

Jahrgang 39

Nummer 5/2017

Palbociclib (E. Gysling)	17
Mit Palbociclib können Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom, das bestimmte Eigenschaften aufweist, behandelt werden. In Kombination mit Fulvestrant oder Letrozol kann damit das «progressionsfreie Überleben» signifikant verlängert werden. Ob die Behandelten gesamthaft länger überleben, ist bisher nicht gesichert.	
ABCBI (E. Gysling)	19
Mit der Genotypisierung des ABCBI-Gens – das das P-Glykoprotein enkodiert – soll eine wirksamere Antidepressiva-Therapie möglich sein. Bisher ist ungenügend dokumentiert, dass dies der Fall ist.	
Fortschritte bei unserem Info-Projekt InfomedX	20

Synopsis

Palbociclib

E. Gysling

Palbociclib (Ibrance®) eignet sich zur Behandlung von fortgeschrittenen Mammakarzinomen, die bestimmte Eigenschaften aufweisen. Das Medikament ist in der Schweiz aktuell nur zur Therapie in Kombination mit Fulvestrant (Faslodex®) zugelassen.

Chemie/Pharmakologie

Der Zellzyklus (zwischen zwei Zellteilungen) wird in der G1/S-Phase von zyklin-abhängigen Kinasen («cyclin-dependent kinases», CDK4 und 6) gesteuert. Dieser Vorgang ist bei gewissen Tumorzellen abnorm aktiviert; dies ist auch bei Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen der Fall. Palbociclib, ein Pyridopyrimidin-Derivat, ist der erste CDK-Hemmer, der zur Behandlung zugelassen wurde. Der Wirkstoff stoppt den Zellzyklus und hemmt so das Tumorwachstum.

Pharmakokinetik

6 bis 12 Stunden nach oraler Einnahme von Palbociclib werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit soll etwa 46% betragen. Bei einem Teil der untersuchten Personen ergaben sich jedoch deutlich geringere Plasmaspiegel, wenn sie das Medikament auf nüchternen Magen einnahmen. Es wird deshalb empfohlen, Palbociclib mit dem Essen zu nehmen. Der Wirkstoff wird offenbar überwiegend via CYP3A und die Sulfotransferase SULT2A1 metabolisiert. Es entstehen zahlreiche Metaboliten, von denen mindestens einer pharmakologisch aktiv ist. Die Ausscheidung erfolgt zu rund 75% mit dem Stuhl (grösstenteils in Form von Metaboliten). Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 29 Stunden; wenn Palbociclib täglich gegeben wird, ist nach rund 8 Tagen ein Fließgleichgewicht erreicht.¹

Klinische Studien

Bei metastasierten Mammakarzinomen, die Östrogenrezeptoren («estrogen receptors», ER), aber keine Rezeptoren für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2 («human epidermal growth factor receptor 2», HER2) aufweisen – also *ER-positiv und HER2-negativ* sind – wird in der Regel eine endokrine Behandlung (meistens mit einem Aromatasehemmer) empfohlen.² Die bisher mit Palbociclib durchgeführten Studien suchen den Stellenwert des neuen Medikamentes in diesem Kontext zu definieren.

In einer offenen randomisierten Studie (PALOMA-1/TRIO-18) wurden insgesamt 165 Frauen mit täglich 2,5 mg *Letrozol* (Femara® u.a.) allein oder in Kombination mit Palbociclib (täglich 125 mg, jeweils für 3 von 4 Wochen pro Behandlungszyklus) behandelt. Beteiligt waren Frauen nach der Menopause, die einen fortgeschrittenen ER-positiven und HER2-negativen Brustkrebs hatten. Der primäre Endpunkt, beurteilt nach einer medianen Dauer von rund 28 Monaten, entsprach dem «*progressionsfreien Überleben*» (progression-free survival, PFS). Frauen, die mit der Letrozol-Palbociclib-Kombination behandelt wurden, hatten ein signifikant längeres PFS (median 20 Monate) als diejenigen, die nur Letrozol erhielten (10 Monate).³ Bezüglich des *Gesamt-Überlebens* ergab sich jedoch nach mehreren Jahren Beobachtung (bis Dezember 2016) nur ein geringer (nicht-signifikanter) Unterschied zwischen den beiden Gruppen (medianes Überleben von 37,5 bzw. 34,5 Monaten).⁴

Diese Resultate wurden in einer grösseren Doppelblindstudie (PALOMA-2) überprüft. Von 666 Frauen, ebenfalls alle nach der Menopause, wurden 444 mit *Letrozol+Palbociclib* und 222 mit *Letrozol+Placebo* behandelt. Die Teilnehmerinnen hatten einen fortgeschrittenen ER-positiven und HER2-negativen Brustkrebs, der im fortgeschrittenen Stadium noch nicht behandelt worden war. Unter der Letrozol-Palbociclib-Kombination fand sich ein medianes PFS von knapp 25 Monaten; unter Letrozol allein war diese Zeitspanne signifikant kürzer (14½ Monate).⁵ Daten zum Gesamt-Überleben liegen noch nicht vor. In einer anderen Doppelblindstudie (PALOMA-3) wurde die