

# Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Was gab es Neues auf dem  
Arzneimittelmarkt 2025?

Hereditäres Angioödem.



Vaskuläre Permeabilität

Nicht-allergische Angioödeme

Hereditäres Angioödem

Sebetralstat

Garadacimab

Donidalorsen

# Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2025

## Hereditäres Angioödem

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

GK **Übersicht** hhu. UKD

**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>

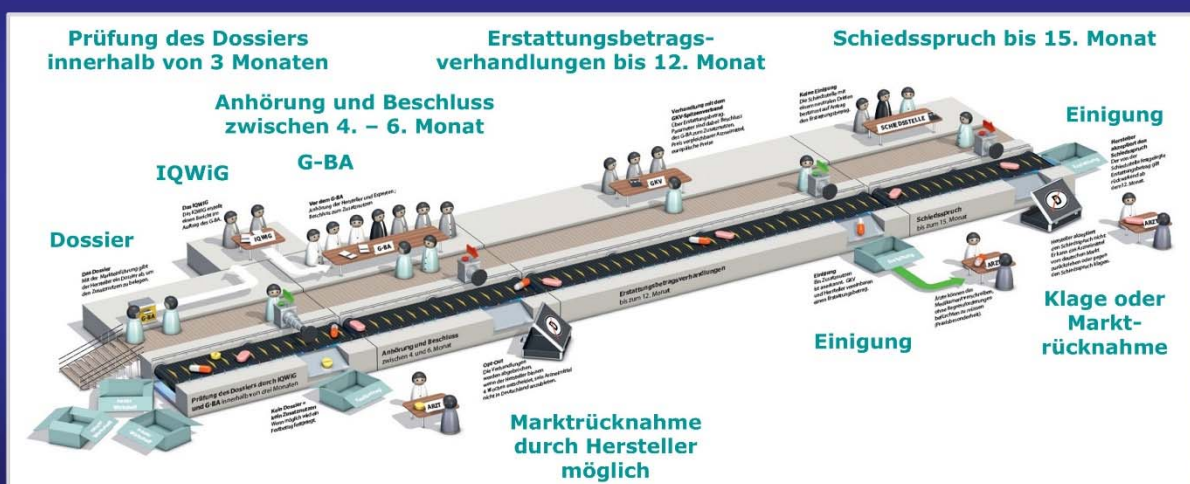


Abb. aus: [https://en.wikipedia.org/wiki/European\\_Medicines\\_Agency](https://en.wikipedia.org/wiki/European_Medicines_Agency)

GK **Übersicht** hhu. UKD

**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](http://www.vfa.de/de/download-manager/_infografik-amnog-fruehe-nutzenbewertung.pdf)





## 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

Capivasertib (Truqap®)  
 Belzutifan (Welireg®)  
 Datopotamab Deruxtecan (Datroway®)  
 Erdafitinib (Balversa®)  
 Inavolisib (Itovebi®)  
 Lazertinib (Lazcluze®)  
 Linvoseltamab (Lynozytic®) **S**  
 Mirdametinib (Ezmekly®) **O**  
 Nirogacestat (Ogsiveo®) **O**  
 Odronextamab (Ordspono®) **S**  
 Repotrectinib (Augtyro®)  
 Serplulimab (Hetronifly®) **O**  
 Tisotumab Vedotin (Tivdak®)  
 Vimseltinib (Romvimza®) **O**  
 Vorasidenib (Vorango®) **O**

#### Seltene Erkrankungen

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](http://www.orpha.net), jedoch kein Orphan Drug Status

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

kojda.de



## 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.

#### Antidementiva

Donanemab (Kisunla®)  
 Lecanemab (Leqembi®)

#### Migränetherapeutika

Atogepant (Aquipta®)  
 Rimegepant (Vydura®)

#### Andere

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

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

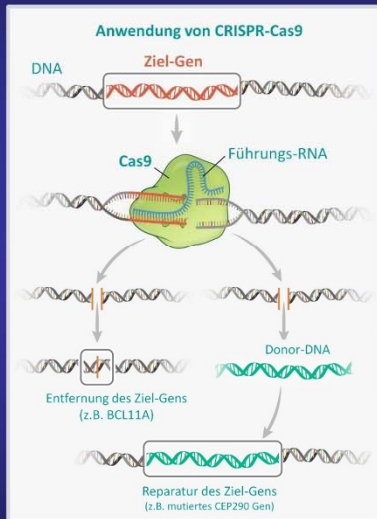
kojda.de

GK hhu. UKD

# Übersicht



## Gentherapie



Mutiertes CEP290 Gen verursacht Lebersche Kongenitale Amaurose (Erblindung)<sup>2</sup>

In den letzten Jahren sind immer mehr Therapien vor allem für **seltene Erkrankungen** verfügbar geworden, die auf einer direkten Beeinflussung der Synthese körpereigener Proteine durch modifizierte Nukleinsäure-Fragmente (RNA oder DNA) sowie vollständiger kodierender Sequenzen und auch nicht körpereigener Sequenzen beruhen.

Eine weitere bislang noch weitgehend experimentelle Möglichkeit besteht darin körpereigene Gene mittels der CRISPR/Cas-Methode zu modifizieren um auf diese Weise auch autosomal-dominante Erberkrankungen behandeln zu können (Gen-Editierung).

Nobelpreis für Chemie 2020 an Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna

Ende 2023 wurde in Großbritannien und den USA ein auf dieser Methode (ex-vivo) basierendes Arzneimittel zur Behandlung der Sichelzellerkrankheit\* zugelassen: Exagamglogen autotemcel, Casgevy® (Indikation: Sichelzellerkrankheit, β-Thalassämie)

**\*siehe hierzu auch:**

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



GK hhu. UKD

# 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)

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



GK hhu. UKD

# 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)

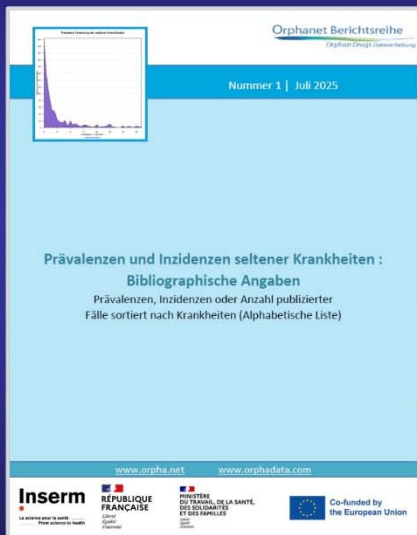
Verzeichnis verfügbar unter: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_Home.php?lng=DE#REPORT\\_RARE\\_DISEASES](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=DE#REPORT_RARE_DISEASES)



GK hhu. UKD

# 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](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=DE#REPORT_RARE_DISEASES)



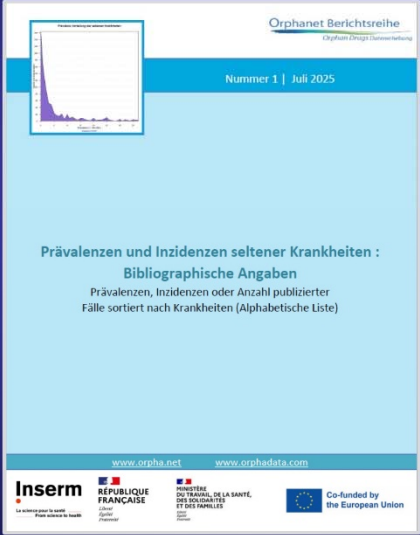
GK

# Übersicht

hhu.  
UKD



## 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<sup>+</sup>-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](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=DE#REPORT_RARE_DISEASES)




GK

# Übersicht


hhu.  
UKD

## Gruppe Seltene Erkrankungen\*

Seltene Erkrankungen (ohne Zytostatika)			
Garadacimab (Amdembry®) 	Antikörper, hemmt FXIIa und damit die Aktivierung von Präkallikrein zu Kallikrein und die Bildung von Bradykinin, wirkt im indirekten Vergleich besser als der Plasma-Kallikrein Inhibitor Berotralstat	Prophylaxe rezidivierender Attacken bei hereditärem Angioödem (HAE)	beträchtlich, Anhaltspunkt
Givinostat (Duvyzat®) 	Histon-Deacetylase I und II Hemmer, steigert die Expression von Proteinen wie Follistatin und Transkriptionsfaktoren der myogenen Differenzierung, fördert Myogenese und hemmt die Schädigung der Muskelfasern	Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gefährigten Patienten ab 6 Jahren	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Marstacimab (Hympavzi®) 	Antikörper gegen den „Tissue Factor Pathway Inhibitor“ (TFPI), erhöht FXa-Aktivität, Thrombinbildung und Hämostase	schwere Hämophilie A oder B ohne FIII- (A) oder FIX-(B) Hemmkörper	nicht belegt (A und B)
Olezarsen (Tryngolza®) 	Gentherapie, konjugiertes Antisense-Oligonukleotid (Gapmer, DNA, RNA-Analoga), bewirkt Abbau von Apolipoprotein C3 (ApoC-III) mRNA	familiäres Chylomikronämie-Syndrom bei Erwachsenen	noch nicht festgelegt
Sebetralstat (Ekterly®) 	hemmt kompetitiv und reversibel Plasmakallikrein und die Bildung von Bradykinin	akute Attacken bei hereditärem Angioödems (HAE) ab 12 Jahren	noch nicht festgelegt
Seladelpar (Lyvdelzi®) 	Agonist am PPARδ (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor delta), hemmt Herunterregulation von CYP7A1 und verringert Gallensäuresynthese	primäre biliäre Cholangitis in Kombination mit Ursodeoxycholsäure bei Erwachsenen	gering, Hinweis

Anfang März 2026 erhielt das Antisense Oligonukleotid Donidalorsen (Dawnzera®) die Marktzulassung in Deutschland für die Prophylaxe wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe unten).

