

Jahrgang 29

Nummer 17/2007

<b>Almotriptan</b> (UP. Masche) .....	65
Ein weiteres Triptan, das jedoch keine wesentlichen neuen Aspekte in die Akutbehandlung der Migräne bringt.	
<b>Palonosetron</b> (UP. Masche).....	66
Wie zum Beispiel Ondansetron wirkt Palonosetron gegen Brechreiz und Erbrechen im Zusammenhang mit emetogener Chemotherapie.	
<b>Pemetrexed</b> (UP. Masche) .....	67
Ein Folsäureantagonist, dessen zytostatische Eigenschaften bei Pleuramesotheliom und bei nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom genutzt werden können.	

## Synopsis

### Almotriptan

UP. Masche

Almotriptan (Almogran<sup>®</sup>) wird zur Behandlung von Migräneanfällen empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Almotriptan, ein S-Pyrrolidin-Derivat von Sumatriptan (Imigran<sup>®</sup> u.a.), ist wie alle Triptane chemisch verwandt mit Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) und fungiert als selektiver Agonist an den Subtypen B, D und F des 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptors. Die Aktivierung der 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren führt zu einer Vasokonstriktion von intrakraniellen und hirnersorgenden extrazerebralen Gefäßen sowie zu einer verminderten Schmerzübertragung im Bereich der Trigeminusbahnen – Mechanismen, die man für die Wirkung der Triptane bei Migräne als hauptverantwortlich betrachtet.<sup>1,2</sup>

#### Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Almotriptan misst man nach 2 bis 2,5 Stunden maximale Plasmaspiegel. Die Wirkung setzt nach 30 Minuten ein. Die biologische Verfügbarkeit liegt bei 70%. Almotriptan wird zu 40 bis 50% unverändert über die Nieren ausgeschieden. Ein ähnlich grosser Teil wird metabolisiert, einerseits über die Monoaminoxidase-A (MAO-A), andererseits über Cytochrome (CYP3A4, in geringerem Mass CYP-2D6). Die Halbwertszeit bewegt sich zwischen 3 und 4 Stunden. Bei ausgeprägter Niereninsuffizienz können sich Plasmaspitzenkonzentration und Halbwertszeit beinahe verdoppeln. Bei einer Leberfunktionsstörung ist die Pharmakokinetik nicht untersucht worden.<sup>2,3</sup>

#### Klinische Studien

In den klinischen Studien wurden Patientinnen und Patienten mit einer Migräne (mit oder ohne Aura) behandelt, deren Dia-

gnose sich auf die von der «International Headache Society» formulierten Kriterien stützte. Personen mit 1 bis 6 mittelschweren bis schweren Attacken pro Monat wurden aufgenommen. Primärer Endpunkt war der Anteil der Personen, bei denen sich die Intensität der Kopfschmerzen 2 Stunden nach Tabletteneinnahme auf einer 4-Punkte-Skala von mittelschwer oder schwer auf leicht oder null gebessert hatte. (Heute wird der Prozentsatz der Behandelten, die nach 2 Stunden *schmerzfrei* sind, als der praxisrelevantere Endpunkt betrachtet.)

In zwei Dosisfindungsstudien (n=909 bzw. 742) verglich man verschiedene Almotriptan-Dosen (2 bis 25 mg) mit Placebo. Dabei nützte Almotriptan in einer Dosis von mindestens 6,25 mg gegen Kopfschmerzen signifikant besser als Placebo. Als optimale Dosis wurden 12,5 mg ermittelt.<sup>4,5</sup>

Die Zusammenfassung der Daten aller placebokontrollierten Vergleiche ergab Folgendes: Der Anteil der Personen, bei denen die Kopfschmerzen 2 Stunden nach Einnahme besser geworden oder verschwunden waren, betrug mit einer Almotriptan-Dosis von 6,25 mg 56% bzw. 29%, mit 12,5 mg 61% bzw. 35% und mit 25 mg 64% bzw. 40%; mit Placebo waren es 35% bzw. 15%.<sup>6</sup>

