

Neue Medikamente – Seiten 34-37

- **Tezepelumab:** Tezepelumab (Tezspire®) kann zur Zusatzbehandlung eines schweren Asthmas eingesetzt werden. Unter der Behandlung mit Tezepelumab traten nur halb so viele Exazerbationen wie unter einer Placebo-Behandlung auf. Da Direktvergleiche mit anderen Biologika fehlen, kann Tezepelumab jedoch aktuell nicht als überlegene Medikation bezeichnet werden.
- **Tirbanibulin:** Die Tirbanibulin-Salbe (Klisyri®) ist zur Behandlung von aktinischen Keratosen geeignet, relativ gut verträglich und muss nur kurz angewendet werden. Ob dieses Mittel ebenso wirksam ist wie z.B. Fluorouracil, wurde jedoch bisher nicht dokumentiert.
- **Gefapixant:** Gefapixant (Lyfnua®) ist ein neuer Wirkstoff, mit dem einem Teil der Personen mit einem chronischen Husten geholfen werden kann. Das Medikament ist jedoch noch ungenügend dokumentiert und hat bei vielen Behandelten unerwünschte Wirkungen, insbesondere Störungen des Geschmacksinns.
- **Anifrolumab:** Anifrolumab (Saphnelo®), ein monoklonaler Antikörper, der sich hochspezifisch an eine Untereinheit des Typ-I-Interferon-Rezeptors bindet, kann bei einem systemischen Lupus erythematodes eingesetzt werden. In einer wichtigen Doppelblindstudie wurde allerdings der primäre Endpunkt nicht signifikant beeinflusst. Bei den unerwünschten Wirkungen des Mittels ist neben Atemwegs-Infekten auch eine Häufung von Herpes zoster zu erwähnen.

Arzneimittel-Probleme – Seite 38

Problematische Symptome beim Entzug von Antidepressiva

Eine Analyse der Rapporte in der WHO-Nebenwirkungs-Datenbank ergibt, dass zu Entzugssymptomen beim Absetzen von Antidepressiva relativ viel mehr Berichte als für die Gesamtheit der Medikamente vorliegen. Besonders für Paroxetin und Duloxetin ist eine überproportionale Meldehäufigkeit festzustellen.

Antirheumatika + Serotonin-Wiederaufnahmehemmer = mehr Blutungen

Zwei neue Studien zeigen auf, dass Personen, die sowohl mit nicht-steroidalen Antirheumatika als auch mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern behandelt werden, deutlich häufiger eine Magen-Darmblutung erleiden, als wenn sie nur eines der beiden Medikamente erhalten.

Hepatotoxizität von Hydroxychloroquin

Hydroxychloroquin führt selten einmal zu einer toxischen Hepatitis, die allerdings in Einzelfällen zum Tode führen kann. Eine Kontrolle der Leberfunktion kurz nach Therapiebeginn könnte dazu beitragen, schwere Komplikationen zu vermeiden.

Unabhängige Quellen – Seite 39

Erdnuss-Protein bei Allergie

Mit einem neuen Erdnuss-Proteinpräparat kann ein gewisser Schutz vor allergischen Symptomen erreicht werden.

Interaktionen von Sotalol

Recht viele Medikamente können das QT-Intervall verlängern und sind deshalb mit Sotalol zusammen problematisch.

An Dopamin-Antagonismus denken!

Viele Neuroleptika, aber auch andere Medikamente (z.B. Metoclopramid) führen via Dopamin-Antagonismus zu extrapyramidalen Nebenwirkungen.

Risankizumab bei Morbus Crohn

Risankizumab ist nicht nur bei Psoriasis, sondern auch bei Morbus Crohn wirksam.

Antidepressiva mit Bedacht auswählen

Verschiedene Antidepressiva haben unterschiedliche Zusatz-Eigenschaften, die sinnvoll eingesetzt werden sollten.

Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

Neben Medikamenten dürfen nicht-medikamentöse Massnahmen nicht vernachlässigt werden. Kortikosteroide sind wahrscheinlich nicht immer wirksam.

Tirbanibulin

Urspeter Masche

Tirbanibulin-Salbe (Klisyri®) wird zur Lokalbehandlung von aktinischen Keratosen empfohlen.

