

Was gibt es Neues auf dem Arzneimittelmarkt? Teil II

Bernhard Rauch, Jens Fischer, Thomas Hohlfeld, Georg Kojda
Arbeitskreis Arzneimittelinnovationen

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf

Stand: Januar 2008

Übersicht

Herz-Kreislauf
Cilostazol
Aliskiren

Stoffwechsel
Exenatide
Sitagliptin
Vildagliptin
Idursulfase

Renale Anämie
Methoxy-PEG-
Epoetin beta
Epoetin delta

Infektionen
Maraviroc
Darunavir
Telbivudin
Retapamulin



Rembrandt: Die Anatomie des Dr. Tulp

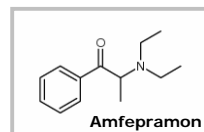
ZNS
Vareniclin
Tetrabenazin
Rufinamid
Paliperidon
Bupropion

Andere
Atabcept
Ranibizumab
Eptotermin alpha
Betain
Mecasermin

Zentrales Nervensystem

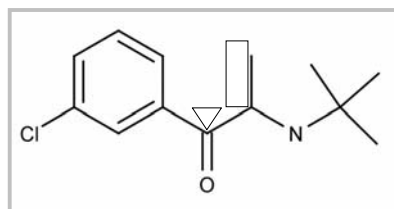
Arzneistoff

Bupropion (Elontril®)



Indikation

Depressionen



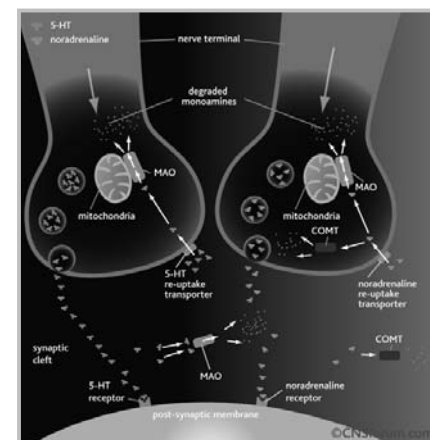
Bereits seit 2000 als Raucherentwöhnungsmittel Zyban® in Deutschland zugelassen

Bewertung

Bekanntes Wirkprinzip

Bupropion

Wirkungsmechanismus



vermutlich Hemmung der Wiederaufnahme der Katecholamine Noradrenalin und Dopamin im ZNS

kaum Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin

verantwortlich ist der aktive Metabolit Hydroxybupropion

SNARI = Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren, z.B. Reboxetin

SNRI = Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitoren, z.B. Amitriptylin

SSRI = Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren, z.B. Citalopram

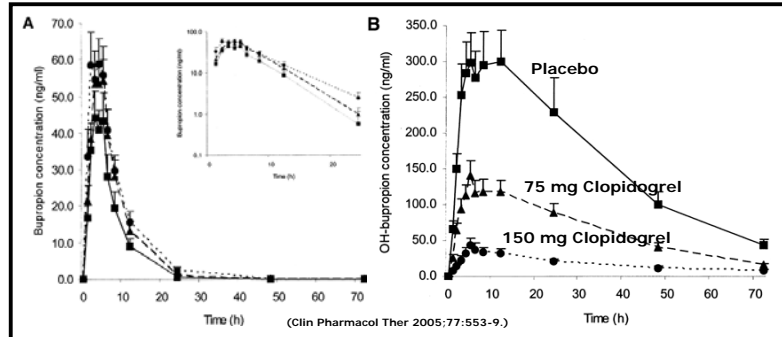
MAO-Hemmer

Bupropion

Pharmakokinetik



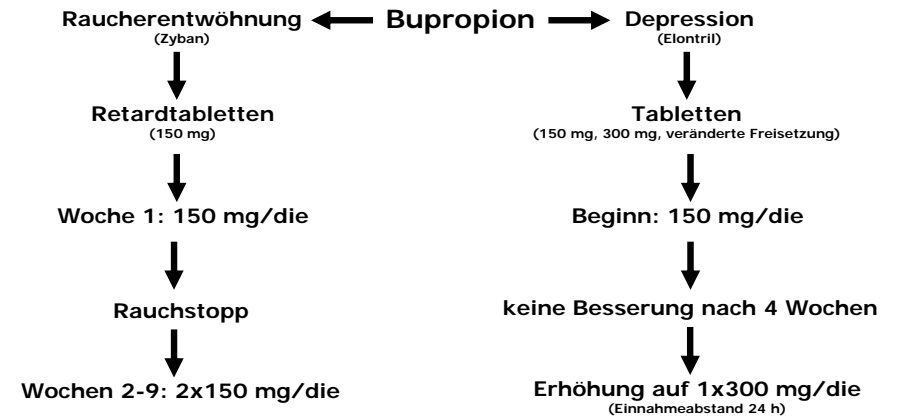
Interaktion durch CYP2B6-Substrate!



kojda.de

Bupropion

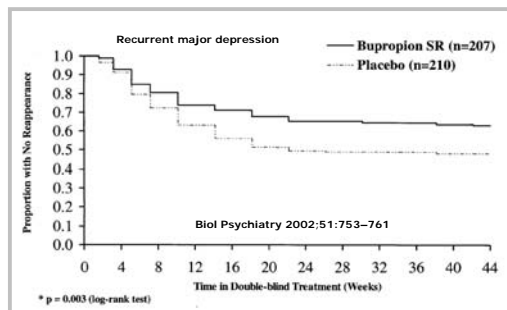
Dosierung



kojda.de

Bupropion

Wirksamkeit bei Depression



„Overall, second-generation antidepressants probably do not differ substantially for treatment of major depressive disorder. Choosing the agent that is most appropriate for a given patient is difficult.“

(u.a. Bupropion vs. Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin; Ann Intern Med. 2005 Sep 20;143(6):415-26. Review.)

kojda.de

Bupropion

Sehr häufige Nebenwirkungen

Schlaflosigkeit
 Kopfschmerzen
 Mundtrockenheit
 Übelkeit/Erbrechen

Schwere Nebenwirkungen:

zentrale generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle (0,1 %),

Vorsicht bei:

pathologischer (u.a. Epilepsie, Drogenentzug),
 pharmakologischer (u.a. Neuroleptika, Antidepressiva, Gyrasehemmer) oder
 traumatischer Prädisposition (u.a. Schädel-Hirn-Trauma)
 und bei Diabetes

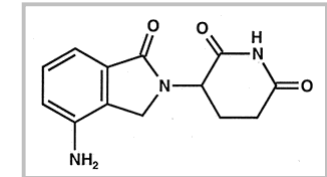
kojda.de

Fazit:

Bupropion vermindert das Auftreten von Episoden einer depressiven Erkrankung in ähnlicher Weise wie andere Antidepressiva der 2. Generation. Durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin entfaltet es amphetaminartige ZNS-stimulierende Effekte. Darauf beruhen vermutlich Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und selten vorkommende zentrale generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle.

Substanzen

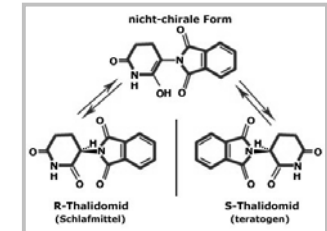
Lenalidomid (Revlimid®)

**Indikation**

Multiples Myelom

Bewertung

Neues Wirkprinzip

**Entartete Plasmazellen**

Ein Myelom ist eine klonale Vermehrung von Plasmazellen (Plasmozytom, Morbus Kahler).

Inzidenz ca. 4 bzw. 2/100.000 m. bzw. w. Deutsche (steigt mit Alter)

Myelomzellen bilden funktionsuntüchtige Antikörper, monoklonale Proteine (Infektionsrisiko!).

Durch die Plasmazellvermehrung entsteht ein Mangel an Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten.

