

Second-line-Behandlung des malignen Pleuramesothelioms mit Pemetrexed (Alimta®) – eine Kasuistik

S. Nagel¹
E. Hobrack²
P. Jehle²
W. Schütte¹

Second-line Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma with Pemetrexed (Alimta®) – a Case Report

Zusammenfassung

Das maligne Pleuramesotheliom gilt als nicht chemosensitiver Tumor. Dennoch können Patienten von einer first-line-Chemotherapie profitieren, was in einer aktuellen randomisierten Studie gezeigt werden konnte. Berichtet wird von einem 76-jährigen Patienten, bei dem seit 4 Jahren ein malignes Pleuramesotheliom diagnostiziert war. Nach einer first-line-Therapie mit Gemcitabine/Oxaliplatin war eine partielle Remission festzustellen. Nach 15 Monaten kam es zum deutlichen Progress. Nach einer second-line-Therapie mit Pemetrexed konnte erneut eine sehr gute partielle Remission, die radiologisch sowie klinisch nachweisbar war, festgestellt werden. Anhand dieser Kasuistik soll gezeigt werden, dass bei Patienten mit malignem Pleuramesotheliom nicht nur eine first-line-Therapie in Erwägung gezogen werden sollte, sondern bestimmten Patienten auch unbedingt eine second-line-Therapie angeboten werden kann. Die neue Substanz Pemetrexed (Alimta®) bietet dafür eine hervorragende Alternative mit sehr gutem Wirkungsprofil bei günstigem Nebenwirkungsspektrum.

Abstract

Malignant Pleural Mesothelioma is regarded as a tumour, which lacks chemo-sensitivity. However, patients are able to benefit from a first line chemotherapy, as indicated in a currently published randomised study. Here the case of a 75 year old patient will be reported, who has been diagnosed with malignant pleural mesothelioma for 4 years. After a first line therapy with Gemcitabine/Oxaliplatin, partial remission was assessed. 15 months later a distinct progress was detected. After a second line therapy with Pemetrexed a sound partial response could be determined radiologically and clinically. This case history is supposed to exemplify that patients with malignant pleural mesothelioma should not only be considered for a first line therapy, but that a second line therapy may also be offered to a certain group of patients. The new substance Pemetrexed (Alimta®) offers an excellent alternative with a very good efficacy profile and a favourable spectrum of side effects.

Einleitung

Das maligne Pleuramesotheliom ist mit Asbestkontakt assoziiert [1]. Aufgrund der Zeit zwischen Exposition und Auftreten der Erkrankung von 14 bis 40 Jahren muss mit einem Anstieg des ma-

lignen Pleuramesothelioms in den nächsten Jahren gerechnet werden. Zwischen 2010 und 2020 wird der Höhepunkt an Pleuramesotheliomen erwartet [2,3]. Die Prognose des malignen Pleuramesothelioms ist schlecht, und das mediane Überleben wird mit 6–18 Monaten angegeben [4]. Eine Standardtherapie

Institutsangaben

¹Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau gGmbH, Klinik für Innere Medizin II (CA Dr. med. W. Schütte), Halle

²Krankenhaus Paul-Gerhardt-Stiftung Lutherstadt Wittenberg, Klinik für Innere Medizin (CA PD Dr. med. P. Jehle), Lutherstadt Wittenberg

Korrespondenzadresse

Dr. med. Wolfgang Schütte · Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau gGmbH · Klinik für Innere Medizin II · Röntgenstr. 1 · 06120 Halle · E-mail: wolfgang.schuette@medizin.uni-halle.de

Eingang: 26. August 2004 · **Annahme:** 20. Dezember 2004

Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 108–111 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-830195
ISSN 0934-8387