1173 Migränekranke erhielten doppelblind entweder Almotriptan (12,5 mg) oder *Sumatriptan* (50 mg oral). Der Prozentsatz derjenigen, die 2 Stunden nach Medikamenteneinnahme über einen Rückgang der Kopfschmerzen berichteten, war in beiden Gruppen praktisch gleich hoch (58% unter Almotriptan, 57% unter Sumatriptan). Ganz zum Verschwinden gebracht wurden die Kopfschmerzen aber signifikant häufiger mit Sumatriptan (25% gegenüber 18%). Keine Unterschiede fand man in Bezug auf die Besserung anderer Migränebeschwerden (Übelkeit u.a.) sowie auf den Anteil der Personen, die sich eines Reservemedikamentes bedient hatten oder bei denen die Kopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden zurückgekehrt waren.<sup>7</sup> In einer anderen placebokontrollierten Doppelblindstudie (n=668) wurde Almotriptan (12,5 oder 25 mg) ebenfalls Sumatriptan (100 mg) gegenübergestellt, wobei sich die beiden Substanzen als ebenbürtig erwiesen.<sup>8</sup>

## Unerwünschte Wirkungen

Unter Almotriptan beobachten zwischen 1 und 2% der Behandelten Brechreiz, Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Parästhesien und Durchfall. Vereinzelt sind auch allergische Reaktionen, depressive Verstimmung, Angstzustände, Mundtrockenheit, Engegefühl im Hals, Thoraxschmerzen, Nystagmus, Synkope und Hypästhesie aufgetreten.<sup>9</sup>

Wahrscheinlich können andere Probleme, die mit den Triptanen verbunden sind, auch unter Almotriptan vorkommen. Dazu gehören Blutdruckerhöhung, Durchblutungsstörungen im Herz, Gehirn oder Darm sowie die Gefahr, dass mit regelmässigem Gebrauch die Kopfwehrfrequenz zunimmt («medication overuse headache»).

## Interaktionen

Propranolol (Inderal<sup>®</sup> u.a.) und Verapamil (Isoptin<sup>®</sup> u.a.), beides Medikamente, die zur Migräneprophylaxe verwendet werden, vermindern die Clearance von Almotriptan. Dasselbe wurde mit dem MAO-A-Hemmer Moclobemid (Aurorix<sup>®</sup> u.a.), dem CYP3A4-Hemmer Ketoconazol (Nizoral<sup>®</sup>) und in geringerem Mass mit dem CYP2D6-Hemmer Fluoxetine (Fluoxetine<sup>®</sup> u.a.) festgestellt. Klinische Konsequenzen scheinen diese pharmakokinetischen Interaktionen jedoch kaum zu haben.

Die Kombination von Triptanen mit *Ergot-Derivaten* erhöht das Risiko von Vasospasmen und ist kontraindiziert.

Ob Triptane zusammen mit Antidepressiva, welche die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, ein Serotoninsyndrom hervorrufen können, ist noch nicht abschliessend geklärt.<sup>10</sup>

## Dosierung, Verabreichung, Kosten

Almotriptan (Almogran<sup>®</sup>) ist kassenzulässig und wird als Tabletten zu 12,5 mg angeboten. Beim Auftreten von Migränekopfschmerzen soll eine Tablette genommen werden; falls die Kopfschmerzen wiederkehren, kann frühestens nach 2 Stunden auf eine zweite Tablette zurückgegriffen werden (maximal 2 Tabletten innerhalb von 24 Stunden, bei schwerer Niereninsuffizienz 1 Tablette). Bei koronarer Herzkrankheit, schwerer arterieller Hypertonie und fortgeschrittener Leberfunktionsstörung sollte Almotriptan nicht verwendet werden. Von einer Anwendung in der Schwangerschaft oder Stillzeit wird mangels Daten abgeraten.

Der Tablettenpreis von Almotriptan beträgt CHF 8.30 bis 10.35 (abhängig von der Packungsgrösse). Sumatriptan-Generika sind zum Preis von CHF 5.10 pro Tablette erhältlich, das teuerste Triptan (Rizatriptan, Maxalt<sup>®</sup>) kostet CHF 13.70 pro Tablette.

