



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

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

anbei möchte ich Ihnen die Teile meines Vortrages zur Verfügung stellen, die ich am 26.01.2009 im Rahmen der zertifizierten Fortbildung für Ärzte und Apotheker in der Universitätsklinik Köln aufgrund zeitlicher Limitierungen nicht präsentieren konnte.

Ich möchte die Gelegenheit nutzen und mich bei allen Anwesenden noch einmal für die Aufmerksamkeit bedanken, mit welcher Sie den doch recht langen abendlichen Vortrag verfolgt haben.

Wie angekündigt, werden viele der neuen Arzneimittel in den nächsten Monaten im „Fortbildungstelegramm Pharmazie“, welches Sie auch auf dieser Webseite finden, ausführlich besprochen. Dies gilt auch für Neuerungen, die hier nicht zur Sprache kommen.

Gerne biete ich Ihnen an, sich bei fachlichen Fragen zu den neuen Arzneimitteln 2008 direkt an mich zu wenden. Ich werde mich darum bemühen Ihnen zeitnah zu antworten. Sie erreichen mich am besten per email (kojda@uni-duesseldorf.de).

Bitte beachten Sie die Nutzungsbedingungen für die Inhalte dieser nicht-kommerziellen Internetseite. Sie finden diese unter:

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

Herzliche Grüße
Ihr
Georg Kojda

Übersicht

Herz-Kreislauf

Ambrisentan
Zofenopril

Stoffwechsel

Laropiprant
Cosevelam
Vildagliptin

Thrombosen

Antithrombin alpha
Dabigatran
Rivaroxaban

ZNS

Lacosamid
Melatonin
Fosaprepitant
Stiripentol

Magen-Darm

Rifaximin
Methylnaltrexon

Infektionen

Docosanol
Etravirin
Raltegravir
Doripenem



29 neue Arzneistoffe in 2008

10 neue, verbesserte Wirkprinzipien

Rembrandt: Die Anatomie des Dr. Tulp

Andere Indikationen

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

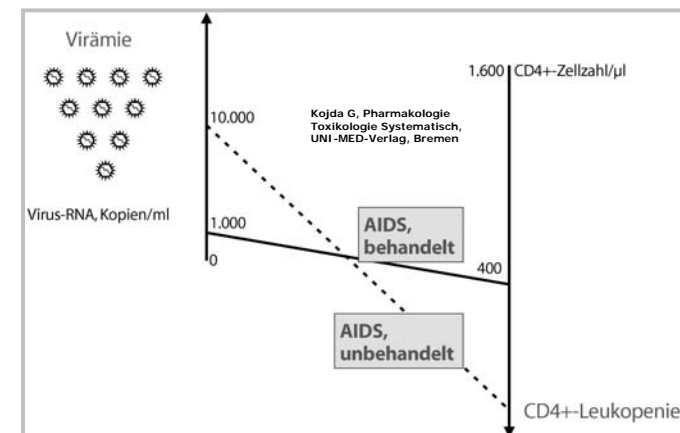
Sugammadex (Antidot Ro- und Vecuronium)
Rupatidin (Rhinitis, chronische Urtikaria)
Fesoterodin (Dranginkontinenz)

www.harley.com

HIV-Infektion, AIDS

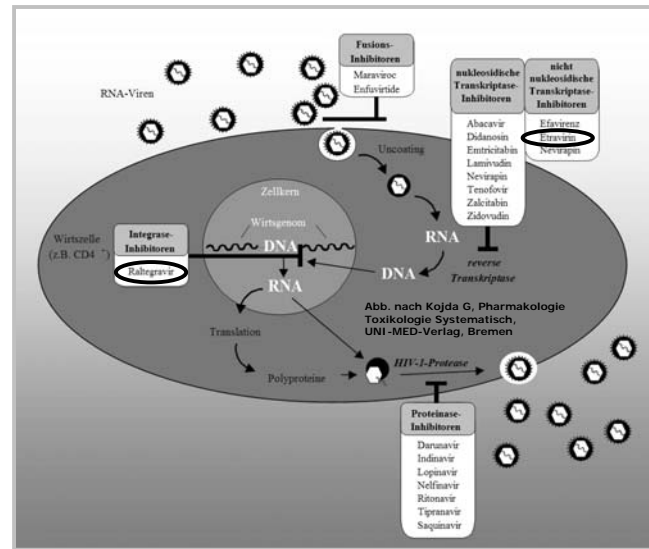
Antiretrovirale Therapie

„Die Zunahme von HIV-RNA im Plasma korreliert mit der Abnahme der T-Helfer-Zellen (CD4+) und dem klinischen Zustand des Patienten. Die Effizienz einer retroviralen Therapie läßt sich gut mithilfe dieser Messwerte kontrollieren.“



