



# Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2008?

Prof. Dr. Georg Kojda

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,  
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf,

Stand: Januar 2009

kojda.de

## Übersicht

### Stoffwechsel

- Laropiprant
- Colesevelam
- Vildagliptin

### Thrombosen

- Antithrombin alpha
- Dabigatran
- Rivaroxaban

### ZNS

- Lacosamid
- Melatonin
- Fosaprepitant
- Stiripentol

### Magen-Darm

- Rifaximin
- Methylnaltrexon

### Herz-Kreislauf

- Ambrisentan
- Zofenopril

### Infektionen

- Docosanol
- Etravirin
- Raltegravir
- Doripenem

### Tumore

- Abarelix
- Panitumunab
- Lapatinib
- 5-Amino-4-levulinsäure
- Nilotinib



Rembrandt: Die Anatomie des Dr. Tulp

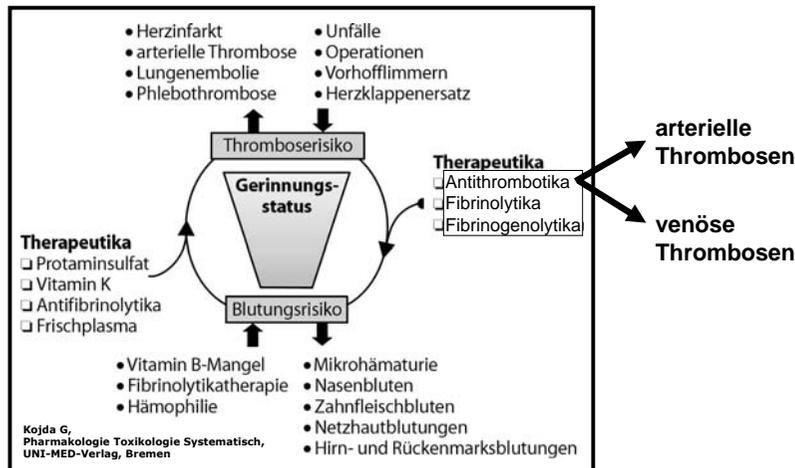
### Andere Indikationen

- Icatibant (*hereditäres Angioödem*)
- Tafuprost (*Glaukom*)
- Fluticasonfuorat (*allergische Rhinitis*)
- Epoetin zeta (*renale Anämie*)
- Sugammadex (*Antidot Ro- und Vecuronium*)
- Rupatidin (*Rhinitis, chronische Urtikaria*)
- Fesoterodin (*Dranginkontinenz*)

www.harley.com

## Thrombosen

### Balance des Gerinnungsstatus



kojda.de

## Thrombosen

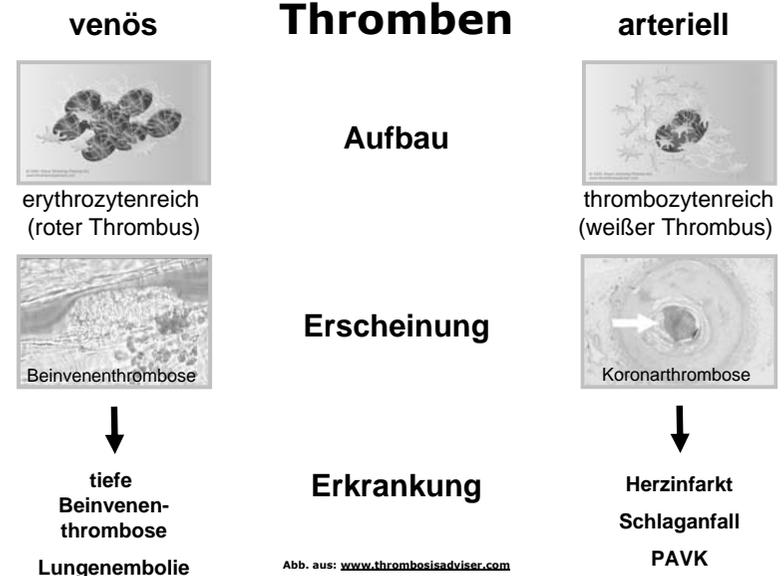
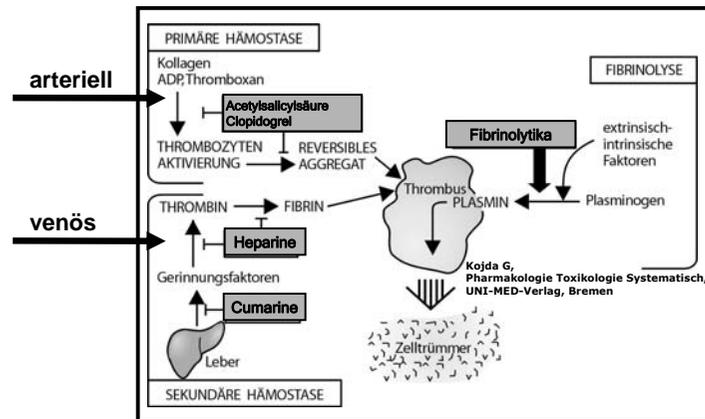


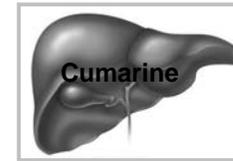
Abb. aus: [www.thrombosisadviser.com](http://www.thrombosisadviser.com)

## Pharmakotherapeutische Thromboseprophylaxe



kojda.de

## Wirkmechanismen der Antithrombotika zur venösen Thromboseprophylaxe

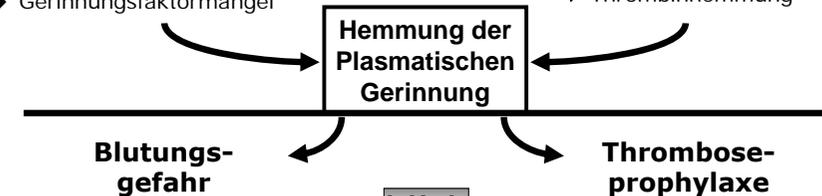


- ▶ VKOR-Hemmung
- ▶ Vitamin-K-Mangel
- ▶ Gerinnungsfaktormangel



**Ideal wäre:**  
oral anwendbar  
fixe Dosierung  
kalkulierbare Wirkung  
hohe therapeutische Breite  
kein Monitoring  
wenig Interaktionen

- ▶ Faktor Xa-Hemmung über Antithrombin (indirekt)
- ▶ Thrombinhemmung



kojda.de

## Lungenembolie



**Die längerfristige ambulante Antikoagulation bei venösem Thromboserisiko ist mit vielen Nachteilen für Patienten verbunden!**

## Wichtige Risiken für venöse Thrombenbildung

- ▶ Chirurgie (v.a. orthopädisch)
- ▶ Vorhofflimmern
- ▶ Unfälle/Traumata
- ▶ genetische Hämostasestörungen
- ▶ Malignome
- ▶ chronisch venöse Insuffizienz
- ▶ Immobilisierung
- ▶ Adipositas
- ▶ Schwangerschaft
- ▶ Hormontherapie (Kontrazeption)

International Consensus 2001: International Angiology 16;3-38:2001

kojda.de

## Tiefe Beinvenenthrombose



**Ohne Thromboseprophylaxe liegt das Risiko einer tiefen Venenthrombose (TVT) nach Knie- oder Hüftgelenkersatz bei etwa 50%! Durch Thromboseprophylaxe sinkt die TVT-Häufigkeit auf ca. 15%.**

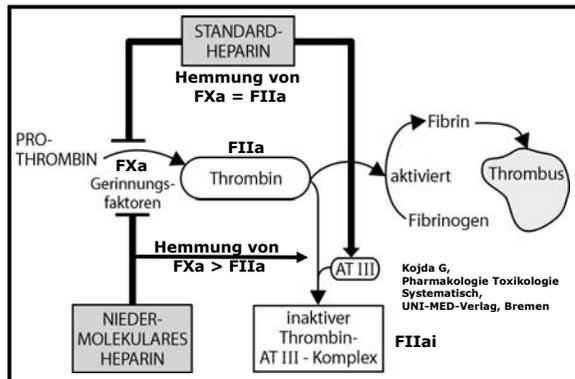
**Symptomatische TVT kommen deutlich seltener vor. Nach Thromboseprophylaxe liegt das Risiko bei etwa 0,5%.**

**Mittel der Wahl sind niedermolekulare Heparine**

International Consensus 2001: International Angiology 16;3-38:2001

kojda.de

### Standardheparin (UHF\*) und niedermolekulare (FH\*) Heparine



Heparine sind klinisch gut erprobt.

- Nachteile:**
- i.v.- bzw. s.c.-Gabe
  - HIT I und HIT II
  - AT-III-abhängig
  - im Thrombus inaktiv

