

## Was gibt es Neues auf dem Arzneimittelmarkt?

Bernhard Rauch, Jens Fischer, Thomas Hohlfeld, Georg Kojda  
Arbeitskreis Arzneimittelinnovationen

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,  
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf

Stand: Januar 2008

kojda.de

## Übersicht

**Herz-Kreislauf**  
Cilostazol  
Aliskiren

**Stoffwechsel**  
Exenatide  
Sitagliptin  
Vildagliptin  
Idursulfase

**Renale Anämie**  
Methoxy-PEG-  
Epoetin beta  
Epoetin delta

**Infektionen**  
Maraviroc  
Darunavir  
Telbivudin  
Retapamulin



Rembrandt: Die Anatomie des Dr. Tulp

**ZNS**  
Vareniclin  
Tetrabenazin  
Rufinamid  
Paliperidon  
Bupropion

**Andere**  
Atabcept  
Ranibizumab  
Eptotermin alpha  
Betain  
Mecasermin

kojda.de

www.harley.com

## Herz-Kreislauf

### Arzneistoff

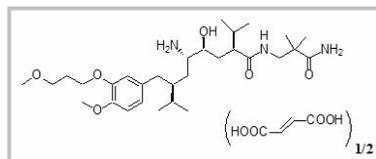
Aliskiren (Rasilez®)

### Indikation

Hypertonie

### Bewertung

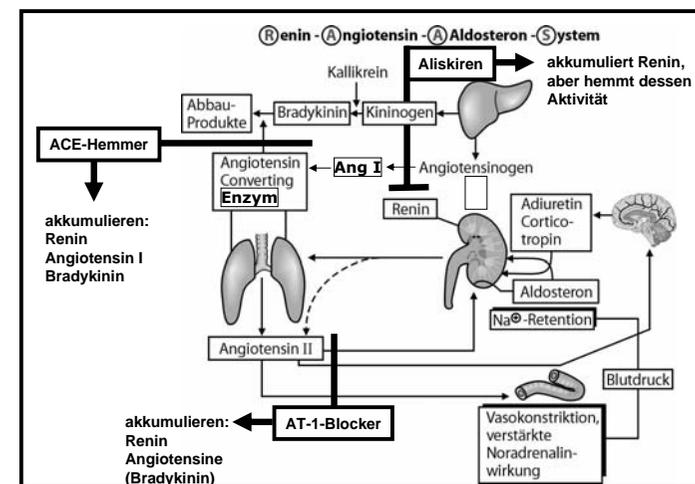
Neues Wirkprinzip



kojda.de

## Aliskiren

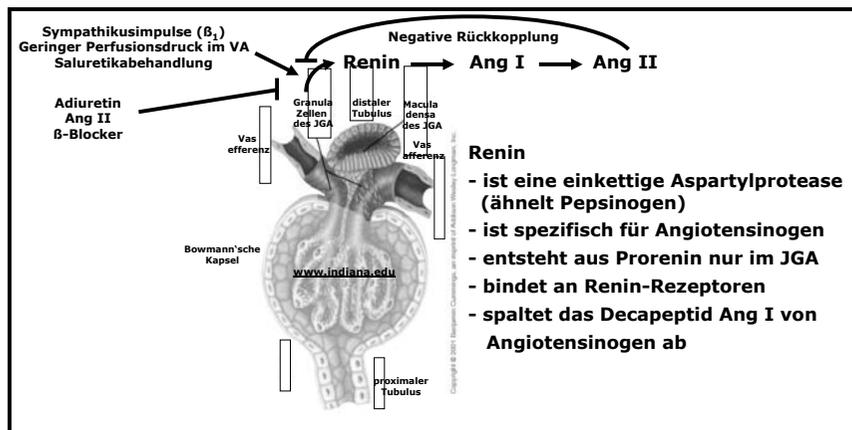
### Wirkungsmechanismus



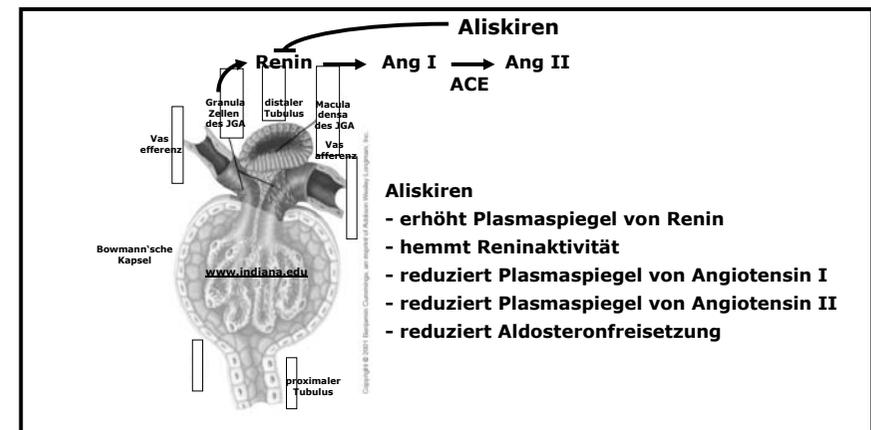
aus: Kojda G, Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED-Verlag, Bremen, 2. Auflage 2002

kojda.de

## Eigenschaften von Renin



## Wirkungen auf RAAS-Komponenten



## Pharmakokinetik

sehr geringe Bioverfügbarkeit (ca. 3 %) aber hohe Affinität ( $IC_{50}$ : 0,6 nM)

rasche Anflutung ( $t_{max}$ : 1-3 h)

lange Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ : 34-41 h)

steady-state nach etwa 7 Tagen

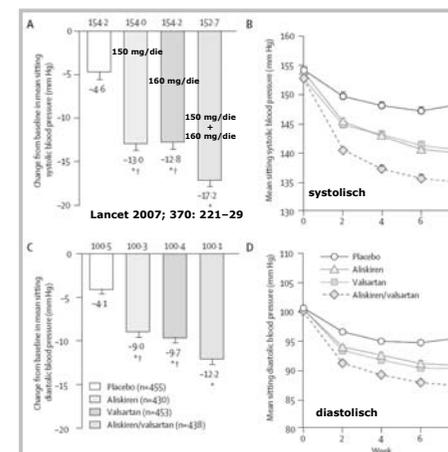
geringer hepatischer Metabolismus (ca. 1,4 % der Dosis durch CYP3A4)

hauptsächlich biliäre Ausscheidung in unveränderter Form (78 %)

keine Dosisanpassung bei stark eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion erforderlich (Vorsicht bei Niereninsuffizienz!)

## Klinische Prüfung

1797 Patienten: ca. 52 Jahre, 60 % männl., 46 % metabolisches Syndrom, 49 % adipös (BMI > 30), seit 8 Jahren Hypertonie

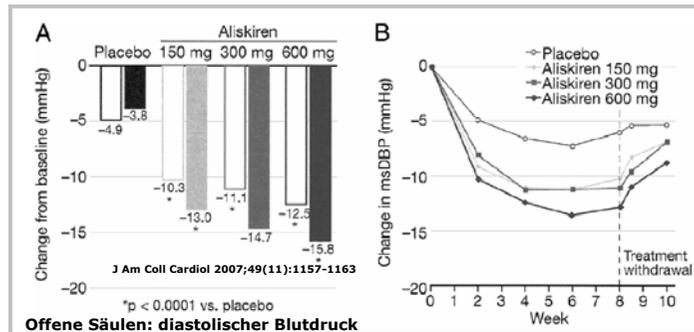


„Patients with a history of severe cardiovascular or cerebrovascular disease or other severe life-threatening medical conditions were excluded.“

„Patients ... who experienced mean sitting systolic blood pressure of 180 mm Hg or more, or mean sitting diastolic blood pressure of 110 mm Hg or more at any time, including the washout and run-in periods, were withdrawn from the study.“

## Klinische Prüfung Dosisabhängigkeit

Erhöhung der Dosis von 150 mg/die auf 300 mg/die senkt den diastolischen und systolischen Blutdruck nur um etwa weitere 10 %



Studien mit harten Endpunkten wie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität liegen derzeit noch nicht vor

kojda.de

## Sehr häufige Nebenwirkungen

keine

## Häufige Nebenwirkungen

GI-Trakt: Diarrhöe

**Schwere Nebenwirkungen (selten bis sehr selten):**  
Angioödeme, Hyperkaliämie (Serum-Kalium kontrollieren)

kojda.de

## Fazit

Aliskiren ist ein Renininhibitor, der ähnlich ausgeprägt antihypertensiv wirkt wie AT-1-Blocker und ACE-Hemmer. Dagegen liegen bislang noch keine klinische Studien vor, die eine Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität oder Endorganschäden (Niere, Herz) belegen. Es sind bislang nur nur wenige Nebenwirkungen berichtet worden, weshalb sich Aliskiren als Alternative bei ACE-Hemmer/AT-1-Blocker-Unverträglichkeit eignen könnte .