kojda.de

Antiretrovirale Wirkprinzipien

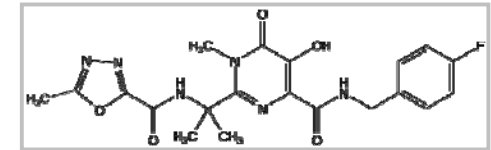


Arzneistoff

Raltegravir (Isentress®)

Indikation

In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneistoffen bei vorbehandelten HIV-Patienten mit nachgewiesener HIV-Replikation trotz antiretroviraler Therapie



Bewertung

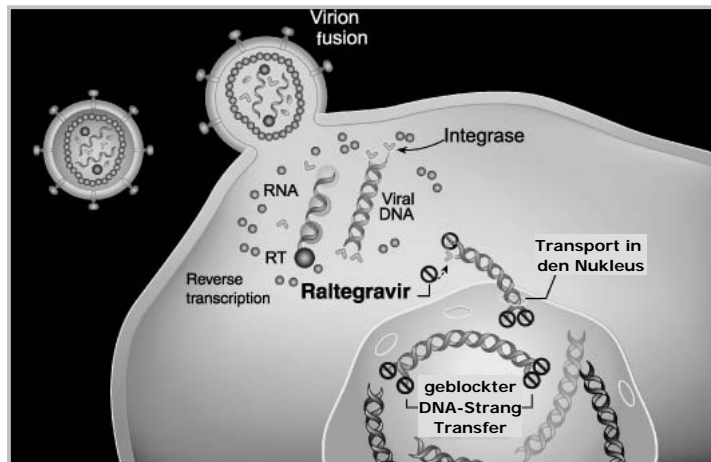
Neues Wirkprinzip
Reservetherapeutikum

kojda.de

Raltegravir (Isentress®)

Wirkungsmechanismus

Raltegravir ist der erste therapeutisch nutzbare Integrase-Inhibitor. Raltegravir vermindert die Integration der Virusgene in die Wirtszelle und damit die Vermehrung des Virus. Es entstehen jedoch rasch Resistenzen durch Punktmutationen der viralen Integrase.



kojda.de

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 2008;83:293-299

Raltegravir (Isentress®)

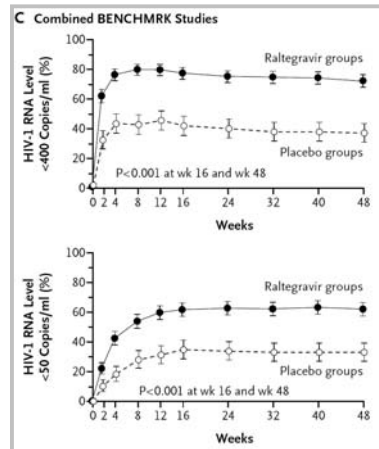
Eigenschaften von Raltegravir

- rasche Resistenzentwicklung möglich (Punktmutationen (AS 143, 148 und 155 in Phase III Studien))
- t_{max} ca. 3 h, Steady-state nach 2 Tagen, terminale $t_{1/2}$ ca. 2 h
- Die absolute Bioverfügbarkeit von Raltegravir wurde nicht bestimmt.
- kein CYP-Metabolismus sondern Konjugation durch Uridindiphosphat-Glukuronyltransferase (UGT1A1)
- Elimination zu 51 % über Fäces, unverändert, überwiegend aus Deglukuronidierung des Raltegravid-Glukuronids
- Elimination zu 32 % renal, zu $\frac{3}{4}$ als Glukuronid
- Dosisanpassung bei Nieren- und Leberinsuffizienz nicht erforderlich

kojda.de

Daten aus: Fachinformation Isentress, Stand August 2008

Klinische Effektivität von Raltegravir



N Engl J Med. 2008 Jul 24;359(4):339-54.

kojda.de

In Woche 24 konnten 71 % der Patienten unter Raltegravir 400 mg b.i.d. HIV-1-RNA-Werte von <400 Kopien/ml aufrechterhalten und 56 % außerdem HIV-RNA-Werte von <50 Kopien/ml.