## Kommentar

*Dass bei Almotriptan in einem der beiden Direktvergleiche ein bisschen weniger Nebenwirkungen aufgetreten sind als bei Sumatriptan, wird in der Reklame sicher aufgegriffen werden. Allerdings besass die Studie zu wenig «Power», um hier eine wirkliche Differenz aufzuzeigen. Von den kinetischen Eigenschaften her bietet Almotriptan nichts, was man beim einen oder anderen Triptan nicht auch antreffen würde. Gäbe es von Sumatriptan nicht ein Generikum, liesse sich Almotriptan wenigstens als relativ kostengünstiges Triptan anpreisen. Doch so liest sich die Affiche der Herstellerfirma, die einen «neuen Meilenstein in der Migränetherapie» ankündigt, als ein etwas weit hergeholtes Versprechen.*

## Literatur

- 1 Balbisi EA. Am J Health Syst Pharm 2002; 59: 2184-93
- 2 Keam SJ et al. Drugs 2002; 62: 387-414
- 3 McEnroe JD, Fleishaker JC. Clin Pharmacokinet 2005; 44: 237-46
- 4 Pascual J et al. Cephalalgia 2000; 20: 588-96
- 5 Dahlöf C et al. Neurology 2001; 57: 1811-7
- 6 Dahlöf CG et al. Cephalalgia 2006; 26: 400-8
- 7 Spierings EL et al. Arch Neurol 2001; 58: 944-50
- 8 Dowson AJ et al. Cephalalgia 2002; 22: 453-61
- 9 Dodick DW. Headache 2001; 41: 449-55
- 10 Shapiro RE, Tepper SJ. Headache 2007; 47: 266-9

---

# Synopsis

---

## Palonosetron

UP. Masche

Palonosetron (Aloxi<sup>®</sup>) wird zur Verhütung von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapien empfohlen.

### Chemie/Pharmakologie

Zytostatika verursachen häufig Übelkeit und Erbrechen. Dies scheint darauf zu beruhen, dass die Chemotherapie enterochromaffine Zellen im Gastrointestinaltrakt schädigt. Dadurch wird Serotonin freigesetzt, das serotoninerge 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren stimuliert, die sich sowohl an afferenten, zum Brechzentrum führenden Fasern des N. vagus befinden als auch in der Chemorezeptor-Triggerzone in der Area postrema des Gehirns.<sup>1,2</sup> Palonosetron gehört wie beispielsweise Ondansetron (Zofran<sup>®</sup> u.a.) zur Gruppe der «Setrone». Diese Substanzen blockieren selektiv 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren und wirken so antiemetisch, wobei sie bei einer Chemotherapie das akute Erbrechen in der Regel besser beeinflussen als das verzögerte.

### Pharmakokinetik

Von Palonosetron, das man intravenös injiziert, wird die Hälfte in der Leber über CYP2D6 und zu einem kleineren Teil über CYP3A4 und CYP1A2 abgebaut. Rund 40% werden unverändert renal eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt im Durchschnitt knapp 40 Stunden, ist aber bei einzelnen Individuen sehr viel länger (über 300 Stunden). Bei Leber- oder Niereninsuffizienz kann sich die Pharmakokinetik verändern, jedoch nicht so ausgeprägt, dass eine Dosisanpassung erforderlich wäre.<sup>2,3</sup>

### Klinische Studien

Palonosetron wurde in drei Doppelblindstudien, die einem ähnlichen Schema folgten, mit anderen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten verglichen. Die Antiemetika wurden *intravenös* als Einzeldosis 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie verabreicht, wobei man bei Palonosetron jeweils zwei verschiedene Dosierungen (0,25 mg und 0,75 mg) verwendete. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit eines kompletten Ansprechens innerhalb der ersten 24 Stunden – dadurch definiert, dass in dieser Frist kein Erbrechen auftrat und kein Reserve-Antiemetikum benötigt wurde. In zwei Studien wurde Palonosetron bei Krebskranken geprüft, bei denen eine *mässiggradig emetogene Chemotherapie* durchgeführt wurde (die ohne Antiemetika in 30 bis 90% der Fälle Erbrechen hervorruft). In der einen Studie (n=563) wurde Palo-

nosetron oder *Ondansetron* (32 mg) verabreicht. Mit der niedrigeren Palonosetron-Dosis erreichte man bei 81% der Behandelten ein komplettes Ansprechen, mit der höheren bei 74% und mit Ondansetron bei 69%. Der Unterschied zwischen der niedrigen Palonosetron-Dosis und Ondansetron ist signifikant.<sup>4</sup> In der anderen Untersuchung (n=569) wählte man *Dolasetron* (Anzemet<sup>®</sup>, 100 mg) als Vergleichssubstanz. Die Ansprechrate lag hier unter der niedrigeren Palonosetron-Dosis bei 63%, unter der höheren bei 57% und unter Dolasetron bei 53%.<sup>5</sup> Der Anteil der Personen, die in diesen beiden Studien als antiemetische Prophylaxe neben dem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten auch Dexamethason (Fortecortin<sup>®</sup> u.a.) oder ein anderes Kortikosteroid erhalten hatten, betrug 0 bzw. 5%.

