

Jahrgang 18

Nummer 19/1996

Insulin Lispro (E. Gysling)	73
Im Vergleich mit Normalinsulin wirkt Insulin Lispro rascher und kürzer, ist aber bisher nur für die intensivierete Insulinbehandlung nach dem Basis-Bolus-Prinzip dokumentiert.	
Docetaxel (B. Staub)	75
Zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms geeignete Substanz mit vielfältiger Toxizität.	

Synopsis

Insulin Lispro

E. Gysling

Insulin Lispro (Humalog®) ist eine vom humanen Insulin abgeleitete Verbindung mit rascher und relativ kurzer Insulinwirkung.

Chemie/Pharmakologie

Insulin Lispro, eine gentechnisch (aus *E. coli*) hergestellte Substanz, unterscheidet sich von humanem Insulin lediglich durch eine geringfügige Modifikation der Betakette: die Aminosäuren 28 (Lysin) und 29 (Prolin) finden sich im Humaninsulin in umgekehrter Reihenfolge. Die biologischen Wirkungen von Insulin Lispro entsprechen denjenigen von Humaninsulin.

Dagegen ist die Wirkungskinetik von Insulin Lispro gegenüber dem natürlichen Hormon verändert: *Normales Humaninsulin* bildet in neutraler Lösung Aggregate (Hexamere). Nach der Injektion dissoziieren die Hexamere in der Subkutis zunächst in Dimere und nur langsam in Monomere. Daraus ergibt sich die bekannte Verzögerung der Resorption und des Wirkungseintritts von Normalinsulin. *Insulin Lispro* bildet in Lösung ebenfalls stabile Hexamere, die jedoch nach der Injektion rascher dissoziieren, woraus sich eine raschere Resorption ergibt.¹

Pharmakokinetik

Die zur Kinetik von Insulin Lispro vorliegenden Daten wurden fast ausschliesslich in Untersuchungen gewonnen, bei denen das Präparat *allein* (nicht mit Depotinsulinen gemischt) verabreicht wurde. Nach subkutaner Injektion werden mit Insulin Lispro innerhalb von einer Stunde maximale Plasmaspiegel erreicht. Mit Normalinsulin dauert es durchschnittlich zwei Stunden, bis maximale Spiegel erreicht sind. Zudem ergibt eine bestimmte Dosis Insulin Lispro etwa doppelt so hohe Maximalwerte wie die gleiche Dosis Normalinsulin.¹ Die Lispro-Wirkung beginnt etwa 15 Minuten nach der Injektion und hält rund 4 bis 5 Stunden an. Die Wirkung von

gewöhnlichem Insulin setzt erst nach etwa 30 Minuten ein, dauert aber 8 bis 12 Stunden. Insulin Lispro kann mit Depotinsulinen gemischt werden; es ist jedoch kaum dokumentiert, wie solche Mischungen die Kinetik von Insulin Lispro beeinflussen.¹

Klinische Studien

Die Wirkung von Insulin Lispro ist schon bei mehr als 3000 Personen untersucht worden. Viele Studien sind verhältnismässig klein und zum Teil nur als Abstracts veröffentlicht worden.²

In einer grossen randomisierten Multizenter-Studie wurde Insulin Lispro mit gewöhnlichem Humaninsulin verglichen. 1008 Personen mit *insulin-abhängigem Diabetes (Typ I)* waren an dieser *offenen Crossover-Studie* beteiligt, die insgesamt 6 Monate dauerte. Alle wurden nach dem Prinzip der Basis-Bolus-Therapie behandelt; als Basisinsulin wurde ein NPH («Neutral Protamin Hagedorn»)- oder ein Ultralente-Insulin verwendet. Insulin Lispro wurde unmittelbar vor den Mahlzeiten, Normalinsulin 30 bis 45 Minuten vor den Mahlzeiten injiziert. Unter Insulin Lispro stiegen die Blutzuckerwerte nach dem Essen signifikant weniger an als unter Normalinsulin; 2 Stunden postprandial betrug die mittleren Blutzuckerwerte 11,15 mmol/l unter Lispro, 12,88 mmol/l unter Normalinsulin. In bezug auf das glykosylierte Hämoglobin (HbA_{1c}) und die Nüchtern-Blutzuckerwerte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsvarianten.³

