

Fricke · Klaus

**Neue
Arzneimittel**

Fakten und Bewertungen
von 2004 bis 2006
zugelassenen Arzneimitteln

Band 17



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Bibliographische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-8047-2417-4

ISSN: 0934-5159

Ein Markenzeichen kann warenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Übersetzung, Nachdruck, Mikroverfilmung oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Printed in Germany

Satz: Dörr + Schiller, Stuttgart

Druck: Hofmann, Schorndorf

Bindung: Schallenmüller, Stuttgart

Umschlaggestaltung: Atelier Schäfer, Esslingen

Vorwort

Im vorliegenden Band „NEUE ARZNEIMITTEL BAND 17“ werden 40 neue, bisher nicht allgemein bekannte Arzneistoffe, die in den Jahren 2004 bis 2006 offiziell in den Markt eingeführt wurden, vor dem Hintergrund der jeweils aktuellen Arzneimittelmarktsituation ausführlich beschrieben. Ziel der Reihe „NEUE ARZNEIMITTEL“ ist, unabhängige Informationen zu neuen Wirkstoffen und Einschätzungen ihrer therapeutischen Wertigkeit zu geben. Seit Erscheinen des ersten Bandes dieser Reihe im Jahr 1987 sind insgesamt 543 neue Arzneistoffe vorgestellt und entsprechend den in der *Einleitung* näher erläuterten Kriterien bewertet worden. Dabei erscheint es wichtig, darauf hinzuweisen, dass sich die Einstufung jedes neuen Arzneistoffes nach den Kategorien „A–D“ (siehe *Einleitung*) an der bei Markteinführung aktuellen Marktsituation orientiert. Da im Gegensatz zu vorhergehenden Bänden seit „NEUE ARZNEIMITTEL BAND 11“ Arzneistoffe mit gleicher Indikation jahresübergreifend zusammengefasst werden, kann es vorkommen, dass diese – trotz ähnlicher chemischer Struktur sowie identischem Wirkprinzip und vergleichbarer klinischer Wirksamkeit – zum Teil unterschiedlich bewertet werden, wenn sie erst zu einem späteren Zeitpunkt, d. h. in einem späteren Kalenderjahr, in den Markt eingeführt wurden.

Unabhängige Informationen über neue Arzneimittel kurz nach der Zulassung sind selten verfügbar. Arzt und Apotheker sind

daher im Wesentlichen auf die Unterrichtung durch den wissenschaftlichen Außendienst der Hersteller angewiesen. Mit der vorliegenden Besprechung neuer Arzneimittel wird der Versuch gemacht, diese Information aufgrund der verfügbaren Literatur zu geben. Das Wissen über Arzneimittel ist allerdings einem steten Wandel unterworfen. Daher kann eine Charakterisierung gerade neuer Arzneimittel nur vorläufig sein. Auch gehen subjektive Einschätzungen in die Wertung mit ein. Trotzdem scheint eine frühe Einordnung der neuen Arzneistoffe in das bestehende therapeutische Regime sinnvoll, zumal die allgemein verfügbaren pharmakologischen und therapeutisch ausgerichteten Lehrbücher sich in der Regel dieser Aufgabe erst mit einem gewissen zeitlichen Abstand unterziehen (können).

Wir hoffen, dass die mit „NEUE ARZNEIMITTEL 1986/87“ erstmalig in dieser Form dargestellten umfassenden Informationen zur Pharmakologie, Pharmakokinetik und Klinik neu in den Markt eingeführter Arzneimittel auch weiterhin auf Interesse stoßen. Besonderer Dank gilt den Autoren, die wesentlich zur Gestaltung des vorliegenden Bandes beigetragen haben. Bedanken möchten wir uns auch für die Anerkennung aus Fach- und Leserkreisen ebenso wie für kritische Anmerkungen und Hinweise. Dank gilt ferner den pharmazeutischen Herstellern, die uns auf Anfrage mit zum Teil zusätzlicher Originalliteratur zu den dargestellten Arzneistoffen

versehen haben. Nicht zuletzt möchten wir den Mitarbeitern der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH für die hervorragende Betreuung und die zügige Bearbeitung danken.

Köln, im November 2007 Uwe Fricke
Wolfgang Klaus

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V	
Autoren	XI	
Einleitung	1	
<hr/>		
A	ALIMENTÄRES SYSTEM UND STOFFWECHSEL	
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	7
A04AA05	Palonosetron (<i>Aloxi</i> [®])	12
A08	Antiadiposita, exkl. Diätetika	24
A08AX01	Rimonabant (<i>Acomplia</i> [®])	27
A16	Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel ...	41
A16AB07	Alglucosidase alfa (<i>Myozyme</i> [®])	44
A16AB08	Galsulfase (<i>Naglazyme</i> [®])	52
A16AX04	Nitisinon (<i>Orfadin</i> [®])	59
<hr/>		
B	BLUT UND BLUT BILDENDE ORGANE	
B01	Antithrombotische Mittel	69
B01AE03	Argatroban (<i>Argatra</i> [®])	73
<hr/>		
C	KARDIOVASKULÄRES SYSTEM	
C01	Herztherapie	91
C01EB17	Ivabradin (<i>Procoralan</i> [®])	97
C02	Antihypertonika	123
C02KX03	Sitaxentan (<i>Thelin</i> [®])	132
<hr/>		
H	SYSTEMISCHE HORMONPRÄPARATE, EXKL. SEXUALHORMONE UND INSULINE	
H01	Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga	151
H01BB03	Carbetocin (<i>Pabal</i> [®])	154
H05	Calciumhomöostase	164
H05AA03	Parathyroidhormon, rekombiniert (<i>Preotact</i> [®])	166

J	ANTIINFJEKTIVA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	
J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung	181
J01AA12	Tigecyclin (<i>Tygacil</i> [®])	183
J01XX09	Daptomycin (<i>Cubicin</i> [®])	197
J02	Antimykotika zur systemischen Anwendung	212
J02AC04	Posaconazol (<i>Noxafil</i> [®])	214
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	
J05AE	Proteasehemmer	232
J05AE09	Tipranavir (<i>Aptivus</i> [®])	254
J05AF	Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reverse Transkriptase	280
J05AF10	Entecavir (<i>Baraclude</i> [®])	283
J07	Impfstoffe	295
J07BH01	Rotavirus, lebend abgeschwächt (<i>Rotarix</i> [®])	302
J07BH02	Rotavirus, pentavalent, lebend Reassortanten (<i>RotaTeq</i> [®])	311
J07BM01	Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6,11,16,18] (<i>Gardasil</i> [®])	319
L	ANTINEOPLASTISCHE UND IMMUNMODULIERENDE MITTEL	
L01	Antineoplastische Mittel	
L01BB	Purin-Analoga	335
L01BB06	Clofarabin (<i>Evoltra</i> [®])	337
L01X	Andere antineoplastische Mittel	
L01XD	Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio-Therapie	349
L01XD01	Porfimer-Natrium (<i>Photofrin</i> [®])	353
L01XE	Proteinkinase Inhibitoren	362
L01XE04	Sunitinib (<i>Sutent</i> [®])	368
L01XE05	Sorafenib (<i>Nexavar</i> [®])	381
L01XE06	Dasatinib (<i>Sprycel</i> [®])	392
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	404
L01XX22	Alitretinoin (<i>Panretin</i> [®])	410
L01XX35	Anagrelid (<i>Xagrid</i> [®])	419
L04	Immunsuppressiva	435
L04AA23	Natalizumab (<i>Tysabri</i> [®])	439
N	NERVENSYSTEM	
N02	Analgetika	453
N02BG08	Ziconotid (<i>Prialt</i> [®])	460
N03	Antiepileptika	477
N03AX15	Zonisamid (<i>Zonegran</i> [®])	486

N04	Antiparkinsonmittel	498
N04BC09	Rotigotin (<i>Neupro</i> [®])	505
N04BD02	Rasagilin (<i>Azilect</i> [®])	515
N06	Psychoanaleptika	524
N06BA09	Atomoxetin (<i>Strattera</i> [®])	527
N07	Andere Mittel für das Nervensystem	549
N07XX04	Hydroxybuttersäure (<i>Xyrem</i> [®])	555
<hr/>		
R	RESPIRATIONSTRAKT	
R03	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	567
R03BA08	Ciclesonid (<i>Alvesco</i> [®])	571
R03DX05	Omalizumab (<i>Xolair</i> [®])	586
<hr/>		
S	SINNESORGANE	
S01	Ophthalmika	599
S01BA14	Loteprednol (<i>Lotemax</i> [®])	609
S01LA03	Pegaptanib (<i>Macugen</i> [®])	617
<hr/>		
V	VARIA	
V03	Alle übrigen therapeutischen Mittel	629
V03AC03	Deferasirox (<i>Exjade</i> [®])	635
V04	Diagnostika	656
V04CX01	Hexaminolevulinat (<i>Hexvix</i> [®])	658
V08	Kontrastmittel	664
V08CA11	Gadofosveset (<i>Vasovist</i> [®])	667
V10	Radiotherapeutika	677
V10XX02	Ibritumomab-Tiuxetan [⁹⁰ Y] (<i>Zevalin</i> [®])	679
<hr/>		
Neue Arzneimittel (Kumulativer Index Jahrgang 1986/87 bis Band 16)		689
Stichwortverzeichnis		709

Autoren

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Beck
Institut für Anatomie der Universität
Gertrudenstr. 9, 18055 Rostock

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Borchman
Klinik I für Innere Medizin
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

Prof. Dr. med. Andreas Engert
Klinik I für Innere Medizin
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

Prof. Dr. rer. nat. Uwe Fricke
Institut für Pharmakologie
Klinikum der Universität zu Köln
Gleueler Str. 24, 50931 Köln

Prof. Dr. med. Erika Glusa
Humboldtstrasse 20, 99096 Erfurt

Prof. Dr. med. Tobias Goeser
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
am Abdominalzentrum
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

Priv.-Doz. Dr. med. Axel Goßmann
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
Radiologische Klinik, Krankenhaus Merheim
Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln

Dr. rer. nat. Judith Günther
Kurt-Tucholsky-Str. 38, 79100 Freiburg

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Lüke
Bunzlauer Str. 3, 50858 Köln

Dr. med. Jan Matthes
Institut für Pharmakologie
Klinikum der Universität zu Köln
Gleueler Str. 24, 50931 Köln

Dr. med. Carsten-Henning Ohlmann
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar

Priv.-Doz. Dr. med. Hela-Felicitas Petereit
Neurologische Klinik
Heilig-Geist-Krankenhaus
Grasegger Str. 105, 50737 Köln

Dr. med. Susanne Picker
Transfusionsmedizin – Blutspendezentrale
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

Dr. rer. nat. Birgit Schindler
Fürstenbergstr. 17
79102 Freiburg

Dr. med. Kathrin Sevecke
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln
Robert-Koch-Str. 10, 50931 Köln

Prof. Dr. med. Stephan Sollberg
HELIOS Kliniken Schwerin
Hautklinik
Wismarsche Str. 393–397, 19049 Schwerin

Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Töx
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
am Abdominalzentrum
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

Dr. Anette Zawinell
Rosenstr. 7, 53111 Bonn

Prof. Dr. rer. nat. Albrecht Ziegler
Institut für Pharmakologie
Christian-Albrechts-Universität Kiel
Hospitalstr. 4, 24105 Kiel

Einleitung

In den Jahren 2004–2006 sind nach Angaben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) insgesamt 7339 Fertigarzneimittel zugelassen worden, weitere 267 Fertigarzneimittel wurden zentral aufgrund eines Votums der *European Medicines Agency* (EMA) durch die Europäische Kommission in Brüssel zugelassen. Insgesamt 769 in diesem Zeitraum zugelassene Fertigarzneimittel enthalten neue, bisher wissenschaftlich nicht allgemein bekannte Arzneistoffe. Damit ist deren Anteil an den insgesamt zugelassenen Fertigarzneimitteln in den letzten

Jahren deutlich rückläufig und liegt mit 10,1% wieder im Bereich des langjährigen Durchschnitts (Abb. 1). Ferner wurden in den Jahren 2004–2006 9 Arzneimittel nach der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV) und weitere 324 Fertigarzneimittel nach § 39 AMG als Homöopathika registriert.

Den Markteinführungen der Jahre 2004–2006 liegen 81 neue Arzneistoffe zugrunde, darunter 58 Wirkstoffe (= 71,6%), die im zentralen europäischen Verfahren (siehe oben) zugelassen wurden. Damit

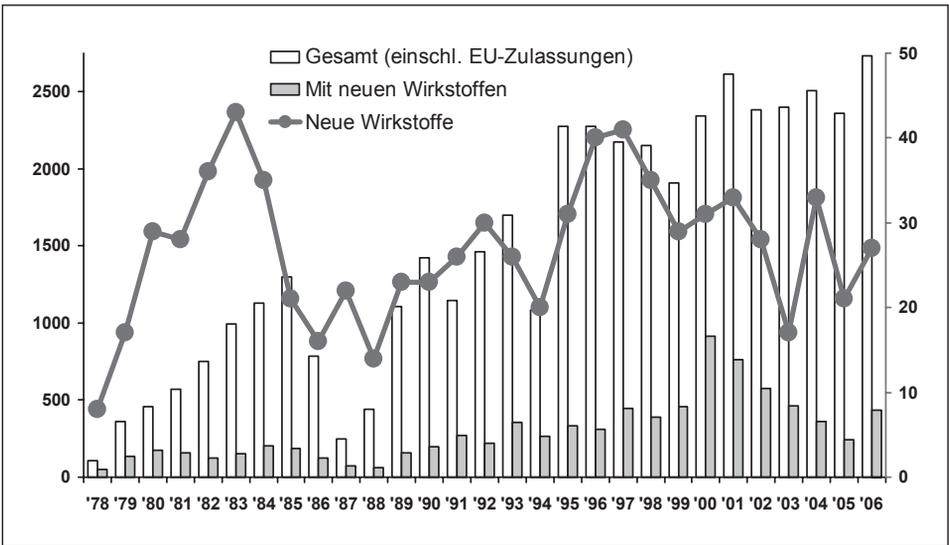


Abb. 1: Zulassungen von Fertigarzneimitteln (ab 1999 einschließlich der zentralen Zulassungen durch die Europäische Kommission) sowie Markteinführung neuer, bisher nicht allgemein bekannter Arzneistoffe in den Jahren 1978–2006.

machen die pharmazeutischen Unternehmer nach anfänglicher, deutlicher Zurückhaltung mittlerweile überwiegend von diesem Verfahren Gebrauch. Seit dem 1. Januar 1998 besteht die Verpflichtung für das zentrale europäische Zulassungsverfahren, wenn ein Arzneimittel gentechnisch hergestellt wurde. Das EU-Zulassungsverfahren ist optional, wenn neue oder noch innovative Wirkstoffe in mehr als einem Mitgliedstaat der EU in den Verkehr gebracht werden sollen. Daneben besteht noch das nationale Zulassungsverfahren durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie das dezentrale Zulassungsverfahren als gegenseitiges Anerkennungsverfahren innerhalb von 90 Tagen, wenn eine Zulassung bereits in einem anderen Mitgliedsstaat der EU erfolgt ist.

