

## 5. Zusammenfassung

Gemcitabin ist eine inaktive Vorläufersubstanz, die erst nach Aufnahme in die Zelle durch Phosphorylierung zum 5'-Diphosphat und 5'-Triphosphat aktiviert wird. Die letztendlich wirksame Verbindung ist Gemcitabin-5'-Triphosphat, dessen Konzentration das Ausmaß der Hemmung der DNA-Synthese bestimmt. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Bildung der aktiven Metabolite ist die Phosphorylierung zum 5'-Monophosphat, die durch das Enzym Deoxycytidinkinase katalysiert wird. Da die Deoxycytidinkinase bei Konzentrationen von Gemcitabin, die während einer Standardinfusion mit 800-1200 mg/m<sup>2</sup> über 30 Minuten regelhaft erreicht werden, gesättigt ist, wird die Wirksamkeit nicht nur von der gegebenen Dosis, sondern auch wesentlich von der Infusionsdauer bestimmt. Durch eine Steigerung der Applikationszeit kann eine verstärkte zelluläre Akkumulation der aktiven Metaboliten erreicht werden.

Die vorliegende Habilitationsarbeit setzte sich deshalb zum Ziel, in mehreren, aufeinander aufbauenden klinischen Studien den Einfluss einer Verlängerung der Infusionsdauer von Gemcitabin bei gleichzeitiger Reduktion der Gesamtdosis systematisch zu untersuchen. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass mit dem Anstieg der Infusionsdauer die MTD von Gemcitabin gegenüber den bei einer Infusionsdauer von 30 Minuten ermittelten Werten deutlich abnimmt. Während die MTD bei einer vierstündigen Infusion bei 400 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin lag, betrug sie bei sechsstündiger Applikationsdauer lediglich 250 mg/m<sup>2</sup>. Trotz der niedrigen Dosis wurde bei Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen eine antitumorale Aktivität beobachtet, die den Ergebnissen bei einer Infusionsdauer von 30 Minuten und Dosierungen von 800-1250 mg/m<sup>2</sup> vergleichbar ist. Auch das günstige Nebenwirkungsprofil bleibt erhalten. Die Verlängerung der Infusionsdauer und die dadurch bedingte optimierte Aktivierung von Gemcitabin führen somit zu einer deutlichen Reduktion der therapiebedingten Kosten bei Beibehaltung der therapeutischen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit.

Aufbauend auf den positiven Ergebnissen der Monotherapie wurde der Stellenwert der verlängerten Applikation von Gemcitabin auch in Kombinationstherapien untersucht. In einer Phase I Studie wurde eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin als 4-Stunden-Infusion, Docetaxel und nicht-pegyliertem liposomalem Doxorubicin etabliert, das eine gegenüber konventionellen Kombinationen von Taxanen, Anthrazyklinen und Gemcitabin effektivere Aktivierung von Gemcitabin, eine verbesserte Nutzung synergistischer Effekte

und eine Verringerung der Kardiotoxizität zum Ziel hatte. Bei Einsatz als neoadjuvante Chemotherapie zeigte diese Kombination in der nachfolgenden Phase II Studie eine hohe therapeutische Aktivität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Auch in Kombination mit Vinorelbin führe Gemcitabin als 4 Stunden Infusion zu guter Effektivität und Verträglichkeit. Die Kombinationsbehandlung wurde erfolgreich bei Patientinnen mit Anthrazyklin- und/oder Taxan-vorbehandeltem, metastasierten Mammakarzinom eingesetzt.

Zusammenfassend konnten in dem Phase I und II Studienprogramm, das dieser Habilitationsarbeit zugrunde liegt, mehrere Behandlungskonzepte entwickelt werden, die neben einer guten therapeutischen Wirksamkeit und einem günstigen Nebenwirkungsprofil eine Steigerung der Kosteneffektivität einer Gemcitabinbehandlung ermöglichen. Diese Ergebnisse stellen die Grundlage für notwendige randomisierte Studien dar, in denen der Stellenwert der entwickelten Behandlungsprotokolle weitergehend untersucht werden sollte.