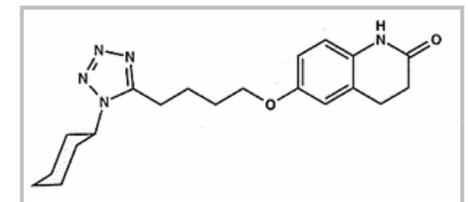
kojda.de

## Arzneistoff

Cilostazol (Pletal®)

## Indikation

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (Claudicatio intermittens, Fontaine-Stadium 2)



## Bewertung

Verbessertes Wirkprinzip

kojda.de

Fontaine Stadien

DGA Leitlinien 2001

Stadium I	asymptomatisches Stadium, Beschwerdefreiheit
Stadium II	Belastungsinsuffizienz (Claudicatio intermittens)
Stadium IIa	schmerzfremde Gehstrecke > 200 m
Stadium IIb	schmerzfremde Gehstrecke < 200 m
Stadium III	Ruheinsuffizienz (Ruheschmerzen)
Stadium IV	manifeste Gewebe-Ischämie (Nekrose/Gangrän)

kojda.de

Pharmakotherapieichtlinien

Claudicatio Intermittens Fontaine Stadium II

ACC/AHA 2005, USA

**Class I** (übereinstimmende Evidenzen)  
Cilostazol

**Class II** (widersprüchliche Evidenzen)  
Pentoxifyllin, Propionyl-L-Carnitine, Gingko biloba, L-Arginin

**Class III** (unzureichende Evidenzen)  
Wie Grad C

TASC II (2007), Europa

**Grad A** (Evidenzen für Wirksamkeit)  
Cilostazol, Naftidrofuryl

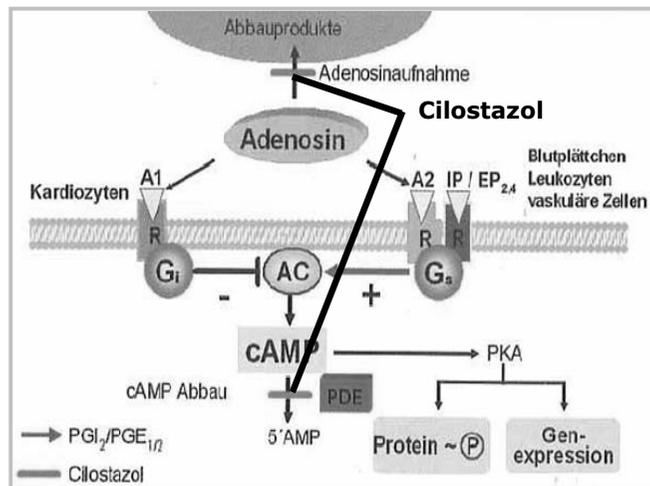
**Grad B** (geringe Evidenzen)  
Carnitin, Propionyl-L-Carnitine, Lipidsenker

**Grad C** (unzureichende Evidenzen)  
Pentoxifyllin, Isovolämische Hämodilution, Antithrombotika, Serotoninantagonisten, Prostaglandine, Buflomedil, Difibrotide, Vitamin E, Omega Fettsäuren, Gingko biloba

kojda.de

Cilostazol

Wirkungsmechanismus

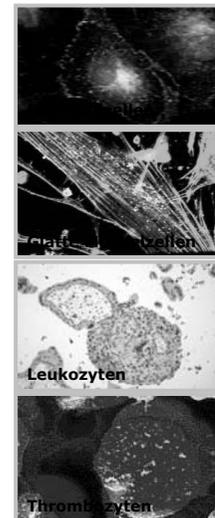


kojda.de

Schrör K. VasoMed 2007;19:112-116

Cilostazol

Wirkungen



Hemmung der Expression von Adhäsionsmolekülen  
Angiogenese  
Hemmung der Apoptose

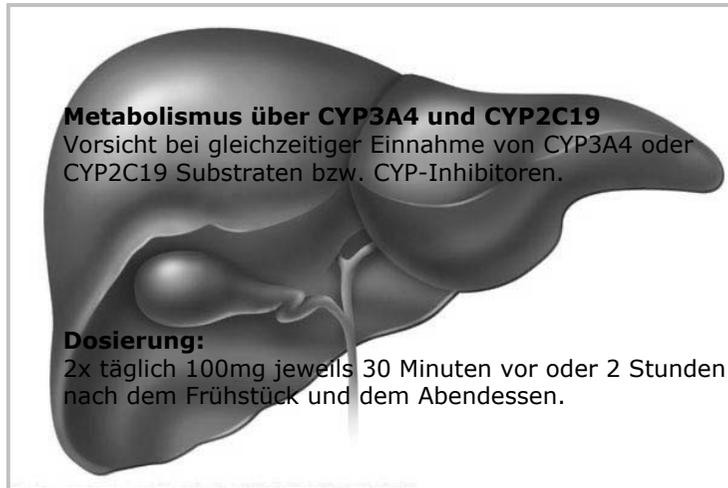
Relaxierende Wirkung  
Hemmung der Proliferation, Migration, Matrixsynthese

Hemmung der Zytokinfreisetzung  
Hemmung der Transmigration

Hemmung der Aktivierung von GPIIb/IIIa Rezeptoren (Fibrinogenbindung)  
Hemmung der Expression von Aktivierungsmarkern (P-Selektin, Mikropartikel)

kojda.de

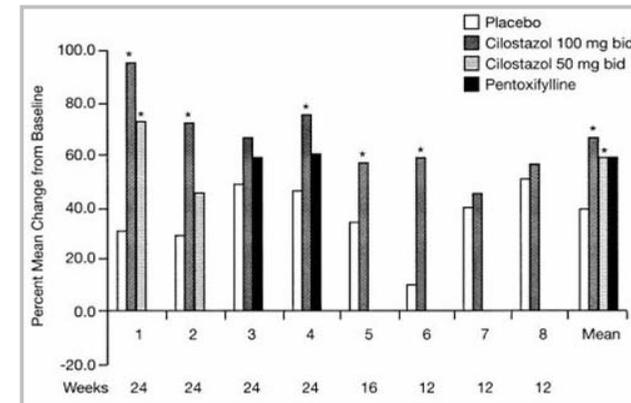
## Pharmakokinetik/Dosierung



kojda.de

## Klinische Wirksamkeit

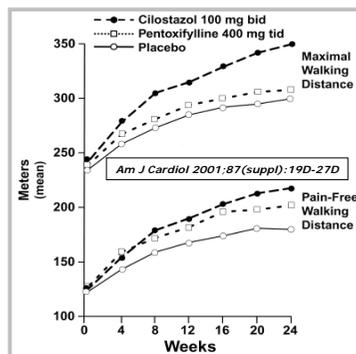
Verlängerung der maximalen schmerzfreien Gehstrecke



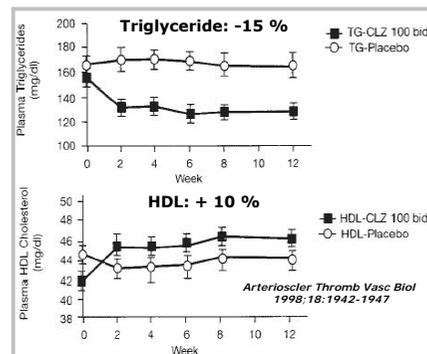
Thompson et al., American J Cardiol 2002;90:1314-1319

## Klinische Wirksamkeit

Verlängerung der Gehstrecke



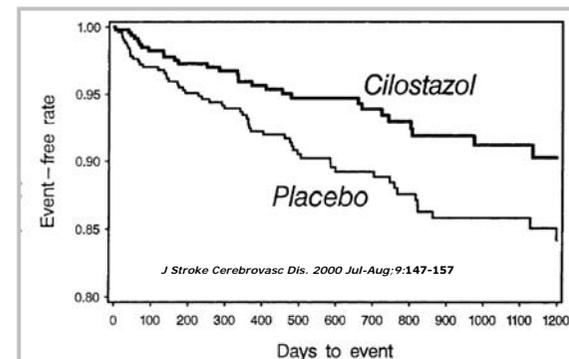
Plasmalipidveränderungen



„Cilostazol has been shown to be of benefit in improving walking distance in people with intermittent claudication. There are no data on whether it results in a reduction of adverse cardiovascular events.“ Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD003748

## Klinische Wirksamkeit

Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls



“Our study suggests that symptomatic intracranial arterial stenosis is a dynamic lesion and cilostazol may prevent its progression.”

