

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 Plasmaspitzen Spiegel 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-