinischen Bedeutung einer asymptomatischen Abnahme der LVEF unter Trastuzumab. Als Gründe für die geringere, aber statistisch hochsignifikante Kardiotoxizität von Trastuzumab in der HERA-Studie werden ein weniger gründliches kardiales Monitoring und die *sequenzielle* Gabe von Trastuzumab nach Abschluss der Chemotherapie im Vergleich zur *parallelen* Gabe von Paclitaxel und Trastuzumab in der NSABP-B-31-Studie vermutet (11). Interessanterweise führte Trastuzumab, das in der FinHer-Studie nur über neun Wochen und *vor* der adjuvanten Chemotherapie mit 60 mg/m² Epirubicin (Standarddosis 90 mg/m²) verabreicht wurde, nicht zu einer Abnahme der LVEF oder zum Auftreten einer Herzinsuffizienz (13). In einem lesenswerten Editorial im J. Clin. Oncol. wurde kürzlich auf Unterschiede der kardialen Dysfunktion nach Anthrazyklinen (Typ I) und Trastuzumab (Typ II) hingewiesen (19). Während sowohl die klinischen als auch ultrastrukturellen Merkmale der durch Anthrazykline ausgelösten, dosisabhängigen Kardiotoxizität aufgrund des langjährigen Einsatzes dieser Substanzklasse gut bekannt sind, sollten jedoch die Aussagen zur Kardiotoxizität von Trastuzumab (z.B. keine Dosisabhängigkeit, unterschiedliche Schweregrade der kardialen Dysfunktion, Kardiotoxizität nach Absetzen rasch reversibel und medikamentös gut beeinflussbar) aufgrund der begrenzten Langzeiterfahrungen mit diesem monoklonalen Antikörper mit Vorsicht interpretiert werden. Auch wichtige experimentelle Befunde, die auf eine Bedeutung der Signalübertragung über HER2 für die normale Herzfunktion sowie von HER2 und HER4 bzw. deren Ligand, Neuregulin-1, für die normale Herzentwicklung hinweisen, mahnen zur Vorsicht und gründlichen Nachbeobachtung der Patientinnen mit eingeschränkter LVEF und/oder kardialen Symptomen nach Trastuzumab (19-21).

Offene Fragen zu Therapiemodalitäten und zur Sicherheit von Trastuzumab:

Die oben dargestellten Ergebnisse von insgesamt vier randomisierten klinischen Phase-III-Studien verdeutlichen die Wirksamkeit von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms, werfen gleichzeitig aber zahlreiche Fragen auf, die nur durch weitere randomisierte klinische Studien beantwortet werden können (4, 5, 13). So sind der optimale Zeitpunkt für den Beginn der Trastuzumab-Gabe, die am