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

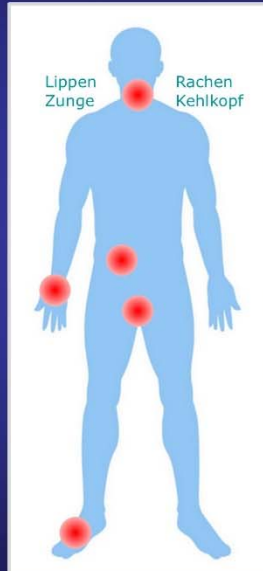


GK

## Nicht-allergische Angioödeme

hhu.  
UKD

### Manifestationen von Angioödemem



- Unter einem Angioödem versteht man eine lokalisierte Schwellung von Schleimhäuten (Mukosa und/oder Submukosa) oder tieferer Hautschichten (Dermis und/oder Subkutis).
- Angioödeme sind zwar oft selbstlimitierend jedoch nicht ungefährlich und können Körperstellen wie Kopf- und Halsbereich, Gastrointestinaltrakt, Genitalien und Extremitäten betreffen.
- Schwellungen im Gastrointestinaltrakt oder den Genitalien können mehrere Tage anhalten und sehr schmerzhaft sein.
- Auch Schwellungen im Bereich von Pharynx und insbesondere Larynx, erfordern oft eine mehrtägige, stationäre Intensivbehandlung und können zum Erstickungstod führen.

nach: Kojda G. ACE-Hemmer induzierte nicht-allergische Angioödeme. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2019;13(4):141-164  
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2019>

kojda.de

GK

## Nicht-allergische Angioödeme

hhu.  
UKD

### Formen von Angioödemem



Heinrich Irenäus Quincke

Bild aus:  
[https://de.wikipedia.org/wiki/Heinrich\\_Irenaeus\\_Quincke](https://de.wikipedia.org/wiki/Heinrich_Irenaeus_Quincke)

#### Allergische Angioödeme

Sie werden meist durch Mastzell-Mediatoren wie **Histamin**, Leukotriene oder Zytokine, ob nun mit oder ohne Beteiligung von IgE, verursacht. Sie sind die bei weitem häufigste Form von Angioödemem und oft, aber nicht immer, durch eine begleitende Urtikaria mit Quaddeln und Erythemen gekennzeichnet. Angioödeme können auch als pseudoallergische Reaktionen gegenüber Arzneistoffen vorkommen.

#### Nicht-allergische Angioödeme

Diese werden meist durch **Bradykinin** ausgelöst, sind deutlich seltener und sind fast nie mit Symptomen einer Urtikaria assoziiert. Die erste Beschreibung eines akuten und klar umrissenen Ödems, welches sich von der Urtikaria abgrenzen ließ, stammt von Heinrich Irenäus Quincke aus dem Jahr 1882. Seine Bezeichnung „angioneurotisches Ödem“ wandelte sich zu dem Begriff „Quincke-Ödem“ und wird heute noch als Synonym für ein nicht-allergisches Angioödem verwendet.

nach: Kojda G. ACE-Hemmer induzierte nicht-allergische Angioödeme. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2019;13(4):141-164  
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2019>

kojda.de

## Die basale vaskuläre Permeabilität

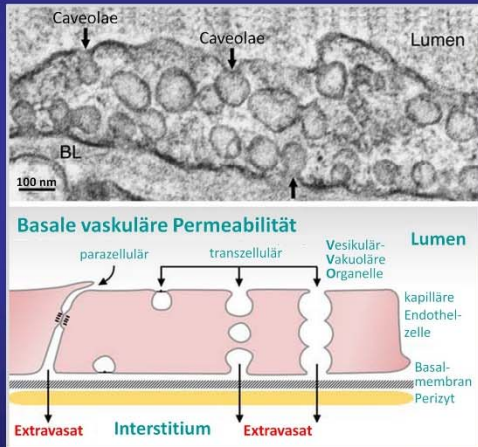


Abb. modifiziert nach: Nagy JA et al., Angiogenesis 2008;11:109-119

Die endotheliale oder basale vaskuläre Permeabilität ist ein grundlegend wichtiger Regulator des existentiell lebenswichtigen Flüssigkeitsaustauschs zwischen Plasma und Interstitium und leistet, u.a. durch die Extravasation von Immunglobulinen und Antikörpern, einen wesentlichen Beitrag zur Immunabwehr.

Der Austausch erfolgt in den Kapillaren und postkapillären Venolen über eine para- und eine transzelluläre Route, stellt die Versorgung der Gewebezellen mit Nährstoffen und Sauerstoff sicher und dient auch der Entfernung von Abfallprodukten des zellulären Stoffwechsels.

Kleinere Proteine wie Albumin, welches den onkotischen Druck aufrechterhält und als Trägerprotein für Fettsäuren und Vitamine fungiert, werden transzellulär transportiert.

nach: Kojda G. ACE-Hemmer induzierte nicht-allergische Angioödeme. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2019;13(4):141-164  
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2019>

kojda.de

## Die basale vaskuläre Permeabilität

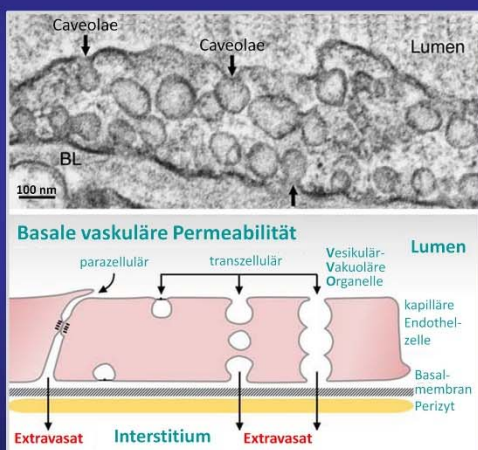


Abb. modifiziert nach: Nagy JA et al., Angiogenesis 2008;11:109-119

Es existiert ein kontinuierlicher Strom aus dem Plasma durch das Interstitium zu den Lymphgefäßen, aus welchen dann die Flüssigkeit entweder durch Mikrogefäße in den Lymphknoten oder durch den Venenwinkel (Vereinigung von V. subclavia und V. jugularis interna) wieder in die Zirkulation gelangt.

Bei einem Volumenfluss von etwa 8 L/Tag wird das gesamte Plasmavolumen von ca. 3 L in etwa 9 h durch die endotheliale Barriere filtriert.

Das Flüssigkeitsvolumen im Interstitium beträgt mit ca. 15 L ein Vielfaches des Plasmavolumens und etwa zwei Drittel davon finden sich in der Haut und in der Skelettmuskulatur.

nach: Kojda G. ACE-Hemmer induzierte nicht-allergische Angioödeme. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2019;13(4):141-164  
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2019>

kojda.de

GK **Nicht-allergische Angioödeme** hhu. UKD

**Entstehung von Angioödem**

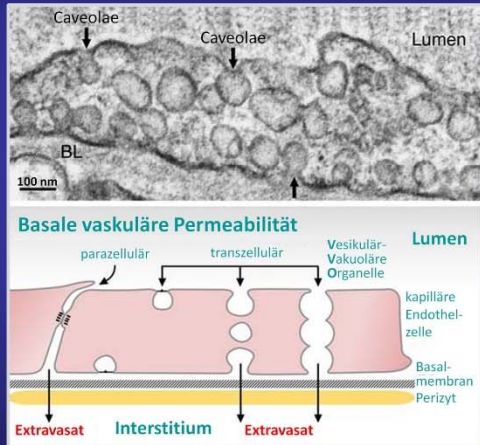


Abb. modifiziert nach: Nagy JA et al., Angiogenesis 2008;11:109-119

Unter pathophysiologischen Bedingungen wie Wundheilung, Insektenstiche, Allergien oder nicht-allergischem Angioödem aktivieren vaskulär permeabilisierende Mediatoren mikrovaskuläre Endothelzellen, u.a. Histamin, Thrombin, Plättchen-aktivierender Faktor (PAF), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) und eben auch **Bradykinin**. Diese Mediatoren bewirken eine stark gesteigerte und zum Angioödem führende Extravasation.

