



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

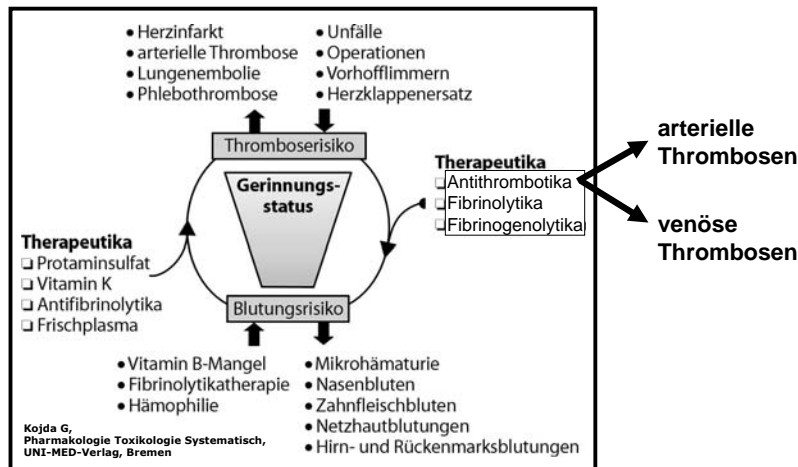
Andere Indikationen

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

www.harley.com

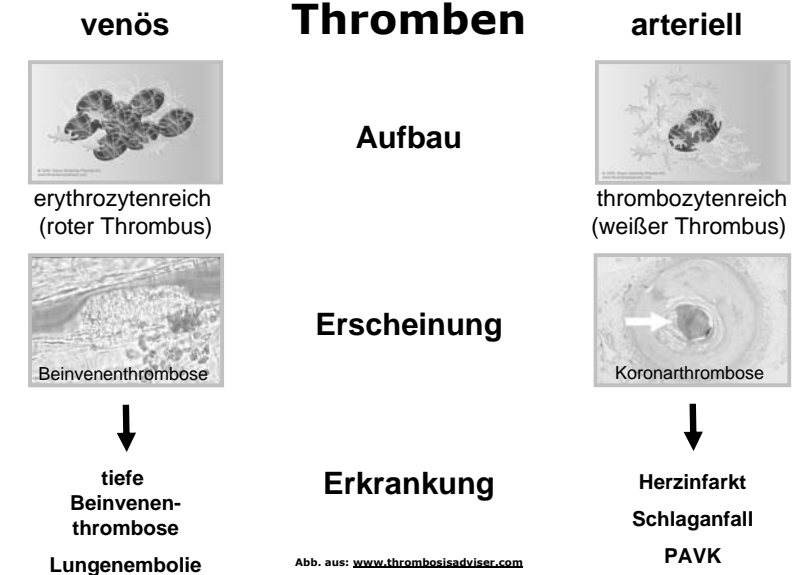
Thrombosen

Balance des Gerinnungsstatus

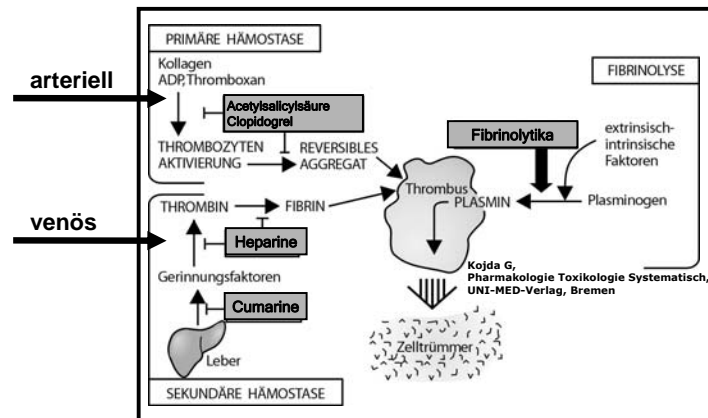


kojda.de

Thrombosen

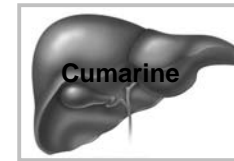


Pharmakotherapeutische Thromboseprophylaxe



kojda.de

Wirkmechanismen der Antithrombotika zur venösen Thromboseprophylaxe

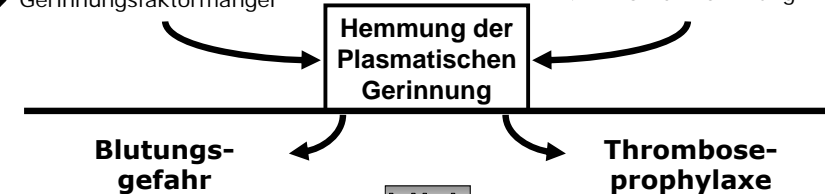


- ▶ VKOR-Hemmung
- ▶ Vitamin-K-Mangel
- ▶ Gerinnungsfaktormangel



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%.

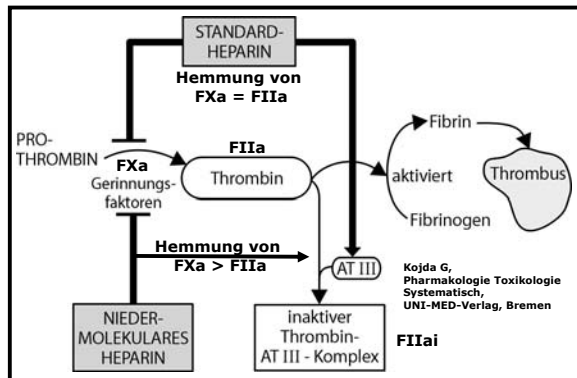
Symptomatische TVT kommen deutlich seltener vor. Nach Thromboseprophylaxe liegt das Risiko bei etwa 0,5%.

