Vismodegib (Erivedge®)

Mirjam C. Nägeli, Reinhard Dummer
Dermatologische Klinik UniversitätsSpital Zürich

Das Basalzellkarzinom (BZK) der Haut ist der häufigste maligne Tumor des Menschen in Europa. Am häufigsten sind Patienten in der 6. bis 7. Lebensdekade betroffen [1]. Das Lebenszeitrisiko eines Einwohners der Schweiz für ein BZK wird auf 30% geschätzt [2]. Über 40% entwickeln in den drei Jahren nach der Erstdiagnose weitere BZK. Das BZK verursacht eine erhebliche Morbidität und ist eine der «teuersten» Krebsarten im Gesundheitssystem, die hohe Kosten verursacht [3].

Auftreten, Diagnose und Therapie

Der Tumor zeigt lokal ein infiltrierendes und destruierendes Wachstum, während eine Mestasierung extrem selten beobachtet wird. BZK entstehen de novo bevorzugt an chronisch lichtexponierten Hautarealen (Gesichtshaut, Kopf, Hals, Dekolleté) durch UV-Strahlung, dem wichtigsten exogenen Risikofaktor [4]. Ausserdem gehören häufige Röntgenbestahlungen und Arsenexposition zu den Risikofaktoren. Genetische Dispositionsfaktoren sind von Bedeutung, so sind vor allem Menschen mit hellem Hauttyp (Typ 1–2) betroffen. Auch bei Genodermatosen wie Gorlin-Goltz-Syndrom oder Xeroderma pigmentosum kommt es zu einem frühzeitigen, gehäuften Auftreten von BZK.
Die Diagnose des BZK der Haut wird in der Regel klinisch gestellt und soll histologisch gesichert werden. Bei multiplen, superfiziellen BZK oder Gorlin-Goltz-Syndrom kann hiervon abgewichen werden.
Als Therapie der ersten Wahl gilt die operative Therapie mit histologischer Kontrolle der vollständigen Resektion im Gesunden. Eine Strahlentherapie ist bei älteren Patienten (>60 Jahre) eine sinnvolle Alternative. Kontraindiziert ist sie beim Gorlin-Goltz-Syndrom. Alternative Therapieverfahren bei multiplen oder superfiziellen BZK wie Kryotherapie, photodynamische Therapie, Imiquimod oder 5-Fluorouracil können erwogen werden [5].
Seit Juni 2013 ist Vismodegib (Erivedge®) zur medikamentösen Behandlung des fortgeschrittenen BZK auf dem Schweizer Markt zugelassen. Es handelt sich um einen Smoothened-homologue(-SMO)-Inhibitor, der gezielt den Hedgehog-Signalweg blockiert.

Wirkmechanismus

Der Hedgehog-Signalweg ist zentral für die Karzinogenese des BZK [6]. Er steuert während der embryonalen Entwicklung das Wachstum und die Organbildung. Bei Erwachsenen ist der Hedgehog-Signalweg in normalen Zellen inaktiv, mit Ausnahme der Haar-, Haut- und Stammzellen [7]. Über 90% der BZK weisen eine abnormale Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs auf. Der Hedgehog-Ligand kann an Patched-homologue-1 (PTCH) binden, ein transmembranöses Rezeptorprotein, das Smoothened (SMO) inhibiert, einen Signalwegaktivator. Bei Mutationen in PTCH (wie bei Gorlin-Goltz-Syndrom und den meisten BZK) kommt es somit durch wegfallende Hemmung durch PTCH zu einer Aktivierung von SMO und somit einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors GLI1/2/3 durch eine Serie von Proteininteraktionen und zum unkontrollierten Zellwachstum. Vismodegib (Erivedge®) ist ein Hedgehog-Signalweg-Hemmer und unterbindet gezielt das Wachstumssignal in den mutierten Krebszellen.

Studienresultate und Wirksamkeit

Im Jahr 2009 publizierten Von Hoff et al. in einer Phase-I-Studie Daten zu 33 Patienten unter Therapie mit Vismodegib. 18 der 33 Patienten in der Dosiseskalationsstudie zeigten eine komplette oder partielle Remission ihrer nichtresektablen und/oder vorbestrahlten, teilweise auch metastasierenden BZK [8].
Die Resultate einer weltweit durchgeführten pivotalen Phase-II-Studie mit Vismodegib (ERIVANCE) wurden 2012 im NEJM publiziert [9]: Gezeigt wurde eine Responserate von 30% bei Patienten mit metastasiertem BZK und von 43% bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem BZK (Independent Review Analyse). Die mediane Ansprechdauer betrug 7,6 Monate beim metastasierten und 9,5 Monate beim lokal fortgeschrittenen BZK.
Der 24-Monate-Update der ERIVANCE-Studie, der im November 2013 am Kongress der *Society for Melanoma Reserach* in Philadelphia vorgestellt wurde, zeigte Responseraten von 48,5% (metastasierte BZK) und 60,3% (lokal fortgeschrittene BZK) [10–12]. Die mediane Ansprechdauer war gegenüber der Primäranalyse deutlich länger und betrug 14,8 für das metastasierte und 26,2 Monate für das lokal fortgeschrittene BZK (Investigator-Analyse).
Eine doppelblinde plazebokontrollierte Phase-II-Studie mit Vismodegib bei Gorlin-Goltz-Syndrom-Patienten konnte zeigen, dass Vismodegib eine klare Regression der BZK induziert und ebenso präventiv auf die Entstehung neuer BZK wirkt [13].
Am UniversitätsSpital Zürich wurden 22 Patienten in die STEVIE-Studie (MO25616, safety study) eingeschlossen. Sie werden zum Teil seit über zwei Jahren mit Vismodegib behandelt. Seit Juni 2013 ist Vismodegib in der Schweiz zugelassen, seit Oktober 2013 kassenzulässig.