kojda.de

\*UHF=unfraktioniertes Heparin  
HF=fraktionierte Heparine

### Angriffspunkte neuer Antithrombotika

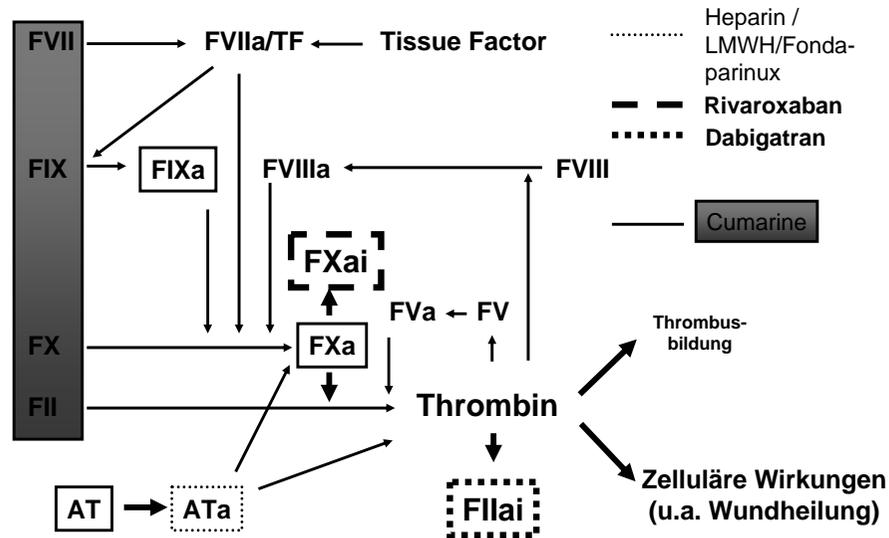


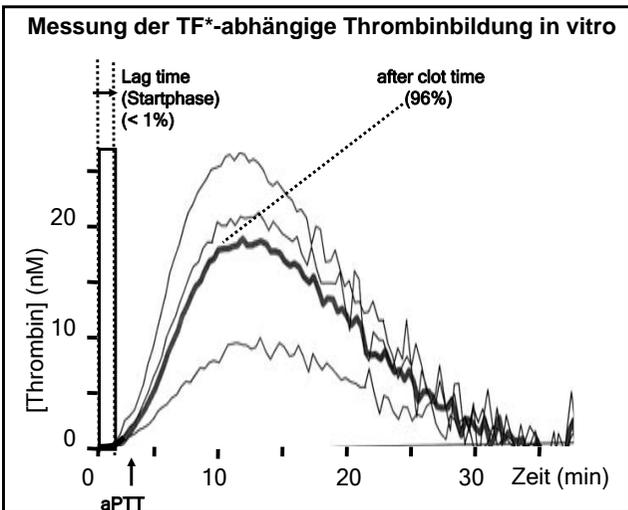
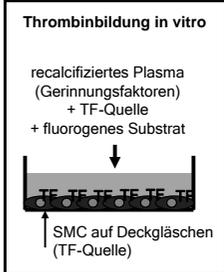
Abb. nach: Prof. Dr. med. K. Schrör, Fortbildungsvortrag Köln, Mai 2008

### Thrombin und Blutgerinnung

**Thrombinbildung in vivo**

Startphase: < 1 nM  
Verstärkungsphase: ca 85 nM  
**total: ca 850 nM**

(Brummel et al, 2002)



\*TF=Tissue Factor

Abb. nach: Prof. Dr. med. K. Schrör, Fortbildungsvortrag Köln, Mai 2008

### Arzneistoff

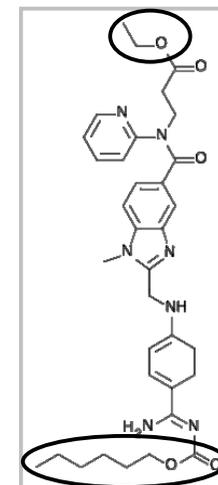
Dabigatran (Pradaxa®)

### Indikation

Prävention von venösen thromboembolischen Ereignissen nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz bei Erwachsenen

### Bewertung

verbessertes Wirkprinzip  
Reservetherapeutikum



Dabigatranexilat (Doppel-Produkt)

kojda.de

## Eigenschaften von Dabigatran

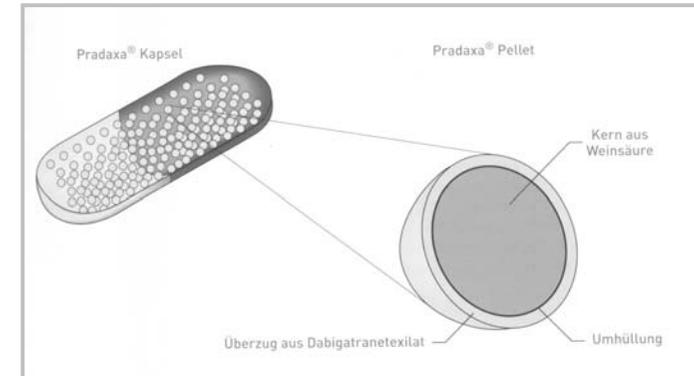
Plasmahalbwertszeit: 12-17 h

absolute orale Bioverfügbarkeit: 4-5%, pH abhängig  
(spezielle Galenik)

direkter Thrombininhibitor mit einem  $K_i$ -Wert von 4.1 nM für  
humanes Thrombin

Thrombin-spezifisch

## Galenik von Dabigatran



Pellets entfalten ihre eigene säurehaltige Mikroumgebung zur  
Förderung der Auflösung und Resorption des Wirkstoffs

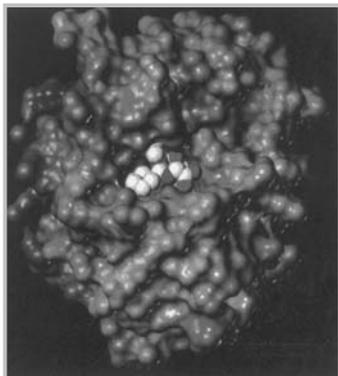
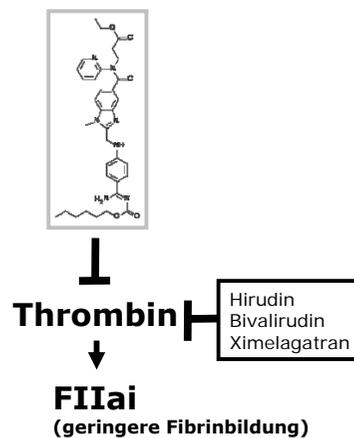
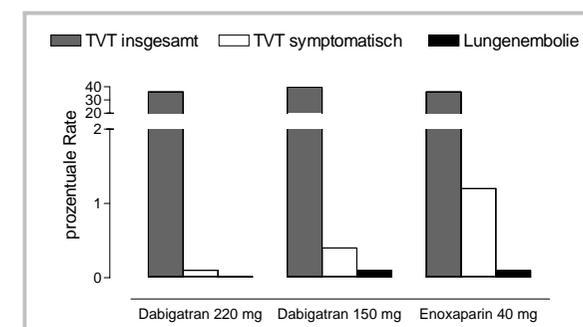
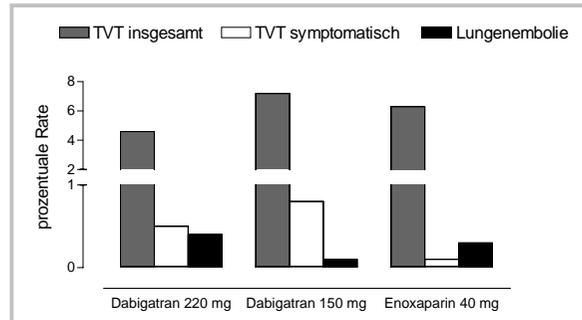
Dabigatran ist ein niedermolekularer  
direkter Thrombininhibitor

Abb. aus: Gustafsson et al., Nature Rev 3: 649-659, 2004

Klinische Effektivität von Dabigatran  
bei Kniegelenkersatz (n=2076, 6-10 Tage)

Zwischen den Therapiegruppen wurden keine signifikanten  
Unterschiede beobachtet (non-inferiority).

## Klinische Effektivität von Dabigatran bei Hüftgelenkersatz (n=2651, 28-35 Tage)



Zwischen den Therapiegruppen wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet (non-inferiority)

## Unerwünschte Wirkungen von Dabigatran

Thrombozytopenien, wie häufig unter niedermolekularen Heparinen (HIT II, 1 %), wurden bei Dabigatran nur gelegentlich (0.1 %) beobachtet. Der Vorgänger Ximelagatran wies eine Hepatotoxizität auf (Marktrücknahme!). Ob und wie häufig diese Nebenwirkung bei Dabigatran vorkommt ist bislang nicht geklärt, d.h. es besteht ein schlecht kalkulierbares Sicherheitsrisiko.

sehr häufig (> 10 %)

- Blutung (13,8 %)
- Übelkeit (21 %)
- Erbrechen (17 %)
- Obstipation (13 %)

häufig (1-10 %)

- Anämie
- Hämatom
- Hämaturie
- Knöchelödem
- Magen-Darm-Blutung
- Petechien
- Schlafstörungen

Daten für 220 mg Dosierung aus:  
- Lancet. 2007 Sep 15;370(9591):949,  
- Fachinformation Pradaxa, Stand März 2008

## Kontraindikationen von Dabigatran

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 530 ml/min)
- Akute, klinisch relevante Blutung
- Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen
- Spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkung der Hämostase
- Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt
- Gleichzeitige Behandlung mit Chinidin
- Schwangerschaft und Stillzeit

## Fazit

Dabigatran verhindert symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen nach Knie- oder Hüftgelenkersatz mit ähnlicher Effektivität wie Enoxaparin. Der Vorteil gegenüber Enoxaparin ist die orale Bioverfügbarkeit. Ob dies zu einer Verbesserung der Compliance in der ambulanten Versorgung führt ist nicht bekannt. Ebenfalls nicht bekannt ist, ob die bei Ximelagatran bekannt gewordene Hepatotoxizität auch bei Dabigatran auftreten könnte.

Bei den derzeitigen Indikationen ist Dabigatran als Reservetherapeutikum anzusehen. Allerdings hat der Arzneistoff grundsätzliche Vorteile gegenüber Cumarinen und könnte zukünftig möglicherweise eine therapeutische Alternative für diese alte Arzneistoffklasse werden.



