

Fortgeschrittener HER2-positiver Brustkrebs: Längere Progressionsfreiheit mit Trastuzumab Deruxtecan plus Pertuzumab

Datum: 02.12.2025

Original Titel:

Trastuzumab Deruxtecan plus Pertuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

Kurz & fundiert

- Trastuzumab Deruxtecan auch bei unbehandeltem HER2-positivem, fortgeschrittenem Brustkrebs?
- Trastuzumab Deruxtecan: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
- Phase-3-Studie bei HER2-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs
- Patienten ohne vorherige Chemotherapie oder HER2-gerichtete Therapie
- 383 Patienten: Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab; 387 Patienten: Standardtherapie (Taxan, Trastuzumab und Pertuzumab)
- Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab mit längerem progressionsfreien Überleben assoziiert (Median: 40,7 vs. 26,9 Monate)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3) ähnlich häufig
- Unter Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab Todesfälle bei 2 Patienten (medikamentenbedingte interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis)

MedWiss – Trastuzumab Deruxtecan ist als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem, HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2-gerichtete Therapie erhalten haben, zugelassen. Ein internationales Forscherteam untersuchte den Wirkstoff bei Betroffenen ohne vorangegangene HER2- oder Chemotherapie. Sie stellten fest, dass der Wirkstoff in Kombination mit Pertuzumab im Vergleich zur Standardtherapie das progressionsfreie Überleben der Patienten verlängerte.

Bei einem HER2-positiven Brustkrebs sind auf der Zelloberfläche der Tumorzellen vermehrt HER2-Rezeptoren vorhanden. Diese Rezeptoren fördern das Zellwachstum und die Zellteilung, bieten gleichzeitig jedoch einen Angriffspunkt für gezielte Therapien. Trastuzumab und Pertuzumab sind zwei Antikörper, die an unterschiedlichen Regionen von HER2 binden und so die Weiterleitung wachstumsfördernder Signale in der Zelle blockieren. Bei einem HER2-positiven Brustkrebs werden diese Wirkstoffe in der Regel mit einer Chemotherapie kombiniert, um die Wirksamkeit der Therapie zu steigern. Schreitet der Brustkrebs trotz dieser Behandlung weiter fort, kommen weitere Wirkstoffe zum Einsatz.

Trastuzumab Deruxtecan auch bei unbehandeltem HER2-positivem, fortgeschrittenem Brustkrebs?

Ein Wirkstoff, der bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs zugelassen ist, wenn andere HER2-Therapien gescheitert sind, ist Trastuzumab Deruxtecan. Es handelt sich hierbei um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches zwei Wirkmechanismen miteinander kombiniert – den von Trastuzumab und den des Zytotoxins Deruxtecan. Ein internationales Forscherteam untersuchte nun, ob sich Trastuzumab Deruxtecan auch bei zuvor unbehandeltem HER2-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eignet.

Phase-3-Studie mit drei Behandlungsgruppen mit je fast 400 Patienten

An der Phase-3-Studie nahmen Patienten mit HER2-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs teil, die zuvor weder Chemotherapie noch eine HER2-gerichtete Therapie erhalten hatten. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in drei verschiedene Behandlungsgruppen eingeteilt:

1. Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab (383 Patienten)
2. Trastuzumab Deruxtecan + Placebo
3. Taxan, Trastuzumab und Pertuzumab (Standardtherapie, 387 Patienten)

In einer Zwischenanalyse verglichen die Wissenschaftler das progressionsfreie Überleben, das Therapieansprechen und die Sicherheit zwischen der Gruppe mit Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab und der Gruppe mit Standardbehandlung. Die Daten bezüglich Trastuzumab Deruxtecan + Placebo werden bei der abschließenden Analyse vorgestellt.

Längeres progressionsfreies Überleben mit Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab

Die Zwischenanalyse zeigte, dass Patienten mit Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab länger von einer Progression verschont blieben als Patienten mit der Standardtherapie (im Median: 40,7 Monate vs. 26,9 Monate). Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab ging mit einem geringeren Risiko für Progression und Tod einher (Hazard Ratio, HR: 0,56; 95 % Konfidenzintervall, KI: 0,44 – 0,71; $p < 0,00001$) und erfüllte damit die vordefinierte Bedingung für Überlegenheit ($p < 0,00043$). 85,1 % der Patienten mit Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab und 78,6 % der Patienten mit Standardtherapie sprachen auf die Behandlung an. Die Dauer des Ansprechens war bei Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab mit 39,2 Monaten länger als bei der Standardtherapie mit 26,4 Monaten.

Ähnlich häufig schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3) traten bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig auf: bei 63,5 % der Patienten mit Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab und bei 62,3 % der Patienten mit Standardtherapie. Unter Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab traten am häufigsten Neutropenie, Hypokaliämie und Anämie auf und unter Standardtherapie Neutropenie, Leukopenie und Diarrhoe. Medikamentenbedingte interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis traten bei 12,1 Prozent der Patienten mit Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab auf. Darunter waren 44 Fälle mit Grad 1 oder 2 und 2 Todesfälle. Im Gegensatz dazu war 1 % der Patienten mit Standardtherapie von einer medikamentenbedingten interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonitis betroffen (alle Grad 1 oder 2).

Im Vergleich zur Standardtherapie (Chemotherapie, Trastuzumab und Pertuzumab) reduzierte Trastuzumab Deruxtecan + Pertuzumab als Erstlinientherapie bei HER2-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs demnach das Risiko für Krankheitsprogression

und Tod. Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die für die jeweiligen Therapien nicht bereits bekannt waren.

Referenzen:

Tolaney SM, Jiang Z, Zhang Q, Barroso-Sousa R, Park YH, Rimawi MF, Saura C, Schneeweiss A, Toi M, Chae YS, Kemal Y, Chaudhari M, Şendur MAN, Yamashita T, Casalnuovo M, Danso MA, Liu J, Shetty J, Herbolsheimer P, Loibl S; DESTINY-Breast09 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan plus Pertuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2025 Oct 29. doi: 10.1056/NEJMoa2508668. Epub ahead of print. PMID: 41160818.