

Jahrgang 37

Nummer 4/2015

Alitretinoin (UP. Masche)	13
Ein Retinoid für die orale Behandlung des chronischen Handekzems. Es ist mit den typischen Problemen dieser Medikamentengruppe zu rechnen, so dass der Stellenwert von Alitretinoin noch unklar ist.	
Propranolol für infantile Hämangiome (UP. Masche)	14
Eine orale Behandlung mit Propranolol bietet sich bei infantilen Hämangiomen an, die entstellend wirken oder vitale Organe gefährden. Aussagekräftige Vergleiche mit anderen Therapiemethoden liegen aber nicht vor.	
Vismodegib (UP. Masche)	15
Ein neues Onkologikum zur oralen Therapie beim fortgeschrittenen Basalzellkarzinom, das häufig zu Nebenwirkungen führt und bei dem noch nicht gezeigt ist, dass es die Überlebenszeit beeinflusst.	

Synopsis

Alitretinoin

UP. Masche

Alitretinoin (Toctino[®]) wird zur oralen Behandlung des chronischen Handekzems empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Beim chronischen Handekzem kann man verschiedene Unterformen abgrenzen. Als wichtigste Ursachen kommen eine atopische Dermatitis sowie eine Kontaktdermatitis in Frage. Prädisponiert sind Personen, die beruflich mit potentiellen Allergenen oder viel mit Wasser und Reinigungsmitteln hantieren. Die Behandlung des chronischen Handekzems besteht aus der Elimination auslösender Noxen, der Hautpflege und dann aus einer Lokalbehandlung mit Kortikosteroiden. Bei ungenügendem Ansprechen bieten sich eine Phototherapie oder systemisch verabreichte Medikamente an (wobei die meisten der verwendeten Substanzen dafür nicht offiziell zugelassen sind).

Alitretinoin (9-cis-Retinsäure), das sich wie alle Retinoide von Retinol (Vitamin A) ableitet, ist ein Isomer von *Tretinoin* (all-trans-Retinsäure) und *Isotretinoin* (13-cis-Retinsäure, Roaccutan[®] u.a.). Die Wirkung der Retinoide beruht auf ihrer Bindung an nukleäre Rezeptoren, von denen ein Typ A (RAR) und ein Typ X (RXR) bekannt sind. Je nach Retinoid besteht eine unterschiedliche Affinität zu diesen beiden Rezeptoren. Alitretinoin bindet sich an beide Rezeptoren, was die Voraussetzung für die Wirkung beim chronischen Handekzem zu sein scheint. Durch die Aktivierung der Retinoid-Rezeptoren werden die Zelldifferenzierung und -proliferation beeinflusst; ferner sind damit immunmodulierende und entzündungshemmende Effekte verbunden.^{1,2}

Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Alitretinoin verstreichen 3 bis 4 Stunden, bis der Plasmaspitzenpiegel zu messen ist. Der Absolutwert

der biologischen Verfügbarkeit ist nicht bestimmt. Im Vergleich zum Nüchternzustand vergrößert sich die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve um das 4-fache, wenn Alitretinoin mit einer Mahlzeit kombiniert wird. Alitretinoin wird in der Leber durch CYP3A4 abgebaut, wobei als Hauptmetabolit 4-oxo-Alitretinoin entsteht. Zum Teil werden Alitretinoin und 4-oxo-Alitretinoin auch in ihre all-trans-Isomere umgewandelt. Eine Glukuronidierung leitet die endgültige Elimination ein, die vor allem über den Urin stattfindet. Die durchschnittliche Halbwertszeit bewegt sich zwischen 5 und 7 Stunden.^{2,3}

Klinische Studien

Zur Anwendung von Alitretinoin beim chronischen Handekzem liegen zwei grössere Doppelblindstudien vor. Beide befassten sich mit Personen, die auf eine mehrmonatige Lokalbehandlung – die auch ein potentes Steroid beinhaltete – ungenügend angesprochen hatten. Die nach klinischen Gesichtspunkten beurteilte Wirksamkeit bildete in beiden Studien den primären Endpunkt. Als erfolgreich wurde die Behandlung bewertet, wenn das Ekzem abgeheilt oder höchstens noch eine minimale Rötung oder Schuppung sichtbar war.