Abb. aus: <http://pppst.com/>

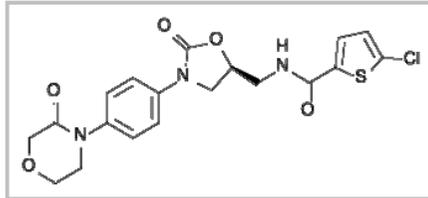


**Arzneistoff**

Rivaroxaban (Xarelto®)

**Indikation**

Prävention von venösen thromboembolischen Ereignissen nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz bei Erwachsenen

**Bewertung**

neues Wirkprinzip  
Reservetherapeutikum

**Eigenschaften von Rivaroxaban**

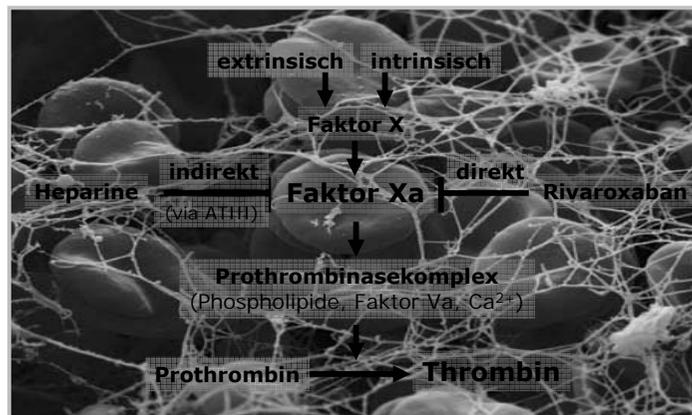
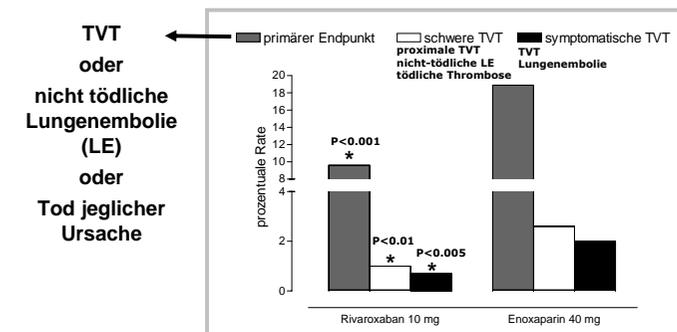
Direkte Hemmung der Faktor Xa-Aktivität ( $K_i$ -Wert von 0.4 nM)  
Hemmung der Thrombinbildung auch im Thrombus  
FXa-spezifische Wirkung, keine Hemmung von Thrombineffekten  
Dosisabhängige Verlängerung von aPTT und PT (kein Monitoring)

$C_{max}$ : 2-4 h,  $t_{1/2}$ : 7-11 h (steady state)

relative Bioverfügbarkeit: 80%

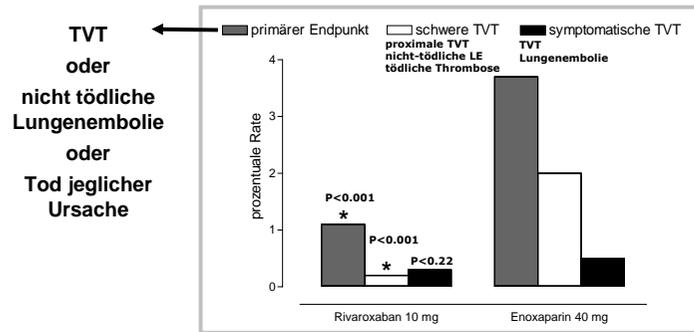
Metabolismus zu 66 % durch CYP3A4, CYP2J2 und CYP-unabhängig

Elimination Niere/Fäces 2: 1

**Rivaroxaban ist ein direkter Faktor Xa Inhibitor****Klinische Effektivität von Rivaroxaban bei Kniegelenkersatz (n=2531, 10-14 Tage)**

Zwischen den Therapiegruppen wurden für alle Endpunkte signifikante Unterschiede zugunsten von Rivaroxaban beobachtet (superiority).

## Klinische Effektivität von Rivaroxaban bei Hüftgelenkersatz (n=4.541, 35 Tage)



Zwischen den Therapiegruppen wurden signifikante Unterschiede zugunsten von Rivaroxaban beobachtet (superiority).

## Unerwünschte Wirkungen von Rivaroxaban

Thrombozytopenien, wie unter niedermolekularen Heparinen (HIT II, 1 %), wurden bei Rivaroxaban nicht beobachtet. Vorsicht wegen Interaktionen aufgrund Induktion und/oder Hemmung von CYP3A4 durch andere Arzneistoffe!

sehr häufig (> 10 %)

- keine

häufig (1-10 %)

- Anämie
- Übelkeit
- postoperative Blutungen

## Kontraindikationen von Rivaroxaban

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Akute, klinisch relevante Blutung
- Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen
- Spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkung der Hämostase
- Lebererkrankung, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind
- Schwangerschaft und Stillzeit

## Fazit

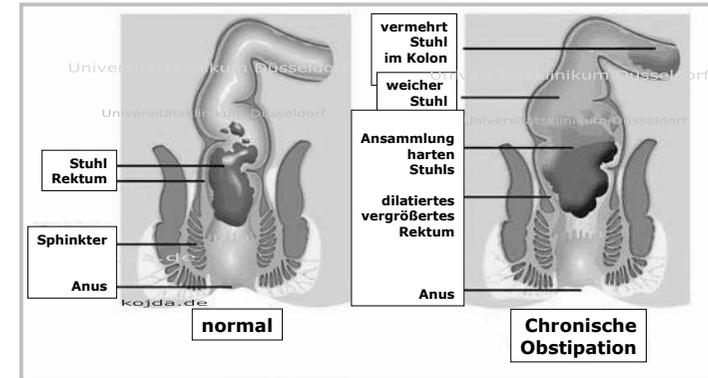
Tiefe Beinvenenthrombosen und deren Komplikationen nach Knie- oder Hüftgelenkersatz werden durch Rivaroxaban signifikant besser verhindert als durch Enoxaparin. Ein weiterer Vorteil gegenüber Enoxaparin ist die orale Bioverfügbarkeit. Ob dies zu einer Verbesserung der Compliance in der ambulanten Versorgung führt ist bis jetzt nicht bekannt.

Bei den derzeitigen Indikationen ist Rivaroxaban wegen des noch geringen Erprobungsgrades als Reservetherapeutikum anzusehen. Allerdings hat der Arzneistoff grundsätzliche Vorteile gegenüber Cumarinen und könnte zukünftig eine therapeutische Alternative für diese alte Arzneistoffklasse werden.



**Herz-Kreislauf**Ambrisentan  
Zofenopril**Stoffwechsel**Laropiprant  
Colestevlam  
Vildagliptin**Thrombosen**  
Antithrombin alpha  
Dabigatran  
Rivaroxaban**Infektionen**Docosanol  
Etravirin  
Raltegravir  
Doripenem**Tumore**Abarelix  
Panitumunab  
Lapatinib  
5-Amino-4-  
levulinsäure  
Nilotinib

Rembrandt: Die Anatomie des Dr. Tulp

**ZNS**  
Lacosamid  
Melatonin  
Fosaprepitant  
Stiripentol**Magen-Darm**  
Rifaximin  
MethylnaltrexonIcatibant (*hereditäres Angioödem*)  
Tafluprost (*Glaukom*)  
Fluticasonfuorat (*allergische Rhinitis*)  
Epoietin zeta (*renale Anämie*)Sugammadex (*Antidot Ro- und Vecuronium*)  
Rupatidin (*Rhinitis, chronische Urtikaria*)  
Fesoterodin (*Dranginkontinenz*)[www.harley.com](http://www.harley.com)**Keine genaue Definition der Obstipation!**  
(gebräuchlich sind die Rom-III Kriterien)[kojda.de](http://kojda.de)(Bild aus: [www.helpfulhealthtips.com](http://www.helpfulhealthtips.com))**Rom-III Kriterien zur Diagnose der  
Obstipation**

Während mindestens 12 Wochen der vorhergehenden 12 Monate, kontinuierlich oder wiederholt, mehr als 25% der Zeit:

Starkes Pressen beim Stuhlgang

Klumpiger oder harter Stuhl

Gefühl der inkompletten Entleerung

Gefühl der anorektalen Obstruktion / Blockierung

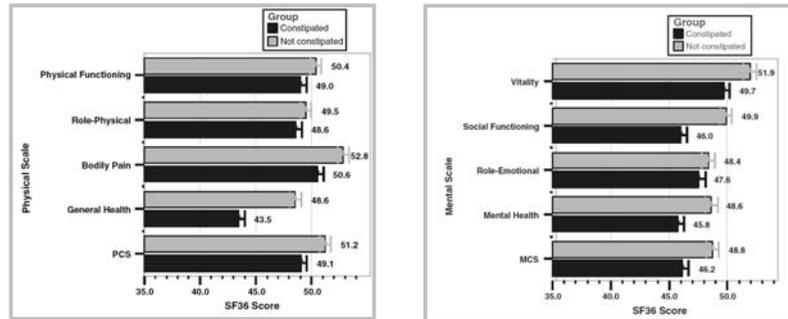
Manuelle Manöver zur Erleichterung der Defäkation  
(digitale Ausräumung, Stützen des Beckenbodens)

Weniger als 3 Defäkationen pro Woche

**Obstipation ist gekennzeichnet durch mindestens zwei Symptome.****Symptomatik der Obstipation**

- Blähungen
- abdominelle Spannungen
- Krämpfe
- Übelkeit und Erbrechen
- gesteigerter gastro-ösophagealer Reflux
- Stuhilverhalt
- Beeinträchtigung der Lebensqualität

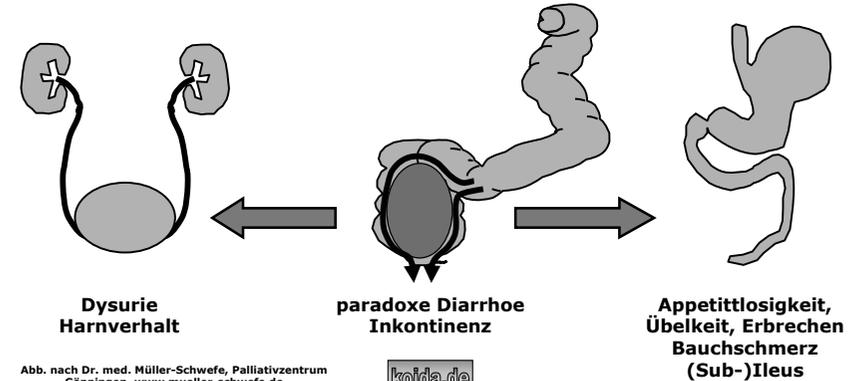
## Lebensqualität bei Obstipation



Obstipation beeinträchtigt signifikant und relevant die Lebensqualität der betroffenen Patienten

## Stuhlimpaktion als Komplikation bei Obstipation

- harte Stuhlmassen sammeln sich als "Stuhlstein" (Skybala) im Rektum
- der Patient ist unfähig, diese zu entleeren (Koprostase)
- durch die Dehnung erschlafft der innere Analsphinkter
- flüssiger Stuhlgang fließt an dem festen "Stuhlstein" vorbei

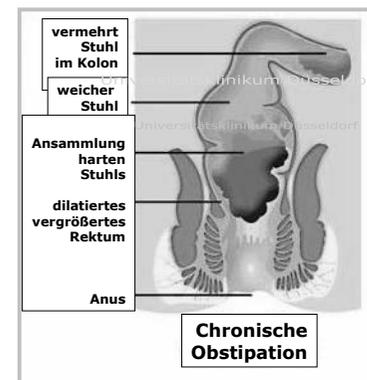


## Fallbeispiel Obstipationskomplikation



Ein 46 Jahre alter Mann mit anamnestischer Zerebralparese wird wegen Atembeschwerden, die sich während der letzten 2 Wochen entwickelten, in die Intensivstation aufgenommen und erhält dort mit der Diagnose Sepsis i.v. Flüssigkeit und Antibiotika. Er wird auch künstlich beatmet. Ein CT des Abdomens zeigt eine massive Dilatation des Kolons mit Stuhlsammlung, die das Diaphragma anhebt und dadurch die Atemprobleme verursacht.