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

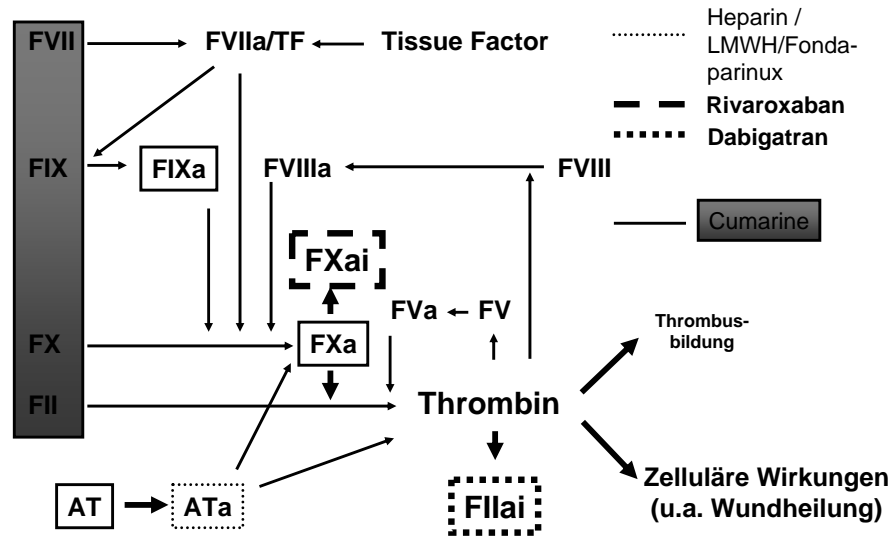


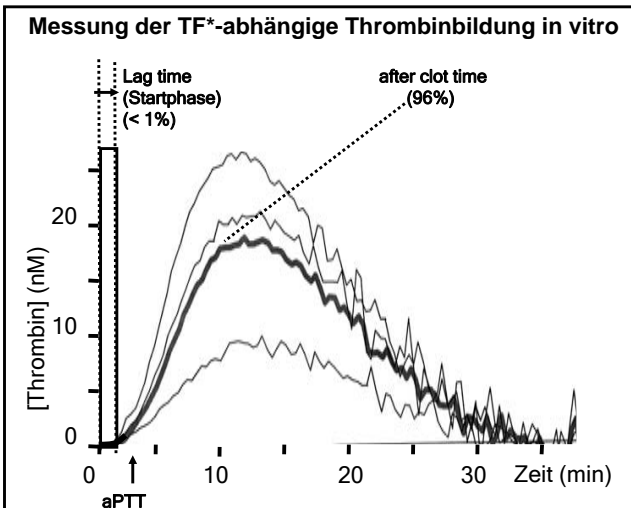
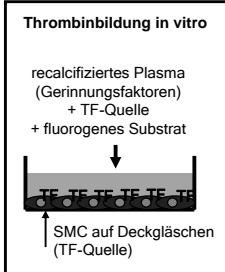
Abb. nach: Prof. Dr. med. K. Schrör, Fortbildungsvortrag Köln, Mai 2008

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

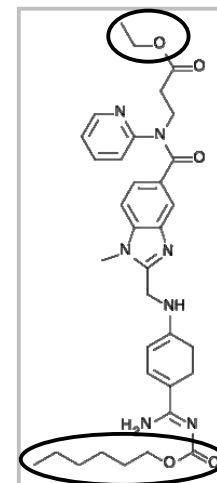
Dabigatran (Pradaxa®)

Indikation

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

Bewertung

verbessertes Wirkprinzip
Reservetherapeutikum



Dabigatranexilat (Doppel-Prdrug)

kojda.de

Eigenschaften von Dabigatran

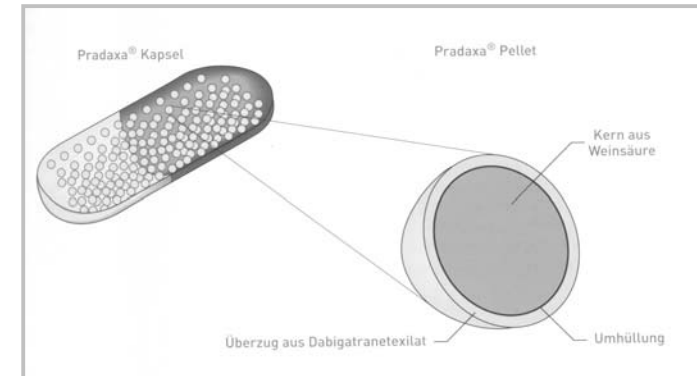
Plasmahalbwertszeit: 12-17 h

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

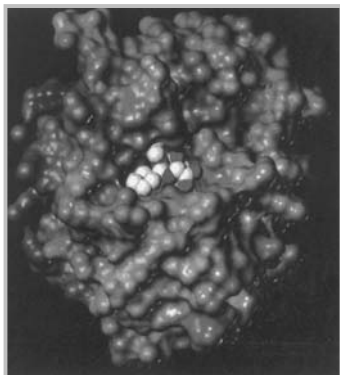
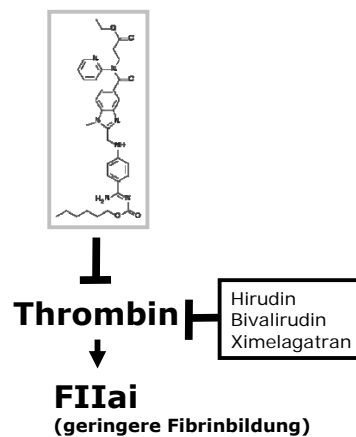
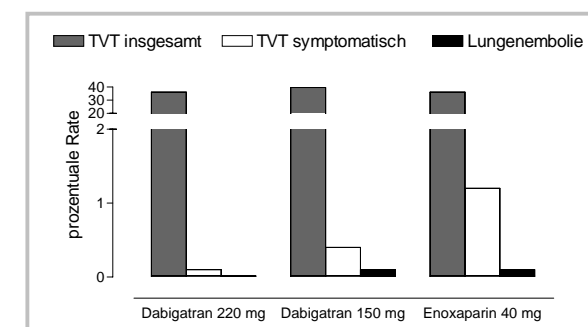
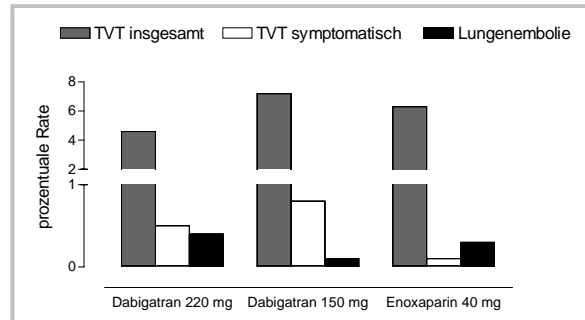
Dabigatran ist ein niedermolekularer
direkter Thrombininhibitor

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/>

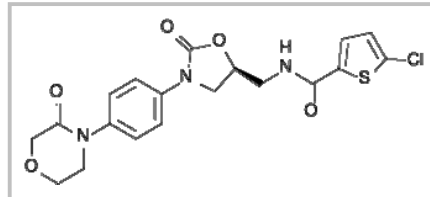


Arzneistoff

Rivaroxaban (Xarelto®)