Akkumulation der Myelomzellen im Knochen verursacht schwerwiegende Läsionen (lytische Knochenläsionen)

Mittlere Überlebenszeit nach Diagnose beträgt ca. 3 Jahre, 5-Jahres-Rate: ca. 35 %



Myelomzellen im Knochenmark
(Abb.: Celgene Europe Limited)

Pathologische Fraktur und lytische Läsionen bei multiplem Myelom

Frau, 76 Jahre, Einweisung wegen schwerer COPD

Diagnose multiples Myelom

Chemotherapie nicht vertragen, Behandlung mit Opioiden und Clodronat

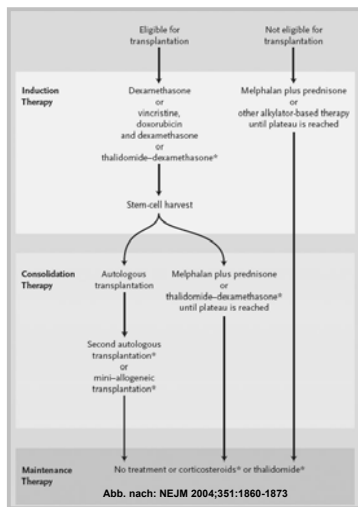
Schmerz und Schwellung im Arm ohne vorheriges Trauma 3 Tage nach Aufnahme

Operative Korrektur, Tod durch Herzstillstand am 5. postoperativen Tag



Fraktur des rechten Humerus bei multiplem Myelom
(Abb. aus: N Engl J Med. 2004 Oct 28;351(18):1874)

Therapie

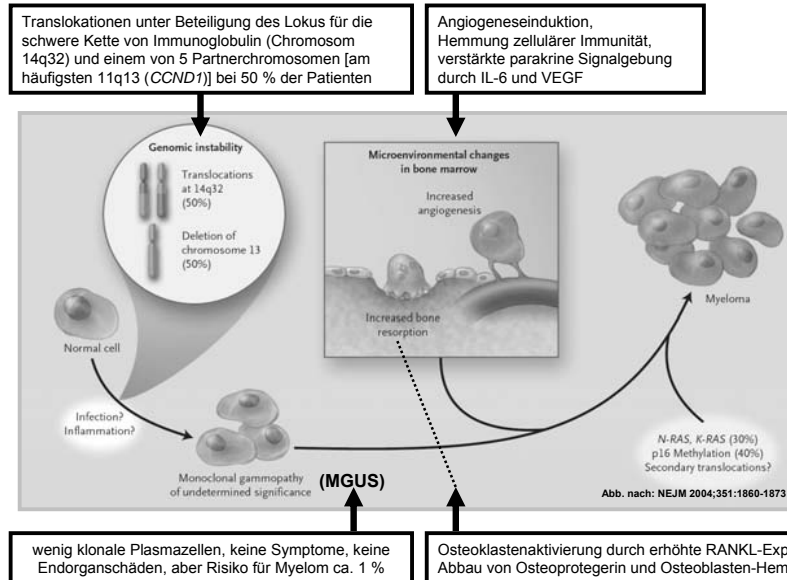


Wechsel von organotoxischer Chemotherapie zu spezifischer wirksamer Zytostatika wie Thalidomid

Gewinnung von Knochenmarkstammzellen für 2 autologe Transplantationen für Therapie eines evtl. Rezidivs (Myelom-kontaminiert!)

Bei erstem Rezidiv nach mehr als 6-monatiger Remission ersten Therapiezyklus wiederholen

Allogene Transplantation (Geschwister) evtl. der autologen Tandemtransplantation überlegen (siehe N Engl J Med 2007;356:1110-20.)



wenig klonale Plasmazellen, keine Symptome, keine Endorganschäden, aber Risiko für Myelom ca. 1 %

Osteoklastenaktivierung durch erhöhte RANKL-Expression, Abbau von Osteoprotegerin und Osteoblasten-Hemmung

Wirkungsmechanismus

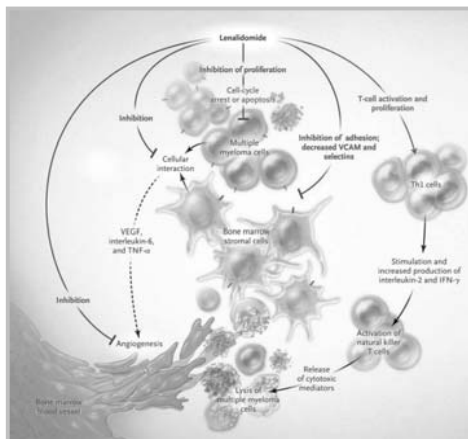


Abb. nach: N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2183-6

- hemmt $TNF\alpha$
- verminderte Expression von Adhäsionsproteinen
- verminderte Expression von Wachstums-, Überlebens- und Angiogenesefaktoren
- verminderte Expression von Apoptose-Inhibitoren (z.B. Bcl-2)

hemmt Freisetzung von IL-1 β , -6, -8, -12

hemmt Angiogenese

fördert T-Zell-vermittelte Immunität

aktiviert und vermehrt Natural-Killer-Zellen

fördert Erythropoetin-Rezeptor Signale

Wirkungsmechanismus

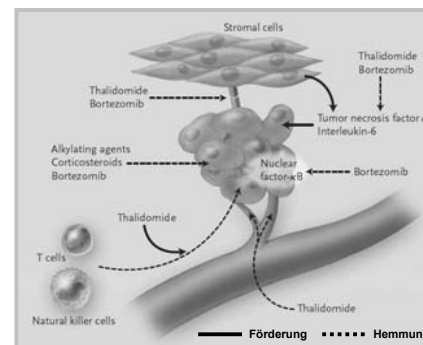


Abb. nach: N Engl J Med. 2004 Oct 28;351(18):1860-73

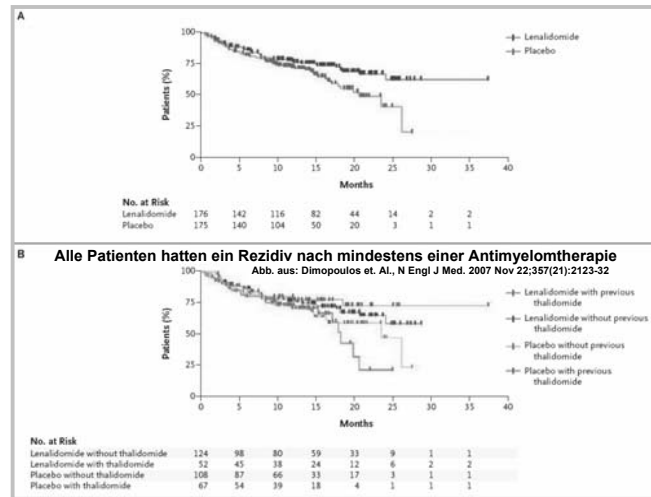
Lenalidomid

wirkt direkt zytotoxisch

Störung von Zellzyklus, Signaltransduktion und Transkriptionsregulation

Stillstand im Zellzyklus und Apoptose

Wirkungen auf die Gesamtüberlebenszeit



Vergleichbare Ergebnisse siehe: Weber et al., N Engl J Med 2007;357:2133-42.

kojda.de

Wirkungen/Indikationen

Kombinationsbehandlung mit Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine andere Therapie erhalten hatten

Verabreichung als zyklische Dauertherapie:
je 25 mg Lenalidomid/die an Tag 1-21, dann 7 Tage Pause, plus
je 40 mg Dexamethason an Tag 1-4, 9-12 und 17-20
(nach vier Zyklen Dexta nur noch an Tag 1-4 pro Zyklus)

Renale Elimination (unverändert), HWZ ca. 4-9 h (dosisabhängig),
Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz
10 mg/die bei CLcr 30-50 ml/min
15 mg alle 2 Tage bei CLcr <30 ml/min (ohne Dialyse)
15 mg 3-mal/Woche, nach jeder Dialyse

Ansprechrate: Kombination ca. 60 %, Mono-Dexamethason ca. 20 %

kojda.de

Sehr häufige Nebenwirkungen

Gastrointestinale Symptome (überwiegend leichtgradig)

- Übelkeit (> 10 %)
- Diarrhöe (14,2 %)
- Obstipation (23,5 %)

Thrombozytopenie 18,4 % (teilweise schwerwiegend)

Neutropenie 39,4 % (teilweise schwerwiegend)

Anämie 17 % (teilweise schwerwiegend)

Müdigkeit (27,2 %)

Muskelkrämpfe (20,1)

Hautausschlag (10,2 %)

Schwerste Nebenwirkungen:

venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)

kojda.de

Während einer Therapie mit Lenalidomid ist streng auf eine wirksame Kontrazeption zu achten und diese auch durch regelmäßige Schwangerschaftstests zu kontrollieren

Das Medikament darf in Apotheken nur abgegeben werden, wenn auf dem Rezept folgender Vermerk steht:

“Sicherheitsbestimmungen gemäß Fachinformation werden eingehalten“

kojda.de

Fazit

Lenalidomid ist als Immunmodulator ein neues Wirkprinzip zur Rezidivbehandlung bei multiplem Myelom, welches auch dann die Überlebenszeit verlängert, wenn mit Thalidomid oder Bortezomib vorbehandelt wurde. Häufige Nebenwirkungen sind Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie sowie Müdigkeit, Muskelkrämpfe und GI-Symptome.