Kwon SU, Stroke. 2005 Apr;36(4):782-6.

## Sehr häufige Nebenwirkungen

Kopfschmerz, Diarrhoe, Stuhlveränderungen

## Häufige Nebenwirkungen

**ZNS:** Schwindel

**Herz/Gefäße:** Palpitationen, Tachykardien, Angina pectoris, Arrhythmien, ventrikuläre Extrasystolen

**GI-Trakt:** Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenz

**HNO:** Rhinitis, Pharyngitis

**Haut:** Ekchymosis, Hautausschlag, Juckreiz

**Sonst.:** faciale und periphere Ödeme

**Allg.:** Asthenie, Brustschmerzen, Abdominalschmerzen

### Schwere Nebenwirkungen:

Blutbildungsstörungen, Paresen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

kojda.de

## Sicherheit

andere PDE III-Hemmer erhöhen Mortalität (Milrinon!)

CASTLE STUDY (Cilostazol: A Study in Long-term Effects)

Manuskript zur Studie derzeit im Druck

3 Jahre Dauer, 1899 Patienten

Primärer Endpunkt: Mortalität

Ergebnis: keine nachweisbare Erhöhung der Mortalität

kojda.de

## Fazit

Bei PAVK verlängert Cilostazol die maximale Gehstrecke und verbessert die Lebensqualität. Aktuellen Richtlinien zufolge ist Cilostazol Mittel der Wahl zur Behandlung der Symptome. Prognostische Wirkungen sind nicht bekannt. Häufigste Nebenwirkungen sind Kopfschmerz, Diarrhoe, Stuhlveränderungen und Palpitationen. Viele Kontraindikationen und Wechselwirkungen erfordern eine vorsichtige Anwendung.

kojda.de

Medikation	Art der Einnahme	Jahr der Einführung oder FDA Zulassung	Effektivität als Monotherapie, gemessen als Reduktion der Konzentration an glykosyliertem Hämoglobin
Insulin	Parenteral	1921	≥ 2.5
Inhaliertes Insulin	Pulmonal	2006	1.5
Sulfonylharnstoff	Oral	1946	1.5
Biguanide	Oral	1957	
Metformin	Oral	1995	1.5
Alpha-Glycosidase Inhibitoren	Oral	1995	0.5-0.8
Thiazolidine	Oral		0.8-1.0
Troglitazon	Oral	1997	
Rosiglitazon	Oral	1999	
Pioglitazon	Oral	1999	
Glinide	Oral	1997	1.0-1.5
GLP-Analoga	Parenteral	2005	0.6
Amylin-Analoga	Parenteral	2005	0.6
DPP-IV Inhibitoren	Oral	2006	0.5-0.9

kojda.de

Modifiziert nach N Engl J Med. 2007 May 24;356(21):2219-20

# Stoffwechsel

## Arzneistoff

Exenatide (Byetta®)

## Indikation

Diabetes mellitus Typ II

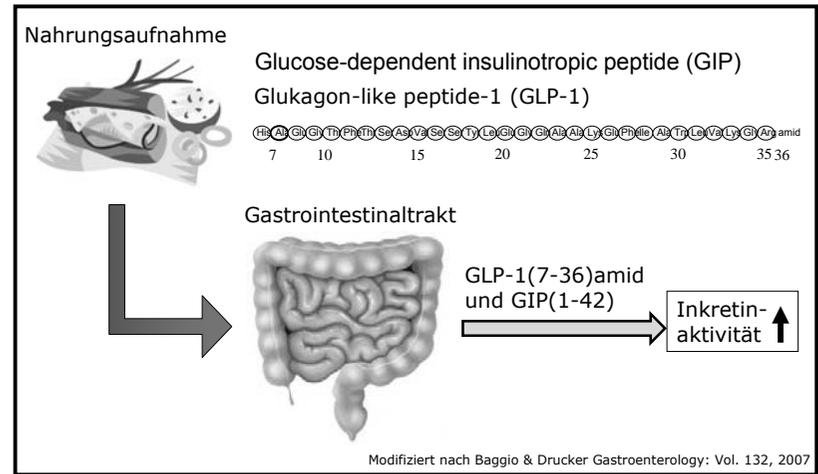


## Bewertung

Neues Wirkprinzip

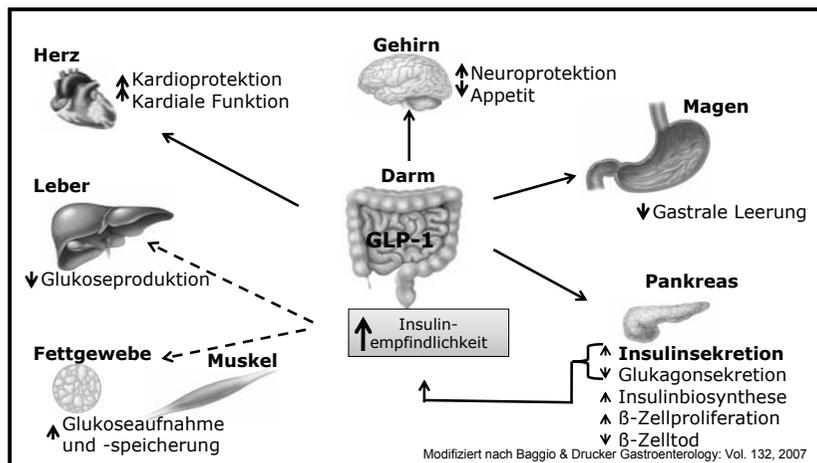
# Typ-2 Diabetes/Inkretinanaloga

## Inkretine



# Typ-2 Diabetes/Inkretinanaloga

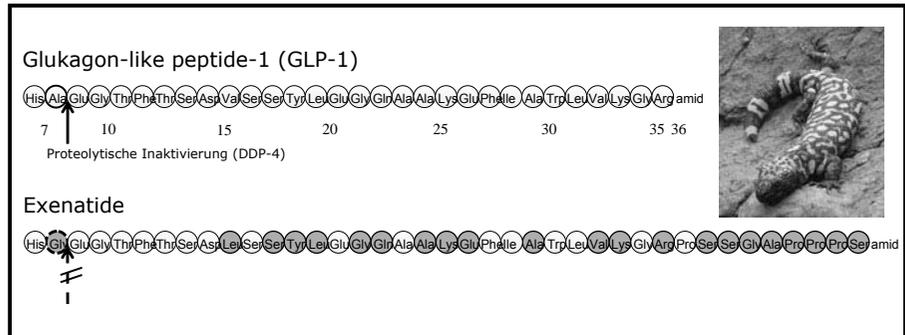
## Glukagon-ähnliches Peptid-1 (GLP-1)