Bei der ersten Untersuchung handelte es sich um eine *Dosisfindungsstudie*. 319 Personen wurden auf vier Gruppen verteilt, in denen drei verschiedene Alitretinoin-Dosen (1-mal 10, 20 oder 40 mg/Tag) oder Placebo verordnet wurde. Nach 12-wöchiger Behandlung betrug die Ansprechrate mit Alitretinoin 39% (10 mg/Tag), 41% (20 mg/Tag) bzw. 53% (40 mg pro Tag) und mit Placebo 27%.⁴

Die zweite Untersuchung stellt die Hauptstudie dar. 1032 Personen erhielten 24 Wochen lang Alitretinoin (1-mal 10 oder 30 mg/Tag) oder Placebo. Die niedrigere Alitretinoin-Dosis führte in 28% der Fälle zu einem positiven Ergebnis, die höhere in 48% und Placebo in 17%.⁵ Wie eine kleine Folgestudie zeigte, besteht bei einem Rückfall eine bis zu 80%ige Chance, dass Alitretinoin ein zweites Mal wirksam ist.⁶

Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen, die unter Alitretinoin beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen, Hautrötung («Flush»), trockene Lip-

pen, Anstieg von Cholesterin- und Triglyzerid-Spiegel sowie erniedrigte TSH-Konzentration.²

Für Retinoide sind weitere Probleme beschrieben, mit denen bei Alitretinoin ebenfalls zu rechnen ist. Dazu gehören Trockenheit von Haut und Schleimhäuten, Haarausfall, Photosensitivität, Anämie, Muskel- und Gelenkschmerzen, Veränderungen in der Knochenmineralisierung und extraossäre Verkalkungen, depressive Verstimmung, Schlaflosigkeit, Konjunktivitis, Verschlechterung des Nachtsehens, gastrointestinale Störungen, Blutzucker-Anstieg und Erhöhung des Schädelinnendrucks. Alle Retinoide sind *teratogen* und mit einem hohen Risiko für schwere Missbildungen behaftet.

Interaktionen

CYP3A4-Hemmer können die Alitretinoin-Exposition deutlich erhöhen, und zwar, wie in Kombination mit Ketoconazol gezeigt wurde, um bis zu 40%.³

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Alitretinoin (Toctino[®]) wird als Kapseln zu 10 und 30 mg angeboten. Es ist zugelassen zur Behandlung eines chronischen Handekzems, das auf eine umfassende Lokalbehandlung nicht angesprochen hat. Alitretinoin soll einmal pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, wobei 30 mg/Tag als übliche Dosis gelten; mit der niedrigeren Dosis von täglich 10 mg sollte man starten, wenn eine Hyperlipidämie oder ein Diabetes mellitus besteht.² Die Therapiedauer sollte 24 Wochen nicht überschreiten.

Unter einer Behandlung mit Alitretinoin müssen die Lipidwerte kontrolliert werden. Die Verabreichung von Alitretinoin bei Leber- oder fortgeschrittener Nierensuffizienz ist nicht untersucht und gilt als kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen Alitretinoin nur verwenden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen und eine strikte Kontrazeption gewährleistet ist. (Bei Männern findet sich Alitretinoin in der Samenflüssigkeit, allerdings nicht in einer Menge, die bei schwangeren Partnerinnen als riskant eingestuft wird.) Auch in der Stillzeit sollte auf Alitretinoin verzichtet werden.

Die Packung Alitretinoin mit 30 Kapseln kostet in beiden Dosierungen CHF 650.95. Das Mittel ist limitiert kassenzulässig.

Kommentar

Zweifelsohne lässt sich mit Alitretinoin in vielen Fällen auch ein hartnäckigeres chronisches Handekzem zum Verschwinden bringen. Wie hoch die Chance liegt, dass mit Alitretinoin das Problem längerfristig gelöst wird, bleibt aber vage. Angesichts dessen, dass für das chronische Handekzem verschiedene «Off-label»-Behandlungen im Umlauf sind, liesse es sich als wünschenswert erscheinen, dass der Stellenwert von Alitretinoin in diesem Therapiefeld besser abgesteckt wird. Von Alitretinoin gehen wie bei allen Retinoiden Gefahren aus, die man nicht unterschätzen darf. Im Vordergrund steht das teratogene Risiko, das sich letztlich nicht in einer solch absoluten Weise abwenden lassen dürfte, wie man es sich im Idealfall vorstellt. Somit wird man Alitretinoin einstweilen lediglich als Ausnahmebehandlung empfehlen können.