Dazu trägt eine trans-endotheliale Struktur mit hoher Transport-Kapazität, die **Vesikulär-Vakuoläre Organelle (VVO)**, wesentlich bei. So werden viel mehr und auch größere Proteine wie Antikörper, Gerinnungsproteine und Fibrinogen extravasiert.

Durch Aktivierung der Gerinnungsproteine entsteht interstitielles Fibrin, welches ein Wasser-bindendes Netzwerk bildet und vermutlich zur Aufrechterhaltung des Ödems beiträgt, selbst wenn der auslösende Mediator nicht mehr aktiv ist.

**Je früher ein Angioödem behandelt wird umso schneller tritt die Heilung ein**

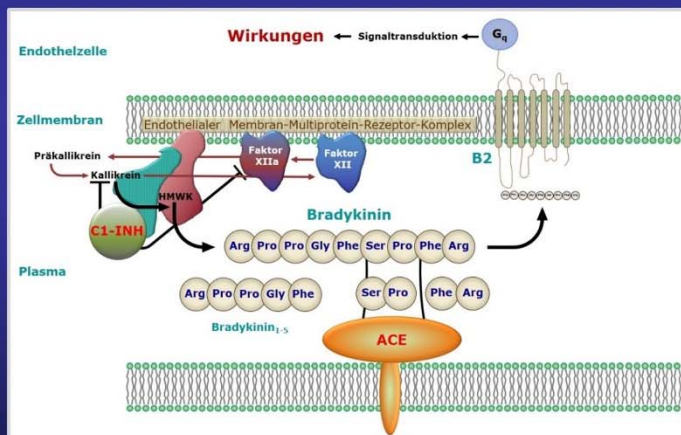


Hahn J, Greve J, Bas M, Kojda G. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Commonly Used Cardiovascular Drugs. Drugs Drug Candidates 2023;2:708-727.

GK **Nicht-allergische Angioödeme** hhu. UKD

**Physiologie der Bradykinin Synthese**

Nach der initialen Aktivierung von Prä-Kallikrein zu Kallikrein, beispielsweise durch entzündliche Bedingungen, entwickelt sich eine Verstärkungsschleife mit starker Bildung von **Bradykinin** aus hochmolekularem Kininogen (HMWK), denn Kallikrein aktiviert den Gerinnungsfaktor XII, welcher dann wieder Kallikrein aktiviert (rote Pfeile).



Dieser Mechanismus wird jedoch durch den Serin-Protease Hemmer C1-Esterase Inhibitor (**C1-INH**), der Kallikrein und Faktor XIIa hemmt, stark gebremst.

**Eine gesteigerte lokale Synthese von Bradykinin ist Hauptursache der Bildung nicht-allergischer Angioödeme.**

Viele Wirkungen von Bradykinin werden nach heutigem Verständnis hauptsächlich durch die Aktivierung des B2 Rezeptors auf Endothelzellen vermittelt.

Abb. aus: Kojda G. ACE-Hemmer induzierte nicht-allergische Angioödeme. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2019;13(4):141-164 <http://www.z.hhu.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#Z019>

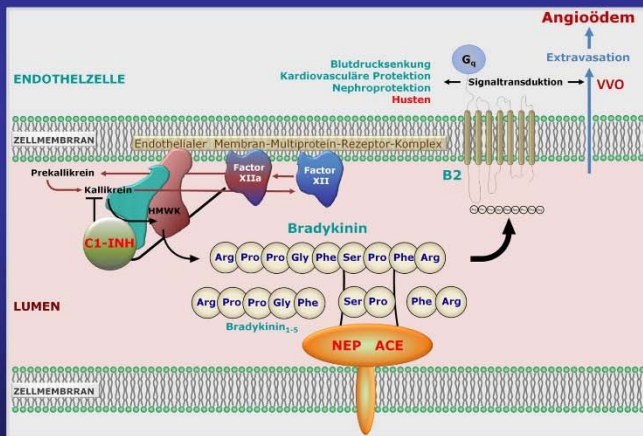


Hahn J, Greve J, Bas M, Kojda G. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Commonly Used Cardiovascular Drugs. Drugs Drug Candidates 2023;2:708-727.

GK **Nicht-allergische Angioödeme** hhu. UKD

**Physiologie der Bradykinin Wirkungen**

**Bradykinin** aktiviert vor allem den G-Protein gekoppelten (Gq) Bradykinin-Rezeptor Typ 2 (**B2**)\* in vaskulären Endothelzellen und setzt Mediatoren wie NO, Prostazyklin, Gewebs-Plasminogenaktivator und den hyperpolarisierenden Faktor (EDHF) frei. Die dadurch ausgelösten physiologischen Wirkungen sind an der Regulation von Blutgefäßtonus, lokaler Durchblutung der Organe, Gerinnung, Fibrinolyse sowie dem Wasser-Elektrolyt-Haushalt beteiligt.<sup>1</sup>



Das somatische Angiotensin Converting Enzym (**ACE**) und die neutrale Endopeptidase (**NEP**, auch Neprilysin, und NEP2<sup>2</sup>) sind die wichtigsten Proteasen, die Bradykinin abbauen.

Das ACE ist auch die Schnittstelle zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Abb. modifiziert nach: Hahn J, Greve J, Bas M, Kojda G. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Commonly Used Cardiovascular Drugs. *Drugs and Drug Candidates* 2023;2:708-727. <https://www.mdpi.com/2813-2998/2/3/36>

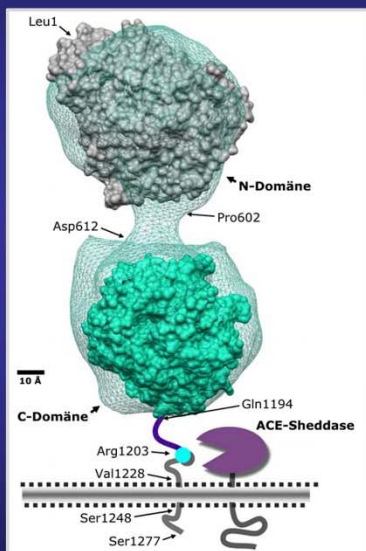
\*B1-Rezeptoren werden vor allem bei Entzündungen exprimiert und hauptsächlich durch andere Kinine wie des-Arg<sup>9</sup>-Bradykinin aktiviert, das nach Spaltung von Bradykinin durch Carboxypeptidase N entsteht.



<sup>1</sup>Ancion A et al., *Cardiol Ther.* 2019 Dec;8(2):179-191.  
<sup>2</sup>Gross MB. NEPRILYSIN 2; NEP2. <https://omim.org/entry/618104>

GK **Nicht-allergische Angioödeme** hhu. UKD

**Isoformen des ACE**



Es existieren mehrere Isoformen des Säugetier-ACE, das somatische (sACE, EC 3.4.15.1) und das testikuläre ACE (tACE), wobei beide durch das gleiche Gen exprimiert werden.

Das vornehmlich im Lungenepithel gebildete sACE besteht aus zwei homologen Domänen, der N- und der C-Domäne, mit jeweils eigenem aktivem Zentrum und Zink-bindendem Motiv, die über einen kurzen Peptid-Linker miteinander verbunden sind.

Eine weitere Form ist das als ACE2 bezeichnete Enzym, welches vornehmlich in Herz, Niere und Hoden gebildet wird. Es ist in der Lage Ang I zu spalten und bildet das inaktive Nonapeptid Ang1-9. Des Weiteren kann es auch Ang II zu Ang1-7 spalten, welches über Mas-Rezeptoren vasodilatatorisch und antiproliferativ wirksam ist.

Bradykinin ist kein Substrat der ACE2 und ACE-Inhibitoren wie Captopril, Lisinopril, Ramipril oder Enalapril sind nicht in der Lage ACE2 zu inhibieren.

Abb. aus: Krybus M, Fahimi E. ACE - Schlüsselenzym kardiovaskulärer Regulation *Fortbildungstelegramm Pharmazie* 2019;13(4):165-184 <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html# 2019>

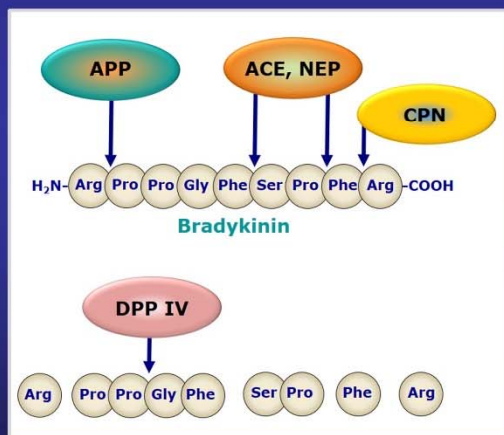


Bernstein KE, Ong FS, Blackwell WL et al. *Pharmacol Rev* 2013;65:1-46.