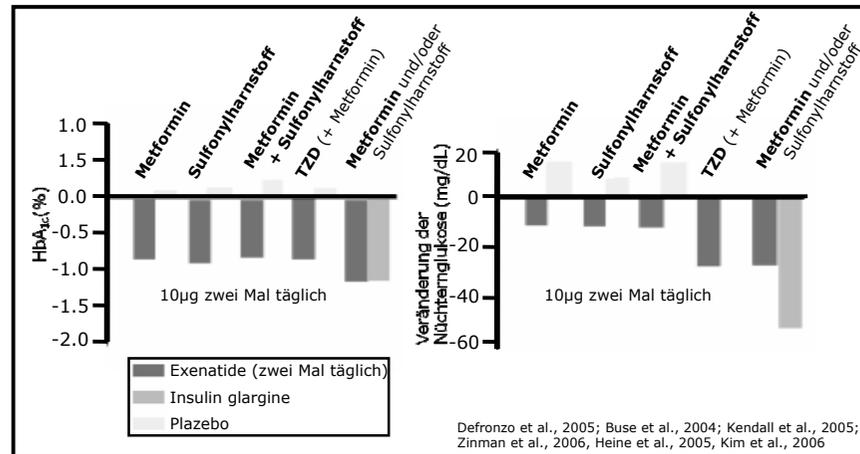
# Typ-2 Diabetes/Inkretinanaloga

## Exenatide (Byetta®)

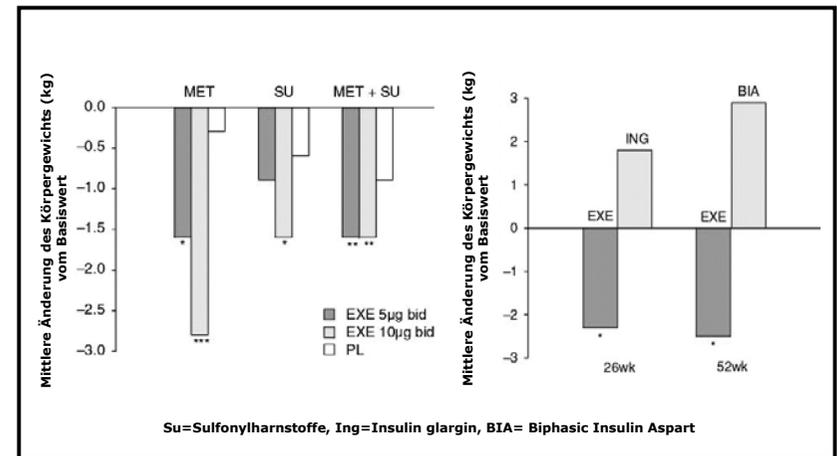
### Struktur



## Klinische Wirksamkeit in der Kombinationstherapie



## Klinische Wirksamkeit



## Wirkungen

Akut	Chronisch
Verbesserung der Glukose-abhängigen Insulinsekretion	Reduktion der Nahrungsaufnahme
Wiederherstellung der zweiphasigen Insulinantwort	Reduktion des Körpergewichts
Unterdrückung der erhöhten Glukagonsekretion	Verbesserung der Insulinempfindlichkeit
Verlangsamung der Magenentleerung	Potenzierung der durch Glukose induzierten Proinsulinsbiosynthese

## Indikationen, Pharmakokinetik

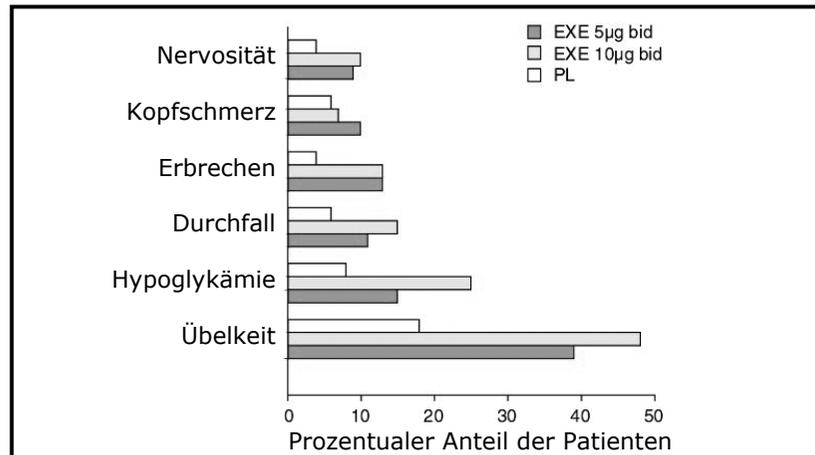
Zusatzmedikation wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoffe nicht ausreichend wirksam bei Patienten mit Typ 2-Diabetes

Verabreichung s.c. (Pen) 2-mal täglich innerhalb von 60 min vor einer Hauptmahlzeit  
Beginn mit 2x5µg nach 1 Monat 2x10µg

Renale Elimination, HWZ ca. 2,4 h,  
vorsichtige Dosisescalation bei mäßiger bis starker Niereninsuffizienz (CL<sub>cr</sub> < 30-50 ml/min)

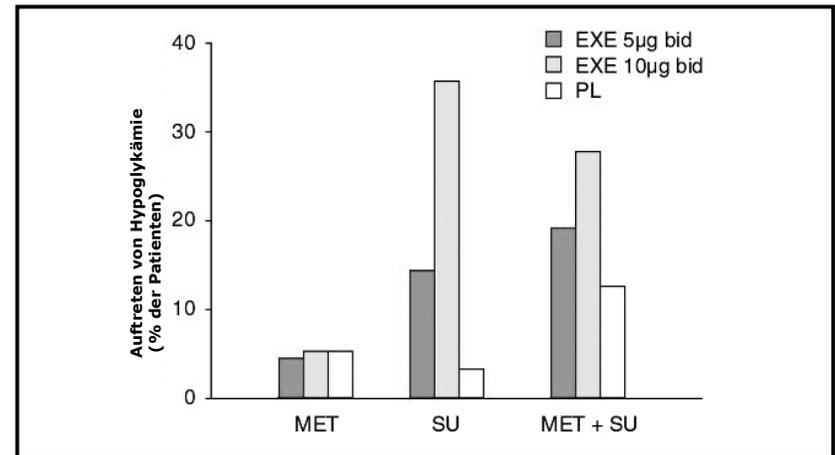
## Nebenwirkungen

### Exenatide



## Nebenwirkungen

### Exenatide



## Exenatide (Byetta®)

### Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 10 %)

#### Gastrointestinale Symptome

- Übelkeit (40 - 50 %)
- Erbrechen (10-15 %)
- Durchfall (10-15%)
- verminderter Appetit

Kopfschmerzen (10%)

Reaktionen an der Injektionsstelle (5%)

Hypoglykämien in Kombination mit Sulfonylharnstoffen

Antikörperbildung (44 %, 6% mit hohem Titer, 3 % mit Wirkverlust)

## Fazit

Exenatide ist als GLP-1 Analog eine neues Therapieprinzip zur Kombinationsbehandlung Typ-2 Diabetes.

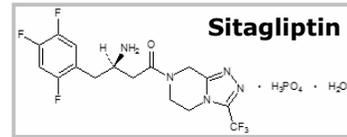
Übergewichtige Patienten mit moderatem Typ2 Diabetes und noch ausreichender beta-Zellreserve könnten möglicherweise von Exenatide profitieren. Aufgrund der Glukoseabhängigkeit bietet Exenatide eine zusätzliche Möglichkeit postprandiale Glukosespitzen abzufangen.

Langzeitstudien und Endpunktstudien sind erforderlich, um die Effektivität bzgl. der Verminderung von Morbidität und Mortalität sowie die Sicherheit dieser neuen Wirkprinzipien bei Typ-2 Diabetikern zu belegen.

# Gliptine

## Arzneistoff

Sitagliptin (Januvia®)  
Vildagliptin (Galvus®)

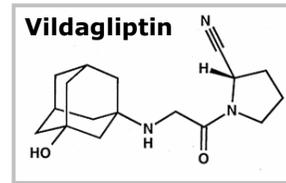


## Indikation

Diabetes mellitus Typ II

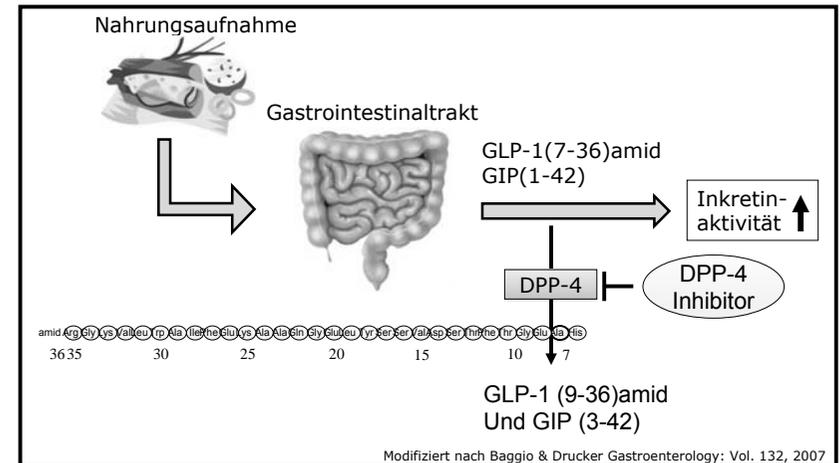
## Bewertung

Neues Wirkprinzip



# Gliptine

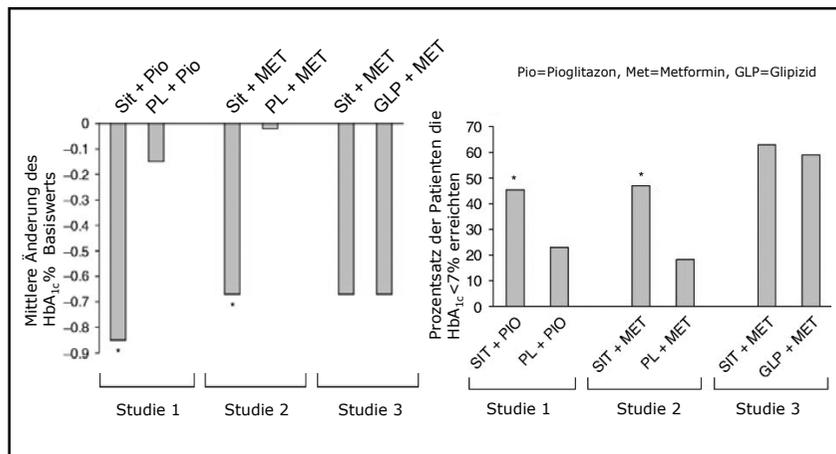
## Wirkungsmechanismus: Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Hemmstoffe