Literatur

- 1 King T et al. Patient Prefer Adherence 2014; 8: 1629-34
- 2 Garnock-Jones KP, Perry CM. Drugs 2009; 69: 1625-34
- 3 Dokument von «Health Canada»: <http://goo.gl/XR9MJW>
- 4 Ruzicka T et al. Arch Dermatol 2004; 140: 1453-9
- 5 Ruzicka T et al. Br J Dermatol 2008; 158: 808-17
- 6 Bissonnette R et al. Br J Dermatol 2010; 162: 420-6

Synopsis

Propranolol für infantile Hämangiome

UP. Masche

Ein neues Propranolol-Präparat (Hemangiol[®]) wird zur oralen Behandlung von infantilen Hämangiomen angeboten.

Chemie/Pharmakologie

Infantile Hämangiome, in etwa 60% der Fälle am Kopf oder Hals lokalisiert, sind die häufigsten gutartigen Tumoren im Säuglingsalter. Sie entwickeln sich kurz nach Geburt und können innerhalb weniger Monate eine erhebliche Grösse erreichen. Meistens bilden sie sich während der folgenden Jahre allmählich zurück, ohne relevante Veränderungen zu hinterlassen. Einer Behandlung bedürfen namentlich Hämangiome, die mit einer Ulzeration einhergehen oder aufgrund ihrer anatomischen Lage (Augenbereich, Atemwege) mit Komplikationen drohen. Es wurde mit verschiedenen Methoden experimentiert – Medikamenten (Steroiden u.a.), Laser-Behandlung, chirurgischer Resektion –, von denen sich aber keine als Standard etabliert hat. Per Zufall entdeckte man, dass Propranolol die Rückbildung von Hämangiomen befördert. Man nimmt an, dass die Betablockade zu einer Vasokonstriktion führt, die Angiogenese hemmt und die Apoptose begünstigt – was im Zusammenspiel dem Hämangiomwachstum entgegenwirkt.¹ Auch andere Betablocker scheinen sich für die Hämangiombehandlung zu eignen.²

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Propranolol ist bei Kindern wenig untersucht; die Erwachsenenendaten dürften sich aber grosso modo übertragen lassen. Nach Einnahme von Propranolol misst man binnen 1 bis 2 Stunden den Plasmaspitzenwert. Die biologische Verfügbarkeit beträgt wegen eines deutlichen «First-Pass»-Effekts im Durchschnitt nur 25%. Zu über 80% wird Propranolol über Zytochrome (CYP2D6, in geringerem Mass auch CYP1A2 und CYP2C19) abgebaut; der Rest wird direkt glukuronidiert. Die Propranolol-Metaboliten werden mit dem Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Propranolol liegt zwischen 3 und 6 Stunden.³

Klinische Studien

Die bisherigen Erkenntnisse, die man sich bei der Hämangiombehandlung mit Propranolol angeeignet hat, stammen mehrheitlich von Kindern, die das Mittel zum Beispiel in einem «Compassionate-use»-Programm bekommen haben, und sind in Fallberichten oder -serien veröffentlicht.⁴

Die Zulassung stützt sich auf eine einzige Phase-2/3-Studie. 456 Säuglinge im Alter von 5 Wochen bis 5 Monaten, die ein behandlungsbedürftiges Hämangiom aufwiesen, wurden doppelblind auf fünf Gruppen verteilt: in vier wurde Propranolol in unterschiedlicher Dosis und Therapiedauer verabreicht (1 mg pro kg und Tag über 3 oder 6 Monate; 3 mg/kg/Tag über 3 oder 6 Monate), in der fünften Placebo. Die Untersuchung wurde als Dosisfindungsstudie begonnen («Phase 2»). Als die ersten 188 Individuen behandelt waren, fand eine Interimsanalyse statt; sie zeigte einzig für die höherdosierte, 6-monatige Propranolol-Gabe einen signifikanten Effekt, weshalb für den eigentlichen Wirksamkeitsnachweis («Phase 3») nur dieses Propranolol-

Dosierungsschema berücksichtigt wurde. Der primäre Studienendpunkt galt als erfüllt, wenn das Hämangiom vollständig oder fast vollständig verschwunden war. Dies wurde mit Propranolol (3 mg/kg/Tag über 6 Monate) bei 60% der Säuglinge erreicht, mit Placebo bei 4%.⁵ In einer anderen Doppelblindstudie (n=39) liess sich das durchschnittliche Hämangiomvolumen mit Propranolol (2 mg/kg/Tag) um 60% und mit Placebo um 14% reduzieren.⁶