Indikation

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

**Bewertung**

neues Wirkprinzip
Reservetherapeutikum

kojda.de

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)

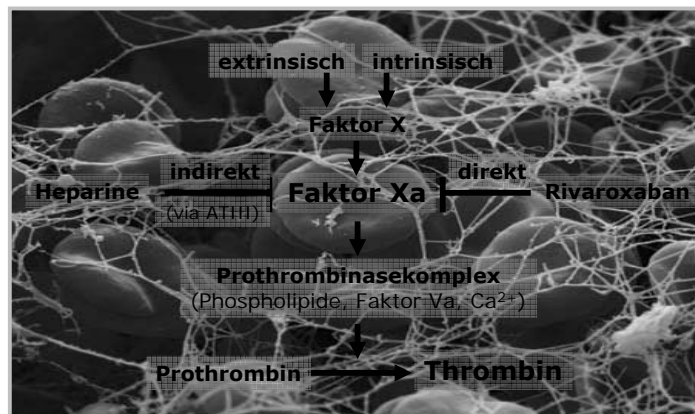
relative Bioverfügbarkeit: 80%

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

Elimination Niere/Fäces 2: 1

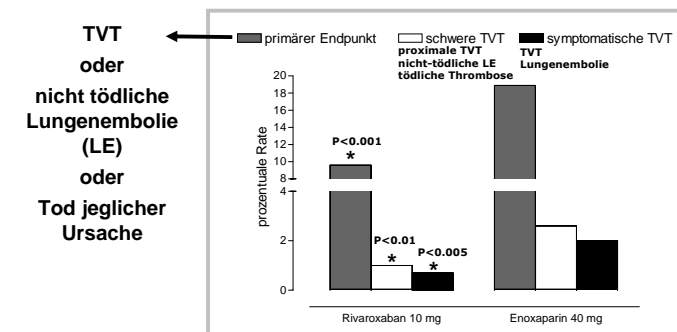
kojda.de

Daten aus: Fachinformation Xarelto, Stand September 2008

Rivaroxaban ist ein direkter Faktor Xa Inhibitor

kojda.de

Abb aus: britannica.com

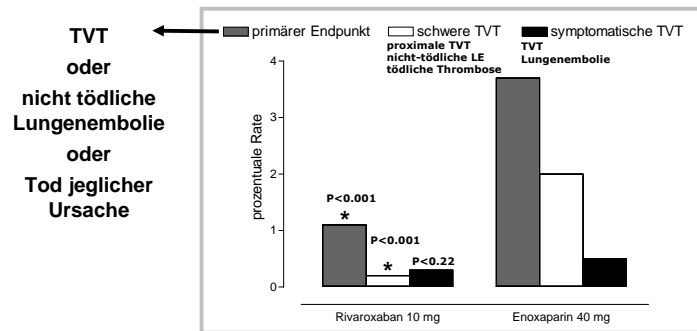
Klinische Effektivität von Rivaroxaban bei Kniegelenkersatz (n=2531, 10-14 Tage)

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

kojda.de

Daten aus: N Engl J Med 2008;358:2776-86.

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

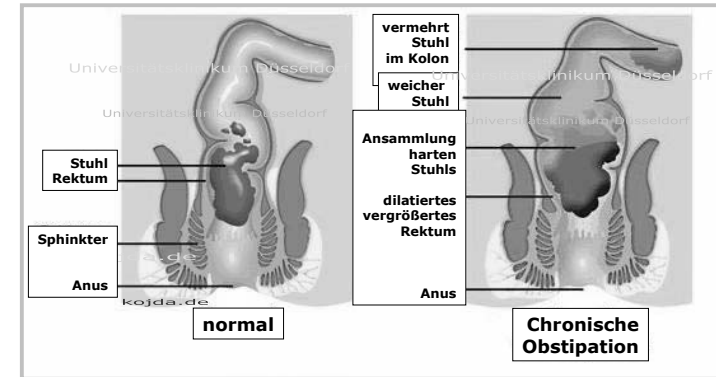
Tiefe Beinvenenthrombosen und deren Komplikationen nach Knie- oder Hüftgelenkersatz werden durch Rivaroxaban signifikant besser verhindert als durch Enoxaparin. Ein weiterer Vorteil gegenüber Enoxaparin ist die orale Bioverfügbarkeit. Ob dies zu einer Verbesserung der Compliance in der ambulanten Versorgung 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-KreislaufAmbrisentan
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
Methylnaltrexon**Icatibant** (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**Keine genaue Definition der Obstipation!**
(gebräuchlich sind die Rom-III Kriterien)kojda.de(Bild aus: www.helpfulhealthtips.com)**Rom-III Kriterien zur Diagnose der
Obstipation**

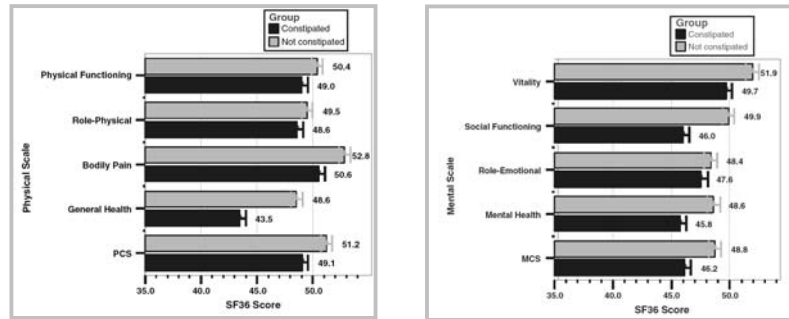
Während mindestens 12 Wochen der vorhergehenden 12 Monate, kontinuierlich oder wiederholt, mehr als 25% der Zeit:

- 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

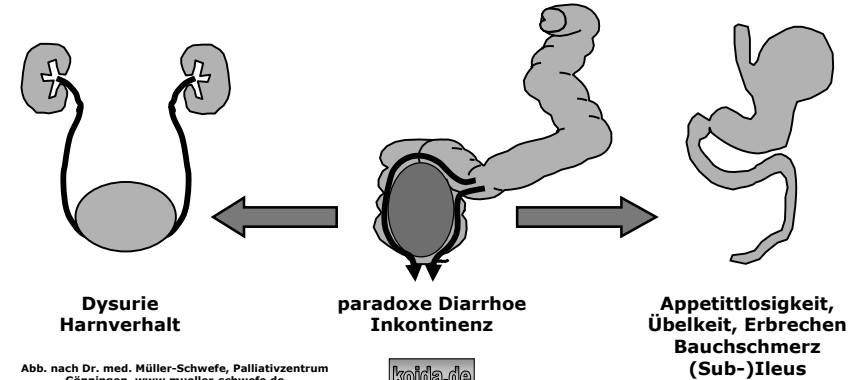
Lebensqualität bei Obstipation



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

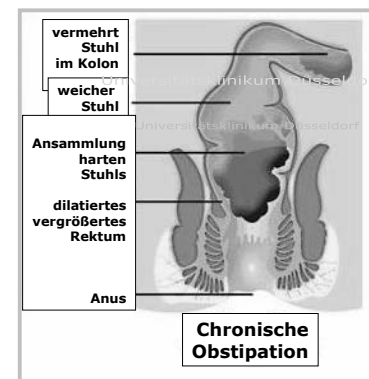


Fallbeispiel Obstipationskomplikation



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)

Obstipation

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**

Obstipation

Wirkungsmechanismus der Opioid-Obstipation

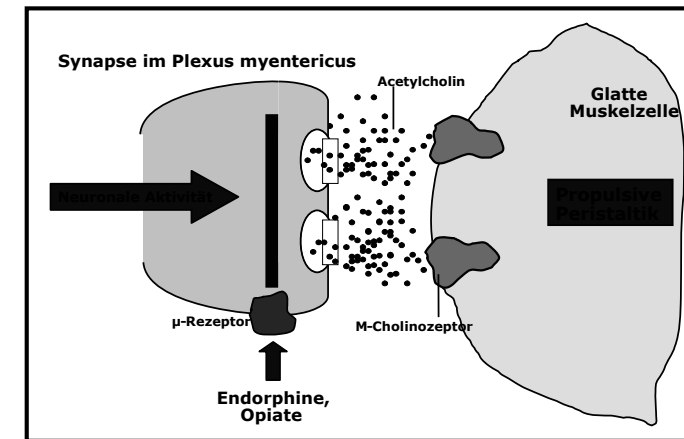


Abb. aus: Kojda G, Pharmakologie häufig verwendeter Opiode, Fortbildungsteilgramm Pharmazie 2007;1:1-16
Kostenlos erhältlich unter:
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsteilgrammPharmazie/Fortbildungsartikel/FTP-Uebersicht-Opiate-2007-Teil1-Netz.pdf>

Obstipation

Aktivierung gastrointestinaler μ-Opioidrezeptoren

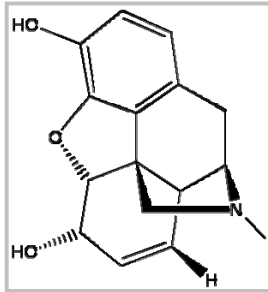
Organ	Opioid-Wirkung	klinische Folge
Magen	Motilität ↓	→ ↑ Anorexie
	Pylorustonius ↓	→ ↑ Übelkeit & Erbrechen
Dünndarm	Pankreassekretion ↓	→ ↓ Digestion
	Gallesekretion ↓	→ ↓ Digestion
	Propulsion ↓	→ ↑ Passagezeit
	Flüssigkeitsabsorption ↑	→ ↑ Stuhlkonsistenz
Dickdarm	Propulsion ↓	→ ↑↑ Passagezeit
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

Obstipation

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**

Symptome nach Aktivierung gastrointestinaler μ -Opioidrezeptoren



Morphin
benannt nach Morpheus,
dem Gott der Träume

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

Systematik symptomatischer Laxantien

Hydragoge Laxantien

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

Osmotische Laxantien

- ▶ Macrogol
- ▶ MgSO₄
- ▶ Natriummono- und
-dihydrogenphosphat
- ▶ Sorbit
- ▶ Lactulose
- ▶ Glycerol

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

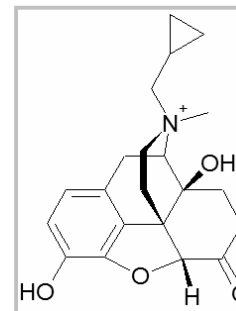
Systematik symptomatischer Laxantien

Andere Laxantien

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

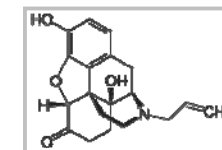
Bei solchen Laxantien muss nicht mit Flüssigkeitsverlusten und Hypokaliämie gerechnet werden! Allerdings ist die Effektivität bei Opioid-Obstipation meist unzureichend.

Neue Laxantien mit eingeschränkter Indikation



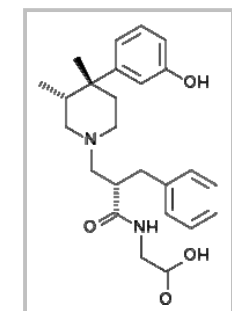
Methylnaltrexon (Relistor®)

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

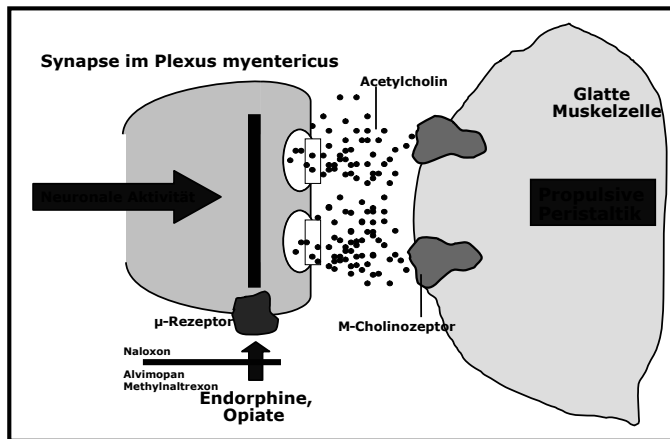


Abb. aus: Kojda G, Pharmakologie häufig verwendeter Opiode, Fortbildungsprogramm Pharmazie 2007;1:1-16
Kostenlos erhältlich unter:
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/Fortbildungsartikel/FTP-Uebersicht-Opiate-2007-Teil1-Netz.pdf>

kojda.de

Klinische Wirksamkeit von Alvimopan

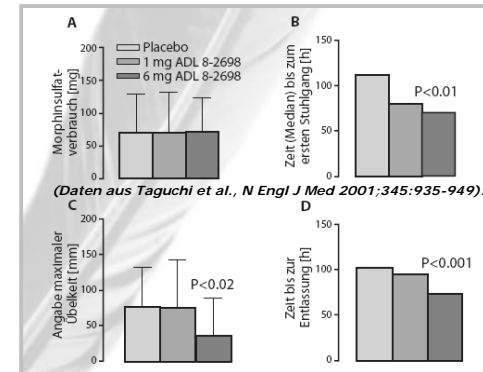


Abb. aus: Kojda G, Pharmakologie häufig verwendeter Opiode, Fortbildungsprogramm Pharmazie 2007;1:1-16
Kostenlos erhältlich unter:

<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

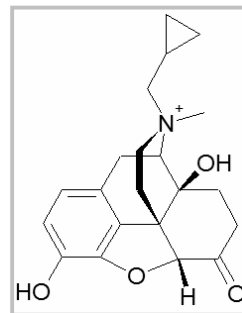
Methylnaltrexon (Relistor®)

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)

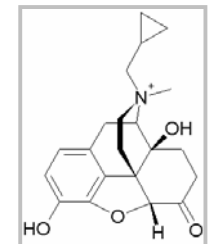
Verteilungsvolumen 1,1 l/kg

Metabolismus gering (hauptsächlich Sulfatierung)

Elimination vorwiegend unverändert:

Niere ca. 50 %, Fäces etwas weniger

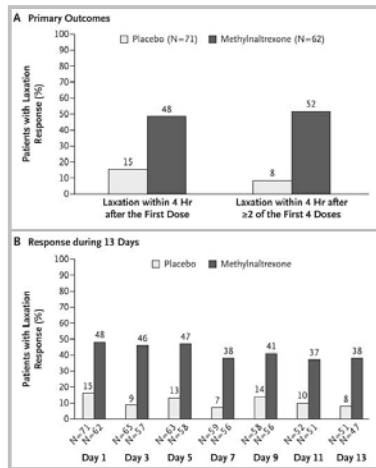
Dosisanpassung bei Kreatininclearance < 30ml/min



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

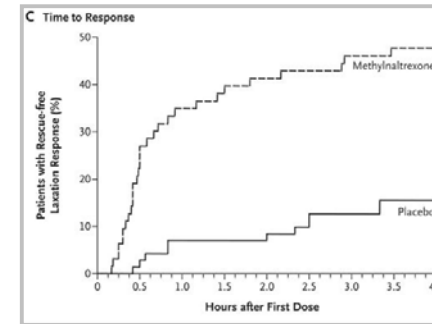
kojda.de

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 reagierte 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 μ -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®)

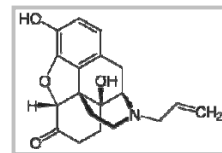
Indikationen

starke bis stärkste Schmerzen

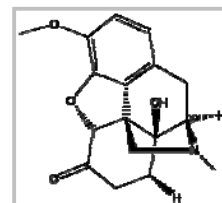
Therapie und/oder Prophylaxe einer Opioid-induzierten Obstipation

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

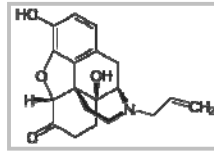
Eigenschaften von ret. Oxycodon/Naloxon

orale Therapie

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

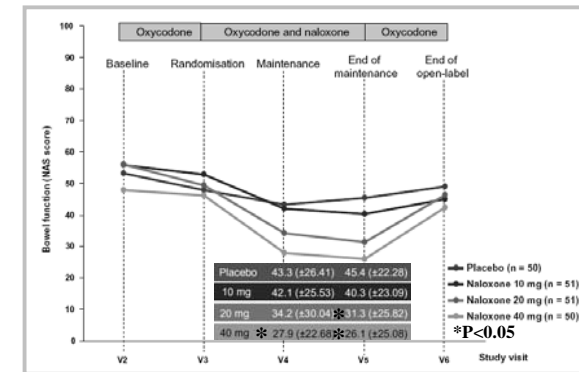
Dosierung 2-mal täglich, je nach Schmerzstärke

keine aktiven Metabolite



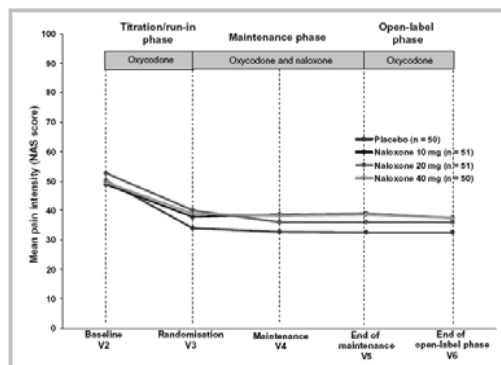
Naloxon

Klinische Wirksamkeit von Oxycodon/Naloxon



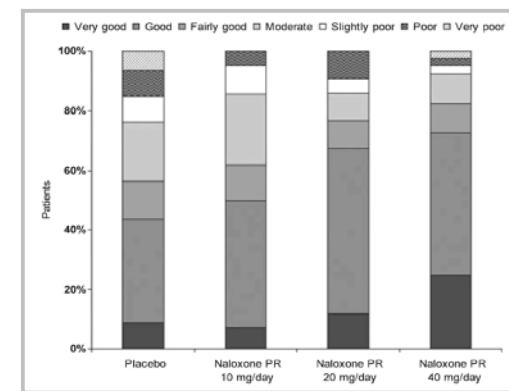
Einfluss von retardiertem Naloxon auf den Schweregrad der Opioid-induzierten Obstipation