existiert nicht. Verschiedenste chemotherapeutische Substanzen wurden in der Monotherapie und in Kombinationen getestet mit Responderaten zwischen 10 und 50% [5]. In einer Metaanalyse für die Monotherapie ist die höchste Aktivität für Cisplatin beschrieben worden. Als Kombinationstherapie wird u. a. Cisplatin und Doxorubicin empfohlen [5]. Ein weiterer interessanter Kombinationspartner ist Gemcitabine, wobei eine Gemcitabine-Monotherapie als nicht effektiv gilt [6,7]. In Kombination mit Platinderivaten konnten für Gemcitabine in Phase-II-Studien gute Ergebnisse generiert werden [8–10,12], was auf einen Synergieeffekt beider Substanzen zurückgeführt wird [10,11]. Mit Pemetrexed (Alimta®) steht jetzt eine neue vielversprechende Substanz zur Behandlung des malignen Pleuramesothelioms zur Verfügung. In einer randomisierten Studie mit Cisplatin/Pemetrexed versus Cisplatin allein konnte ein signifikanter Vorteil im medianen Überleben für die Kombinationstherapie von 13,3 vs. 10,0 Monaten gefunden werden [13]. Damit konnte erstmals in einer randomisierten Phase-III-Studie ein Überlebensvorteil beim malignen Pleuramesotheliom gezeigt werden.

In der vorliegenden Kasuistik wird von einem 76-jährigen Patienten berichtet, bei dem mit einer second-line-Monotherapie mit Pemetrexed eine sehr gute partielle Remission eines malignen Pleuramesothelioms erreicht werden konnte.

Kasuistik

Anamnese und Untersuchungsbefunde

Ein 76-jähriger Patient, der durch seinen Asbestkontakt als Chemiker 11/2000 an einem malignen Pleuramesotheliom erkrankte, stellte sich im März 2002 mit zunehmenden thorakalen Schmerzen, Belastungsdyspnoe, Nachtschweiß, Inappetenz und einem deutlichen Leistungsknick vor. Im Jahr 2000/2001 war der Patient nach Erstdiagnose eines epitheloidzelligen Pleuramesothelioms mit 6 Zyklen einer Polychemotherapie mit Gemcitabine und Oxaliplatin behandelt worden. Das Ergebnis dieser Therapie war eine partielle Remission. Zum Vorstellungszeitpunkt im März 2002 war klinisch sowie in den CT-Aufnahmen des Thorax ein eindeutiger Progress nachweisbar (Abb. 1).

Therapieentscheidung

Im Rahmen einer internationalen multizentrischen offenen randomisierten Phase-III-Studie zur second-line-Behandlung des malignen Pleuramesothelioms mit Pemetrexed (Alimta) versus best supportive care wurde der Patient zwischen April 2002 und September 2002 mit 8 Zyklen Pemetrexed behandelt. Der Patient bekam 500 mg/m² Pemetrexed in 100 ml Natriumchloridlösung aller 3 Wochen verabreicht. Die Infusionszeit betrug 30 Minuten. Als Prämedikation erhielt der Patient an den Tagen – 1, 0 und + 1 jeweils 2 × 4 mg Dexamethason per os. Als weitere Prämedikation erhielt der Patient 400 µg Folsäure per os 7 Tage vor Beginn der Therapie sowie kontinuierlich über den gesamten Behandlungszeitraum. 1 mg Vitamin B₁₂ wurde aller 6 Wochen i. m. appliziert.

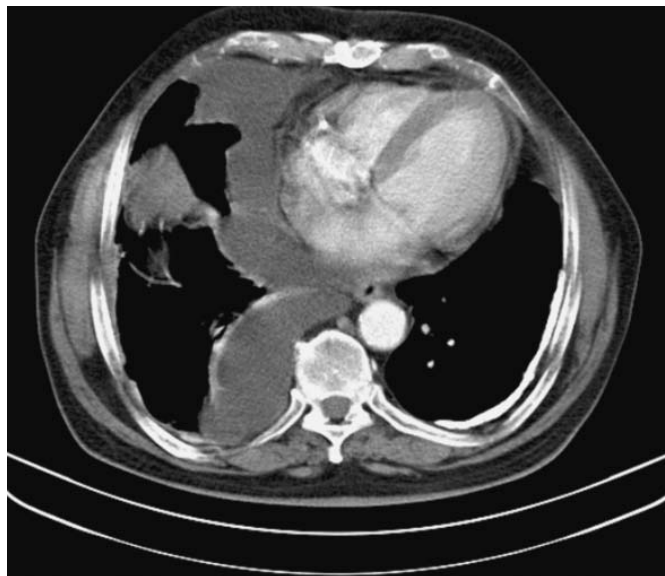


Abb. 1 CT-Thoraxaufnahme vor Therapie.