Nach dem gleichen Protokoll wurde Insulin Lispro auch bei 722 Personen mit *Typ-II-Diabetes* geprüft. Auch bei diesen fand sich unter Insulin Lispro ein signifikant geringerer Anstieg der postprandialen Blutzuckerwerte. Am Ende der Studie waren die Glukosewerte 2 Stunden nach dem Essen um 1,6 mmol/l niedriger unter Insulin Lispro als unter Normalinsulin. Die tägliche Insulindosis stieg unter Insulin Lispro ebenso an wie unter Normalinsulin (um 13%); auch das glykosylierte Hämoglobin verhielt sich unter beiden Behandlungsvarianten identisch.⁴

In einer weiteren randomisierten, offenen Studie erhielten 336 Personen mit *Typ-I-Diabetes* und 295 mit *Typ-II-Diabetes* entweder Insulin Lispro oder Normalinsulin (in Ergänzung zu ihrem Depot-Basisinsulin). Wiederum wurde Insulin Lispro kurz vor den Mahlzeiten, Normalinsulin 30 bis 45 Minuten vor dem Essen gespritzt. Auch in dieser Studie, die 12 Monate dauerte, fand sich unter Insulin

Lispro ein gegenüber Normalinsulin reduzierter postprandialer Anstieg der Blutzuckerwerte. Bei Typ-I-Diabetes wurde mit Insulin Lispro auch eine statistisch signifikant deutlichere Senkung des glykosylierten Hämoglobins (auf 8,1%) erreicht (Normalinsulin: 8,3%). Bei Personen mit Typ-II-Diabetes fand sich in dieser Hinsicht kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.⁵

In einer offenen Studie, in der 10 Personen mit Typ-I-Diabetes verschiedene Einzeldosen erhielten, ergaben sich mit einer Kombination von Insulin Lispro (0,15 E/kg) und einem NPH-Insulin (0,07 E/kg) bis zu 7 Stunden nach der Injektion niedrigere Blutzuckerwerte als mit der Kombination Normalinsulin + NPH-Insulin. Ohne Zugabe von NPH-Insulin waren die Blutzuckerwerte zwischen 3 und 7 Stunden nach der Injektion von Insulin Lispro höher als nach einer identisch dosierten Injektion von Normalinsulin.⁶

Möglicherweise eignet sich Insulin Lispro zur Behandlung von Personen mit Insulinresistenz, da die Substanz wahrscheinlich weniger fest als humanes Insulin an Insulin-Antikörper gebunden wird. Ein Bericht über eine erfolgreiche Behandlung bei Insulinresistenz wurde allerdings kontrovers diskutiert.^{7,8}

Unerwünschte Wirkungen

Hypoglykämien sind das wichtigste Problem einer Insulintherapie. In den Studien wurden meistens subjektive Hypoglykämie-Symptome und/oder Blutzuckerwerte unter 3,5 mmol/l zur Definition von hypoglykämischen Episoden verwendet. In den beiden grossen offenen Crossover-Studien waren symptomatische und asymptomatische Hypoglykämien unter Insulin Lispro weniger häufig als unter Normalinsulin; dieser Unterschied war in der Nacht am deutlichsten ausgeprägt.^{3,4} In der Studie bei Personen mit Typ-I-Diabetes fanden sich z.B. unter Insulin Lispro durchschnittlich 6,4 Episoden pro Monat, unter Normalinsulin dagegen 7,2 Episoden pro Monat.³ In einem doppelblinden Vergleich zwischen Insulin Lispro und Normalinsulin fand sich aber kein Unterschied in bezug auf die Häufigkeit symptomatischer Hypoglykämien.⁹ Mit Insulin Lispro ist das Hypoglykämierisiko etwa 1 bis 3 Stunden nach der Injektion am grössten, mit Normalinsulin später (3 bis 12 Stunden nach Injektion). Gemäss einer kleinen randomisierten Studie bei zwei Gruppen von je sechs Personen mit Typ-I-Diabetes verursachte Insulin Lispro bei reduzierter Kohlehydratzufuhr eine verstärkte Tendenz zu frühen postprandialen Hypoglykämien.¹⁰