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Indikation

Vismodegib ist in der Schweiz für lokal fortgeschrittene oder metastasierte BZK zugelassen. In diesem Zusammenhang können folgende Kriterien zur Definition herangezogen werden:

1. Metastasierende BZK.
2. Lokal fortgeschrittene BZK, bei denen chirurgische Massnahmen oder Strahlentherapie nicht angemessen sind:

2a. Multiple BZK: Zustand nach operativer Entfernung von mehreren (>5) BZK, wenn sie im Rahmen eines genetischen Syndroms auftreten, wie zum Beispiel dem Basalzellnävussyndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom) oder im Rahmen von Xeroderma pigmentosum.

2b. BZK mit einem Durchmesser von mindestens 10 mm oder BZK, das nach zwei therapeutischen Eingriffen mit kurativer Intention (Radiotherapie und/oder operative Therapie) rezidiviert ist oder in einem Körperbereich lokalisiert ist, wo ein Eingriff mit kurativer Intention (Radiotherapie und/oder operative Therapie) zu bleibenden, entstellenden Veränderungen führen würde. Problematische Lokalisationen in diesem Zusammenhang sind beispielsweise der zentrale Gesichtsbereich oder die Ohren, aber auch genitale, perianale oder gelenknahe Prozesse (z.B. axillär).

2c. BZK, die bei der Diagnose weit fortgeschritten sind, bei denen mittels bildgebender Verfahren oder histologisch eine Invasion in benachbarten Strukturen wie Knochen, Nerven oder Muskulatur dokumentiert ist und eine Therapie mit kurativer Intention (Radiotherapie und/oder operative Therapie) zweifelhaft ist.

2d. BZK, die operativ sowie radiotherapeutisch vorbehandelt sind und bei denen aufgrund der Vorbehandlung die Tumorausdehnung klinisch auch unter Einsatz bildgebender Verfahren schwer abgrenzbar ist.

2e. BZK bei Patienten, bei welchen eine Strahlentherapie kontraindiziert ist.

3. Fortgeschrittene BZK bei Patienten, bei welchen aufgrund einer internistischen Grunderkrankung eine Operation oder Strahentherapie nicht zu verantworten wäre.

Die Indikation muss unserer Meinung nach an einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden.

Spezifische behandlungsassoziierte unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Muskelkrämpfe (71%), eine sich langsam entwickelnde Alopezie (65%), Dysgeusie (53%), Gewichtsverlust (50%) und Müdigkeit (40%) [14, 15]. Diese sind meist medizinisch nicht bedrohlich und können in der Regel gut gehandhabt werden. In der Summe können sie die Lebensqualität trotzdem beträchtlich einschränken, weshalb eine genaue Aufklärung und enge Betreuung und Motivation des Patienten dringend notwendig sind (Abb. 1). Alle Nebenwirkungen sind nach Absetzen des Medikaments reversibel.

Vorsichtsmassnahmen

Das Medikament ist teratogen. Behandelte Patientinnen müssen doppelt verhüten (cave Interaktionen mit Cyp2C8, Cyp2C9, Cyp2C19) und dürfen erst 24 Monate nach Absetzten von Vismodegib schwanger werden. Männliche Patienten müssen mit Kondom verhüten bis zwei Monate nach Absetzen von Vismodegib. Bis 24 Monate nach Absetzen darf kein Blut gespendet werden.

Zulassung, Anwendung, Preis

Seit dem 1. Oktober 2013 ist Erivedge® auf dem Schweizer Markt zugelassen (Roche). Der Patient nimmt

Überwachung des Patienten unter Vismodegib Therapie

	Vor Therapie	Während Therapie	Nach Therapie
		(initial nach 14 Tagen, danach monatlich)	(individuell, mind. 3 monatlich)
Anamnese	✓		
Medikamenten-Anamnese (cave Interaktionen: siehe Fachinformation)	✓	✓	
Ärztliche Untersuchung inklusive Gewicht	✓	✓	✓
Basalzellkarzinom Beurteilung	✓ (klinisch & Fotos)*	✓ (klinisch & Fotos)*	✓
Blut und Biochemie: • Elektrolyte: Na, K • Leberwerte: Bilirubin, alkalische Phosphatase, ALT oder AST • Nierenfunktion: Kreatinin und Harnstoff • Bei Muskelschmerzen: Kreatin Kinase	✓	✓	falls indiziert
Überwachung und Behandlung von Nebenwirkungen		✓	✓