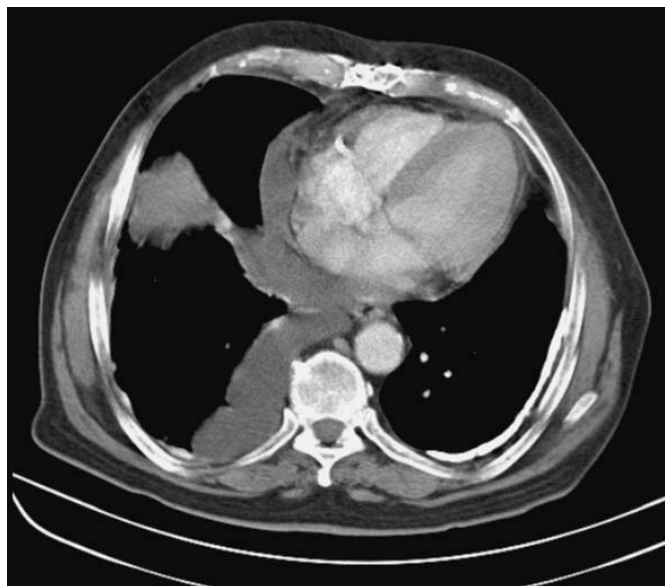


Abb. 2 CT-Thoraxaufnahme nach 3 Zyklen Pemetrexed.

Verlauf

Nach 3 Therapiezyklen mit Pemetrexed zeigte sich klinisch eine deutliche Besserung des Befindens mit Gewichtszunahme des Patienten. In der CT-Thorax-Aufnahme konnte eine deutliche Regredienz der Tumorformationen festgestellt werden (Abb. 2).

Die Kontrolle nach Therapieende zeigte in der Thoraxaufnahme noch geringe Tumorreste an der Pleura (Abb. 3). Der Patient hatte durch die erzielte sehr gute partielle Remission deutlich an Gewicht zugenommen. Die Dyspnoe war rückläufig und es bestand Schmerzfreiheit. Die Lungenfunktion besserte sich (Tab. 1). Insgesamt steigerten sich Lebensmut und Aktivität seit der Therapieeinleitung deutlich.



Abb. 3 CT-Thoraxaufnahme nach 8 Zyklen Pemetrexed.



Abb. 4 CT-Thoraxaufnahme 18 Monate nach Therapiebeginn.

Tab. 1 Entwicklung der Lungenfunktionsparameter unter Therapie

	Vor Therapie	Nach 4. Zyklus	Nach 8. Zyklus	18 Monate nach Therapiebeginn
VC IN (%)	42,6	53,2	59,6	61,5
FEV ₁ (l)	1,19	1,54	1,67	1,70

Nebenwirkungen

Die unter der Pemetrexed-Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen waren gut tolerabel. An nicht hämatologischen Toxizitäten traten Übelkeit, WHO-Grad I und Konjunktivitis, WHO-Grad I, auf. Bei den hämatologischen Toxizitäten sind eine Thrombopenie WHO-Grad I und eine Leukopenie, WHO-Grad II, zu erwähnen. Letztere war mit GCSF-Gaben gut beherrschbar. Weitere Grad III/IV-Toxizitäten wurden hämatologisch noch nicht beobachtet. Haarausfall trat nicht auf.

Nachsorge

Die letzte Nachsorge des Patienten erfolgte im September 2003 12 Monate nach Abschluss der Therapie. Bei dieser Kontrolluntersuchung war weiterhin ein stabiler klinischer Zustand mit einer guten Allgemeinsituation, ein Karnofsky von 100%, festzustellen. Die insgesamt deutlich gebesserte Lungenfunktion bestand weiterhin. In der CT-Kontrolle war die sehr gute partielle Remission weiterhin nachweisbar (Abb. 4).

Diskussion

Die Behandlung des malignen Pleuramesothelioms wird nach wie vor kontrovers diskutiert [14,15]. Aufgrund der Arbeit von Vogelzang u. Mitarb. sollte Patienten allerdings unbedingt eine primäre Chemotherapie angeboten werden, wobei die Kombination Cisplatin/Pemetrexed als neuer Standard definiert werden kann [13]. Neben dieser Arbeit gibt es weitere Hinweise dafür, dass Patienten mit malignem Pleuramesotheliom von einer first-line-Chemotherapie in Bezug auf Lebensqualität und Überlebenszeit profitieren [2,5,12]. Für die second-line-Chemotherapie des malignen Pleuramesothelioms gibt es keine Daten. In dem beschriebenen Fall ist mit einer Chemotherapie mit Pemetrexed eine sehr gute partielle Remission erreicht worden, die zumindest über 1½ Jahre als konstant angesehen werden konnte. Daneben haben sich auch Lungenfunktion, Schmerzsymptomatik und Lebensqualität deutlich verbessert.

