

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Was gab es Neues auf dem
Arzneimittelmarkt 2025?

Transthyretin-Amyloidose
und Alzheimer Demenz.



Pathobiologie TTR-Amyloidose

Acoramidis, Diflunisal

Eplontersen (Gentherapie)

Pathobiologie Alzheimer Demenz

Donanemab

Lecanemab

Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2025

Transthyretin-Amyloidose und Alzheimer Demenz

Prof. Dr. Georg Kojda
Fachpharmakologe DGPT,
Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität
Universitätsstr. 5, 40225 Düsseldorf
kojda@uni-duesseldorf.de

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild: Universitätsbibliothek New York, Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2025?

Prof. Dr. Georg Kojda

Fachpharmakologe DGPT, Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Fortbildungsbeauftragter Apothekerverband Köln e.V.
Herausgeber „Fortbildungstelegramm Pharmazie“
Institut für Pharmakologie,
Universitätsklinikum, Düsseldorf,

Der Autor erhielt in den letzten fünf Jahren weder Forschungsgelder noch dienstlich genehmigte Beratungs- und Referentenhonorare von Arzneimittelherstellern

kojda.de

GK

Übersicht

hhu
UKD

Hinweise

Nutzenbewertung

Die angegebene Nutzenbewertung entspricht der Webseite des g-BA
(nach <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>, Stand 15.02.2026).

Kosten

Soweit nicht anders angegeben erfolgte die Berechnung der Tages-Therapiekosten auf der Basis des Apotheken-Verkaufspreises, der jeweils größten erhältlichen Packung und der vom Hersteller empfohlenen Dosierung
(nach <https://www.pharmazie.com/#/>, Stand 15.02.2026).

Neuzulassung bekannter Arzneistoffe

Im Juli 2025 erhielt das Analgetikum Acetylsalicylsäure-Derivat Diflunisal (Fluniget®, a.H.) mit dem neuen Handelsnamen Attrogy® von der EMA die Zulassung für die Behandlung der Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 bei hereditärer Transthyretin-Amyloidose.

kojda.de

Übersicht

Hinweise



Indikationserweiterungen

In jedem Jahr erhalten einige bereits zugelassene Arzneistoffe die Zulassung für weitere Indikationen. Im Jahr 2025 betraf dies insgesamt 20 Arzneistoffe, u.a.

- Atropinsulfat (Myopie),
- Celecoxib (Migräne),
- Ciclosporin (Vernale Keratokonjunktivitis),
- Efgartigimod (chronische, entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie),
- Guselkumab (Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn),
- Iptacopan (C3 Glomerulopathie),
- Ixekizumab (Juvenile idiopathische Arthritis),
- Tezepelumab (Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen),
- Vutrisiran (Wildtyp und hereditäre ATTR mit Kardiomyopathie)

sowie viele hier nicht gelistete Zytostatika.

siehe hierzu auch:

<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/neueinfuehrungen/neueinfuehrungen-und-zulassungserweiterungen-seit-2003.html>

kojda.de

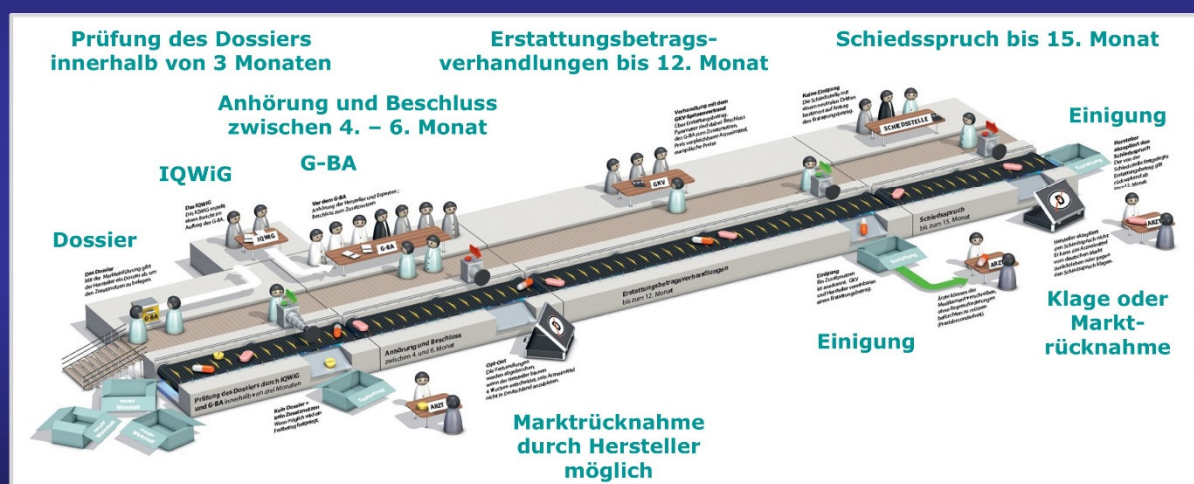
Abb. aus: https://en.wikipedia.org/wiki/European_Medicines_Agency

Übersicht

Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG

erheblich > beträchtlich > gering und nicht quantifizierbar (z.B. bei Orphan-Drugs)

Bewertung erfolgt im Verhältnis zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie“.



Neu eingeführte Impfstoffe sind von der Nutzenbewertung ausgenommen und für Deutivacaftor/Vanzacaftor/Tezacaftor (Alyftrek®) mit der Indikation zystische Fibrose wurde das Verfahren eingestellt.

Abb. modifiziert nach: http://www.vfa.de/de/download-manager/_infografik-amnog-fruehe-nutzenbewertung.pdf

kojda.de



Übersicht



38 neue Arzneistoffe in 2025

Nicht alle neuen Zytostatika, die zur Behandlung einer seltenen Tumorerkrankung zugelassen wurden (**S**), sind Orphan Drugs (**O**)! Gleiches gilt für einige neue Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen.*

Zytostatika	Seltene Erkrankungen
Capivasertib (Truqap®) Belzutifan (Welireg®) Datopotamab Deruxtecán (Datroway®) Erdafitinib (Balversa®) Inavolisib (Itovebi®) Lazertinib (Lazcluze®) Linvoseltamab (Lynozifyc®) S Mirdametininib (Ezmekly®) O Nirogacestat (Ogsiveo®) O Oronextamab (Ordspono®) S Repotrectinib (Augtyro®) Serplulimab (Hetronify®) O Tisotumab Vedotin (Tivdak®) Vimseltinib (Romvimza®) O Vorasidenib (Vorango®) O	Acoramidis (Beyontra®) S Beremagen geperpavec (Vyjuvek®) Concizumab (Alhemo®) S Deutivacaftor/ Vanzacaftor/ Tezacaftor (Alyftrek®) Eplontersen (Wainzua®) S Exagamglogen Autotemcel (Casgevy®) Fosdenopterin (Nulibry®) Garadacimab (Andembry®) S Givinostat (Duvyzat®) Marstacimab (Hympavzi®) S Olezarsen (Tryngolza®) Sebetralstat (Ekterly®) Seladelpar (Lyvdelzi®) Sepiapterin (Sephience®) Tiratricol (Emcitate®)

O=Orphan Drug (nach EMA-Status), **S**=seltene Erkrankung nach www.orpha.net, jedoch kein Orphan Drug Status

*Vollständige Liste erhältlich unter: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>





Übersicht



38 neue Arzneistoffe in 2025

Zugelassen wurden 12 Biologika (Antikörper) und 4 Genterapeutika (>40% der Arzneistoffe, wie 2024). Damit setzt sich der Trend zu dieser Art von Therapeutika gegenüber niedermolekularen Wirkstoffen auch weiterhin fort .

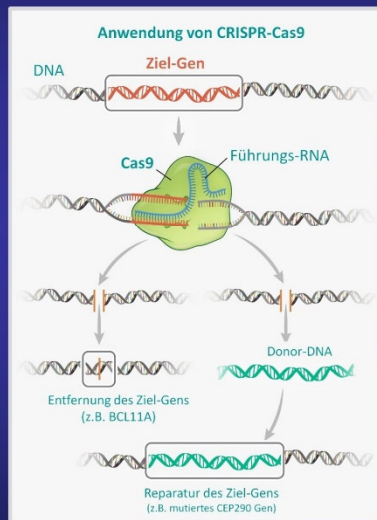
Andere

Nemolizumab (Nemluvio®)
 Resmetirom (Rezdiffra®)
 Sipavibart (Kavigale®)
 Tegomilfumarat (Riulvy®)



Übersicht

Gentherapie



Mutiertes CEP290 Gen verursacht Lebersche Kongenitale Amaurose (Erblindung)²

*siehe hierzu auch:
 Hoßbach A, Mitze MM. Hämoglobinopathien. Teil 1: Bewährte und neue Therapieoptionen bei Sichelzellerkrankheit. Fortbildungsstelegramm Pharmazie 2021;15(3):152-175
 Hoßbach A, Mitze MM. Hämoglobinopathien. Teil 2: Bewährte und neue Therapieoptionen bei β -Thalassämie. Fortbildungsstelegramm Pharmazie 2021;15(4):176-197
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungsstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2021>

kojda.de

Übersicht

Seltene Erkrankungen



Auswirkungen bei dysfunktionalem Leptin
 aus: N Engl J Med 2015; 372:48-54

Es hat sich ebenfalls gezeigt, dass seltene Mutationen nicht die Bildung oder Sekretion von Proteinen mit konsekutiver Defizienz sondern deren biologische Aktivität vermindern.

Erst kürzlich wurde erneut über genetische Varianten des Peptidhormons Leptin mit einem Austausch von Pro64Ser oder Gly59Ser berichtet, die nicht zu einer Leptin-Defizienz führen, sondern die Signalgebung des Leptin-Rezeptors nicht auslösen können. In Anwesenheit von nicht variantem Leptin* wirken diese Varianten zusätzlich als kompetitive Antagonisten.

Da Leptin über seinen Rezeptor die Bildung appetit-stimulierender Neuropeptide (AgRP, NPY) hemmt und gleichzeitig die Bildung appetit-zügelnder Proteine (POMC, CART) fördert, entwickeln die betroffenen Patienten eine erhebliche Adipositas (BMI 40->50!) mit Hyperinsulinämie, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Lebersteatose.

Wabitsch M et al., N Engl J Med 2015; 372:48-54

Funcke JB et al., N Engl J Med 2023; 388:2253-2261

*endogen oder therapeutisch (Metreleptin, Myalepta®, seit Mai 2019 verfügbar)

kojda.de

AgRP= Agouti-related Protein; NPY=Neuropeptid Y;
 POMC=Proopiomelanocortin;
 CART=Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript



Übersicht





Neu zugelassene RNA-Wirkstoffe



Zu den RNA-Wirkstoffen gehören Antisense-Oligonukleotide (ASO) und small interfering RNA (siRNA), die zu einer Hemmung der Synthese pathologisch wirksamer Proteine führen, oder die Immunisierung durch Virus-mRNA (z.B. Comirnaty®). ASOs und siRNAs sind synthetische und chemisch stabilisierte RNA- und/oder DNA-Moleküle, die nach parenteraler Applikation wahrscheinlich über eine Endozytose in die Zielzellen aufgenommen werden. Beispiele aus dem Jahr 2025 sind:

- Olezarsen (Tryngolza®)
konjugiertes Antisense-Oligonukleotid (Gapmer, DNA, RNA-Analoga), bewirkt Abbau von Apolipoprotein C3 (ApoC-III) mRNA (Indikation: familiäres Chylomikronämie-Syndrom)
- Eplontersen (Wainzua®)
konjugiertes Antisense-Oligonukleotid (ASO), bindet an Transthyretin(TTR)-Messenger-RNA (mRNA) in Hepatozyten bewirkt deren Abbau und reduziert dadurch die Bildung von TTR (Indikation: hereditäre Transthyretin-Amyloidose)

Verzeichnis verfügbar unter: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=DE#REPORT_RARE_DISEASES



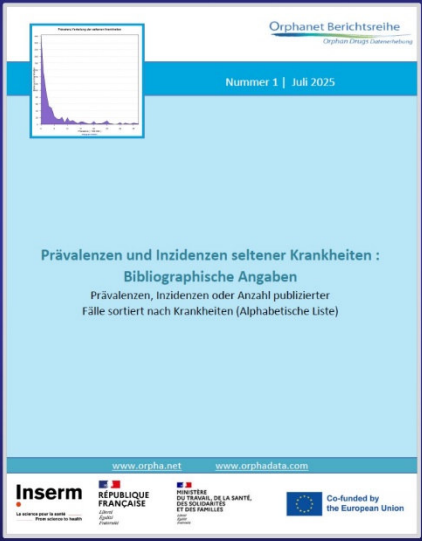


Übersicht





Neu zugelassene DNA-Wirkstoffe



Zu weiteren DNA-Wirkstoffen gehören vollständige kodierende Sequenzen fehlerhafter bzw. fehlender körpereigener Proteine und nicht körpereigener Proteine. Die DNA wird dabei über nicht Replikationsfähige Viren (Vektoren) in die Zielzellen geschleust. Bei entsprechender Modifizierung könnte die DNA (episomale DNA) evtl. lebenslang die Protein-Synthese steuern.

Ein Beispiel aus dem Jahr 2025 ist:

zum Ersatz fehlerhafter körpereigener Proteine

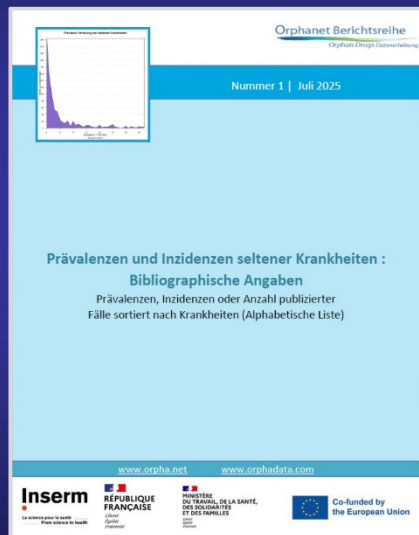
- Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)
replikationsdefekte Herpes-Simplex-Viren 1 übertragen cDNA des COL7A1 Gens nach topischer Gabe episomal in Keratinozyten und Fibroblasten, die dann Kollagen Typ VII bilden (Indikation: dystrophe Epidermolysis bullosa)

Verzeichnis verfügbar unter: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=DE#REPORT_RARE_DISEASES



Übersicht

Neu zugelassene DNA-Wirkstoffe



Andere Möglichkeiten bestehen in der Transfektion körpereigener Zellen wie T-Lymphozyten oder hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen ex-vivo mit artifizieller DNA, welche nach Infusion zu einer Zerstörung von Tumorzellen führen, die das jeweilige Onkogen exprimieren (CAR-T-Zellen) oder der **CRISPR/Cas-Methode**.