Bei der dritten Untersuchung (n=667) wurde die prophylaktische Wirkung bei einer *stark emetogenen Chemotherapie* – zum Beispiel mit Cisplatin (Platinol<sup>®</sup> u.a.) oder hochdosiertem Cyclophosphamid (Endoxan<sup>®</sup>) – geprüft. Dabei ergab sich zwischen Palonosetron und Ondansetron (32 mg) kein signifikanter Unterschied: mit der niedrigeren Palonosetron-Dosis liessen sich Brechreiz und Erbrechen bei 59%, mit der höheren Dosis bei 66% und mit Ondansetron bei 57% verhüten. Zwei Drittel der Behandelten hatten vor der Chemotherapie zusätzlich Dexamethason bekommen.<sup>6</sup>

Beim *verzögerten Erbrechen* – vom zweiten bis fünften Tag nach der Chemotherapie – half Palonosetron in allen drei Studien besser als die beiden anderen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten. Angesichts der deutlich längeren Halbwertszeit von Palonosetron ist dieses Resultat nicht überraschend. Einem «fairen» Vergleich hätte es entsprochen, wenn Ondansetron und Dolasetron nicht nur einmal, sondern wiederholt verabreicht worden wären.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Häufige Nebenwirkungen von Palonosetron sind *gastrointestinale Beschwerden* (Verstufung, Durchfall, Bauchschmerzen), Kopfschmerzen und Schwindel. Als seltenere Probleme traten Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, grippeartige Symptome, Juckreiz oder Überempfindlichkeitsreaktionen, Müdigkeit und Schlaflosigkeit auf.<sup>3</sup> Unter 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten kann sich die QT-Zeit verlängern; obschon dieser Effekt bei Palonosetron in den durchgeführten EKG-Untersuchungen nicht beobachtet wurde, kann er nicht ausgeschlossen werden.

### *Interaktionen*

Bislang sind keine Interaktionen dokumentiert. Zytochrom-Hemmer oder -Induktoren scheinen die Elimination von Palonosetron nicht bedeutsam zu beeinflussen.

### **Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Palonosetron (Aloxi<sup>®</sup>) ist als 5-ml-Ampullen zu 0,25 mg erhältlich. Es wird eine halbe Stunde vor einer Chemotherapie über 30 Sekunden injiziert. Zwischen zwei Verabreichungen sollen mindestens 7 Tagen liegen. Die Zulassung beschränkt sich auf die antiemetische Prophylaxe bei Chemotherapie und umfasst im Gegensatz zu anderen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten nicht auch das postoperative Erbrechen. Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit existieren keine Daten.

Eine Ampulle Palonosetron kostet 148.55 Franken. Die anderen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, die sowohl zur oralen als auch intravenösen Verabreichung zur Verfügung stehen, sind preisgünstiger. Das billigste Ondansetron-Generikum verursacht Kosten von CHF 28.20 (drei 8 mg-Tabletten); verabreicht man das

Ondansetron-Originalpräparat intravenös in der Höchstdosis von 32 mg, so kostet es 106 Franken.

### **Kommentar**

*Die vorliegenden Daten mögen den Eindruck vermitteln, Palonosetron sei etwas wirksamer als Konkurrenzpräparate. Dennoch gibt es keinen überzeugenden Grund, es anstelle der billigeren älteren 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten für die Antiemetika-Prophylaxe zu propagieren. Den drei Studien, in denen Palonosetron mit anderen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten verglichen wurde, haftet nämlich ein wesentliches Manko an: Nach den heutigen Richtlinien ist bei einer mässiggradig oder stark emetogenen Chemotherapie obligat eine antiemetische Zweier- oder Dreierkombination mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, Dexamethason und eventuell Aprepitant (Emend<sup>®</sup>) vorzusehen.<sup>7</sup> Somit war in den vorliegenden Studien das Gros der Teilnehmenden unterbehandelt; die beobachteten Unterschiede lassen sich deshalb nicht auf den klinischen Alltag übertragen. Um wirklich praxisrelevante Resultate zu erhalten, müsste man Palonosetron im Rahmen einer antiemetischen Kombinationsbehandlung prüfen.*