Systematik der Alkylantien

Stickstofflost-Derivate

Chlorambucil	(Leukeran [®] , u.a.)
Cyclophosphamid	(Endoxan [®] , u.a.)
Iphosphamid	(Holoxan [®] , u.a.)
Melphalan	(Akeran [®])
Prednimustin	(Sterecyt [®] , u.a.; Chlorambucil- Prednisolon-Ester)
Trofosphamid	(Ixoten [®] , u.a.)

N-Nitrosoharnstoff-Derivate

Carmustin	(Carmubris [®])
Estramustin	(Estracyt [®])
Lomustin	(Cecemu [®] , u.a.)
Nimustin	(ACNU [®])

Platinkomplexe

Cisplatin	(Platinex [®] , u.a.)
Carboplatin	(Carboplat [®])
Oxaliplatin	(Eloxatin [®])

Alkylsulfonate

Busulfan	(Myleran [®] , u.a.)
Treosulfan	(Ovastat [®] , u.a.)

Antibiotika

Mitomycin	(Mitomycin medac [®])
-----------	---------------------------------

andere alkylierende Zytostatika

Altretamin	(Hexamethylmelamin [®])
Dacarbazin	(D.I.T.C. [®] , u.a.)
Procarbazine	(Natulan [®])
Trabectedin	(Yondelis [®])
Thiopeta	(Thiopeta "Lederle" [®] , u.a.)



Ecteinascidia turbinata

Substanzen

Trabectedin (Yondelis[®])



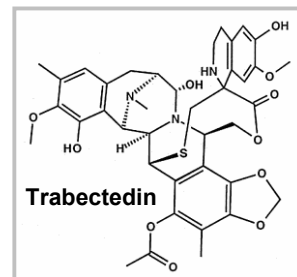
Ecteinascidia turbinata

Indikation

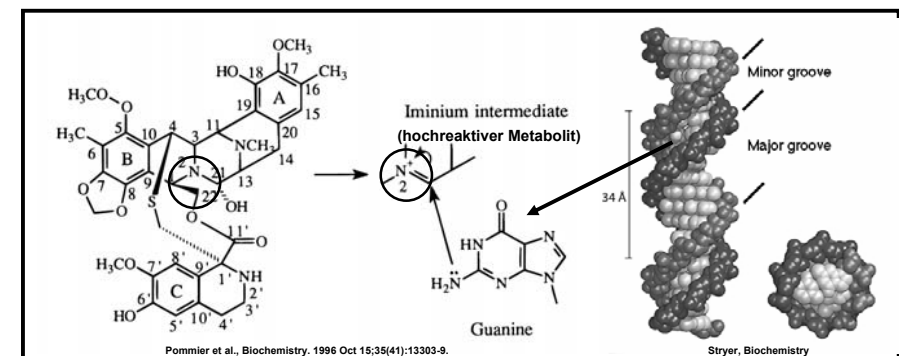
Liposarkom, Leiosarkom („Orphan Drug“)

Bewertung

Verbessertes Wirkprinzip



Wirkungsmechanismus von Trabectedin



- Alkylierung hemmt Transkription von Genen mit CCAAT-Promotorsequenzen
- hemmt Bindung des Transkriptionsfaktors NF-Y
- betrifft ca. 25 % aller Gene, einschließlich MDR-1 (kodiert P-Glykoprotein)
- hemmt zusätzlich DNA-Reparaturmechanismen

Indikationen

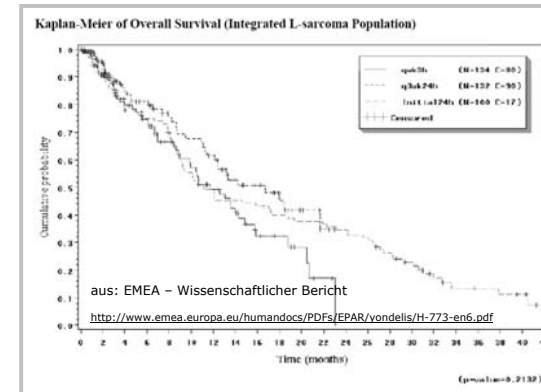
Fortgeschrittenes Weichteilsarkom nach Versagen oder bei Kontraindikationen von Anthrazyklinen und Ifosfamid.



Auftreibung des Unterschenkels durch ein Weichgewebesarkom

Großes nekrotisches Weichteilsarkom entlang des Femur (rechts), auch dargestellt mit einem farbigen PET-Scan (helle Farbe = metabolische Aktivität, rote Farbe = Nekrose)

Klinische Prüfung



Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg pro qm/ Körperoberfläche als einzelne intravenöse Infusion über 24 Stunden alle drei Wochen (q3wk24h)

Studie an vorbehandelten Patienten (Doxorubicin/Ifosfamid)

Zeit bis zur Verschlimmerung war: 3,8 Monate bei q3wk24h
2,1 Monate bei qwk3h

Keine Signifikanz, aber Unterschied zwischen Therapiegruppen

Häufige Nebenwirkungen*

Erhöhte Blutspiegel von Kreatinphosphokinase (Muskel) und Kreatinin (Niere)
(Fallbericht über letale Rhabdomyolyse nach Gabe von Trabectedin)

verminderte Blutspiegel von Albumin (Leber),

erhöhte Spiegel von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, alkalische Phosphatase und Gammaglutamyltransferase (Leber)

Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie,

Kopfschmerzen,

Nausea, Erbrechen,

Verstopfung,

Anorexie,

Abgeschlagenheit (Fatigue),

Asthenie (Schwäche),

Hyperbilirubinämie

Fazit

Trabectedin ist ein Alkylans mit einem spezifischen Mechanismus und bewirkt als „Orphan- Drug“ bei selten vorkommenden Weichteilsarkomen eine geringe Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Progression bei Patienten, die auf das übliche Anthrazyclin/Ifosfamid-Schema nicht mehr ansprechen. Weitere Studien – auch bei Ovarialkarzinom – werden derzeit durchgeführt.

Arzneistoff

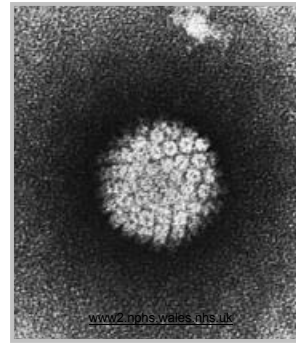
Papillomvirus-Impfstoff (Cervarix®)

Indikation

Cervixkarzinom-Prophylaxe

Bewertung

Bekanntes Wirkprinzip



kojda.de

Verfügbare Papillomavirus-Fertigimpfstoffe**Markteinführung 2006**

Papillomvirus-Impfstoff (Typ 6, 11, 16, 18) (Gardasil®)

Markteinführung 2007

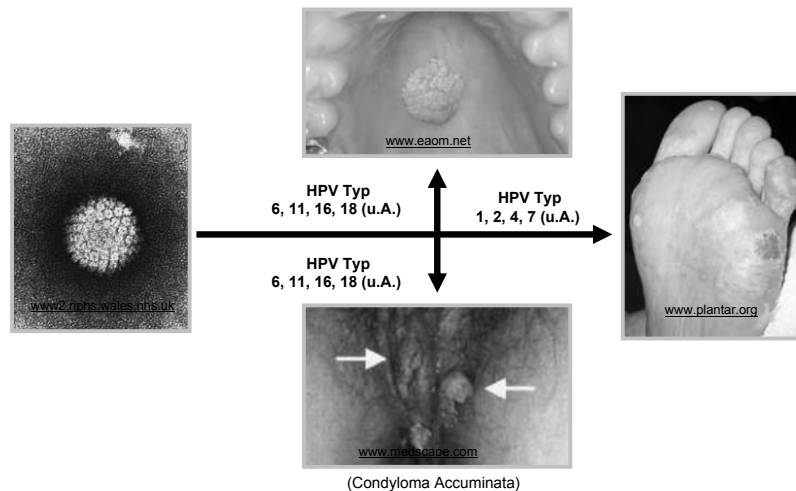
Papillomvirus-Impfstoff (Typ 16, 18) (Cervarix®)

Wirkstoffe:

L1-Protein* vom humanen Papillomvirus-Typ 16	20 Mikrogramm
L1-Protein* vom humanen Papillomvirus-Typ 18	20 Mikrogramm

*nicht-infektiöse, virusähnliche Partikel (Kapside, Hüllproteine), hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie

kojda.de



kojda.de

Indikationen**Papillomvirus-Impfstoff (Typ 16, 18) (Cervarix®)**

Impfstoff zum Schutz von Mädchen und Frauen vor Erkrankungen, die durch Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) der Typen 16 und 18 hervorgerufen werden.