Da Insulin Lispro mit dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor I («insulin-like growth-factor-I», IGF-I) strukturell verwandt ist, bindet es sich stärker als gewöhnliches Insulin an IGF-I-Rezeptoren. Theoretisch könnten IGF-I-artige Wirkungen zur Entwicklung von mikrovaskulären Komplikationen beitragen oder, aufgrund von Erfahrungen mit einer anderen insulinähnlichen Verbindung, auch karzinogene Effekte auslösen. Für Insulin Lispro konnten jedoch bisher keine Hinweise dafür gefunden werden, dass es sich in dieser Hinsicht nennenswert von Normalinsulin unterscheidet.

Interaktionen

Verschiedene Medikamente (z.B. Betablocker, Diuretika, orale Antidiabetika) können den Blutzucker beeinflussen und so die Insulinwirkung modifizieren. Dies gilt für Insulin Lispro ebenso wie für andere Insuline.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Insulin Lispro (Humalog®) wird gleich dosiert wie gewöhnliches humanes Normalinsulin (z.B. Actrapid® HM). Es soll aber unmittel-

bar vor den Mahlzeiten gespritzt werden. Neu mit Insulin Lispro Behandelte müssen auf das veränderte Hypoglykämie-Risiko (1 bis 3 Stunden nach Injektion) achten. Wenn Insulin Lispro mit einem Depotinsulin gemischt wird, soll es zuerst in die Spritze aufgezogen werden. Ein solches Gemisch soll sogleich verwendet werden. Gemäss Angaben der Herstellerfirma ist Insulin Lispro mit Insulinpräparaten anderer Hersteller nicht kompatibel. Da mit Insulin Lispro bisher kaum Erfahrungen in der Schwangerschaft und Stillzeit gesammelt wurden, soll es bei schwangeren und stillenden Frauen nur «wenn klar indiziert» verwendet werden. Insulin Lispro ist in der Schweiz kassenzulässig; es kostet 20% mehr als gewöhnliches humanes Normalinsulin.

Kommentar

Mit diesem gentechnisch hergestellten «Designer-Insulin» steht uns ein Medikament zur Verfügung, das zu einer Verbesserung des Blutzuckerverlaufs nach dem Essen führen kann. Diese Wirkung ist allerdings ausschliesslich im Rahmen einer intensivierten Insulinbehandlung nach dem Basis-Bolus-Prinzip nachgewiesen. Bisher liegt zudem erst eine Studie vor, in der (bei einem Teil der Behandelten) das glykosylierte Hämoglobin unter Insulin Lispro niedriger als unter Normalinsulin war;⁵ ob der Unterschied von 0,2% klinisch relevant ist, muss bezweifelt werden. Da es in den meisten bisher veröffentlichten Studien den Patientinnen und Patienten freigestellt war, ihr Basisinsulin mit Insulin Lispro zusammen oder auch separat zu spritzen, ist ungewiss, in welchem Ausmass die Resultate durch «gemischte» Insuline zustande gekommen sind. Je nach Zusammensetzung einer Mahlzeit ist es denkbar, dass Insulin Lispro allein für frühe Hypoglykämien einerseits oder für eine ungenügende Blutzuckersenkung nach einigen Stunden andererseits verantwortlich sein könnte.

Insulin Lispro wird unmittelbar vor dem Essen gespritzt; dass Normalinsulin tatsächlich früher als etwa 10 bis 15 Minuten vor dem Essen injiziert werden sollte, ist nicht allgemein anerkannt. Auch in dieser Hinsicht ist also kein klarer Vorteil der neuen Substanz zu erkennen.

