

1/2

Abraxane® (Nab-Paclitaxel) in der Therapie des Mammakarzinoms

Innovative Nanopartikelformulierung von Paclitaxel, neuartig in der Wirkung

In einem prIME-Oncology-Symposium am diesjährigen ESMO-Kongress wurde mit Abraxane® (Nab-Paclitaxel) ein innovatives Taxan zur Therapie des Mammakarzinoms vorgestellt. Wir haben Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant als Symposiumsmoderator um einen Kommentar zu den Herausforderungen beim metastasierten Mammakarzinom gebeten und zu den Chancen, die sich mit der innovativen Substanz in dieser Indikation ergeben. Redaktion: Gerhard Kahlhammer

Abraxane® (Nab-Paclitaxel¹) ist das erste biologisch wirksame, an humanes Albumin gebundene Paclitaxel in Nanopartikelform und wurde entwickelt, um den therapeutischen Index konventioneller Taxane zu verbessern. Taxane sind lipophile, schlecht wasserlösliche Substanzen, weshalb zur parenteralen Verabreichung synthetische Lösungsvermittler (z. B. Cremophor EL und Tween 80) erforderlich sind. Diese tragen per se zu den bekannten Nebenwirkungen der taxanbasierten Therapie bei. Das Risiko einer durch Lösungsvermittler hervorgerufenen Hypersensitivitätsreaktion kann zwar durch entsprechende Prämedikation mit Antihistaminika/Kortikoiden und durch eine längere Infusionsdauer (mit konventionellem Paclitaxel 3 h) gesenkt werden, dennoch sind Verbesserungen in der Verträglichkeit und Patientenanwenderfreundlichkeit wünschenswert. Einen diesbezüglich grundlegenden Vorteil bietet Nab-Paclitaxel, eine Nanopartikelformulierung von Paclitaxel. Nab-Paclitaxel bindet an humanes Serumalbumin, das als Transportprotein für wasserunlösliche Moleküle fungiert, weshalb zur Verabreichung keine Lösungsvermittler erforderlich sind. Ein wesentlicher Vorteil von Nab-Paclitaxel ist, dass die Prämedikation entfällt und die Infusionszeit auf 30 Minuten verkürzt wird. Nab-Paclitaxel-Albumin-Komplexe binden darüber hinaus an die vom Tumor sezernierten SPARC-Proteine (Secreted Protein in Acidic and Rich in Cysteine). Die Interaktion mit Albuminrezeptoren erhöht den Transport des Zytostatikums durch

die Endothelzellen in das Interstitium um das 4,2-Fache, sodass sich Nab-Paclitaxel in letzter Konsequenz mit einer signifikant höheren Wirkstoffkonzentration im

Tumor anreichert.^{1, 2} Im Unterschied dazu wird der Transport des konventionellen Paclitaxels durch das Endothel durch den Lösungsvermittler verlangsamt. Kon-

Herausforderungen beim metastasierten Mammakarzinom, Chancen durch neue Technologien

Es sind in Österreich glücklicherweise nur wenige Mammakarzinome bereits bei Diagnosestellung metastasiert, etwa 5 %. Allerdings haben die Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom eine vergleichsweise kurze durchschnittliche Überlebensdauer von nur 18–30 Monaten, nur ein Fünftel lebt länger als 5 Jahre. Während Therapiealgorithmen im adjuvanten Setting gut definiert sind, ist das Vorgehen im metastasierten Stadium bei einer Vielzahl an möglichen Therapielinien nicht einheitlich standardisiert. Orientierungshilfen bieten die Tumorbiologie, die vorangegangene systemische Therapie, die Dauer des krankheitsfreien Intervalls, Komorbiditäten und die Präferenz der Patientinnen. In fortgeschrittenen Tumorsituationen ist der Ansatz einer Monotherapie als weniger belastende Option unterstützenswert, wie auch aus der Datenlage zu Nab-Paclitaxel ersichtlich wird, das in den USA und in der EU zugelassen ist. Die neue Technologie ist eine interessante Weiterentwicklung der konventionellen Chemotherapie und bietet den wesentlichen Vorteil, dass durch die Nanopartikelformulierung, das heißt durch die Bindung des Zytostatikums an Albumin, mehr Wirkstoff gezielter an den Tumor gelangt und das therapeutische Fenster insgesamt größer wird. Der Erfolg zeigt sich an höheren Remissionsraten, die in kürzerer Zeit erreicht werden können, und einer besseren Krankheitskontrolle selbst nach mehreren Vortherapien.^{5, 6} Interessant ist die Beobachtung, dass albuminbindende Proteine wie SPARC beim Mammakarzinom überexprimiert sind, was die Anreicherung von Nab-Paclitaxel im Tumor ebenfalls begünstigt, wobei sich SPARC u. U. als Biomarker für die neue Therapie anbieten könnte.



Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant
Universitätsklinik für
Chirurgie, Medizinische
Universität Wien

ventionelles Paclitaxel hat aufgrund der Einlagerung des Wirkstoffs in Cremophor-Mizellen eine nichtlineare Pharmakokinetik. Demgegenüber zeichnet sich Nab-Paclitaxel über den klinisch relevanten Dosisbereich hinweg durch eine lineare Pharmakokinetik mit einer dosisabhängigen tumorhemmenden Wirkung aus.³ Darüber hinaus führt Nab-Paclitaxel mittels eines aktiven Transports zu einer präferenziellen Wirkstoffaufnahme im Zielgewebe, i. e. im Tumor.⁴ Mit diesen Eigenschaften können bestehende Limitationen einer in der Therapie des Mammakarzinoms etablierten Substanzklasse überwunden werden, wie auch aus der Phase-III-Registrierungsstudie eindrucksvoll hervorgeht.

In der Phase-III-Registrierungsstudie^{5, 6} wurde Nab-Paclitaxel in einer Dosis von 260 mg/m² als 30-minütige Infusion (1-mal alle 3 Wochen) mit konventionellem Paclitaxel (175 mg/m² 1-mal alle 3 Wochen, i. v. über 3 h) bei 460 Patientinnen mit metastasiertem Mammakar-

zinom verglichen. Die Dosisintensität war in der Nab-Paclitaxel-Gruppe um 49 % höher, was zu einer signifikant höheren Ansprechrate versus konventionellem Paclitaxel führte. Bei Patientinnen mit zumindest einer (adjuvanten und/oder palliativen) Vortherapie waren für Nab-Paclitaxel die Ansprechraten doppelt so hoch (27 % vs. 13 %; $p = 0,006$), die mediane Zeit zur Tumorprogression (20,9 vs. 16,1 Wochen; $p = 0,02$) und das Gesamtüberleben (56,4 vs. 46,7 Wochen; $p = 0,024$) signifikant länger als in der Kontrollgruppe. Trotz der um 49 % höheren verabreichten Paclitaxeldosis wurde die Lebensqualität unter Nab-Paclitaxel nicht beeinträchtigt. Die Inzidenz an Grad-4-Neutropenien war unter Nab-Paclitaxel signifikant geringer als unter konventionellem Paclitaxel. Sensorische Neuropathien manifestierten sich zwar häufiger unter Nab-Paclitaxel. Der klinisch wesentliche Unterschied bestand jedoch darin, dass sich die sensorischen Neuropathien aufgrund der linearen Pharmakokinetik von

Nab-Paclitaxel wesentlich schneller, i. e. bereits nach median 22 Tagen verbessert hatten. Es gab keine Unterschiede bei den Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Patientenalter (älter oder jünger als 65 Jahre), und trotz Weglassens der Prämedikation traten keine Grad-3/4-Überempfindlichkeitsreaktionen unter Nab-Paclitaxel auf.

ESMO-Guidelines zum metastasierten Mammakarzinom: Abraxane® wurde in die aktuell publizierten ESMO-Guidelines zum metastasierten Mammakarzinom aufgenommen und bietet sich in dieser Indikation als Monotherapie mit einem Überlebensvorteil an. In Österreich läuft derzeit eine nichtinterventionelle Studie mit Abraxane® unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. Günther Steger. ■

- 1 Desai N et al., Clin Cancer Res 2006; 12:1317–24
- 2 Aapro MS et al., Eur J Cancer 2008; 6(Suppl):3–11
- 3 Sparreboom A, Clin Cancer Res 2005; 11:4136–4143
- 4 Desai N, AAPS J 2012; 14(2):282–295
- 5 Gradishar WJ et al., J Clin Oncol 2005; 23:7794–7803
- 6 Gradishar WJ et al., J Clin Oncol 2009; 27:3611–3619

Entgeltliche Einschaltung