Über 48 Behandlungswochen konnten 64 % der Patienten unter Raltegravir 400 mg b.i.d. HIV-1-RNA-Werte von <400 Kopien/ml aufrechterhalten, 46 % außerdem HIV-RNA-Werte von <50 Kopien/ml.

Die EMEA erwartet weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels.

Wechselwirkungen von Raltegravir

- Rifampicin erniedrigt den Plasmaspiegel von Raltegravir. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann eine Verdopplung der Dosis von Raltegravir in Erwägung gezogen werden
- Eine Kombination mit Protonenpumpenhemmern oder anderen magensäurehemmenden Medikamenten kann den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen.

kojda.de

Daten aus: Fachinformation Isentress, Stand August 2008

Unerwünschte Wirkungen von Raltegravir

Die Beurteilung der Verträglichkeit von Raltegravir bei vorbehandelten Patienten basiert auf gepoolten Sicherheitsdaten aus drei randomisierten klinischen Studien. In diesen Studien wurde bei 507 Patienten die empfohlene Dosierung von 400 mg zweimal täglich in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie im Vergleich zu 282 Patienten unter Placebo in Kombination mit OBT angewendet.

sehr häufig (> 10 %)

- keine

häufig (1-10 %)

- Schwindel
- Bauchschmerz, Flatulenz, Obstipation
- Pruritus, erworbene Lipiddystrophie, Hyperhidrose
- Arthralgie
- Müdigkeit, Schwächegefühl

kojda.de

Daten aus: Fachinformation Isentress, Stand August 2008

Fazit

Das neue Wirkprinzip Raltegravir ist ausschließlich zur Kombinationstherapie erwachsener HIV-1-Patienten zugelassen, die bereits weitgehend atherapiert sind. Raltegravir wird im Wesentlichen über UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung eliminiert, so dass bei starken Induktoren der UGT1A1 - wie Rifampicin - eine Dosisanpassung erforderlich ist. Es existieren Beobachtungen zur klinischen Effektivität über maximal 48 Wochen. Raltegravir ist somit als Reservepräparat anzusehen.



kojda.de



Übersicht

Stoffwechsel

- Laropiprant
- Colesevelam
- Vildagliptin

Herz-Kreislauf

- Ambrisentan
- Zofenopril

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

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

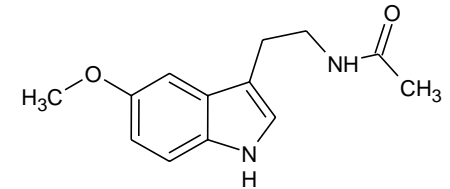
Schlafmittel (Hypnotika)

Arzneistoff

Melatonin (Circadin®)

Indikation

Primäre Insomnie bei Patienten ab dem 55. Lebensjahr



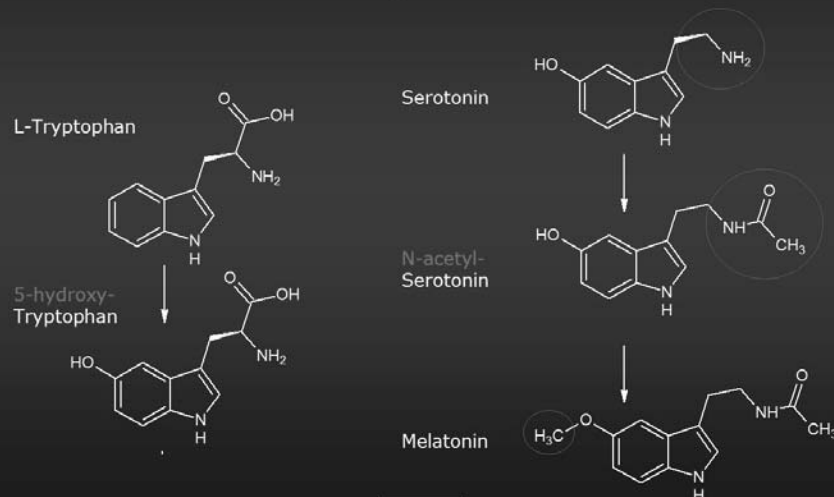
Bewertung

Neues Wirkprinzip
Reservetherapeutikum

kojda.de

Melatonin (Circadin®)