## Wichtige Auslöser einer Obstipation



- ▶ etwa 90 Arzneistoffe lösen „sehr häufig“ Obstipation aus, etwa 270 Arzneistoffe lösen „häufig“ Obstipation aus:

- ▶ **Opioide**
- ▶ Anticholinergika (Neuroleptika, Antidepressiva etc.)
- ▶ Kalziumantagonisten (Verapamil)
- ▶ viele Zytostatika

- ▶ Darmerkrankungen (z.B. Morbus Hirschsprung, Diabetes, Sklerodermie, Insult, Depression)
- ▶ Lebensstil (z.B. Immobilität, Ernährung)

## Opioid-induzierte enterale Dysfunktion



Die Opioid-induzierte enterale Dysfunktion ist auch als „**opioid-induced bowel dysfunction**“ (OBD) bekannt

Sie tritt bei bis zu **95 %** aller Opioid-behandelten Patienten mit tumor-bedingten Schmerzen auf

Sie tritt bei **40 - 45 %** aller Opioid-behandelten Patienten mit nicht- tumorbedingten Schmerzen auf

Sie beruht auf einer Aktivierung von **μ-Opioid-rezeptoren** in der Magen-Darmwand

Sie umfasst mehr **Symptome** als „nur“ Obstipation

Sie zeigt **keine Toleranzentwicklung**

## Wirkungsmechanismus der Opioid-Obstipation

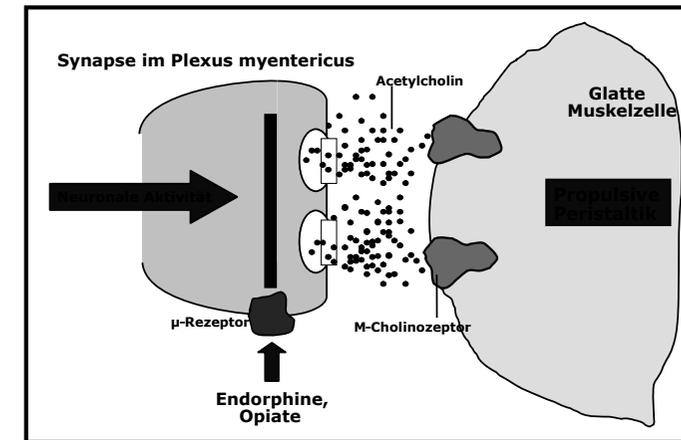


Abb. aus: Kojda G, Pharmakologie häufig verwendeter Opiode, Fortbildungsteilgramm Pharmazie 2007;1:1-16  
Kostenlos erhältlich unter:  
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsteilgrammPharmazie/Fortbildungsartikel/FTP-Uebersicht-Opiate-2007-Teil1-Netz.pdf>

## Aktivierung gastrointestinaler μ-Opioidrezeptoren

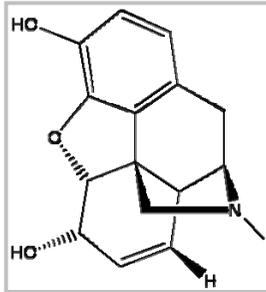
Organ	Opioid-Wirkung	klinische Folge
Magen	Motilität ↓	→ ↑ Anorexie
	Pylorustonius ↓	→ ↑ Übelkeit & Erbrechen
Dünndarm	Pankreassekretion ↓	→ ↓ Digestion
	Gallesekretion ↓	→ ↓ Digestion
	Propulsion ↓	→ ↑ Passagezeit
	Flüssigkeitsabsorption ↑	→ ↑ Stuhlkonsistenz
Dickdarm	Propulsion ↓	→ ↑↑ Passagezeit
	nicht-propulsive Kontraktion ↑	→ ↑ Spasmen, Koliken, Schmerz
	Flüssigkeitsabsorption ↑	→ ↑↑ Stuhlkonsistenz
	Analosphinktertonus ↑	→ ↑↑ Stuhlverhalt

## Pathophysiologie der Opioid-Obstipation

- **Hemmung cholinergischer und nicht adrenerger & nicht-cholinergischer Neurotransmitter**
  - Zunahme segmentaler Kontraktion
  - Erschlaffung der Längsmuskulatur
  - Verzögerung der Darmpassage
- **Stimulation peripherer μ-Rezeptoren im Bereich des Gastrointestinaltraktes**
  - **Hemmung epithelialer Sekretionsmechanismen**
  - **Maldigestion / Fehlverdauung**
  - **Steigerung der enteralen Flüssigkeitsresorption**

## Obstipation

### Symptome nach Aktivierung gastrointestinaler $\mu$ -Opioidrezeptoren



**Morphin**  
benannt nach Morpheus,  
dem Gott der Träume

- Reflux
- Ösophagitis
- Atembeschwerden
- Krämpfe
- Blähungen
- Obstipation
- Stuhlinkontinenz
- Dermatonez
- Skybala

## Obstipation

### Systematik symptomatischer Laxantien

#### Hydragoge Laxantien

- ▶ Anthrachinon-Glykoside
- ▶ Bisacodyl
- ▶ Natriumpicosulfat
- ▶ Rizinusöl

#### Osmotische Laxantien

- ▶ Macrogol
- ▶ MgSO<sub>4</sub>
- ▶ Natriummono- und  
-dihydrogenphosphat
- ▶ Sorbit
- ▶ Lactulose
- ▶ Glycerol

**Bei solchen Laxantien muss mit Flüssigkeitsverlusten und Hypokaliämie gerechnet werden! Oft die Wirkung bei Opioid-induzierter Obstipation unzureichend.**

## Obstipation

### Systematik symptomatischer Laxantien

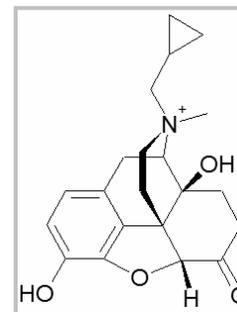
#### Andere Laxantien

- ▶ Natriumhydrogencarbonat (Suppositorien)
- ▶ Bassorin
- ▶ Docusat-Natrium
- ▶ Indische Flohsamenschalen
- ▶ Leinsamen
- ▶ Weizenkleie

**Bei solchen Laxantien muss nicht mit Flüssigkeitsverlusten und Hypokaliämie gerechnet werden! Allerdings ist die Effektivität bei Opioid-Obstipation meist unzureichend.**

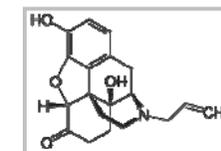
## Obstipation

### Neue Laxantien mit eingeschränkter Indikation



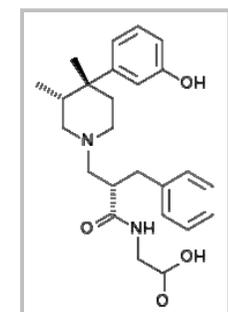
**Methylnaltrexon (Relistor®)**

EMEA-Zulassung 2008



**Naloxon ret.  
(in Targin®)**

BfArM-Zulassung 2006  
EMA-Zulassung 2009



**Alvimopan (Entrareg®)**

FDA-Zulassung 2008  
EMA-Zulassung 2009

### Wirkungsmechanismus neuer Laxantien zur Behandlung der Opioid-Obstipation

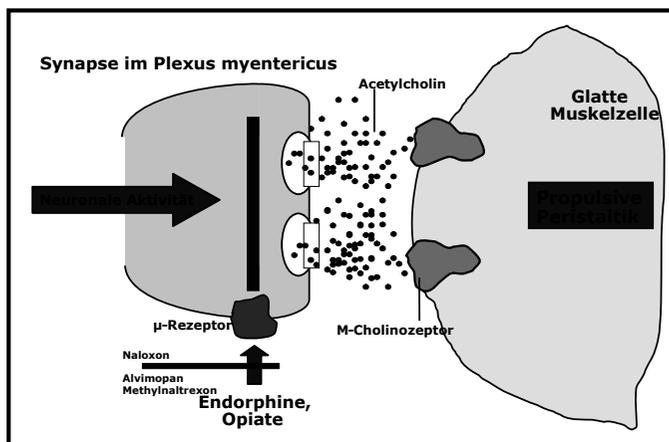


Abb. aus: Kojda G, Pharmakologie häufig verwendeter Opiode, Fortbildungsprogramm Pharmazie 2007;1:1-16  
Kostenlos erhältlich unter:  
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/Fortbildungsartikel/FTP-Uebersicht-Opiate-2007-Teil1-Netz.pdf>

kojda.de

### Klinische Wirksamkeit von Alvimopan

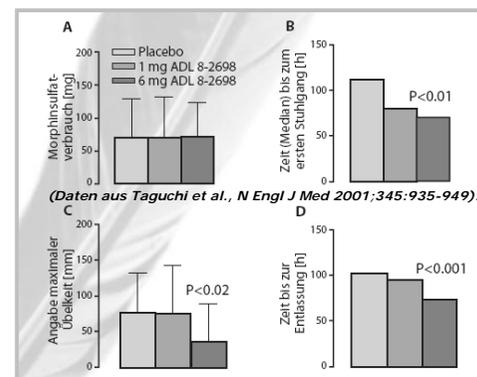


Abb. aus: Kojda G, Pharmakologie häufig verwendeter Opiode, Fortbildungsprogramm Pharmazie 2007;1:1-16  
Kostenlos erhältlich unter:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/Fortbildungsartikel/FTP-Uebersicht-Opiate-2007-Teil1-Netz.pdf>

Wirkung des Opiatrezeptorblockers ADL 8-2698 (Alvimopan, Entrareg®) auf

(A) den Opiatverbrauch, (B) die Zeit bis zum ersten Stuhlgang, (C) die Angabe max. Übelkeit und (D) die Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus

bei Patienten nach Hysterektomie (n=63) oder partieller Kolonresektion (n=15).