Ein Beispiel aus dem Jahr 2025 ist:

zum Ersatz fehlerhafter körpereigener Proteine

- Exagamglogen autotemcel, Casgevy® autologe, mit CD34⁺-Zellen angereicherte hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen, die nach G-CSF und Plerixafor Vorbehandlung gewonnen, durch CRISPR/Cas9-Technologie ex-vivo zur Bildung von fetalem Hämoglobin modifiziert und nach myeloablativer Konditionierung mit Busulfan infundiert werden

Verzeichnis verfügbar unter: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=DE#REPORT_RARE_DISEASES

kojda.de

Übersicht

Gruppe Seltene Erkrankungen*

Seltene Erkrankungen (ohne Zytostatika)			
Acoramidis (Beyontra®)	vermindert die Dissoziation des Transthyretin-(TTR) Tetramers in Monomere, die spontan zu Oligomeren aggregieren und u.a. im Herzen pathogene Amyloidfibrillen bilden	Wildtyp und hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTR) bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	nicht belegt
Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)	Gentherapie, replikationsdefekte Herpes-Simplex-Viren 1 übertragen cDNA des COL7A1 Gens nach topischer Gabe episomal in Keratinozyten und Fibroblasten, die dann Kollagen Typ VII bilden	topische Wundbehandlung bei dystropher Epidermolysis bullosa mit Mutation(en) der α-1-Kette von Kollagen Typ VII (COL7A1)	noch nicht festgelegt
Concizumab (Alhemo®)	wirkt unabhängig von FVIII und FIX als „Tissue Factor Pathway Inhibitor“ (TFPI)-Antikörper, erhöht FXa-Aktivität, Thrombinbildung und Hämostase	hereditäre Hämophilie A oder B mit oder ohne FIII- (A) oder FIX- (B) Hemmkörper	nicht belegt (A) beträchtlich (B, Anhaltspunkt)
Deutivacaftor/ Vanzacaftor/ Tezacaftor (Alyftrek®)	Kombination der neuen Arzneistoffe Deutivacaftor und Vanzacaftor, erhöht Zelloberflächen-CTFR und Öffnungswahrscheinlichkeit (Aktivität) von CTFR und damit den Transport von Cl ⁻	zystische Fibrose ab 6 J. bei mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CTFR)-Gen	Verfahren eingestellt
Eplontersen (Wainzua®)	Gentherapie, konjugiertes Antisense-Oligonukleotid (ASO), bindet an Transthyretin (TTR)-Messenger-RNA (mRNA) in Hepatozyten bewirkt deren Abbau und reduziert dadurch die Bildung von TTR	hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei Erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	nicht belegt

Neuzulassung bekannter Arzneistoffe

Im Juli 2025 wurde das seit langem bekannte Analgetikum und Acetylsalicylsäure-Derivat Diflunisal (Fluniget®, a.H.) mit dem neuen Handelsnamen Attrogy® nach EMA-Zulassung für die Behandlung der Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 bei hereditärer ATTR in Deutschland verkehrsfähig.

Indikationserweiterung bekannter Arzneistoffe

Im Juni 2025 wurde das seit 2022 verfügbare Vutrisiran (Ammvuttra®) nach EMA-Zulassung für die Behandlung Erwachsener bei Wildtyp und hereditärer ATTR mit Kardiomyopathie in Deutschland verkehrsfähig.

*Vollständige Liste erhältlich unter: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html#2026>

kojda.de

Neurodegeneration

Neurodegenerative Erkrankungen zählen zu den häufigsten Todesursachen



Abb. aus: <http://www.alz.org>

- ▶ **Alzheimer-Demenz**
(senile Demenz vom Alzheimer-Typ)
- ▶ Chorea Huntington (Orphan)
- ▶ Lewy-Körperchen-Demenz
- ▶ Parkinson-Krankheit
- ▶ Spinale Muskelatrophie (5q assoziiert, Orphan)¹
- ▶ Fronto-temporale Demenz (M. Pick, Orphan)
- ▶ Amyotrophe Lateralsklerose (Orphan)²
- ▶ **Transthyretin-Amyloidose (ATTR, Orphan)**
- ▶ Prionen Erkrankungen
(Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, BSE, Orphan)
- ▶ Charcot-Marie-Tooth-Krankheit (Orphan)
- ▶ Ataxien, Demenz im Kindesalter.....

¹Eyeoglu M, Bagci A. Spinale Muskelatrophie - Neue Therapieoptionen. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2022;16(3):103-124.

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2022>

²Kojda G. Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2024?: Seltene Erkrankungen: Tofersen Fortbildungstelegramm Pharmazie 2025;19(1):28-52

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html#2025>

³Josten LM, Burghardt E. Amyotrophe Lateralsklerose. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2018;12(6):221-249.

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2018>

kojda.de

*sind assoziiert, treten jedoch auch isoliert auf

Neurodegeneration

Die Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen ist bislang nicht vollständig verstanden

Gemeinsames Merkmal ist die Fehlfaltung, Aggregation (fibrilläre Polymere) und Akkumulation von Proteinen in bzw. um Neuronen und anderen Zellen, die u.a. Apoptose bewirken.

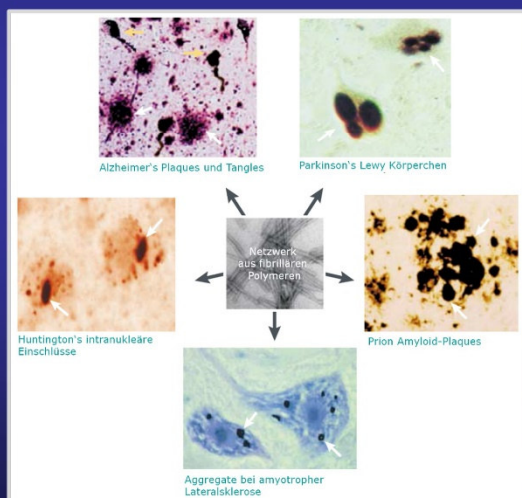


Abb. nach: Nat Rev Neurosci. 2003 Jan;4(1):49-60

- ▶ **Parkinson-Krankheit**
zytoplasmatische α -Synuclein-Aggregate
- ▶ **Lewy-Körperchen-Demenz**
zytoplasmatische α -Synuclein-Aggregate
- ▶ **Alzheimer-Demenz**
extrazelluläre Amyloidplaques,
zytoplasmatische Neurofibrillen (Tangles)
- ▶ **Transthyretin-Amyloidose (ATTR)**
extrazelluläre Amyloidfibrillen,
(teilweise zytoplasmatisch in Kardiomyozyten)
- ▶ **Fronto-temporale Demenz (M. Pick)**
zytoplasmatische Einschlüsse (Pick-Körper)
- ▶ **Amyotrophe Lateralsklerose**
zytoplasmatische Aggregate
- ▶ **Chorea Huntington**
intranukleäre Huntingtin-Einschlüsse
- ▶ **Creutzfeldt-Jakob-Krankheit**
extrazelluläre Prionenplaques

kojda.de

Neurodegeneration

In-vitro Modell für die Bildung von Proteinaggregaten

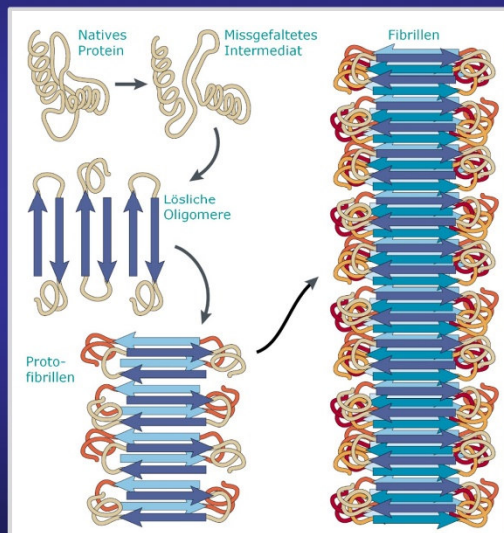


Abb. nach: Nat Rev Neurosci. 2003 Jan;4(1):49-60

Die Bildung löslicher Protein-Oligomere (Dimere bis Decamere) wird durch die von Mutationen begünstigte falsche Faltung der betroffenen Proteine ausgelöst.

Dabei sind hydrophobe Seitenketten nach außen verlagert. Dies fördert die Anlagerung an weitere missgefaltete Intermediate.

Bei fortschreitendem Wachstum entstehen ebenfalls noch instabile Protofibrillen, die mit den Oligomeren in einem Gleichgewicht stehen.

Die letzte Stufe der Aggregatbildung stellen die vollständig ausgebildeten Proteinfibrillen dar. Mit jeder Stufe der Entwicklung wächst die Anzahl an Beta-Faltblatt-Strukturen in den Polymeren.

Die Bildung dieser Proteinfibrillen allein erklärt jedoch noch nicht, welchen Einfluss sie auf die Neurodegeneration haben.

Neurodegeneration

Verstärkung der toxischen Aktivität – Hypothese (weitere sind die Funktionsverlust- und die ZNS-Entzündungs-Hypothese)

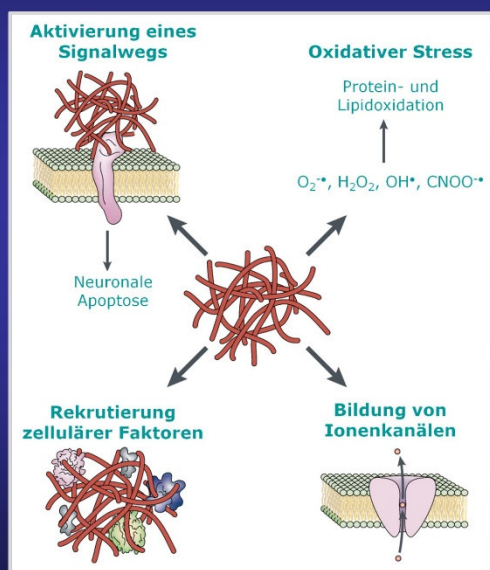


Abb. nach: Nat Rev Neurosci. 2003 Jan;4(1):49-60

Mehrere Mechanismen der Neurotoxizität im Zusammenhang mit der Fehlfaltung und Aggregation von Proteinen wurden vorgeschlagen.

Extrazelluläre Aggregate könnten durch Aktivierung spezifischer Rezeptoren, z.B. RAGE*, zur Apoptose führen.

Intrazelluläre Aggregate könnten Zellen schädigen, indem sie für die Zellen lebenswichtige Faktoren in fibrilläre Aggregate einschleusen (rekrutieren).

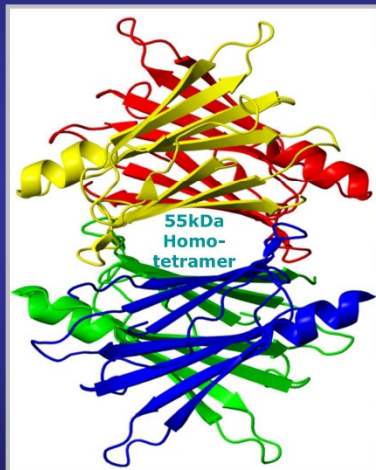
Durch die Bildung von Ionenkanälen könnten Aggregate Störungen der Zellmembran und Depolarisierung auslösen.

Durch den von Aggregaten induzierten oxidativen Stress könnte es zu Protein- und Lipidoxidation, Erhöhung des intrazellulären Kalziums und mitochondrialen Funktionsstörungen kommen.

*Receptor for Advanced Glycation end Products

Transthyretin-Amyloidose (ATTR*)

Ursachen



Transportiert **Thyroxin** und **Retinol**
(auch TTR)

Es gibt bislang etwa 30 verschiedene Typen von Amyloidosen, von welchen die systemische Immunglobulin-Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose, OMIM: 254500, Prävalenz ~40/Million) am häufigsten vorkommt. Die Amyloidosen sind unterschätzte und lebensbedrohliche Erkrankungen.

Die hereditäre ATTR (**hATTR** oder **ATTRv**, OMIM: 105210) ist die zweithäufigste Amyloidose, eine sehr seltene Erberkrankung mit ca. 2.700 bis 3.500 Erkrankten in Europa (Prävalenz 1-9/Million), die einem autosomal-dominanten Erbgang folgt.

Sie beruht auf Mutationen des Gens für Transthyretin auf Chromosom 18. Die weltweit häufigste pathogene Mutation (~75%) führt zum Austausch von Valin durch Methionin an Position 30 (Val30Met), während andere Mutationen, wie der Austausch von Valin durch Isoleucin (Val122Ile), sehr viel seltener sind (~1%).

In den USA wurde jedoch Val30Met (~3%) deutlich seltener, dagegen Val122Ile viel häufiger (~23%) beobachtet. Darüber hinaus fand sich dort auch mit ~48% ein viel stärkeres Auftreten einer Wildtyp ATTR (**wtATTR**) als sich weltweit beobachten ließ (~5%).

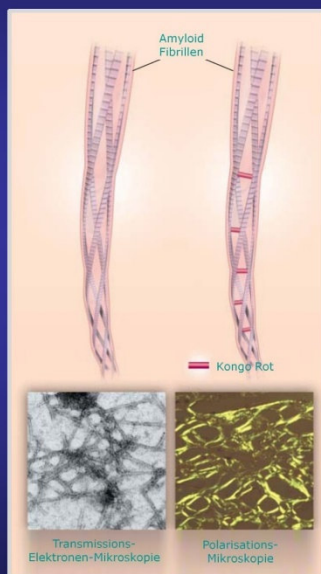
Arch Neurol. 2005 Jul;62(7):1057-62
Lancet Neurol. 2011 Dec;10(12):1086-97
Lancet. 2016 Jun 25;387(10038):2641-2654
J Am Coll Cardiol. 2016 Jul 12;68(2):161-72
N Engl J Med. 2024 Jun 27;390(24):2295-2307

*Amyloid-Transthyretin

kojda.de

Transthyretin-Amyloidose (ATTR)

Ursachen



Amyloidfibrillen

N Engl J Med. 2003 Aug 7;349(6):583-96.

Bei der Wildtyp ATTR (**wtATTR**) ist die Aggregation auf normales TTR zurückzuführen - ein Prozess, der mit zunehmendem Alter auftritt. Dabei scheinen oxidative Modifikationen, altersbedingtes Versagen zellulärer Homöostase-Mechanismen und Metallkationen das Gleichgewicht in Richtung der Monomere zu verschieben.

Unter physiologischen Bedingungen liegt TTR als Tetramer vor, welches neben dem Transport von Thyroxin und Retinol auch an der Erhaltung und Regulierung von Gedächtnis und Verhalten sowie Neuroprotektion bei ischämischen Schäden, Nervenregeneration oder der Alzheimer-Erkrankung teilhat.

TTR-Modifikationen bewirken Änderungen der Konformation des Proteins mit Destabilisierung des Tetramers und Erleichterung der Bildung amyloidogener (fehlgefalteter) Monomere.

Monomere bilden toxische Aggregate (Amyloid-Fibrillen), die sich interstitiell in Geweben, hauptsächlich peripheres Nervensystem und Herz, aber auch in Niere, Auge und ZNS anreichern und Funktions-Einschränkungen verursachen.

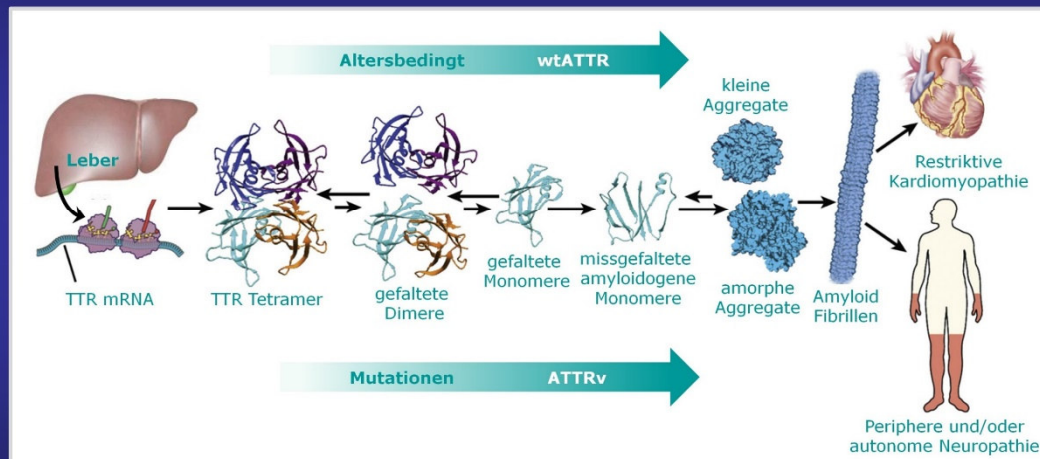
Arch Neurol. 2005 Jul;62(7):1057-62;
Lancet Neurol. 2011 Dec;10(12):1086-97
Neurol Ther. 2020 Dec;9(2):395-402.,
J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 11;73(22):2872-2891

kojda.de

Transthyretin-Amyloidose (ATTR)

Pathobiologie

- Dissoziation des Tetramers -

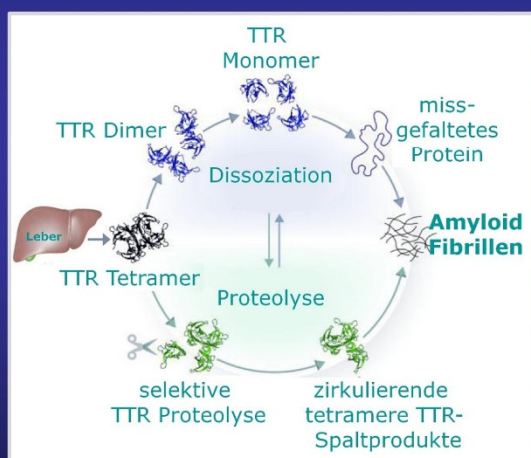


Das native TTR-Tetramer wird von der Leber ins Blut ausgeschieden, wobei geringere Mengen vom Plexus choroideus für den Liquor und von den retinalen Pigmentepithelzellen für den Glaskörper des Auges produziert werden. Eine Fehlfaltung und Aggregation von verändertem TTR führt zu Funktionsstörungen und den klinischen Phänotypen der ATTR-Amyloidosen.