In „NEUE ARZNEIMITTEL BAND 17“ werden 40 Wirkstoffe ausführlich besprochen. Weitere 31 Wirkstoffe mit Markteinführung im gleichen Zeitraum wurden bereits in „NEUE ARZNEIMITTEL BAND 15“ und „NEUE ARZNEIMITTEL BAND 16“ abgehandelt. Entsprechend den Anforderungen des AMG '76 sind diese Arzneimittel von den Zulassungsbehörden (BfArM, EMA) auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit geprüft worden. Eine Beurteilung der therapeutischen Wertigkeit innerhalb des Indikationsgebietes wird nach den Bestimmungen des Gesetzes jedoch nicht verlangt und wäre als Bemessungsgrundlage im Rahmen des Zulassungsverfahrens auch unzulässig. Für den Einsatz in der Praxis ist eine solche Bewertung jedoch unerlässlich, da gegebenenfalls die bisher verbindlichen therapeutischen Maßnahmen neu zu überdenken sind.

Die folgende Besprechung ist der Versuch einer wertenden Stellungnahme. Diese ist allerdings in der Regel dadurch beeinträchtigt, dass für die meisten neuen

Arzneistoffe nur Informationen über die pharmakologischen Eigenschaften in vitro bzw. im Tierexperiment vorliegen oder in ersten klinischen Studien an Patienten festgestellte Wirkungen bekannt sind. Ausreichende therapeutische Erfahrungen auf breiter Basis (Klinische Phase IV) fehlen dagegen. Die Bewertung der Arzneimittel kann daher prinzipiell nur vorläufig sein. Sie ist gegebenenfalls im Einzelfall zu modifizieren, wenn genauere Informationen über die Wirkungsweise und vor allem über die therapeutische Wirksamkeit sowie über die Nebenwirkungen vorliegen, die eine bessere Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erlauben als dies auf der Basis der bisherigen Berichte möglich ist. Teilweise fällt die Beurteilung leichter, wenn es sich um reine Analogpräparate bzw. um erfahrungsgemäß weniger erfolgversprechende Therapieansätze handelt oder wenn der Wirkstoff bereits seit längerem im Ausland eingeführt ist.

Die Bewertung orientiert sich an der jeweils aktuellen Marktsituation. Sie erfolgt auf der Grundlage der von den Herstellern auf Anfrage zur Verfügung gestellten wissenschaftlichen Literatur und Produktinformationen, nach sonstigen einschlägigen wissenschaftlichen Publikationen sowie nach allgemeinen pharmakologischen und therapeutischen Erfahrungskriterien. Letztlich stellt sie jedoch die – wenn auch aufgrund der jeweils aktuellen Sachlage gewonnene – persönliche Meinung der Autoren dar.

Um den vergleichenden Überblick zu erleichtern, wird von uns seit 1979 folgendes Klassifikationsschema angewandt

- A** Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
- B** Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien

C Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten

D Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

Bei dieser Bewertung wurde das Hauptgewicht auf den angestrebten therapeutischen Effekt gelegt. Die möglichen Nebenwirkungen waren meist ein untergeordnetes Kriterium, da ihnen in Abhängigkeit von der Indikation im Einzelfall eine unterschiedliche Bedeutung zukommt. Somit bedeutet eine bessere Wertung in obiger Skala nicht, dass es sich um risikoärmere Präparate handelt (und umgekehrt).

Eine Nutzenbewertung für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sieht auch das Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Modernisierungsgesetz – GMG) vom 14. November 2003¹ vor. Danach soll in Analogie zu obiger Vorgehensweise unterschieden werden zwischen

- (1) Arzneimitteln mit verbesserter Wirkung, deren Wirkstoffe einem neuen Wirkprinzip unterliegen (Stufe A)
- (2) Arzneimitteln mit verbesserter Wirkung, die dem Wirkprinzip eines bereits zugelassenen Arzneimittels entsprechen (Stufe B)
- (3) Arzneimitteln ohne verbesserte Wirkung, deren Wirkstoff einem neuen Wirkprinzip unterliegt oder dem Wirkprinzip eines bereits zugelassenen Arzneimittels entspricht (Stufe C).

Die Bewertung des Nutzens soll indikationsbezogen im Vergleich zu einem Arzneimittel erfolgen, das hinsichtlich der Zweckmäßigkeit der Versorgung die bestmögliche Therapie darstellt (Entwurf eines Gesetzes zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Modernisierungsgesetz – GMG)². Die Nutzenbe-

wertung der Arzneimittel wird nach entsprechender Beauftragung durch den *Gemeinsamen Bundesausschuss vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* vorgenommen.

Nach den *Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung* (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) werden die an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte zur wirtschaftlichen Verordnungsweise angehalten. Die Beurteilung neuer Arzneimittel sollte sich daher nicht nur an der therapeutischen Wertigkeit im Vergleich zu bereits verfügbaren Therapieprinzipien orientieren, sondern auch die Kosten dieser Therapie berücksichtigen. Ein Entscheidungskriterium für die Einstufung eines Präparates in obiges Klassifikationsschema ist dies allerdings nicht. Die durchschnittlichen Tagesbehandlungskosten der neu zugelassenen bzw. bereits im Handel befindlichen Arzneimittel gleicher Indikation wurden auf der Basis sämtlicher Darreichungsformen und Packungsgrößen nach den Herstellerangaben in ROTE LISTE (<http://www.rote-liste.de/Online>) oder GELBE LISTE PHARMAINDEX (<http://www.gelbe-liste.de/index.htm>) berechnet oder – soweit enthalten – dem ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2007 (Hrsg.: U. Schwabe, D. Paffrath, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2008) entnommen. Sie basieren – soweit verfügbar – auf den jeweiligen definierten Tagesdosen (*Daily Defined Dosis, DDD*), die jährlich vom *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (Oslo)* veröffentlicht werden und auch als deut-

¹ http://www.bmgs.bund.de/downloads/GKV_Modernisierungsgesetz.pdf

² http://www.bmgs.bund.de/downloads/bt_drucksache15_1525.pdf

sche Version (*ATC-Index mit DDD*) verfügbar sind. Die entsprechenden Angaben für die neuen Arzneimittel finden sich jeweils unter *Dosierung*.

Das summarische Ergebnis der Bewertung (Tabelle) zeigt, dass von den insgesamt 40 neuen Wirkstoffen 24 – entweder aufgrund ihrer chemischen Struktur oder ihres Wirkprinzips – als wirklich neuartig bezeichnet werden können, wenn sich auch bei einem Arzneistoff (Rimonabant, siehe S. 27 ff. ein wesentlicher therapeutischer Zusatznutzen gegenüber bereits verfügbaren Arzneimitteln gleicher Indikation nicht feststellen lässt und bei zwei weiteren Arzneistoffen (Natalizumab, siehe S. 442 ff.; Atomoxetin, siehe S. 527 ff.) der therapeutische Stellenwert aufgrund eines unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden kann. Elf Arzneistoffe stellen eine Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien dar. Die restlichen 5 Wirkstoffe sind im Wesentlichen Strukturanaloga bereits verfügbarer Arzneimittel mit gleicher Indikation. Therapeutische Vorteile vor diesen sind derzeit nicht erkennbar.

Die einzelnen Präparate sind nachfolgend ausführlich dargestellt. Um die Bewertung der neuen Arzneimittel zu erleichtern, wurde besonderer Wert auch auf das entsprechende therapeutische Umfeld gelegt. Diese Abhandlungen sind den jeweiligen Kapiteln vorangestellt. Die Gruppeneinteilung der Präparate erfolgt nach ihrem vorherrschenden Anwendungsbe- reich. Grundlage ist der Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC) Klassifikationsindex der Weltgesundheitsorganisation (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*), der auch in deutscher Sprache (*ATC-Index mit DDD, Januar 2008* sowie *Richtlinien für die ATC-Klas-*

Bewertung	Anzahl der Arzneistoffe
A	21
A/C	1
A/D	2
B	11
C	5
Gesamt	40

sifikation und die DDD-Festlegung, Oslo 2008) vorliegt und gemäß § 73 Abs. 8 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Grundlage einer *Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland* (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2008) ist. Diese Klassifikation wird beispielsweise von GELBE LISTE PHARMINDEX (Hrsg.: *MediMedia Medizinische Medien Informations GmbH, Neu-Isenburg*) genutzt.

Im Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem der WHO werden Arzneimittel entsprechend dem Organ oder dem Organsystem, auf das sie einwirken, sowie nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt. Insgesamt gibt es fünf Ebenen: 14 Hauptgruppen (1. Ebene), eine pharmakologisch/therapeutische Untergruppe (2. Ebene), 2 chemisch/pharmakologisch/therapeutische Untergruppen (3. und 4. Ebene) und die 5. Ebene, die den Wirkstoff benennt. Die Klassifikation der Arzneimittel erfolgt in der Regel nach ihrem primären therapeutischen Einsatz. Dabei gilt als Grundregel, dass jede pharmazeutische Zubereitung (d.h. ähnliche Bestandteile, Stärke und Darreichungsform) nur einen ATC-Code erhält. Mehr als ein ATC-Code wird vergeben, wenn es zwei oder mehr Dosierungsstärken oder Zubereitun-

gen mit eindeutig unterschiedlicher Anwendung gibt. Ziel des ATC/DDD-Systems ist, einen internationalen Standard für Untersuchungen des Arzneimittelverbrauchs zur Verfügung zu stellen, die in einen rationalen Gebrauch von Arzneimit-

teln münden sollen. Angaben zum ATC (bis zur 4. Ebene) werden von der Europäischen Zulassungsbehörde bei der Antragstellung auf Zulassung eines Arzneimittels gefordert und finden sich seit einigen Jahren auch in den Fachinformationen.

A Alimentäres System und Stoffwechsel

A04 Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit

A04A Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit

A04AA Serotonin-5-HT₃-Antagonisten

JUDITH GÜNTHER

Auch in neueren Veröffentlichungen zur supportiven Behandlung von Krebspatienten werden als häufigste und subjektiv am stärksten belastende Begleiterscheinungen einer zytostatischen Chemotherapie Übelkeit und Erbrechen beschrieben. Mit einer Verzögerung von einigen Stunden kann Erbrechen auch nach Strahlentherapie auftreten. Häufigkeit und Schweregrad des Erbrechens sind abhängig vom eingesetzten Chemotherapeutikum (Tab. A04-1). Bei kombinierter Anwendung addiert sich das emetogene Potential der verschiedenen Chemotherapeutika [2].

Prinzipiell unterscheidet man drei Formen des Zytostatika-induzierten Erbrechens:

- Akutes Erbrechen

Das akute Erbrechen setzt etwa 90 bis 180 Minuten nach der ersten Zytostatikagabe ein, und hält in der Regel einige Stunden an, kann aber auch mehrere Tage persistieren. Als mögliche Pathomechanismen kommen periphere wie auch zentral vermittelte Mechanismen in Frage. Die peripher vermittelte Reizübertragung beruht auf der u.a. durch Chemotherapeutika, aber auch durch Strahlen über die Bildung

Tab. A04-1: Inzidenz von Erbrechen und Übelkeit in Abhängigkeit von der gewählten Chemotherapie (nach [1]).

Emetogenität der Chemotherapie	Chemotherapie, intravenös	Chemotherapie, oral	Inzidenz von Erbrechen
Hoch	Cisplatin Carmustin Cyclophosphamid >1500 mg/m ² Dacarbazin	Hexamethylmelamin Procarbazin	> 90%
Moderat	Ifosfamid Carboplatin Cyclophosphamid <1500 mg/m ²	Cyclophosphamid Etoposid Imatinib Vinorelbin	30–90%
Gering	Paclitaxel Docetaxel Topotecan Methotrexat 5-Fluorouracil	Capecitabin Tegafur + Uracil	10–30%
Minimal	Vincristin Vinorelbin Vinblastin	Chlorambucil Methotrexat Hydroxyharnstoff	< 10%

von Radikalen stimulierten Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen der Darmmukosa. Serotonin wird von den afferenten vagalen Bahnen über präsynaptische 5-HT₃-Rezeptoren erkannt und die emetogene Information über periphere Rezeptorstimulation an das Zentralnervensystem weitergeleitet (Abb. A04-1). Hier gilt die Chemorezeptoren-Triggerzone der Area postrema als Schaltstelle zwischen Gastrointestinaltrakt und dem Brechzentrum im Hirnstamm (Formatio reticularis der Medulla oblongata). Neben der Area postrema findet sich auch im Nucleus tractus solitarii, einem weiteren Nervenkernel der Medulla oblongata, eine hohe Rezeptordichte für Serotonin. Serotoninsynthesemhemmer wie auch 5-HT₃-Rezeptorenblocker können über die Blockade peripherer und zentraler Serotoninrezepto-

ren bei zytostatisch behandelten Patienten Erbrechen aufheben oder zumindest deutlich abschwächen. Erbrechen kann aber auch direkt am Zentralnervensystem ausgelöst werden: Die Chemorezeptoren-Triggerzone der Area postrema liegt außerhalb der Blut-Hirn-Schranke und wird von Blut und zerebrospinaler Flüssigkeit umspült. Dies erlaubt ihr, Toxine auch direkt aus dem Blut aufzuspüren. Reizung durch Chemotherapeutika, Neurotoxine oder deren Metaboliten führen zur Freisetzung von Neurotransmittern, die wiederum das Brechzentrum aktivieren. Neben Serotonin scheinen auch noch andere Neurotransmitter maßgeblich bei der Auslösung des Brechreflexes eine Rolle zu spielen, z.B. Dopamin oder Argininvasopressin. Insbesondere die Beteiligung von Substanz P, einem Neuropeptid und Neu-

