

Originaltitel:

Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers;
Fong, PC et al., N Engl J Med. 2009 Jul 9;361(2):123-34

Kommentierung:

Dr. med. Heinz Albrecht/Prof. Dr. med. Markus F. Neurath, Medizinische Klinik 1,
Universitätsklinikum Erlangen, 91054 Erlangen

Kommentar 14.09.09:

Neue molekulare Therapieansätze haben in den vergangenen zehn Jahren bei hämatologischen Systemerkrankungen und soliden Tumorerkrankungen zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose geführt. Im Rahmen einer Phase 1 Studie in der Onkologie untersucht nun die vorliegende Arbeit von Fong et al. die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olaparib (AZD2281), einem oralen PARP-Inhibitor. Der Wirkstoff bewirkt hierbei eine selektive Schädigung von Krebszellen, die er dadurch zum Absterben bringt. Dieser Mechanismus, den man sich so zu nutzen macht, wird als ‚synthetic lethality‘ (etwa: synthetische Sterblichkeit) bezeichnet. Dies bedeutet, dass durch die Hemmung von PARP (polyadenosine diphosphonate [ADP]-ribose polymerase) ein Reparaturmechanismus in einer (Krebs-)Zelle blockiert wird. Wenn nun dieselbe Zelle aufgrund einer weiteren Genmutation nicht in der Lage ist, den DNA-Schaden zu reparieren, stirbt sie in der Folge ab. Die wirkstoffbedingte Blockierung des einen Reparaturmechanismus in einer normalen Körperzelle oder einer Tumorzelle ohne weitere Genmutation kann durch andere intrazelluläre Reparaturmechanismen ausgeglichen werden, so dass der Wirkstoff nur dann effektiv wirksam ist, wenn beide Faktoren (Blockierung eines Reparaturmechanismus und Genmutation) synergistisch zusammenwirken.

Die in dieser Studie eingeschlossenen 60 Patienten wurden einerseits dahingehend untersucht, ob bei ihnen eine Genmutation in den BRCA1- und BRCA2-Genen vorlag (bei 23 war dies der Fall) und andererseits war es das Ziel die ‚richtige‘ Dosis von Olaparib (wirksam UND verträglich) herauszufinden. Weiterhin wurden die

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Wirkstoffs untersucht (anhand von ‚in vitro‘ – Untersuchungen). Bei den vorliegenden Tumorentitäten lagen bei den eingeschlossenen Patienten durchaus große Unterschiede vor. So handelte es sich im einzelnen um 21 Patienten mit Ovarialkarzinom, 9 Patienten mit Brustkrebs, 8 Patienten mit kolorektalem Karzinom, 4 Patienten mit Melanom, 4 Patienten mit Sarkom, 3 Patienten mit Prostatakarzinom, 3 Patientinnen mit Uterus- oder Vaginalkarzinom, 3 Patienten mit Lungenkrebs, 2 Patienten mit Pankreaskarzinom, 2 Patienten mit Mesotheliom und 1 Patient mit Nierenzellkarzinom (alle in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium). Diese erhielten Olaparib in unterschiedlicher Dosierung, angefangen mit 10 mg täglich über zwei Wochen und anschließend einer Woche Pause, bis zu 600 mg zweimal täglich ohne Pausen. Dosislimitierende Nebenwirkungen (Fatigue, Stimmungsschwankungen, Blutbildveränderungen, ...) wurden ab einer Gabe mehr als 400 mg zweimal täglich häufiger gesehen. Insgesamt war die Verträglichkeit von Olaparib jedoch sehr gut ohne wesentliche Grad 3 bis 4-Toxizität (nach CTCAE Version 3.0). Bezüglich des Vorliegens von BRCA1- und BRCA2-Genmutationen wurde kein Unterschied zwischen den Patienten in Hinblick auf die Nebenwirkungen gesehen.

Fong et al. konnten einerseits zeigen, dass Olaparib gut verträglich ist. Andererseits wurde in der Studie vor allem bei Patienten mit Brust- Ovarial- und Prostatakarzinom (mit BRCA1- und/oder BRCA2- Genmutationen) eine Stabilisierung der Krankheitssituation („stable disease“) oder sogar ein Zurückdrängen der Erkrankung („regression“) gesehen. Im einzelnen wurde unter anderem radiologisch (anhand der RECIST-Kriterien) bei 9 Patienten (8 davon mit Ovarialkarzinom, einer mit Brustkrebs) ein teilweises („partial response“) oder vollständiges („complete response“) Ansprechen gesehen. Bei 7 Patienten (6 davon mit Ovarialkarzinom, einer mit Prostatakarzinom) waren die Werte des Tumormarkers CA125 um mehr als 50 % gefallen.

Zusammenfassend lässt sich anhand der vorliegenden Studie folgendes schlussfolgern:

Kommentar Expertenbeirat



1. Olaparib ist oral appliziert ein gut verträglicher Wirkstoff (in der untersuchten Dosierung) mit nur wenig Nebenwirkungen
2. Die Wirksamkeit von Olaparib beschränkt sich auf Patienten mit nachgewiesener BRCA1- oder BRCA2-Genmutation, wie sie u. a. auch bei Patienten mit Magen-, Pankreas- und kolorektalen Tumoren in Studien nachgewiesen wurden
3. Die Hemmung des über den PARP-Weg vermittelten intrazellulären Reparaturmechanismus könnte auch beim Vorliegen anderer Genmutationen, die für die Behebung von DNA-Schäden verantwortlich sind, erfolgreich sein (z.B. Funktionsverlust der Proteine RAD51, CHK1, CHK2,...)
4. Es sollten weitergehende Studien initiiert werden, da vermutlich viele weitere Gene, die für Reparaturmechanismen in der Zelle verantwortlich sind, ebenfalls in einer Beziehung im Sinne einer ‚synthetic lethality‘ zu einer Hemmung des PARP-Wegs stehen und damit auch eine Übertragung der Ergebnisse auf andere Tumorentitäten (wie z.B. gastrointestinale Tumore) möglich werden sollte
5. Die in der Studie von Fong et al. gesehenen Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie mit Olaparib bedürfen weitergehender Untersuchungen (Resistenzmechanismen,...)
6. Patienten mit ursprünglich unterschiedlichen Tumorentitäten (Sarkome, gastrointestinale Tumore, gynäkologische Tumore, ...) könnten zukünftig abhängig vom Vorliegen molekularer Defekte in den Tumorzellen den gleichen Therapieansätzen zugeführt werden