(bei den Medianwerten in (B) und (D) wurde auf die Darstellung der Streuungen verzichtet. Die P-Werte zeigen signifikante Unterschiede an)

kojda.de

### Arzneistoff

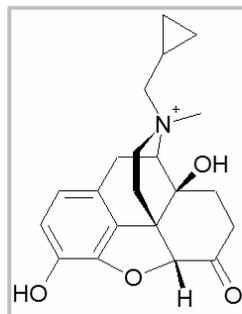
Methylnaltrexon (Relistor®)

### Indikation

Opioid-Obstipation bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, die eine palliative Behandlung erhalten und auf übliche Laxantien unzureichen ansprechen

### Bewertung

neues Wirkprinzip  
Reservetherapeutikum



kojda.de

### Methylnaltrexon (Relistor®)

### Eigenschaften von Methylnaltrexon

keine orale Verfügbarkeit (quartäres Ammoniumsalz)

keine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke

Dosierung gewichtsabhängig (0,15 mg/kg)

$C_{max}$ : 0,5 h,  $t_{1/2}$ : 7-11 h (steady state)

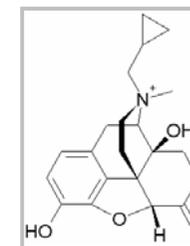
Verteilungsvolumen 1,1 l/kg

Metabolismus gering (hauptsächlich Sulfatierung)

Elimination vorwiegend unverändert:

Niere ca. 50 %, Fäces etwas weniger

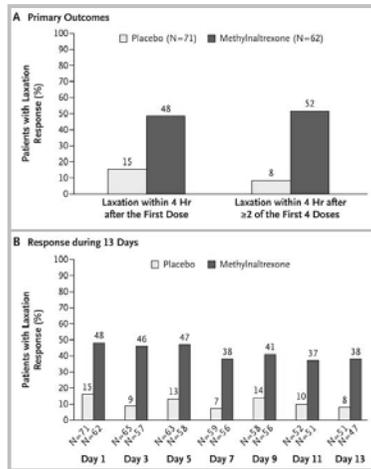
Dosisanpassung bei Kreatininclearance < 30ml/min



kojda.de

Daten aus: Fachinformation Relistor, Stand Juli 2008

## Klinische Wirksamkeit von Methylnaltrexon (s.c.)



Thomas J et al. N Engl J Med 2008;358:2332-2343

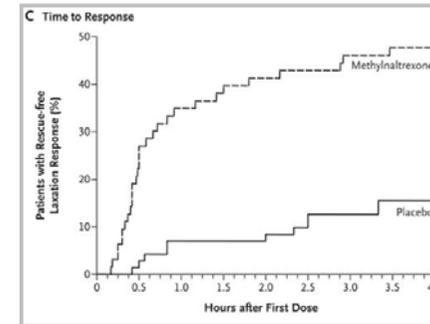
kojda.de

**Wirkung des Opiatrezeptorblockers (0,15 mg/kg) auf**

- (A) Defäkation innerhalb von 4 Stunden nach erster Dosis, und Defäkation innerhalb von 4 Stunden nach >2 von 4 Dosen  
(B) Defäkation bei mehrmaliger Behandlung

Studienergebnisse an Patienten mit mindestens 2-wöchiger Opioidtherapie und stabiler Dosis für Opioid und Laxans für mindestens 3 Tage und manifester Obstipation

## Klinische Wirksamkeit von Methylnaltrexon (s.c.)



Thomas J et al. N Engl J Med 2008;358:2332-2343

kojda.de

**Einsetzen des Stuhlgangs nach s.c. Injektion:**

Die Mehrzahl der Patienten reagierten auf die erste Dosis bereits nach 30 min mit Stuhlgang

## Einschränkungen der klinischen Wirksamkeit von Methylnaltrexon (s.c.):

**Nicht geprüft ist die Wirkung bei:**

- Patienten unter 30 Jahre
- Therapiedauer > 4 Monate
- nicht Opioid-induzierte Obstipation
- Stuhlimpaktion
- Zustand nach Ostomie

kojda.de

## Unerwünschte Wirkungen von Methylnaltrexon

Die häufigsten mit dem Arzneimittel verbundenen Nebenwirkungen bei allen Patienten, die in allen Phasen der Placebo-kontrollierten Studien Methylnaltrexoniumbromid ausgesetzt wurden, waren abdominaler Schmerz, Übelkeit, Durchfall und Flatulenz. Im Allgemeinen waren diese Reaktionen gering- oder mäßiggradig.

**sehr häufig (> 10 %)**

- abdominaler Schmerz
- Übelkeit
- Flatulenz
- Durchfall

**häufig (1-10 %)**

- Schwindel
- Beschwerden an der Injektionsstelle

kojda.de

Daten aus: Fachinformation Relistor, Stand Juli 2008

## Kontraindikationen von Methylnaltrexon

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Anwendung bei Patienten mit bekanntem oder vermuteten mechanischem gestrointestinalen Verschluss akutem chirurgischen Abdomen
- Schwangerschaft und Stillzeit (eingeschränkte KI)

## Fazit

Mit dem  $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonisten Methylnaltrexon steht erstmalig eine wirksame parenterale Therapie zur Akutbehandlung einer Opioid-induzierten Obstipation bei Palliativ-Patienten zur Verfügung, die nur unzureichend auf symptomatische Laxantien ansprechen. Etwa die Hälfte der Behandelten reagiert mit einer Defäkation; die meisten innerhalb der ersten Stunde nach Injektion. Wichtige Nebenwirkungen sind abdominaler Schmerz, Übelkeit, Flatulenz und Durchfall.

Methylnaltrexon ist somit eine sinnvolle Erweiterung der pharmakotherapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung von Palliativ-Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation. Zur prophylatischen Anwendung ist es nicht zugelassen.



## Arzneistoffkombination

Oxycodon/Naloxon retardiert (Targin®)

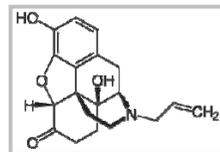
## Indikationen

starke bis stärkste Schmerzen

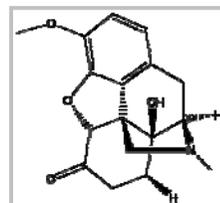
Therapie und/oder Prophylaxe einer Opioid-induzierten Obstipation

## Bewertung

Verbessertes Wirkprinzip



Naloxon



Oxycodon

## Kombinationen von Opioiden mit Naloxon

### Oxycodon/Naloxon (2-fache Morphinwirkstärke)

- 1 Ret.-Tabl. = 10 mg Oxycodon-HCl
- 1 Ret.-Tabl. = 5 mg Naloxon-HCl
- Vergleichsdosis Morphin ca. 20 mg
- **BTM**
- retardiertes Oxycodon: starke bis stärkste Schmerzen
- retardiertes Naloxon: Therapie und/oder Prophylaxe einer Opioid-induzierten Obstipation

### Tilidin/Naloxon (0,2-fache Morphinwirkstärke)

- 1 Ret.-Tabl. = 100 mg Tilidin-HCl, retardiert
- 1 Ret.-Tabl. = 8 mg Naloxon-HCl
- Vergleichsdosis Morphin ca. 20 mg
- **Kein BTM**
- Tilidin: starke Schmerzen
- Naloxon: Missbrauchsverhinderung

### Buprenorphin/Naloxon (30-fache Morphinwirkstärke)

- 1 s.l.-Tabl. = 2 mg Buprenorphin-HCl
- 1 s.l.-Tabl. = 0,5 mg Naloxon-HCl
- Vergleichsdosis Morphin ca. 60 mg
- **BTM**
- Buprenorphin: Substitutionstherapie
- Naloxon: Missbrauchsverhinderung

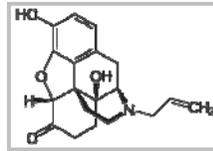
## Eigenschaften von ret. Oxycodon/Naloxon

orale Therapie

ausschließlich lokale gastrointestinale Wirkung von Naloxon bedingt durch hohen first-pass Effekt (Bioverfügbarkeit &lt; 3 %)

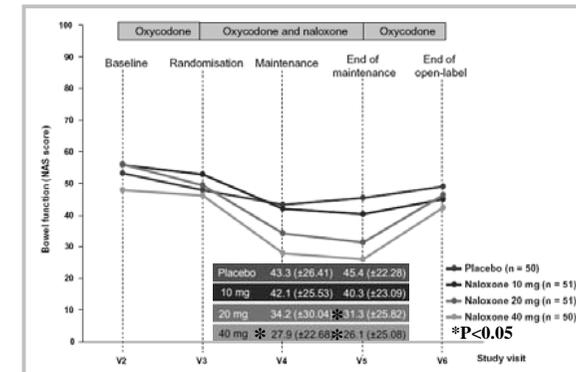
Dosierung 2-mal täglich, je nach Schmerzstärke

keine aktiven Metabolite



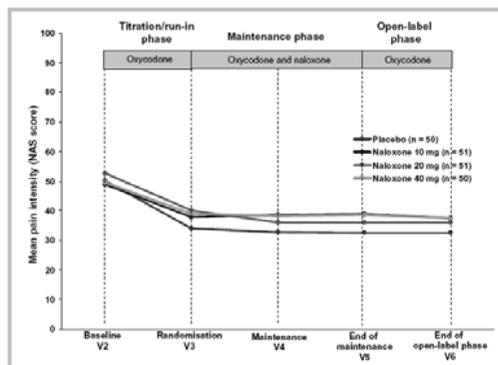
Naloxon

## Klinische Wirksamkeit von Oxycodon/Naloxon



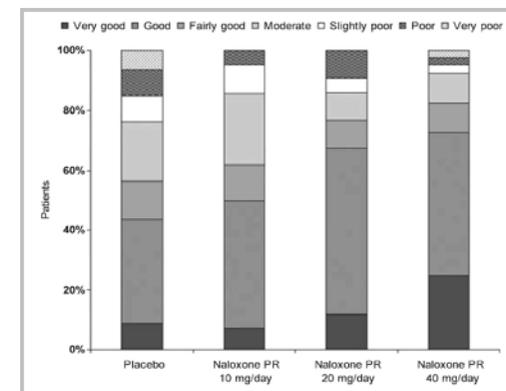
## Einfluss von retardiertem Naloxon auf den Schweregrad der Opioid-induzierten Obstipation

## Klinische Wirksamkeit von Oxycodon/Naloxon



## Einfluss von retardiertem Naloxon auf die analgetische Wirkung von Oxycodon.

## Klinische Wirksamkeit von Oxycodon/Naloxon



## Einfluss von retardiertem Naloxon auf die Einschätzung der Patienten zur Effektivität und Tolerabilität von Oxycodon.

## Nebenwirkungen von Oxycodon/Naloxon

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts\*

Sehr häufig:  
kein Eintrag

Häufig:  
Abdominalschmerz, Obstipation,  
Diarrhoe, Mundtrockenheit,  
Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit,  
Flatulenz

Sehr häufig:  
Verstopfung, in Einzelfällen bis  
zum Darmverschluss; Übelkeit;  
Erbrechen.