GK **Nicht-allergische Angioödeme** hhu. UKD

**Physiologie des Abbaus von Bradykinin**

Kinine wie **Bradykinin** haben im Plasma eine sehr kurze Halbwertszeit von <30 Sekunden, denn sie werden in vivo und in vitro rasch durch verschiedene Kininasen metabolisiert.<sup>1</sup> Die Carboxydipeptidase **ACE** ist dabei die bei weitem effektivste Kininase und Bradykinin ein Substrat mit hoher Affinität für dieses Enzym.



ACE und die neutrale Endopeptidase (NEP, auch Nephilysin, und NEP2<sup>2</sup>) sind die wichtigsten Bradykinin abbauenden Proteasen. Die Affinität der ACE zu Bradykinin ist höher als die zu Angiotensin I. Weitere Bradykinin spaltende Proteasen sind Aminopeptidase P (APP) und Carboxypeptidase N (CPN, bildet den B1-Agonisten des-Arg<sup>9</sup>-Bradykinin).

Im Gegensatz dazu kann die Dipeptidylpeptidase IV (DPP IV), wegen der Bindungseigenschaften an die Aminosäuren, Bradykinin nicht direkt, sondern erst das nicht aktive Restpeptid nach Abspaltung des N-terminalen Arg durch APP weiter hydrolysieren.

**Ein verminderter Abbau von Bradykinin kann ebenfalls der Bildung nicht-allergischer Angioödeme zugrunde liegen.**

Abb. aus: Kojda G. ACE-Hemmer induzierte nicht-allergische Angioödeme. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2019;13(4):141-164 <http://www2.hhu.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2019>



<sup>1</sup>Marceau F. et al., Front Med (Lausanne). 2020 Jul 17;7:358.  
<sup>2</sup>Gross MB. NEPRILYSIN 2; NEP2. <https://omim.org/entry/618104>

GK **Nicht-allergische Angioödeme** hhu. UKD

**Formen von nicht-allergischen Angioödemem**

**Das erworbene nicht-allergische Angioödem**



Patient, m., 62 Jahre, erste Episode mit Dyspnoe, geschwollener Zunge und Schmerzen nach 7 Jahren Therapie mit Enalapril.

Diese Form nicht-allergischer Angioödeme wird ausgelöst durch

- Arzneimittel, vor allem ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor Blocker (Sartane) und Nephilysin-Inhibitoren (Sacubitril/Valsartan), aber auch Gewebspfasminogen-Aktivatoren (z.B. Alteplase) und, indirekt, Inhibitoren der Dipeptidyl-Peptidase IV (Gliptine verstärken dieses Risiko bei Kombination mit ACE-Hemmern deutlich), oder
- Autoantikörper induzierten C1-INH Mangel, oder erhöhtem C1-INH Verbrauch bei (über)-aktiviertem Komplement- und/oder Gerinnungs-System (Bradykinin-Bildungsstörung).

Die **Arzneimittel induzierten Formen** werden durch einen verminderten Abbau von Bradykinin mit nachfolgender Überaktivierung von Bradykinin B2 Rezeptoren verursacht. Es handelt sich demnach um eine **Bradykinin-Abbaustörung**.

Bild aus: Bas M, Greve J, Strassen U, Khosravani F, Hoffmann TK, Kojda G. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. Allergy 2015;70(10):1196-200.

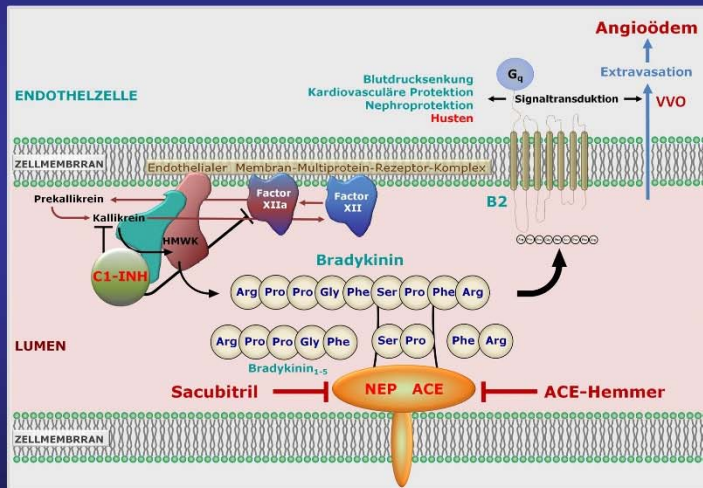


The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update“, Maurer M, et al. Allergy 2022;77(7):1961-90

GK **Nicht-allergische Angioödeme** hhu. UKD

**Störungen des Abbaus von Bradykinin**

Derzeit ist kein Medikament zur gezielten Behandlung Arzneimittel induzierter nicht-allergischer Angioödeme zugelassen



Viele therapeutisch nützliche Wirkungen von Bradykinin (grün) tragen zur Effektivität der **ACE-Hemmer** bei, während Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie durch den induzierten Mangel an Aldosteron und der Husten durch eine neuronale B2 Aktivität in der Bronchialwand verursacht wird.

Im Gegensatz dazu ist zur Signaltransduktion, die über die Bildung von Vesico-Vacuolären Organellen (**VVO**) ein nicht-allergisches ACE-Hemmer induziertes **Angioödem** auslöst, kaum etwas bekannt.

Abb. modifiziert nach: Hahn J, Greve J, Bas M, Kojda G. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Commonly Used Cardiovascular Drugs. *Drugs and Drug Candidates* 2023;2:708-727. <https://www.mdpi.com/2813-2998/2/3/36>

kojda.de

GK **Nicht-allergische Angioödeme** hhu. UKD

**Formen von nicht-allergischen Angioödemem**

**Das hereditäre Angioödem (HAE)**

HAE ist gekennzeichnet durch die vermehrte Bildung von Bradykinin infolge eines Funktionsverlust des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH), ausgelöst durch C1-INH Mutationen (meist autosomal-dominant, bei ca. 20% Spontanmutationen),

- mit C1-INH Defizienz (HAE Typ 1, 85 % der Fälle), oder
- mit C1-INH Dysfunktion (HAE Typ 2), oder
- in Einzelfällen Mutationen anderer Gene, die bei normaler C1-INH Funktion zur vermehrten Bildung von Bradykinin führen. Hierzu zählen bislang Varianten in den Genen für FXII (F12), Plasminogen (PLG), Kininogen (KNG1), Heparansulfat-Glucosamin-3-O-Sulfotransferase 6 (HS3ST6), Angiopoietin (ANGPT1), Myoferlin (MYOF), Carboxypeptidase N (CPN1) und Disabled-Homolog-2-Interaktionsprotein (DAB2IP).

Diese Formen nicht-allergischer Angioödeme werden durch eine vermehrte Bildung von Bradykinin mit nachfolgender Überaktivierung von Bradykinin B2 Rezeptoren verursacht. Es handelt sich demnach um eine **Bradykinin-Bildungsstörung**.



Periphere Manifestationen bei hereditärem Angioödem

Bilder: Prof. Dr. med. Murat Bas, München

kojda.de

The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update”, Maurer M, et al. *Allergy* 2022;77(7):1961-90



# GK Nicht-allergische Angioödeme hhu. UKD

## Pharmakotherapie bei HAE

Bei den Behandlungsstrategien wird zwischen der Akuttherapie von Attacken, der Kurzzeit- und der Langzeitprophylaxe unterschieden.

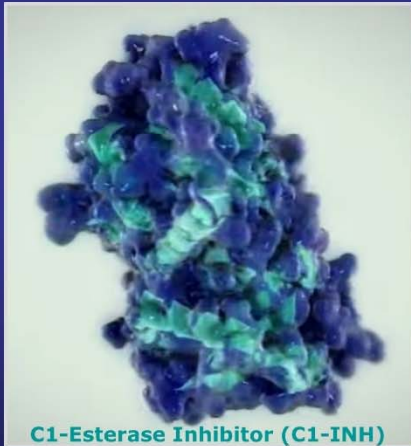


Abb. modifiziert nach: [https://youtu.be/d\\_2stYfwAog](https://youtu.be/d_2stYfwAog)

Zur medikamentösen Behandlung von Attacken sowie zu deren Prophylaxe existieren gut etablierte und durch randomisierte Studien abgesicherte Arzneistoffe, die eine Hemmung der Synthese von Bradykinin auslösen oder die die Bradykinin-Wirkung hemmen (in der Schwangerschaft nur C1-INH).

### Akutbehandlung

- C1-INH als Plasmapool-Produkte wie Berinert® (seit ca. 40 Jahren) und Cinryze®, i.v.
- das rekombinante humane C1-INH Conestat alfa (Ruconest®, a.V. seit Mai 2017), i.v.
- der Bradykinin-Rezeptor Typ 2-Antagonist Icatibant (Firazyr® und preisgleiche Generika), s.c.
- der rekombinante Kallikrein-Inhibitor Ecallantide (nicht in Europa zugelassen)

Eine Alternative bei fehlender Verfügbarkeit wäre gefrorenes Frischplasma (enthält u.a. C1-INH).