Biosynthese

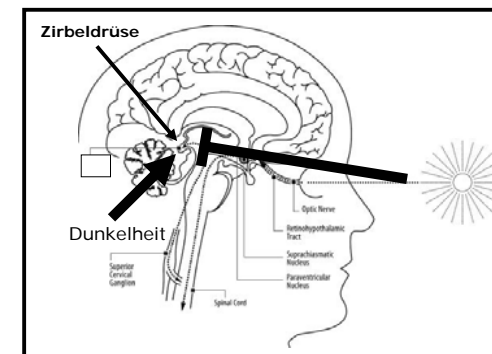


kojda.de

Melatonin (Circadin®)

Hauptbildungsort von Melatonin ist die Zirbeldrüse

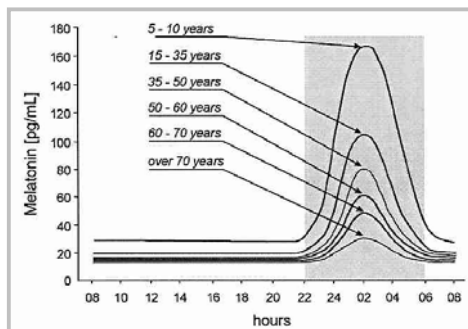
Die Bildung von Melatonin wird durch Licht gehemmt und durch Dunkelheit angeregt



kojda.de

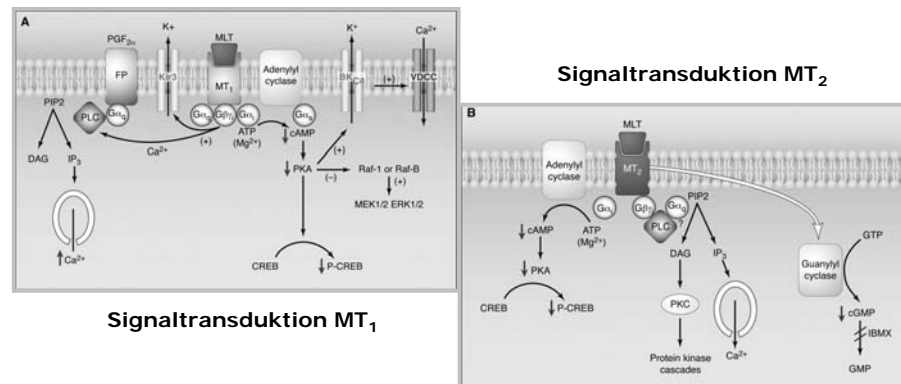
Die Bildung von Melatonin ist altersabhängig

Je älter der Mensch wird, umso geringer ist die Bildungsrate von Melatonin



Melatonin ist ein Ligand an spezifischen Rezeptoren

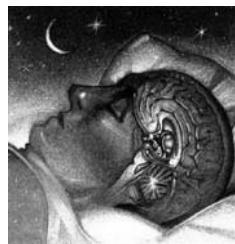
Neben MT₁ und MT₂ existiert ein bislang wenig bekannter MT₃



M. I. Masana et al., Sci. STKE 2001, pe39 (2001)

Physiologische Funktionen von Melatonin

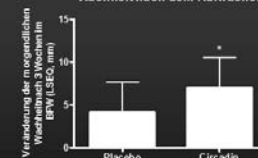
- beteiligt an der Steuerung des zirkadianen Rhythmus
- erhöht die Schlafbereitschaft
- wirkt schlafanstoßend/-einleitend
- moduliert die Cortisolfreisetzung
- stimuliert das Immunsystem



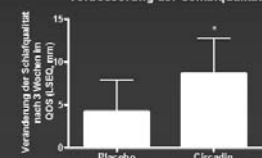
Wirksamkeit von retardiertem Melatonin (subjektive Einschätzung)

- Verkürzt die Zeit bis zum Einschlafen vergleichbar zu den Benzodiazepinen (9 Minuten)
- Verbessert die subjektiv durch den Patienten beurteilte Schlafqualität
morgendliche Leistungsfähigkeit
morgendliche Konzentrationsfähigkeit
Lebensqualität
- Keine Beeinflussung der Gesamtschlafdauer
- Keine Beeinflussung der Schlafarchitektur
- Kein *hang-over*