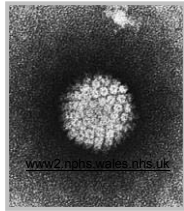
Zu diesen Erkrankungen gehören:

- **Gebärmutterhalskrebs** (Krebserkrankung des Gebärmutterhalses bzw. Cervix)
- **präkanzeröse Läsionen des Gebärmutterhalses** (Veränderungen der Zellen des Gebärmutterhalses mit dem Risiko der Entstehung von Krebs).

[Prävention von hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN6, Grad 2 und 3) und Zervixkarzinomen, die durch die Typen 16 und 18 des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht werden (Fachinfo Cervarix)]

kojda.de

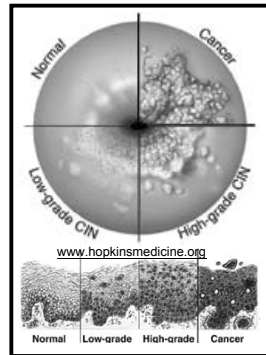
Papillomvirus und Cervixkarzinom

**Hohes Risiko***

Papillomvirustypen
16, 18, 31, 33, 35, 39,
45, 51, 52, 56, 58, 59,
68, 82, (26, 53, 66)

**Infektionsprävalenz
bei Cervixkarzinom***

Papillomvirustypen
Typ 16: 54,5 %
Typ 18: 11,0 %
(sonst < 5 %)



CIN=Cervikale Intraepitheliale Neoplasie

*nach N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):518-27.

Papillomvirus und Cervixkarzinom

Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1
virus-like-particle vaccine against infection with human
papillomavirus types 16 and 18 in young women: an
interim analysis of a phase III double-blind, randomised
controlled trial



Jorma Paavonen, David Jenkins, FXavier Bosch, Paulo Naud, Jorge Salmerón, Cosette M Wheeler, Song-Nan Chow, Dan LApter, Henry CKitchener,
Xavier Castellsague, Newton S de Carvalho, S Rachel Skinner, Diane M Harper, James A Hedrick, Unnop Jaisamworn, Genara A M Linson, Marc Dionne,
Wim Quint, Bart Spiessens, Pascal Peeters, Frank Struyf, Susan LWieting, Matti O Lehtinen, Gary Dubin, for the HPV PATRICA study group*

Lancet 2007; 369: 2161-70

CERVARIX senkt bei jungen Frauen (15-25 Jahre), die zu Studienbeginn nicht mit dem entsprechenden HPV-Typ infiziert waren, die Rate höhergradiger mit einer HPV 16- bzw. 18-Infektion assoziierter Zervixdysplasien um 90%.

Anwendung

Cervarix ist zur Anwendung bei Mädchen und Frauen
ab einem Alter von 10 Jahren bestimmt.

Insgesamt sind drei Injektionen nach
folgendem Impfschema erforderlich:



- Erste Injektion:** zu einem gewählten Zeitpunkt
- Zweite Injektion:** 1 Monat nach der ersten Injektion
- Dritte Injektion:** 6 Monate nach der ersten Injektion

Empfehlungen der Stiko



„STIKO: generelle Impfung für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren.
Die Impfung mit 3 Dosen sollte vor dem ersten Geschlechtsverkehr
abgeschlossen sein.“

Offene Fragen

- Wieviel zusätzliche Sicherheit bietet der Impfstoff, wenn Frauen ab dem 30. Lebensjahr regelmäßig Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen (wichtig: Impfung ersetzt nicht die Vorsorgeuntersuchung)?
- Welche Rolle spielen andere Serotypen als HPV 16 und HPV 18 für die Entstehung von Cervixkarzinomen?
- Wie lange wirkt der Impfstoff bzw. sind Auffrischimpfungen erforderlich?
- Wie wirksam ist der Impfstoff bei jungen Frauen, die bereits infiziert sind?
- Wie wirksam ist der Impfstoff bei jungen Männern (Infektionsrisiko)?

Nebenwirkungen

Sehr häufig (Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Impfdosen auftreten können):

- Schmerzen oder Unbehagen an der Injektionsstelle
- Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle
- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen, Muskelziehen oder Muskelschwäche (nicht durch körperliche Tätigkeit verursacht)
- Müdigkeit

Häufig (Nebenwirkungen, die bei weniger als 1 von 10 Impfdosen, aber bei mehr als 1 von 100 Impfdosen auftreten können):

- Magen-Darm-Beschwerden, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen
- Juckreiz, geröteter Hautausschlag, Nesselsucht (Urtikaria)
- Gelenkschmerzen
- Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Gelegentlich (Nebenwirkungen, die bei weniger als 1 von 100 Impfdosen, aber bei mehr als 1 von 1.000 Impfdosen auftreten können):

- Infektionen der oberen Atemwege (Infektionen der Nase, des Rachens oder der Luftröhre)
- Schwindel
- andere Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Verhärtung, Brennen oder Taubheitsgefühl.

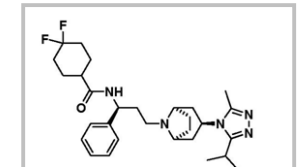
Fazit

Cervarix[®] reduziert bei nicht infizierten Mädchen und Frauen (15-25 Jahre) die Rate höhergradiger mit einer HPV 16- bzw. 18-Infektion assoziierter Zervixdysplasien um 90%. Ein Schutz gegenüber der Entwicklung von Genitalwarzen (Condyloma Accuminata) durch HPV Typ 6 und 11 besteht im Gegensatz zu Gardasil[®] nicht. Der Impfstoff löst sehr häufig Schmerzen oder Unbehagen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Müdigkeit sowie muskuläre Probleme (Schmerzen, Ziehen, Schwäche) aus.

Substanz

Maraviroc (Celsentri[®])

CCR5-Korezeptor-Antagonist
neue Wirkstoffklasse zur Therapie von HIV/AIDS
Juli/07 von der EMEA zur Zulassung empfohlen



Indikation

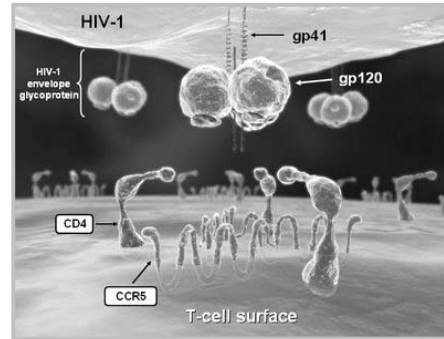
Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Behandlung von bereits vorbehandelten HIV-Patienten

Wirkmechanismus

Blockade des HIV-Docking-Proteins CCR5 auf T-Lymphozyten

Wirkmechanismus

- humanisierter CCR5-Antikörper
- hemmt das Eindringen von HI-Viren in CD4-Lymphozyten, die CCR5 als Korezeptor nutzen (R5-Viren)
- in Spätstadien auftretende Virustypen auf, die den Korezeptor CXCR4 nutzen (X4), werden nicht gehemmt
- vor Behandlung Testung auf den Korezeptortropismus des Patientenvirus



<http://peterrost.blogspot.com>

kojda.de

Klinische Wirksamkeit

Zwei randomisierte und placebokontrollierte Phase-IIb/III-Doppelblindstudien mit identischem Studiendesign wurden mit Maraviroc durchgeführt:

MOTIVATE-1 (USA und Kanada) und MOTIVATE-2 (Europa, Australien, USA)
(Maraviroc plus optimal background therapy in viremic, ART-experienced patients)

Insgesamt 1049 Patienten mit CCR5-tropischen HIV :
1x oder 2x tgl. 300 mg Maraviroc oder Placebo, zusätzlich zur optimierte Basistherapie (OBT) mit 3 - 6 antiretroviralen Substanzen (ART).

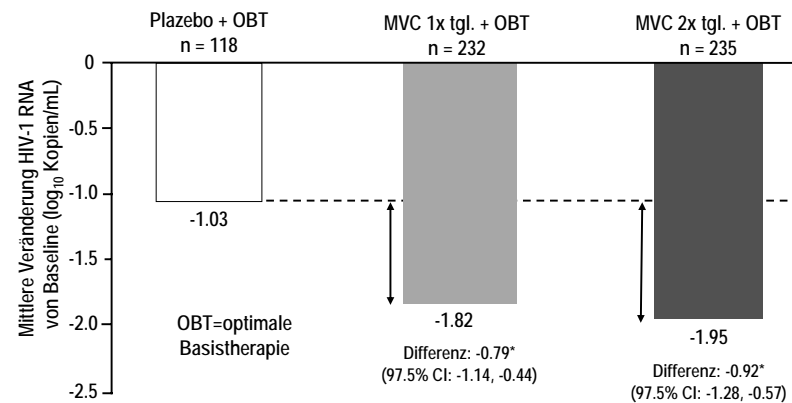
Primäres Messkriterium: Veränderung der Anzahl der HIV-1 RNA-Kopien nach 24 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn.