The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update", Maurer M, et al. Allergy 2022;77(7):1961-90  
Busse PJ, Christiansen SC. N Engl J Med. 2020;382(12):1136-1148

kojda.de

# GK Nicht-allergische Angioödeme hhu. UKD

## Pharmakotherapie bei HAE

Die Studienlage zur Kurzzeitprophylaxe ist bislang nicht ausreichend

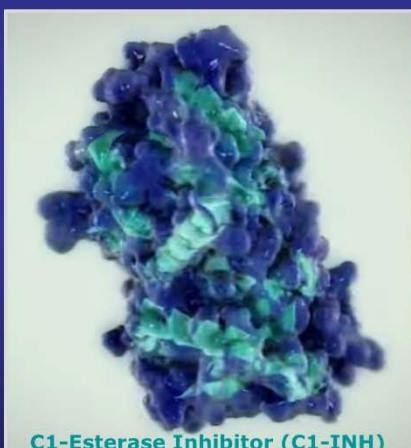


Abb. modifiziert nach: [https://youtu.be/d\\_2stYfwAog](https://youtu.be/d_2stYfwAog)

### Kurzzeitprophylaxe

Medizinisch notwendige Maßnahmen wie chirurgische Eingriffe, zahnärztliche Operationen, endotracheale Intubation, Bronchoskopie oder Ösophago- Gastro- und Duodenoskopie, sind gut bekannte Trigger-Faktoren, die ein Angioödem in der Nähe der Eingriffsstelle auslösen können. Daher wird in der Leitlinie, trotz schwacher Evidenz, nahegelegt in solchen Fällen der Entwicklung von Angioödem vorzubeugen. Zugelassen dafür sind

- C1-INH als Plasmapool-Produkte wie Berinert® und Cinryze®, i.v..

Von der Verwendung anderer früher häufiger gebräuchlicher Prophylaktika wie Danazol sowie Tranexamsäure wird wegen des ungünstigen Nutzen-Risiko Verhältnisses jedoch abgeraten, es sei denn C1-INH-Konzentrate als Plasmapool-Produkte stehen nicht zur Verfügung.

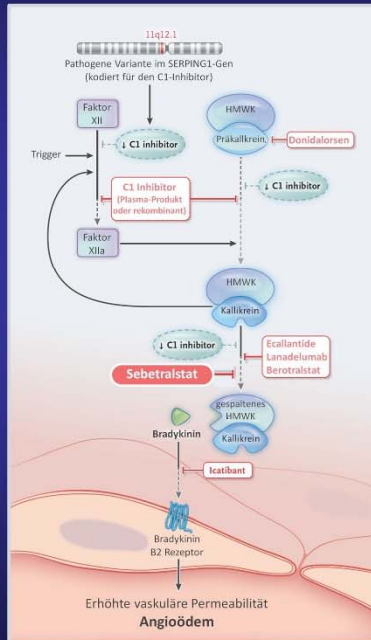
The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update", Maurer M, et al. Allergy 2022;77(7):1961-90  
Busse PJ, Christiansen SC. N Engl J Med. 2020;382(12):1136-1148

kojda.de



# Sebetralstat (Ekterly®)

## Wirkungsmechanismus



Sebetralstat hemmt kompetitiv und reversibel die Serinprotease Plasmakallikrein und wirkt damit über das gleiche Zielprotein wie Ecallantide, Lanadelumab und Berotralstat.

Der Arzneistoff weist nach in-vitro Untersuchungen eine hohe Affinität für Plasmakallikrein auf und zeigt eine rasche Assoziation und Dissoziation von seinem Zielprotein.

In Probanden konnte ebenfalls eine Verminderung der Aktivierung von Faktor XIIa gemessen werden. Danach hemmt Sebetralstat auch die Verstärkerfunktion von Kallikrein, die wesentlich zur weiteren Synthese von Kallikrein aus Präkallikrein beiträgt.

Durch die Wirkung von Sebetralstat wird die Proteolyse von hochmolekularem Kininogen (HMWK) und damit die Bildung von Bradykinin gehemmt, welches sowohl für die Auslösung als auch für die Steigerung und Unterhaltung der Exsudation den entscheidenden Mediator darstellt.

Nach oraler Einnahme wird die  $t_{max}$  nach etwa 1 Stunde erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 3,7 Stunden.

Abb. modifiziert nach: Longhurst HL, Ameratunga R. N Engl J Med 2022;386:1083-1085.



European Public Assessment Report Ekterly, 25.7.2025 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ekterly>



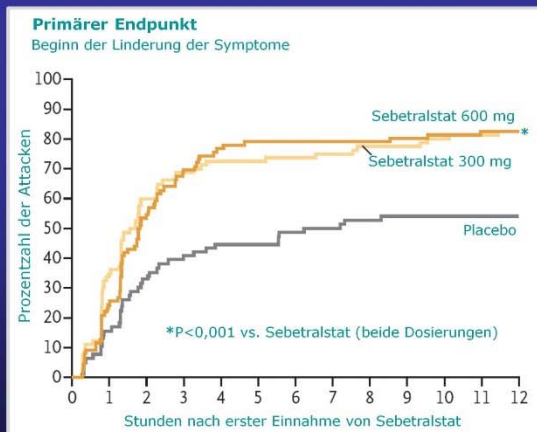
# Sebetralstat (Ekterly®)



## Klinische Effektivität



Die klinische Prüfung erfolgte als doppelblinde, randomisierte Phase 3 Studie (3-armig, Crossover) an 264 Patienten (92% weiß,  $\geq 12$  Jahre) mit hereditärem Angioödem vom Typ 1 (90,8%) oder Typ 2 im mittleren Alter von 39 Jahren (KONFIDENT). Behandelt wurden Angioödem-Anfälle mit bis zu zwei oralen Dosen Sebetralstat oder Placebo durch Selbsteinnahme zum frühesten Zeitpunkt der Entwicklung. Der Verlauf wurde durch die Patienten selbst elektronisch protokolliert. Die meisten Attacken waren abdominal (42,3%) oder peripher lokalisiert (Arme und/oder Hände: 28,8%; Beine und/oder Füße 23,5%). Potentiell lebensbedrohliche HNO-Manifestationen waren dagegen deutlich seltener (3%).



Der **primäre Endpunkt** wurde im Rahmen einer Zeit-bis-zum-Ereignis-Analyse ermittelt. Die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung war bei beiden Dosierungen mit Medianwerten von

- 1,61 Stunden (300 mg, Interquartilsabstand 0,78 bis 7,04) und
- 1,79 Stunden (600 mg, 1,02 bis 3,79) deutlich kürzer als
- bei Placebo (6,72 Stunden, 1,34 bis >12).

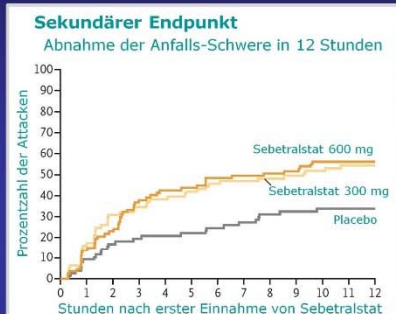
Bei mehr als 90 % der Fälle, in denen nach einer Dosis eine erste Linderung der Symptome eintrat, trat diese ohne eine zweite Dosis oder noch vor einer Zweiten ein.



Abb. modifiziert nach: Riedl MA et al., N Engl J Med. 2024 Jul 4;391(1):32-43

# Sebetralstat (Ekterly®)

## Klinische Effektivität



### Zentrale sekundäre Endpunkte

Innerhalb von 12 Stunden nach der ersten Gabe war die Abnahme des Schweregrads des Anfalls bei der

- 300-mg-Dosis Sebetralstat (Median 9,27 Stunden; Interquartilsbereich 1,53 bis >12, P=0,004) und der
- 600-mg-Dosis (Median 7,75 Stunden; 2,19 bis >12, P=0,003) schneller erreicht als bei
- Placebo (Median mehr als 12 Stunden; 6,23 bis >12).

Auch ein vollständiges Abklingen des Anfalls wurde bei der 300-mg-Dosis (P=0,002) und der 600-mg-Dosis (P=0,001) schneller erreicht als bei Placebo.

Dabei klangen die Anfälle innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Verabreichung bei 42,5 % nach der 300-mg-Dosis und bei 49,5 % nach der 600-mg-Dosis von Sebetralstat häufiger vollständig ab als nach Placebo (27,4 %).

kojda.de

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

# Sebetralstat (Ekterly®)

## Nebenwirkungen

Das Arzneimittel wurde insgesamt 411 gesunden Probanden und 239 Patienten mit hereditärem Angioödem verabreicht. In den klinischen Zulassungsstudien wurden 1.945 HAE-Attacken mit dem Arzneimittel behandelt.

Die häufigste Nebenwirkung bei den HAE-Patienten, die mit dem Arzneimittel behandelt wurden, war Kopfschmerzen (berichtet von 9,2 % der Patienten).

Die berichteten Kopfschmerz-Ereignisse waren allgemein leicht bis mittelschwer, nicht ernsthaft und verschwanden ohne weitere Behandlung.