Pharmakologie

Tirbanibulin hemmt das Zellwachstum und fördert die Apoptose. Für diese Eigenschaften sind hauptsächlich zwei Mechanismen verantwortlich. Zum einen verbindet sich Tirbanibulin reversibel mit Beta-Tubulin-Molekülen (an der gleichen Stelle wie Colchicin), wodurch die Tubulin-Polymerisierung und Bildung von Mikrotubuli gehemmt und der Zellzyklus unterbrochen werden. Zum anderen blockiert Tirbanibulin den Src-Tyrosinkinase-Signalweg, der bei aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen eine vermehrte Aktivität zeigt.¹

Pharmakokinetik

Als Salbe aufgetragenes Tirbanibulin wird nur in geringer Menge resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration misst man nach ungefähr 7 Stunden. Die Elimination von Tirbanibulin ist nicht vollständig untersucht. Gemäss in-vitro-Daten findet der Abbau über CYP3A4 und in geringerem Ausmass über CYP2C8 statt.²

Klinische Studien

Die Zulassung beruht auf zwei identischen, doppelblinden Phase-III-Studien, in denen die 1%ige Tirbanibulin-Salbe mit reiner Salbengrundlage (Placebo) verglichen wurde und die man zusammen publizierte. Beide Studien umfassten je 351 Personen, die im Gesicht oder auf der Kopfhaut – auf einer zusammenhängenden Fläche von 25 cm² – 4 bis 8 aktinische Keratosen aufwiesen. Während 5 Tagen war die Salbe einmal pro Tag auf dem 25 cm² grossen Hautareal zu verteilen.

Als primärer Endpunkt war der Anteil der Behandelten festgelegt, bei denen die Läsionen nach 57 Tagen vollständig verschwunden waren. In der einen Studie war dies in der Tirbanibulin-Gruppe bei 44% und in der Placebo-Gruppe bei 5% der Fall, in der anderen Studie bei 54% bzw. 13%. Mit beiden Studien kamen 174 Personen zusammen, bei denen sich mit Tirbanibulin alle Läsionen zurückgebildet hatten; in diesem Kollektiv entwickelten sich bei 72 Personen (41%) binnen eines Jahres Rezidive in Form von wiederkehrenden Läsionen. Mit der Kaplan-Meier-Methode berechnete man eine Wahrscheinlichkeit von 27%, dass jemand nach einer Tirbanibulin-Behandlung mindestens ein Jahr lang rezidivfrei bleibt.³

Es liegen noch keine Studien vor, in denen Tirbanibulin anderen Wirkstoffen gegenübergestellt worden ist. Aus indirekten Vergleichen schliesst man, dass sich Tirbanibulin

hinsichtlich Wirksamkeit mit Fluorouracil (Efudix®) oder Imiquimod (Aldara®) messen könne.⁴

Unerwünschte Wirkungen

Die bisher beschriebenen Nebenwirkungen beschränken sich auf lokale Hautreaktionen wie Rötung, Schuppung, Krustenbildung, Schwellung, Juckreiz, Schmerzen an der Applikationsstelle und Bildung von Bläschen, Pusteln oder Ulzera. In der Regel klingen diese Veränderungen innerhalb von 2 bis 4 Wochen ab.^{5,6}

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Die 1%ige Tirbanibulin-Salbe (Klisyri®) ist zugelassen zur Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut, die weder hypertroph noch hyperkeratotisch sind. Tirbanibulin soll einmal pro Tag und während 5 Tagen dünn auf die befallenen Hautstellen aufgetragen werden. Offiziell werden als maximale Applikationsfläche 25 cm² angegeben (was einem Kreis von knapp 6 cm Durchmesser entspricht). Einem Fallbericht zufolge würde die Salbenmenge aber für eine weitaus grössere Fläche reichen.⁷

Es gibt lediglich Daten zu einem einmaligen Behandlungszyklus (von 5 Tagen). Ob und wie oft die Behandlung wiederholt werden könnte, ist nicht untersucht.

Tirbanibulin darf nicht in die Augen gelangen und nicht auf verletzte Haut aufgetragen werden. Mangels entsprechender Daten sollten schwangere und stillende Frauen nicht mit Tirbanibulin behandelt werden.

Tirbanibulin (Klisyri®) ist kassenpflichtig. Der Preis für eine Packung mit 5 Beuteln beträgt CHF 92.65. Von den Alternativen kostet eine Behandlung mit dem 3%igen Diclofenac-Gel (Solaraze® u.a.) ungefähr gleich viel und mit der 5%igen Fluorouracil-Creme (Efudix®) etwas weniger (um 50 Franken). Die 5%ige Imiquimod-Creme (Aldara®) ist sehr viel teurer – bei vorschriftsgemässer Anwendung über 350 Franken/Behandlung.