Modifiziert nach Baggio & Drucker Gastroenterology: Vol. 132, 2007

# Sitagliptin

## Klinische Wirksamkeit



Lyseng-Williamson, Drugs 2007;67:587

# Sitagliptin

## Wirkungen

Akut	Chronisch
Verbesserung der Glukose-abhängigen Insulinsekretion	neutral bzgl. des Körpergewichts
Wiederherstellung der zweiphasigen Insulinantwort	Verbesserung der Insulinempfindlichkeit
Unterdrückung der erhöhten Glukagonsekretion	

### Indikationen, Pharmakokinetik

Zusatzmedikation, wenn Metformin oder PPARgamma Agonisten und Diät nicht ausreichend wirksam sind bei Patienten (> 18 Jahre) mit Typ 2-Diabetes

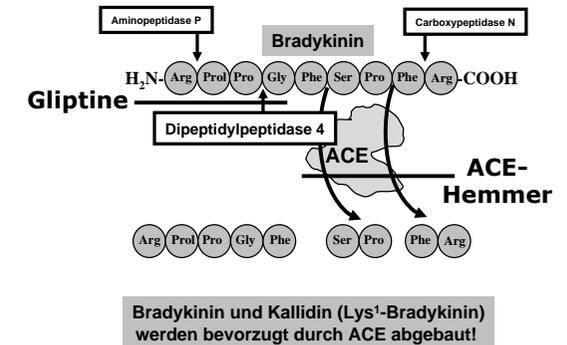
Verabreichung p.o. 1 x 100 mg unabhängig von den Mahlzeiten

80% renale Elimination, HWZ ca. 12,4 h,  
bei leichter Niereninsuffizienz (CLcr ≥ 30-50 ml/min) keine Dosisanpassung  
bei höhergradiger Niereninsuffizienz nicht empfohlen

### Nebenwirkungen:

**selten:**  
Infektion des oberen Respirationstraktes  
Nasopharyngitis  
Kopfschmerz

selten Hypoglykämien  
(Angioödem?)



## Fazit

Sitagliptin und Vildagliptin stellen als DPP-4 Inhibitoren ein neues Therapieprinzip zur Kombinationsbehandlung bei Typ-2 Diabetes dar. Die geringen Nebenwirkungen, die geringe Gefahr von Hypoglykämien und die fehlende Gewichtszunahme lassen die DPP-4 Inhibitoren zunächst als ein attraktives neues Wirkprinzip erscheinen. Da DPP-4 auch den Abbau einer Reihe von immunologisch bedeutsamen Peptiden vermittelt, sind unerwünschte Wirkungen auf das Immunsystem unter chronischer Anwendung nicht auszuschließen. Langzeituntersuchungen zur Sicherheit von Sitagliptin und Vildagliptin sowie Endpunktstudien zur klinischen Wirksamkeit stehen noch aus.

### Arzneistoff

Idursulfase (Elaprase®)

### Indikation

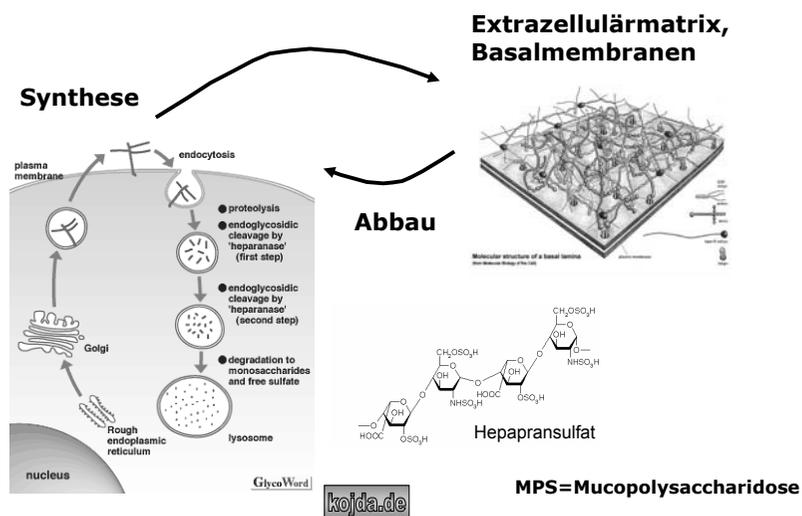
Mucopolysaccharidose Typ II  
(Morbus Hunter)



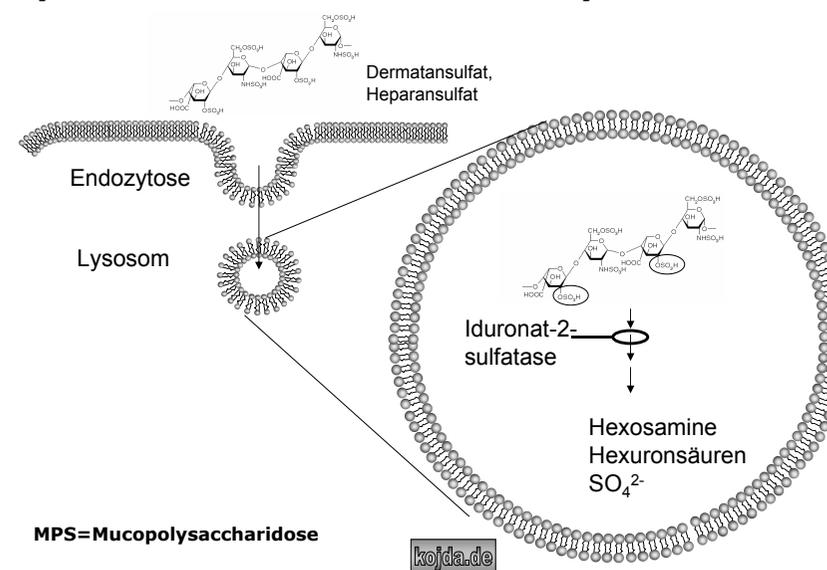
### Bewertung

Neues Wirkprinzip

## Glykosaminoglykane (GAG) (Heparansulfat, HS & Dermatansulfat, DS)

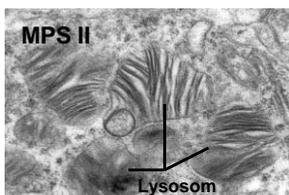


## Lysosomaler Abbau von HS & DS)



### Pathophysiologie:

genetisch-bedingter Mangel an Iduronat-2-Sulfatase (1:65.000 bis 132.000 Geburten)



**Abbaustörung von DS und HS**  
→ „überfüllte“ Lysosomen  
→ Zell- und Organfunktionstörung

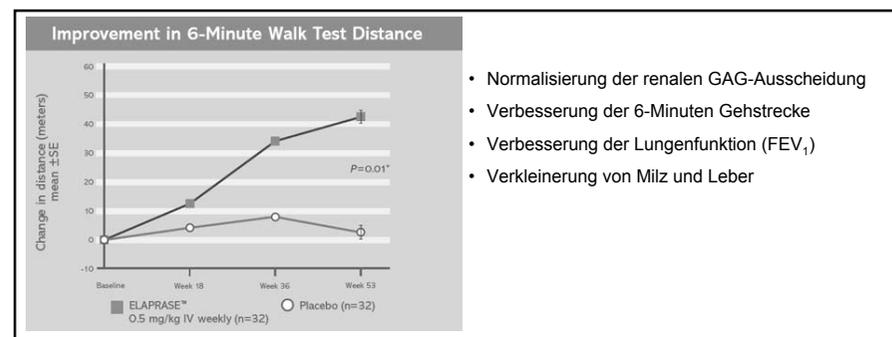
### Manifestation:

grobe Gesichtszüge, Makroglossie  
zerebrale Manifestation  
dysproportionaler Minderwuchs  
Gelenkkontrakturen  
Schwerhörigkeit  
Infektionen  
kardiale Manifestation  
Rückenmarksstenosen



## Idursulfase (Elaprase®)

### Klinische Wirksamkeit



**Indikationen, Pharmakokinetik**

Langzeitbehandlung (Substitutionstherapie) von Patienten mit Hunter-Syndrom (MPS II)

Peptid (525 Aminosäuren), Verabreichung 0,5 mg/kg i.v. (3-stündige Infusion), 1-mal wöchentlich  
Beginn mit 2x5µg nach 1 Monat 2x10µg

zelluläre Aufnahme und anschließender Abbau, HWZ ca. 45 min

**Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen****Infusionsreaktionen:**

Atemnot  
Hypotonie  
Zentrale Krämpfe  
Hautreaktionen  
Fieber  
Kopfschmerzen  
Hypertonie  
Rötung

**Gegenmaßnahmen:**

Corticosteroide  
inhalativ Betamimetika  
Antihistaminika  
Antipyretika

**Fazit**

Idursulfase stellt erstmalig eine kausale Therapie (Substitution) bei Hunter-Syndrom dar. Die Verbesserung der Symptomatik durch Phase II und Phase III Studien belegt, allerdings ist die Zahl der bisher behandelten Patienten gering und Ergebnisse von Langzeitstudien hinsichtlich klinischer Endpunkte und Sicherheit stehen noch aus.