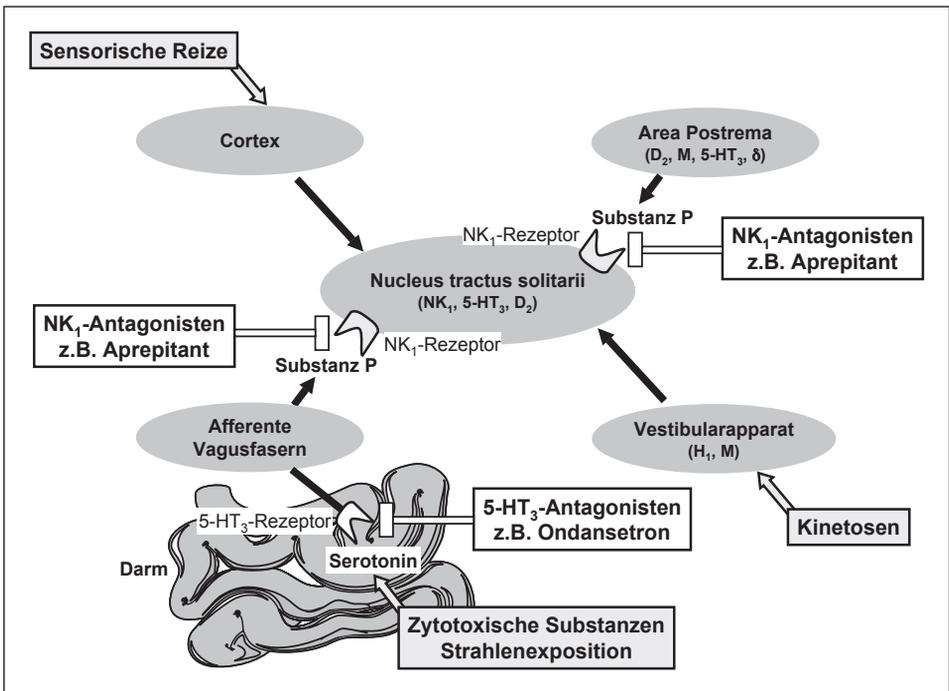


Abb. A04-1: Pathophysiologie des Erbrechens (nach [4]).

rokinin-NK₁-Agonisten, wird diskutiert. Man geht davon aus, dass dieses Neuropeptid als Schlüsselneurotransmitter aus dem Nucleus tractus solitarii freigesetzt wird und Neurokinin-1-Rezeptoren stimuliert. Bei ausreichender Stimulation wird dann Erbrechen als Reizantwort über den Nervus vagus zur glatten Muskulatur des Bauchraumes vermittelt [3,4]. Antagonisten am Neurokinin-NK₁-Rezeptor können somit auch Zytostatika-induziertes Erbrechen oder Kinetosen verhindern, die nicht durch 5-HT₃-Antagonisten beeinflusst werden können.

- Verzögertes Erbrechen

Das verzögerte Erbrechen tritt erst 24 Stunden nach Gabe des Zytostatikums auf, insbesondere bei Cisplatin (*Platinex*[®] u. a.) oder Cyclophosphamid (*Endoxan*[®] u. a.) dominierten Zytostatikaregimen. Bei Gabe hochemetogener Dosen von Cisplatin (> 75 mg/m² Körperoberfläche) kann es 3–5 Tage andauern. Etwa 50% der vorher antiemetisch mit 5-HT₃-Antagonisten behandelten Patienten erleiden im weiteren Verlauf eine Spätemetesis. Der pathophysiologische Mechanismus ist noch nicht geklärt, in der Hauptsache wird hier eine Beteiligung von Neurokinin-NK₁-Rezeptoren angenommen.

- Antizipatorisches Erbrechen

Das antizipatorische Erbrechen stellt sich infolge unzureichender antiemetischer Therapie bei vorangegangenen Behandlungszyklen als konditionierter Reflex bereits zu Beginn der Chemotherapie ein. Serotonin wird von afferenten vagalen Bahnen über präsynaptische 5-HT₃-Rezeptoren erkannt und die emetogene Information an den Nucleus tractus solitarii weitergeleitet.

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des Erbrechens haben sich in den vergangenen 15 Jahren deutlich verbessert, wenn auch das verzögerte Erbre-

chen weniger gut und das antizipatorische Erbrechen nur schwer zu beeinflussen ist. Bei verzögertem Erbrechen wird die Gabe von Dexamethason (*Fortecortin*[®] u. a.) in Kombination mit Metoclopramid (*Paspertin*[®] u. a.) als die Therapie der Wahl angegeben. Je nach individueller Situation kann seit 2003 zusätzlich noch Aprepitant (*Emend*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 16, S. 25 ff.) eingesetzt werden. Beim antizipatorischen Erbrechen gilt die intravenöse Verabreichung eines Benzodiazepins wie Lorazepam (*Tavor*[®] u. a.) als Intervention der Wahl.

Die Symptomatik des Chemotherapie-induzierten akuten Erbrechens lässt sich durch die derzeit zur Verfügung stehenden antiemetischen Arzneimittel gut behandeln. Folgende Wirkstoffgruppen bzw. Arzneistoffe stehen zur Verfügung

- Dopaminantagonisten

Dopamin-D₂-Antagonisten wie substituierte Benzamide, z. B. Metoclopramid, Butyrophenone, z. B. Haloperidol (*Haldol Janssen*[®] u. a.) und Phenothiazine, z. B. Chlorpromazin (*Propaphenin*[®]) hemmen experimentell das Apomorphin-induzierte Erbrechen. Ihr Angriffsort liegt in der Chemorezeptoren-Triggerzone der Area postrema. Nicht selten treten unter der Therapie schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von extrapyramidal-motorischen Störungen auf. Metoclopramid blockiert Dopamin-D₂-Rezeptoren im Zentralnervensystem und im Gastrointestinaltrakt. In hohen Dosen, wie sie zur Prophylaxe des Zytostatika-induzierten Erbrechens eingesetzt werden, werden auch Serotonin-5-HT₃-Rezeptoren belegt. Man nimmt an, dass dieser Effekt neben der Erhöhung der Magen-Darm-Motilität – möglicherweise auch über Serotonin-5-HT₄-Rezeptoren – eine bedeutende Rolle für die antiemetogene Wirksamkeit von Metoclopramid spielt.

- Corticosteroide

Der Wirkmechanismus der Corticosteroide wie Dexamethason beim Zytostatika-induzierten Erbrechen ist weitgehend unbekannt. Wahrscheinlich wirken sie über die Beeinflussung der Prostaglandinsynthese antiemetogen. Möglicherweise unterdrücken Corticosteroide Erbrechen und Übelkeit auch durch Aktivierung der hepatischen Tryptophan-Pyrrolase und damit über einen verminderten Übertritt von Serotonin ins Zentralnervensystem. Darüber hinaus beeinträchtigt Dexamethason die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für emetogene Substanzen und reduziert so möglicherweise ein durch Strahlen- und Chemotherapie ausgelöstes Hirnödem. Bei verzögertem Erbrechen sind Corticosteroide den Dopamin-D₂-Antagonisten und den 5-HT₃-Antagonisten überlegen. Nebenwirkungen können auch in dieser Indikation Flüssigkeitsretention mit Blutdruckanstieg und Ödemneigung, Hautatrophie und Immunsuppression sein.

- Antihistaminerg und antimuskarinerg wirkende Substanzen

Antihistaminika wie Diphenhydramin (*Emesan*[®] u. a.) und Anticholinergika wie Scopolamin (*Scopolamin TTS*[®] u. a.) binden an Histamin-H₁-Rezeptoren und Muskarin-Rezeptoren im emetischen und vestibulären Zentrum des ZNS. Ihre Wirkung auf das Chemotherapeutika-induzierte Erbrechen wird als sehr begrenzt angesehen. Allerdings können sie – insbesondere bei Kindern und Jugendlichen – in Kombination mit Dopamin-D₂-Antagonisten deren Toxizität vermindern.

- Benzodiazepine

Der Wirkungsmechanismus für die antiemetogene Wirkung der Benzodiazepine ist unklar. Es ist anzunehmen, dass sie Erbrechen und Übelkeit insbesondere über ihre anxiolytischen, sedativen und amnestischen Eigenschaften positiv beeinflussen.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass unter einer Kombinationsbehandlung mit Benzodiazepinen und hochdosiertem Metoclopramid keine extrapyramidal-motorischen Störungen auftraten.

- Cannabinoide

Der Wirkmechanismus von Tetrahydrocannabinol und dem halbsynthetischen Cannabinoid Nabilon (*keine Handelspräparat*) ist nicht geklärt. In neueren Untersuchungen wurden antiadrenerge und Prostaglandin-Synthese hemmende Eigenschaften der Cannabinoide gezeigt. Als unerwünschte Wirkungen stehen zentralnervöse Effekte wie Halluzinationen, Desorientiertheit und Schwindel im Vordergrund. Ihre Anwendung in den angelsächsischen Ländern bleibt daher therapierefraktären Patienten vorbehalten.

- Neurokinin-NK₁-Antagonisten

Aprepitant als erster Vertreter dieser Gruppe wirkt zentral. Neurokinin-NK₁-Rezeptoren finden sich am glatten Muskel und im Zentralnervensystem. An diese bindet neben den Neurokinin A und B auch Substanz P, ein peptidischer Neurotransmitter, und löst dadurch Erbrechen aus. Antagonisten am Neurokinin-NK₁-Rezeptor können diese physiologische Reaktionskette unterbinden. In Kombination mit Ondansetron (siehe unten) und Glukokortikoiden vermag Aprepitant das verzögerte Erbrechen unter hoch emetogener Chemotherapie klinisch relevant zu verbessern.

- Serotonin-5-HT₃-Antagonisten

Serotonin-5-HT₃-Antagonisten wirken in tierexperimentellen Studien als hochwirksame Antiemetika bei Chemotherapeutika- und Strahlen-induziertem Erbrechen. Die Dosierung der 5-HT₃-Antagonisten variiert jedoch in Abhängigkeit von der verwendeten emetogenen Substanz. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass in der klinischen Anwendung die Dosis der 5-

HT₃-Antagonisten an das jeweils verwendete therapeutische Regime angeglichen werden muss. Derzeit sind auf dem deutschen Arzneimittelmarkt vier verschiedene Serotonin-5-HT₃-Antagonisten verfügbar: Dolasetron (*Anemet*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 12, S. 70 ff.), Granisetron (*Kevatril*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1996, S. 155 ff.), Ondansetron (*Zofran*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 76 ff.) und Tropisetron (*Navoban*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1994, S. 107 ff.).

Neuere internationale, evidenzbasierte Leitlinien zur medikamentösen Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit sowie von Erbrechen nach Gabe chemotherapeutischer Therapieregime empfehlen die Verabreichung von Einzeldosen der jeweiligen Arzneimittel in der niedrigsten Dosierung mit optimaler Wirksamkeit. Bei hochemetogener Chemotherapie wird mit Evidenzgrad 1 die kombinierte Gabe von 5-HT₃-Antagonisten mit Dexamethason und Aprepitant empfohlen, um das Risiko von akuter Übelkeit und Erbrechen zu reduzieren und die Kombination von Dexamethason mit Aprepitant, um dem verzögerten Erbrechen vorzubeugen. Bei moderat emetogener Chemotherapie wird weiterhin eine Kombination aus 5-HT₃-Antagonisten mit Dexamethason empfohlen, wobei betont wird, dass die bisher bekannten 5-HT₃-Antagonisten bzgl. ihrer Wirksamkeit als klinisch äquivalent angesehen werden. Um verzögert auftretendes Erbrechen zu verhindern, wird als bevorzugte Arzneimitteltherapie die Gabe von oralem Dexamethason angegeben, alternativ – wenn Glukokortikoide nicht eingesetzt werden können – ist die Verabreichung von 5-HT₃-Antagonisten möglich. Eine Ausnahme von diesem Vorgehen wird bei chemotherapeutischer Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen und Cyclophos-

phamid bei Frauen beschrieben, die nach Ansicht der Experten mit einem hohen Risiko für Übelkeit und Erbrechen einhergeht. Bei diesen Patienten wird eine medikamentöse Prävention entsprechend den Empfehlungen für hochemetogene Chemotherapie bevorzugt. Niedrig emetogene Chemotherapie erfordert zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen die Gabe einer Einzelsubstanz, beispielsweise niedrig dosiertes Dexamethason oder ein Vertreter aus der Wirkstoffgruppe der Phenothiazine, Dopaminantagonisten oder Butyrophenone. Bei chemotherapeutischer Behandlung mit minimalem Risiko für Übelkeit und Erbrechen muss keine routinemäßige Arzneimittelprophylaxe durchgeführt werden [1].

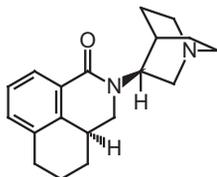
Mit der Zulassung von Palonosetron (*Aloxi*[®], siehe S. 12 ff.) als 5. Vertreter der Serotonin-5-HT₃-Antagonisten wurde das therapeutische Armamentarium zur präventiven, antiemetischen Behandlung von Krebspatienten unter Chemotherapie erneut erweitert.

Literatur

- [1] MASCC – Multinational Association of Supportive Care in Cancer (2004/2007) Antiemetic Guidelines, Perugia International Cancer Conference VII, *Consensus Conference on Antiemetic Therapy* Perugia, March 29–31, 2004, latest update: April, 2007. Organizing and Overall Meeting Chairs: Richard J. Gralla, MD, Fausto Roila, MD, Maurizio Tonato, MD; <http://www.mascc.org/content/127.html>, letzter Zugriff 1.6.2007.
- [2] Miller M, Kearney N (2004) Chemotherapy-related nausea and vomiting – past reflections, present practice and future management. *Eur J Cancer* 31: 71–81.
- [3] Stahl SM (2003) The ups and downs of novel antiemetic drugs, part 1. Substance P, 5-HT and the neuropharmacology of vomiting. *J Clin Psychiatry* 64: 498–499.
- [4] Stahl SM (2003) The ups and downs of novel antiemetic drugs, part 2. An illustration. *J Clin Psychiatry* 64: 626–627.

Palonosetron

Aloxi®



A04AA05

B

Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien.