Insulin Lispro bringt deshalb nur für einen Teil der intensiviert mit Insulin Behandelten (vorwiegend Typ-I-Diabetes) eine mögliche Verbesserung. Ein allfälliger Wechsel von Normalinsulin auf Insulin Lispro wird wahrscheinlich am besten von Endokrinologie-Fachleuten geplant und durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der insulinbedürftigen Personen mit Typ-II-Diabetes wird konventionell (in der Regel mit zwei Injektionen eines Mischinsulins täglich) behandelt; für diese Behandlungsart ist Insulin Lispro nicht dokumentiert.

Literatur

- 1 Barnett AH, Owens DR. Lancet 1997; 349: 47-51
- 2 Campbell RK et al. Ann Pharmacother 1996; 30: 1263-71
- 3 Anderson JH et al. Diabetes 1997; 46: 265-70
- 4 Anderson JH et al. Arch Intern Med 1997; 157: 1249-55
- 5 Anderson JH et al. Clin Ther 1997; 19: 62-72
- 6 Torlone E et al. Diabetes Care 1996; 19: 945-52
- 7 Henrichs HR et al. Lancet 1996; 348: 1248
- 8 Gill G, Williams G. Lancet 1997; 349: 211
- 9 Rowe R et al. Diabetes 1996; 45 (Suppl 2): 71A
- 10 Burge MR et al. Diabetes Care 1997; 20: 152-5

Docetaxel

B. Staub

Docetaxel (Taxotere®) ist ein Zytostatikum, das zur Behandlung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs empfohlen wird, wenn dieser trotz einer vorausgehenden Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie fortschreitet oder rezidiert.

Chemie/Pharmakologie

Docetaxel gehört wie Paclitaxel (Taxol®) zur Klasse der Taxoide. Die Substanz wird semisynthetisch aus den Nadeln der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) hergestellt. Docetaxel und Paclitaxel haben das gleiche Grundmolekül, unterscheiden sich jedoch durch verschiedene Seitenketten. Da es kaum wasserlöslich ist, wird Docetaxel in polyoxyethyliertem Sorbitol (Polysorbat 80) gelöst. Die zytotoxische Wirkung von Docetaxel und Paclitaxel beruht auf einer *Stabilisierung der Mikrotubuli*. Mikrotubuli sind wesentlich zur Bildung der für die Zellteilung notwendigen Mitosespindeln und sind daneben noch an weiteren Zellfunktionen beteiligt. Docetaxel und Paclitaxel begünstigen den Aufbau der Mikrotubuli und verhindern deren Depolymerisation, wodurch die Zellteilung gestört wird. Docetaxel hat eine fast doppelt so grosse Bindungsfinität zu den Mikrotubuli wie Paclitaxel.¹

In vitro ist Docetaxel gegen Zellen von verschiedenen soliden Karzinomen (z.B. Mamma, Ovar, Prostata) sowie von Melanomen zytotoxisch. Verglichen mit Paclitaxel hatte Docetaxel in verschiedenen Zellkulturen eine mehrfach höhere Zytotoxizität.²

Pharmakokinetik

Docetaxel wird in einer intravenösen Infusion verabreicht. Im Blut wird es zum grössten Teil an Plasmaproteine gebunden und in die Gewebe verteilt. Laut Angaben der Herstellerfirma fand sich in Tierversuchen kein Docetaxel im Zentralnervensystem. Die Substanz wird durch Leberenzyme, insbesondere das Zytochrom CYP3A4, metabolisiert. Bisher hat man vier Metaboliten gefunden, die aber keine wesentliche zytotoxische Aktivität haben. Der hepatische Metabolismus zeigt grosse interindividuelle Unterschiede. Die Elimination erfolgt zu etwa 80% via Galle und Stuhl; im Urin finden sich nur kleinste Mengen unveränderter Substanz. Die terminale Halbwertszeit wird auf etwa 11 Stunden geschätzt.³

Klinische Studien

Im Rahmen von klinischen Studien wurden bisher mindestens 2000 Krebskranke mit Docetaxel behandelt. Dabei handelte es sich vor allem um *Frauen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom*, die zum Teil auf andere Chemotherapeutika nicht angesprochen hatten. Zu einem kleineren Anteil handelte es sich um Personen mit nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinomen oder anderen malignen Tumoren. Bisher liegen vor allem die Resultate von Phase II-Untersuchungen vor.

