

Jahrgang 26

Nummer 8/2004

Gefitinib (UP. Masche) 29

Ein neuer Tyrosinkinasehemmer, der bis anhin bei nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom eingesetzt worden ist. In der Erstbehandlung dieser Erkrankung ist das Medikament nicht wirksamer als Placebo. Wird Gefitinib in einem fortgeschrittenen und bereits mit Zytostatika vorbehandelten Stadium eingesetzt, so erbringt es gelegentlich Remissionen. Randomisierte Vergleichsstudien fehlen aber bisher.

Mönchspfeffer (P. Ritzmann) 31

Extrakte von Mönchspfefferfrüchten sollen bei prämenstruellem Syndrom wirksam sein. Die wenigen randomisierten Studien mit solchen Extrakten haben jedoch nur sehr beschränkt schlüssige Resultate ergeben. Insbesondere erscheint fraglich, ob Mönchspfeffer nicht nur somatische, sondern auch psychische Symptome günstig beeinflussen kann.

Synopsis

Gefitinib

UP. Masche

Gefitinib (Iressa[®]) wird zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Wachstum und Differenzierung von Zellen werden durch den epidermalen Wachstumsfaktor und andere Liganden reguliert, die sich an einen spezifischen Rezeptor an der Zelloberfläche binden («epidermal growth factor receptor» = EGF-Rezeptor). Am intrazellulären Teil des EGF-Rezeptors befindet sich eine Tyrosinkinase, deren Aktivierung eine Phosphorylierung in Gang setzt, was ein Signal für die Zellproliferation bedeutet.

Bei vielen epithelialen Tumoren findet sich eine verstärkte Expression des EGF-Rezeptors; beim *nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom* trifft dies auf 80% der Plattenepithelkarzinome und auf 50% der Adenokarzinome und der grosszelligen Karzinome zu.

Gefitinib, ein Anilinchinazolin, hemmt selektiv die zum EGF-Rezeptor gehörende Tyrosinkinase, indem es mit Adenosintriphosphat (ATP) um die Bindung an dieses Enzym konkurriert. Dadurch wird die Zellproliferation, Angiogenese und Metastasierung gebremst sowie die Apoptose gefördert.^{1,2} Möglicherweise wirkt Gefitinib vor allem bei derjenigen Untergruppe nicht-kleinzelliger Bronchuskarzinome, bei denen die Tumorzellen eine bestimmte Mutation des EGF-Rezeptors aufweisen.^{3,4}

Pharmakokinetik

Die Resorption von Gefitinib aus dem Magen-Darm-Trakt erfolgt langsam, so dass Plasma-Spitzenpiegel erst nach 3 bis 7 Stunden erreicht sind. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 60%. Gefitinib wird in der Leber über das Zytochrom CYP3A4 abgebaut. Es sind fünf Metaboliten identifiziert; keiner davon trägt wesentlich zur pharmakologischen Wirkung bei. Die Ausscheidung findet grösstenteils über den Stuhl statt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt durchschnittlich 48 Stunden. Eine mittelgradige Leberinsuffizienz scheint die Pharmakokinetik von Gefitinib nicht nennenswert zu verändern.⁵

Klinische Studien

Zum Einsatzgebiet von Gefitinib – dem fortgeschrittenen und bereits mit Zytostatika behandelten *nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom* – liegen die Ergebnisse von zwei Doppelblindstudien vor, in denen zwei verschiedene Dosen, 250 und 500 mg/Tag, miteinander verglichen wurden (ohne Kontrollgruppen). Beide Studien befassten sich mit Personen, bei denen ein lokal ausgedehnter oder ein metastasierender Tumor vorlag und eine oder mehrere Chemotherapien mit einem Platinderivat oder mit Docetaxel (Taxotere[®]) vorangegangen waren. Da zwischen den beiden Dosen kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen war, lassen sich die Ergebnisse zusammengefasst darstellen.

In der einen Studie konnte nach einer medianen Behandlungsdauer von 8 Wochen bei *keiner* der 216 Personen ein komplettes Ansprechen (Verschwinden des Tumors) beobachtet werden; bei 10% der Behandelten sprach der Tumor partiell auf Gefitinib an (mindestens 50%ige Abnahme der Tumorgrosse) und bei 29% stabilisierte sich die Krankheit (weder Zu- noch Abnahme der Tumorgrosse). 39% der Behandelten berichteten von einer Beschwerdelinderung (definiert als Besserung um mindestens zwei Punkte auf einer von 0 bis 28 Punkte reichenden Skala, mit der Symptome wie zum Beispiel Atembe-