Bei 32 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren wurden insgesamt 390 HAE-Attacken mit Sebetralstat behandelt. Das Sicherheitsprofil war dem bei Erwachsenen beobachteten ähnlich.

### Häufige unerwünschte Wirkungen (≥1% und <10%)

- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
- Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz (beinhaltet die Ereignisse Abdominalschmerz und Schmerzen Oberbauch), Diarrhoe
- Rückenschmerzen
- Hitzewallung

kojda.de

ABDA-Datenbank, Fachinformation Ekterly 300 mg®, Stand 09/2025, <https://www.pharmazie.com/#/>

GK **Sebetralstat (Ekterly®)** hhu. UKD

## Kontraindikationen



Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

### Warnhinweise

In einer klinischen Studie zur Beurteilung der Herzparameter bei gesunden Probanden zeigte sich, dass Sebetralstat bei hohen Konzentrationen das Potential zur **Verlängerung des QT-Intervalls** besitzt.

Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Sebetralstat mit Arzneimitteln zur Veränderung des pH-Werts des Magens, wie z.B. Antazida, Protonenpumpenhemmer und Histamin-2-Rezeptorantagonisten (keine Daten)

**Schwangerschaft:** bei Tieren Reproduktionstoxizität, Anwendung nur, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt (z.B. bei Larynxattacken)\*

**Stillzeit:** Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden

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

\*Mittel der Wahl sind Berinert® 1500 I.E. und Cinryze® 500 I.E., bei beiden keine maternalen oder embryofetalen Wirkungen an Tieren, Erfahrungen an Schwangeren (begrenzt) zeigten kein erhöhtes Risiko für Komplikationen

kojda.de

ABDA-Datenbank, Fachinformation Ekterly 300 mg®, Stand 09/2025, <https://www.pharmazie.com/#/>

GK **Sebetralstat (Ekterly®)** hhu. UKD

## Fazit



Sebetralstat hemmt kompetitiv und reversibel die Serinprotease Plasmakallikrein und stellt ein bewährtes Therapieprinzip dar, denn der Arzneistoff wirkt bei der gleichen Indikation über das gleiche Zielprotein wie die C1-INH Plasmapool-Produkte. Auch Ecallantide (nicht in Europa) und die Routineprophylaktika Lanadelumab und Berotralstat wirken auf diese Weise.

Die orale Verfügbarkeit von Sebetralstat erlaubt erstmals eine orale Selbstanwendung durch die Patienten. Der damit vorteilhafte frühe Beginn der Akuttherapie ist jedoch auch schon seit 2008 mit einer s.c. Selbstinjektion von Firazyr® möglich (Lagerung nicht über 25°C).

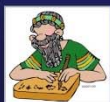
In der Phase 3 Studie KONFIDENT reduzierte 300 mg Sebetralstat die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung von 6,72 (Placebo) auf 1,61 Stunden (Medianwerte). Gleichzeitig waren die Abnahme des Schweregrads und das vollständige Abklingen des Anfalls schneller erreicht. Direkte Vergleichsstudien mit C1-INH Plasmapool-Produkten (nur i.v.) oder Icatibant (s.c) zur Effektivität bei der symptomatischen Behandlung von HAE-Attacken liegen nicht vor.

Die häufigste Nebenwirkung waren vorübergehende leichte bis mittelschwere Kopfschmerzen. In der Schwangerschaft und Stillzeit wird die Anwendung nicht empfohlen (hier C1-INH).

Sebetralstat kann im Fall einer Attacke frühzeitig als Selbstanwendung eingenommen werden. Die Therapie kostet bei der empfohlenen Dosierung von 300-600 mg/Tag (wenn erforderlich, die 2. Tablette erst nach 3 Stunden)

**2.406,42 bis 4.812,84 € pro Anfallsbehandlung.**

Zum Vergleich: eine Fertigspritze Firazyr® 30 mg (Icatibant) kostet 951,63 €, Berinert® 1500 I.E. und Cinryze® 500 I.E. kosten ähnlich viel wie Ekterly®.



kojda.de





# Garadacimab (Andembry®)

## Wirkungsmechanismus

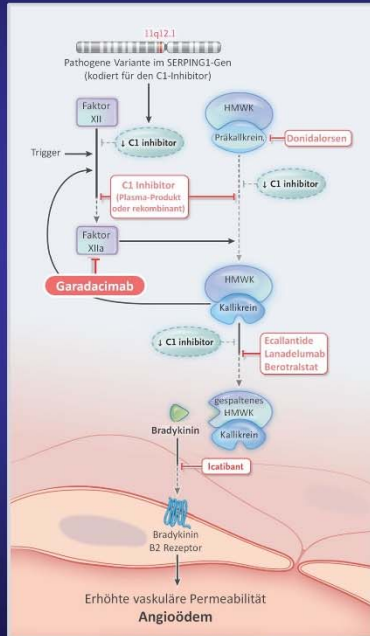


Abb. modifiziert nach: Longhurst HL, Ameratunga R. N Engl J Med 2022;386:1083-1085.

Gleichzeitig initiiert FXIIa als erster Faktor im Rahmen der Kontaktphasenaktivierung über die Aktivierung von FXI und FIX den Start der Blutgerinnung und der Thrombus-Entstehung durch den intrinsischen Teil der Blutgerinnung.

Dennoch induziert diese (alleinige) Hemmung des intrinsischen Systems der Blutgerinnung, trotz der nachweisbaren starken Verlängerung der aktivierten partiellen Prothrombinzeit (aPTT), keine Verlängerung der Blutungszeit und keine Störung der Blutgerinnung bei Verletzungen.

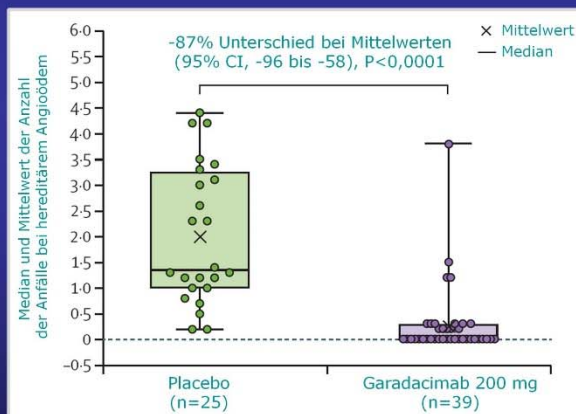
Dies wurde auch bei einem Patienten mit einem sehr seltenen Mangel an Faktor XII schon bei der Entdeckung des Faktors XII beschrieben<sup>1</sup> und ließ sich auch in transgenen Mäusen nachweisen.<sup>2</sup> Daher würde sich dieses Wirkprinzip möglicherweise auch zur Thromboseprophylaxe eignen, ohne dass es, wie bei den bislang verwendeten Antikoagulanzen, zu einer deutlich erhöhten Blutungsneigung kommt.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ratnoff, O.D. and Margolius Jr, A. Trans Assoc Am Physicians. 1955;68:149-54.  
<sup>2</sup>Renné T et al., J Exp Med. 2005 Jul 18;202(2):271-81  
 European Public Assessment Report Andembry, 12.12.2024  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/andembry>

# Garadacimab (Andembry®)

## Klinische Effektivität

In der klinischen Studie VANGUARD, einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie erhielten 66 Patienten (59% weiblich, 6 Jugendliche) im mittleren Alter von 41 Jahren mit HAE (88% Typ I, 3 Attacken/Monat) 6 Monate monatlich 200 mg Garadacimab s.c. (initial 400 mg) oder Placebo. Alle Patienten im Garadacimab-Arm (n=14) und im Placebo-Arm (n=7) stopten die laufende Prophylaxe.



Monatliche Attacken während der Behandlungsperiode (schraffierte Felder=Interquartilsabstand; Fehlerbalken=Minimal- und Maximalwerte; Punkte= durchschnittliche Anzahl der Anfälle/Monat/Patient)

Der primäre Endpunkt war Anzahl der HAE-Attacken pro Monat.

Dieser war in der Garadacimab-Gruppe (0,27; 95 % CI 0,05 bis 0,49) signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (2,01; 1,44 bis 2,57; P<0,0001), was einer Differenz der Mittelwerte von -87% entspricht (Abbildung).

Am Ende der Behandlungsperiode bewerteten 38 Patienten in der Garadacimab-Gruppe das Ansprechen auf die Behandlung als „gut“ oder besser, und 25 (66 %) dieser Patienten stufte das Ansprechen auf die Behandlung als „ausgezeichnet“ ein. In der Placebo-Gruppe waren dies acht (33 %) bzw. drei (13 %) der 24 Patienten.

Abb. modifiziert nach: Craig TJ et al., Lancet. 2023 Apr 1;401(10382):1079-1090.