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
Colestevlam
Vildagliptin

Herz-Kreislauf

Ambrisentan
Zofenopril

Thrombosen

Antithrombin alpha
Dabigatran
Rivaroxaban

Infektionen

Docosanol
Etravirin
Raltegravir
Doripenem



Rembrandt: Die Anatomie des Dr. Tulp

ZNS

Lacosamid
Melatonin
Fosaprepitant
Stiripentol

Magen-Darm

Rifaximin
Methylnaltrexon

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

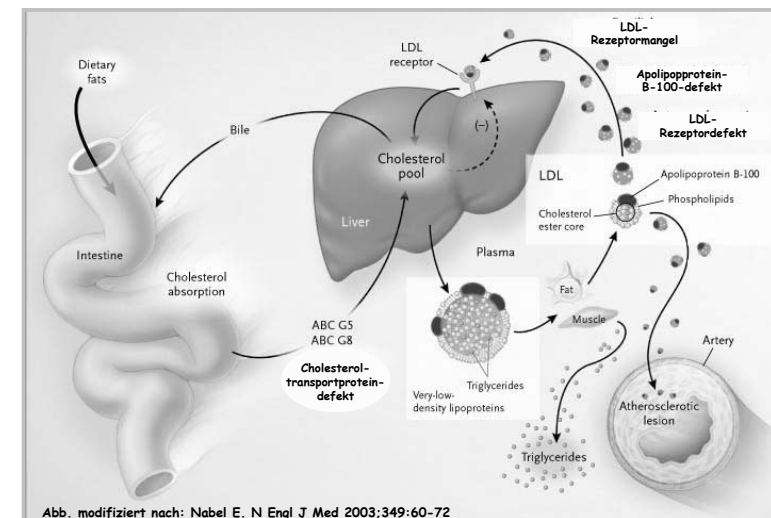


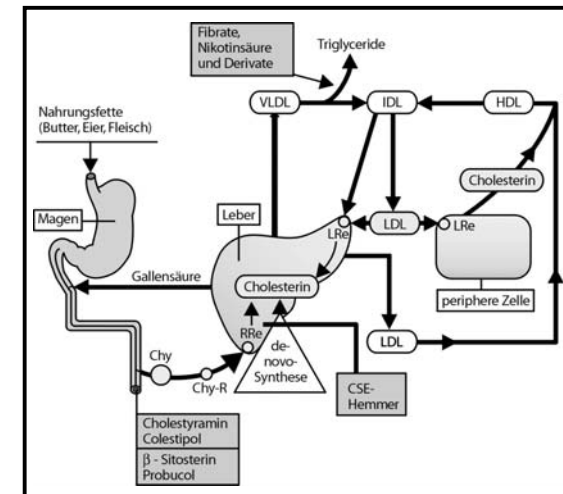
Abb. modifiziert nach: Nabel E. N Engl J Med 2003;349:60-72

Genetische Ursachen der Hypercholesterolämie

Erkrankung	Genmutation	Mechanismus	Cholesterol (mg/dl)
Familiäre Hypercholesterolämie heterozygot (1:500) homozygot (1:1.000.000)	LDL-Rezeptor	LDL-Rezeptormangel	300 650
Familiärer APOB-100 Ligandendefekt heterozygot (1:1.000) homozygot	APOB-100	keine Bindung von LDL an LDL-Rezeptor	275 325
Autosomal-rezessive Hypercholesterolämie (<1:10.000.000)	(ARH) hepatisches Adaptorprotein	verminderte LDL-Rezeptor-Aktivität	650
Sitosterolämie (<1:1.000.000)	ABCG5, ABCG8 Δ ATP-Bindungs Cassette	Sterolausscheidung über Galle und Darm gering	150- 650

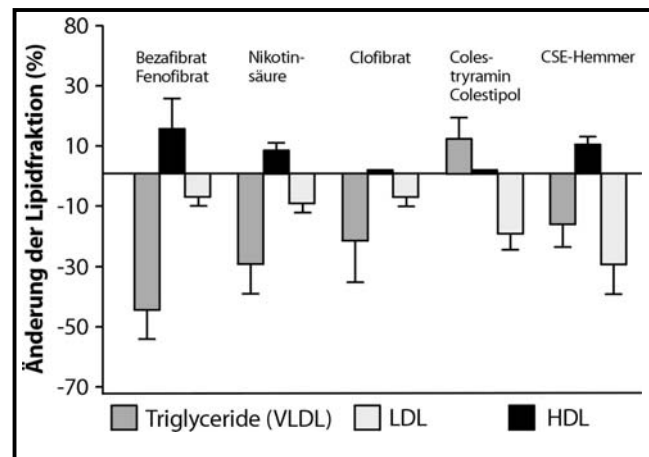
kojda.de

Lipidsenker Angriffspunkte



kojda.de

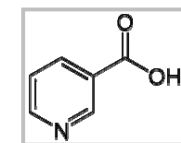
Lipidsenker Wirkungen Vergleich



kojda.de

Arzneistoff

Nicotinsäure/Laropiprant (Tredaptive®)



Nicotinsäure

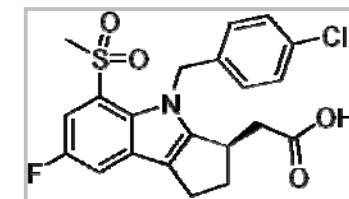
Indikation

Fettstoffwechselstörungen:
besonders kombinierte Dyslipidämie mit erhöhtem LDL, erhöhten Triglyceriden und niedrigem HDL, primäre Hypercholesterolämien

Kombination mit Statinen,
Monotherapie nur bei Statin-
Intoleranz

Bewertung

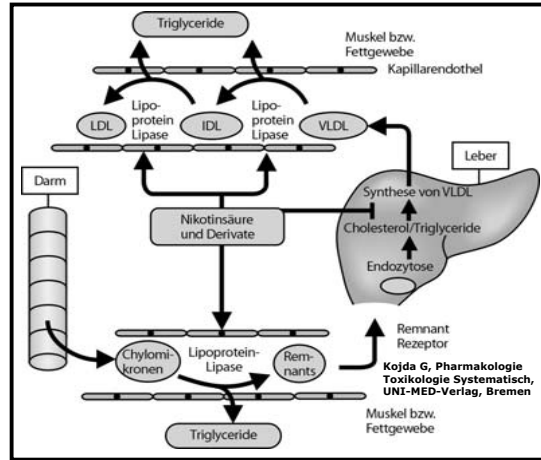
neues Wirkprinzip
Resevetherapeutikum



Laropiprant

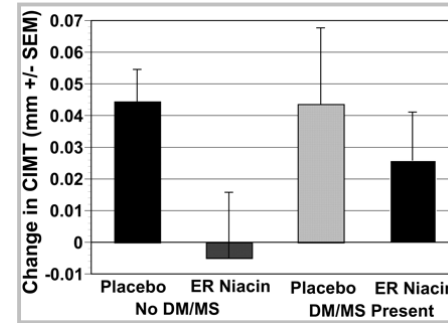
kojda.de

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.