Häufig:  
Mundtrockenheit, selten auch mit  
Durstgefühl und Schluck-  
beschwerden; Magen-Darm-  
Beschwerden, wie z. B.  
Bauchschmerzen; Durchfall;  
Schluckauf; Dyspepsie,  
Appetitabnahme.

## Fazit

Die Kombination von retardiertem Oxycodon mit retardiertem Naloxon ist zur Therapie von starken bis stärksten Schmerzen sowie zur Therapie und/oder Prophylaxe einer Opioid-induzierten Obstipation zugelassen. Sie vermindert den Schweregrad der Opioid-induzierten Obstipation und verbessert die Einschätzung der Patienten zur Effektivität und Tolerabilität der Schmerztherapie mit Oxycodon. Die Nebenwirkungen entsprechend weitgehend denen einer Opioidtherapie. Sehr häufige Nebenwirkungen von Oxycodon wie Verstopfung, in Einzelfällen bis zum Darmverschluss, Übelkeit und Erbrechen kommen bei der Kombination deutlich seltener vor.

Retardiertes Oxycodon kombiniert mit retardiertem Naloxon stellt eine Verbesserung der Opioid-Therapie dar. Für Patienten, deren Obstipation sich durch Anwendung symptomatisch wirksamer Laxantien nicht ausreichend behandeln läßt, ist die Kombination eine wertvolle therapeutische Alternative.



## Übersicht

### Stoffwechsel

Laropiprant  
Colestyramin  
Vildagliptin

### Herz-Kreislauf

Ambrisentan  
Zofenopril

### Thrombosen

Antithrombin alpha  
Dabigatran  
Rivaroxaban

### Infektionen

Docosanol  
Etravirin  
Raltegravir  
Doripenem

### ZNS

Lacosamid  
Melatonin  
Fosaprepitant  
Stiripentol

### Tumore

Abarelix  
Panitumunab  
Lapatinib  
5-Amino-4-  
levulinsäure  
Nilotinib

### Magen-Darm

Rifaximin  
Methylnaltrexon



Rembrandt: Die Anatomie des Dr. Tulp

### Andere Indikationen

Icatibant (hereditäres Angioödem)  
Tafluprost (Glaukom)  
Fluticasonfuorat (allergische Rhinitis)  
Epoetin zeta (renale Anämie)

Sugammadex (Antidot Ro- und Vecuronium)  
Rupatidin (Rhinitis, chronische Urtikaria)  
Fesoterodin (Dranginkontinenz)

## Dyslipidämie

### Genetische Ursachen der Hypercholesterolämie

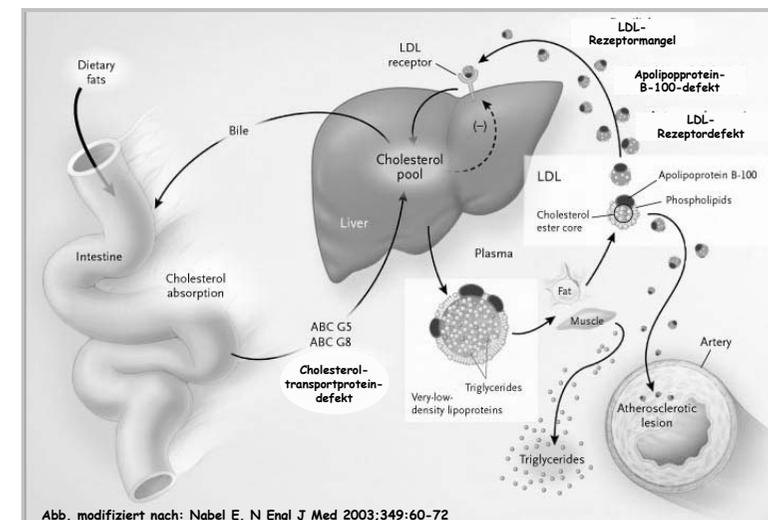
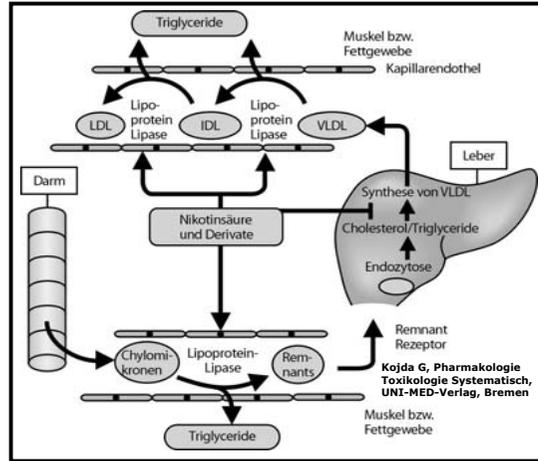


Abb. modifiziert nach: Nabel E. N Engl J Med 2003;349:60-72



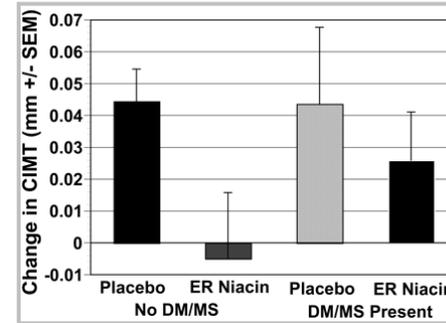
## Wirkmechanismus der Lipidsenkung durch Nicotinsäure



TGL ↓  
VLDL ↓  
LDL ↓

HDL ↑

## Effekt von Nicotinsäure bei Statintherapie



CIMT=common carotid intima-media-thickness  
ER=extended release  
DM=diabetes mellitus  
MS=metabolic syndrome

Abb. aus: Circulation. 2004;110:3512-3517

### Nicotinsäure (ER)

Die Zugabe retardierter Nicotinsäure (ER) zu einer Statintherapie führte bei 167 überwiegend männlichen Patienten mit

**bekannter koronarer Herzkrankheit und grenzwertig erniedrigtem HDL (40±7 mg/dL)**

zu einer Verlangsamung der Progression der Artherosklerose.

Die **Inzidenz von Flush** betrug **69.2%** in der Niacingruppe jedoch nur 12.7% in der Placebogruppe (P<0.001).

(ARBITER 2 – Studie: randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert)

Flush ist die häufigste Nebenwirkung einer Therapie mit Nicotinsäure. Sie läßt bei längerdauernder Therapie oft nach, ist aber auch häufigster Grund eines Therapieabbruchs.



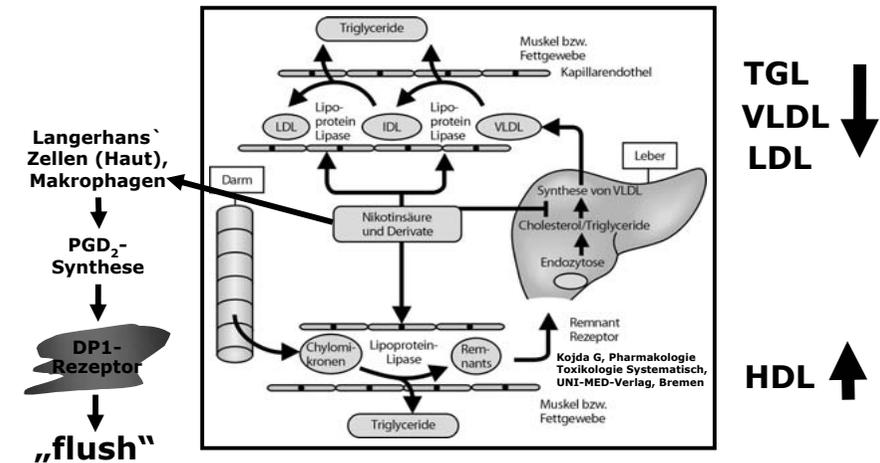
„I was taking Niacin to help clean out cholesterol. With in minutes I started itching and I got bright red and I was way too hot. Usually this only last a little while, this though, lasted over an hour! My eyes were dry afterward and I had to use eye drops. I was burning up so much that I could barely open my eyes!“

Aus: <http://flickr.com/photos/73993938@N00/1828040863>

## Wirkmechanismus Nicotinsäure

unerwünscht

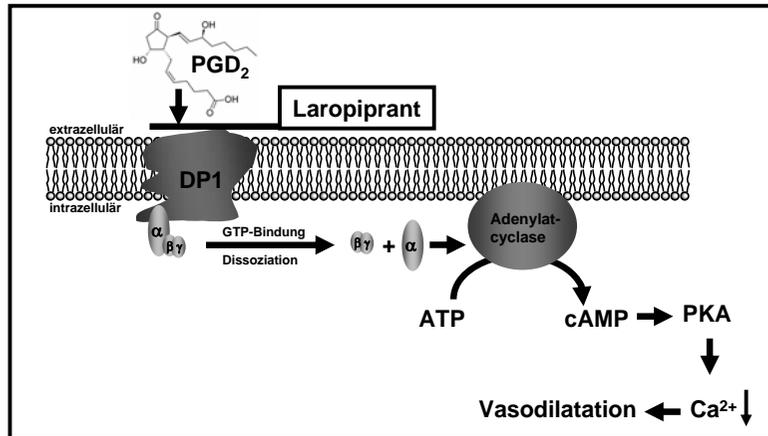
erwünscht



TGL ↓  
VLDL ↓  
LDL ↓

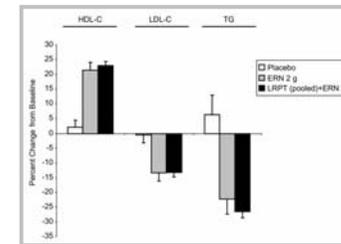
HDL ↑

## Wirkmechanismus Laropirant



kojda.de

## Klinische Studie

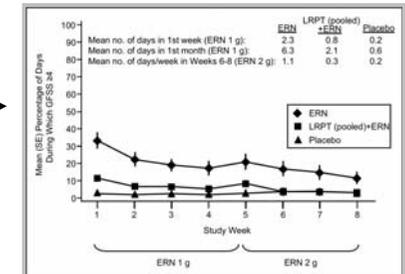


### ← Nicotinsäure

Die Kombinationstherapie zeigt einen um > 20% erhöhten HDL-Spiegel, sowie eine Senkung des LDL um mehr als 10%, und der TG um mehr als >25%.