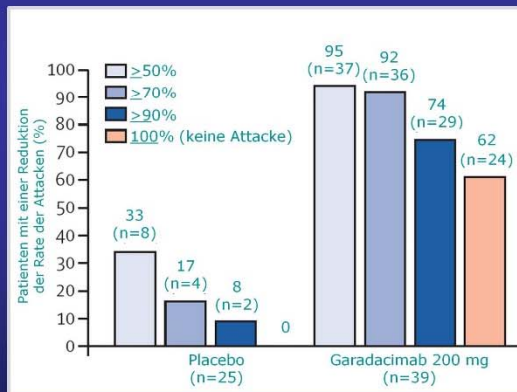
GK

## Garadacimab (Andembry®)

hhu.  
UKD

### Klinische Effektivität

In der klinischen Studie VANGUARD, einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie erhielten 66 Patienten (59% weiblich, 6 Jugendliche) im mittleren Alter von 41 Jahren mit HAE (88% Typ I, 3 Attacken/Monat) 6 Monate monatlich 200 mg Garadacimab s.c. (initial 400 mg) oder Placebo. Alle Patienten im Garadacimab-Arm (n=14) und im Placebo-Arm (n=7) stoppten die laufende Prophylaxe.



Prozentuale Reduktion der monatlichen HAE-Attacken im Vergleich zur Einleitungsphase

Im Vergleich zum Ausgangswert verzeichneten die Patienten in der Garadacimab-Gruppe eine mittlere Verringerung der Anfälle um 91 %, während die Patienten in der Placebo-Gruppe eine mittlere Verringerung der Anfälle um 20 % aufwiesen.

Die Mehrheit der Patienten (62 %) blieb während der gesamten sechsmonatigen Behandlungsdauer **anfallsfrei**, während dies bei keinem der Patienten der Placebo-Gruppe der Fall war.

kojda.de

Abb. modifiziert nach: Craig TJ et al., Lancet. 2023 Apr 1;401(10382):1079-1090.

GK

## Garadacimab (Andembry®)

hhu.  
UKD

### Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit dem Arzneimittel am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (injection site reactions, ISR), einschließlich Erythem an der Injektionsstelle, blaue Flecken an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle und Urtikaria an der Injektionsstelle, Kopf- und Unterleibsschmerzen.

Bei den 11 untersuchten Kindern im Alter von 12 bis < 18 Jahren wurde kein Unterschied hinsichtlich des allgemeinen Sicherheitsprofils festgestellt.

#### Häufige unerwünschte Wirkungen (≥1% und <10%) :

- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Kopfschmerzen
- Abdominalschmerz

kojda.de

ABDA-Datenbank, Fachinformation Andembry®, Stand 02/2025

GK **Garadacimab (Andembry®)** hhu. UKD

## Kontraindikationen



Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

### Warnhinweise

Garadacimab ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen. Bei einer HAE-Durchbruchattacke soll die Behandlung mit einem zugelassenen Bedarfsmedikament eingeleitet werden.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Garadacimab bei HAE-Patienten mit normalem C1-INH vor. Ein Nichtansprechen ist möglich (Gentest und Therapieabbruch).

Vorsicht bei Hyperprolinämie, denn das Arzneimittel enthält Prolin.

**Schwangerschaft:** keine Erfahrungen, tierexperimentelle Studien haben keine Entwicklungstoxizität gezeigt. Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

**Stillzeit:** Garadacimab kann in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen. Danach könnte Garadacimab in der Stillzeit angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist

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



ABDA-Datenbank, Fachinformation  
Andembry®, Stand 02/2025

GK **Garadacimab (Andembry®)** hhu. UKD

## Fazit

Der humane rekombinante monoklonale Antikörper Garadacimab hemmt mit hoher Affinität die katalytische Domäne des aktivierten Hagemann Faktors (FXIIa) sowie das aktive katalytische Fragment ( $\beta$ FXIIa). FXII ist der erste Faktor im Rahmen der Kontaktphasenaktivierung, die eine starke Bildung von Bradykinin auslöst. Garadacimab hemmt somit die meisten durch Bradykinin vermittelten hereditären Angioödeme. Es handelt sich um ein neues Wirkprinzip.

Garadacimab ist die sechste in Deutschland zugelassene Pharmakotherapie zur Langzeitprophylaxe bei HAE. In der doppelblinden, 3:2 randomisierten Phase 3 Studie VANGUARD erfolgte nach initial 400 mg s.c. eine monatliche s.c. Applikation von 200 mg für 6 Monate. Garadacimab führte im Mittel zu einer deutlichen Reduktion der monatlichen Attacken auf 0,27 (Placebo 2,1) sowie zu einer Anfallsfreiheit bei 62% der Patienten (Placebo 0).

Häufige berichtete Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopf- und Abdominalschmerz. Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff. In der Schwangerschaft wird die Anwendung nicht empfohlen.

Der zugesprochene Zusatznutzen beruht auf einem eher selten akzeptierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Lanadelumab oder Berotralstat.

Die Therapie kostet bei der empfohlenen Erhaltungsdosis von 200 mg/Monat ( $\pm$  1 Injektion) **626 €/Tag**.

Zum Vergleich: Berotralstat (Orladeyo®) 150 mg oral kostet 526,86 €/Tag  
Lanadelumab (TAKHZYRO®) 300 mg s.c. alle zwei Wochen kostet 709,74 €/Tag



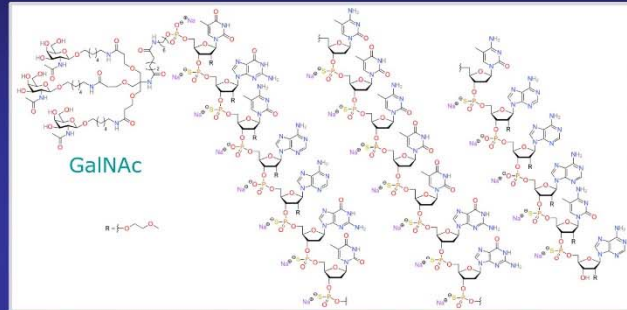
**GK** **Donidalorsen (Dawnzera®)** **hhu. UKD**

**Arzneistoff**

Donidalorsen (Dawnzera®)

**Indikation**

Prophylaxe von Angioödem-Attacken bei hereditärem Angioödem (HAE) ab 12 Jahre



Donidalorsen vermindert die hepatische Biosynthese von Präkallikrein (PKK). Es ist zur verbesserten Aufnahme in Hepatozyten mit trivalentem N-Acetyl-galactosamin (GalNAc) konjugiert.

**Zusatznutzen**

Noch nicht festgelegt

**Hersteller**

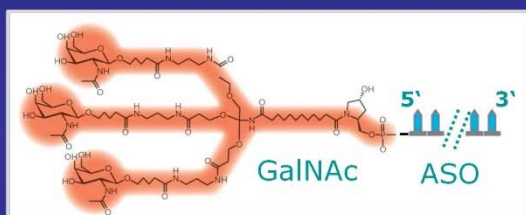
Otsuka Pharma GmbH, Frankfurt



\*Abb. aus: <https://de.wikipedia.org/wiki/Donidalorsen>

**GK** **Donidalorsen (Dawnzera®)** **hhu. UKD**

**Wirkungsmechanismus**



Donidalorsen ist ein stabilisiertes einsträngiges kleines (20mer) Antisense-Oligonucleotid (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 Donidalorsen durch verschiedene Modifikationen stabilisiert worden.

Donidalorsen ist ein synthetisches Oligonucleotid mit 20 Nucleotiden, das über einen Amino-hexyl-Linker am 5'-Terminus an einen triantennen-förmigen Tris-hexyl-amino-GalNAc-Liganden konjugiert ist.

Es besteht aus einem gemischten Rückgrat aus fünf 2'-O-(2-Methoxy-ethyl)-Nucleosiden an jedem Ende und zehn 2'-Desoxy-nucleosiden in der Mitte.

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

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



European Public Assessment Report Dawnzera, 13.11.2025 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dawnzera>

**GK** **Donidalorsen (Dawnzera®)** **hhu. UKD**

**Wirkungsmechanismus**

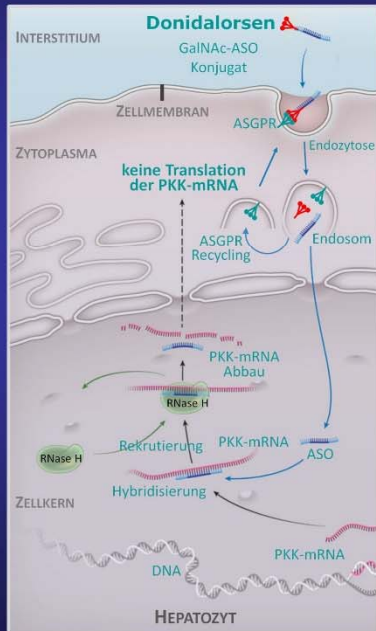


Abb. modifiziert nach: N Engl J Med 2019;380:57-70 (ASGPR=Asialoglykoproteinrezeptor)

Die in Hepatozyten durch Transkription entstandene mRNA für Präkallikrein (PKK) wird normalerweise in das PKK-Protein translatiert.

