

pharma-kritik

AZB 9500 Wil

ISSN 1010-5409

27. Juni 2006

Jahrgang 27

Nummer 16/2005

Erlotinib (UP. Masche)	61
Ein Tyrosinkinasehemmer, der – als Sekundär- oder Tertiärbehandlung – bei einem nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom eventuell eine Lebensverlängerung ermöglicht.	
Eplerenon (E. Gysling)	63
Ein mit Spironolacton verwandter Aldosteronantagonist, der sich in bestimmten Fällen von Herzinsuffizienz nach einem Infarkt vorteilhaft auswirken kann.	

Synopsis

Erlotinib

UP. Masche

Erlotinib (Tarceva®) wird zur Palliativbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Erlotinib hat eine ähnliche chemische Struktur wie Gefitinib (Iressa®). Beide Substanzen hemmen die Phosphorylierung jener Tyrosinkinase, die den intrazellulären Teil des transmembranären EGF-Rezeptors («Epidermal growth factor receptor») bildet. Über den EGF-Rezeptor werden verschiedene Zellfunktionen wie Teilung, Wachstum und Differenzierung gesteuert. Viele Tumorzellen zeigen eine verstärkte Expression des EGF-Rezeptors; beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom sind es je nach histologischem Typ etwa die Hälfte bis drei Viertel der Tumoren. Unter der Einwirkung von Tyrosinkinase-Hemmern wird die Zellproliferation und Angiogenese gestört und die Apoptose begünstigt. Die Empfindlichkeit gegenüber Tyrosinkinase-Hemmern scheint höher zu sein, wenn der EGF-Rezeptor von gewissen Mutationen betroffen ist; solche Mutationen finden sich beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom häufiger bei Adenokarzinomen, bei Frauen und bei Personen, die nie geraucht haben.¹

Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Erlotinib dauert es etwa 4 Stunden, bis der höchste Plasmaspiegel gemessen wird. Die biologische Verfügbarkeit liegt bei 60%, kann aber auf nahezu 100% ansteigen, wenn Erlotinib mit einer fettreichen Mahlzeit kombiniert wird. Erlotinib wird in der Leber durch CYP3A4 und in geringerem Mass durch CYP1A2 abgebaut; wahrscheinlich findet auch eine extrahepatische Metabolisierung statt über CYP3A4 im Darm, CYP1A1 in der Lunge und CYP1B1 in Tumorgewebe. Es sind vier Hauptmetaboliten bekannt, wovon zwei eine

ähnliche pharmakologische Aktivität aufweisen wie die Muttersubstanz. Die Metaboliten werden zu über 90% mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Erlotinib beträgt im Median rund 36 Stunden. Daten zur Pharmakokinetik bei Leber- oder Niereninsuffizienz liegen nicht vor.^{1,2}

Klinische Studien

Die entscheidende Studie, auf die sich die Zulassung von Erlotinib beruft, umfasste 731 Patienten und Patientinnen, die an einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom (Stadium IIIB oder IV) litten. Bei allen hatten bereits eine oder zwei Chemotherapien stattgefunden, davon in der Regel mindestens eine mit einem Platinderivat. Doppelblind wurde im Verhältnis von zwei zu eins entweder Erlotinib (150 mg/Tag) oder Placebo verabreicht. Abgebrochen wurde die Behandlung dann, wenn sie nicht vertragen oder wenn eine Krankheitsprogression festgestellt wurde. In der Erlotinib-Gruppe konnte bei 9% ein komplettes oder partielles Ansprechen und bei weiteren 35% eine Stabilisierung der Tumorgrosse erzielt werden; in der Placebogruppe betragen diese Prozentsätze knapp 1% bzw. 27%. Die mediane Überlebenszeit lag unter Erlotinib bei 6,7 und unter Placebo bei 4,7 Monaten; daraus lässt sich eine 1-Jahresüberlebensrate von 31% bzw. 22% errechnen.³ Die Verlängerung der Überlebenszeit beschränkte sich allerdings auf Tumoren, bei denen sich bei mindestens 10% der Zellen der EGF-Rezeptor nachweisen liess (= EGFR-positiv). Zudem scheint es, dass nicht nur das Vorhandensein, sondern auch gewisse molekulare Eigenschaften des EGF-Rezeptors das Ansprechen auf Erlotinib beeinflussen.⁴

In zwei anderen Doppelblindstudien wurde der Einsatz von Erlotinib bei der *Erstbehandlung* des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms untersucht. In der ersten Studie behandelte man 1059 Personen, bei denen eine Chemotherapie mit Carboplatin (Paraplatin® u.a.) und Paclitaxel (Taxol® u.a.) durchgeführt wurde, zusätzlich mit Erlotinib (150 mg/Tag) oder Placebo. In beiden Gruppen war die mediane Überlebenszeit praktisch identisch (10,6 gegenüber 10,5 Monaten), und auch sonst ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.⁵ Die zweite Studie (n = 1172) folgte einem ähnlichen Protokoll, ausser dass als Basis-Chemotherapie Cis-