In zwei kleinen Einfachblindstudien wurde Propranolol mit Prednisolon verglichen. In der einen Studie (n=19) liess sich zwischen Propranolol und Prednisolon bezüglich Grössenabnahme der Hämangiome kein signifikanter Unterschied feststellen.⁷ In der anderen Studie (n=30) war die Wirkung von Propranolol etwas ausgeprägter als diejenige von Prednisolon.⁸

Unerwünschte Wirkungen

Die unter der Hämangiombehandlung beobachteten Nebenwirkungen fügen sich in das bisher bekannte Bild ein. So kann Propranolol kardiovaskuläre Probleme verursachen (Blutdruck- und Pulsabnahme, Kältegefühl an den Extremitäten), Bronchospasmen, gastrointestinale Beschwerden (Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen), neuropsychiatrische Symptome (Schwindel, Somnolenz, Schlafstörungen, Alpträume, Agitiertheit, Reizbarkeit) und Hautreaktionen (Erythem u.a.). Durch die adrenerge Blockade kann Propranolol zu einer Hypoglykämie beitragen bzw. deren Symptome maskieren – eine Gefahr, die umso grösser ausfällt, je jünger ein behandelter Säugling ist.

Interaktionen

Geläufig sind die pharmakodynamischen Interaktionen von Propranolol mit anderen Herz-Kreislauf-Mitteln, die entweder die Herzfrequenz oder den Blutdruck senken. Möglichkeiten pharmakokinetischer Interaktionen ergeben sich in Kombination mit Hemmern oder Induktoren von CYP2D6 und der anderen am Propranolol-Abbau beteiligten Zytochrome. Da sich die Hämangiombehandlung aber auf kleine Kinder beschränkt, sind diese Interaktionen mehr theoretischer Natur.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Propranolol (Hemangioliol[®]) dient zur Behandlung von infantilen Hämangiomen, die ulzerieren, Vitalfunktionen gefährden oder eine bleibende Entstellung befürchten lassen. Es wird in Form einer 0,375%igen Lösung angeboten, die per Dosierspritze oral verabreicht wird. Die Anfangsdosis beträgt gemäss Fachinformation 1 mg/kg/Tag, die auf die Erhaltungsdosis von 3 mg/kg pro Tag gesteigert werden soll. Die Tagesmenge ist auf zwei Dosen zu verteilen. Amerikanische Richtlinien weichen etwas davon ab und empfehlen, die Erhaltungsdosis nach dem individuellen Ansprechen auszurichten und die Tagesmenge auf drei Dosen zu verteilen.⁹ Die angegebene Behandlungsdauer beträgt 6 Monate. Weil als «Erstdosiseffekt» eine Hypotonie oder Bradykardie auftreten kann, sollten Behandlungsbeginn bzw. Dosiserhöhungen von Blutdruck- und Pulskontrollen begleitet sein. Wegen des Hypoglykämie-Risikos darf Propranolol nur zusammen mit einer Mahlzeit verwendet werden und nur wenn eine regelmässige Nahrungsaufnahme gewährleistet ist. Kinder, bei denen eine Propranolol-Therapie geplant ist, sollten internmedizinisch gesund sein.

Ein Fläschchen des Propranolol-Präparates (120 ml) kostet CHF 327.70. Diese Menge reicht bei einem 5 kg schweren Säugling für einen Monat, mit zunehmendem Gewicht des Kindes entsprechend kürzer. Es besteht keine Kassenpflicht.

Kommentar

Es hat etwas Gewinnendes, dass Propranolol dank einer Zufallsbeobachtung zu neuen Ehren findet. Altbewährte Substanzen bieten immer den Vorteil, dass ihre Risiken gut abzuschätzen sind. Auch wenn sich Propranolol als «elegante» Methode zur Hämangiombehandlung anzubieten scheint, darf nicht übersehen werden, dass diese Therapieform nicht in genügendem Mass systematisch aufgearbeitet ist (was für die Behandlung infantiler Hämangiome generell gilt). So existieren weder Daten, die einen fundierten Vergleich zwischen Propranolol und anderen Behandlungsmethoden ermöglichen, noch ist bislang klar erfasst, wie lange zum Beispiel Propranolol idealerweise verabreicht werden sollte.

Die Propranolol-Behandlung mit Hemangioliol[®] wirkt vergleichsweise teuer, umso mehr als sich keine hohen Forschungs- oder Entwicklungskosten erkennen lassen. Als kostengünstige Alternative würde sich eine Propranolol-Lösung oder -Suspension nach einer pädiatrischen Magistralrezeptur anbieten, wie sie durch Spitalapotheken für Kinderabteilungen hergestellt werden (Beispiel unter <http://goo.gl/s21C4i>).