**Arzneistoff**

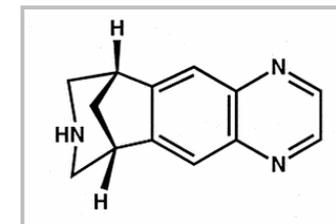
Vareniclin (Champix®)

**Indikation**

Raucherentwöhnung

**Bewertung**

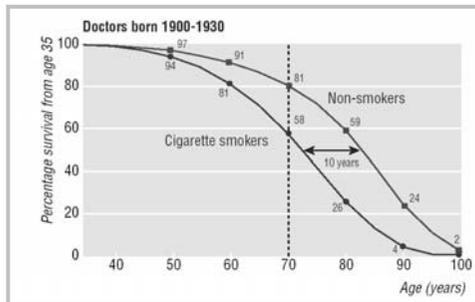
Neues Wirkprinzip



### Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors

Richard Doll, Richard Peto, Jillian Boreham, Isabelle Sutherland

BMJ. 2004 Jun 26;328(7455):1519

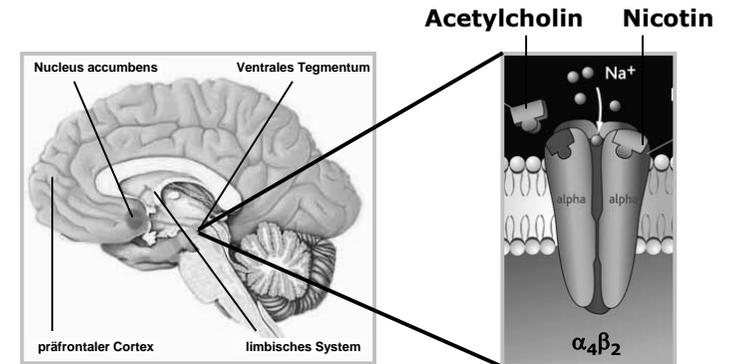


Jedes Rauchjahr jenseits des 40. Lebensjahres verkürzt die Lebenserwartung um 3 Monate!

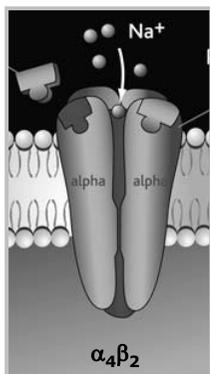
Im Alter von z.B. 57 Jahren sind das 17 x 3 Monate, also etwas mehr als 4 Jahre.

Dies bedeutet, dass man gegenüber einem Dauerraucher im Mittel 6 Jahre Lebenszeit gewinnt!

### Nicotinerge Acetylcholinrezeptoren sind zentrale Zielproteine für Nicotin



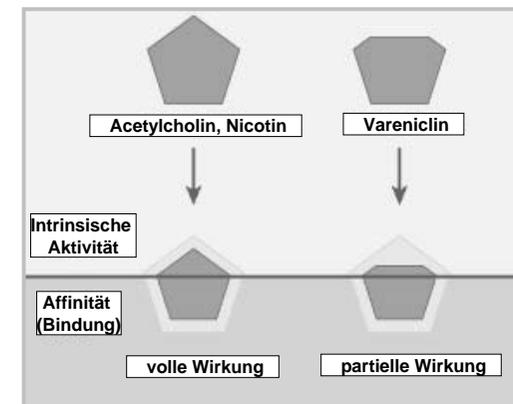
### Nicotinerge neuronale Acetylcholinrezeptoren



bestehen aus je 5 Untereinheiten,  
sind ligandengesteuerte Ionenkanäle  
kommen vor:  
vegetative Ganglien ( $N_N, \alpha_3\beta_4$ ),  
neuromuskuläre Endplatte ( $N_M, \alpha_1\beta_1\gamma\delta$ )  
zentrales Nervensystem ( $\alpha_{2-10}, \beta_{1-4}$ )

### Vareniclin, ein selektiver $\alpha_4\beta_2$ - Partialagonist

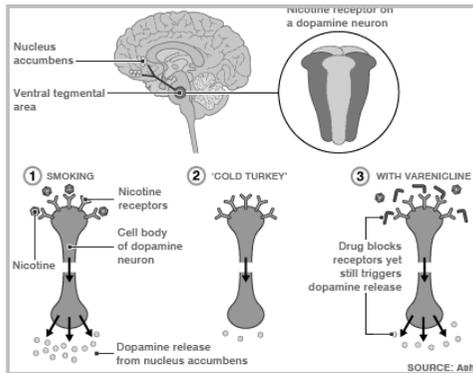
(siehe auch Kojda G, „Beratung zur Raucherentwöhnung in Apotheken“, **Fortbildungstelegramm Pharmazie** 2007;1:106-114)



## Vareniclin

## Vareniclin, ein neues Wirkprinzip

(siehe auch Kojda G, „Beratung zur Raucherentwöhnung in Apotheken“, **Fortbildungstelegramm Pharmazie** 2007;1:106-114)



aus: news.bbc.co.uk

Vareniclin ist ein spezifischer partieller Agonist an neuronalen  $\alpha_4\beta_2$  Acetylcholinrezeptoren.

Geringe agonistische Wirkung dämpft Entzug

Hohe Affinität blockiert Zugang von Nicotin und dämpft Belohnung bei Rauchen

kojda.de

## Vareniclin

## Klinische Prüfung von Vareniclin

**NHS**  
National Institute for  
Health and Clinical Excellence

Die Effektivität von Vareniclin wurde in 4 randomisierten kontrollierten klinischen Studien untersucht.

Zwei dreiarmlige Studien verglichen Vareniclin mit Bupropion und Placebo (n=1483 und 1413, Auswertung nach 9-12 und 9-52 Wochen)

Eine Studie zur Erhaltungstherapie über 24 Wochen gegen Placebo (n=2416)

Eine offene Studie zum Vergleich gegenüber Nikotinersatztherapie (NRT) (n=957, bislang nicht publiziert, Ergebnisse durch NICE beschrieben)

(aus: NICE - Final appraisal determination - Varenicline for smoking cessation).

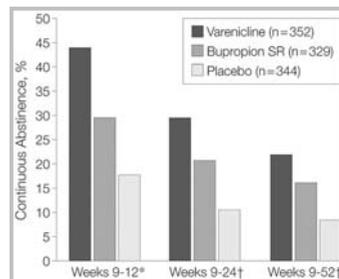
kojda.de

## Vareniclin

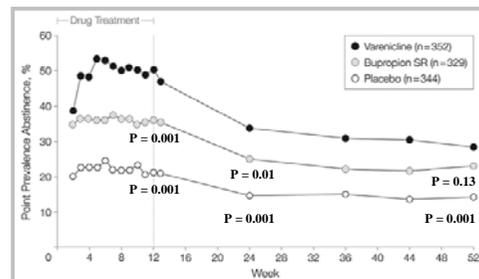
## Klinische Prüfung von Vareniclin

## Abstinenzraten nach 12 Wochen Therapie – Studie 1

kumulativ ab Woche 9



chronologisch pro Gruppe von Woche 4-52



(aus: JAMA. 2006 Jul 5;296(1):47-55.)

kojda.de

## Vareniclin

## Klinische Prüfung von Vareniclin

**NHS**  
National Institute for  
Health and Clinical Excellence

Die Effektivität von Vareniclin nach einer nicht publizierten Metaanalyse des Herstellers (Angaben als Odds Ratio (OR)).