Zwischenauswertung nach 24 Wochen führte zur Zulassungsempfehlung der EMEA!

Lalezari, J. et al., CROI 2007 Los Angeles, www.retroconference.org, Abstract 104bLB.
Nelson, M., et al., CROI 2007 Los Angeles, www.retroconference.org, Abstract 104aLB.

kojda.de

Veränderung der Viruslast unter Maraviroc (MVC)



Alle Patienten mit mindestens einer Dosis Studienmedikation:
Viruslast gleich Baseline, wenn der Patient vor Woche 24 abbrach
*versus Placebo + OBT

MOTIVATE 1-Week 24

Lalezari J et al., Abstr 104bLB, 14th CROI 2007, Los Angeles

kojda.de

Kinetik

- Abbau über CYP3A4, selbst kein Inhibitor oder Induktor
- Dosisanpassung erforderlich, wenn HIV-Proteasehemmern eingesetzt werden, die CYP3A4 hemmen (z.B. Saquinavir) oder aktivieren (z.B. Efavirenz), oder bei Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Erythromycin (z.B. bei opportunistischen Infektionen)

Nebenwirkungen

Sehr häufig (> 10%): Übelkeit

Häufig (> 1 - 10%): Leber-Enzymerhöhung, Schwindel, Husten, Hautauschlag, unspez. GI-Beschwerden, Muskelkrämpfe, Schlaflosigkeit

Besonderheiten

Auch für Maraviroc wurden bereits Resistenzen beobachtet.
Bislang liegen keine Daten für Frauen oder Kinder vor.

kojda.de

Fazit

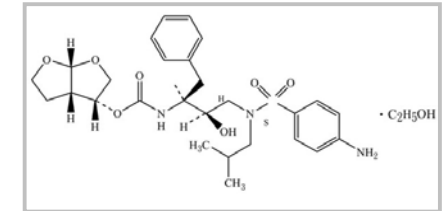
Nach bisherigen Daten ist Maraviroc (Celsentri®) zur Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Substanzen bei HIV wirksam. Es senkt die Viruslast und erhöht die CD4-Zahl. Maraviroc stellt ein neues Wirkprinzip dar und soll bei erfolglos vorbehandelten HIV-Patienten eingesetzt werden, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden.

kojda.de

Substanz

Darunavir (Prezista®)

HIV-Proteaseinhibitor
Bekanntes Wirkprinzip



Indikation

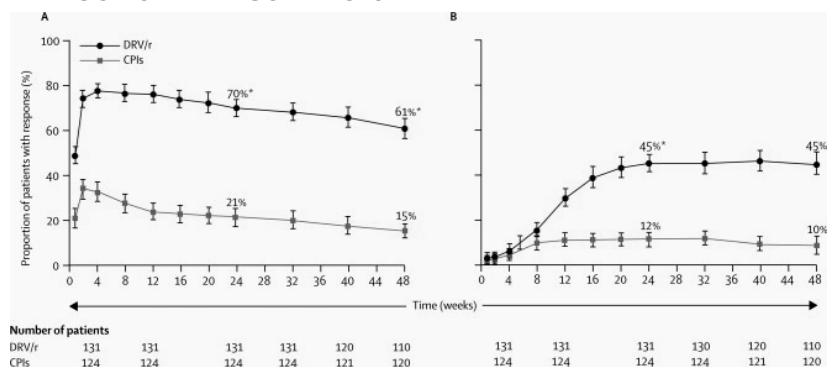
Zusammen mit 100 mg Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei mehrfach vorbehandelten, therapieresistenten erwachsenen HIV-Infizierten

Wirkmechanismus

Hemmung eines viruseigenen Enzyms, der HIV-Protease. Dessen Hemmung führt zu unreifen Viren, die keine weiteren Zellen mehr infizieren können.

kojda.de

Klinische Wirksamkeit



Week 48 virological response:

(A) Proportion of patients with viral load reduction $\geq 1 \log_{10}$ copies per mL from baseline.

(B) Proportion of patients with viral load < 50 copies per mL. Bars are SE.

DRV/r=darunavir-ritonavir group. CPIs=control protease inhibitor group. * $p < 0.0001$ for DRV/r vs CPIs.

kojda.de

Kinetik

- zusammen mit Ritonavir CYP3A4-inhibitisch, zahlreiche Interaktionen
- gleichzeitiger Einsatz von Pravastatin ist kontraindiziert (Gefahr von Rhabdomyolysen stark erhöht, Mechanismus unklar, Atorvastatin in der niedrigsten Dosis (10 mg) verwenden)

Nebenwirkungen

Häufig: Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Hautausschlag

Besonderheiten

Einnahme (2 x 600 mg tgl.) zusammen mit Ritonavir (2 x 100 mg) und zusätzlicher ART zu der Mahlzeit.

kojda.de

Fazit

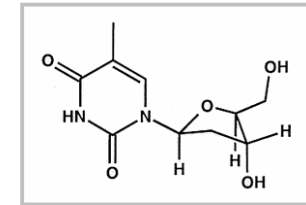
Mit Darunavir steht ein neuer Protease-Hemmer zur Verfügung, der in seiner chemischen Struktur mit mehreren bereits zugelassenen weiteren Protease-Hemmern vergleichbar ist. Darunavir wird bei Patienten mit HIV, bei denen mindestens eine Therapie mit anderen Proteasehemmern nicht gewirkt hat, als Kombitherapie mit Ritonavir sowie mit mindestens zwei weiteren antiretroviralen Substanzen angewendet.

Substanzen

Telbivudin (Sebivo®)

Indikation

Chronische Hepatitis B



Bewertung

Verbessertes Wirkprinzip

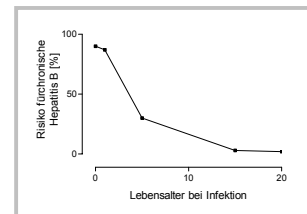
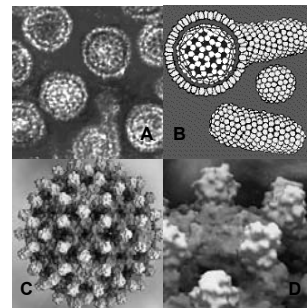
Hepatitis B

Akut:

zu ca. 65 % subklinisch,
bei Erkrankung Immunreaktion und Leberschädigung durch Zerstörung infizierter Hepatozyten mit Elimination des HBV, ablesbar an Serokonversion (HBeAg verschwindet, Anti-Hbe erscheint)
nur bei 1 % fulminanter teilweise letaler Verlauf

Chronisch:

bei Neugeborenen und Kleinkindern (< 1 Jahr):
Chronifizierungs-Rate 90 %
bei Erwachsenen: Chronifizierungs-Rate 2 %
Spätfolgen: Leberzirrhose, Leberversagen, hepatozelluläre Karzinome



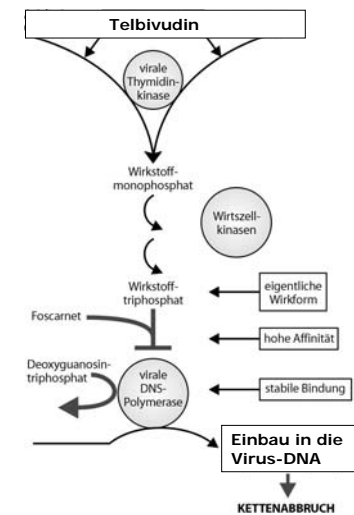
Wirkungsmechanismus

Thymidinanalogon

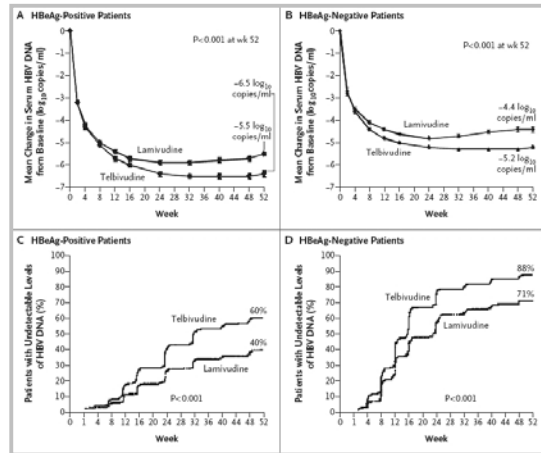
Phosphorylierung zu Telbivudin-5'-Triphosphat

Hemmung der HBV-DNA-Polymerase über kompetitiven Mechanismus mit natürlichem Substrat Thymidin-5'-Triphosphat

Verursacht Hemmung der HBV-Replikation



Klinische Prüfung



kojda.de

Häufige Nebenwirkungen (> 10 %)