*CT – falls indiziert – alle 12 Wochen

Abbildung 1
Überwachung von Patienten unter Therapie mit Vismodegib.

einmal täglich eine Kapsel (à 150 mg) per os ein (keine Dosisanpassung notwendig). Eine Kostengutsprache muss vorliegen; das Rezept muss monatlich neu ausgestellt werden. Der Preis des Medikaments beträgt CHF 7504.00 (Fabrikabgabepreis) resp. CHF 7937.60 (Publikumspreis) pro Packung à 28 Kapseln (vier Wochen Behandlung).

Kritische Bemerkungen

Die Nebenwirkungen der Behandlung sind zwar mild, in der Summe jedoch lebensqualitätseinschränkend. Daher erwarten wir, dass insbesondere bei Patienten mit einem genetischen Syndrom (potentiell lebenslange Behandlung) intermittierende Therapiepausen über mehrere Monaten notwendig sein werden. Besonders Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom bemerken unter Vismodegib eine rasche Beruhigung ihres Hautbildes und können nach Absetzen meist selbständig beurteilen, wann die Behandlung wieder aufgenommen werden sollte. Im Rahmen der STEVIE-Studie waren Pausen von 4–8 Wochen möglich. Die Muskelkrämpfe liessen jeweils wenige Tage nach Absetzen des Medikaments nach, die Geschmacksverminderung brauchte jedoch meistens 1–2 Monate bis zur Erholung.

Durch ein schnelles Schrumpfen der Läsionen bei fortbestehenden Nebenwirkungen können Patienten verleitet sein, die Behandlung vorzeitig zu beenden, sobald sie mit dem Resultat zufrieden sind. Diese Patienten sollten eng betreut und motiviert werden, mit der Behandlung fortzufahren.

Klinisch zeigte sich oft eine vollständige Remission. Jedoch kann es im Verlauf zu Rezidiven im behandelten, narbig abgeheilten Gebiet kommen. Vismodegib könnte also zur Vorbehandlung und somit Verkleinerung des Operationsgebiets eingesetzt werden. Das muss allerdings in kontrollierten Studien noch geprüft werden.

Korrespondenz:
Pract. med. Mirjam C. Nägeli
Prof. Dr. med. Reinhard Dummer
UniversitätsSpital Zürich
Dermatologische Klinik
Gloriastrasse 31
CH-8091 Zürich
mirjam.naegeli[at]usz.ch
reinhard.dummer[at]usz.ch

Literatur

1 Stacey SN, Sulem P, Jonasdottir A, et al. A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility. Nat Genet. 2011;43(11):1098–103.
2 Dummer R. Treating basal-cell carcinoma in a real life Setting. Lancet Oncol. 2013;14(7):572–3.
3 Dummer R, Karpova MB, Barysch MJ. Basal cell carcinomas: molecularly targeted therapies. Expert Rev Dermatol. 2009;4(4):355–69.
4 Pfeifer GP, You YH, Besaratinia A. Mutations induced by ultraviolet light. Mutat Res. 2005;571(1–2):19–31.
5 Hauschild A, et al. S2k Kurzleitlinie Basalzellkarzinom der Haut. JDDG. 2013;11(Sup.3):11–6.
6 Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ, et al. The role of the human homologue of Drosophila patched in sporadic basal cell carcinomas. Nat Genet. 1996;14(1):78–81.
7 Tang JY, Marghoob AA. Emerging treatments and signaling pathway inhibitors. Semin Cutan Med Surg. 2011;30(Sup.4):S14–8.
8 von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2009;361:1164–72.
9 Sekulic A, et al. Efficacy and safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2012;366:2171–9.
10 Sekulic A. Efficacy and safety of the hedgehog pathway inhibitor Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 12–month ERIVANCE BCC study update. ESMO, Vienna, September 2012.
11 Sekulic A, Oro A, et al. Efficacy and safety of the hedgehog pathway inhibitor Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 18-month ERIVANCE BCC study update. J Clin Oncol. 2013;31 (Sup;abstr 9037).
12 Sekulic A, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Vismodegib in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma (aBCC): 24-Month Update of the Pivotal ERIVANCE BCC Study. Pigment Cell Melanoma Res. 26; Abstract p. 999 and poster.
13 Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. N Engl J Med. 2012;366(23):2180–8.
14 Graham RA, Hop CE, Borin MT, et al. Single and multiple dose intravenous and oral pharmacokinetics of the hedgehog pathway inhibitor vismodegib in healthy female subjects. Br J Clin Pharmacol. 2012;-74(5):788–96.
15 Dreier J, Felderer L, Barysch M, Rozati S, Dummer R. Basal cell carcinoma: a paradigm for targeted therapies. Expert Opin Pharmacother. 2013;91:14(10).