In den verschiedenen Studien wurde in der Regel untersucht, wieviele Personen «vollständig» oder «teilweise» reagierten. Die WHO definiert eine «complete response» als Verschwinden aller

bekanntesten Krankheitszeichen für mindestens 4 Wochen. Als «partial response» gilt eine mindestens fünfzigprozentige Verminderung der gesamten Tumormasse für mindestens 4 Wochen.

In einer Dosisfindungsstudie wurden 65 Personen mit *verschiedenen malignen Tumoren* mit *unterschiedlichen Docetaxel-Dosen* (zwischen 5 und 115 mg/m² Körperoberfläche) behandelt. Eine dosisabhängige Neutropenie erwies sich als dosislimitierender Faktor. Die Autoren dieser Studie raten zu einer Dosis von 100 mg/m² alle 3 Wochen.⁴

Mammakarzinom

Docetaxel als primäre Chemotherapie

37 Frauen mit metastasierendem Mammakarzinom wurden alle 3 Wochen mit Docetaxel-Infusionen behandelt. Initial wurden 100 mg/m² verabreicht; zum Teil musste die Dosis später reduziert werden. An vorgängigen Behandlungen waren lediglich *Hormontherapien* oder seit mindestens 12 Monaten beendete *adjuvante Chemotherapien* zugelassen. Zwei Frauen hatten eine vollständige, 18 eine teilweise Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen dauerte 12 Wochen, die mediane Remissionsdauer betrug 26 Wochen.⁵ Unter ähnlichen Bedingungen wurden in einer kanadischen Studie 48 Frauen mit metastasierendem Mammakarzinom behandelt. Ungefähr ein Drittel der Frauen erhielt Docetaxel in einer Dosis von 75 mg/m², die anderen 100 mg/m², jeweils alle drei Wochen. Insgesamt kam es in 22 Fällen zu einer teilweisen, in 4 Fällen zu einer kompletten Remission.⁶

Docetaxel als zweite oder dritte Chemotherapie

In einer offenen Studie erhielten 32 Frauen mit einem metastasierenden Mammakarzinom alle 3 Wochen Docetaxel-Infusionen (zuerst 100 mg/m², später z.T. in reduzierter Dosis). Alle Frauen hatten nach der initialen Therapie (Chirurgie, Radiotherapie, Hormontherapie) auch schon eine *adjuvante Chemotherapie* (n=9) oder eine *erste Chemotherapie wegen Metastasen* (n=23) erhalten. Bei 13 Frauen wurde eine teilweise, bei 2 Frauen eine vollständige Remission erreicht. Gesamthaft betrug die mediane Remissionsdauer 38 Wochen.⁷

Von 42 Frauen mit metastasierendem Mammakarzinom, die in gleicher Weise mit Docetaxel behandelt wurden, konnte die Wirksamkeit bei 35 beurteilt werden. Diese Frauen hatten *vor Docetaxel mindestens eine und höchstens zwei Chemotherapien* wegen Metastasen erhalten. Alle mussten mindestens ein Chemotherapie-Regime mit einem Anthrazyklin wie z.B. Doxorubicin (Adriblastin® u.a.) oder mit Mitoxantron (Novantron®) erhalten und dennoch eine Tumorprogression erlebt haben. Im Mittel wurden 5 Behandlungszyklen (100 mg/m² alle 3 Wochen) verabreicht. Bei 3 Frauen, die allerdings alle nur Weichteilmetastasen hatten, kam es zu einer vollständigen Remission; bei 17 Frauen wurde eine teilweise Remission erreicht. Im Mittel betrug die Dauer der Remission 27 Wochen.⁸

