



Epirubicin in der Therapie solider Tumore

Aktuelle Empfehlungen

Zusammenfassung

Epirubicin gehört zu den Anthrazyklinen, strukturellchemisch ist es ein 4'-Epimer von Doxorubicin. In der Versorgung wird Epirubicin am häufigsten bei Patienten* mit Mammakarzinom eingesetzt. Es ist aber auch bei weiteren fortgeschrittenen soliden Tumoren zur systemischen Therapie und beim Blasenkarzinom zur intravesikalen Therapie zugelassen.

Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat die Fachkreise über einen Lieferengpass bei Epirubicin informiert. Hintergrund sind Schwierigkeiten bei einem der größten Hersteller, Synbias Pharma Ltd (Donetsk, Ukraine), mit Hinweis auf die aktuellen politischen Gegebenheiten in der Region. Es ist derzeit unklar, ob die Kapazitäten von Zulassungsinhabern, die alternative Wirkstofflieferanten nutzen, für eine vollständige Kompensation ausreichen.

Die Sorge vor einem Versorgungsengpass ist Anlass für diese aktuellen Empfehlungen zum Einsatz von Epirubicin:

- In den zugelassenen und in den nach aktuellen Leitlinien empfohlenen Indikationen der systemischen Therapie kann Epirubicin durch Doxorubicin ersetzt werden, ohne dass das Therapieziel einer Verlängerung der Überlebenszeit gefährdet wird.
- Unter Epirubicin treten gegenüber Doxorubicin bei gleicher Dosierung weniger Nebenwirkungen auf, insbesondere Übelkeit/Erbrechen, Neutropenie und kardiale Toxizität. Bei Verwendung von Doxorubicin anstelle von Epirubicin muss die Dosis an die jeweilige, in Leitlinien empfohlene Standarddosierung angepasst werden.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Geschichte

Epirubicin ist ein Wirkstoff aus der Substanzklasse der Anthrazykline [1]. Strukturellchemisch unterscheidet es sich von Doxorubicin nur in der Konfiguration des 4'-C Atoms, in dem es nicht in axialer (Doxorubicin), sondern in äquatorialer Stellung angeordnet ist. Erste klinische Studien zu Epirubicin wurden ab den späten 70er Jahren durchgeführt. Die erste Zulassung von Epirubicinhydrochlorid erfolgte 1982 in Frankreich. In den USA wurde das Arzneimittel erst 1999 durch die Food and Drug Administration (FDA) für die adjuvante Therapie des nodal positiven Mammakarzinoms zugelassen.



Indikationen

Epirubicin ist in mehreren Indikationen zugelassen. Eine Übersicht über Zulassungen und Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Indikationen zum Einsatz von Epirubicin

| Indikation (alphabetische Reihenfolge) | Applikation | Zulassung | aktuelle Leitlinien |
|---|--------------|-----------|----------------------------------|
| Blasenkarzinom | intravesikal | X [2] | S3 [3] |
| Hepatozelluläres Karzinom | systemisch | | S3 [4] |
| Lungenkarzinom (kleinzellig) | systemisch | X | Onkopedia [5], S3 [6] |
| Magenkarzinom, fortgeschritten | systemisch | X | Onkopedia [7], S3 [8] |
| Mammakarzinom | systemisch | X | AGO [9], Onkopedia [10], S3 [11] |
| Ösophaguskarzinom (distal), fortgeschritten | systemisch | | Onkopedia [12], S3 [13] |
| Ovarialkarzinom, fortgeschritten | systemisch | X | |
| Weichgewebssarkome, fortgeschritten | systemisch | X | Onkopedia [14] |

In den meisten zugelassenen Indikationen wird Epirubicin auch in den aktuellen Leitlinien erwähnt. Ausnahme ist das fortgeschrittene Ovarialkarzinom. Beim Adenokarzinom des distalen Ösophaguskarzinom wird Epirubicin analog zum fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens eingesetzt, ist aber formal nicht zugelassen.

Epirubicin steht nicht auf der aktuellen WHO Model List of Essential Medicines [15].