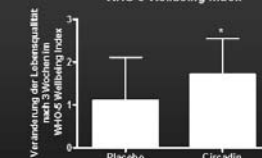
Wachheit nach dem Aufwachen



Verbesserung der Schlafqualität



WHO 5 Wellbeing Index



Wade et al., Current medical Research and Opinion, 2007, Vol. 23, 2597-2605

Unerwünschte Wirkungen

Normiert auf 100 Patientenwochen liegt die Rate der NW für Placebo behandelte Patienten höher als für die mit retardiertem Melatonin behandelten Patienten (8,21 – Placebo vs. 3,17 – Circadin)

- Kopfschmerz
 - Pharyngitis
 - Rückenschmerzen
 - Kraftlosigkeit
- sowohl unter Placebo als auch unter Melatonin >1/100
- Rhinitis
 - Bronchitis
- unter Melatonin häufiger als unter Placebo (>1/1000)

kojda.de

Fazit

Als retardierte Arzneiform bewirkt der endogene Mediator Melatonin eine geringe Verkürzung der Einschlafzeit sowie eine subjektiv empfundene Verbesserung von Qualität und Erholungswert des Schlafs. Melatonin hat keinen Einfluss auf die Schlafarchitektur und verursacht weder eine Rebound-Schlaflosigkeit noch ein „hang-over“ oder eine Abhängigkeit.

Melatonin ist indiziert bei „primärer Insomnie“ (ab 55. Lebensjahr). Bis auf eine nicht erklärte Häufung von Infektionen (Rhinitis, Bronchitis) traten keine substanzspezifischen Nebenwirkungen auf. Melatonin stellt eine Alternative für Patienten dar, bei welchen bisherige Schlafmittel nicht geeignet sind (Reservetherapeutikum).



kojda.de



Übersicht

Herz-Kreislauf
Ambrisentan
Zofenopril

Stoffwechsel
Laropiprant
Colestevlam
Vildagliptin

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

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

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

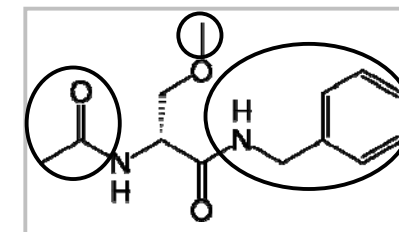
Antiepileptika

Arzneistoff

Lacosamid (Vimpat®)

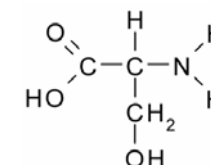
Indikation

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren



Bewertung

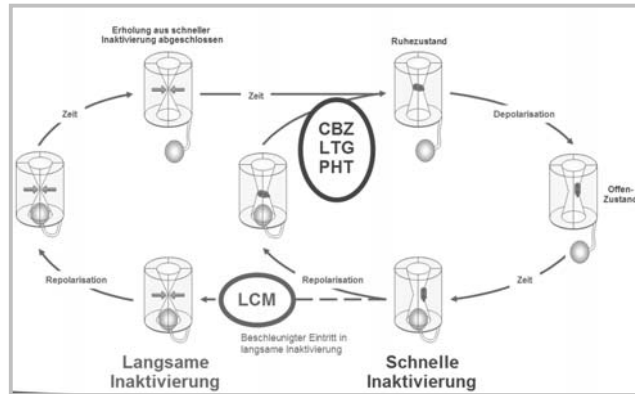
Neues Wirkprinzip
Reservemittel



kojda.de

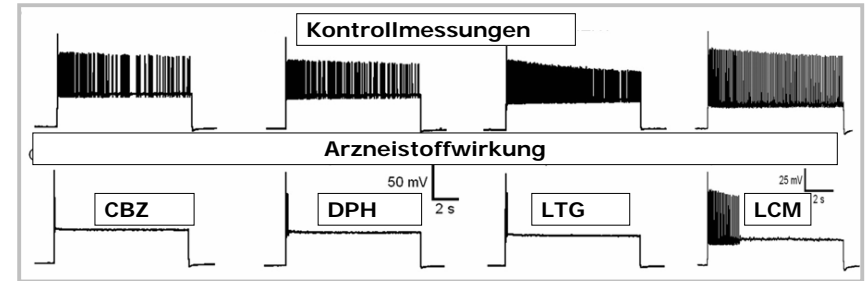
Wirkungsmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Lacosamid muss noch vollständig aufgeklärt werden. Elektrophysiologische in-vitro-Studien haben gezeigt, dass Lacosamid selektiv die langsame Inaktivierung der spannungsabhängigen Natriumkanäle verstärkt.