Gemäss einem weiteren Bericht erhielten ferner 34 Frauen mit einem metastasierenden Mammakarzinom, das ebenfalls *unter Behandlung mit Anthrazyklinen progredient* war, Docetaxel in der üblichen Dosierung. Bei 18 Patientinnen konnte eine Teilremission erreicht werden, die im Mittel 7,5 Monate andauerte. Die mittlere Überlebenszeit der behandelten Frauen betrug 13,5 Monate.⁹

Die *Kombination von Docetaxel mit anderen Zytostatika* ist bisher erst in wenigen Pilotstudien untersucht worden; die vorliegenden Resultate lassen aber annehmen, dass sich mit Kombinationen von

Docetaxel und Doxorubicin sowie eventuell Cyclophosphamid (Endoxan® u.a.) bei metastasierendem Mammakarzinom eine relativ hohe Remissionsrate erreichen lässt.^{10,11}

Bisher wurden *keine direkten Vergleiche* mit anderen Zytostatika publiziert; eine Studie, in der Docetaxel mit Paclitaxel (als Monotherapie) verglichen wird, ist im Gange.

Andere Tumoren

Bisher vorliegende Untersuchungen haben gezeigt, dass Docetaxel bei nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom, Magen- und Pankreas-karzinomen, Ovarialkarzinom, Melanom sowie bei Karzinomen im Kopf/Hals-Bereich Aktivität besitzt. Verschiedene Studien sind zur Zeit im Gange.

Unerwünschte Wirkungen

Wie Paclitaxel hat Docetaxel viele, zum Teil gefährliche Nebenwirkungen. Es verursacht bei mehr als 90% der Behandelten eine *Neutropenie*. Diese Wirkung ist dosislimitierend. Sie tritt vor allem bei Dosen über 70 mg/m² auf; die kumulative Gesamtdosis scheint keine Rolle zu spielen. Die Neutropenie manifestiert sich 5 bis 12 Tage nach der Behandlung; der Tiefpunkt der Neutrophilenzahl ist im Mittel nach 8 Tagen erreicht. Sehr oft sinken die Neutrophilenzahlen auf Werte unter 500/µl ab. Nach etwa einer Woche normalisiert sich die Neutrophilenzahl wieder. In den Studien mussten etwa 15% der Patienten wegen febriler Neutropenie hospitalisiert und/oder antibiotisch behandelt werden. Ein bis zwei Prozent der Behandelten sind im Zusammenhang mit einer *Sepsis* gestorben.¹² Thrombozytopenie und Anämie sind vergleichsweise seltener.

Sehr häufig sind *toxische Auswirkungen auf die Haut, die Haare und die Nägel*: Fast alle Behandelten erleiden eine Alopezie, sehr viele auch ausgeprägte Nagelveränderungen (verdünnte, gerillte Nägel, vereinzelt Onycholyse). Verschiedene Formen von Exanthenen, lichenoiden Veränderungen und Erythemen kommen bei mehr als 50% der Behandelten vor. Ähnlich häufig sind entzündliche Veränderungen der *Schleimhaut* z.B. des Mundes.

Bei etwa 50% entwickelt sich eine deutliche *Flüssigkeitsretention*, deren Entstehung noch nicht vollständig geklärt ist. Periphere *Ödeme* und Gewichtszunahme sind die häufigsten Symptome; in einzelnen Fällen wurde ein Pleuraerguss oder Aszites beobachtet. Die Flüssigkeitsretention scheint erst aufzutreten, wenn die kumulative Docetaxel-Dosis 395 mg/m² überschreitet.

Ebenfalls beinahe die Hälfte der mit Docetaxel behandelten Personen entwickelt *periphere Neuropathien* (vor allem Sensibilitätsstörungen). Diese Nebenwirkung ist möglicherweise ebenfalls von der kumulativen Dosis abhängig. Es ist noch nicht klar, ob die Neuropathie reversibel ist.¹³

Überempfindlichkeitsreaktionen (Ausschläge, Juckreiz, Fieber, seltener Bronchospasmen oder ein Blutdruckabfall), die oft schon bei der ersten Infusion auftreten, werden bei etwa 25% der Patienten beobachtet. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Asthenie, Brechreiz/Erbrechen und Durchfall. Kardiotoxische Auswirkungen scheinen nicht aufzutreten.