Vergleich von Epirubicin und Doxorubicin

Wirksamkeit

Die meisten randomisierten Studien zum Vergleich von Epirubicin gegenüber dem früher eingeführten Doxorubicin wurden bei Patientinnen mit Mammakarzinom durchgeführt. Dabei wurden sowohl Monotherapien als auch Kombinationstherapien verglichen. Bei gleicher Dosierung fanden sich keine Unterschiede in den Ansprechraten und im Gesamtüberleben [16, 17]. Das günstigere Nebenwirkungsspektrum hat zum vermehrten Einsatz von Epirubicin in Studien geführt, bei denen höhere Dosierungen mit dem Ziel einer höheren Wirksamkeit eingesetzt wurden. Dabei zeigten sich beim Mammakarzinom in den Metaanalysen höhere Ansprechraten, aber keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [16].

Auch bei Patienten mit Weichteilsarkomen wurde Epirubicin zunächst in gleicher, dann in höherer Dosierung gegenüber Doxorubicin verglichen. Dabei zeigten sich moderate Unterschiede in den



Ansprechraten, aber keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben [18].

In den weiteren zugelassenen oder empfohlenen Indikationen war zuerst die Wirksamkeit von Doxorubicin gezeigt worden, z. B. beim fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens [19]. Basierend auf *in-vitro*-Untersuchungen und in Analogie zu den vergleichenden Daten beim Mammakarzinom wurden dann Therapieschemata entwickelt, in denen Epirubicin Doxorubicin ersetzte. Ziel war vor allem eine Dosissteigerung des Anthrazyklins bei gleicher oder geringerer Toxizität [20]. Epirubicin-haltige Regime gehören heute zum Standard in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms von Magen und Ösophagus [7, 8, 12, 13].

Eine andere Indikation ist die intravesikale Gabe bei Patienten mit klinisch nicht-invasivem Blasen tumor nach transurethraler Blasenresektion (TUR-B). Die einmalige, postoperative, intravesikale Frühinstillation von Zytostatika (Doxorubicin, Epirubicin oder Mitomycin C) führt zu einer signifikanten Senkung des Rezidivrisikos. Die dabei eingesetzten und in Leitlinien empfohlenen Zytostatika wurden gegenüber Kontrollen, aber nicht untereinander verglichen [21].

Sicherheit/Nebenwirkungen

Bei gleicher Dosis trat in den randomisierten Studien zum Mammakarzinom unter Epirubicin gegenüber Doxorubicin signifikant weniger Übelkeit/Erbrechen, Neutropenie und kardiale Toxizität auf [16]. In den vergleichenden EORTC-Studien bei Patienten mit Weichteilsarkomen wurden in den Epirubicin-Armen bei gleicher Dosierung niedrigere Raten an Neutropenie und Alopezie registriert [18].

Die kardialen Nebenwirkungen sind mit Blick auf die Langzeitkomplikation einer irreversiblen Kardiomyopathie von besonderem Interesse. Bei Kindern/Jugendlichen ist dieses Problem von geringer Bedeutung [22], steigt aber mit zunehmendem Alter der Patienten. In neueren Metaanalysen zur Kardiotoxizität wurde neben Doxorubicin und Epirubicin auch liposomales Doxorubicin verglichen. Dabei zeigten sich bei Nicht-Überschreiten der kumulativen Toxizitätsgrenzen keine signifikanten Unterschiede zwischen Doxorubicin und Epirubicin, aber eine signifikant niedrigere Kardiotoxizität von liposomalem Doxorubicin gegenüber Doxorubicin [23, 24].

Eine belastende Nebenwirkung von Anthrazyklinen ist das Risiko von Paravasaten. Diese können sowohl unter Epirubicin als auch unter Doxorubicin auftreten, und erfordern die sofortige Einleitung von Gegenmaßnahmen.