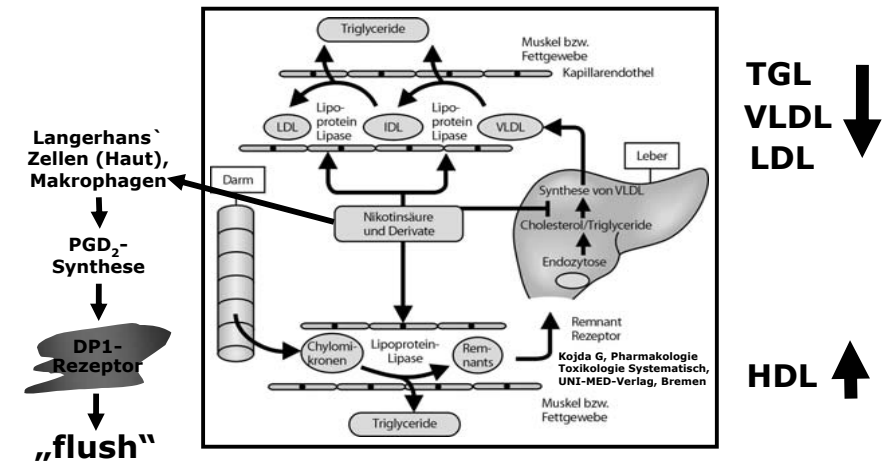
„I was taking Niacin to help clean out cholesterol. With in minutes I started itching and I got bright red and I was way too hot. Usually this only last a little while, this though, lasted over an hour! My eyes were dry afterward and I had to use eye drops. I was burning up so much that I could barely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

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

Wirkmechanismus Nicotinsäure

unerwünscht

erwünscht

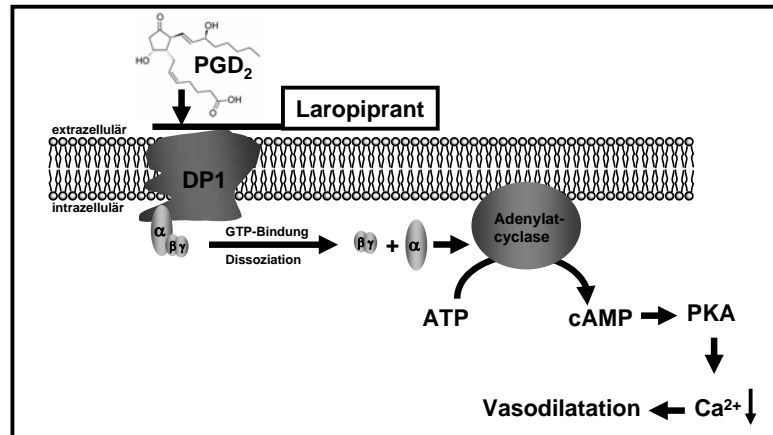


TGL ↓
VLDL ↓
LDL ↓
HDL ↑

„flush“

Laropirant (Tredaptive®)

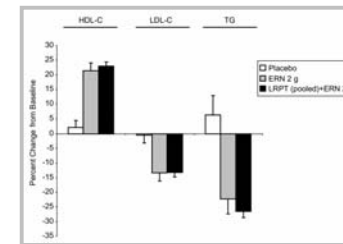
Wirkmechanismus Laropirant



kojda.de

Laropirant (Tredaptive®)

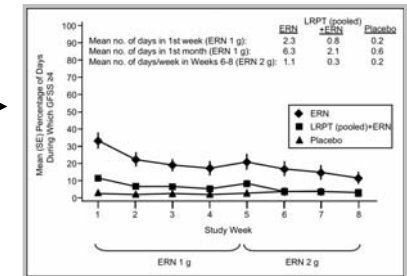
Klinische Studie



← 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

Laropirant (Tredaptive®)

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

Laropirant (Tredaptive®)

Kontraindikationen

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

kojda.de

Daten aus: Fachinformation Tredaptive, Stand Juli 2008

Laropiprant (Tredaptive®)

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



Übersicht

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

Hereditäres Angioödem

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

Hereditäres Angioödem

Bradykinin als Auslöser nicht allergischer Angioödeme

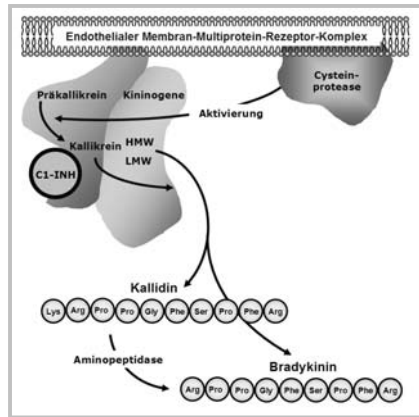
Nicht-allergische Angioödeme				
IAE	PAE	RAE	HAE	AAE
Auslöser				
unbekannt (chronische Urticaria)	Arzneimittel NSAR	Arzneimittel ACE-Hemmer, AT-1-Blocker	angeboren C1 INH Mangel	erworben z.B. Lymphome
Mediatoren				
unbekannt	Cysteinyl-leukotriene	Bradykinin	Bradykinin	Bradykinin
Pharmakotherapie				
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=hereditäre 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



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

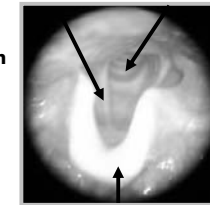
Abb. aus: Kojda G., Das nicht-allergische Angioödem. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008; 2: 85-100

Angioödemem können akut lebensbedrohlich sein

ohne Larynxbeteiligung nicht akut lebensbedrohlich

u.a. Schmerzen, Behinderungen bei Sprechen, Essen, Trinken,

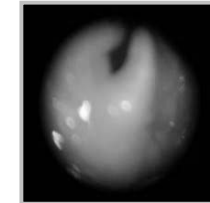
Stimmband Luftröhre



Epiglottis

mit Larynxbeteiligung akut lebensbedrohlich

u.a. Luftnot, Stridor, Todesangst



Bradykinin-Wirkungen



B₁-Rezeptor (nicht prävalent)

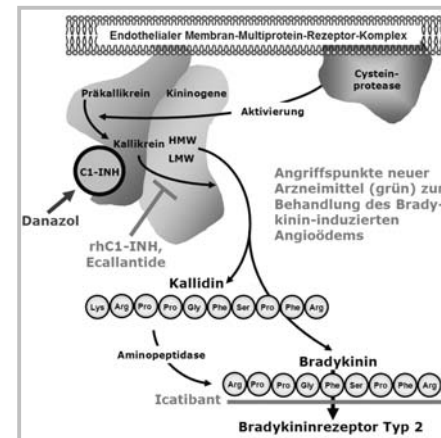
- Macrophagen-IL-1-Sekretion
- Macrophagen-TNFα Sekretion
- stimuliert Knochenresorption

B₂-Rezeptor (prävalent)

- Nicht kardiovaskulär**
 - Nociception
 - Hustenreflex
- Kardiovaskulär**
 - Aktivierung des NO/cGMP Systems
 - Aktivierung des Prostaglandin Systems
 - Stimulation der tPA Freisetzung
 - Hemmung von Thrombin
 - Beteiligung am „preconditioning“