Transthyretin-Amyloidose (ATTR)

Pathobiologie

- neu entdeckte Proteolyse des Tetramers -



Neben der Dissoziation des TTR-Tetramers konnte am Beispiel einer Mutation, der Ser52Pro-TTR-Variante, ein proteolytischer Weg zur Amyloid-Bildung gezeigt werden.

Dieser Austausch einer einzelnen Aminosäure fördert die Sensibilität des TTR-Tetramers für eine selektive proteolytische Spaltung. Die Peptidsplaltung führte zur Freisetzung des C-terminalen Restes 49–127, der insbesondere unter den Scherkräften im Kreislauf eine hohe amyloidogene Potenz aufwies.

Dementsprechend legt diese Erkenntnis nahe, dass die proteolytische Spaltung der nativen tetrameren TTR-Variante mit Bildung des Polypeptids 49–127 einen eigenständigen Weg der TTR-Amyloid-Bildung in vivo darstellt.

Mangione PP et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jan 28;111(4):1539-44

Transthyretin-Amyloidose (ATTR)

Symptome

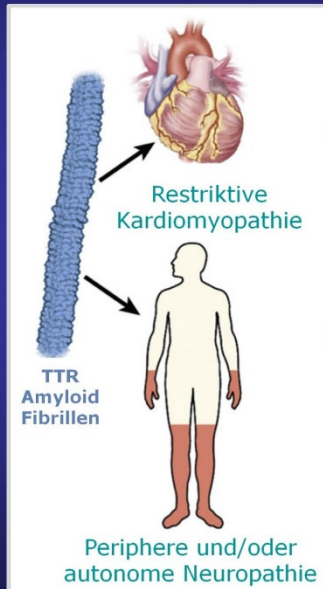


Abb. modifiziert nach: J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 11;73(22):2872-2891

Erkrankungsbeginn 3.-5. Lebensdekade, Form mit spätem Beginn (wtATTR) ist ebenfalls bekannt

Ablagerung im Herzen bei 80%, Arrhythmien, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), Reizleitungsstörungen (AV-Block), plötzlicher Herztod (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie, **ATTR-CM**)

Das Karpaltunnelsyndrom ist häufig das früheste Symptom, kann kardialen Symptomen um mehrere Jahre vorausgehen

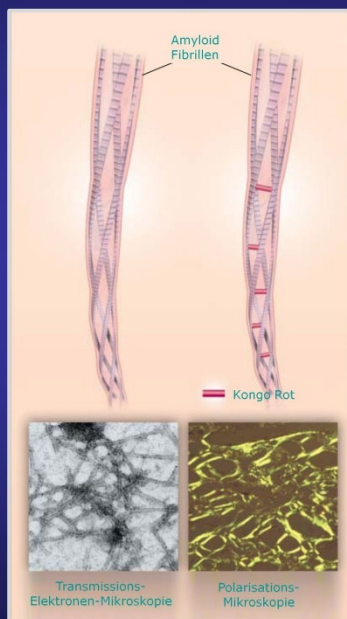
Sensorische Neuropathie zuerst in Füßen mit Taubheitsgefühl, neuropathischem Schmerz, Allodynie, im Verlauf Ausbreitung zu oberen Extremitäten, autonome Neuropathie mit u.a. orthostatischer Hypotonie, Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen (Dehydratation), Dysurie, Harnverhalt, Inkontinenz, Anhidrose, erektile Dysfunktion (Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie, **ATTR-PN**)

Progredienz zur motorischen Neuropathie mit Verlust der Gehfähigkeit, Endstadium der Erkrankung im Mittel nach 10,8 Jahren erreicht (große Variabilität)

Bei wtATTR scheinen vorwiegend Kardiomyopathien und bei ATTRv vor allem Neuropathien und Mischformen zu entstehen.

Transthyretin-Amyloidose (ATTR)

Therapie vor Tafamidis 2011



Amyloidfibrillen

N Engl J Med. 2003 Aug 7;349(6):583-96.

- **frühe Lebertransplantation** stoppt Progredienz,
 - mehr als 1.500 Transplantationen (meist V30M), 90 % der Patienten mit sensorischer Neuropathie bleiben stabil
 - behebt nicht Symptomatik im ZNS, da Transthyretin auch im Plexus choroideus gebildet wird
 - behebt nicht Symptomatik im Auge, da Transthyretin auch im Retinaepithel gebildet wird
 - bestehende Ablagerungen im Herz können auch durch normales Transthyretin vergrößert werden
- **Pharmakotherapie** (Beispiele)
 - Verlauf: Diflunisal (off-label, weltweit)
 - Schmerz: Opioide, Gabapentin, Pregabalin, Duloxetin
 - orthostatische Hypotonie: Midodrin, Fludrocortison
 - Übelkeit/Erbrechen: Domperidon, Metoclopramid
 - Diarrhöe: Opioide, Octreotid
 - erektile Dysfunktion: Sildenafil etc.
- **Chirurgie bei Karpaltunnel-Syndrom**

(Kompression des Nervus medianus im Karpaltunnel der Handwurzel mit Schwäche der Handmuskulatur und Minderung des Tastgefühls, kommt vorwiegend bei wtATTR vor)

Transthyretin-Amyloidose (ATTR)

Klinische Effektivität von Tafamidis



Tafamidis (20 mg/Tag) wurde für die Zulassung in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an 128 Patienten (Stadium 1) über 18 Monate geprüft, woran sich eine 12-monatige Nachbeobachtungsphase anschloss.*

Ko-primäre Endpunkte

„Neuropathy Impairment Score – Lower Limb (NIS-LL)“-Responder (keine Progression der Erkrankung) war in der ITT-Analyse mit einer Quote von 45,3 % zwar deutlich aber nicht signifikant von Placebo (29,5 %) verschieden ($P=0,0682$).

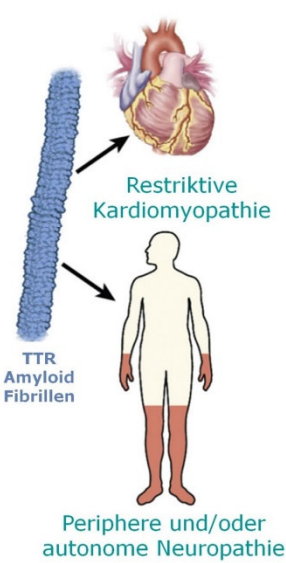
„Norfolk QOL-DN (total quality of life, TQOL)“- (Verschlechterung der Lebensqualität) war in der ITT-Analyse mit einer Änderung von 2,4 zwar deutlich aber nicht signifikant von Placebo (6,9 %) verschieden ($P=0,1157$).

Eine ebenfalls präspezifizierte Analyse, die den „Dropouts“ wegen Lebertransplantation Rechnung trägt, ergibt signifikante Ergebnisse. Transthyretin-Tetramer-Stabilisierung nur in der Verumgruppe nachweisbar.

Transthyretin-Amyloidose (ATTR)

Neuere verlaufsmodifizierende Pharmakotherapie



	Hereditäre ATTR-CM	Wildtyp ATTR-CM	Zulassung
	Tafamidis (2 x 61 mg/Tag)		2020
	Vutrisiran		2025
	Acoramidis		2025
	Hereditäre ATTR-PN	Wildtyp ATTR-PN	Zulassung
	Tafamidis-Meglumin* (2 x 20 mg/Tag)		2011
	Inotersen		2018
	Patirisan		2018
	Vutrisiran		2022
	Eplontersen		2025
	Diflunisal		2025

*20 mg Meglumin Salz entspricht 12,24 mg Tafamidis

Transthyretin-Amyloidose (ATTR)

Weitere Arzneistoffe zur Behandlung der familiären Amyloid Polyneuropathie

Alle bisherigen klinischen Studien (Ausnahme ATTR-ACT und HELIOS-B) untersuchten die Effekte bei Amyloid Polyneuropathie infolge der Transthyretin(TTR)-Amyloidose.

Neben Tafamidis wurden auch

- **Patisiran** (Onpattro®, Einführung 2018),
- **Inotersen** (Tegsedi®, Einführung 2018)
- **Vutrisiran** (Amvuttra®, Einführung 2022) und
- **Diflunisal** (Attrogy®, Einführung 2025),

als Krankheits-modifizierende Therapie geprüft.

Alle Arzneistoffe könnten nach den Ergebnissen der Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei der Polyneuropathie infolge der TTR-Amyloidose hilfreich sein.

Ein Direktvergleich zwischen diesen Arzneistoffen existiert nicht. Weitere systematische Beobachtungen müssen die Effektivität und Sicherheit zeigen.

Die neuen Pharmakotherapien sind vorteilhaft für die Patienten, da es nun möglich ist deren Präferenzen hinsichtlich der Applikationsart und die individuelle Verträglichkeit, auch bei zeitgleicher Polymedikation aufgrund von Komorbiditäten (z.B. bei wtATTR), besser zu berücksichtigen.

Darüber hinaus eröffnen sich wegen der unterschiedlichen Wirkmechanismen Alternativen bei unzureichender Wirksamkeit einschließlich einer bislang jedoch unzureichend geprüften Kombinationstherapie.

Transthyretin-Amyloidose (ATTR)

Studien zur Behandlung der ATTR-Kardiomyopathie

ATTR-ACT

(N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016)

Bei Patienten mit ATTR-CM war **Tafamidis** (n=264) im Vergleich zu Placebo (n=177) mit einem Rückgang der Gesamtmortalität und der kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufenthalte verbunden und verringerte die Abnahme von Funktionsfähigkeit und Lebensqualität.

HELIOS-B

(N Engl J Med. 2025 Jan 2;392(1):33-44)

Die Behandlung mit **Vutrisiran** (n=326) führte zu einem geringeren Risiko für Tod aus jeglicher Ursache und für kardiovaskuläre Ereignisse als Placebo (n=329) und bewahrte die funktionelle Kapazität und Lebensqualität. Der Nutzen im Sinne der Reduktion des relativen Risikos war unabhängig von der Ko-Medikation mit Tafamidis.

In beiden Studien lag die Rate von Todesfällen jeglicher Ursache in den Placebo-Armen in 30 Monaten bei ca. 40%!

Ein Direktvergleich zwischen diesen Arzneistoffen existiert nicht.

Acoramidis (Beyonttra®)

Arzneistoff
Acoramidis (Beyonttra®)

Indikation
Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Zusatznutzen
nicht belegt

Acoramidis vermindert die Dissoziation des Transthyretin(TTR)-Tetramers in Monomere und deren Aggregation zu Oligomeren und pathogenen Amyloid-Fibrillen

Hersteller
Bayer Vital GmbH, Leverkusen

*Abb.: <https://de.wikipedia.org/wiki/Acoramidis>

Acoramidis (Beyonttra®)

Wirkungsmechanismus

Acoramidis vermindert die Dissoziation der Transthyretin-(TTR)Tetramere in Monomere

The diagram illustrates the TTR aggregation pathway. On the left, under 'Funktionelle TTR-Strukturen', are 'stabilisiertes TTR Tetramer' and 'TTR Tetramer'. An arrow labeled 'Acoramidis' points to 'gefaltete Dimere'. From there, the pathway continues through 'gefaltete Monomere', 'missgefaltete amyloidogene Monomere', 'amorphe Aggregate', and finally 'Amyloid Fibrillen' on the right, which are labeled 'Pathologische TTR-Strukturen'.

Acoramidis stabilisiert das Transthyretin-Tetramer, verringert Bildung und Fehlfaltung der Monomere sowie Bildung der Amyloid-Fibrillen. Der Wirkungsmechanismus ähnelt dem von Diflunisal und Tafamidis, die ebenfalls das Transthyretin-Tetramer durch Bindung an die beiden zu 99 % unbesetzten Thyroxin-Bindungsstellen (TTR-Dimer-Dimer-Schnittstelle) stabilisieren. Diese drei Arzneistoffe zur ATTR-Therapie können oral verwendet werden.

Abb. modifiziert nach: J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 11;73(22):2872-2891
Struktur Acoramidis aus: <https://de.wikipedia.org/wiki/Acoramidis>

Acoramidis (Beyonttra®)

Klinische Effektivität



Doppelblinde im Verhältnis 2:1 randomisierte Phase 3 Studie (ATTRibute-CM) an 632 Patienten mit ATTR-CM, die 30 Monate 712 mg Acoramidis zweimal täglich oder Placebo erhielten. Die Patienten waren überwiegend weiß (88%), männlich (90%) und an einer wtATTR-CM (90%) erkrankt. Der Schweregrad der Amyloidose lag bei den meisten Patienten in NAC Stadien I-II* (89%) und das Herzinsuffizienz-Stadium nach NYHA lag bei I-II (82%).

Hierarchische Komponenten

Tod aus jeglicher Ursache, kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte, NT-proBNP, 6-Minuten-Gehstrecke
 Tod aus jeglicher Ursache, kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte, 6-Minuten-Gehstrecke
 Tod aus jeglicher Ursache, kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte

Win ratio (95% CI)

P-Wert

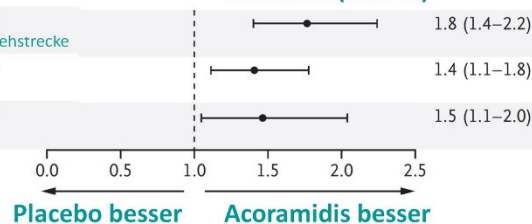


Abb. modifiziert nach: Gillmore JD et al., N Engl J Med. 2024 Jan 11;390(2):132-142.

Die Studie erfolgte nach einer vierstufigen primären hierarchischen Analyse aus Tod jeglicher Ursache, kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte, Veränderung des N-terminalen pro-B-Typ-natriuretischen Peptidspiegels (NT-proBNP) gegenüber dem Ausgangswert und die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber dem Ausgangswert. Verglichen mit Placebo führte Acoramidis zu einem signifikant besseren vierstufigen primären hierarchischen Ergebnis, das Komponenten der Mortalität, Morbidität und Funktion umfasste.

kojda.de

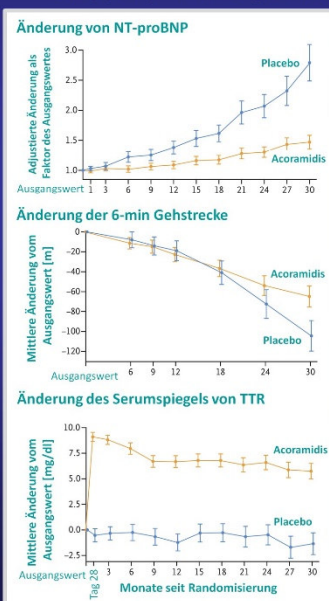
*NAC=National Amyloidosis Centre Stadium (Eur J Heart Fail. 2024 Sep;26(9):2008-2012)

Acoramidis (Beyonttra®)

Klinische Effektivität

Zentrale sekundäre Endpunkte

Nicht dargestellt sind die signifikant bessere Lebensqualität in der Acoramidis-Gruppe ($P < 0,001$) sowie der Trend zur geringeren Mortalität jeder Ursache ($P > 0,05$)



Die 30-monatige Veränderung des NT-proBNP-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert (Verhältnis der adjustierten geometrischen mittleren Faktoränderung) betrug 0,529 zugunsten von Acoramidis (95 % KI, 0,463 bis 0,604).