Damit zeigt die Kasuistik, dass das Multitargetantifolat Pemetrexed (Alimta®) nicht nur in der Primärtherapie als eine ausgesprochen wirkungsvolle Substanz bei malignem Pleuramesotheliom angesehen werden kann. Die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit malignem Pleuramesotheliom erfahren dadurch eine deutliche Erweiterung.

Zusammenfassend kann man damit feststellen, dass bei dem als nicht besonders chemosensitiv geltenden malignen Pleuramesotheliom Patienten neben einer first-line-Chemotherapie auch eine second-line-Chemotherapie angeboten werden sollte, da einzelne Patienten deutlich von dieser Therapie profitieren können. Pemetrexed ist dafür eine klar zu empfehlende Option.

- ¹ Wagner JC, Sleggs EA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos Exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260–271
- ² Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1007–1017
- ³ Burdorf A, Barendregt JJ, Swuste PH et al. Future increase of the incidence of Mesothelioma due to occupational exposure to asbestos in the past. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 1093–1098
- ⁴ International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural Mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122–1128
- ⁵ Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38: 111–121
- ⁶ Kindler HL, Millard F, Herndon JE et al. Gemcitabine for malignant mesothelioma: a phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B. *Lung Cancer* 2001; 31: 311–317
- ⁷ Meerbeeck J van, Baas P, Debruyne C et al. A phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1999; 85: 2577–2582
- ⁸ Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 25–30
- ⁹ Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *British J Cancer* 2002; 87: 491–496
- ¹⁰ Davidson JA, Robinson BWS. Gemcitabine activity on murine and human malignant mesothelioma cell lines show additive activity in combination with cisplatin. *Aust NZ J Med* 1997; 27: 231–235
- ¹¹ Bergman AM, Ruis von Haperen VW, Veerman G et al. Synergistic interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 521–530
- ¹² Schuette W, Blankenburg Th, Lauerwald K et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2003; 4: 294–297
- ¹³ Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin vs. cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–2644
- ¹⁴ Bischoff HG, Manegold C, Knopp M et al. Gemcitabine (Gemzar) may reduce tumor load and tumor associated symptoms in malignant pleural mesothelioma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 464a
- ¹⁵ Herndon JEII, Green MR, Chahinian AP et al. Factors predictive of survival among 337 patient with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113: 723–731

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Welte T u. Köhnlein T

Bremen: UNI-MED 2003; 111 S. Geb. € 44,80.

ISBN 3-89599-641-6

Das Buch „Alpha-1-Antitrypsin-Mangel“ ist die einzige aktuelle Publikation dieser Art im deutschsprachigen Raum. Eine Reihe von Autoren schreibt auf gut 100 Seiten über verschiedene Gebiete, die das Thema breit abdecken. Das Spektrum reicht von Epidemiologie, Molekularbiologie, Klinik, Diagnostik bis hin zur Therapie.

Insgesamt ist das Krankheitsbild umfassend dargestellt. Alle relevanten Sachgebiete sind eingeschlossen. Einige kleine negative Punkte können nicht unerwähnt bleiben. Wohl wegen der relativ großen Zahl der Autoren finden sich einige Wiederholungen grundlegender Sachverhalte. Diesen Platz hätten die Autoren besser nutzen können, um manche Bereiche detaillierter darzustellen. Das Buch befasst sich bevorzugt mit Auswirkungen des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels auf die Lunge, während den anderen Manifestationsformen weniger Platz eingeräumt wird.

Insgesamt ist das Buch durchgehend gut leserlich gehalten, was bei der Anzahl der Autoren nicht selbstverständlich ist. Das Buch spricht als Zielgruppe Ärzte an, die sich einfürend mit dem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel beschäftigen wollen. Hierfür kann es uneingeschränkt empfohlen werden. Auch andere Berufsgruppen können sich hier einen schnellen und kompetenten Überblick verschaffen.

Robert Bals, Marburg