Schwindel, Kopfschmerz
 Husten
 Anstieg von Amylase und Lipase, Diarrhöe, Übelkeit, abdominale Schmerzen
 Hautausschlag
 Müdigkeit
 Anstieg der Kreatinin-Phosphokinase
 Athralgie, Myalgie, Myopathie (cave: u.a. Statine, Fibrate, Ciclosporin)
 Laktazidose prinzipiell möglich (weil Nucleosidanalogon)

kojda.de

Fazit

Telbivudin ist ein neues Nucleosidanalogon, welches nach Phosphorylierung zur Hemmung der HBV-Replikation führt und zur Behandlung einer chronischen HBV-Infektion zugelassen ist. Ein direkter Vergleich mit Lamivudin zeigt Vorteile für Telbivudin hinsichtlich Viruslastsenkung und Resistenzentwicklung. Bei anhaltenden Muskelschmerzen ist Vorsicht geboten (cave: Statine, Fibrate, Ciclosporin etc.).

kojda.de

Substanzen

Ranibizumab (Lucentis®)



Indikation

Altersabhängige Makuladegeneration

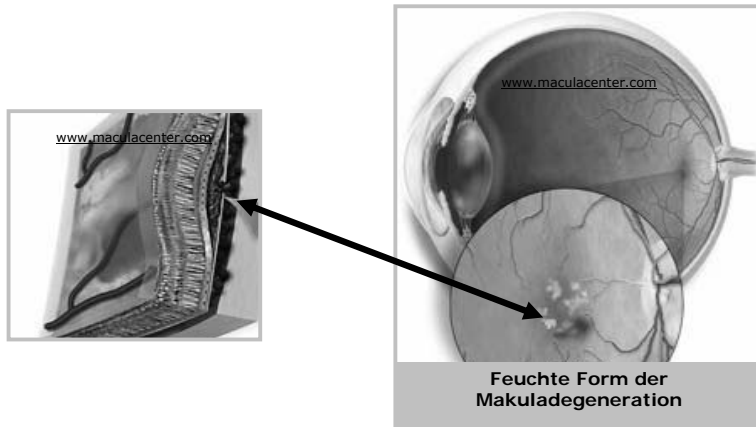
Bewertung

Verbessertes Wirkprinzip

kojda.de

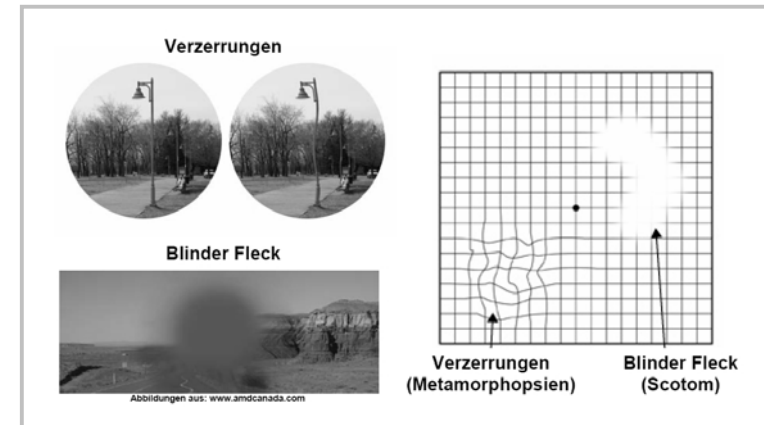
Ophtalmika

Die feuchte Form der altersabhängigen Makuladegeneration ist gekennzeichnet durch eine Neovaskularisation



Ophtalmika

Unbehandelt führt die feuchte Form der altersabhängigen Makuladegeneration zur funktionellen Erblindung

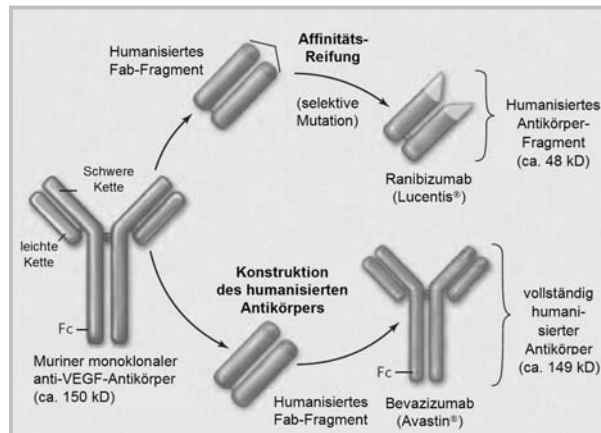


Abbildungen aus: www.amdcanada.com

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

Ophtalmika

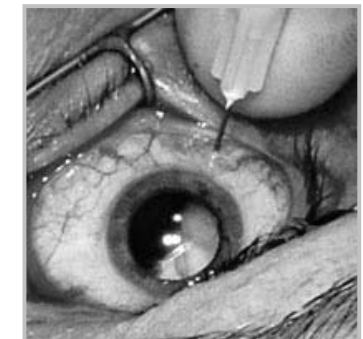
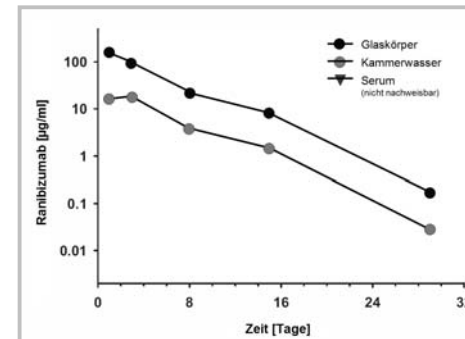
Basis der Therapie der AMD ist die Hemmung der choroidalen Neovaskularisation



<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>

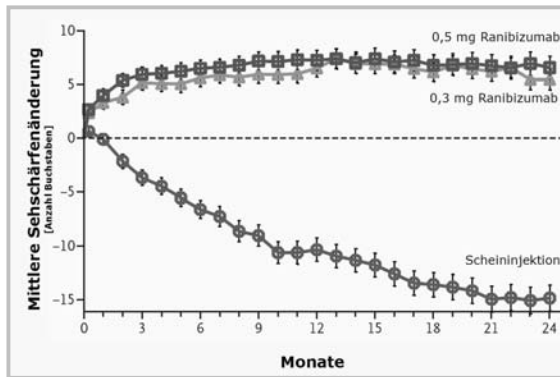
Ophtalmika

Die Therapie der AMD mit Ranibizumab ist aufwändig



<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>

Die Therapie der AMD mit Ranibizumab ist effektiv



Mittlere Veränderung der Sehschärfe nach Scheinjektion und verschiedenen Dosierungen von Ranibizumab. Bei jeder der monatlichen Kontrollen waren die Visus-veränderungen in beiden Ranibizumab-Gruppen signifikant ($P < 0,001$) verschieden von der Scheinjektions-Gruppe (MARINA-Studie)

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>

kojda.de

Nebenwirkungen der Therapie mit Ranibizumab

Art	Verum	Placebo
Endophthalmitis	1,3 %	- 0 -
Verletzungen der Linse	0,4 %	- 0 -
Retinaablösung	- 0 -	0,4 %
Katarakte	15,5 %	15,7 %
Augenkammerentzündungen	20,9 %	12,7 %
Glaskörperblutungen	0,4 %	0,8 %
Schlaganfall	34 %	28 %
Myokardinfarkt	32 %	27 %
Hypertonie	9 %	8 %
nicht-okkulare Blutungen	8,8 %	5,5 %
Antikörper	6,3 %	1,1 %

kojda.de

Fazit

Ranibizumab bindet nach intravitrealer Applikation den Gefäßwachstumsfaktor VEGF und unterbricht damit die Progression neovaskulären alterabhängigen Makuladegeneration. Bei monatlicher Applikation bessert sich die Sehschärfe signifikant und klinisch relevant. Nebenwirkungen (Entzündungen) betreffen das Auge und sind überwiegend injektionsbedingt. Nach 2 Jahren Therapie ließen sich Ranibizumab-Antikörper im Serum nachweisen. Ranibizumab ist allen bekannten Therapien bei feuchter AMD überlegen.

kojda.de

Vitamine bei AMD

Zink	80 mg
Kupfer	2 mg
Vitamin C	500 mg
Vitamin E	400 I.E
β -Karotin	15 mg

AREDS-Formulierungen sind eine nachweislich wirksame Vitaminprophylaxe zur Vorbeugung einer fortgeschrittenen AMD.

AREDS-Formulierungen sollten erst nach augenärztlicher Einschätzung des Risikos einer fortgeschrittenen AMD eingesetzt werden.