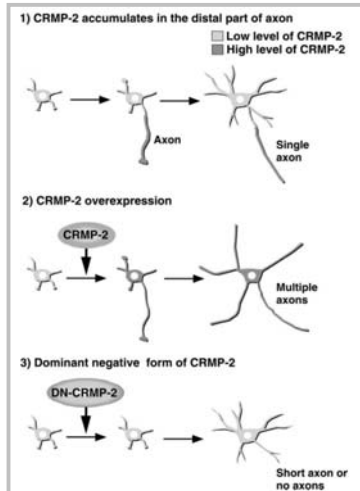


Wirkungsmechanismus

Verzögerte Unterdrückung evozierter, lange anhaltendes, repetitiver Aktivität von Nervenzellen durch Lacosamid (LCM). Dagegen unterdrücken Carbamazepin (CBZ), Phenytoin (DPH) und Lamotrigin (LTG) die die Aktivität ohne Verzögerung



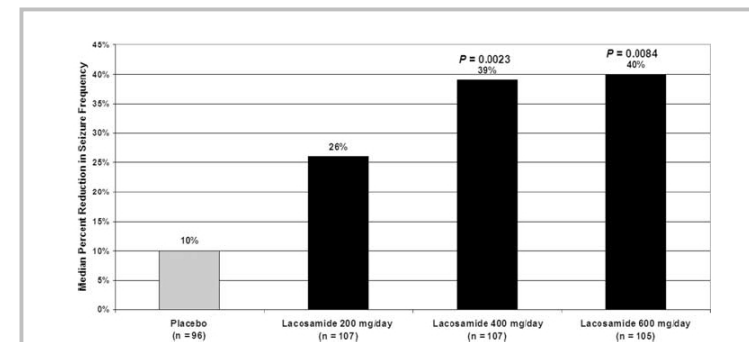
Wirkungsmechanismus



Lacosamid bindet an **CRMP-2** (Collapsin Response Mediator Protein-2). CRMP-2 ist involviert in die neuronale Differenzierung. Die genaue Art der Interaktion wird zur Zeit näher untersucht. Ein möglicher Zusammenhang mit der klinischen Wirkung von Lacosamid ist bislang nicht geklärt

Klinische Effektivität von Lacosamid

In Kombination mit anderen Antiepileptika zeigte Lacosamid als „add-on“-Therapie in klinischen Untersuchungen eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz. Ab einer Dosierung von 400 mg/Tag wird ein Plateau erreicht.



Unerwünschte Wirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen		Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerzen	Gleichgewichtstörungen Koordinationsstörungen Gedächtnisstörungen Kognitive Störungen Somnolenz Tremor Nystagmus
Augenerkrankungen	Diplopie	Verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo (Drehschwindel)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea (Übelkeit)	Erbrechen Obstipation Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Gehörstörung Asthenie Müdigkeit
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Stürze Hautwunden

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen unter der Lacosamid-Therapie waren Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit und Diplopie. Diese Reaktionen waren meist leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige waren dosisabhängig und konnten durch die Reduktion der Dosis abgemildert werden.

Bei AV-Block 2. und 3. Grades ist Lacosamid kontraindiziert.

Fazit

Lacosamid ist ein Epileptikum mit einem neuen Wirkungsmechanismus. Inwieweit die selektive Hemmung der langsamen Inaktivierung von zentralen Na-Kanälen einen besonderen Vorteil bedeutet, ist nicht geklärt. Lacosamid reduziert in klinisch relevanter Weise die Anfallshäufigkeit bei Patienten mit fokalen Anfällen, die mit den verfügbaren Antiepileptika nicht ausreichend eingestellt werden konnten. Lacosamid wird hauptsächlich unverändert renal eliminiert. Es wurde keine relevante CYP-inhibitorische oder -induktorische Aktivität festgestellt. Langzeitdaten liegen bislang nicht vor. Lacosamid ist ein wirksames Reservepräparat für Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend eingestellt werden können.



Ende der Veranstaltung