Empfehlungen

Aus den vorliegenden Daten lassen sich Empfehlungen zum Ersatz von Epirubicin durch andere Zytostatika ableiten, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Empfehlungen zum Ersatz von Epirubicin bei einem Versorgungsengpass

| Indikation | Therapeutische Alternative | Evidenz |
|----------------|----------------------------|----------------------|
| Blasenkarzinom | Doxorubicin, Mitomycin C | indirekter Vergleich |



| | | |
|-------------------------------|-------------|-------------------------------------|
| Hepatozelluläres Karzinom | Doxorubicin | indirekter Vergleich |
| Lungenkarzinom (kleinzellig) | Doxorubicin | indirekter Vergleich |
| Magenkarzinom | Doxorubicin | indirekter Vergleich |
| Mammakarzinom | Doxorubicin | randomisierte kontrollierte Studien |
| Ösophaguskarzinom (Adeno-Ca.) | Doxorubicin | indirekter Vergleich |
| Weichgewebssarkome | Doxorubicin | randomisierte kontrollierte Studien |

Referenzen

1. Launchbury AP, Habboubi N: Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. Cancer Treatment Reviews 19:197-228, 1993. DOI: [10.1016/0305-7372\(93\)90036-q](https://doi.org/10.1016/0305-7372(93)90036-q)
2. <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpharma/paclitaxelospira6mgml.pdf>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, November 2016. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038oI_S3_Harnblasenkarzinom_2016-12.pdf
4. Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Mai 2013. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053oLI_S3_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-abgelaufen.pdf
5. ONKOPEDIA Wolf M et al.: Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC), September 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>
6. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007oL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf
7. ONKOPEDIA Lordick F et al.: Magenkarzinom, Dezember 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
8. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs, August 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009oI_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf
9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2019. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf



10. ONKOPEDIA Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
11. Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Dezember 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
12. ONKOPEDIA Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Dezember 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>
13. Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OLI_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2019-01.pdf
14. ONKOPEDIA Schütte J et al.: Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen, April 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html>
15. World Health Organisation Model List of Essential Medicines, 21st List 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>
16. Cancer Ontario Practice Guidelines Initiative: Epirubicin, as a single agent or in combination, for metastatic breast cancer. Update February 2002.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100.000 women in 123 randomised trials. Lancet 379:432-444, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
18. Nielsen OS, Dombrowsky P, Mouridsen H et al.: Epirubicin is not superior to doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas: the experience of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Sarcoma 4:31-35, 2000. DOI: [10.1155/S1357714X00000062](https://doi.org/10.1155/S1357714X00000062)
19. Plosker GL, Faulds D: Epirubicin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cancer chemotherapy. Drugs 45:788-856, 1993. DOI: [10.2165/00003495-199345050-00011](https://doi.org/10.2165/00003495-199345050-00011)
20. O'Connell MJ: J Clin Oncol 3:1032-1039, 1985. Current status of chemotherapy for advanced pancreatic and gastric cancer. DOI: [10.1200/JCO.1985.3.7.1032](https://doi.org/10.1200/JCO.1985.3.7.1032)
21. Sylvester, R.J., W. Oosterlinck, and J.A. Witjes, The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. Eur Urol 53:709-719, 2008. DOI: [10.1016/j.eururo.2008.01.015](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.01.015)
22. Stöhr W, Paulides M, Brecht I et al.: Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity in children and adolescents treated within the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study (CWS). J Cancer Res Clin Oncol 132:35-40, 2006. DOI: [10.1007/s00432-005-0041-0](https://doi.org/10.1007/s00432-005-0041-0)
23. Van Dalen, Michiels EMC, Caron HN, Kremer LCM: Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 5,



Epirubicin Versorgungsempfehlung
29. 1. 2020

2010. Art. No.: CD005006. Latest edition, 2016. DOI: [10.1002/14651858.CD005008.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005008.pub4)

24. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S et al.: Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. Eur J Cancer 51:2314-2320, 2015. DOI: [10.1016/j.ejca.2015.07.031](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.031)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann zusammen Prof. Dr. Sara Brucker (Universitätsklinikum Tübingen, Forschungsinstitut für Frauengesundheit, Tübingen), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Bernd Kasper (Universitätsmedizin Mannheim, Interdisziplinäres Tumorzentrum, Mannheim), Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Virchow, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Berlin), und Prof. Dr. Jochen Schütte (Überörtliche Schwerpunktpraxis für Hämatologie/Onkologie/ambulante Tumorthherapie, Düsseldorf) erarbeitet.