Die Abnahme der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber dem Ausgangswert war in der Acoramidis-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (mittlere Differenz von 39,6 m zugunsten von Acoramidis; 95 % KI, 21,1-58,2; $P < 0,001$).

Der Serum-TTR-Spiegel, der bei Patienten mit ATTR-CM typischerweise unter dem Normalwert oder im unteren Normbereich liegt, war während der gesamten Studie in der Acoramidis-Gruppe durchweg höher als in der Placebo-Gruppe (mittlere Differenz von 7,01 mg/dl zugunsten von Acoramidis; 95 % KI, 5,79 bis 8,40; $P < 0,001$).

kojda.de

Abb. modifiziert nach: Gillmore JD et al., N Engl J Med. 2024 Jan 11;390(2):132-142.



Acoramidis (Beyonttra®)



Nebenwirkungen

In der klinischen Studie waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Durchfall (11,6%) und Gicht (11,2%).

Die Mehrzahl der Fälle von Durchfall und Gicht waren nicht schwerwiegend und klangen wieder ab.

Die Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition von 421 Patienten mit ATTR-CM gegenüber zweimal täglicher oraler Einnahme von 712 mg Acoramidis (zwei Tabletten zu je 356 mg) in einer randomisierten, doppel-blinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie mit einer festgelegten Behandlungsdauer von 30 Monaten wider.

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen (≥ 10%):

- Diarrhoe
- Gicht



ABDA-Datenbank, Fachinformation
Beyonttra®, Stand 11/2025



Acoramidis (Beyonttra®)



Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Warnhinweise

Acoramidis wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) liegen nur begrenzte Daten vor. Es liegen keine Daten für Dialysepatienten vor. Daher sollte Acoramidis bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Schwangerschaft: keine Erfahrungen, tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität bei einer Dosis gezeigt, die auch eine maternale Toxizität verursachte. Die Anwendung von Acoramidis während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit: Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Acoramidis soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität: keine Daten am Menschen, kein Einfluss in tierexperimentellen Studien



ABDA-Datenbank, Fachinformation
Beyonttra®, Stand 11/2025

Acoramidis (Beyontra®)



Fazit

Acoramidis kann das Transthyretin-Tetramer durch Bindung an die beiden zu 99 % unbesetzten Thyroxin-Bindungsstellen stabilisieren und dadurch die Bildung der toxischen Monomere vermindern. Der gleiche Mechanismus liegt auch der Wirkung von Tafamidis und Diflunisal zugrunde

Acoramidis ist nach Tafamidis und Vutrisiran die dritte in Deutschland zugelassene und die zweite orale Pharmakotherapie bei wtATTR-CM und hATTR-CM. In der doppelblinden, 2:1 randomisierten Phase 3 Studie (ATTRibute-CM) erfolgte eine vierstufige primäre hierarchische Analyse aus Tod aus jeglicher Ursache, kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte, Veränderung des N-terminalen pro-B-Typ-natriuretischen Peptidspiegels (NT-proBNP) gegenüber dem Ausgangswert und die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber dem Ausgangswert. Verglichen mit Placebo führte Acoramidis zu einem signifikant besseren vierstufigen primären hierarchischen Ergebnis, das Komponenten der Mortalität, Morbidität und Funktion umfasste.

In der klinischen Studie waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Durchfall (11,6%) und Gicht (11,2%). Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff. In der Schwangerschaft und Stillzeit wird die Anwendung nicht empfohlen.

Die Therapie kostet bei der empfohlenen Dosierung von 2x712mg/Tag ($\pm$ 4 Tabl./Tag) **389,86 €/Tag.**

Zum Vergleich: Tafamidis (VYNDAQEL®) 61mg kostet 370,91 €/Tag.



kojda.de



Diflunisal (Attrogy®)

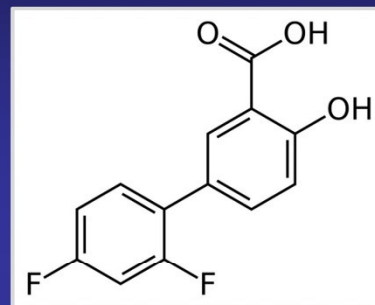


Arzneistoff

Diflunisal (Attrogy®)

Indikation

Behandlung der Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose)



Diflunisal vermindert die Dissoziation des Transthyretin(TTR)-Tetramers in Monomere und deren Aggregation zu Oligomeren und pathogenen Amyloid-Fibrillen

Zusatznutzen

nicht belegt

Hersteller

Purpose Pharma International AB, Stockholm, Schweden

kojda.de

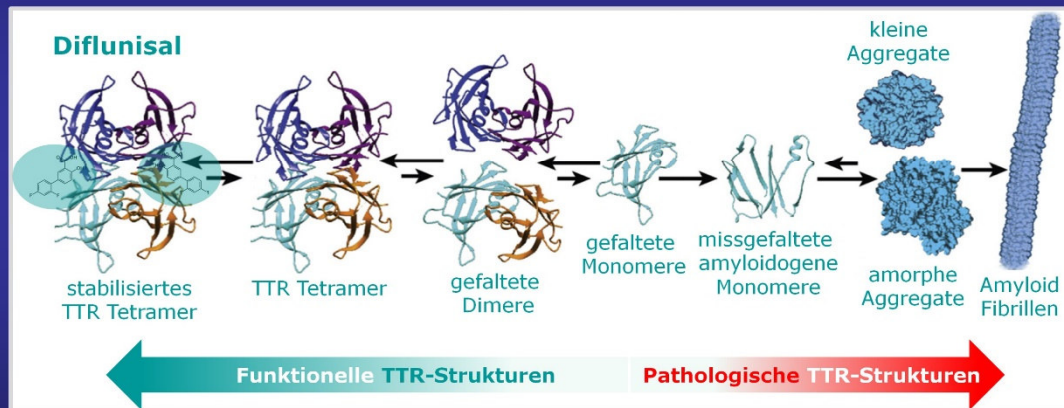
*Abb.: <https://de.wikipedia.org/wiki/Diflunisal>

Diflunisal (Attrogy®)

Wirkungsmechanismus



Diflunisal vermindert die Dissoziation der Transthyretin-(TTR) Tetramere in Monomere



Diflunisal stabilisiert das Transthyretin-Tetramer, verringert Bildung und Fehlfaltung der Monomere sowie Bildung der Amyloid-Fibrillen. Der Wirkungsmechanismus ähnelt dem von Acoramidis und Tafamidis, die ebenfalls das Transthyretin-Tetramer durch Bindung an die beiden zu 99 % unbesetzten Thyroxin-Bindungsstellen (TTR-Dimer-Dimer-Schnittstelle) stabilisieren. Diese drei Arzneistoffe zur ATTR-Therapie können oral verwendet werden.

Diflunisal (Attrogy®)

Klinische Effektivität



Dem Zulassungsantrag lag im Wesentlichen eine ältere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zugrunde (Berk et al., 2013), die zwischen 2006 und 2012 an 130 Patienten mit familiärer Amyloid-Polyneuropathie durchgeführt wurde und in Amyloid-Zentren in Schweden, Italien, Japan, England und den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde.* Die Studie stammt von einem akademischen Konsortium („Diflunisal Trial Consortium“) und war nicht als Zulassungsstudie konzipiert.

Es wurden insgesamt 130 Patienten (ca. 33% weiblich, ca. 78% weiß) im Alter von ca. 60 Jahren randomisiert, die eine familiäre Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ (hATTR-PN) und einen Ausgangswert des „Neuropathy Impairment Score plus 7 Nerven tests“ (NIS+7) von ca. 55 Punkten aufwiesen.

Diflunisal (Attrogy®)

Klinische Effektivität



Primärer Endpunkt war der Unterschied im Fortschreiten der Polyneuropathie zwischen den Behandlungen. Dieser wurde anhand NIS+7 bestimmt, der von 0 (keine neurologischen Ausfälle) bis 270 Punkten (keine nachweisbare periphere Nervenfunktion) reicht.

Der NIS+7-Punkt看wert in der Placebo-Gruppe stieg um 25,0 (95 % CI, 18,4–31,6) Punkte, während in der Diflunisal-Gruppe ein Anstieg um 8,7 (95 % CI, 3,3–14,1) Punkte beobachtet wurde.

Dies entspricht einer Differenz von 16,3 Punkten (95 % CI, 8,1–24,5 Punkte; $P < 0,001$) zugunsten von Diflunisal.

Zu den **sekundären Endpunkten** gehörten ein Fragebogen zur Lebensqualität (36-Item Short-Form Health Survey [SF-36], Skala von 0–100 Punkten, niedrigere Werte spiegeln einen verminderten Status wider) und der modifizierte Body-Mass-Index (Produkt aus Serumalbumin-Konzentration (in g/l) und BMI, korreliert mit der Überlebensrate bei hATTR-PN), der sich jedoch nicht signifikant veränderte.

Die körperliche Lebensqualität (SF-36-Werte) stabilisierte sich bei den Patienten, die eine Behandlung mit Diflunisal erhielten, vom Ausgangswert bis zum Ende der zweijährigen Studie (1,2 Punkte; 95 % KI, –1,2 bis 3,7 Punkte), während sie in der Placebo-Gruppe abnahm (–4,9 Punkte; 95 % KI, –7,6 bis –2,1 Punkte; $P = 0,001$).

Dies entspricht einer Differenz von –6.1 Punkten (95% CI –9,8, –2,5; $P < 0,001$) zugunsten von Diflunisal.

Daten aus: Berk JL et al., JAMA. 2013 Dec 25;310(24):2658-67

kojda.de

*EPAR Attrogy, EMEA/H/C/006248/0000, 25 April 2025, EMA/161582/2025

Diflunisal (Attrogy®)

Nebenwirkungen



Die häufigsten und wichtigsten Nebenwirkungen, die für Diflunisal berichtet wurden, sind gastrointestinale Nebenwirkungen. Bei einigen wenigen mit Diflunisal behandelten Patienten wurde über ein offenkundiges Überempfindlichkeitssyndrom berichtet.

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen ($\geq 10\%$):

- Dyspepsie

Häufige unerwünschte Wirkungen ($\geq 1\%$ und $< 10\%$):

- Virale Gastroenteritis
- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Somnolenz, Schlaflosigkeit
- Okuläre Hypertonie
- Tinnitus
- Herzinsuffizienz
- Hypertonie
- Gastrointestinale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Flatulenz, gastrointestinale Perforation und Blutungen, gastroösophageale Refluxerkrankung
- Ausschlag, Schwitzen, Dermatitis, Erythem
- Nierenversagen, Proteinurie
- Ermüdung, Ödem, peripheres Ödem, Brustkorbschmerz, frühzeitige Sättigung
- Okkultes Blut positiv, Hämatokrit erniedrigt

kojda.de

ABDA-Datenbank, Fachinformation Attrogy®, Stand 07/2025



Diflunisal (Attrogy®)





Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- frühere akute Asthmaanfällen, Urtikaria, Rhinitis oder Angioödem, die durch Acetylsalicylsäure oder andere NSAR ausgelöst wurden, aufgrund des Risikos einer Kreuzreaktion
- aktive gastrointestinale Blutung
- schweres kardialen Versagen
- schwere Nierenfunktionsstörung ($GFR \leq 30$ ml/min)
- schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).
- Die Anwendung des Arzneimittels im dritten Trimester der Schwangerschaft
- Die Anwendung des Arzneimittels bei stillenden Müttern.

Warnhinweise

Auf die Listung der zahlreichen Warnhinweise wird hier verzichtet und auf die jeweils aktuelle Fachinformation verwiesen.





ABDA-Datenbank, Fachinformation
Attrogy®, Stand 07/2025



Diflunisal (Attrogy®)



Fazit

Das seit langem bekannte und lange als Analgetikum und Acetylsalicylsäure-Derivat verfügbare Diflunisal (Fluniget®, a.H.) kann das Transthyretin-Tetramer durch Bindung an die beiden zu 99 % unbesetzten Thyroxin-Bindungsstellen stabilisieren und dadurch die Bildung der toxischen Monomere vermindern. Der gleiche Mechanismus liegt auch der Wirkung von Tafamidis und Acoramidis zugrunde.

Dem Zulassungsantrag lag im Wesentlichen eine ältere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zugrunde, die nicht als Zulassungsstudie konzipiert war und zwischen 2006 und 2012 an 130 Patienten mit familiärer Amyloid-Polyneuropathie, durchgeführt wurde. Nach den Ergebnissen dieser Studie kann Diflunisal das Fortschreiten der Polyneuropathie (primärer Endpunkt) verringern sowie die physische Lebensqualität (sekundärer Endpunkt) verbessern.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Nebenwirkungen (Dyspepsie). Hinzu kommen >10 häufige unerwünschte Wirkungen, von denen viele den typischen Nebenwirkungen von ASS bzw. NSAR gleichen. Dementsprechend existieren auch eine Reihe von Kontraindikationen einschließlich Schwangerschaft (3. Trimenon) und Stillzeit.

Die Therapie kostet bei der empfohlenen Dosierung von 2x250mg/Tag ($\triangleq$ 2 Tabl./Tag) **269,80 €/Tag.**

Zum Vergleich: Tafamidis (Vyndaqel® 20mg) kostet 436,02 €/Tag.



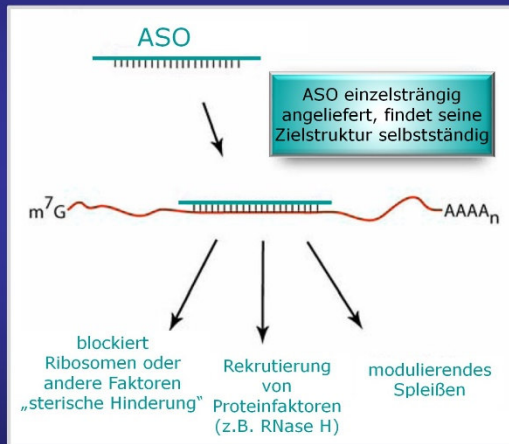




Polyneuropathie bei TTR-Amyloidose

Nukleinsäure-Arzneistoffe zur Behandlung der familiären Amyloid Polyneuropathie

Verminderung der hepatischen Biosynthese von TTR



Inotersen ist ein Antisense-Oligonukleotid (**ASO**), das beim Menschen die Transthyretin-(TTR) Produktion hemmt.

Durch Modifikation als 2'-O-2-Methoxyethyl (2'-MOE) Phosphorthioat-Derivat wird die notwendige Stabilität erreicht.

Es lagert sich an die TTR-Messenger-RNA (mRNA) und bewirkt den Abbau von mutierter und normaler TTR-mRNA.

Es muss einmal wöchentlich s.c. appliziert werden.

Antisense Oligonukleotide (ASOs) müssen als einzelsträngige Oligonukleotide stabil sein und ihr Ziel alleine finden.

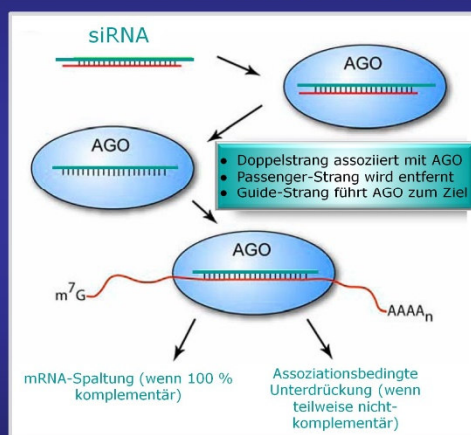
Abb. modifiziert: Josten LM, Burghardt E. Amyotrophe Lateralsklerose. Fortbildungsteilgramm Pharmazie 2018;12(6):221-249
<http://www2.hhu.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsteilgrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2018>

kojda.de

Polyneuropathie bei TTR-Amyloidose

Nukleinsäure-Arzneistoffe zur Behandlung der familiären Amyloid Polyneuropathie

Verminderung der hepatischen Biosynthese von TTR



Patirisan und Vutrisiran

Patirisan und Vutrisiran sind doppelsträngige **siRNAs**, die den zellulären Abbau der TTR-mRNA und eine Verminderung des TTR-Proteins bewirken.