Nach der Behandlung mit Donidalorsen kommt es zum Eintritt des hydrophilen Antisense-Oligonukleotid (ASO) in die Hepatozyten über spezielle Rezeptoren, die den Galaktoserest (GalNAc) erkennen (Asialoglykoproteinrezeptoren, ASGPR).

Das ASO wird im Endosom vom GalNAc gespalten, gelangt in den Zellkern und hybridisiert mit der normalen PKK-mRNA.

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



European Public Assessment Report Andembry, 12.12.2024 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/andembry>

**GK** **Donidalorsen (Dawnzera®)** **hhu. UKD**

**Wirkungsmechanismus**

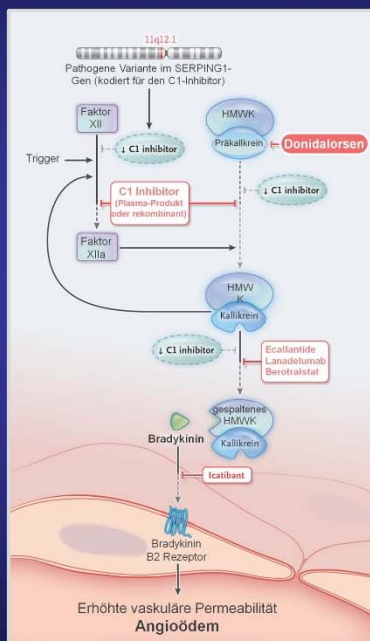


Abb. modifiziert nach: Longhurst HL, Ameratunga R. N Engl J Med 2022;386:1083-1085.

Hepatisch synthetisiertes Präkallikrein ist die Vorstufe von Kallikrein, welches hauptsächlich durch Faktor XIIa gebildet wird.

Durch die Wirkung von Donidalorsen sinkt daher auch die Plasmakonzentration von Kallikrein, welches durch Spaltung von hochmolekularem Kininogen (HMWK) den wichtigsten Weg für die Biosynthese von intravasulärem Bradykinin darstellt.

Somit vermindert Donidalorsen nicht nur die Synthese von Kallikrein sondern auch von Bradykinin und wirkt auf diese Weise der Bradykinin-Bildungsstörung entgegen, die dem hereditären Angioödem in den meisten Fällen zugrunde liegt.

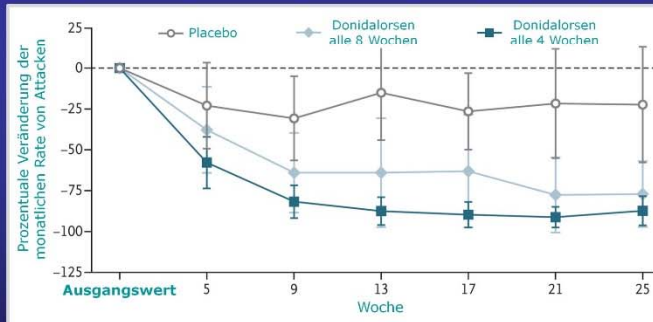


<sup>1</sup>Ratnoff, O.D. and Margolius Jr, A. Trans Assoc Am Physicians. 1955;68:149-54.  
<sup>2</sup>Renné T et al., J Exp Med. 2005 Jul 18;202(2):271-81  
 European Public Assessment Report Andembry, 12.12.2024 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/andembry>

**GK** **hhu.**  
**UKD**  
**Donidalorsen (Dawnzera®)**

**Klinische Effektivität**

In der klinischen Studie OASIS-HAE, einer doppelblinden, multinationalen, randomisierten Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie erhielten 90 Patienten im mittleren Alter von 37 Jahren (50% weiblich, 9 Jugendliche) mit HAE (93% Typ I, ca. 3 Attacken/Monat) alle 4 (n=45) oder alle 8 (n=23) Wochen 80 mg Donidalorsen s.c. oder Placebo (n=22). Der primäre Endpunkt war Anzahl der HAE-Attacken pro Monat von Woche 1 bis Woche 25.



Monatliche Attacken während der Behandlungsperiode mit 80 mg s.c. Donidalorsen oder Placebo (Fehlerbalken=95-Prozent-Konfidenzintervalle, Minimal- und Maximalwerte)

Dieser betrug 0,44 (95 % CI, 0,27 bis 0,73) in der 4-Wochen-Gruppe, 1,02 (0,65 bis 1,59) in der 8-Wochen-Gruppe und 2,26 (1,66 bis 3,09) in der Placebo-Gruppe.

Die mittlere Anfallsrate von Woche 1 bis 25 war in der 4-Wochen-Gruppe um 81% (65 bis 89) niedriger (P<0,001) und in der 8-Wochen-Gruppe um 55% (22 bis 74) niedriger als in der Placebo-Gruppe (P=0,004).

Die mediane Verringerung der Anfallshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert betrug 90% in der 4-Wochen-Gruppe, 83% in der 8-Wochen-Gruppe und 16% in der Placebo-Gruppe.

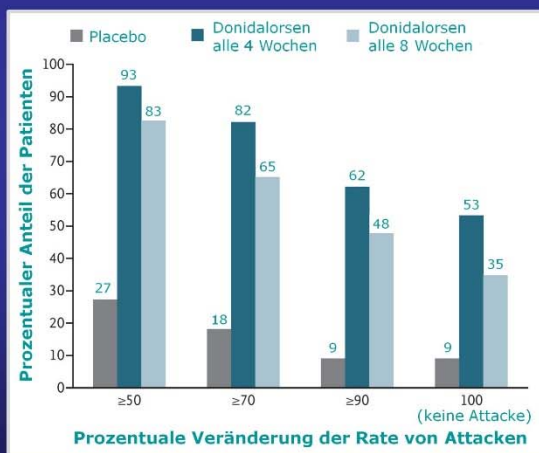


Abb. modifiziert nach: Riedl MA et al., N Engl J Med. 2024 Jul 4;391(1):21-31.

**GK** **hhu.**  
**UKD**  
**Donidalorsen (Dawnzera®)**

**Klinische Effektivität**

Sekundäre Endpunkte waren u.a. das klinische Ansprechen, die Anzahl der behandlungsbedürftigen Anfälle pro 4 Wochen sowie die Anfallsfreiheit. Bei 82% der Patienten in der 4-Wochen-Gruppe betrug die Verringerung der Anfälle  $\geq 70\%$  gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu 18% in der Placebo-Gruppe (P<0,001), und 53% der Patienten blieben anfallsfrei, verglichen mit 9% der Patienten in der Placebo-Gruppe (P=0,003, Abbildung).



Patienten mit einer Verringerung der Anfälle des hereditären Angioödems.

Gleichzeitig war die Rate moderater oder schwerer Anfälle pro 4 Wochen um 89% (95% CI, 66 bis 97) niedriger und der Einsatz einer Bedarfsmedikation um 92% geringer (77 bis 97) als in der Placebo-Gruppe (jeweils P<0,001) und auch die Anzahl laryngealer Angioödeme ging in beiden Behandlungsgruppen gegenüber Placebo um etwa 80% zurück.

Fragebogen zum Angioödem-Kontrolltest (AECT) und zur Lebensqualität bei Angioödemen (AE-QoL) zeigten gegenüber Placebo eine höhere Rate an HAE-Kontrolle und eine Verbesserung der Lebensqualität.



Abb. modifiziert nach: Riedl MA et al., N Engl J Med. 2024 Jul 4;391(1):21-31.



# Donidalorsen (Dawnzera®)



## Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Patienten, die alle 4 Wochen mit 80 mg Donidalorsen behandelt wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle (24,4 %).

### Sehr häufige unerwünschte Wirkungen (≥10%) :

- Reaktionen an der Injektionsstelle  
(Zu den Reaktionen an der Injektionsstelle gehören auch: Erythem, Verfärbung, Schmerzen, Pruritus, Induration, Hämatom, blaue Flecken, Exfoliation, Überempfindlichkeit und Schwellung.)
- Leberenzyme erhöht  
[hauptsächlich leicht und hauptsächlich bei Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST)]

### Häufige unerwünschte Wirkungen (≥1% und <10%) :

- Überempfindlichkeit (einschließlich Anaphylaxie)



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



# Donidalorsen (Dawnzera®)



## Kontraindikationen



Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

### Warnhinweise

Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie

Im Fall einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Verabreichung von Donidalorsen sofort abgebrochen und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Donidalorsen ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen. Im Falle einer HAE-Durchbruchattacke sollte eine individualisierte Behandlung mit einem zugelassenen Notfallmedikament eingeleitet werden.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Donidalorsen bei HAE-Patienten mit normalem C1-INH vor. Ein Nichtansprechen ist möglich (Gentest und Therapieabbruch).

Vorsicht bei Hyperprolinämie, denn das Arzneimittel enthält Prolin.

**Schwangerschaft:** keine Erfahrungen, tierexperimentelle Studien haben keine Entwicklungstoxizität gezeigt. Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

**Stillzeit:** Donidalorsen kann nach tierexperimentellen Daten in die Muttermilch übergehen. Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau genau abwägen.

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



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



## 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>