besten geeigneten zytostatischen Kombinationspartner (z.B. Taxane, Vinorelbin, Platinverbindungen), das Applikationsintervall (wöchentlich oder alle drei Wochen) und die Abfolge der Chemotherapie und Gabe von Trastuzumab (simultan oder sequenziell) ebenso unklar wie die erforderliche Dauer (1, 6-8, 22). Die Ergebnisse der finnischen Studie, allerdings an kleiner Patientinnenzahl, sprechen dafür, dass durch eine sehr frühe und zeitlich auf wenige Wochen begrenzte Gabe von Trastuzumab ähnliche Therapieergebnisse erreicht werden können wie durch die einjährige Gabe in den großen Phase-III-Studien (13). Angesichts der Kardiotoxizität von Trastuzumab, aber auch der sehr hohen Kosten bei einjähriger Gabe alle drei Wochen (abhängig vom Körpergewicht ca. 27800 EUR für Patientinnen < 50 kg bis ca. 54900 EUR für Patientinnen > 75 kg; Grundlage: Lauer Taxe Apothekenverkaufspreis) sollte die Frage nach der Dauer der Therapie vorrangig und möglichst unabhängig von Firmeninteressen, z.B. im Rahmen der Versorgungsforschung, beantwortet werden. Auf die erheblichen Kosten, die aus dem Verwurf von Trastuzumab bei derzeit nur verfügbarer Durchstechflasche mit 150 mg resultieren (bis zu fünfstelligen Euro-Beträge/Patientin und Jahr), wurde kürzlich auch in einem Leserbrief an das N. Engl. J. Med. kritisch hingewiesen (23). Pharmakokinetische Untersuchungen sprechen dafür, dass die Halbwertszeit von Trastuzumab deutlich länger ist (ca. 28 Tage) als ursprünglich angenommen wurde und deshalb ein dreiwöchiges Applikationsintervall ausreicht (24). Die bisher vorliegenden explorativen Subgruppenanalysen nach sehr kurzer Beobachtungsdauer erlauben keine Aussage darüber, ob die Wirksamkeit von Trastuzumab tatsächlich für alle Frauen mit HER2-positivem Mammakarzinom vergleichbar gut ist. Bei Frauen mit kleinem (Tumorgröße ≤ 1 cm), nodal-negativem Mammakarzinom, die in der HERA-Studie ausgeschlossen wurden, und bei älteren Patientinnen (≥ 60 Jahre) mit nodal-negativem, Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom ist die Indikation für Trastuzumab sehr kritisch zu hinterfragen. Die langfristigen Auswirkungen der Kardiotoxizität, aber auch anderer UAW nach Trastuzumab, z.B. die bei wenigen Frauen in den B-31-/N9831-Studien beobachtete interstitielle Pneumonitis (5), können erst in einigen Jahren sicher beurteilt werden.

Die Tatsache, dass alle diese Fragen trotz des Einschlusses von inzwischen etwa 10300 Patientinnen mit HER-positivem Mammakarzinom in z.T. noch unveröffentlichte, randomisierte klinische Studien nicht sicher beantwortet werden

können, verdeutlicht erneut, wie wesentlich klinische Studienregister und eine gemeinsame, nicht vorwiegend von Interessen der pharmazeutischen Industrie bestimmte Konzeption klinischer Studien zu wichtigen Therapiestrategien bei onkologischen Patienten ist. Wie bei den meisten heute in der Onkologie eingesetzten zielgerichteten Therapiestrategien (25) fehlen leider auch noch gesicherte Erkenntnisse über prädiktive biologische Merkmale der Tumorzellen bei HER2-positivem Mammakarzinom, die ein Ansprechen auf bzw. eine Resistenz gegenüber Trastuzumab zuverlässig voraussagen.

Literatur

1. Burstein, H.J.: N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 1652.
2. Cianfrocca, M., und Goldstein, L.J.: Oncologist 2004, **9**, 606.
3. AMB 1999, **33**, 14.
4. Piccart-Gebhart, M.J., et al. (HERA = **HER**ceptin **A**djuvant trial): N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 1659.
5. Romond, E.H., et al. (NSABP = **N**ational **S**urgical **A**djuvant **B**reast and **B**owel **P**roject trial B-31 und NCCTG = **N**orth **C**entral **C**ancer **T**reatment **G**roup trial N9831): N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 1673.
6. Hortobagyi, G.N.: N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 1734.
7. arznei-telegramm 2005, **38**, 96.
8. Prescrire International 2005, **25**, 814.
9. Editorial: Lancet 2005, **366**, 1673.
10. arznei-telegramm 2005, **38**, 107.
11. Levine, M.N.: J. Clin. Oncol. 2005, **23**, 7775.
12. Gilbert, S.G.: N. Engl. J. Med. 2006, **354**, 640.
13. Joensuu, H., et al. (FinHer = **F**inland **H**erceptin study): N. Engl. J. Med. 2006, **354**, 809.
14. AMB 2004, **38**, 8b und 2005, **11**, 81.
15. Perez, E.A., et al.: American Society of Clinical Oncology Scientific Symposia. Orlando, 2005.
16. Seidman, A., et al.: J. Clin. Oncol. 2002, **20**, 1215.
17. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#chronological
18. Tan-Chiu, E., et al. (NSABP = **N**ational **S**urgical **A**djuvant **B**reast and **B**owel **P**roject): J. Clin. Oncol. 2005, **23**, 7811.
19. Ewer, M.S., und Lippman, S.M.: J. Clin. Oncol. 2005, **23**, 2900.
20. Chien, K.R.: N. Engl. J. Med. 2006, **354**, 789.
21. Özcelik, C., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002, **99**, 8880.
22. Puglisi, F., und Piccart, M.: Onkologie 2005, **28**, 547.
23. Mastrianni, D.M.: N. Engl. J. Med. 2006, **354**, 640.
24. Baselga, J., et al.: J. Clin. Oncol. 2005, **23**, 2162.
25. AMB 2004, **38**, 95b.