Gewebeschäden Husten Angioödem Vasoprotektion

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

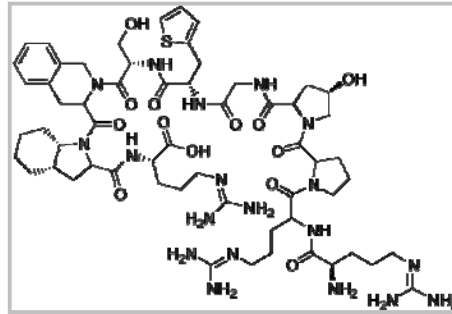
Abb. aus: Kojda G., Das nicht-allergische Angioödem. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008; 2: 85-100

Arzneistoff

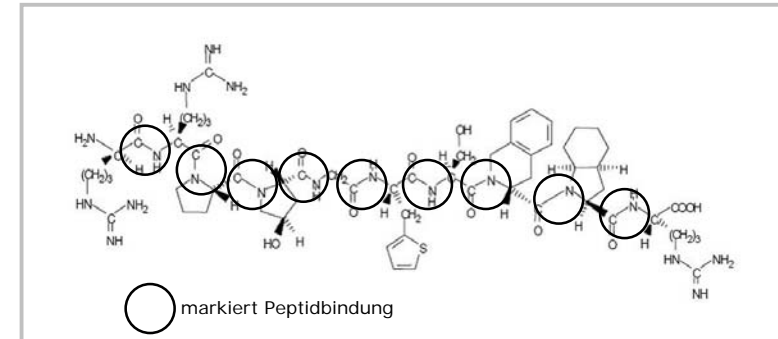
Icatibant (Firazyr®)

IndikationHereditäres Angioödem
(genetischer C1-INH-Mangel)**Bewertung**

Neues Wirkprinzip



kojda.de

Icatibantselektiver, kompetitiver Bradykinin-B₂-Rezeptor Antagonist
synthetisches Dekapeptid mit 5 nicht proteinogenen Aminosäuren

kojda.de

Eigenschaften von Icatibant

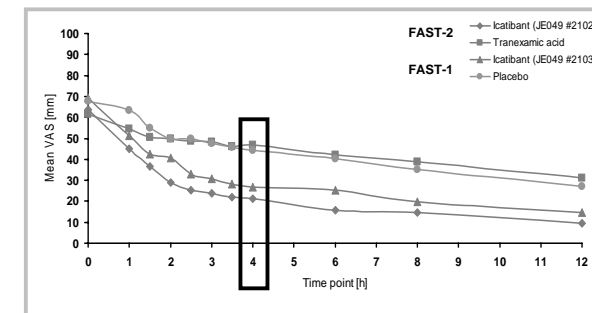
- Lösung zur s.c.-Injektion, ohne Kühlkette 18 Monate haltbar
- t_{max} ca. 0,5 h, Bioverfügbarkeit 97 %, terminale $t_{1/2}$ ca. 1-2 h
- kein CYP-Metabolismus sondern enzymatische Proteolyse
- renale Elimination der Proteolyse-Metabolite (unverändert < 10 %)
- Limitierte Daten deuten an, dass eine Icatibant-Behandlung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

kojda.de

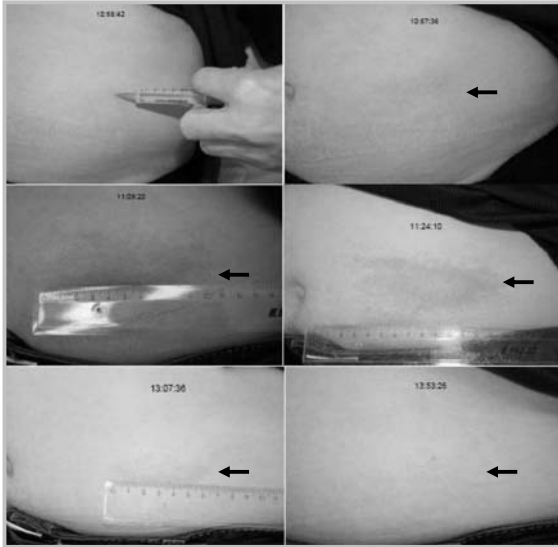
*aus: Fachinformation Firazyr, 2008

Wirksamkeit von Icatibant bei HAE

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



kojda.de



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.

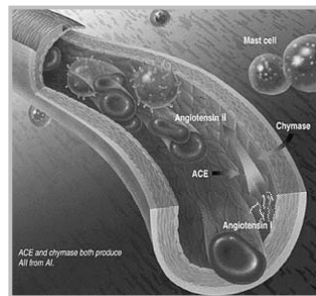
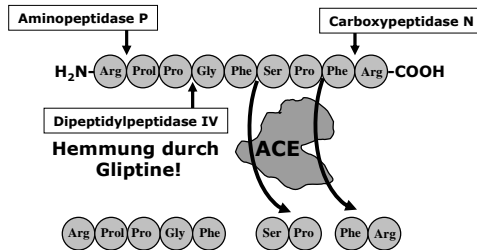
kojda.de

*aus: Fachinformation Firazyr, 2008

RAAS-Blocker induziertes Angioödem

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

Bradykinin



**Bradykinin und Kallidin (Lys¹-Bradykinin)
werden bevorzugt durch ACE abgebaut!**

kojda.de

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.

kojda.de

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

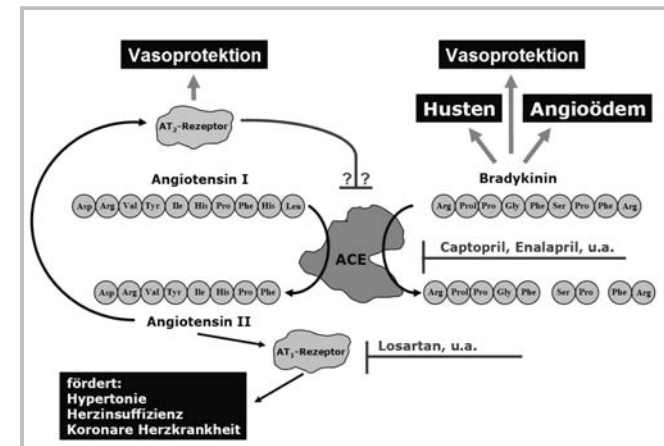


Abb. aus: Kojda G., Das nicht-allergische Angioödem. *Fortbildungstelegramm Pharmazie* 2008; 2:85-100

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