Literatur

- 1 Starkey E, Shahidullah H. Arch Dis Child 2011; 96: 890-3
- 2 Itinteang T et al. Front Surg 2014; 1: 38
- 3 Dokument der «European Medicines Agency»: <http://goo.gl/IMt6KQ>
- 4 Marqueling AL et al. Pediatr Dermatol 2013; 30: 182-91
- 5 Léauté-Labrèze C et al. N Engl J Med 2015; 372: 735-46
- 6 Hogeling M et al. Pediatrics 2011; 128: e259-66
- 7 Bauman NM et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 140: 323-30
- 8 Malik MA et al. J Pediatr Surg 2013; 48: 2453-9
- 9 Drolet BA et al. Pediatrics 2013; 131: 128-40

Synopsis

Vismodegib

UP. Masche

Vismodegib (Erivedge[®]) wird zur oralen Behandlung beim fortgeschrittenen Basalzellkarzinom empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Bei den meisten Basalzellkarzinomen (Basaliomen) finden sich Mutationen, die mit einer *verstärkten Aktivierung* des sogenannten «Hedgehog»-Signalwegs einhergehen. Ausgangspunkt ist ein Protein namens «Hedgehog», das sich an einen mit der Abkürzung PTCH bezeichneten Rezeptor bindet; dadurch wird ein Signalweg eingeleitet, an dessen Ende eine Anregung der Zellproliferation und -differenzierung steht (der Name «Hedgehog» leitet sich davon ab, dass sich bei Fruchtfliegen-Larven mit einem mutierten «Hedgehog»-Gen an der Oberfläche Fortsätze bilden, die an Igelstacheln erinnern). Ein wichtige Rolle spielt der «Hedgehog»-Signalweg in der Embryonalzeit, wo er zum Beispiel für die Gliedmassenentwicklung mitverantwortlich ist. Im Erwachsenenalter verliert er an Bedeutung und ist normalerweise nur noch an der Regulation von Stammzellen sowie an Reparaturvorgängen und dergleichen beteiligt.

Vismodegib ist ein Benzamid-Derivat und bindet sich an ein Protein, das die Abkürzung SMO trägt und eine wichtige Zwi-

schenstation des «Hedgehog»-Signalwegs ist. Unter der Wirkung von Vismodegib wird das SMO-Protein blockiert und der «Hedgehog»-Signalweg unterbrochen.^{1,2}

Pharmakokinetik

Vismodegib erreicht erst bei sehr niedrigem pH-Wert eine gute Löslichkeit. Nach Einnahme von Vismodegib vergehen im Durchschnitt fast 2½ Tage, bis der maximale Plasmaspiegel erreicht ist. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 32%. Die Resorption ist als sättigbarer Prozess zu verstehen, da Dosen über 150 mg nicht zu einer entsprechend höheren Plasmakonzentration führen. Vismodegib wird zum grössten Teil in unveränderter Form ausgeschieden. Der Rest wird über eine Oxidation, Pyridinring-Spaltung und Glukuronidierung metabolisiert. An der Oxidation sind die Zytochrome CYP2C9 und CYP3A4/5 beteiligt. Die endgültige Ausscheidung findet mehrheitlich via Stuhl statt. Die Halbwertszeit beträgt 12 Tage nach einer Einmaldosis bzw. 4 Tage unter einer Dauertherapie. Eine Leber- oder Niereninsuffizienz scheint sich nicht auf die Elimination auszuwirken; spezifische Untersuchungen dazu haben aber nicht stattgefunden.^{1,3}

Klinische Studien

Bisher ist Vismodegib im empfohlenen Anwendungsgebiet nicht in kontrollierten Studien geprüft worden. Als Hauptuntersuchung dient eine Phase-2-Studie, die 96 Personen zählte. Davon litten 63 an einem *lokal fortgeschrittenen* Basalzellkarzinom – Tumoren, die sich so ins umliegende Gewebe ausgebreitet hatten, dass eine geeignete Lokalthherapie (Operation, Bestrahlung) nicht mehr anzubieten war; bei den restlichen 33 hatten sich – bei Basalzellkarzinomen eine Rarität – *Metastasen* zum Beispiel in Lunge oder Lymphknoten entwickelt. Vismodegib wurde einmal pro Tag in einer Dosis von 150 mg eingesetzt, und zwar solange, wie es vertragen wurde und keine Tumorprogression festzustellen war. Beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom konnte in 43% der Fälle ein Ansprechen dokumentiert werden; bei 21% der Behandelten war der Tumor vollständig verschwunden. Beim metastasierenden Basalzellkarzinom erreichte die Ansprechrate 30%; bei keiner der behandelten Personen wurde eine vollständige Tumorrückbildung registriert. In beiden Gruppen betrug die progressionsfreie Überlebenszeit im Median 9,5 Monate.⁴

Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen, die jeweils mindestens die Hälfte der Behandelten betrafen, waren Muskelspasmen, Haarausfall und Veränderungen des Geschmackssinns (zum Teil erst nach mehrmonatiger Einnahme auftretend). Häufig wurde über Gewichts- und Appetitverlust, Müdigkeit, gastrointestinale Störungen und Gelenkschmerzen geklagt. Auch ophthalmologische Probleme (Konjunktivitis, Keratitis u.a.), Juckreiz, Hautausschläge, Amenorrhoe, Hyponatriämie und Leberenzym-Erhöhungen wurden beobachtet. Plattenepithelkarzinome traten unter Vismodegib häufiger auf als erwartet; allerdings ist einzuberechnen, dass Basalzellkarzinome nicht selten von Plattenepithelkarzinomen begleitet sind. Es ist denkbar, dass die Hemmung des «Hedgehog»-Signalwegs noch weitere Risiken birgt; diskutiert werden zum Beispiel nachteilige Auswirkungen auf die Knochenfestigkeit oder auf ischämisches Myokardgewebe.^{3,5} Vismodegib hat eine hohe *embryo-fetale Toxizität* mit dem Risiko eines intrauterinen Fruchttodes oder schwerer Missbildungen.

Interaktionen

Da Vismodegib nur in geringem Mass durch Zytochrome metabolisiert wird, ist das Risiko von solchen Interaktionen gering. Medikamente, die möglicherweise zu einer Wechselwirkung mit Vismodegib führen, sind P-Glykoprotein-Hemmer (erhöhte Vismodegib-Exposition) und magensäurehemmende Substanzen (verminderte Vismodegib-Resorption).¹

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Vismodegib (Erivedge[®]) ist in Form von Kapseln zu 150 mg erhältlich und zugelassen zur Therapie von Basalzellkarzinomen, die sich nur noch systemisch behandeln lassen. Die Dosis beträgt 1-mal 150 mg/Tag. Gebärfähige Frauen, die mit Vismodegib behandelt werden, müssen wegen der Teratogenität eine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung durchführen; Männer, die das Mittel verwenden, müssen Kondome benutzen, damit nicht via Samenflüssigkeit eine Exposition stattfindet. In der Stillzeit ist Vismodegib kontraindiziert. Vismodegib (28 Kapseln) kostet CHF 7937.60 und ist begrenzt kassenzulässig.

Kommentar

Vismodegib kann als gutes Beispiel dienen, wie nichtssagend der Begriff der «hochinnovativen Medikamente» ist, den die PR-Maschinerie der Pharmaindustrie in ihrem Standardrepertoire führt. Die Leistungen, die hinter der Erforschung der Grundlagen und hinter der Entwicklung von Vismodegib stehen, sollen nicht aberkannt werden. Was jedoch am Ende für die klinische Anwendung resultiert, strahlt wenig Überzeugungskraft aus. Zur Verfügung steht ein horrend teures und nicht besonders gut verträgliches Medikament, von dem – weil keine Studien unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt sind – niemand den absoluten Nutzen weiss, das heisst zum Beispiel, ob es die Überlebenszeit zu verlängern vermag. An dieser grundsätzlichen Beurteilung ändert sich auch nichts, wenn man berücksichtigt, dass die Anwendung von Vismodegib nur für einen ganz kleinen Kreis von Patienten und Patientinnen vorgesehen ist.

Literatur

- 1 Cirrone F, Harris CS. Clin Ther 2012; 34: 2039-50
- 2 Lyons TG et al. Expert Opin Drug Saf 2014; 13: 1125-32
- 3 Keating GM. Drugs 2012; 72: 1535-41
- 4 Sekulic A et al. N Engl J Med 2012; 366: 2171-9
- 5 Dokument der «European Medicines Agency»: <http://goo.gl/p6y1uV>

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Niklaus Löffel, Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 37 (2015): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2015 Infomed Wil. All rights reserved.