Small interfering RNA (siRNA) liegen doppelsträngig vor und werden von Argonauten-Proteinen (AGO), einem Teil des RNA-induced silencing complex (RISC), aufgenommen.

Abb. modifiziert: Josten LM, Burghardt E. Amyotrophe Lateralsklerose. Fortbildungsteilgramm Pharmazie 2018;12(6):221-249
<http://www2.hhu.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsteilgrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2018>

kojda.de

Polyneuropathie bei TTR-Amyloidose

Zelluläre Aufnahme von Nukleinsäure-Derivaten

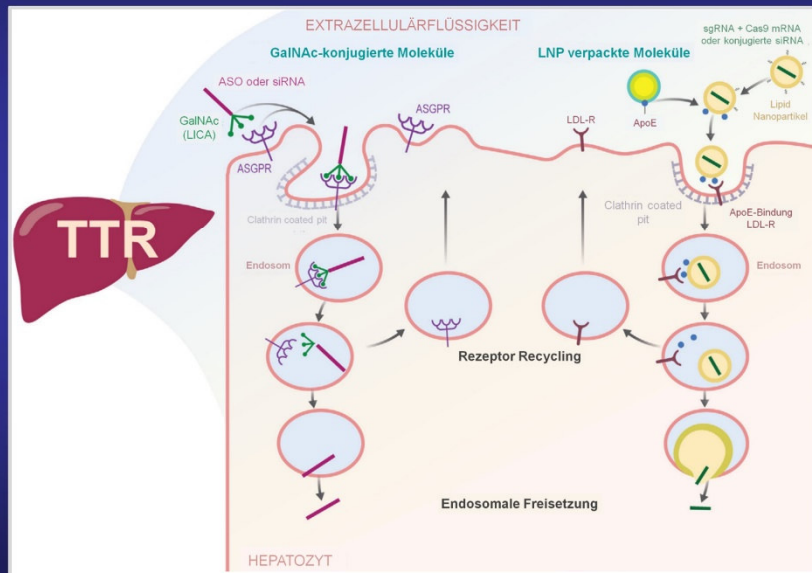
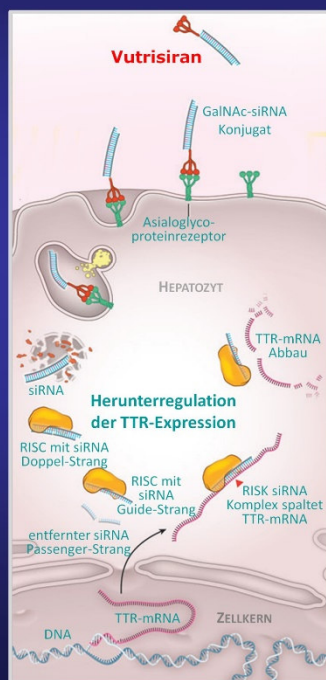


Abb. modifiziert nach: Brannagan TH et al., J Peripher Nerv Syst. 2022

kojda.de

Polyneuropathie bei TTR-Amyloidose

Zelluläre Aufnahme und Wirkung von Vutrisiran



Vutrisiran ist ein chemisch synthetisiertes doppelsträngiges RNA-Molekül, das eine Kombination aus 2'-F- und 2'-OMe-Nukleotiden enthält. Der Sense-Strang enthält 21 Nukleotide und zwei Phosphorthioat-Bindungen am 5'-Ende und der Antisense-Strang 23 Nukleotide sowie vier Phosphorthioat-Bindungen, jeweils zwei am 3'- und am 5'-Ende.

Das 3'-Ende des Antisense-Strangs ist an die triantennäre N-Acetylgalactosamin (**GalNAc**)-Gruppe konjugiert.

Wenn Vutrisiran über GalNAc-Wechselwirkungen mit dem ASGPR-Rezeptor an die Hepatozyten abgegeben wird, gelangt der Leitstrang des Doppelstrangs in den RISC-Komplex, hybridisiert mit der TTR-mRNA und spaltet diese (rotes Dreieck), wodurch die TTR-Proteinbiosynthese verhindert wird.

kojda.de

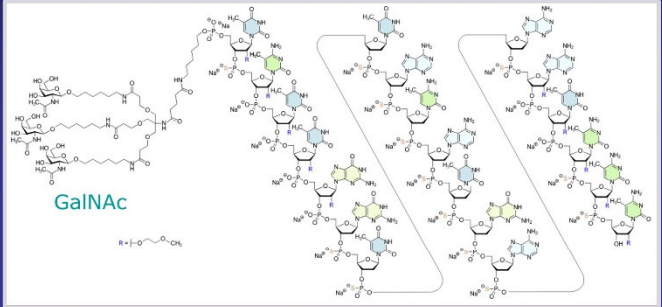
Abb. modifiziert nach: N Engl J Med. 2017;376

Eplontersen (Wainzua®)

Arzneistoff
Eplontersen (Wainzua®)

Indikation
hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

Zusatznutzen
nicht belegt



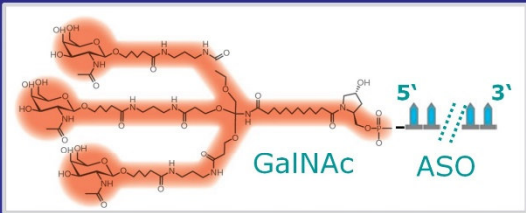
Eplontersen vermindert die hepatische Biosynthese von Transthyretin (TTR). Das Antisense Oligonukleotid ist zur verbesserten Aufnahme in Hepatozyten mit trivalentem N-Acetyl-galactosamin (GalNAc) konjugiert.

Hersteller
AstraZeneca GmbH, Hamburg

*Abb.: <https://de.wikipedia.org/wiki/Eplontersen>

Eplontersen (Wainzua®)

Wirkungsmechanismus



Eplontersen ist ein stabilisiertes einsträngiges kleines (20mer) Antisense-Oligonukleotid (ASO), das am 5'-Ende mit trivalentem N-Acetyl-galactosamin (GalNAc) konjugiert ist. Die Konjugation mit GalNAc ermöglicht den Eintritt des hydrophilen ASO in die Hepatozyten über Asialoglykoproteinrezeptoren, die den Galaktoserest erkennen und binden.*

Unmodifizierte ASOs werden sehr rasch durch Exonuklease und Endonuklease abgebaut. Daher ist Eplontersen durch verschiedene Modifikationen stabilisiert worden.

Eplontersen ist ein synthetisches Oligonukleotid mit 20 Basen, das aus einem gemischten Rückgrat aus fünf 2'-O-(2-Methoxy-ethyl)-Nukleosiden an jedem Ende und zehn 2'-Desoxynukleosiden in der Mitte (wichtiger DNA-ähnlicher Strukturteil). Es ist am 5'-Terminus mithilfe eines Aminohexyl-Linkers konjugiert.

Die Nukleinsäure Modifikationen bewirken eine wesentliche Steigerung der Stabilität ohne die Bindung an die TTR-mRNA zu beeinträchtigen.

*Abb. modifiziert nach: N Engl J Med. 2017;376

Eplontersen (Wainzua®)

Wirkungsmechanismus

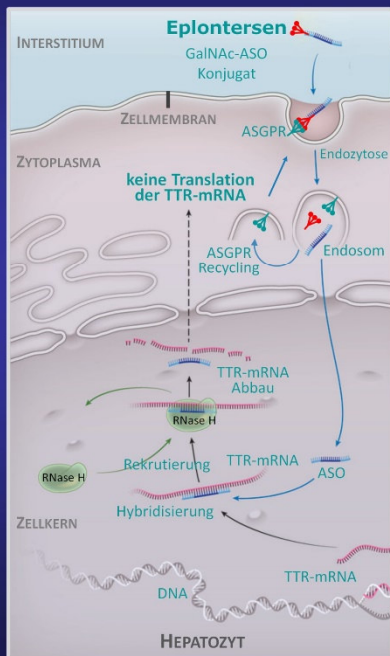


Abb. modifiziert nach: N Engl J Med 2019;380:57-70 (ASGPR=Asialoglykoproteinrezeptor)

Die in Hepatozyten durch Transkription entstandene mRNA für Transthyretin (TTR) wird normalerweise in das monomere TTR-Protein translatiert.

Nach der Behandlung mit Eplontersen erreicht dieses über die ASGPR vermittelte Endozytose das Zytoplasma von Hepatozyten und das Antisense-Oligonukleotid (ASO) hybridisiert mit der normalen (Wildtyp) und der mutierten TTR-mRNA.

Der DNA-Anteil des ASO rekrutiert RNase H und aktiviert diese. Sie erkennt das RNA-DNA-Heteroduplex-Molekül und spaltet die TTR-mRNA, wodurch die Biosynthese des TTR-Proteins vermindert wird.

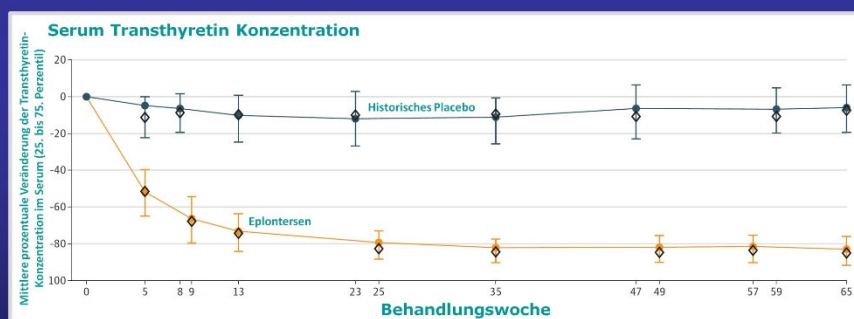
Dies reduziert, ähnlich wie bei Patirisiran und Vutrisiran, die Bildung von TTR-Monomeren, deren Fehlfaltung sowie die Entstehung von Amyloid-Fibrillen.

Gleichzeitig sinkt aber auch die Plasmakonzentration der physiologischen Tetramere und damit deren Funktion, vor allem hinsichtlich der Versorgung des Körpers mit Vitamin A.

Eplontersen (Wainzua®)

Klinische Effektivität

Randomisierte multizentrische im Verhältnis 6:1 randomisierte Open-label Phase 3 Studie (NEUROTTRransform) an 144 Patienten mit hATTR-PN, die 66 Wochen alle 4 Wochen 45 mg Eplontersen s.c. erhielten. Die historische Placebogruppe (n=60) stammt aus der Phase 3 Studie mit Inotersen (NEURO-TTR*). Die Patienten waren überwiegend weiß (78%), männlich (69%) und wiesen neben 19 anderen Varianten hauptsächlich eine TTR-Val30Met (69%) Mutation sowie in der Mehrzahl (82%) eine leichte bis mittlere Polyneuropathie auf und 69% hatten eine vorherige Therapie mit Tafamidis oder Diflunisal erhalten.



In der Studie wurden 3 primäre Endpunkte definiert, von welchen oben die Änderung der Serum Transthyretin Konzentration dargestellt ist. Die bereinigte mittlere Differenz zwischen Eplontersen und dem historischen Placebo in Woche 65 betrug -70,4% (95% KI, -75,2% bis -65,7%; P<0,001).

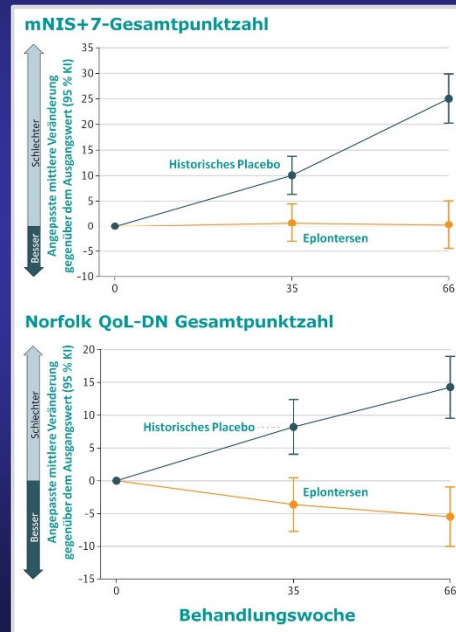
*Benson MD et al., N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):22-31

Abb. modifiziert nach: Coelho T et al., JAMA. 2023 Oct 17;330(15):1448-1458.

Eplontersen (Wainzua®)

Klinische Effektivität

Weitere primäre Endpunkte



Veränderungen des modifizierten Neuropathy Impairment Score +7 Gesamtwerts (mNIS+7, liegt zwischen -22,3 und 346,3, wobei höhere Werte eine schlechtere Funktion anzeigen).

Die bereinigte mittlere Differenz zwischen Eplontersen und dem historischen Placebo in Woche 66 betrug -24,8 (95 % KI, -31,0 bis -18,6; $P < 0,001$).

Veränderungen des Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy Gesamtwerts (Norfolk QoL-DN, liegt zwischen -4 und 136, wobei höhere Werte auf eine schlechtere Lebensqualität hinweisen).

Die bereinigte mittlere Differenz zwischen Eplontersen und dem historischen Placebo in Woche 66 betrug -19,7 (95 % KI, -25,6 bis -13,8; $P < 0,001$).

kojda.de

Abb. modifiziert nach: Coelho T et al., JAMA. 2023 Oct 17;330(15):1448-1458.

Eplontersen (Wainzua®)

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Eplontersen waren erniedrigtes Vitamin A (97 % der Patienten) und Erbrechen (9 % der Patienten).

Die Sicherheitsdaten spiegeln die Arzneimittel-Exposition von 144 Patienten mit Polyneuropathie verursacht durch ATTRv (ATTRv-PN) wider, die auf Eplontersen randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eplontersen erhielten.

Sehr häufige unerwünschte Wirkungen ($\geq 10\%$):

- Vitamin A erniedrigt (Basierend auf Laborergebnissen lag der Vitamin-A-Wert während der Studie unterhalb der Normuntergrenze.)

Häufige unerwünschte Wirkungen ($\geq 1\%$ und $< 10\%$):

- Erbrechen
- Erythem an der Injektionsstelle
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Jucken an der Injektionsstelle

kojda.de

ABDA-Datenbank, Fachinformation Wainzua®, Stand 01/2026



Eplontersen (Wainzua®)





Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Warnhinweise

Vitamin-A-Spiegel Vor Einleitung einer Behandlung mit dem Arzneimittel müssen Vitamin-A-Spiegel im Serum unterhalb des unteren Normwerts korrigiert und alle okulären Symptome oder Anzeichen, die auf einen Vitamin-A-Mangel hinweisen, untersucht werden.

Patienten, die das Arzneimittel erhalten, sollen eine Vitamin-A-Supplementierung von ungefähr 2500 IE (Frauen) bis 3000 IE (Männer) pro Tag (jedoch nicht mehr) einnehmen, um das potenzielle Risiko von okulären Symptomen aufgrund eines Vitamin-A-Mangels zu reduzieren.

Schwangerschaft: keine Erfahrungen, keine tierexperimentellen Studien, keine Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung betreiben.

Stillzeit: Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden, Nutzen des Stillens für das Kind und Nutzen der Behandlung für die Frau abwägen.

Fertilität: keine Daten am Menschen, kein Einfluss in tierexperimentellen Studien



ABDA-Datenbank, Fachinformation
Wainzua®, Stand 01/2026



Eplontersen (Wainzua®)





Fazit

Eplontersen ist ein GalNac-konjugiertes Antisense Oligonukleotid, dass mit der normalen (Wildtyp) und der mutierten TTR-mRNA hybridisiert und deren Abbau induziert. Im Gegensatz zu den TTR stabilisierenden Arzneistoffen wie Tafamidis reduziert es, ähnlich wie Patirisan und Vutrisiran, die Bildung von TTR-Monomeren, deren Fehlfaltung sowie die Entstehung von Amyloid-Fibrillen.