Wertende Zusammenfassung. Palonosetron ist neben Ondansetron (Zofran® u. a.), Tropisetron (Navoban®), Granisetron (Kevatril® u. a.) und Dolasetron (Anemet®) der fünfte 5-HT₃-Serotoninantagonist, der zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten unter Chemotherapie zugelassen ist. Palonosetron ist bis auf seine deutlich längere Wirkdauer ein typischer Vertreter dieser Stoffklasse. Aufgrund eines großen Verteilungsvolumens und gekoppelt mit einer geringen systemischen Clearance liegt die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit bei ca. 38 Stunden. Bei einzelnen Patienten kann sie bis über 100 Stunden betragen. Nach direkt vergleichenden klinischen Studien ist Palonosetron Ondansetron oder Dolasetron in Bezug auf den primären Endpunkt (vollständiges Ansprechen und keine Notfallmedikation in den ersten 24 Stunden nach Verabreichung einer hoch bzw. moderat emetogenen Chemotherapie) nicht unterlegen. In weiterführenden Analysen konnte für Palonosetron – vermutlich aufgrund seiner langen Wirkdauer – auch für diverse sekundäre Endpunkte eine Überlegenheit gegenüber den Kontrollbehandlungen gezeigt werden. Die bisher vorliegenden klinischen Untersuchungen waren methodisch nicht darauf angelegt, eine Wirksamkeit der Substanz bei verzögertem Erbrechen zu zeigen. So wurde beispielsweise nicht die für diese Indikation adäquate Vergleichsmedikation eingesetzt, was eine Interpretation der vorliegenden Daten in Bezug auf diese Indikation erschwert. Palonosetron ist daher in Europa im Gegensatz zu den Vereinigten Staaten von Amerika nicht allgemein zugelassen zur Behandlung des verzögerten Erbrechens nach Chemotherapiebehandlung. Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie werden neuropharmakologisch als kontinuierliches Geschehen beschrieben, das mehrere Tage anhält und am 4. bis 5. Tag nach der chemotherapeutischen Behandlung endet. Im Gegensatz dazu treten Übelkeit und Erbrechen unter hoch emetogener Chemotherapie häufig in multiphasischen Zeitverläufen auf. Aufgrund seiner langen Wirkdauer wurde Palonosetron zur Vorbeugung von akuter Übelkeit und Erbrechen nach hoch emetogener Chemotherapie sowie zur Vorbeugung von Übelkeit und

Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie zugelassen. Palonosetron wird als einmaliger intravenöser Bolus in einer Dosierung von 0,25 mg eingesetzt. Eine Zweitverordnung ist erst nach Ablauf von 7 Tagen möglich, da Palonosetron bei Mehrfachverabreichung der empfohlenen Dosierung akkumuliert. Insgesamt war das Nebenwirkungsprofil von Palonosetron mit dem der aktiven Vergleichssubstanzen Ondansetron und Dolasetron vergleichbar. Auch bezüglich diverser Laborparameter, elektrokardiographischer Untersuchungen und des allgemeinen Befindens ergaben sich bisher keine wesentlichen Unterschiede zu verschiedenen anderen 5-HT₃-Serotoninantagonisten. Obwohl entsprechende Daten aus klinischen Studien fehlen (nur ca. 20% der in den zulassungsrelevanten Studien behandelten Patienten erhielten auch Glukokortikoide) empfiehlt die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) die antiemetische Wirkung von Palonosetron durch gleichzeitige Gabe von Glukokortikoiden zu erhöhen, insbesondere, wenn eine hoch emetogene Chemotherapie verabreicht wird. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Palonosetron waren Kopfschmerzen und Verstopfung. Die Kosten für die antiemetische Therapie mit Palonosetron sind bei äquivalenter Dosierung bis zu 2–3mal so hoch wie der Vergleichsmedikation Ondansetron oder Dolasetron.

Hersteller: Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Dublin, Irland.

Darreichungsformen und Apothekenabgabepreise:

Aloxi[®] 250 Mikrogramm Injektionslösung
1 Durchstechflasche (N1) € 100,59

Zusammensetzung: 1 ml *Aloxi*[®] 250 Mikrogramm Injektionslösung enthält 50 µg Palonosetron (als Hydrochlorid). Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 250 µg Palonosetron (als Hydrochlorid).

Hilfsstoffe: Mannitol, Natriumedetat, Natriumcitrat 2 H₂O, Citronensäure-Monohydrat, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid-Lösung, Salzsäure-Lösung.

Chemische Bezeichnung: 2-[(S)-Chinuclidin-3-yl]-(3aS)-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-benzol[de]isochinolin-1-on.

Summenformel: C₁₉H₂₄N₂O.

Mol.-Gew.: 296,40.

pKa-Wert: Nicht bekannt.

Zulassung: 22.3.2005.

Zulassungsnummer: EU/1/04/306/001.

Markteinführung: 1.6.2005.

Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Dauer der Haltbarkeit: 3 Jahre. Nach Öffnen der Durchstechflasche ist die nicht verwendete Lösung zu verwerfen.

Verschreibungsstatus: Verschreibungspflichtig.

Indikationen

Palonosetron ist zugelassen [1]

- zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung

- zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

Palonosetron ist nach direkt vergleichenden klinischen Studien Ondansetron (*Zofran*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 76 ff.) oder Dolasetron (*Anemet*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 12, S. 70 ff.) in Bezug auf den primären Endpunkt (vollständiges Ansprechen und keine Notfallmedikation in den ersten 24 Stunden nach Verabreichung einer hoch bzw. moderat emetogenen Chemotherapie) nicht unterlegen. In weiterführenden Analysen konnte für Palonosetron – vermutlich aufgrund seiner langen Wirkdauer – auch für verschiedene sekundäre Endpunkte (Zeit bis zum ersten Erbrechen sowie Anzahl von emetischen Episoden über den gesamten Beobachtungszeitraum Tag 1–5) eine Überlegenheit gegenüber den Kontrollbehandlungen gezeigt werden. Die bisher vorliegenden klinischen Untersuchungen waren jedoch methodisch nicht darauf angelegt, eine Wirksamkeit der Substanz bei verzögertem Erbrechen zu zeigen. So wurde beispielsweise nicht die für diese Indikation adäquate Vergleichsmedikation eingesetzt, was eine Interpretation der vorliegenden Daten in Bezug auf diese Indikation erschwert. Palonosetron ist daher in Europa im Gegensatz zu den Vereinigten Staaten von Amerika nicht allgemein zur Behandlung des verzögerten Erbrechens nach Chemotherapiebehandlung zugelassen (siehe *Klinische Prüfung*).

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber Palonosetron oder einem anderen Bestandteil des Fertigarzneimittels (siehe *Hilfsstoffe*) [1].

Ferner sind folgende *Vorsichtsmaßnahmen* für die Anwendung zu beachten [1]

- Da Palonosetron die Dickdarmpassage verlängern kann, sollten Patienten mit anamnestischer Obstipation oder Anzeichen eines subakuten Ileus nach der Injektion engmaschig überwacht werden. Zwei Fälle von Obstipation mit Stuhlverhaltung, die eine stationäre Einweisung erforderlich machte, wurden in Zusammenhang mit der Gabe von 750 µg Palonosetron berichtet.
- Wie mit anderen 5-HT₃-Antagonisten ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Gabe von Palonosetron mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern oder bei Patienten, bei denen das QT-Intervall verlängert ist oder die zu einer solchen Verlängerung neigen. In allen bisher untersuchten Dosierungen führte Palonosetron allerdings nicht zu einer klinisch relevanten Verlängerung des QTc-Intervalls.

- Schwangerschaft und Stillzeit

Nach Ergebnissen tierexperimenteller Studien sind keine direkten oder indirekten schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung unter Palonosetron zu erwarten. Ob Palonosetron die Plazentaschranke überwinden kann, ist mit den bisher vorliegenden tierexperimentellen Daten nicht eindeutig zu beantworten. Ebenso fehlen Erfahrungen zur Anwendung von Palonosetron bei humanen Schwangerschaften. Eine Anwendung des Wirkstoffes wird daher nur bei zwingender Indikation als angemessen angesehen. Da keine Daten zum Übergang von Palonosetron in die Muttermilch vorliegen, sollte vor der Therapie mit dem Antiemetikum abgestellt werden.

Dosierung

Nach Empfehlung des Herstellers [1] erhalten Erwachsene

- 250 µg Palonosetron als einmaligen intravenösen Bolus etwa 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie.

Eine wiederholte Gabe von Palonosetron innerhalb einer Zeitspanne von sieben Tagen wird nicht empfohlen, da das Mittel bei wiederholter Anwendung bereits in der angegebenen Dosierung akkumuliert.

Nach Empfehlung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) kann die antiemetogene Wirksamkeit von Palonosetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie durch Hinzufügen eines vor der Chemotherapie gegebenen Glukokortikoids verstärkt werden. Bei dieser Empfehlung handelt es sich um einen Analogieschluss aus den bisherigen Erfahrungen mit anderen 5-HT₃-Serotoninantagonisten, da bisher systematische klinische Untersuchungen zur kombinierten Gabe von Palonosetron mit Glukokortikoiden fehlen.

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten oder bei Patienten mit Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen ist nicht notwendig. Für die Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen keine aussagekräftigen Daten vor. Auch fehlen Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Palonosetron bei Kindern und Jugendlichen. Die Anwendung wird daher bei diesem Patientenkreis nicht empfohlen.

DDD = 0,25 mg.

Chemische Struktur, Strukturverwandte.

Palonosetron zeichnet sich nur durch eine geringe strukturelle Verwandtschaft zu den bereits im Handel befindlichen Serotonin-5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron (*Zofran*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 76 ff.), Tropisetron (*Navoban*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1994, S. 107 ff.), Granisetron (*Kevatril*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1996, S. 155 ff.) und

Dolasetron (*Anemet*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 12, S. 70 ff.) aus. Ähnlichkeit zeigt Palonosetron lediglich aufgrund eines Azabicyclo-Substituenten mit Granisetron. Tropisetron und Dolasetron weisen in vergleichbarer Position ebenfalls einen bicyclischen und stickstoffhaltigen Rest auf. Statt einer von Ondansetron, Granisetron und Dolasetron bekannten, dem Serotonin nachempfundenen Indol-Grundstruktur weist Palonosetron mit der Benzisochinolin-Struktur erstmals einen trikyklischen Grundkörper auf (Abb. A04-2).

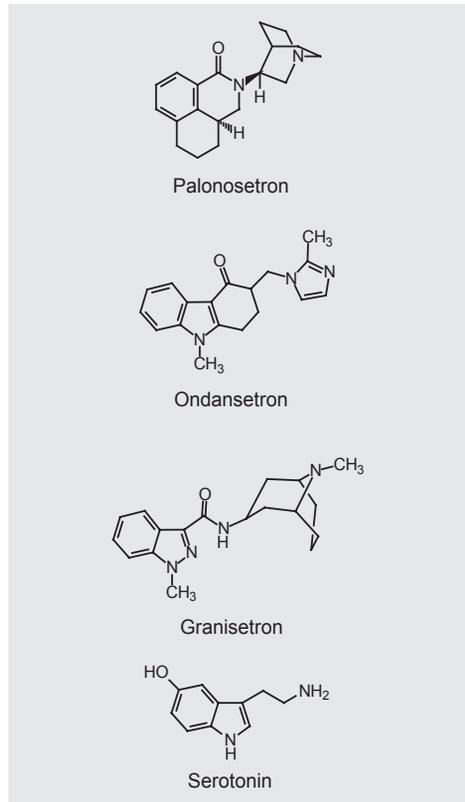


Abb. A04-2: Palonosetron (Aloxi[®]) und die Serotonin-5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron (*Zofran*[®] u. a.) und Granisetron (*Kevatril*[®] u. a.) sowie der Neurotransmitter Serotonin.

Palonosetron wird in isotonischer und gepufferter Lösung infundiert. Die gebrauchsfertige Lösung in 0,9%iger Kochsalzlösung oder in 5% Dextroselösung ist bei Raumtemperatur 48 Stunden und bei Kühlung 14 Tage haltbar. Dasselbe gilt, wenn diesen Lösungen Dexamethason beigemischt wird.

Wirkungen und Wirkungsmechanismus.

Palonosetron gehört zur Gruppe der relativ selektiv wirkenden 5-HT₃-Serotoninrezeptor-Antagonisten. Mit einer Rezeptorbindungskonstanten (pK_i) von 10,4 zeichnet sich Palonosetron im Vergleich zu den anderen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten durch die höchste Bindungsaffinität aus [2]. Nach In-vitro-Untersuchungen ist die Bindungsaffinität von radioaktiv markiertem Palonosetron im Mittel 10–20fach größer als die von radioaktiv markiertem Ondansetron (*Zofran*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 76 ff.). Darüber hinaus zeigte Palonosetron in experimentellen Untersuchungen am isolierten Tierorgan und bei Verwendung 1000fach höherer Dosierungen als in Bindungsstudien eingesetzt wurden, keine Effekte auf 5-HT₁-, 5-HT₂- sowie 5-HT₄-Serotoninrezeptoren. Die beiden Hauptmetaboliten von Palonosetron besitzen nur noch eine 100fach verminderte antagonistische Aktivität am 5-HT₃-Serotoninrezeptor, die im Zulassungsbericht [2] als klinisch nicht relevant angesehen wird.

In In-vivo-Untersuchungen konnte eine spezifische und dosisabhängige Blockade des über 5-HT₃-Serotoninrezeptoren vermittelten Bezold-Jarisch-Reflexes gezeigt werden. Ab einer Dosierung von 1 µg oder 10 µg pro Kilogramm Körpergewicht (KG) konnte der Reflex durch Palonosetron vollständig geblockt werden. In tierexperimentellen Untersuchungen hatte Palonosetron bei Erbrechen, das durch Cisplatin

(*Platinex*[®] u. a.), Dacarbazin (*Detimedac*[®]), Mechlorethamin (*kein Handelspräparat*) oder Actinomycin (*Lyovac-Cosmegen*[®]) induziert wurde, eine deutliche antiemetische Wirkung. Bei oraler Anwendung war die antiemetische Potenz von Palonosetron (0,3–100 µg/kg KG) in etwa 30mal höher als die von Ondansetron (0,3–100 µg/kg KG) [1]. Im Gegensatz zur intravenösen Verabreichung konnte aber für die orale Gabe keine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung aufgezeigt werden.

Die Ergebnisse spezifischer Zelluntersuchungen zeigen nur eine geringe, klinisch nicht relevante Bindung an den Neurokinin-NK₁-Rezeptor.

Sicherheitspharmakologische Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf relevante Effekte auf das autonome oder das zentrale Nervensystem. Zelluntersuchungen zur substanzspezifischen Wirkung auf Kalium- bzw. Natriumionenströme zeigten vergleichbare Effekte auf den Kaliumkanal wie unter Ondansetron und eine gegenüber Ondansetron etwas stärkere Hemmung auf den Natriumkanal. Auswirkungen auf das Aktionspotential von Purkinje-Muskelfasern wurden erst bei hoher Dosierung registriert (30 µmol). Unter der niedrigsten Palonosetron-Konzentration von 0,03 µmol wurden dagegen keine hemmenden Effekte beobachtet. Diese Konzentration liegt ca. 3mal höher als die im menschlichen Körper gefundenen Plasmakonzentrationen nach Verabreichung klinischer Palonosetron-Dosierungen. In verschiedenen Tiermodellen konnten für Palonosetron keine relevanten arrhythmogenen Wirkungen festgestellt werden. Ebenso wenig wurden in den bisher vorliegenden Untersuchungen relevante Effekte auf den Atmungsapparat, den Gastrointestinaltrakt oder die Nieren beobachtet.