Nach 12 Wochen 1,78-fach besser wirksam als NRT\*

Nach 12 Wochen 1,61-fach besser wirksam als Bupropion

Nach 52 Wochen 1,66-fach besser wirksam als NRT\*

Nach 52 Wochen 1,58-fach besser wirksam als Bupropion

\*eine eigene Metaanalyse des NICE zeigt geringeres OR von 1,54 gegen NRT

(aus: NICE - Final appraisal determination - Varenicline for smoking cessation).

kojda.de

## Verträglichkeit von Vareniclin

- Im Rahmen der Placebo-kontrollierten klinischen Studien wurden etwa 4.000 Patienten mit Vareniclin behandelt.
- Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag in der Vareniclingruppe bei 11,4% gegenüber 9,7% bei Placebo.
- Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen ( $\geq 10\%$ ) von Vareniclin vs Placebo waren Übelkeit, abnorme Träume, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen.
- Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung der Vareniclin-Behandlung war Übelkeit.
  - Wird von knapp 30% der Patienten berichtet
  - Wird in den meisten Fällen als leicht oder mäßig charakterisiert
  - Führt bei 2,7 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung

## Mentale Störungen und erhöhte Suizidalität durch Vareniclin? (Änderung der Fachinformation beantragt)



Gitarrist und Keyboarder der Gruppe "Edie Brickell & the New Bohemians."

Ist am 4.09.2007 betrunken und zeigt sehr aggressives Verhalten gegenüber seiner Freundin einschließlich wiederholter Schläge und Tritte.

Freundin flüchtet vorne aus dem Haus und über die Hintertür wieder hinein und sperrt ihn aus.

Nach lautstarken aber erfolglosen Versuchen wieder hineinzukommen, beginnt er an der Hintertür des Nachbarn zu randalieren.

Nachbar gibt nach Warnungen einen Warnschuss durch die geschlossene Tür ab und trifft JCA tödlich im Kopf.

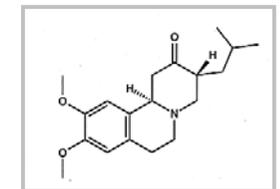
JCA wollte sich das Rauchen abgewöhnen und nahm seit einiger Zeit Vareniclin ein.

## Fazit:

Vareniclin erzielt bessere Abstinenzquoten als Placebo, Bupropion und Nicotintherapie. Wegen bislang nicht abschließend geklärter Risiken durch selten vorkommende mentale Störungen sollte es nur bei gleichzeitiger Betreuung durch Heilberufler (z.B. Ärzte, Apotheker, Psychologen) eingesetzt werden. Häufigste Nebenwirkungen sind Übelkeit Schlafstörungen und abnorme Träume.

## Substanz

Tetrabenazin (Nitoman®)



## Indikation

Hyperkinetische Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington; mittelschwere bis schwere, therapierefraktäre Spätdyskinesien

## Bewertung

Neues Wirkprinzip

## Chorea Huntington (Chorea major, „Veitstanz“)

- autosomal-dominant vererbte, neuro-degenerative Erkrankung
- Inzidenz 1:20.000, Allel auf dem kurzen Arm des 4. Chromosom
- amyloidartige Ablagerungen durch defektes Huntingtin-Proteins im ZNS
- erste Krankheitssymptomen zwischen dem 30. und 60. Lj.
- typische choreatische Bewegungsstörungen und psychische Symptome
- Männer und Frauen gleich häufig betroffen
- die Krankheit führt im Durchschnitt 15 Jahre nach den ersten Symptomen zum Tod



Ein Huntington Patient im Alter von 18 (links) und 33 Jahren (rechts).  
Aus: McMurray, S.E.; Lancet 2001; 358,S38

kojda.de

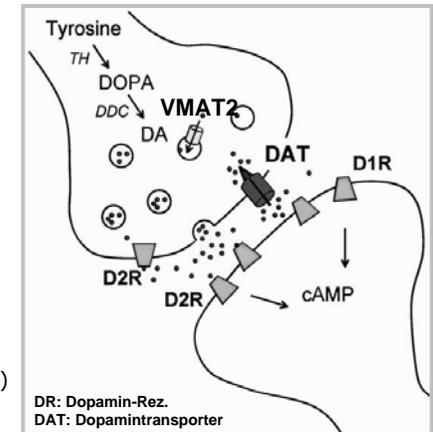
## Wirkmechanismus

Reversible Hemmung des vesikulären Mono-Amin-Transporter 2 (VMAT2)

Folge: Dopaminverarmung der Vesikel

## Kinetik

- schnell resorbiert nach oraler Einnahme, (unabhängig von Mahlzeiten)
- Hauptmetabolit: Dihydro-tetrabenazin (ähnl. Affinität und Selektivität für VMAT2)
- Metabolisierung über CYP2D6
- $T_{1/2}$  von Dihydro-tetrabenazin 5 Std.



DR: Dopamin-Rez.  
DAT: Dopamintransporter

Aus: Pirker W., Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2004; 5 (2): 9-20

kojda.de

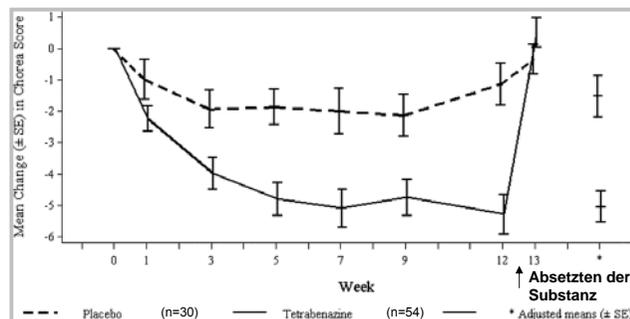
## Klinische Wirksamkeit

Primäres Zielkriterium:  
Änderung des Chorea-Scores der „Unified Huntington’s Disease Rating Scale“ (UHDRS, zur Erfassung der Bewegungsstörungen) im Vergleich zum Basiswert.

### Dosierung

100 mg/d (auftitriert über bis zu 7 Wo.)

Therapeut. Zieldosis:  
75-100 mg/d  
(200 mg/d maximal)



kojda.de

Huntington Study Group. Neurology. 2006; 66:366-72.

## Nebenwirkungen

Häufig (1 – 10%):  
Benommenheit, Depression und Parkinson-Symptome

Bei Überdosierung:  
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schweißausbruch, Hypotonie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Hypothermie und Sedierung.

## Besonderheiten

Anwendung nur durch einen Neurologen/Kinderneurologen empfohlen  
Tetrabenazin seit längerem als Neuroleptikum verwendet, keine breite Anwendung aufgrund der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen

kojda.de

## Fazit

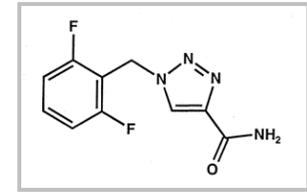
Tetrabenazin stellt ein neues Wirkprinzip zur Therapie hyperkinetische Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington, die auf andere Therapiemaßnahmen nicht angesprochen haben, dar. Hauptsächliche Nebenwirkungen sind Benommenheit, Depression und Parkinsonartige Symptome.

kojda.de

## Substanz

### Rufinamid (Inovelon®)

Triazol-Derivat  
Zulassung seit 10/2007  
noch nicht in der Roten Liste aufgeführt



## Indikation

Zusatztherapie zur Behandlung von Anfällen bei Lennox-Gastaut-Syndrom bei Patienten ab dem vierten Lebensjahr

## Bewertung

Verbessertes Wirkprinzip

kojda.de

## Lennox-Gastaut-Syndrom (LSG)

- seltene Form von Epilepsie, meist Kinder betroffen, kann sich im Erwachsenenalter fortsetzen
- mögliche Ursachen: Gehirnblutung, Enzephalitis, Missbildungen des Gehirns sowie Stoffwechselstörungen
- Symptome: Sturzanfälle, atypische Absenzen (Blickstarre), nicht-convulsiver Status epilepticus, abnorme elektrische Aktivität im Gehirn, Lernbehinderung, Verhaltensstörungen
- geschätzt 46.000 – 92.000 Fälle in der EU

Oben: Atypische Absenzen im EEG  
Spike-wave-Komplexe mit einer Frequenz von 1-2/Sekunde  
Unten: Typische Absenzen mit 3-4 Spike-wave-Komplexen/Sekunde



Quelle: www.epilepsie-netz.de

kojda.de

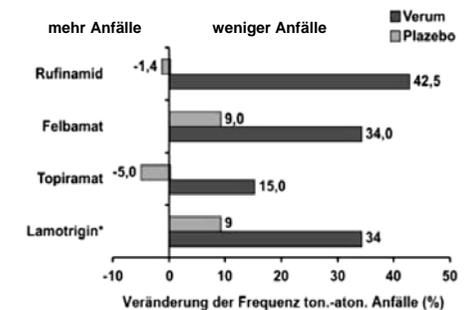
## Wirkmechanismus

verlängert den inaktivierten Zustand Natriumkanälen im ZNS (Natriumkanalblockade), genaue Charakterisierung der Kanäle steht aus