AREDS-Formulierungen können eine Gelbfärbung der Haut verursachen (Karotinoide)

β -Karotin erhöht bei Rauchern das Risiko von Bronchuskarzinom bzw. Pleuramesotheliom

Die Wirksamkeit des Ersatzes von β -Karotin durch die Karotinoide Lutein und Zeaxanthin ist bislang nicht durch Studien belegt.

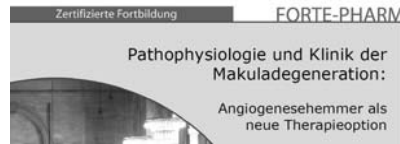
kojda.de

Übersichtsartikel zur AMD

--- Rubrik Fortbildungsartikel ---
1. Jahrgang, November 2007, 141-149

Fortbildungsstelegramm
Pharmazie

Kostenloser
Download
der PDF-Dateien



Porträts der neuen Arzneimittel

Internetbasierte
Vergabe von
Fortbildungspunkten
für Apothekerinnen
und Apotheker



kojda.de

„Biologicals“ zur Therapie der
Rheumatoiden Arthritis

Anti-TNF- α mAb	Neutralisierung v. TNF- α Adalimumab (Humira®) Infliximab (Remicade®)
lösl. TNFII-R TNF-C γ 1	Etanercept (Enbrel®)

Rheumatoide Arthritis

- ca. 1% der Bevölkerung
- Beginn oft im 30.-50. Lebensjahr
- meist mehrere Gelenke
- chronisch-destruktive Entzündung
- spät: Beteiligung innerer Organe

IL-1-R- Antagonist	IL-1 Rezeptorblockade Anakinra (Kineret®)
-----------------------	--

Anti-CD20	T-Zell-Elimination Rituximab (MabThera®)
-----------	---

(TGN 1412)	anti-CD28
------------	-----------

Therapieprinzip:

- früher Einsatz von DMARD
- MTX bis max. tolerierte Dosis
- dann Kombination mit anderen DMARD

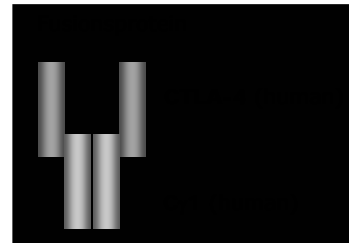
CTLA4-C γ 1	Blockade des CD28-Liganden Abatacept (Orencia®)
--------------------	--

kojda.de

Substanzen

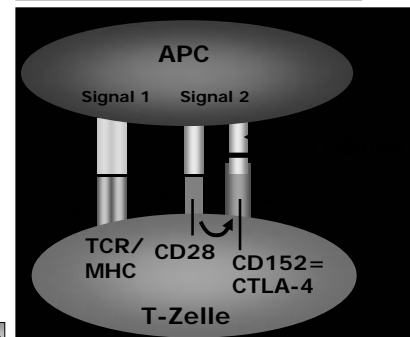
Abatacept (Orencia®)

(= Fusionsprotein aus extrazellulärer Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) gebunden an Fc-Teil des humanen IgG)



Wirkungsmechanismus

- CD28-Aktivierung für volle Immunstimulation erforderlich (Ko-Stimulation = „Signal 2“)
- Abatacept bindet an CD80/CD86
- Signal 2 wird gehemmt
- Herunterregulation der T-Zellabhängigen Immunantwort



kojda.de

Wirkungen/Indikationen (Orencia®)

- Reduktion der Progression der Gelenkschädigung
- Verbesserung der Funktionalität

- mäßige - schwere aktive Rheumatoide Arthritis
- bei fehlendem Ansprechen auf andere DMARDs* (einschl. TNF-Inhibitor)
- nur in Kombination mit MTX

Verabreichung als i.v. Kurzinfusion (30 min):

500-1000 mg (nach KG) in 4 wöchigen Intervallen (Ther.-Beginn: 2 Wo.)

Kinetik: HWZ = 8-25 Tage (keine system. Akkumulation).

Lineare Kinetik, nicht abhängig von Alter- u. Geschlecht.

Ø Daten zur Anwendung bei Leber- und Niereninsuffizienz.

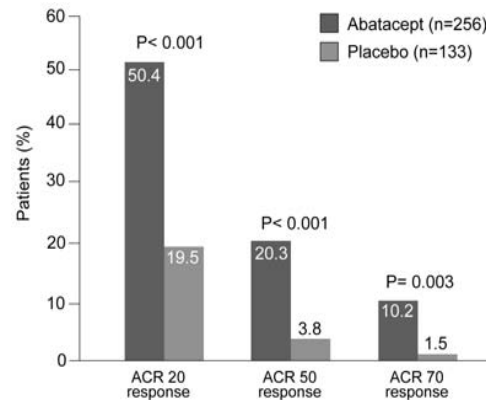
Ansprechrate (ACR50, 6 Monate): ca. 20-40%

kojda.de

*) Disease Modifying
Antirheumatic Drugs

ATTAIN-Studie (6-Monats-Daten)

Abatacept Trial in the Treatment of Anti-TNF INadequate (RA) Responders



„ACR-Response“ = Globalparameter aus:

- Zahl schmerz. Gelenke
- Zahl geschw. Gelenke
- Arztbeurteilung
- Patientenbeurteilung
- Funktionsbehinderung
- Biochemie (CRP)

Abatacept Dosis = 10 mg/kg
Alle Patienten mit ≥ 1 zusätzl. DMARD (78% MTX)

Genovese et al.
N Engl J Med 353:
1114-1123 (2005)

Nebenwirkungen/Risiken (Orencia^R)

Auswahl: Gesamtinzidenz >3% und
>1% häufiger in Orencia^R-behandelten Patienten

Nebenwirkung	Orencia (n=1955) %	Placebo (n=989) %
Kopfschmerz	18	13
Nasopharyngitis	12	9
Schwindel	9	7
Husten	8	7
Rückenschmerz	7	6
Hypertension	7	4
Dyspepsie	6	4
Harnwegsinfekt	6	5
Rash	4	3
Extremitätenschmerz	3	2

Nebenwirkungen/Risiken (Orencia^R)

Potentielle weitere Risiken:

- Anaphylakt. Reaktion - bisher 2 Fälle beschrieben
- Immunogenität - anti-Abatacept-Antikörper in 5,8%
- überwiegend neutralisierende AK
- jedoch keine Korrelation mit klin. Verlauf
- Interaktionen - TNF α -Blocker (Infektionsrisiko \uparrow)
- andere ?
- COPD-Patienten - erhöhtes Risiko für Exazerbation und pulmonale Infekte nachgewiesen
- Malignome - nicht signifikant erhöhtes Risiko (1,5 vs. 1,1%)
(weitere Beobachtung nötig)

Fazit

In Kombination mit Methotrexat verbessert Abatacept bei mäßiger bis schwerer rheumatoider Arthritis das Fortschreiten von Gelenkschäden und die physikalische Funktion.

Der Nutzen ist nur für Patienten belegt, die unzureichend auf andere antirheumatische Arzneimittel (incl. TNF α -Blocker) ansprechen oder diese nicht vertragen.

Wie die TNF α -Blocker kann Abatacept die Immunabwehr gegen Infektionen und Malignome schwächen. Ein erhöhtes Infektionsrisiko ist gesichert. Fragen zur Malignom-Inzidenz müssen noch beantwortet werden.

Erythropoetin

Substanzen

Epoetin-alfa (z.B. Erypo®) -1994
 Epoetin-beta (NeoRecormon®) -1998
 Epoetin-omega (in D keine Zulassung)

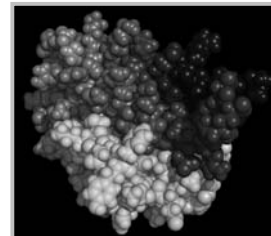
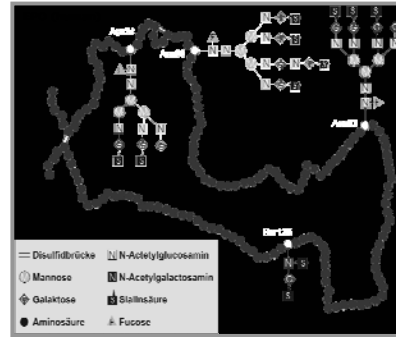
Darbepoetin-alfa (Aranesp®) -2001
 Epoetin-delta (Dynepo®) -2007

MPEG-Epoetin-beta (Mircera®) -2007
 Epoetin-zeta (Retacrit®) -2007
 Epoetin-zeta (Silapo®) -2007

Herstellung: rekombinant (Säugerzellen)