Aufgrund der spezifischen Wirkung von Palonosetron am 5-HT₃-Serotoninrezeptor wurde seitens der klinischen Untersucher auf weitergehende pharmakodynamische Studien verzichtet. Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) beurteilt Palonosetron als hochselektiven 5-HT₃-Serotoninrezeptor-Antagonisten, der hinsichtlich seiner zentralnervösen, respiratorischen, vaskulären, gastrointestinalen und nephrologischen Wirkungen als verträglich angesehen werden kann [2]. Bezüglich kardiovaskulärer Wirkungen wurden in verschiedenen Untersuchungen und bei hoher Dosierung Effekte auf Kalium- und Natriumionenströme gefunden, die sich allerdings von denen anderer Vertreter derselben Wirkstoffgruppe nicht unterschieden.

Die antiemetische Wirkung von Palonosetron wird derzeit vor allem durch die hochaffine und spezifische Blockade von Serotonin-5-HT₃-Rezeptoren erklärt. Es wird angenommen, dass Zytostatika Übelkeit und Erbrechen verursachen, indem sie aus den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms Serotonin freisetzen. Die Serotonin-5-HT₃-Rezeptoren sind in der Peripherie an den Endigungen des Nervus vagus und zentral in der Chemorezeptoren-Triggerzone der Area postrema lokalisiert. Das freigesetzte Serotonin stimuliert die afferenten vagalen Bahnen, über die anschließend im Zentralnervensystem Brechreiz ausgelöst wird. Eine Strahlentherapie scheint in ähnlicher Weise Erbrechen zu verursachen. Neben Serotonin ist beim Auslösen des Brechreizes aber noch eine Vielzahl weiterer Neurotransmitter beteiligt (siehe Abb. A04-1).

Pharmakokinetik. Pharmakinetische Untersuchungen wurden an gesunden Probanden, an postoperativen Patienten sowie an Patienten unter chemotherapeutischer Behandlung durchgeführt. Palonosetron ist

derzeit ausschließlich zur intravenösen Applikation zugelassen.

Nach intravenöser Gabe sinken die Plasmakonzentrationen von Palonosetron vergleichsweise rasch wieder ab. Bei einigen Patienten wird – vermutlich aufgrund eines enterohepatischen Kreislaufs – ein erneuter signifikanter Anstieg der Plasmakonzentrationen 2–4 Stunden nach Applikation gesehen. Nach oraler Verabreichung von 3 bis 90 µg Palonosetron pro kg Körpergewicht (KG) werden etwa 3 bis 6 Stunden nach der Einnahme maximale Plasmakonzentrationen von 0,348–14,1 µg/l erreicht. Die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen und die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (AUC) veränderten sich dosisabhängig. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung konnte nach oraler Gabe aber in keiner Studie nachgewiesen werden. Bioverfügbarkeitsstudien wurden nicht durchgeführt.

Palonosetron wird in der empfohlenen Dosierung weitläufig im Körper verteilt. Das mittlere Verteilungsvolumen lag bei Patienten zwischen 5,96 und 12,5 l/kg KG. Die mediane systemische Clearance wird mit 3,25 l/h angegeben und das zentrale Kompartiment auf 632 l berechnet. Die periphere Clearance und das Volumen des peripheren Kompartiments belaufen sich auf 4,91 l/h und 1740 l, was auf eine extensive Gewebegängigkeit von Palonosetron hindeutet. In den vorliegenden Studien schwankte die individuelle Clearance zudem sehr stark. Als Prädiktoren für die Palonosetron-Clearance konnten weder Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit noch eine Comedikation ausgemacht werden. Die individuellen Schwankungen der Palonosetron-Clearance hatten aber keinen Einfluss auf Wirksamkeit und Verträglichkeit. Das Verteilungsvolumen korrelierte positiv mit dem Körpergewicht und negativ mit der Serumalbuminkonzentration.

Die Plasmaproteinbindung von Palonosetron lag über einen weiten Plasmakonzentrationsbereich von 5–412 µg/l bei etwa 62% (Tab. A04-2). Etwa 40% der verabreichten Palonosetrondosis werden direkt über die Niere ausgeschieden. Weitere 50% werden hauptsächlich über N-Oxidation (Keto-Palonosetron, Metabolit M9) oder Hydroxylierung (6-S-Hydroxypalonosetron, Metabolit M4) in zwei primäre Metaboliten umgewandelt, die selbst nur noch über eine geringe antagonistische Wirkung am 5-HT₃-Rezeptor verfügen. Nach In-vitro-Untersuchungen sind an der Metabolisierung von Palonosetron das Cytochrom-P-Isoenzym CYP2D6 und in geringerem Maße die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 beteiligt. Bei Personen, die nur über eine mangelhafte oder extensive Metabolisierung verfügen, werden dennoch keine relevanten Unterschiede in den wichtigsten pharmakokinetischen Parameter beobachtet. In der klinisch relevanten Dosierung werden Cytochrom-P₄₅₀-Isoenzyme durch Palonosetron weder induziert noch gehemmt. Daher sind keine schwer-

wiegenden Wechselwirkungen mit Substanzen zu befürchten, die über Cytochrom-P₄₅₀ verstoffwechselt werden.

Nach einer einmaligen intravenösen Bolusinjektion bei Gesunden betrug die Gesamtkörper-Clearance 173 ± 73 ml/min und die renale Clearance 53 ± 29 ml/min. Zusammen mit dem großen Verteilungsvolumen führt die geringe systemische Clearance zu einer mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit von 37,6 Stunden (30,8 bis 54,1 h). Bei zehn Prozent der Patienten liegt die terminale Halbwertszeit sogar bei über 100 Stunden. Eine Akkumulation wird ab einer Dosierung von 0,25 mg Palonosetron gesehen, so dass eine erneute Gabe von Palonosetron innerhalb von 7 Tagen nach Erstanwendung nicht erlaubt ist.

Nach einer intravenösen Einzeldosis von 10 µg radioaktiv markiertem Palonosetron pro kg KG wurden etwa 83,2% der Dosis innerhalb von 240 Stunden im Urin wiedergefunden. Etwa 39,3% des verabreichten Palonosetron werden dabei als unverändertes Palonosetron ausgeschieden, 12,5% entfallen auf den Hauptmetaboliten

Tab. A04-2: Pharmakokinetische Daten von Palonosetron (Aloxi®) und den bereits verfügbaren Serotonin-5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron (Zofran® u. a.), Tropisetron (Navoban®), Granisetron (Kevatril® u. a.) und Dolasetron (Anemet®).

	Ondansetron	Tropisetron	Granisetron	Dolasetron	Palonosetron
Bioverfügbarkeit (%)	59	52–66	60	59–89 ¹	nur i. v.
Eiweißbindung (%)	70–76	59–71	65	69–77	62
Metaboliten (%)	> 90 CYP3A4, -2D6, -1A2	70 CYP2D6	90 CYP3A	> 90 CYP2D6, -3A4	50 CYP2D6, -3A4, -1A2
Elimination					
– Niere	60	78	59	45–68	83
– Fäzes	25	15	38	25–30	2–4
Halbwertszeit (h)	4,5 ²⁾	7,3–8,6	9–11,6	5,2–9,7 ³⁾	37 (31–54)
Interaktion	○	(+)	○	○	○
Dosierung(mg/d)					
oral	16	5	2	200	–
i. v.	8–32	5	1–3	100	0,25

1 alters- und geschlechtsabhängig

M9 und 10,9% auf den aktiven Metaboliten M4. In den Fäzes werden 3,4% der Ausgangsmenge wiedergefunden.

Nach den bisherigen pharmakokinetischen Daten sind keine Dosisanpassungen in Abhängigkeit vom Alter des Patienten oder seines Geschlechts notwendig. Eine Anpassung der Dosierung wird auch bei eingeschränkter Funktion der Nieren- oder Leberfunktion nicht als notwendig erachtet. Selbst bei schweren Krankheitszuständen wurden nur geringfügige Effekte auf die Pharmakokinetik von Palonosetron beobachtet und insgesamt als nicht relevant angesehen. [2]

Es fehlen aussagekräftige Daten bei Patienten unter 18 Jahren sowie bei Patienten mit Hämodialysepflicht [2].

Klinische Prüfung. Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen insgesamt 16 klinische Untersuchungen mit Palonosetron vor. Zulassungsrelevant waren davon vor allem 4 randomisierte Studien mit insgesamt ca. 2.000 Patienten. Die klinische Wirksamkeit von Palonosetron bei Patienten mit hochemetogener Chemotherapie wurde in zwei größeren Studien nachgewiesen: eine Dosisfindungsstudie bei Patienten unter Cisplatin (*Platinex*[®] u. a.) und eine Multizenterstudie im Vergleich zu 32 mg Ondansetron (*Zofran*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 76 ff.) intravenös bei Patienten unter Cisplatin, Cyclophosphamid (*Endoxan*[®] u. a.), Carmustin (*Carmubris*[®]), Dacarbazin (*Detimedac*[®]) oder Mechlorethamin (*kein Handelspräparat*). Während in der Dosisfindungsstudie kein Patient zusätzlich eine Glukokortikoidbehandlung erhielt, wurden in der Multizenterstudie 67% der Patienten zusätzlich mit Dexamethason (*Fortecortin*[®] u. a.) 20 mg i. v. behandelt. Die Dosierung von Palonosetron wurde mit 0,25 mg und 0,75 mg festgelegt. In beiden Dosierungen wurden

in etwa vergleichbare Effekte beobachtet [1,3]. Als primärer Endpunkt wurde das vollständige Ansprechen ohne emetische Episode und Notfallbehandlung festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die „vollständige Kontrolle mit kompletten Ansprechen und nur geringer Übelkeit“ oder „keine Übelkeit nach der sog. Likert-Skala“ sowie die „Zeit bis zum ersten Erbrechen“ oder die „Anzahl emetischer Episoden über den Beobachtungszeitraum“. Palonosetron erwies sich in den beiden geprüften Dosierungen von 0,25 mg und 0,75 mg der Kontrollbehandlung in Bezug auf den primären Endpunkt als nicht unterlegen. Den primären Endpunkt erreichten in den ersten 24 Stunden unter 0,25 mg Palonosetron 59,2%, unter 0,75 mg Palonosetron 65,5% und unter Ondansetron 57,0% der Patienten. Hinsichtlich der sekundären Endpunkte ergaben sich für Palonosetron signifikante Vorteile bei der Zeit bis zum ersten Erbrechen, darüber hinaus traten weniger emetische Episoden auf als unter Vergleichsbehandlung [1,2].

Die klinische Wirksamkeit von Palonosetron bei Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie wurde in zwei doppelblind angelegten, randomisierten Multizenterstudien mit insgesamt 1.132 Patienten nachgewiesen. Auch in diesen Untersuchungen wurde Palonosetron in zwei verschiedenen Dosierungen geprüft. Als aktive Vergleichssubstanzen wurde Dolasetron (*Anemet*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 12, S. 70 ff.) in einer Dosierung von 100 mg i. v. oder Ondansetron (32 mg i. v.) verwendet. Nur 5% der eingeschlossenen Patienten erhielten zusätzlich ein Glukokortikoid. Mit 70–80% des Studienkollektivs stellten Frauen den größten Anteil der Probanden. Als Chemotherapie wurden Cisplatin bzw. Carboplatin (*Carboplat*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL

1988/89, S. 154 ff.) in moderater Dosierung, Cyclophosphamid oder Doxorubicin (*Adriblastin*[®] u.a.) verwendet. Die Vergleichsuntersuchung mit Ondansetron ergab für den primären klinischen Endpunkt „vollständiges Ansprechen“ während der ersten 24 Stunden nach Verabreichung der Chemotherapeutika eine Nicht-Unterlegenheit von Palonosetron in den Dosierungen 0,25 mg und 0,75 mg. Den primären Endpunkt erreichten unter 0,25 mg Palonosetron 81 %, unter 0,75 mg Palonosetron 74,5 % und unter Ondansetron 68,6 %. In einer Sekundäranalyse erwiesen sich 0,25 mg Palonosetron gegenüber der Vergleichsmedikation im Hinblick auf das vollständige Ansprechen an Tag 1, 2, 3 und 4, sowie für jede kumulative Zeitperiode als überlegen. Die Zeit bis zum ersten Erbrechen war in beiden Verumgruppen signifikant länger als in der Vergleichsgruppe (Abb. A04-3). An Tag 1 ergaben sich statistisch signifikant weniger emetische Episoden unter Palonosetron 0,25 mg bzw. 0,75 mg als unter Ondansetron (68,2 % bzw. 72,2 % vs. 60,2 %). Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen konnten auch über den gesamten Beobachtungszeitraum von Tag 1 bis Tag 5 aufgezeigt werden [2,4]. In der Vergleichsstudie mit Dolasetron erwies sich Palonosetron in den Dosierungen von 0,25 mg und 0,75 mg in Bezug auf den primären Endpunkt „vollständiges Ansprechen“ in den ersten 24 Stunden gegenüber der Kontrollbehandlung als nicht unterlegen. Den primären Endpunkt erreichen unter 0,25 mg Palonosetron 63,0 %, unter 0,75 mg Palonosetron 57,1 % und unter Dolasetron 52,9 % der Patienten. Auch hier ergaben Sekundäranalysen eine Überlegenheit gegenüber der Kontrollbehandlung in Bezug auf diverse Endpunkte wie Anzahl von Emesisepisoden, Zeit bis zur ersten Emesis, vollständiges Ansprechen

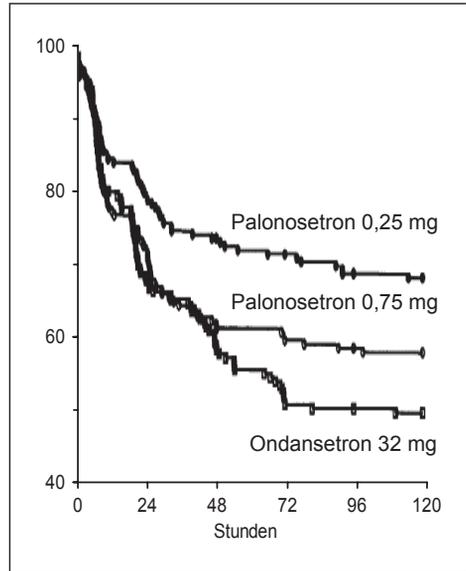


Abb. A04-3: Zeit bis zum Therapieversagen bei Patienten (Angabe in %) mit moderat emetogener Chemotherapie nach intravenöser Verabreichung von 0,25 mg bzw. 0,75 mg Palonosetron im Vergleich zu 32 mg i.v. Ondansetron (*Zofran*[®] u.a.) (nach [7]).

an Tag 2 oder 3 und Vergleich verschiedener kumulativer Zeiträume [2]. An Tag 1 nach der Verabreichung der Chemotherapie hatten mehr Patienten unter Palonosetron 0,25 mg bzw. 0,75 mg im Vergleich zu Dolasetron keine emetische Episode (72,0 % bzw. 65,2 % vs. 58,6 %). An den restlichen Tagen 2–5 waren prophylaktische Wirkungen in den drei Vergleichsgruppen in etwa vergleichbar. Eine Gesamtauswertung von Tag 1 bis Tag 5 zeigt aber weiterhin eine gegenüber Dolasetron geringere Anzahl emetischer Episoden unter Palonosetron [1,2].