### Laropirant →

Unter einer Therapie mit Tredaptive® gleichen sich die Kurven der moderaten Flushing-Symptome den Effekten der Placebotherapie an.



(Abb. aus: Am J Cardiol 2008;101:625- 630)

kojda.de

## Unerwünschte Wirkungen von Nicotinsäure/Laropirant

In klinischen Studien erhielten mehr als 2.500 Patienten Tredaptive, allein oder mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer. Nebenwirkungen traten gewöhnlich nur leicht und vorübergehend auf.

sehr häufig (> 10 %)

- Flush

häufig (1-10 %)

- Anstieg von Aminotransferasen
- Nüchternblutzucker
- Harnsäure
- Schwindel, Kopfschmerz, Parästhesien
- Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen
- Erythem, Pruritis, Ausschlag, Urtikaria
- Hitzegefühl

kojda.de

Daten aus: Fachinformation Tredaptive, Stand Juli 2008

## Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit
- Lebererkrankungen
- akute Magengeschwüre
- Arterielle Blutungen
- (Schwangerschaft)
- (Stillzeit)
- Myopathien

kojda.de

Daten aus: Fachinformation Tredaptive, Stand Juli 2008

## Fazit

Mit dem selektiven Prostaglandinrezeptor (PD1)-Antagonisten Laropiprant steht erstmals ein wirksamer Arzneistoff zur Behandlung des Flush bei Nicotinsäuretherapie zur Verfügung. Nicotinsäure senkt die LDL und Triglyceridspiegel und bewirkt eine starke Erhöhung des antiatherogen wirkenden HDL. Durch zusätzliches Laropiprant wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz des Nicotinsäure-induzierten Flushs erreicht.

In der Regel soll die Kombination nur zusammen mit Statinen angewandt werden. Bei Diabetes mellitus, Lebererkrankungen und Nierenfunktionsstörungen muss eine vorsichtige Anwendung erfolgen. Klinische Endpunktstudien gibt es noch nicht. Ob die Kombination eine Bereicherung der Lipidsenker darstellt, muss daher bislang offen bleiben.



kojda.de



### Stoffwechsel

#### Laropiprant

Colesevelam  
Vildagliptin

### Herz-Kreislauf

Ambrisentan  
Zofenopril

### Thrombosen

Antithrombin alpha  
Dabigatran  
Rivaroxaban

### Infektionen

Docosanol  
Etravirin  
Raltegravir  
Doripenem

### Tumore

Abarelix  
Panitumumab  
Lapatinib  
5-Amino-4-levilinsäure  
Nilotinib



Rembrandt: Die Anatomie des Dr. Tulp

### Andere Indikationen

**Icatibant** (*hereditäres Angioödem*)

Tafuprost (*Glaukom*)  
Fluticasonfuorat (*allergische Rhinitis*)  
Epoetin zeta (*renale Anämie*)

**Sugammadex** (*Antidot Ro- und Vecuronium*)

Rupatidin (*Rhinitis, chronische Urtikaria*)  
Fesoterodin (*Dranginkontinenz*)

[www.harley.com](http://www.harley.com)

## Das Angioödem

ist eine Schwellung der Mukosa und/oder Submukosa der Haut

kann je nach Lokalisation sehr schmerzhaft sein

kann Atmung beeinträchtigen und zum Tode führen

wird als klinisches Problem oft unterschätzt

kann allergisch oder nicht allergisch bedingt sein

Hereditäres Angioödem  
ca. 110.000 Erkrankte in der EU

kojda.de

## Bradykinin als Auslöser nicht allergischer Angioödeme

Nicht-allergische Angioödeme				
IAE	PAE	RAE	HAE	AAE
<b>Auslöser</b>				
unbekannt (chronische Urticaria)	Arzneimittel NSAR	Arzneimittel ACE-Hemmer, AT-1-Blocker	angeboren C1 INH Mangel	erworben z.B. Lymphome
<b>Mediatoren</b>				
unbekannt	Cysteinyl-leukotriene	Bradykinin	Bradykinin	Bradykinin
<b>Pharmakotherapie</b>				
Kortikosteroide Epinephrin (inhalativ)	Kortikosteroide Epinephrin (inhalativ)	Derzeitige Möglichkeiten: C1-INH, Epinephrin (inhalated), Corticosteroids		
Neue Arzneimittel: Icatibant, Ecallantide, rhC1-INH				

IAE= idiopathisches Angioödem, PAE=pseudoallergische Angioödem,  
RAE=durch Blocker des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) induziertes Angioödem  
HAE=hereditäres Angioödem, AAE=erworbenes Angioödem

kojda.de

Abb. aus: Kojda G., Das nicht-allergische Angioödem.  
Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008; 2: 85-100

### Das hereditäre Angioödem ist eine Bradykinin-Bildungs-Störung

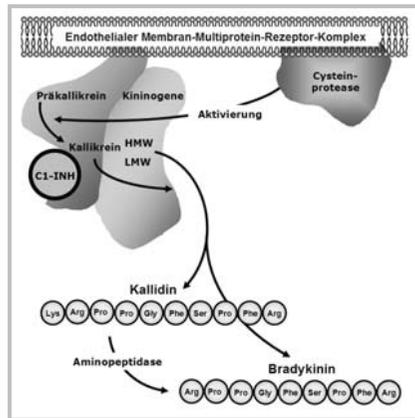


Abb. aus: Kojda G., Das nicht-allergische Angioödem. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008; 2: 85-100

kojda.de

Genetisch bedingte Störung des C1-Esterase-Inhibitors (Kallikrein-Inhibitor)

**verursacht**

vermindertes Plasma-C1-INH

**und/oder**

verminderte C1-INH-Aktivität

**und führt zu**

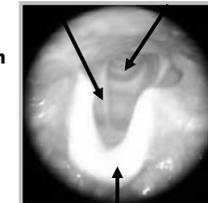
rezidivierenden Angioödemem unterschiedlicher Schwere und Lokalisation

### Angioödemem können akut lebensbedrohlich sein

ohne Larynxbeteiligung  
nicht akut lebensbedrohlich

u.a. Schmerzen,  
Behinderungen bei  
sprechen, essen, trinken,

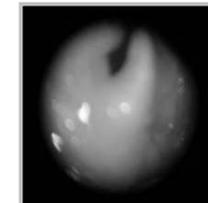
Stimmband Luftröhre



Epiglottis

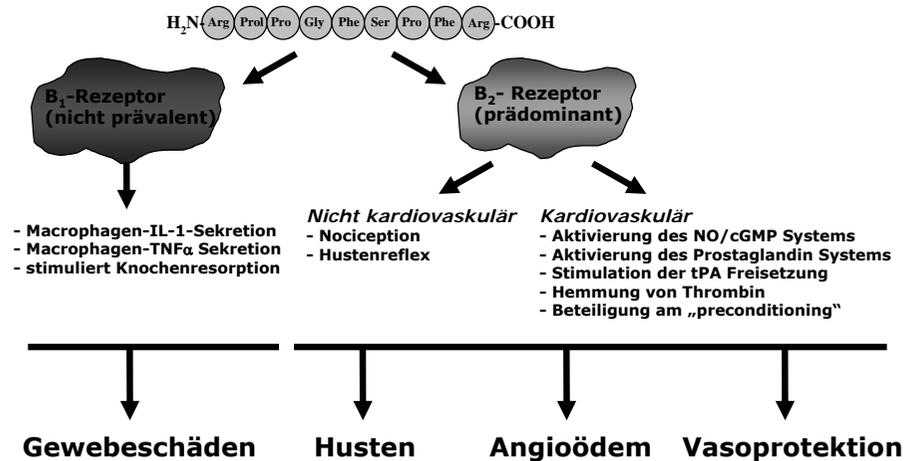
mit Larynxbeteiligung  
akut lebensbedrohlich

u.a. Luftnot, Stridor,  
Todesangst



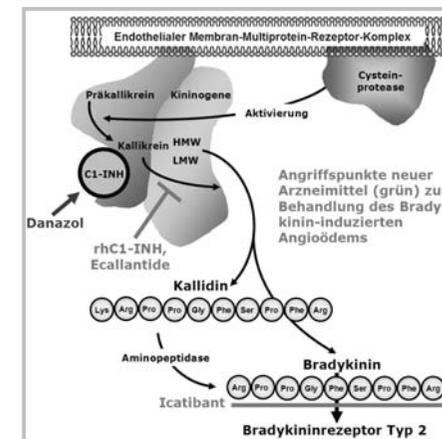
kojda.de

### Bradykinin-Wirkungen



kojda.de

### Arzneimittel zur Behandlung nicht allergischer Angioödemem



bekanntes Arzneimittel

**Plasmapool C1-INH (Berinert®)**

C1-INH-Substitution, Akutbehandlung

Neues Arzneimittel (Orphan-Drug)

**Icatibant (Firazyr®)**

B2-Antagonist, Akutbehandlung

Neue Arzneimittel (in Prüfung)

**rhC1-INH**

C1-INH-Substitution, Akutbehandlung

**Ecallantide**

Kallikrein-Inhibitor (wie C1-INH), Akutbehandlung

Abb. aus: Kojda G., Das nicht-allergische Angioödem. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008; 2: 85-100