### *Literatur*

- 1 Thompson AJ, Lummis SC. Expert Opin Ther Targets 2007; 11: 527-40
- 2 Siddiqui MA, Scott LJ. Drugs 2004; 64: 1125-32
- 3 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aloxi/056305en6.pdf>
- 4 Gralla R et al. Ann Oncol 2003; 14: 1570-7
- 5 Eisenberg P et al. Cancer 2003; 98: 2473-82
- 6 Aapro MS et al. Ann Oncol 2006; 17: 1441-9
- 7 Kris MG et al. J Clin Oncol 2006; 24: 2932-47

---

## *Synopsis*

---

## **Pemetrexed**

UP. Masche

Pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>) ist ein Zytostatikum, das beim Pleuramesotheliom und nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom empfohlen wird.

### **Chemie/Pharmakologie**

Pemetrexed ist strukturell der Folsäure ähnlich und wirkt als Folsäureantagonist bzw. Antimetabolit. Es hemmt die *Thymidylat-Synthetase*, die bei der DNS-Synthese den Schritt von Desoxyuridin- zu Desoxythymidin-Monophosphat katalysiert. Auch andere Folsäure-abhängige Enzyme wie die *Dihydrofolat-Reduktase* und die *Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase* werden blockiert, die beide an der Purinsynthese beteiligt sind. Etwas vereinfacht lässt sich sagen, in Pemetrexed vereinigten sich Eigenschaften von *Fluorouracil* und *Methotrexat*.

Pemetrexed lässt sich als «Prodrug» verstehen, da es in die Zellen transportiert und dort über die Folylpolyglutamat-Synthetase zur Pentaglutamat-Form umgewandelt wird, die weitaus aktiver ist und länger in den Zellen verbleibt als die Muttersubstanz.<sup>1-3</sup>

### **Pharmakokinetik**

Pemetrexed, das man intravenös verabreicht, wird grösstenteils in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden; in der Niere wird es sowohl tubulär sezerniert als auch glomerulär filtriert.

Die Halbwertszeit liegt bei 3,5 Stunden. Bei Niereninsuffizienz verlangsamt sich die Pemetrexed-Elimination; so errechnete sich für eine mittelgradige Funktionsstörung (Clearance=45 ml/min) eine um 56% grössere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) als bei Nierengesunden.<sup>3</sup>

### Klinische Studien

Pemetrexed ist bei verschiedenen soliden Tumoren geprüft worden. Je eine grosse kontrollierte Studie wurde beim Pleuramesotheliom und beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom durchgeführt, den zwei offiziellen Anwendungsgebieten. In beiden Untersuchungen bildete die Überlebenszeit den primären Studienendpunkt. Pemetrexed und die Vergleichssubstanzen wurden einmal alle 3 Wochen infundiert. Zur Verminderung von Pemetrexed-bedingten Nebenwirkungen (siehe unten) wurde in beiden Studien auch Folsäure (0,35 bis 1 mg/Tag), Vitamin B<sub>12</sub> (1 mg intramuskulär alle 9 Wochen) und Dexamethason (Fortecortin® u.a., 8 mg/Tag) verschrieben.

448 an einem inoperablen *Pleuramesotheliom* erkrankte Personen – in fast 80% der Fälle lag ein Tumorstadium III oder IV vor – wurden alle mit *Cisplatin* (Platinol® u.a., 75 mg/m<sup>2</sup>) und zusätzlich einfachblind mit Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) oder mit Placebo behandelt. Die mediane Überlebenszeit betrug unter der Cisplatin-Pemetrexed-Kombination 12,1 Monate, unter Cisplatin allein 9,3 Monate.<sup>4</sup>

In einer offen geführten Studie befasste man sich mit 571 Patienten und Patientinnen, bei denen ein fortgeschrittenes *nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom* bestand und die bereits eine Chemotherapie erhalten hatten. Sie erhielten eine zweite Chemotherapie mit Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) oder mit *Docetaxel* (Taxotere®, 75 mg/m<sup>2</sup>). Die mediane Überlebenszeit erreichte in der Pemetrexed-Gruppe 8,3 Monate und in der Docetaxel-Gruppe 7,9 Monate. Auch Symptome wie Dyspnoe, Husten, Hämoptoe, Müdigkeit, Anorexie oder Schmerzen wurden in beiden Gruppen in ähnlichem Mass gelindert.<sup>5</sup> Allerdings war die Studie nach dem sogenannten «Non-inferiority»-Prinzip angelegt, unter der entsprechenden Annahme, dass Pemetrexed nicht schlechter wirksam sei als Docetaxel; diese Hypothese liess sich – da die Streuung des Vertrauensintervalls zu breit blieb – formal nicht hundertprozentig verifizieren.