Unerwünschte Wirkungen. Nach dem europäischen Zulassungsbericht [2] und diversen klinischen Studien wird Palonosetron als verträglicher Serotonin-5-HT₃-

Rezeptorantagonist beschrieben. Verträglichkeitsdaten für Palonosetron liegen aus insgesamt 16 Studien mit 3.125 Patienten vor. Von diesen erhielten 2.348 Patienten Palonosetron entweder intravenös oder oral, überwiegend in Form einer Einzeldosis mit 0,25 mg oder 0,75 mg Palonosetron. Die restlichen Patienten wurden entweder mit Ondansetron (*Zofran*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 76 ff.) oder Dolasetron (*Anemet*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 12, S. 70 ff.) sowie Placebo als Vergleichsmedikation behandelt. Etwa 20 % dieser Patienten wurde zusätzlich ein Glukokortikoid verabreicht. Von den 2.348 mit Palonosetron behandelten Patienten entwickelten 1.693 Patienten (ca. 72 %) mindestens eine unerwünschte Wirkung. Vergleichbare Häufigkeiten finden sich auch für Ondansetron (69 %), Dolasetron (77 %) und Placebo (61 %) [2].

Unter Palonosetron berichteten 30 % der Patienten (vs. 20 % unter Ondansetron und 25 % unter Placebo) über Nebenwirkungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes. Am häufigsten wurden Obstipation (6 %), Diarrhoe (1 %) oder Oberbauchbeschwerden (< 1 %) genannt. Störungen im Zentralnervensystem traten unter Palonosetron mit einer Häufigkeit von 27 % (vs. 29 % unter Ondansetron und 25 % unter Placebo) auf. Hier wurden Kopfschmerzen mit 11 % und Schlaflosigkeit (< 1 %) am häufigsten genannt. Alle anderen Nebenwirkungen traten mit einer Inzidenz < 1 % auf. Störungen in der Blutbildung wurden unter Palonosetron seltener beobachtet als unter aktiver Vergleichsmedikation. Gelegentlich wurden Fieber, allergische Hauterscheinungen mit Juckreiz, Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit beschrieben. Die kardiale Sicherheit von Palonosetron wurde separat untersucht, nachdem in präklinischen Studien das Potential einer QT-

Verlängerung beobachtet wurde. In den nachfolgenden klinischen Studien konnten allerdings keine dosisabhängigen Effekte auf die Herzreizleitung festgestellt werden. Da für die Wirkstoffgruppe der 5-HT₃-Serotoninantagonisten eine klinisch relevante Beeinflussung der Ionenströme am Herzen bekannt ist, darf Palonosetron bei Patienten mit bereits evidenter QT-Verlängerung oder unter Therapie mit anderen Arzneimitteln, die selbst zu einer QT-Verlängerung führen können, nur mit Vorsicht verabreicht werden [2].

Einige Untersuchungen in höherer Dosierung (0,75 mg Palonosetron) bzw. Untersuchungen mit wiederholter Palonosetron-Anwendung ergaben ebenfalls keine Hinweise auf schwerwiegende unerwünschte Wirkungen. Auch unter diesen Bedingungen waren Kopfschmerzen, Verstopfung und Verwirrtheit die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Allerdings werden diese Angaben nur durch wenige und insgesamt unkontrolliert erhobene Studiendaten gestützt [4]. Auch in Dosierungen, die die empfohlene Palonosetrondosis 25fach überschritten, zeigten sich ähnliche Häufigkeiten von unerwünschten Wirkungen wie bei niedrigerer Dosis [1].

Da die bisher vorliegenden Daten zur Verträglichkeit von Palonosetron in höherer oder wiederholten Dosierung begrenzt und nur von unklarer Aussagekraft sind, ist das Mittel durch die europäische Zulassungsbehörde (EMA) – im Gegensatz zum Indikationsgebiet in den Vereinigten Staaten von Amerika – nur für die Einzelanwendung im Wochenabstand zugelassen [2].

Nach den Ergebnissen einer Anwendungsbeobachtung wurden zwischen September 2003 und Januar 2005 bei Einsatz von mehr als 1.324.000 Therapie-dosen Palonosetron lediglich 81 Neben-

wirkungsmeldungen registriert, davon 12 schwerwiegende. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren in dieser Untersuchung Kopfschmerzen (10%), Hypersensitivität (8%) und Brennen an der Injektionsstelle (8%). Es wurde nur ein Fall von Verstopfung gemeldet. Fälle von QT-Verlängerung wurden überhaupt nicht beobachtet [5].

Arzneimittelwechselwirkungen. Nach den Ergebnissen aus pharmakokinetischen Untersuchungen wird Palonosetron hauptsächlich über das Cytochrom-P₄₅₀-Isoenzym CYP2D6 metabolisiert, außerdem sind mit untergeordneter Bedeutung die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 an der Metabolisierung beteiligt. Palonosetron zeigt selbst keine Auswirkungen auf den Cytochrom-P₄₅₀-Enzymkomplex. Daher sind relevante Wechselwirkungen zwischen Palonosetron und anderen Wirkstoffen nicht zu erwarten.

In präklinischen Studien zeigte Palonosetron keine Aktivitätshemmung gegen Chemotherapeutika wie beispielsweise Cisplatin (*Platinex*[®] u. a.), Cyclophosphamid (*Endoxan*[®] u. a.), Cytarabin (*Alexan*[®] u. a.), Doxorubicin (*Adriblastin*[®] u. a.) und Mitomycin (*Mito-medac*[®] u. a.). Auch die nachfolgenden klinischen Prüfungen ergaben keine Hinweise auf Interaktionen zwischen einer einmalig verabreichten Palonosetron-Injektion und oralem Metoclopramid (*Paspertin*[®] u. a.), welches selbst als CYP2D6-Inhibitor wirkt. Andere CYP2D6-Inhibitoren bzw. CYP2D6-Induktoren hatten keine relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Palonosetron. Auch die gleichzeitige Verabreichung von Palonosetron mit Glukokortikoiden oder Analgetika, Antiemetika/Antivertiginosa, Spasmolytika und Anticholinergika ist nach den bisherigen Daten unbedenklich [1,2,6].

Wirtschaftliche Aspekte. Palonosetron ist zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach Applikation von mäßig bis hoch emetogener Chemotherapie zugelassen und zur einmaligen intravenösen Verabreichung in einer Dosierung von 0,25 mg vor Beginn der Chemotherapie vorgesehen. Entsprechend wurde vom *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (Oslo) eine definierte Tagesdosis (DDD) von 250 mg (in diesem Fall als Einmaldosis) festgelegt. Eine Wiederholungsbehandlung darf erst nach Ablauf von 7 Tagen erfolgen. In der angegebenen Dosierung belaufen sich die Behandlungskosten pro Applikation auf 100,59 €. Damit sind die Kosten für die antiemetische Therapie mit Palonosetron bei äquivalenter Dosierung 1,5 bis 3mal so hoch wie die in den klinischen Studien als intravenöse Vergleichsmedikation eingesetzten 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron (*Zofran*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 76 ff.) und Dolasetron (*Anemet*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 12, S. 70 ff.).

Literatur

- [1] Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. (2005) Aloxi[®]. Fachinformation, Produktmonographie.
- [2] European Medicines Evaluation Agency (EMA) (2005) Aloxi. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/H/C/563, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/aloxi/aloxi.htm>.
- [3] Grunberg SM, Koeller JM (2003) Palonosetron: a unique 5-HT₃-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother* 4: 2297–2303.
- [4] Rubenstein EB (2004) Palonosetron: A unique 5-HT₃ receptor antagonist indicated for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Adv Hematol Oncol* 2: 284–288, 306.
- [5] Bissoli F, McGuiggan M, Bertazzoli M (2005) Post-marketing experience of palonosetron confirms a favorable benefit/risk profile. *Abstract MASCC* 04-017.
- [6] Tonini G, Vincenzi B, Santini D (2005) New drugs for chemotherapy-induced nausea and vo-

miting: focus on palonosetron. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 1: 143–149.

- [7] Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S et al. (2003) Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting fol-

lowing moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 14: 1570–1577.

A08 Antiadiposita, exkl. Diätetika

A08A Antiadiposita, exkl. Diätetika

A08AX Andere Antiadiposita

ALBRECHT ZIEGLER

Es bedarf keiner epidemiologischen Untersuchungen, um zu belegen, dass der Anteil übergewichtiger Menschen in den industrialisierten Ländern der Welt beängstigend zunimmt. Die Prävalenz der Adipositas ist offensichtlich, ein Fünftel der Bevölkerung Europas ist übergewichtig [1]. Die Gründe für diese Entwicklung sind bekannt: Hyperkalorische Ernährung und Bewegungsmangel. Übergewicht kann schon lange nicht mehr nur als ein kosmetisches Problem aufgefasst werden, es stellt vielmehr einen bedeutenden Risikofaktor für unterschiedliche Erkrankungen dar und trägt mit 6% direkt und 12% indirekt wesentlich zu den Kosten im Gesundheitswesen bei. Übergewicht hat damit auch erhebliche ökonomische Aspekte.

Erkenntnisse aus den zurückliegenden Jahren lassen die Zusammenhänge besser verstehen, die Übergewicht zu einem bedeutenden Risiko für die Gesundheit des Menschen werden lässt. Dabei bildet das Körpergewicht bzw. der sog. Body Mass Index (BMI) das Gesundheitsrisiko durch die Übergewichtigkeit nur unscharf ab, besser geeignet ist die Messung des Taillenumfanges [2], weil dieser die Verteilung des Fettgewebes zumindest größenordnungsmäßig erfasst und damit eine Differenzierung zweier unterschiedlicher Formen der Adipositas erlaubt. Die Vergrößerung des abdominalen Fettgewebes (gelegentlich auch androide Form der Adipositas genannt) stellt ein viel höheres Gesundheitsrisiko dar [3] als die gluteofemorale oder gynoide Adipositas [4,5]. Die

Regulation des Körpergewichts erfolgt vergleichbar der Glucose- oder der Calciumkonzentration im Plasma durch ein komplexe Vielfalt von Faktoren, bei denen akut, d. h. während und nach einer Mahlzeit, ansprechende Faktoren, wie z. B. Insulin, Amylin, Glucose-abhängiges insulinotropes Peptid (GIP), Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) oder Cholecystokinin, von solchen zu unterscheiden sind, deren Aktivierung oder Hemmung sich erst nach Monaten oder Jahren bemerkbar macht, wie z. B. Wachstumsfaktoren, Leptin oder Adiponectin. Die Komplexität wird noch zusätzlich durch die Beteiligung von zentralnervösen Strukturen wie dem Sättigungszentrum sowie von peripheren Geweben erhöht, die untereinander neuroendokrin verbunden sind.

Den Menschen fällt eine Gewichtsabnahme durch Einhalten einer hypokalorischen Diät wahrscheinlich so schwer, weil bei einer Gewichtsabnahme z. B. der Spiegel von Leptin sinkt. Die Abnahme ändert die Balance der Einflüsse, die u. a. Insulin oder Ghrelin auf das hypothalamische Sättigungszentrum ausüben und veranlassen dieses – wie von einem geregelten System zu erwarten – zur Gegenregulation, was bei geplanter Gewichtsabnahme zu Hunger und Appetit, aber auch zu einer effizienteren Nutzung der zugeführten Kalorien führt.

Rimonabant (*Acomplia*®, siehe S. 27 ff.) ist der erste Vertreter der Cannabinoid-Rezeptorantagonisten, einer neuen Stoffgruppe zur Behandlung der Übergewich-

tigkeit. Endocannabinoide, aber auch andere endogene Substanzen, modulieren die Funktion des neuroendokrinen Systems, was erklärt, dass ein einzelner Angriffspunkt für solche Substanzen und ihre Antagonisten nicht definiert werden kann.

Wesentliche Erkenntnisse sind in den beiden letzten Jahrzehnten zur endokrinen Funktion des Fettgewebes gewonnen worden, wobei sich dieses auch funktionell vom gluteofemorale Fettgewebe unterscheidet. Die Zellen des abdominalen Fettgewebes sezernieren ein ganzes Spektrum von Botenstoffen und verursachen so Folgeerscheinungen wie Insulinresistenz (Resistin [6], Leptin [7]), Lipidstoffwechselstörungen, (Adiponectin [8,9]), Thromboseneigung [10], Entzündung (C-reaktives Protein [CRP] [11–14]), Durchblutungsstörungen und Endotheldysfunktion [8,11] sowie Atemwegserkrankungen [15].

Maßnahmen gegen das Übergewicht müssten in erster Linie auf eine Reduktion des abdominalen Fettgewebes bzw. auf eine möglichst nachhaltige Dämpfung jener endokrinen Funktionen ausgerichtet sein, die für Folgeerkrankungen verantwortlich zu machen sind. Die Entwicklung derart gezielt wirkender, pharmakologischer Maßnahmen befindet sich aber noch in einem sehr frühen Stadium. Daher richtet sich der Blick auf das Armamentarium derzeit verfügbarer pharmakologischer Prinzipien. Hierbei sind vor allem Sibutramin (*Reductil*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 13, S. 20 ff.) und Orlistat (*Xenical*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 13, S. 32 ff.) zu erwähnen.