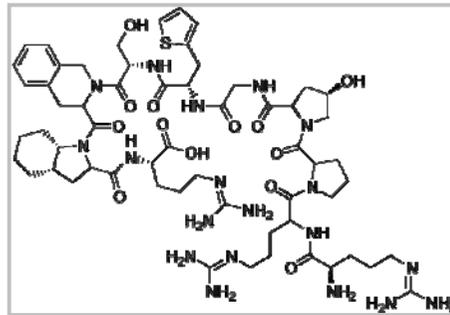
kojda.de

**Arzneistoff**

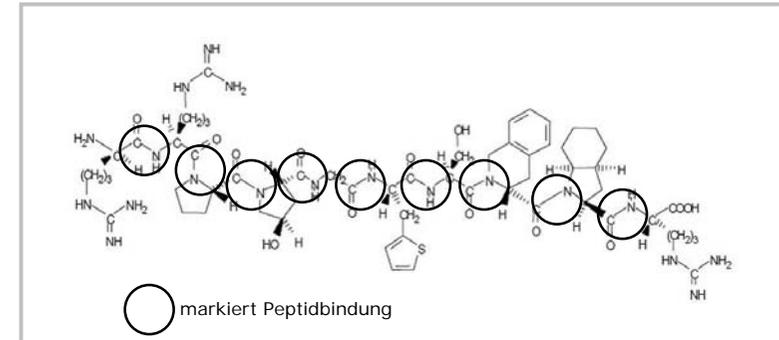
Icatibant (Firazyr®)

**Indikation**Hereditäres Angioödem  
(genetischer C1-INH-Mangel)**Bewertung**

Neues Wirkprinzip



kojda.de

**Icatibant**selektiver, kompetitiver Bradykinin-B<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonist  
synthetisches Dekapeptid mit 5 nicht proteinogenen Aminosäuren

kojda.de

**Eigenschaften von Icatibant**

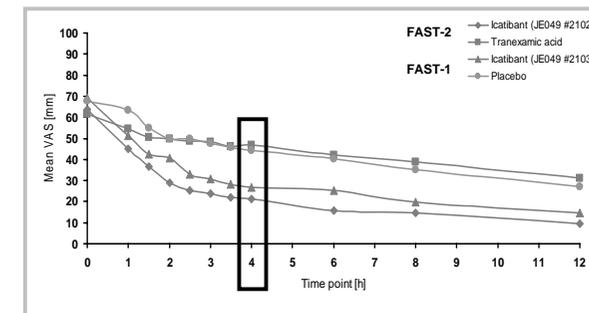
- Lösung zur s.c.-Injektion, ohne Kühlkette 18 Monate haltbar
- $t_{max}$  ca. 0,5 h, Bioverfügbarkeit 97 %, terminale  $t_{1/2}$  ca. 1-2 h
- kein CYP-Metabolismus sondern enzymatische Proteolyse
- renale Elimination der Proteolyse-Metabolite (unverändert < 10 %)
- Limitierte Daten deuten an, dass eine Icatibant-Behandlung durch eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst wird.

kojda.de

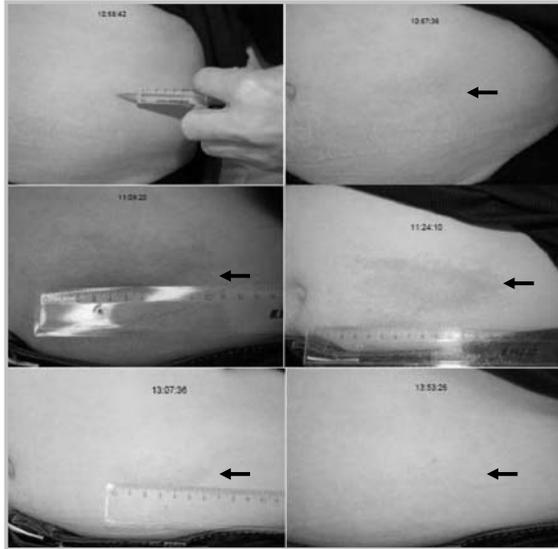
\*aus: Fachinformation Firazyr, 2008

**Wirksamkeit von Icatibant bei HAE**

Zulassungsstudien (FAST-1 und FAST-2) sind bislang nicht publiziert



kojda.de



**Transiente unkomplizierte Hautrötung nach s.c. Icatibant von ca. 3 h Dauer**

**Nebenwirkungen von Icatibant\***

**Table 1: In klinischen Phase-III-Studien berichtete Nebenwirkungen von Icatibant**

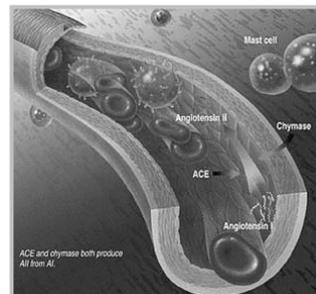
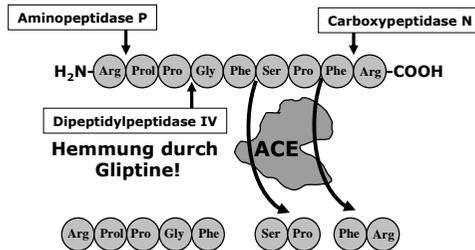
	Nebenwirkungen		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen		Hereditäres Angioödem*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem, Schwellung, Brennen, Jucken, Hautschmerzen, Wärmegefühl	Schwächegefühl	Abgeschlagenheit, Fieber
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pharyngitis
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Kontusion
Untersuchungen		Erhöhter Kreatinphosphokinase-Spiegel im Blut, anomale Leberfunktionswerte	Gewichtszunahme, verlängerte Protrombinzeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperurikämie
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Proteinurie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		verstopfte Nase	Asthma, Husten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag	Pruritus, Erythem
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen

\* HAE-Attacken wurden als Nebenwirkungen berichtet; nach dem Zeitpunkt des Auftretens zu schließen, handelte es sich jedoch um wiederkehrende Attacken, die nicht im Zusammenhang mit Firazyr standen.

**RAAS-Blocker induziertes Angioödem**

**Angioödem durch ACE-Hemmer und AT-1-Blocker sind Folge einer Bradykinin-Abbaustörung**

**Bradykinin**



**Bradykinin und Kallidin (Lys<sup>1</sup>-Bradykinin) werden bevorzugt durch ACE abgebaut!**

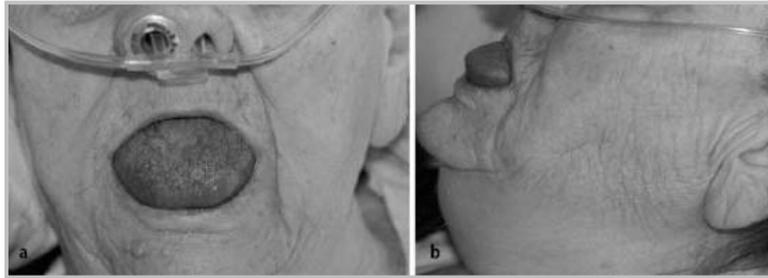
**RAAS-Blocker induziertes Angioödem**

**ACE-Hemmer induziertes Angioödem**

**Inzidenz: 0.4 - 0.7 %, etwa 1 % davon tödlich**

Hellebrand MC, Kojda G, Hoffmann TK, Bas M (2006). **Hautarzt** Sep;57(9):808-10.  
 Bas M, Kirchhartz N, Hochfeld J, Tüllmann C, Kumpf S, Suvorava T, Oppermann M, Hafner D, Bier H, Hoffmann TK, Balz V, Kojda G. **J Allergy Clin Immunol.** 2008 Apr;121(4):969-75.  
 Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. **Allergy.** 2007 Aug;62(8):842-56.

**AT-1-Blocker induziertes Angioödem**  
Rezidiv nach Umstellung von Captopril auf Candesartan



Inzidenz: ca. 0.2 %\*,  
etwa 1 % davon tödlich

Bilder aus: Hellebrand MC, Kojda G, Hoffmann TK, Bas M (2006). *Hautarzt* Sep; 57(9):808-10.

kojda.de

\*aus: Valiant-Studie, N Engl J Med 2003;349:1893-906

**RAAS-Blocker als Auslöser potentiell lebensbedrohlicher nicht-allergischer Angioödeme**

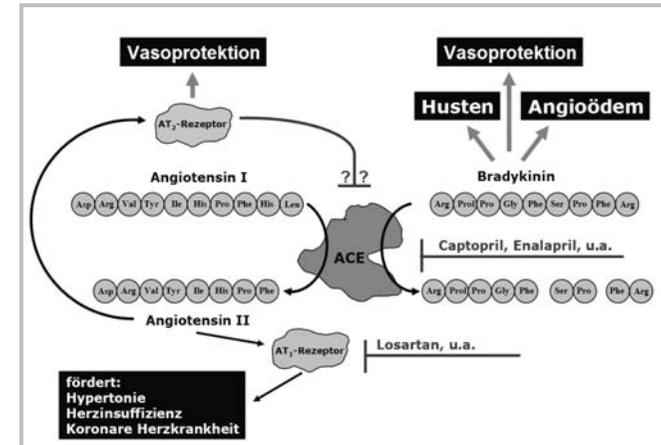


Abb. aus: Kojda G., Das nicht-allergische Angioödem. *Fortbildungstelegramm Pharmazie* 2008; 2:85-100

kojda.de

**Icatibant (Firazyr®)**

**Fazit**

Das neue Wirkprinzip Icatibant ermöglicht erstmalig eine wirksame subkutane Akuttherapie bei hereditärem Angioödem. Die Fertigspritze kann ohne Kühlkette gelagert und transportiert werden, ist jedoch nicht zur Selbstverabreichung bestimmt. Sehr häufige NW (>10 %) sind u.a. Erytheme an der Injektionsstelle, häufige NW (≥1%, >10%) sind u.a. hereditäres Angioödem, Übelkeit und Kopfschmerzen.

**Hinweis:**

Die Forschungsgruppe „Vaskuläre Medizin“ der Universitätsklinik Düsseldorf, vertreten durch Dr. med. Murat Bas (HNO) und Prof. Dr. Georg Kojda (Pharmakologie), wurde von 2005 bis 2007 von der Jerini AG durch eine ungebundene finanzielle Forschungsförderung unterstützt.



kojda.de