### Unerwünschte Wirkungen

Pemetrexed verursacht typische Zytostatika-Nebenwirkungen wie Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Diarrhoe und Müdigkeit; einzelne Personen, die Pemetrexed erhalten haben, sind infolge einer schweren Neutropenie gestorben. Relativ oft wurde über Ausschläge, Juckreiz und andere Hautreaktionen geklagt. Auch Haarausfall, Neuropathie und Transaminasen-Erhöhung sind vorgekommen.

### Interaktionen

Nicht-steroidale Entzündungshemmer, besonders in höherer Dosis, vermindern die renale Clearance von Pemetrexed. Die Ausscheidung von Pemetrexed nimmt möglicherweise auch ab in Kombination mit Substanzen, die nephrotoxisch sind (z.B. Platinderivate, Aminoglykoside, Ciclosporin) oder die tubulär sezerniert werden (Penicillin, Probenecid).<sup>3,6</sup>

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Pemetrexed (Alimta®) gibt es als 500-mg-Durchstechflasche zum Herstellen einer Infusionslösung. Es wird als 10-minütige Infusion in der Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen verab-

reicht und ist zugelassen beim Pleuramesotheliom (zusammen mit Cisplatin) und als Zweit-Chemotherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom. Die Behandlung mit Pemetrexed muss von einer Folsäure- und Vitamin-B<sub>12</sub>-Gabe begleitet sein, um das Risiko von hämatologischen und anderen Nebenwirkungen zu minimieren; auch soll man zur Prophylaxe von Hautreaktionen Dexamethason oder ein anderes Kortikosteroid verabreichen. Bei einer Kreatininclearance unter 45 ml/min wird von einer Pemetrexed-Gabe abgeraten. Die Anwendung in der Schwangerschaft ist kontraindiziert, und unter Pemetrexed sollte nicht gestillt werden.

Pemetrexed ist kassenzulässig. Eine Flasche mit 500 mg kostet 2138.10 Franken; in der Regel werden Erwachsene pro Infusion zwei Flaschen benötigen, weshalb Kosten von rund 4276 Franken entstehen. Bei Docetaxel als direkter Konkurrenzsubstanz kommt man auf einen Vergleichsbetrag von rund 2200 Franken.

### Kommentar

*Noch lässt sich nicht abschätzen, ob Pemetrexed als ein «Super-Folsäureantagonist» zum Beispiel den Platz von Methotrexat zurückerobert, dessen Rolle in der Onkologie nicht mehr so bedeutend ist. Als relativ fundiert kann einstweilen nur der Einsatz beim Pleuramesotheliom angesehen werden, bei dem es in Kombination mit Cisplatin einen gewissen Überlebensvorteil gegenüber der Cisplatin-Monotherapie verspricht. Allerdings stellt die Cisplatin-Therapie nicht eine klar etablierte Standardbehandlung dar.<sup>7</sup> Bei der zweiten Indikation, der Rezidivbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms, ist Pemetrexed eine fast doppelt so teure, offenbar aber etwas besser verträgliche Alternative zu Docetaxel. Dies darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass Pemetrexed wie die meisten Zytostatika eine nebenwirkungsreiche Substanz ist; so muss man – umso mehr in Palliativsituationen, in denen Pemetrexed verschrieben würde – immer auch den möglichen Nutzen gegenüber der vermehrten Toxizität abwägen.*

### Literatur

- 1 Adjei AA. Clin Cancer Res 2004; 10 (12 Pt 2): 4276s-4280s
- 2 Dubey S, Schiller JH. Oncologist 2005; 10: 282-91
- 3 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/alimta/102004en6.pdf>
- 4 Vogelzang NJ et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2636-44
- 5 Hanna N et al. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97
- 6 <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/pemetrexed.htm>
- 7 Dundar Y et al. Health Technol Assess 2007; 11: 1-90

## pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach  
Layout und Sekretariat: Verena Gysling  
Abonnementspreis für den Jahrgang 29 (2007, 20 Nummern): 98 Franken  
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil  
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877  
Website: [www.infomed.org](http://www.infomed.org) – e-mail: sekretariat@infomed.ch  
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil  
© 2008 Infomed Wil. All rights reserved.