Eplontersen ist bereits der vierte RNA-Silencer zur verlaufsmodifizierenden Pharmakotherapie der hATTR-PN. In der offenen, 6:1 randomisierten Phase 3 Studie (NEUROTTRansform) an 144 Patienten mit hATTR-PN erfolgte ein Vergleich mit einer historischen Placebogruppe, die aus der Zulassungsstudie für Inotersen (NEURO-TTR) stammte. Verglichen mit Placebo führte die Behandlung mit 45 mg Eplontersen s.c. alle 4 Wochen zu einer signifikanten Änderung der drei primären Endpunkte Serum Transthyretin Konzentration (Abnahme), der Progredienz der Polyneuropathie (keine Zunahme) und einer Verbesserung der Lebensqualität.

In der klinischen Studie waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen erniedrigtes Vitamin A (97%) und Erbrechen (9%). Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff. In der Schwangerschaft wird die Anwendung nicht empfohlen und in der Stillzeit muss der Nutzen für die Mutter gegen eine mögliche Schädigung des Säuglings abgewogen werden.

Die Therapie kostet bei der empfohlenen Dosierung von 45mg/Monat ($\pm$ 1 s.c. Injektion) **1.064,84 €/Tag.**

Zum Vergleich: Tafamidis (Vyndaqel® 20mg) kostet 436,02 €/Tag.







Gruppe Antidementiva*

Antidementiva			
Donanemab (Kisunla®)	Antikörper mit hoher Affinität für die modifizierte N-terminal verkürzte Form des Beta-Amyloids (N3pE-Aβ), unterstützt Plaques-Entfernung durch Phagozytose über Mikroglia	leichte kognitive Störung, leichte Alzheimer-Demenz, ohne Apolipoprotein E-ε4 (ApoE-ε4)- oder ApoE-ε4-Nachweis, mit Amyloid-Pathologie	nicht belegt (IQWiG)
Lecanemab (Leqembi®)	Antikörper, gerichtet gegen aggregierte lösliche und unlösliche Formen von Amyloid-Beta	leichte kognitive Störung, leichte Alzheimer-Demenz, ohne Apolipoprotein E-ε4 (ApoE-ε4)- oder ApoE-ε4-Nachweis, mit Amyloid-Pathologie	nicht belegt (IQWiG)

Hinweis:

Eine ausführliche Darstellung des Wirkungsmechanismus sowie der klinischen Effektivität beider Antikörper findet sich in folgendem Beitrag dieser Ausgabe:

Lange F. Die Alzheimer-Hypothesen und daraus abgeleitete Therapieoptionen.
Fortbildungstelegramm Pharmazie 2026;20(1):1-25

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2026>

*Vollständige Liste erhältlich unter: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html#2026>

kojda.de

UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf

hhu
Heinrich Heine
Universität
Düsseldorf

Demenzerkrankungen

Definition der Demenz



„Menschsein heißt nicht nur funktionieren, heißt nicht nur jugendlich sein, heißt nicht nur erfolgreich sein, sondern heißt auch, mit den existenziellen Herausforderungen des Lebens, die einem nicht schmecken, aber trotzdem umzugehen. Und Demenz ist ein Weg aus dem Leben.“ (Thomas Klie*)

Demenz (F00-F03) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen.

Das Bewusstsein ist nicht getrübt.

Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf.

Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen.

*aus: Deutschlandfunk Kultur

<https://www.deutschlandfunkkultur.de/demenz-gibt-es-ein-glueckliches-leben-mit-der-krankheit-100.html>

kojda.de

aus: ICD-10-Code: F00-F03

<https://www.icd-code.de/icd/code/F00-F09.html>

Demenzerkrankungen

Epidemiologie der Demenz

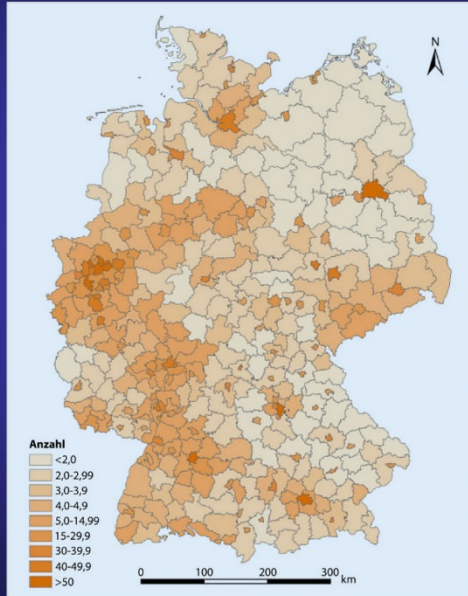


Bild aus: Thyrian et al., Nervenarzt 2020
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7606288/>

Die Prävalenz von Demenzen steigt mit steigendem Lebensalter. Nach derzeitigen Zahlen für Deutschland liegt die Prävalenz

- im Alter von 60-59 Jahren bei ca. 1,2% und
- im Alter von ≥ 90 Jahren bei ca. 41%.

Außerdem gibt es große regionale Unterschiede bei der geschätzten Anzahl an Demenz erkrankter Menschen in Deutschland (pro qkm auf Kreisebene).

Insgesamt beträgt die Prävalenz etwa 9%, was ca. 1.534.170 Patienten betrifft.*

Frauen sind im Schnitt häufiger betroffen als Männer.

Aufgrund der steigenden Alterung in vielen Gesellschaften geht man von einer deutlichen Steigerung in den nächsten Jahrzehnten aus.

Demenzerkrankungen

Einteilung von Demenzen nach ICD-10

- F00 Alzheimer-Demenz (AD)
- F01 Vaskuläre Demenz (VaD) und Mischformen
- F02 Demenz bei sonstigen Krankheiten
 - Demenz bei M. Parkinson (PD) und Lewy-Body-Demenz (LBD)
 - Demenz bei frontotemporaler Lobärdegeneration („frontotemporale Demenz“, FTD; früher: M. Pick, stark assoziiert mit ALS*)
 - Alkoholassoziierte Demenz (u.a. bei Korsakow-Syndrom)
 - Demenz bei Normaldruckhydrozephalus
 - Demenz nach Schädel-Hirn-Trauma
 -
- F03 Demenz NNB (unklare Ätiologie)

*siehe auch: Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2024?: Seltene Erkrankungen: Tofersen. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2025;19(1):28-52
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html#2025>

Demenzerkrankungen

Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Demenzform bei Menschen und eine schwerwiegende Erkrankung

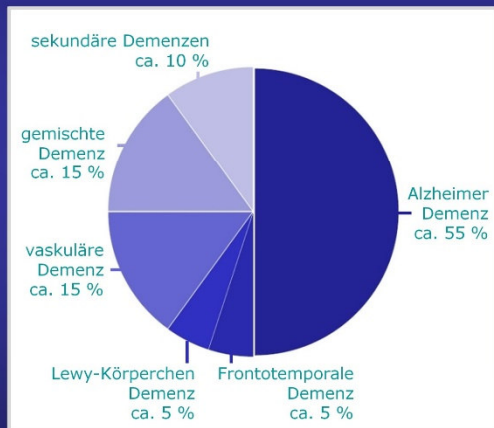


Abb. nach Zahlen aus: <https://www.charite.de>

Sekundäre Demenzen sind Folge anderer Grunderkrankungen wie Medikamentenvergiftung, Missbrauch von Alkohol (Korsakow) oder Drogen, Depression, Schilddrüsenunterfunktion, Tumore oder Herzinsuffizienz und daher teilweise reversibel bzw. „heilbar“.

Gemischte Demenz beschreibt die Kombination aus dem Vorliegen einer Alzheimer-Pathologie und weiterer pathologischer Veränderungen, die gemeinsam eine Demenz bedingen, z.B. Alzheimer-Pathologie und vaskuläre oder Lewy-Körperchen-Pathologie.

Die **vaskuläre Demenz** ist das Ergebnis einer Infarzierung des Gehirns als Folge einer vaskulären Krankheit, einschließlich der zerebrovaskulären Hypertonie. Die Infarkte sind meist klein, kumulieren aber in ihrer Wirkung. Der Beginn liegt gewöhnlich im späteren Lebensalter.

S3 Leitlinie "Demenzen": Langversion 5.1
(Februar 2025, gültig bis 28.02.2026)
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>

Demenzerkrankungen

Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Demenzform bei Menschen und eine schwerwiegende Erkrankung

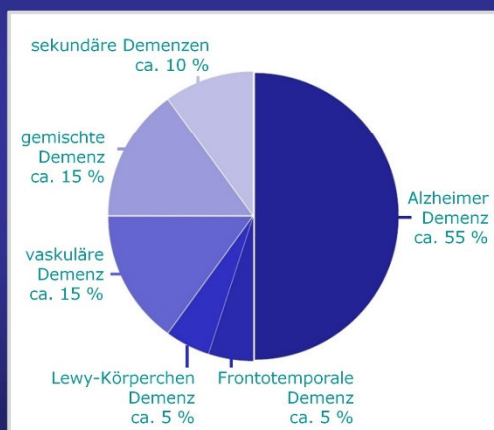


Abb. nach Zahlen aus: <https://www.charite.de>

Die **Frontotemporale Demenz** (FTD, Morbus Pick) verläuft progredient mit Beginn im mittleren Lebensalter (teilweise bereits 4. Lebensdekade) mit fortschreitende Persönlichkeitsänderung, Verminderung sozialer Fähigkeiten, Intellekt, Gedächtnis und Sprachfunktionen sowie Apathie, Euphorie und gelegentlich auch extrapyramidalen Phänomenen.

Die **Lewy-Körperchen-Demenz** tritt meist erst im Lebensalter >60 Jahre auf und ist durch einen Rückgang der geistigen Fähigkeiten im Alltag gekennzeichnet. Typisch sind auch psychotische Symptome (optische Halluzinationen), REM-Schlaf-Verhaltensstörung und/oder Bewegungsstörungen wie bei der Parkinson-Krankheit. Letztere treten jedoch deutlich nach den Demenz-Symptomen oder auch nie auf. Eine Demenz, die sich im Verlauf einer Parkinson-Krankheit entwickelt, wird davon abgegrenzt.

S3 Leitlinie "Demenzen": Langversion 5.1
(Februar 2025, gültig bis 28.02.2026)
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>

Alzheimer Demenz

Alzheimer Demenz ist eine progressiv verlaufende Störung der Kognition, die durch eine Neurodegeneration verursacht wird.

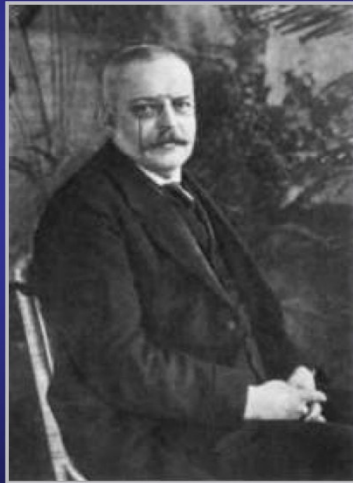


Abb. aus:

<https://bcmj.org/blog/dr-alzheimer-and-my-wish-time-machine>

Alois Alzheimer (1864 – 1915) beschrieb als erster die „Krankheit des Vergessens“ (Patientin Auguste D), die später auf Vorschlag seines berühmten Lehrers Emil Kraepelin nach ihm benannt wurde.

Es handelte sich dabei um eine Frühform der Erkrankung (präsenile Demenz), die er bei der Patientin Auguste Deter (50 Jahre) beobachtete und beschrieb.

Die heute häufigste Form tritt weitgehend nach dem 65. Lebensjahr auf und wird als Senile Demenz vom Alzheimer-Typ (SDAT oder DVAT) oder sporadische Alzheimer-Demenz bezeichnet.

kojda.de

Alzheimer Demenz

Historie der Alzheimer Demenz



„Sie sind ganz normale Menschen, sie haben Demenz, aber sie sind nicht anders. Menschen mit Demenz sollten genauso behandelt werden wie alle anderen auch, und sie sollten mit Sorgfalt behandelt werden, weil sie natürlich Dinge vergessen können. Sie sind Menschen wie wir, sie sind genauso wie wir, sie unterscheiden sich in nichts von uns.“*

„Ich habe mich sozusagen verloren“, sagte Auguste Deter zu ihrem Arzt Alois Alzheimer.

Alzheimer behandelte die 51 Jahre alte Patientin 1901 in der Städtischen Anstalt für Irre und Epileptische in Frankfurt.

Sie konnte sich kaum an mehr als ihren Vornamen erinnern und war misstrauisch, aggressiv und weinerlich.

Zu seiner Enttäuschung wurden seine Erkenntnisse (zur Hirnschrumpfung und den Eiweißablagerungen) zunächst überhaupt nicht ernst genommen.

Damals herrschte noch die Annahme, dass „Altersblödsinn“ keine biologischen Ursachen hat, sondern auf einen unzüchtigen Lebenswandel zurück zu führen ist.

Auch heute noch gelten Demenzpatienten als eine Belastung für Familien, eine Gefahr für sich selbst, alt, schwach, unfähig, verzweifelt und unzuverlässig.*

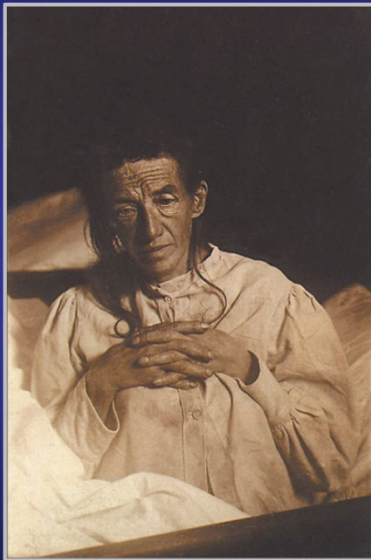
*World Alzheimer Report 2024, Global changes in attitudes to dementia
<https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2024/>

kojda.de

aus: <https://www.alzheimer-forschung.de/>

Alzheimer Demenz

Historie der Alzheimer Demenz



(Patientin Auguste D)

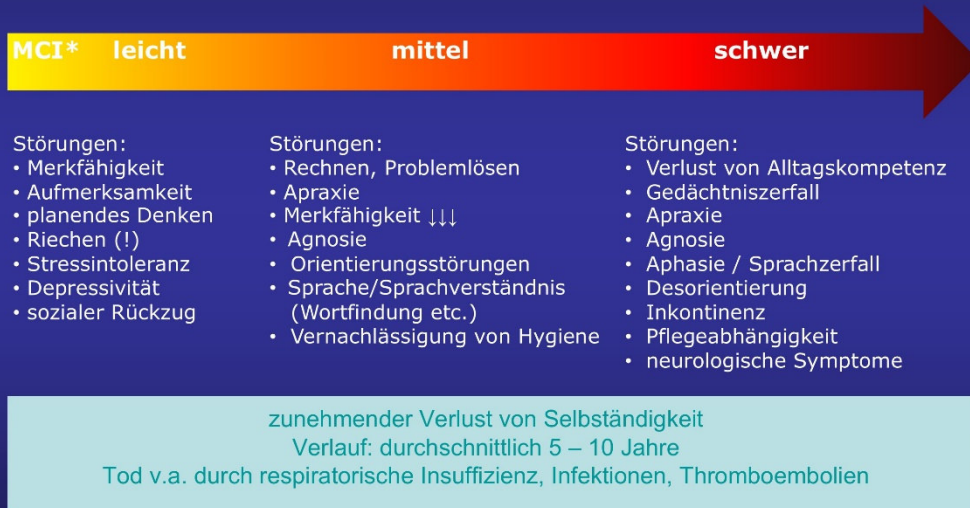
„Wie heißen Sie?“ „Auguste.“
 „Familiennamen?“ „Auguste.“
 „Wie heißt Ihr Mann?“ – Auguste Deter zögert,
 antwortet schließlich: „Ich glaube... Auguste.“
 „Ihr Mann?“ „Ach so.“
 „Wie alt sind Sie?“ „51.“
 „Wo wohnen Sie?“ „Ach, Sie waren doch schon bei
 uns.“
 „Sind Sie verheiratet?“ „Ach, ich bin doch so
 verwirrt.“
 „Wo sind Sie hier?“ „Hier und überall, hier und jetzt,
 Sie dürfen mir nichts übel nehmen.“
 „Wo sind Sie hier?“ „Da werden wir noch wohnen.“
 „Wo ist Ihr Bett?“ „Wo soll es sein?“

kojda.de

aus: https://de.wikipedia.org/wiki/Alois_Alzheimer

Alzheimer Demenz

Klinischer Verlauf der Alzheimer-Demenz.