## Klinische Wirksamkeit

Zulassungsstudie nur als Abstract:  
Glauser TA. et al. Neurology 2005; 64: 1826

- 138 Pat. mit LGS, tägl. bis zu 45 mg Rufinamid/kg Körpergewicht
- Reduktion der Anzahl der Anfälle um 32,7%
- Anzahl tonisch-atonische Anfälle (Sturzanfälle) um 42,5% reduziert
- in der Placebogruppe leichte Zunahme der Anfallshäufigkeit (2%)



Quelle: „Meet-the-Expert, Valentinsymposium“,  
Februar 2007, Potsdam (www.medin-telegramm.com)

kojda.de

**Dosierung/Anwendung/Kinetik**

- Empfohlen 2x tgl. Einnahme zu den Mahlzeiten (Bioverfügbarkeit um ca. 1/3 erhöht)
- 100 (nicht in Deutschland), 200, 400 mg Tabletten am Markt
- Dosierung Alters- und Gewichts-angepasst

**Nebenwirkungen**

Häufig (1 – 10%):  
Müdigkeit, Erbrechen, Fieber (insgesamt gute Verträglichkeit)

**Besonderheiten**

Bei Überempfindlichkeit gegen Triazole (z.B. Antimykotika Itraconazol oder Fluconazol) nicht anwenden.

**Fazit**

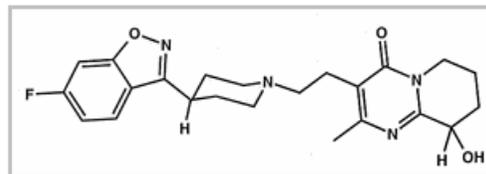
Der Natriumkanal-Inhibitor Rufinamid reduziert in der Zusatzbehandlung die Anfallshäufigkeit therapieresistenter Krampfanfällen bei Lennox-Gastaut Syndrom und stellt somit eine Verbesserung der bisherigen Therapie dar.

**Arzneistoff**

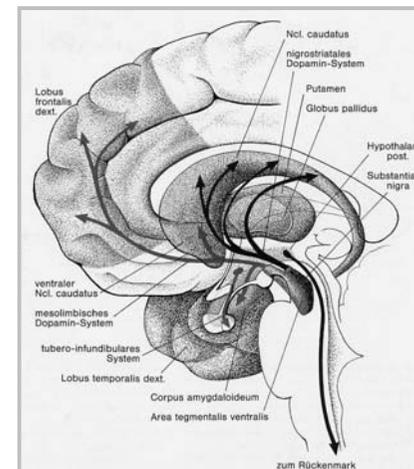
Paliperidon (Invega®)

**Indikation**

Schizophrenie

**Bewertung**

Bekanntes Wirkprinzip  
(aktiver Metabolit von Risperidon!)

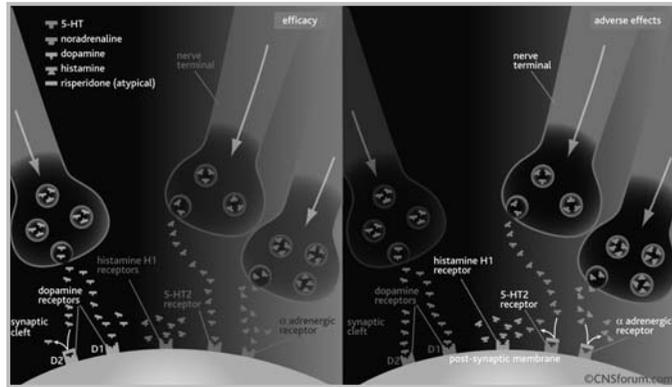
**Die Dopaminhypothese der Schizophrenie**

vermehrte dopaminerge  
Transmission zwischen  
Substantia nigra und dem  
Nucleus caudatus/Putamen

Beteiligung der Transmitter  
Glutamat  
GABA und  
Serotonin

Strukturelle Veränderungen  
der kortikalen grauen  
Substanz bei schwerem  
Verlauf

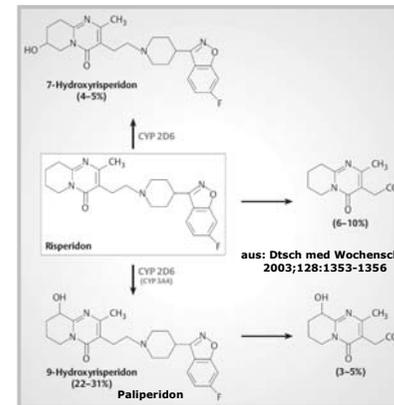
## Wirkungsmechanismus



Paliperidon und Risperidon sind Antagonisten, die stark an  $D_2$ -  $5\text{-HT}_2$  und  $\alpha_1$ -Rezeptoren und weniger stark an  $H_1$ - und  $\alpha_2$ -Rezeptoren binden

kojda.de

## Pharmakokinetik/Dosierung



Paliperidon ist der aktive Metabolit von Risperidon

OROS-Retardierung (Osmotic-controlled Release Oral-delivery System)

Bioverfügbarkeit 28%,  $t_{max}$ =24 h

HWZ: ca. 23 h

ca. 60 % unverändert renal

ca. 5 % glukonidiert renal

ca. 25 % nach verschiedenen Phase I-Reaktionen

Geringer hepatischer Metabolismus reduziert die Gefahr von Arzneimittelinteraktionen

kojda.de

## Klinische Prüfung von Paliperidon

Die Effektivität von Paliperidon wurde in mehreren randomisierten kontrollierten klinischen Studien untersucht.

Drei zweiarmige 6-Wochen Studien verglichen Paliperidon mit Placebo bei schizophrenem Rezidiv (aktive Kontrolle durch Olanzapin) (n=618, n=444, n=630)\*

Eine Studie zur Rezidivprophylaxe über 40 Wochen gegen Placebo (n=205)#

Kein direkter Vergleich zu Risperidon

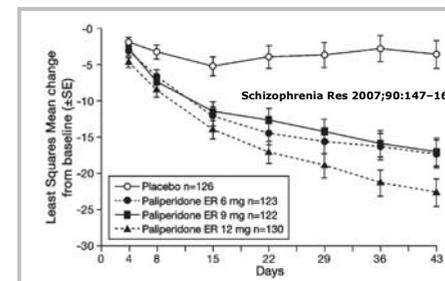
\*Schizophr Res. 2007 Jul;93(1-3):117-30  
Biol Psychiatry. 2007 Dec 15;62(12):1363-1370  
Schizophr Res. 2007 Feb;90(1-3):147-61

#J Clin Psychopharmacol. 2007 Feb;27(1):6-14

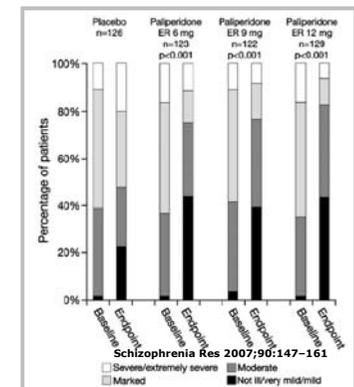
kojda.de

## Klinische Prüfung von Paliperidon

## PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale)



## CGI (Clinical Global Impression)



kojda.de

## Sehr häufige Nebenwirkungen

Kopfschmerz

## Häufige Nebenwirkungen

**ZNS:** Akathisie, Schwindel, extrapyramidale Störungen, Hypertonie, Parkinsonismus, Sedierung, Somnolenz, Tremor

**Herz/Gefäße:** AV-Block 1. Grades, Bradykardie, Schenkelblock, Sinustachykardie, Tachykardie, orthostatische Hypotonie

**GI-Trakt:** Oberbauchschmerz, Mundtrockenheit, verstärkter Speichelfluss, Erbrechen

**Allg.:** Asthenie, Erschöpfung

**Sonst.:** Gewichtszunahme

### Schwere Nebenwirkungen:

Klasseneffekte wie ventrikuläre Arrhythmien, plötzliche unerwartete Todesfälle, Herzstillstand, Torsades des pointes

## Fazit:

Paliperidon ist der aktive Metabolit des Neuroleptikums Risperidon. Der Arzneistoff zeigt gegenüber Placebo eine deutliche antipsychotische Wirkung sowie die typischen Nebenwirkungen „atypischer“ Neuroleptika. Paliperidon wird nur wenig über CYP P450 verstoffwechselt und weist daher ein geringes Arzneistoffinteraktionspotential auf.