Interaktionen

Da Docetaxel in der Leber durch das Zytochrom CYP3A4 metabolisiert wird, kann sein Stoffwechsel durch viele andere Medikamente beeinflusst werden, deren Stoffwechsel ebenfalls durch dieses Enzym erfolgt (Beispiele: Makrolidantibiotika, einzelne Azol-Antimykotika, einzelne Kalziumantagonisten). Klinisch dokumentiert sind diese Interaktionen aber bisher nicht.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Docetaxel (Taxotere®) ist als Stechampullen mit 20 oder 80 mg erhältlich. Das Medikament soll in einer Dosis von 100 mg/m² Körperoberfläche als einstündige intravenöse Infusion verabreicht werden. Bei der wiederholten Verabreichung (alle 3 Wochen) muss die Dosis bei starken Nebenwirkungen (Hautveränderungen, Neuropathie) oder niedriger Neutrophilenzahl auf 75 oder eventuell auf 55 mg/m² reduziert werden. Die *speziellen Vorschriften* zur Zubereitung und Verabreichung sind sorgfältig zu beachten.

Überempfindlichkeitsreaktionen und Flüssigkeitsretention können durch eine *orale Kortikosteroidbehandlung* reduziert werden. Es wird empfohlen, während 5 Tagen (einen Tag vor der Infusion beginnend) mit täglich 16 mg Dexamethason (z.B. Fortecortin®) zu behandeln. Docetaxel ist in der Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert. Bei Personen mit Leberfunktionsstörungen (Lebermetastasen!) ist grosse Vorsicht angezeigt.

Das nicht-kassenzulässige Medikament kostet pro Infusion für eine durchschnittlich grosse Person in der erwähnten Dosierung etwa 2600 Franken. Paclitaxel (Taxol®) ist ungefähr gleich teuer.

Kommentar

Wie das nahe verwandte Paclitaxel ist Docetaxel zweifellos ein hochwirksames Chemotherapeutikum, das als Monotherapie in bestimmten Situationen so viel erreicht wie «traditionelle» Kombinationen von Chemotherapeutika. Im Gegensatz zu Paclitaxel, dessen Wirksamkeit zuerst bei Ovarialkarzinom gezeigt wurde, ist Docetaxel vorläufig in erster Linie bei metastasierendem Mammakarzinom dokumentiert. Ob es relevante Unterschiede zwischen Docetaxel und Paclitaxel gibt, ist noch unbekannt. Die Indikationsstellung und Durchführung einer so teuren und so toxischen Behandlung gehört in den Bereich erfahrener Fachleute.

Literatur

- 1 Diaz JF, Andreu JM. Biochemistry 1993; 32: 2747-55
- 2 Braakhuis BJ et al. Anticancer Res 1994; 14: 205-8
- 3 Fulton B, Spencer CM. Drugs 1996; 51:1075-92
- 4 Extra JM et al. Cancer Res 1993; 53: 1037-42
- 5 Hudis CA et al. J Clin Oncol 1996; 14: 58-65
- 6 Trudeau ME et al. J Clin Oncol 1996; 14: 422-8
- 7 ten Bokkel Huinink WW et al. Ann Oncol 1994; 5: 527-32
- 8 Ravid PM et al. J Clin Oncol 1995; 13: 2879-85
- 9 Valero V et al. J Clin Oncol 1995; 13: 2886-94
- 10 Nabholz JM et al. Oncology 1997; 11 (Suppl 6): 25-7
- 11 Dieras V. Oncology 1997; 11 (Suppl 6): 17-20
- 12 Cortes JE, Pazdur R. J Clin Oncol 1995; 13: 2643-55
- 13 Hilkens PH et al. Ann Oncol 1997; 8: 187-90

Die Nummer wurde am 21. Juli 1997 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionsassistent: Beat Staub

Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,

Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt

Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),

Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-

Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil

Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org

Unsere Adresse im INTERNET: <http://www.infomed.org>

© 1997 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.