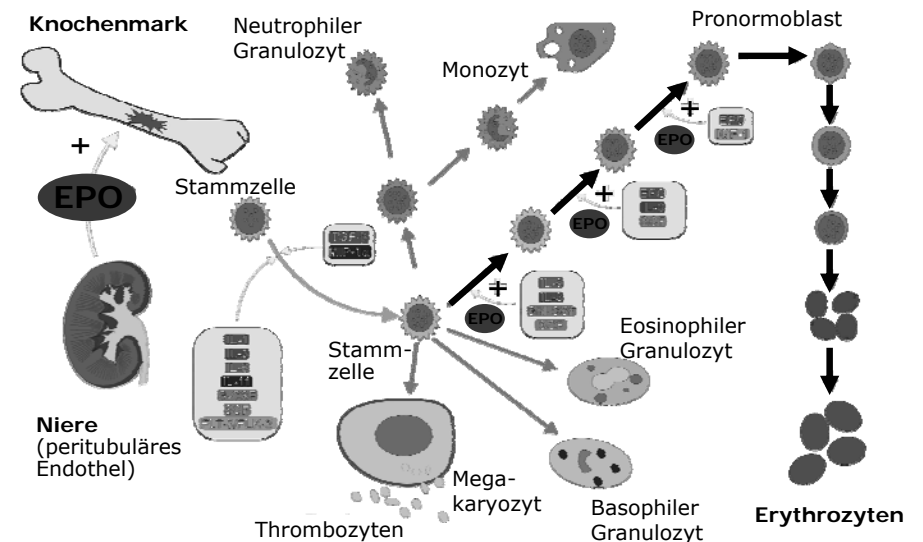
Substanzunterschiede:

- Aminosäuresequenz
- Glykosylierungsmuster
- Rezeptoraffinität
- Eliminationsrate
- Wirkdauer



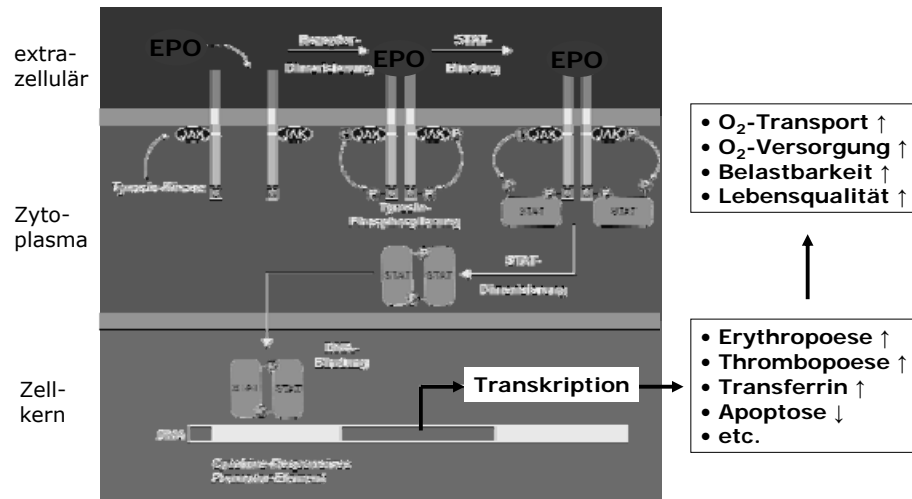
MG=ca. 35kDa

Erythropoetin



Erythropoetin

Wirkungsmechanismus



- O₂-Transport ↑
- O₂-Versorgung ↑
- Belastbarkeit ↑
- Lebensqualität ↑

- Erythropoese ↑
- Thrombopoese ↑
- Transferrin ↑
- Apoptose ↓
- etc.

Erythropoetin

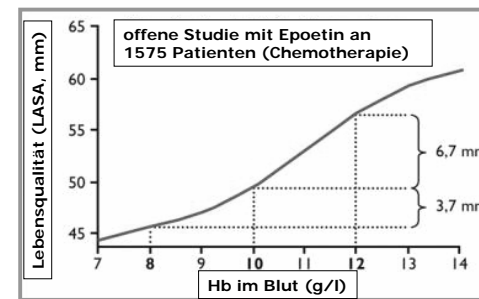
Pathogenese renale Anämie

- Erythrozyten-Lebensdauer ↓
- Eisen- u. Folsäuremangel
- Myelofibrose
- Retention myelosuppressiver Toxine

Pathogenese Tumor-Anämie

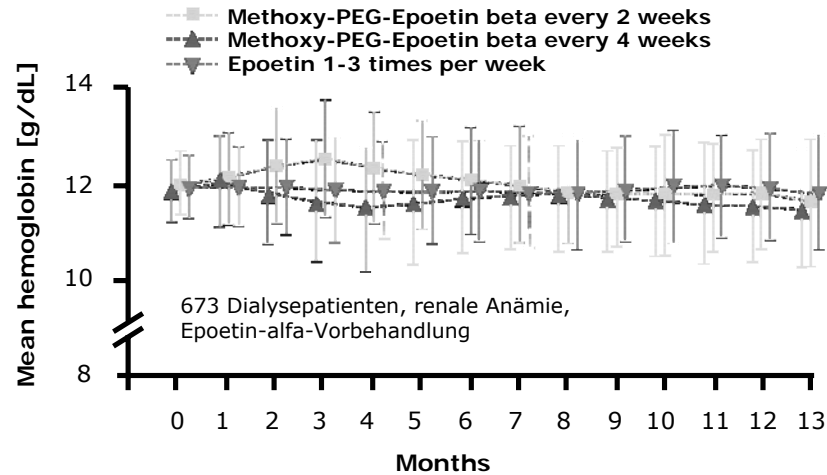
- chronische Blutverluste
- Eisenmangel u. -Verwertungstörung
- Chemotherapie, Bestrahlung
- Knochenmetastasen

Hb < 11 → erhöhte Letalität (Collins et al, 1992)



Lebensqualität: größter Nutzen im Hb-Bereich 10-12 g/l

Crawford et al, Cancer 95: 888-95 (2002)



Levin et al, Lancet 370:
1415-21 (2007)

kojda.de

Wirkungen/Indikationen (Mircera^R)

zugelassene Indikation: Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen

Verabreichung als s.c. oder i.v. Injektion:

- Anfangsdosis: 0,6 µg/kg, 1 x alle 2 Wochen
- bei Bedarf Dosisanpassungen (25 %) in monatl. Intervallen
- wenn Hb > 11 g/dl, 1 x monatl. Applikation der 2-fachen Dosis
- bsd. Dosierungsempfehlungen bei Epoetin-Vorbehandlung
- Ziel: Hb > 12 g/dl (dann Therapie-Unterbrechung bis Hb fällt)
- Eisensubstitution wenn:
 - Ferritin i.S. < 100 µg/ml oder
 - Transferrinsättigung < 20%
- Ansprechrate (Dialyse): besser 90 %

Kinetik (s.c. Gabe):
 c_{max} = 80 h
 HWZ = 140 h (bei Dialyse unverändert)
 Bioverfügbarkeit = 60 %
 keine Dosisanpassung bei alten Patienten

kojda.de

Nebenwirkungen/Risiken (Mircera^R)

Gefäßsystem

- Hypertonie (>1 %)
- Hitzewallungen (selten)

Nervensystem

- Kopfschmerzen (gelegentlich)
- hypertensive Enzephalopathie (selten)

Haut

- Exanthem (selten)

weitere

- Thrombosen (selten)
- Allergie (selten)
- Erythroblastopenie = "PRCA"

temporäre Zunahme um 2001
inf. Problemen mit Zusatzstoffen,
jetzt wieder sehr selten

Andere mgl. Risiken

- beschleunigtes Tumorwachstum
 - Missbrauch durch Gesunde (Doping)
- (jährlich produzierte EPO-Menge übersteigt den therapeutischen Bedarf um das 5-6-fache)

kojda.de

PRCA: Pure Red Cell Aplasia

Wirkungen/Indikationen (Dynepo^R)

- Herstellung in humaner Haut-Zelllinie (HT-1080*)
- human-identisches Glykosylierungsmuster
- keine Hinweise auf Antikörperbildung
- Indikation : Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz
- Dosierung vergleichbar mit Epoetin alfa
- Applikation i.v. oder s.c. (wie Epoetin alfa)
- Steigerung der Hb-Konzentration vergleichbar mit Epoetin alfa

*HT-1080: humane Fibrosarkom-Zelllinie

kojda.de

Fazit

MPEG-Epoetin-beta (Mircera®)

MPEG-Epoetin-beta ist ein effektives Therapieprinzip zur Steigerung der Erythropoese bei renaler Anämie.

Vergleichsdaten gegenüber anderen, teils seit > 10 Jahren verfügbaren Epoetin-Varianten liegen nicht vor.

Die nur in 2- bis 4-wöchigen Abständen notwendigen Einzeldosen können in der Praxis eine Erleichterung der Therapie darstellen.