Tabelle 1
Merkmale der Patientinnen, Risikokategorien und Therapieergebnisse in der HERA-Studie (4)

Variable	1 Jahr Trastuzumab	Beobachtung
Patientinnen (n)	1694	1693
Alter (Median)	49 Jahre	49 Jahre
Nodaler Status		
Nicht beurteilt*	186 (11,0%)	172 (10,2%)
Negativ	543 (32,1%)	557 (32,9%)
1-3 Lkn. befallen	482 (28,5%)	490 (28,9%)
≥ 4 Lkn. befallen	480 (28,3%)	473 (27,9%)
TumorgroÙe > 2 cm	831 (49,0%)	820 (48,4%)
Hormonrezeptor- Status		
Östrogen-positiv	772 (45,6%)	764 (45,1%)
Progesteron-positiv	615 (36,4%)	544 (32,1%)
Primäres Zielkriterium	Erkrankungs- freies Überleben	Erkrankungs- freies Überleben
Mediane Beobachtungsdauer	1 Jahr	1 Jahr
Erkrankungsfreies Überleben n. 2 Jahren	85,8%	77,4%
Gesamtüberleben	96,0%	95,1%

* = neoadjuvante Chemotherapie

Tabelle 2
Merkmale der Patientinnen, Risikokategorien und Therapieergebnisse in den Studien B-31 und N9831 (5)

Variable	Trastuzumab	Kontroll-Gruppe
Patientinnen (n)	1641	1645
Alter		
≤ 39 Jahre	269 (16,4%)	284 (17,2%)
40-59 Jahre	1119 (68,1%)	1144 (69,5%)
≥ 60 Jahre	284 (17,3%)	251 (15,2%)
Nodaler Status		
Negativ	89 (11,0%)	102 (12,6%)
1-3 Lkn. befallen	899 (54,8%)	880 (53,5%)
≥ 4 Lkn. befallen	684 (41,7%)	693 (42,1%)
Tumorgröße > 2 cm	1027 (62,6%)	972 (59,1%)
Hormonrezeptor-Status		
Östrogen-positiv	862 (52,5%)	886 (53,9%)
Progesteron-positiv	655 (39,9%)	694 (42,2%)
Primäres Zielkriterium	Erkrankungs-freies Überleben	Erkrankungs-freies Überleben
Mediane Beobachtungsdauer	2 Jahre*	2 Jahre*
Erkrankungsfreies Überleben n. 3 Jahren	87,1%	75,4%
Gesamtüberleben	94,3%	91,7%

* = Studie B-31: 2,4 Jahre; Studie N9831: 1,5 Jahre

Tabelle 3
Merkmale der Patientinnen, Risikokategorien und Therapieergebnisse in der FinHer-Studie (13)

Variable	Trastuzumab	Kein Trastuzumab
Patientinnen (n)	116	116
Alter (Median)	51,4 Jahre	49,9 Jahre
Nodaler Status		
Negativ	12 (10%)	25 (22%)
1-3 Lkn. befallen	64 (55%)	58 (50%)
> 3 Lkn. befallen	40 (34%)	33 (28%)
Tumorgröße > 2 cm	69 (59%)	81 (70%)
Hormonrezeptor-Status		
Östrogen-positiv	58 (50%)	51 (44%)
Progesteron-positiv	45 (39%)	34 (29%)
Primäres Zielkriterium	Rezidivfreies Überleben	Rezidivfreies Überleben
Mediane Beobachtungsdauer	37 Monate	35 Monate
Rezidivfreies Überleben n. 3 Jahren	89,3%	77,6%
Gesamtüberleben	96,3%	89,7%