*MCI, „mild cognitive impairment“ = Demenzvorstufe

kojda.de

Alzheimer Demenz

Alzheimer-Demenz ist eine progressiv verlaufende Störung der Kognition, die zur Pflegebedürftigkeit führt.



Abb. aus: <http://www.rundschau-online.de/>

Fortschreitende Hirnleistungsstörung (meist im höheren Lebensalter) mit dem Leitsymptom Gedächtnisstörungen

Defizite in weiteren kognitiven Funktionen wie z. B. der Sprache, der räumlichen Orientierung, dem abstrakt-logischem Denken, Kritik- und Urteilsstörungen, planerischem Handeln etc.

Bestehen der Symptomatik seit mindestens 6 Monaten bei vorheriger Abwesenheit.

Nachweis einer Verschlechterung von einem früheren höheren Leistungsniveau

Schleichender Beginn der Symptomatik mit langsamer Verschlechterung (oftmals am besten durch Angehörige zu erfragen).

Alzheimer Demenz

Die Alzheimer Demenz unterscheidet sich deutlich von der „Vergesslichkeit“ im Alter.

Voraussetzung für die Diagnosestellung eines Demenzsyndroms ist eine verminderte Alltagskompetenz, d. h. eine Behinderung des alltäglichen Lebens durch die kognitiven Defizite*

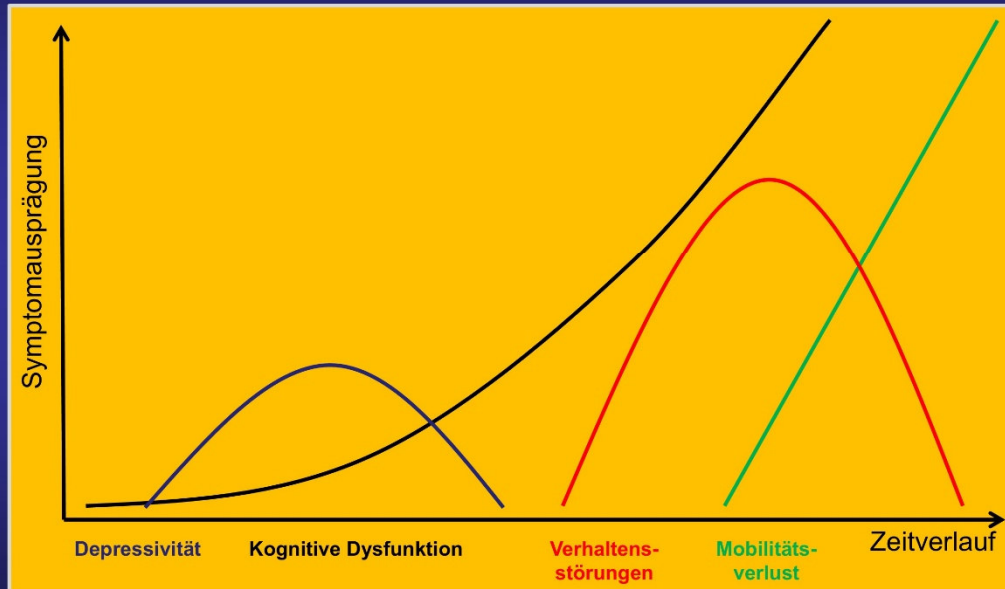
Normales Altern	Demenz vom Alzheimer-Typ
Periodische Vergesslichkeit	zunehmend Probleme mit Kurzzeitgedächtnis
vergessen, wo man Autoschlüssel hinlegt	vergessen, wozu man Autoschlüssel benutzt
Geburtstag von Freunden vergessen	Schwierigkeiten beim Erkennen von Verwandten, Freunden
gelegentlich Dinge verlegen	Dinge an ungewöhnliche Orte legen (z.B. Bügeleisen in Kühlschrank)

Weiter zurück liegende Ereignisse werden noch lange gut erinnert!
Entlarvend sind Fragen nach Jahr, Jahreszeit, Datum, Monat, Wochentag, Uhrzeit, Staat, Bundesland, Stadt, Krankenhaus, Praxis, Heim, Stockwerk etc.

Siehe auch: Lange-Asschenfeldt C. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Demenz, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2009;3: 1-17
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2009>

Alzheimer Demenz

Kognitive und nicht-kognitive Störungen im Zeitverlauf



Siehe auch: Lange-Asschenfeldt C. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Demenz, Fortbildungstelegamm Pharmazie 2009;3: 1-17
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2009>

kojda.de

Alzheimer Demenz

Die Pathogenese ist bislang nicht richtig verstanden

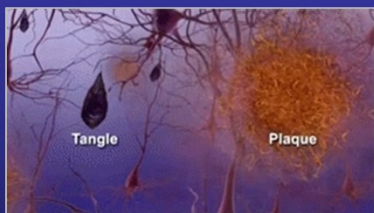
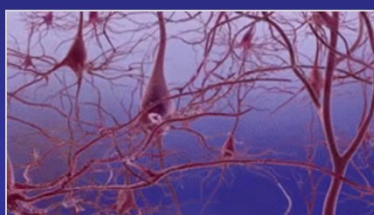


Abb. aus: <http://commons.wikimedia.org>

Eine kurze Animation zur Pathophysiologie:
<https://www.youtube.com/watch?v=NjgBnx1jVtU>

Amyloid-Plaques

zentraler pathogenetischer Faktor für die Entstehung der AD, extrazelluläre Bildung von beta-Amyloid ($A\beta_{1-42}$)

Tauopathien

intrazelluläre fibrilläre Einschlüsse in untergehenden Neuronen, sog. Neurofibrillenbündel (Tangles)

Oxidativer Stress

nachgewiesenermaßen reduzierte antioxidative Reserve (z. B. Reduktion der Cytochrom C-Oxidase-Aktivität und der Katalaseaktivität)

Genetische Faktoren

Mutationen in den Genen für Präsenilin 1 und 2 (PS1 und PS2)* sowie im Gen für das APP gehen mit einem erhöhten AD-Risiko einher, gilt in Verbindung mit Risikofaktoren auch für das ApoE- ϵ 4-Allel

Entzündung/Neuroinflammation

nach Beobachtungsstudien schützen NSAR vor Alzheimer, bislang keine Evidenz

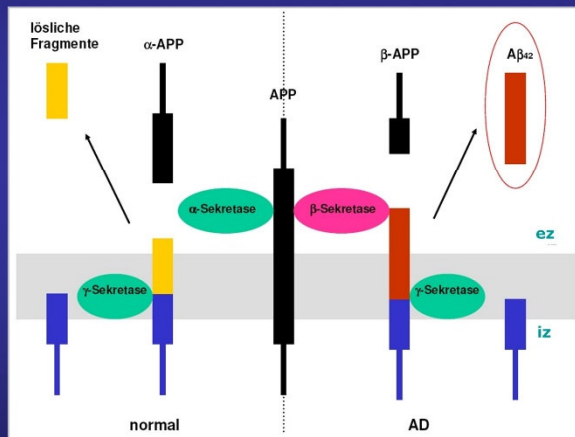
kojda.de

*bilden mit Nicastrin, PEN-2 und APH-1 den γ Gamma-Sekretase-Komplex

Alzheimer Demenz

Entstehung der Amyloid-Plaques

Katalytischer Abbau des membranständigen neuronalen Amyloid-Precursor-Proteins (APP)



normal: es überwiegt die sequenzielle proteolytische Spaltung durch die α- und γ-Sekretasen, welche zur Bildung löslicher Fragmente führt (links, dargestellt in gelb).

AD: gesteigerte Aktivität der β-Sekretase, vermehrter Anfall alternativer Spaltprodukte, nach Proteolyse durch die γ-Sekretase wird v.a. Aβ₁₋₄₂ generiert (rot), neigt zur Oligomerisierung und im weiteren Verlauf zur Aggregation, bildet den Kern der für die Erkrankung typischen Amyloidplaques

(Zellmembran grau unterlegt; iz = intrazellulär, ez = extrazellulär).

Siehe auch: eine kurze Animation zur Pathophysiologie:

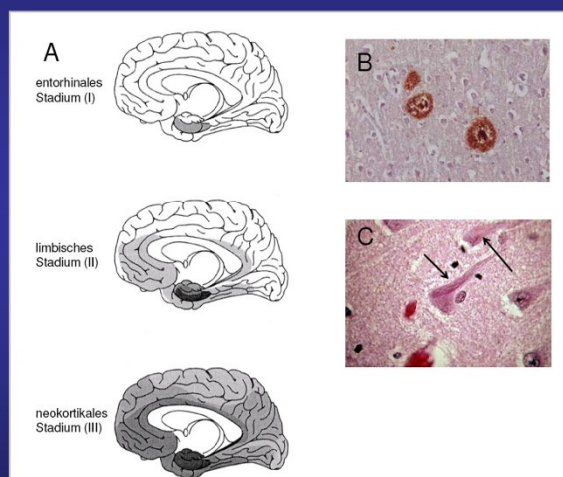
<https://www.youtube.com/watch?v=NjgBnx1jVIU>

Lange-Asschenfeldt C. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Demenz, Fortbildungstelegamm Pharmazie 2009;3: 1-17
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2009>

kojda.de

Alzheimer Demenz

Neurodegenerative Veränderungen bei Alzheimer Demenz.



(A) Die Ablagerung der pathologischen Proteinprodukte folgt einem typischen regionalen Ausbreitungsmuster: Initial charakteristisch ist der Befall der entorhinalen Region (Bindeglied zwischen Hippokampus und Neokortex, funktionell: Input für Gedächtnisinhalte aus Arealen des übrigen Kortex in den Hippokampus) und später des gesamten Hippokampus (Stadien I-II). Es folgt die Ausbreitung über das limbische System, den frontalen Kortex (Stadien II-III) und schließlich fast den gesamten übrigen Kortex (Stadium III).

(B) Amyloidplaques und

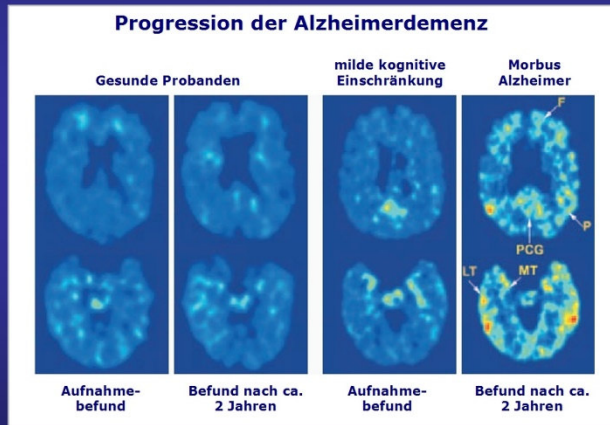
(C) neurofibrilläre „Tangles“ (Pfeile) in spezifischen histologischen Färbungen

Lange-Asschenfeldt C. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Demenz, Fortbildungstelegamm Pharmazie 2009;3: 1-17
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2009>

kojda.de

Alzheimer Demenz

Morbus Alzheimer entsteht vermehrt bei Patienten mit „mild cognitive impairment“



Positronenemissionstomographie (PET) der Parietal- (oben) und Temporalregion (unten) bei einem Gesunden und einem Patienten, bei welchem etwa 2 Jahre nach dem Aufnahmebefund mittels PET eine Progression der Alzheimerdemenz nachweisbar war

Siehe auch: Lange-Asschenfeldt C. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Demenz, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2009;3: 1-17
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2009>

Alzheimer Demenz

Das kognitive Kontinuum



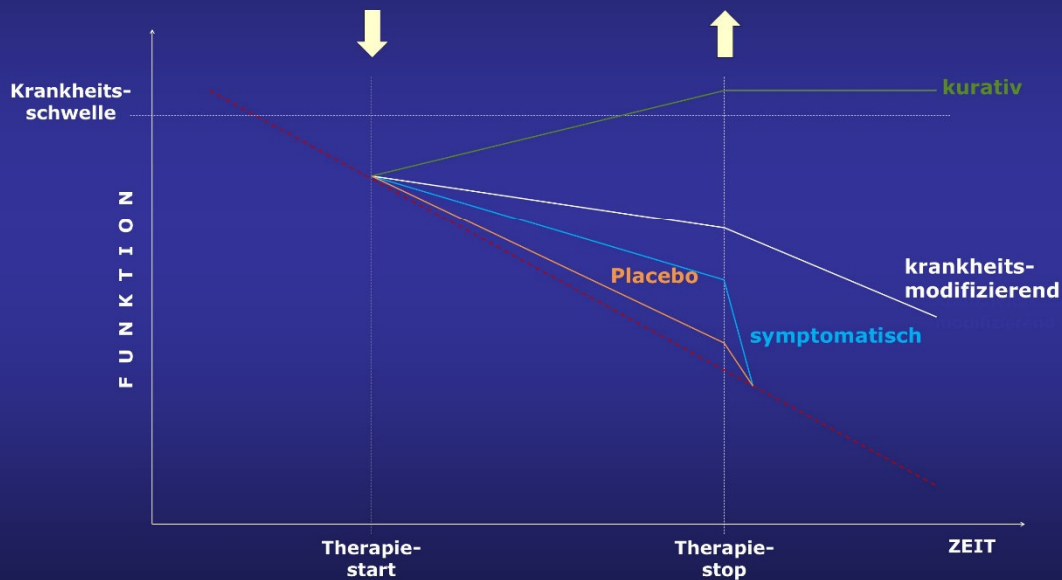
- Subjektive Gedächtniseinbußen
- Fremdanamnestic Bestätigung
- Signifikante Leistungsminderung in altersgeeichten Gedächtnistests ($\geq 1,5$ SD)
- Keine Einschränkung basaler Alltagsfunktionen (ADL), minimale Einschränkungen komplexer Alltagsfunktionen (IADL)
- Demenzkriterien nicht erfüllt

Trotz intensiver Forschung mit mehr als 220 Arzneistoffen in mehr als 400 Studien konnte von 2003-2022 erst ein Antikörper in den USA neu zugelassen werden. Als Hauptproblem wird die bei Diagnose bereit fortgeschrittene Erkrankung angesehen.