Kommentar

Dass Tirbanibulin nur eine Behandlung von 5 Tagen erfordert und eine bessere lokale Verträglichkeit zu haben scheint als andere Wirkstoffe, zählen als attraktive Eigenschaften. Doch ob sich Tirbanibulin auch in Bezug auf die Wirksamkeit hervorzuheben vermag, wissen wir leider nicht, da direkte Vergleiche fehlen – zum Beispiel mit Fluorouracil, das unter den herkömmlichen Substanzen als die wirksamste gegenüber aktinischen Keratosen gilt. Auch Tirbanibulin ändert nichts am allgemeinen Eindruck, dass die Rezidivrate von aktinischen Keratosen hoch ist und der Therapieerfolg oft nicht lange währt.

Tirbanibulin

- 1 Berman B, Grada A, Berman DK. Profile of Tirbanibulin for the Treatment of Actinic Keratosis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022 Oct;15(10 Suppl 1):S3-S10. PMID: 36408375; PMCID: PMC9586524. [[Link](#)]
- 2 Dao DD, Sahni VN, Sahni DR, Balogh EA, Grada A, Feldman SR. 1% Tirbanibulin Ointment for the Treatment of Actinic Keratoses. *Ann Pharmacother*. 2022 Apr;56(4):494-500. doi: 10.1177/10600280211031329. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34301153; PMCID: PMC8899810. [[Link](#)]
- 3 Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tying S, Forman S, Ablon G, Martin G, Wang H, Cutler DL, Fang J, Kwan MR; Phase 3 Tirbanibulin for Actinic Keratosis Group. Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):512-520. doi: 10.1056/NEJMoa2024040. PMID: 33567191. [[Link](#)]
- 4 Heppt MV, Dykukha I, Graziadio S, Salido-Vallejo R, Chapman-Rounds M, Edwards M. Comparative Efficacy and Safety of Tirbanibulin for Actinic Keratosis of the Face and Scalp in Europe: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2022 Mar 16;11(6):1654. doi: 10.3390/jcm11061654. PMID: 35329979; PMCID: PMC8952421. [[Link](#)]
- 5 EMA-Dokument: Assessment Report: Tirabanibulin. [[Link](#)]
- 6 Miller AC, Adjei S, Temiz LA, Tying SK. Tirbanibulin for the Treatment of Actinic Keratosis: A Review. *Skin Therapy Lett*. 2022 Jul;27(4):4-7. PMID: 35857917. [[Link](#)]
- 7 Dunn A, Han H, Gade A, Berman B. The Area Capable of Being Covered by the Application of 250mg of Tirbanibulin Ointment. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022 Mar;15(3):13-14. PMID: 35342508; PMCID: PMC8944287. [[Link](#)]

Gefapixant

- 1 Cui WW, Wang SY, Zhang YQ, Wang Y, Fan YZ, Guo CR, Li XH, Lei YT, Wang WH, Yang XN, Hattori M, Li CZ, Wang J, Yu Y. P2X3-selective mechanism of Gefapixant, a drug candidate for the treatment of refractory chronic cough. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022 Mar 31;20:1642-1653. doi: 10.1016/j.csbj.2022.03.030. PMID: 35465163; PMCID: PMC9014320. [[Link](#)]
- 2 Muccino D, Green S. Update on the clinical development of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist for the treatment of refractory chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019 Jun;56:75-78. doi: 10.1016/j.pupt.2019.03.006. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30880151. [[Link](#)]
- 3 Markham A. Gefapixant: First Approval. *Drugs*. 2022 Apr;82(6):691-695. doi: 10.1007/s40265-022-01700-8. PMID: 35347635. [[Link](#)]
- 4 Nussbaum JC, Hussain A, Ma B, Min KC, Chen Q, Tomek C, Iwamoto M, Stoch SA. Characterization of the absorption, metabolism, excretion, and mass balance of gefapixant in humans. *Pharmacol Res Perspect*. 2022 Feb;10(1):e00924. doi: 10.1002/prp2.924. PMID: 35106949; PMCID: PMC8929362. [[Link](#)]
- 5 McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, Dicipinigitis PV, Pavord ID, Schelfhout J, Nguyen AM, Li Q, Tzontcheva A, Iskold B, Green SA, Rosa C, Muccino DR, Smith JA; COUGH-1 and COUGH-2 Investigators. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X₃ receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2022 Mar 5;399(10328):909-923. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02348-5. PMID: 35248186. [[Link](#)]