Sibutramin greift in den Haushalt der biogenen Amine ein und hemmt die ihre neuronale Wiederaufnahme, u. a. auch die von Serotonin. Wirkstoffe, die Serotonin-ähnliche Eigenschaften entfalten, werden seit 50 Jahren als Appetitzügler angeboten. Die Geschichte der zentral wirksamen

Anorektika begann mit Phenmetrazin (*Preludin*[®]), das – anfangs nur apothekenpflichtig – jedoch nach kurzer Zeit der rezeptpflichtig wurde und später sogar – ähnlich wie Amphetamin – der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung unterstellt werden musste. Abhängigkeit und Missbrauch ließen die behördlichen Restriktionen notwendig werden. Als noch schwerwiegender als die Abhängigkeit stellte sich jedoch die Nebenwirkung der pulmonalen Hypertension und hypertrophen Veränderung der Herzklappen heraus. Es war immer wieder diese Nebenwirkung, die erzwang, dass auch Nachfolgesubstanzen, bis hin zu Fenfluramin und zuletzt Dexfenfluramin (*Isomeride*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1994, S. 15 ff.), aus dem Verkehr gezogen werden mussten. Vertreten ist diese Wirkstoffgruppe heute nur noch in Form von Sibutramin, für das bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Herzklappenerkrankungen gemeldet worden sind. Unter der Behandlung mit Sibutramin, verbunden mit einer hypokalorischen Ernährung, nimmt das Körpergewicht ab. Der Wirkmechanismus liegt im Dunkeln. Die Komplexität der Steuerung des Energiehaushaltes und die seiner pharmakologischen Beeinflussbarkeit kann am Beispiel der entgegengesetzten Wirkungen zweier Wiederaufnahmehemmstoffe, nämlich von Sibutramin und Amitriptylin (*Laroxyl*[®] u. a.) deutlich gemacht werden. Bei ähnlicher pharmakologischer Charakterisierung steigert letzteres den Appetit und führt zu einer Zunahme des Körpergewichtes, während ersteres das Gegenteil bewirkt. Außer Sibutramin stand bislang als pharmakologische Intervention nur noch der Lipasehemmstoff Orlistat, zur Verfügung. Diese Substanz hemmt enterale Lipasen und verhindert so die Fettsorption, wodurch die in Form von Fett mit der Nahrung zugeführten Kalorien den

Organismus nicht belasten. Mit den beiden genannten Wirkstoffen lässt sich bei Übergewicht Placebo-bereinigt eine Gewichtsreduktion um ca. 3–5 kg erzielen.

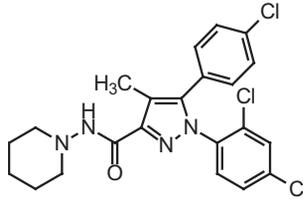
Therapeutisch gesehen haben die bislang verfügbaren pharmakologischen Prinzipien allenfalls einen unterstützenden Effekt, sie können die Umstellung der Lebensgewohnheiten, d.h. Umstellung auf eine kalorisch reduzierte Ernährung und eine Intensivierung der körperlichen Bewegung auf keinen Fall ersetzen. Bei Lage der Dinge wäre also ein neues Wirkprinzip – und um ein solches handelt es sich bei Rimonabant – hochwillkommen, wenn es die Ursachen oder den Auslöser einer abdominalen Fettleibigkeit abzuschwächen erlaubte oder doch zumindest deren Auswirkungen auf lebenswichtige Organe unterbinden oder abschwächen würde.

Literatur

- [1] Groves T (2006) Pandemic obesity in Europe. *Brit Med J* 333: 1081–1082.
- [2] Després J-P, Lemieux I, Prud'homme D (2001) Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *Brit Med J* 322: 716–720.
- [3] Kissebah AH, Freedman D, Peiris AN (1989) Health risks of obesity. *Med Clin North Am* 73: 111–138.
- [4] Pouliot MC, Després J-P, Nadeu A et al. (1990) Association between regional body fat distribution, fasting plasma free fatty acid levels and glucose tolerance in premenopausal women. *Int J Obes* 14: 293–302.
- [5] Terry RB, Stefanick M, Haskell WL et al. (1991) Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: Possible protective effects of thigh fat. *Metabolism* 40: 733–740.
- [6] Stepan CM, Bailey ST, Bhat S et al. (2001) The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409: 307–312.
- [7] Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425–432.
- [8] Goldstein BJ, Scalia R (2004) Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab.* 89: 2563–2568.
- [9] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al. (2006) Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 116: 1784–1792.
- [10] Juhan-Vague I, Alessi M (1999) Regulation of fibrinolysis in the development of atherothrombosis: role of adipose tissue. *Thromb Haemost* 82: 832–836.
- [11] Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ et al. (1999) C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 972–978.
- [12] Després J-P (2003) Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? *Int J Obes Relat Metab Disord* 27(Suppl 3): S2–S24.
- [13] Fantuzzi G (2005) Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 115: 911–919.
- [14] Greenberg AS, Obin MS (2006) Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 83: 461S–465S.
- [15] Shore SA, Fredberg JJ (2005) Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 115: 925–927.

Rimonabant

Acompla®



A08AX01

A/C

Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz. Aufgrund des derzeit kaum erkennbaren therapeutischen Vorteils vor bereits verfügbaren Arzneimitteln mit gleicher Indikation auch als Analogpräparat einzustufen.

Wertende Zusammenfassung. Rimonabant ist ein Antagonist an Cannabinoid-Rezeptoren und zur gewichtsreduzierenden Behandlung von Übergewichtigen zugelassen, bei denen zusätzliche Risikofaktoren vorliegen. Rimonabant senkt das Körpergewicht, reduziert den Taillenumfang als sensibles Maß für eine „ungesunde“ Fettleibigkeit, zeigt günstige Effekte bei Patienten mit Störungen des Lipidstoffwechsels, führt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes und kann die Symptome eines metabolischen Syndroms beeinflussen. Getrübt wird dieser positive Eindruck durch drei Umstände: (1) Der gewichtsreduzierende Effekt ist zwar statistisch signifikant, klinisch aber eher als marginal einzustufen. Wenn im Mittel 96 kg schwere Menschen (*Body Mass Index* [BMI] ≥ 34) nach einjähriger Therapie im günstigsten Falle 8 kg Körpergewicht verlieren, sinkt der BMI im Mittel auf 30, allenfalls wird also aus einem übergewichtigen ein mäßig übergewichtiger Patient. (2) Der Effekt von Rimonabant setzt die Beachtung einer kalorisch ausgewogenen Ernährung voraus. Diese macht die Änderung der Lebensgewohnheiten erforderlich. Hierzu lässt sich offenkundig aber nur ein kleiner Teil der Patienten motivieren, daher besteht die Gefahr, dass die Einnahme gewichtsreduzierender Arzneimittel für ausreichend erachtet wird und die notwendige Voraussetzung, also die der Umstellung der Lebensgewohnheiten, vernachlässigt wird. (3) Rimonabant hebt als Antagonist an CB₁-Cannabinoid-Rezeptoren die Effekte der endogenen Cannabinoide auf. Endocannabinoide sind an der Regulation einer Vielzahl von Körperfunktionen beteiligt, deren Hemmung unerwünschte Folgen haben könnte. Die Tatsache, dass sich Rimonabant in den bisherigen Untersuchungen als gut verträglich und sicher erwiesen hat, kann generelle Bedenken nicht ausräumen. So waren von der Teilnahme an den bislang durchgeführten Untersuchungen Risikopatienten, z. B. mit depressiven Zuständen, ausgeschlossen, und die Beeinträchtigung physiologischer Abläufe muss bei der neuromodulatorischen und evtl. neuroprotektiven Funktion, die dem

Endocannabinoidsystem zukommt, weder akut eintreten noch unmittelbar auffällig werden. Es reicht bei einem Wirkstoff, der in das Endocannabinoidsystem eingreift, nicht aus, die physikalischen Messgrößen und Laborwerte zu erfassen, vielmehr müssten in Langzeitstudien neben der Reaktion, z.B. auf entzündliche Vorgänge, auch diskrete Veränderungen der psychologischen Verhaltensmuster, der Grundstimmung, der Initiative, des Schlafverhaltens, der motorischen Fähigkeiten erfasst werden. Die Erkenntnis, dass das Körpergewicht nach Absetzen von Rimonabant wieder auf seine vorherige Größe zurückkehrt und somit eine langfristige Einnahme von Rimonabant notwendig sein wird, unterstreicht die Forderung nach längeren Phasen der intensiven Beobachtung der Behandelten noch einmal mehr. Das zuständige Beratungskomitee der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) hat eine Zulassung von Rimonabant zur Behandlung adipöser und übergewichtiger Patienten aufgrund eines erhöhten Risikos psychiatrischer Störungen wie Depression und Angst nicht empfohlen. Rimonabant wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Die Elimination erfolgt weitgehend hepatisch mit einer Halbwertszeit von 10 Tagen bei Normalgewichtigen und bis zu 16 Tagen bei Übergewichtigen. Die Regeldosierung liegt bei 20 mg pro Tag. Die Tagesbehandlungskosten (DDD-Kosten) errechnen sich mit € 3,45 und sind damit die höchsten aller derzeit verfügbaren Abmagerungsmittel. *Acomplia*[®] ist nach Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als zentral wirkendes Abmagerungsmittel aus der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen.

Hersteller: Sanofi-Aventis, Paris, Frankreich

Darreichungsformen und Apothekenabgabepreise:

Acomplia[®] 20 mg Filmtabletten

28 Filmtabletten (N1) € 100,59

56 Filmtabletten (N2) € 191,53

98 Filmtabletten (N3) € 327,95

Zusammensetzung: Eine Tablette *Acomplia*[®] 20 mg Filmtabletten enthält 20 mg Rimonabant.

Hilfsstoffe: Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Povidon K 30 (E 1201), Croscarmellose-Natrium (E 468), Natriumdodecylsulfat (E 487), mikrokristalline Cellulose (E 460), Magnesiumstearat (Ph. Eur.),

Hypromellose 15 mPa × s (E 464), Titan-dioxid (E 171), Macrogol 3000, Carnaubawachs (E 903).

Chemische Bezeichnung: 5-(4-Chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-4-methyl-N-piperidinopyrazol-3-carboxamid.

Summenformel: C₂₂H₂₁Cl₃N₄O.

Mol.-Gew.: 463,79.

pKa-Wert: 3,6.

Zulassung: 19.6.2006.

Zulassungsnummer: EU/1/06/344/002 (28 Filmtabletten); EU/1/06/344/003 (56 Filmtabletten); EU/1/06/344/006 (98 Filmtabletten).

Markteinführung: 1.9.2006.

Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Dauer der Haltbarkeit: 2 Jahre.

Verschreibungsstatus: Verschreibungspflichtig.

Indikationen

Rimonabant ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zugelassen zur Behandlung [1]

- einer Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder von übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 27 kg/m²), die darüber hinaus einen oder mehrere Risikofaktoren wie Typ-2-Diabetes oder Dyslipidämie aufweisen.

In vier klinischen Studien konnte die gewichtsreduzierende Wirkung von Rimonabant belegt werden. Allerdings war die Placebo-bereinigte Gewichtsreduktion nach einjähriger Behandlung mit ca. 5 kg bei einem mittleren Ausgangsgewicht von ca. 100 kg klinisch eher marginal und kann nach neueren Studien auch diätetisch erreicht werden. Auch ist die Abbruchrate mit ca. 40% sehr hoch. Darüber hinaus geht das Körpergewicht nach Absetzen von Rimonabant wieder auf Ausgangswerte zurück (siehe *Klinische Prüfung*).

Acomplia[®] ist nach Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 17.10.2006 als zentral wirkendes Abmagerungsmittel aus der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen. Das zuständige Beratungskomitee der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) hat eine Zulassung von Rimonabant zur Behandlung adipöser und übergewichtiger Patienten aufgrund eines erhöhten Risikos psychiatrischer Störungen wie Depression und Angst (siehe *Unerwünschte Wirkungen*) nicht empfohlen.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber Rimonabant oder einem anderen Bestandteil des Fertigarzneimittels (siehe *Hilfsstoffe*)
- Bestehende schwere depressive Erkrankung und/oder antidepressive Behandlung (siehe unten)
- Stillzeit

Rimonabant wurde in der Milch laktierender Ratten nachgewiesen. Rimonabant kann den Saugreflex unterdrücken. Es ist nicht bekannt, ob Rimonabant beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Der Einfluss von Rimonabant auf die prä- und postnatale Entwicklung wurde an der Ratte in Dosierungen von bis zu 10 mg/kg Körpergewicht und Tag untersucht. Bei Jungtieren kam es behandlungsbezogen in der Zeit vor der Entwöhnungsperiode zu einer erhöhten Sterblichkeit. Diese wird möglicherweise verursacht durch das Unvermögen der Muttertiere zu säugen oder durch den Übertritt von Rimonabant in die Muttermilch und/oder die dadurch vermittelte Hemmung des Saugreflexes, der bei neugeborenen Mäusen durch Endocannabinoid-Signalübertragung mittels CB₁-Rezeptoren initiiert wird. Es gibt Hinweise, dass sich sowohl bei Nagetieren als auch beim Menschen die räumliche Verteilung und die Dichte der CB₁-Rezeptoren im Gehirn während der Entwicklung verändern. Die mögliche Bedeutung dieses Befundes im Hinblick auf die Verabreichung eines CB₁-Antagonisten ist unbekannt. In einer Studie an Ratten zur prä- und postnatalen Entwicklung verursachte eine Exposition mit Rimonabant in utero und mittels Laktation keine Veränderungen beim Lernverhalten oder am Gedächtnis. Hingegen wurden nicht eindeutige Wirkungen von Rimonabant auf die motorische Aktivität und auf den akustischen Schreckreflex bei Jungtieren beobachtet [1].

Ferner sind folgende *Vorsichtsmaßnahmen* für die Anwendung sowie *Warnhinweise* zu beachten [1]

- Depressive Störungen

Depressive Erkrankungen oder Stimmungsänderungen mit depressiven Symptomen wurden bei bis zu 10%, Suizidgedanken bei bis zu 1% der Patienten, die Rimonabant erhielten, berichtet (siehe *Unerwünschte Wirkungen*). Bei Patienten mit aktuell bestehenden oder anamnestisch bekannten Suizidgedanken und bei depressiven Störungen darf Rimonabant nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen der Behandlung im individuellen Fall überwiegt das Risiko. Die Adipositas ist eine Erkrankung, die mit depressiven Störungen assoziiert sein kann. Diese können mit einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken, Selbstverletzung und Suizid verbunden sein. Der verschreibende Arzt muss sorgfältig prüfen, ob der Patient in der Vergangenheit eine depressive Störung hatte, um das potenzielle Risiko bei einer Rimonabant-Behandlung abzuschätzen. Besonders Patienten mit depressiven Störungen bzw. Stimmungsänderungen in der Vorgeschichte (und Angehörige oder andere nahestehende Personen) sind darauf hinzuweisen, dass es notwendig ist, das Neuaufreten von derartigen Symptomen zu überwachen und sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn diese Symptome auftreten. Wird eine Depression während der Therapie mit Rimonabant diagnostiziert, ist die Behandlung mit Rimonabant zu beenden.

- Andere psychiatrische Erkrankungen

Eine Behandlung mit Rimonabant wird bei Patienten mit unbehandelten psychiatrischen Erkrankungen nicht empfohlen. Wird eine psychiatrische Erkrankung während der Therapie mit Rimonabant diagnostiziert, muss die Behandlung abgebrochen werden.