Kojda G, Lange-Asschenfeldt C. Neues zur Pharmakotherapie bei Morbus Alzheimer. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2017;11(6):227-245
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html#2017>

Alzheimer Demenz

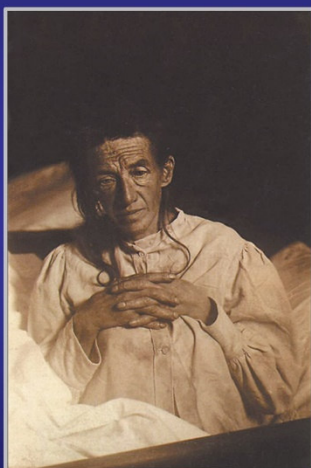
Medikamentöse Therapieprinzipien bei neurodegenerativen Erkrankungen



kojda.de

Alzheimer Demenz

Pharmakotherapie der Alzheimer Demenz



(Patientin Auguste D)

Cholinesterase-Hemmer (symptomatisch)

- Donepezil Aricept®
- Rivastigmin Exelon®
- Galantamin Reminyl®

NMDA-Antagonisten (symptomatisch)

- Memantin Axura®

$\alpha\beta_{42}$ -Aggregat-Antikörper

- Aducanumab Aduhelm®
(Zulassung nur USA, umstritten)
(EMA hat Antrag in 12/21 abgelehnt)

Zur Pharmakologie der Arzneistoffe siehe auch:

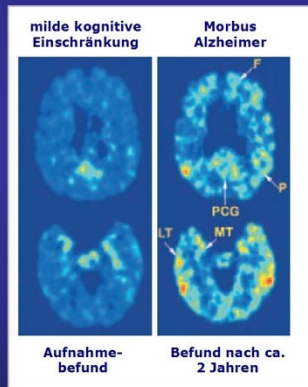
Kojda G, Lange-Asschenfeldt C. Neues zur Pharmakotherapie bei Morbus Alzheimer. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2017;11(6):227-245
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html#2017>

kojda.de

Alzheimer Demenz

Neue Therapieansätze bei Alzheimer Demenz

Verlaufsmodifizierende Wirkung bislang eher gering



Erste (vorläufige) Zulassung von **Adacanamab** (Aduhelm®) in den USA in 2021, ein monoklonaler Antikörper, der gegen Aβ-Aggregate (nicht Monomere) gerichtet ist.

Die Zulassung von Aducanumab basiert auf der Wirkung auf Beta-Amyloid-Plaques im PET, einem Biomarker, der sowohl in EMERGE (-64,2 % im Vergleich zu Placebo; $P < 0,0001$) als auch in ENGAGE (-53,5 % im Vergleich zu Placebo; $P < 0,0001$) durch hohe Dosen überzeugend reduziert wurde.

Dennoch ergab eine Analyse, dass die nur hochdosierte, nicht aber die niedrigdosierte EMERGE-Gruppe den primären Endpunkt erreicht hatte, mit einer relativen Verlangsamung des Fortschreitens auf der CDR-SB-Skala* um 22 % im Vergleich zu Placebo (absolute Differenz 0,39; $P < 0,01$). Die Ergebnisse in ENGAGE waren negativ.

„Unabhängig davon, ob sich Aducanumab als Blockbuster oder Flop erweist, läutet seine Zulassung eine neue Ära in der Alzheimer-Behandlung ein, die sich durch eine frühzeitige, durch Biomarker gestützte Diagnose und biologisch spezifische Therapien auszeichnen wird.“

(Rabinovici GD. N Engl J Med 2021; 385:771-774)

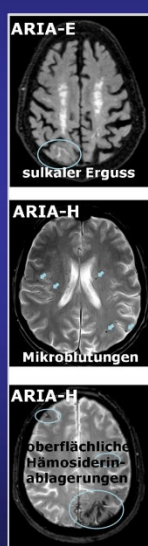
*bewertet die kognitive und funktionelle Leistungsfähigkeit eines Patienten in sechs Bereichen: Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösung, Angelegenheiten der Gemeinschaft, Wohnung und Hobbys sowie persönliche Pflege

kojda.de

Alzheimer Demenz

Neue Therapieansätze bei Alzheimer Demenz

Wirksamkeit von weiteren Aβ-Antikörpern nach einer Meta-Analyse*.



In einer Meta-Analyse wurde der klinisch sinnvolle Nutzen und Schaden von monoklonalen Antikörpern gegen Amyloid bei Patienten, die größtenteils eine leichte kognitive Beeinträchtigung und eine leichte Alzheimer-Krankheit hatten, dahingehend bewertet, ob ein „minimaler klinisch wichtiger Unterschied (MCID)“ erreicht werden konnte.

Es wurden insgesamt 19 randomisierte Placebo-kontrollierte Studien eingeschlossen, die 8 verschiedene Aβ-Antikörper untersucht hatten:

Aducanumab, Bapineuzumab, Crenezumab, **Donanemab**, Gantenerumab, **Lecanemab**, Ponezumab, Solanezumab

Es zeigte sich, dass **in keinem Fall** die Ergebnisse einer einzelnen Studie, aller kombinierten Studien für ein einzelnes Medikament oder aller kombinierten Studien insgesamt eine Veränderung der Kognition oder Funktion ergaben, die den MCID für diese Skala überstieg.

Dagegen zeigte sich bei möglichen **klinischen Schäden** wie ein ARIA- („amyloid-related imaging abnormalities“)-assoziertes **Hirnödem** (RR 10,29) oder ARIA-Blutungen (RR 1,74) ein teilweise deutlich erhöhtes Risiko.

Das Mortalitätsrisiko war insgesamt nicht erhöht (Ausnahme Bapineuzumab: RR 1.76).

Abb. nach Wikipedia (sulkaler Erguss=in Gräben zwischen Hirnwindungen
https://de.wikipedia.org/wiki/Amyloid-assoziierte_Bildgebungsanomalien#ARIA-E

kojda.de

*Ebell MH et al., Ann Fam Med. 2024 Jan-Feb;22(1):50-62
Fett=Zulassung durch die EMA in 2025

Alzheimer Demenz

Weitere neue Therapieansätze bei Alzheimer Demenz

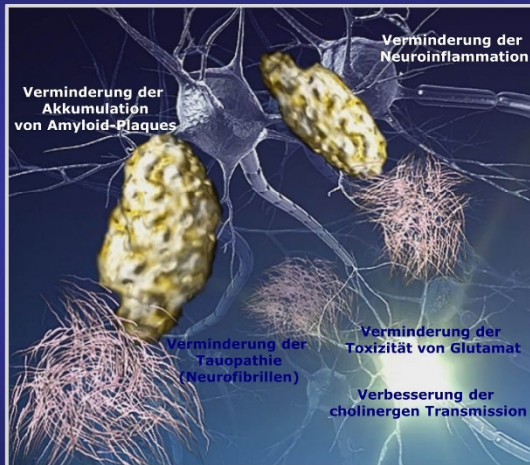


Abb. aus: Kojda G, Lange-Arschenfeldt C.
Fortbildungstelegramm Pharmazie 2017;11(6):227-245
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html#2017>

Eine ausführliche Darstellung des Wirkungsmechanismus sowie der klinischen Effektivität der beiden im Jahr 2025 in Deutschland neu verfügbaren Antikörper (i.v. Applikation)

- Donanemab (Kisunla®) und Kosten Erhaltungstherapie: 132,15 €/Tag
- Lecanemab (Leqembi®) Kosten bei 70kg KG: 85,15 €/Tag

sowie zu anderen Strategien findet sich in einem weiteren Beitrag dieser Ausgabe.*

Zu diesen Therapiezielen zählen neben der weiteren Verbesserung der cholinergen Transmission, die Verminderung der Toxizität von Glutamat und der Akkumulation von Amyloid-Plaques und Neurofibrillen sowie die Hemmung der neuronalen Entzündung, die durch die Proteinaggregat-induzierte Hyperaktivität der Mikroglia verursacht wird.

*Lange F. Die Alzheimer-Hypothesen und daraus abgeleitete Therapieoptionen. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2026;20(1):1-25
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2026>

kojda.de

Alzheimer Demenz

Schützt die Varizella-Zoster-Impfung gegen Alzheimer Demenz?

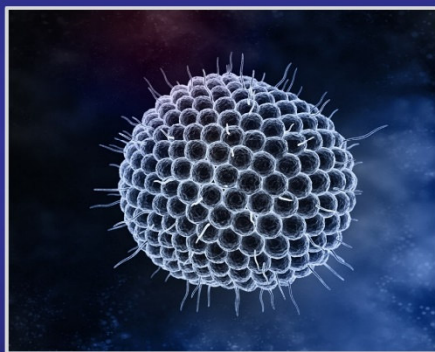


Bild aus Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
<https://www.helmholtz-hzi.de/wissen/wissensportal/herpesviren/>

- 1) Eyting M et al., Nature. 2025 May;641(8062):438-446
- 2) Taquet M et al., Nat Med. 2024;(10):2777-2781
- 3) Xie M et al., Cell. 2025;188(25):7049-7064
- 4) Polisky V et al., Nat Med. 2025 (12):4172-4179

Große epidemiologische Studien wiesen 2025 darauf hin, dass eine Impfung mit Zostavax®¹ oder Shingrix®² das Risiko einer Demenz um ca. 20% verringern kann.

Eine ähnlich angelegte große Kohortenstudie deutet darauf hin, dass eine Impfung mit Zostavax®³ eine leichte kognitive Beeinträchtigung und Demenz verhindert oder verzögert und den Krankheitsverlauf bei Menschen, die bereits an Demenz leiden verlangsamt.

Schließlich erbrachten die Ergebnisse einer weiteren großen Kohortenstudie, dass eine wiederkehrende Herpes Zoster Erkrankung im Vergleich zu einer einmaligen Episode mit einem erhöhten Demenzrisiko verbunden ist, und die Impfung mit Zostavax® oder Shingrix® das Demenzrisiko vermindert⁴.

Alle Studien demonstrierten eine strikte Reduktion des für Kohortenstudien üblichen Verzerrungspotentials.

Dennoch kann die Assoziation nicht als bewiesen gelten und die Impfung wird ohnehin empfohlen.

siehe z.B. auch:

<https://www.alzheimer-forschung.de/forschung/aktuell/quarterrose-impfung/> und
https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/Herpes_zoster/FAQ_Uebersicht_HZ.html#entry_16951842

kojda.de

Alzheimer Demenz

Impfstoff gegen Varizella-Zoster-Viren

Herpes-zoster-Impfung
(ist eine Totimpfung)

Wovor schützt die Impfung?

Herpes zoster und PHN

- Herpes zoster (Gürtelrose)
- Schmerzen, meist halbkreisförmige Ausschläge (Bläschen) am Hals, am Rücken, an den Extremitäten
- nach Ausbruch des Ausschlags kann es Komplikationen einer Post-herpetischen Neuralgie (PHN) geben

Schutzwirkung der Impfung

Ohne Impfung

erhöhtes Risiko für Herpes zoster und PHN

Mit Impfung

erhöhtes Risiko für Herpes zoster und PHN

Wie beeinflusst die Impfung den Krankheitsverlauf?

keine Impfung

Reaktivierung des Varizella-zoster-Virus (VZV) im Latenzstadium

keine Reaktivierung des Varizella-zoster-Virus

Impfung

Immunschwäche wird aufrechterhalten

Wie wird der Impfstoff sichergestellt?

1. Impfstoff

2. Impfstoff

keine systemische Infektionen mehr innerhalb der ersten 2-3 Tage

Herpes zoster/ Gürtelrose (HZ)

- 1. Virusreaktivierung nach meist lang zurückliegender Varizellen-Erkrankung (Gürtelrose)
- 2. Risiko steigt ab dem Alter von 50 Jahren
- 3. erhebliche Einschränkung der Lebensqualität und schwere Krankheitsverläufe möglich
- 4. häufigste Komplikation: postherpetische Neuralgie (PHN) bei 12-20% der Erkrankten
- 5. Schutz vor PHN erfolgt durch Verhinderung des Herpes zoster

Für wen ist die Impfung empfohlen?

- Chronisch kranke Personen mit erhöhtem Zoster-Risiko
- gesunde Personen
- Äquivalent hoher Infektiosität (im Abstand von 2 bis 6 Wochen)

ROBERT KOCH INSTITUT

Es handelt sich um den Totimpfstoff (Shingrix®) aus dem rekombinanten Oberflächenantigen Antigen Glykoprotein E des Varizella-Zoster-Virus (Untereinheiten-Impfstoff) sowie dem Adjuvans AS01B, welches die humorale Immunantwort auf die Impfung verstärkt.

Ist indiziert und empfohlen zur Vorbeugung von Herpes Zoster (HZ) und post-herpetischer Neuralgie (PHN, bei 12-20% der Erkrankten) bei:

- Erwachsenen im Alter von ≥ 50 Jahren
- Erwachsenen im Alter von ≥ 18 Jahren mit erhöhtem Risiko für HZ.

Erfordert eine zweimalige Injektion im Abstand von 2-6 Monaten.

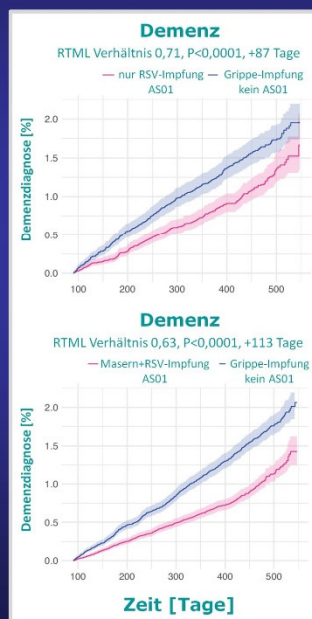
Der attenuierte Lebend-Impfstoff ZOSTAVAX® (einmalige Anwendung) ist nicht mehr verfügbar.

Bild: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/Zoster/Zoster.html>

kojda.de

Alzheimer Demenz

Aus welchen Gründen könnte die Varizella-Zoster-Impfung gegen Alzheimer Demenz schützen?



Bislang gibt es hinsichtlich der biologischen Ratio der beobachteten Schutzwirkung nur Vermutungen:

- Die Vermeidung der bei einer Reaktivierung auftretenden Neuroinflammation
- Die Anregung des Immunsystems durch die Impfung
- Direkte Effekte von Varizella-Zoster-Viren auf die Entstehung der Alzheimer Demenz

Eine weitere retrospektive große Kohortenstudie¹ ergab, dass möglicherweise das Adjuvans-System AS01* eine tragende Rolle spielen könnte. Nach dieser Studie verminderten adjuvantierte Impfstoffe gegen Varizella-Zoster-Viren und gegen RSV-Viren, nicht aber Impfstoffe gegen Myxovirus influenzae ohne AS01-Adjuvanz, die Inzidenz von Demenzerkrankungen.

(vaskuläre Demenz, Demenz bei anderen, anderweitig klassifizierten Erkrankungen, nicht näher bezeichnete Demenz, Alzheimer-Krankheit und frontotemporale Demenz)

AS01 besteht aus MPL (entgiftetes Lipopolysaccharid aus Salmonella minnesota), QS-21 (Triterpenglykosid aus der Rinde von Quillaja saponaria Molina) und Liposomen (enthalten Cholesterin und dienen als Transportvehikel).

(Roman F et al., Expert Rev Vaccines. 2024 Jan-Dec;23(1):715-729)

¹Taquet M et al., NPJ Vaccines. 2025 Jun 25;10(1):130

kojda.de

Hinweise

- 1) Die Bezeichnung Zusatznutzen bezieht sich auf das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts (AMNOG), wonach der G-BA eine Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel nach § 35 a SGB V durchführt.
- 2) Die Informationen zu den Arzneimitteln sind verkürzt dargestellt. Ausführlichere Informationen finden besonders interessierte Leser unter **Weblink 1 und Weblink 2**.
- 3) Eine vollständige Liste der im Jahr 2025 zugelassenen Arzneistoffe mit Indikationen und Zusatznutzen bei dieser Indikation ist unter folgendem Link erhältlich:
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html#2026>

Weblinks

- 1) wissenschaftliche Diskussion der Arzneistoffdaten einschließlich Nutzen-Risiko Einschätzung in den European Public Assessment Reports (EPAR, nur in englischer Sprache) sowie der Produktinformationen (Fachinformation) der Zulassungsbehörde European Medicinal Agency (EMA), verzeichnet nach Handelsnamen (Suche auf Startseite möglich), abgelegt unter Assessment History
<https://www.ema.europa.eu/en>
- 2) Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit einer Übersicht der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchführt oder bereits abgeschlossen hat. Dort sind die Gutachten des IQWiG sowie die tragenden Gründe der Beschlüsse einsehbar.
<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

Literatur

Zitate zu Leitlinien, Phase III-Studien und anderer verwendeter Literatur sind - soweit nicht aufgeführt - auf Nachfrage beim Autor erhältlich

Impressum:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>