- Krampfanfälle

Rimonabant wurde bei Patienten mit einer antiepileptischen Behandlung nicht untersucht. In den klinischen Studien wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit von Krampfanfällen zwischen Rimonabant und Placebo beobachtet. Dennoch ist Rimonabant bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

- Beeinträchtigung der Leberfunktion

Rimonabant wird in der Leber metabolisiert, deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird die Anwendung nicht empfohlen, da die Pharmakokinetik und Unbedenklichkeit von Rimonabant bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

- Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion liegen nur begrenzte Erfahrungen, bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Rimonabant darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden.

- Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 75 Jahre) wurden die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Rimonabant nicht ausreichend gezeigt. Die Anwendung sollte daher bei diesen Patienten nur mit Vorsicht erfolgen.

- Ethnische Population

Die klinische Wirkung (Gewichtsreduktion) von Rimonabant bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe war geringer als bei Hellhäutigen (sog. Kaukasier). Dies könnte durch eine höhere Rimonabant-Clearance verursacht sein, die zu einer geringeren Plasmakonzentration im Vergleich zu Kaukasier führt.

- Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln

In Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol (*Nizoral*[®] u. a.), Itraconazol (*Sempera*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 117 ff.), Ritonavir (*Norvir*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 11, S. 106 ff.), Telithromycin (*Ketek*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 339 ff.), Clarithromycin (*Klacid*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 44 ff.) oder Nefazodon (*Nefadar*[®] a.H., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 11, S. 424 ff.) sollte Rimonabant mit Vorsicht angewandt werden.

- Lactose

Das derzeit verfügbare Rimonabant-Fertigarzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Rimonabant nicht einnehmen.

- Sonstige

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Dosis von Rimonabant nicht zu steigern. Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall vor weniger als 6 Monaten waren von Studien mit Rimonabant ausgeschlossen.

- Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden oder gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien sind nicht schlüssig, aber sie weisen auf mögliche schädliche Wirkungen auf die embryonale bzw. fetale Entwicklung hin. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eine Anwendung in der Schwangerschaft wird daher nicht empfohlen. Patientinnen sollten ihren Arzt benachrichtigen, wenn sie während der Behandlung mit Rimonabant schwanger werden. In Standard-Fertilitätsstudien an weiblichen Ratten (Applikation über 2 Wochen vor

der Paarung) wurden bei der Anwendung maternal toxischer Rimonabant-Dosen (30 mg/kg und 60 mg/kg Körpergewicht und Tag) Zyklusstörungen, eine verminderte Bildung von Corpora lutea sowie ein verminderter Fertilitätsindex beobachtet. Wurde Rimonabant über einen längeren Zeitraum vor der Paarung (9 Wochen) gegeben, welcher eine Erholung von den initialen Effekten von Rimonabant erlaubte, so wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder Zyklusstörungen beobachtet. Hinsichtlich der Fortpflanzungsparameter wurden bei 30 mg/kg keine Unterschiede zwischen behandelten Tieren und Kontrollen beobachtet, bei 60 mg/kg wurden noch Effekte beobachtet (verminderte Anzahl von Corpora lutea, Einnistungen, Feten insgesamt und lebensfähigen Feten). Bei embryofetalen Toxizitätsstudien an Kaninchen mit Dosierungen, die zu einer vergleichbaren Exposition wie unter klinischen Bedingungen führten, wurden sporadisch Missbildungen beobachtet (Anenzephalie, Mikrophthalmie, erweiterte Ventrikel im Gehirn und Nabelschnurbruch). Obwohl bei diesen Dosierungen eine maternale Toxizität beobachtet wurde, kann ein Zusammenhang mit der Behandlung nicht ausgeschlossen werden. Bei der Ratte wurden keine Missbildungen beobachtet, die mit der Behandlung in Zusammenhang standen [1].

Dosierung

Die vom Hersteller [1] empfohlene Dosierung bei Erwachsenen beträgt

- 20 mg Rimonabant täglich morgens vor dem Frühstück.

Die Behandlung sollte mit einer leicht hypokalorischen Diät begonnen werden. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rimonabant wurde über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren untersucht.

- Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Dosis notwendig. Rimonabant sollte bei Patienten >75 Jahre mit Vorsicht angewendet werden (siehe *Kontraindikationen*).

- Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Dosis notwendig. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Rimonabant mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion darf Rimonabant nicht angewendet werden (siehe *Kontraindikationen*).

- Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosis notwendig. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion darf Rimonabant nicht angewendet werden (siehe *Kontraindikationen*).

- Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Da Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Rimonabant bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren fehlen, wird ein Einsatz bei diesen Patienten nicht empfohlen.

DDD = 20 mg

Chemische Struktur, Strukturverwandte.

Chemisch ist Rimonabant ein Pyrazolcarboxamid, welches am Pyrazolring mit einer Methyl-, einer Chlorphenyl-, und einer Dichlorphenylgruppe substituiert ist und dessen Carboxamid-Stickstoff einen Piperidylring trägt. Rimonabant besitzt keine offenkundige, charakteristische Strukturverwandtschaft mit anderen gewichtsreduzierenden Wirksubstanzen (Abb. A08-1).

Wirkungen und Wirkungsmechanismus.

Pharmakologisch ist Rimonabant als Antagonist an einem Subtyp der Cannabinoid-Rezeptoren charakterisiert. Derzeit nachgewiesen sind die Subtypen CB₁ und CB₂ des Cannabinoid-Rezeptors, doch gibt es Hinweise, dass noch weitere Subtypen existieren [2]. So wird z.B. der Vanilloid-Typ-1-Rezeptor (TRPV-1 bzw. VR-1) durch die gleichen endogenen Liganden aktiviert [3,4].

Die Bezeichnung Cannabinoid-Rezeptor ist auf die Affinität von Tetrahydrocannabinol, dem Hauptinhaltsstoff von Hanf (Haschisch, Marihuana), zu diesen Rezeptoren zurückzuführen. Als endogene Liganden dieser Rezeptoren wurde zunächst Anandamid (Arachidonoylethanolamid) identifiziert, welches beim Abbau von Phosphatidylethanolamin, des Bausteins biologischer Membranen, entsteht. Daneben fungieren aber auch Arachidonsäureester, z. B. mit Glycerin (2-Arachidonoylglycerol) oder mit Ethanolamin (O-Arachidonyl-ethanolamin, Virodhamin), sowie ein Amid der Arachidonsäure mit Dopamin (N-Arachidonoyl-l-dopamin) als Liganden am Cannabinoid-Rezeptor [5]. Gemeinsam ist diesen Liganden, dass sie nicht – wie bei Überträgerstoffen sonst häufig der Fall – produziert, vesikulär gespeichert und auf einen adäquaten Reiz hin freigesetzt, sondern ad hoc gebildet werden. Ihre Inaktivierung erfolgt durch Aufnahme in die Zelle mittels eines Transportsystems [6]. Das Affinitätsprofil der einzelnen Liganden zu den Subtypen des Cannabinoid-Rezeptors ist unterschiedlich [5]. Bei den beiden klassischen Cannabinoid-Rezeptoren handelt es sich um G-Protein gekoppelte Rezeptoren [7,8], wobei das G-Protein in beiden Fällen zum G_{i/q}-Typ gehört [9]. Cannabinoid-Rezeptoren vom Typ CB₁ lassen sich in den meisten Geweben des Organismus nach-

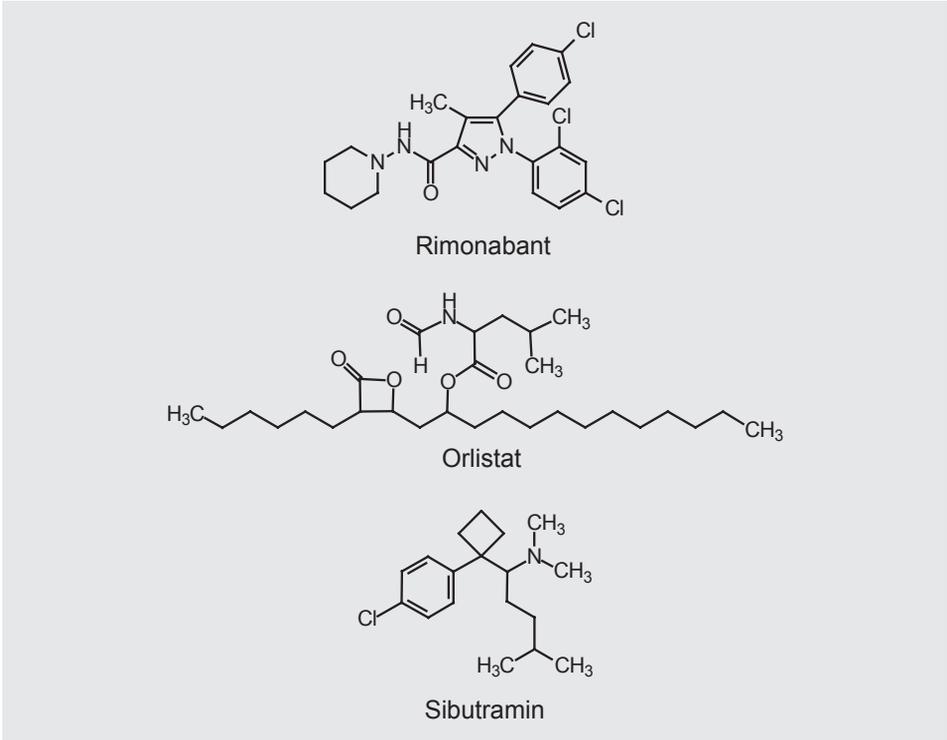


Abb. A08-1: Rimonabant (*Acomplia*[®]) und die 1998 bzw. 1999 in den Markt eingeführten Antiadiposita Orlistat (*Xenical*[®]) und Sibutramin (*Reductil*[®]).

weisen, ihre höchste Dichte findet sich im Zentralnervensystem (Basalganglien, Cerebellum, Hippocampus, Hirnrinde) aber auch im peripheren Nervensystem. CB₂-Rezeptoren hingegen kommen hauptsächlich auf den Zellen des lymphatischen Systems (Milz, Tonsillen), auf B-Zellen und in geringerer Dichte auf Killer-Zellen, Monozyten, T-Zellen und Mastzellen vor und finden sich nicht im Zentralnervensystem [10].

Rimonabant weist eine hohe Affinität zu den CB₁-Rezeptoren ($K_i = 2 \text{ nmol/l}$) auf, diese ist etwa 1000fach höher als zu CB₂-Rezeptoren [11]. Zu CB₁-Rezeptoren außerhalb des ZNS soll Rimonabant keine Affinität besitzen [12]

Neuromodulatorische Effekte einer Aktivierung von CB₁-Rezeptoren betreffen

- die Schmerzperzeption [13–15]
- Cannabinoiden wird – CB₁-Rezeptor-vermittelt – eine dem Wirkungsmechanismus der Opioide vergleichbare analgetische Wirkung zugeschrieben, die aber nicht mit obstipierenden und emetischen Nebenwirkungen wie bei Morphin einhergeht.
- die Kontrolle der Erregbarkeit der Skelettmuskulatur [16,17]
- die Freisetzung von Peptiden [18] und hypothalamischer Hormone mit Auswirkungen auf die Nahrungsaufnahme und die Hypophysen Nebennierenrinden-Achse und auf die Gonaden [19]
- das kardiovaskuläre System [20]

- den Gastrointestinaltrakt [21]
- die Atemwege [22].

Von den zentralen Wirkungen der Cannabinoide sollen hier der sedative [23], der antiemetische und der orexigene (gewichtsfördernde) Effekt [24–27] erwähnt werden. Auch Hinweise auf neuroprotektive [28–31] und antientzündliche Wirkungen der Cannabinoide sind beschrieben [32–35].

In den meisten Tiermodellen der Adipositas ist das Endocannabinoid-System überaktiviert [25]. Mit Rimonabant wird die Aktivierung von CB₁-Rezeptoren durch endogene Liganden verhindert. Die Blockade der Rezeptoren macht sich bei Tieren in einer Abnahme der Nahrungsaufnahme bemerkbar. In Untersuchungen an übergewichtigen Mäusen [36], an unterschiedlichen Rattenstämmen [37–39] und an Affen [40] reduziert die Gabe von Rimonabant die Nahrungsaufnahme und senkt das Körpergewicht. Rattenexperimente zeigten, dass sich nach wenigen Tagen der Behandlung eine Toleranz hinsichtlich der aufgenommenen Menge an Nahrung einstellt, nicht aber in Bezug auf die Gewichtsreduktion [38]. In den Untersuchungen an Affen und Ratten war die Aufnahme von angebotenerm Zucker und Zuckerhaltiger Nahrung vermindert, nicht aber die des normalen pelletierten Ratten- bzw. Affenfutters [37,40]. In klinischen Untersuchungen am Menschen reduzierte Rimonabant das Körpergewicht [41–44], und verminderte (allerdings nicht in allen Studien) die Zahl der Rückfälle im Rahmen einer Raucherentwöhnung [45].

Pharmakokinetik. Rimonabant wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen (C_{\max}) werden ca. 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde bislang nicht ermittelt. Bis zu Dosierungen von 20 mg/d ist die Pharmakoki-

netik dosisproportional, bei höheren Dosen unterproportional. Die Einnahme mit einer Mahlzeit erhöht die C_{\max} um 70% und die unverändert resorbierte Menge (Fläche unter der Konzentrationszeitkurve, AUC) um 50%. Gleichgewichtsbedingungen (*Steady State*) werden bei Normalgewichtigen nach 13 Tagen bei Übergewichtigen aufgrund des größeren Verteilungsvolumens später, nach bis zu 39 Tagen, erreicht [45]. Mehr als 99,9% des Wirkstoffs werden an Plasmaalbumin gebunden.

Rimonabant wird weitgehend hepatisch eliminiert, nur 3% können in unveränderter Form im Harn nachgewiesen werden. Ein Drittel wird in unveränderter Form mit den Fäzes ausgeschieden. Möglicherweise wird dieser Anteil nicht resorbiert und gelangt daher in unveränderter Form bis ins Kolon. Der Rest wird durch eine Amidohydrolase und durch CYP3A4-Monooxygenasen zu unwirksamen Stoffen abgebaut, die dann biliär und schließlich mit den Fäzes ausgeschieden werden. Andere Cytochrom-P₄₅₀-Isoenzyme sind nicht beteiligt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Normalgewichtigen 10 Tage, bei Übergewichtigen ist sie mit bis zu 16 Tagen wesentlich länger.

Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion zeigen eine Erhöhung der Plasmaspiegel. Aus Untersuchungen bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen lässt sich aufgrund der hohen Variabilität keine Aussage ableiten [45].

Klinische Prüfung. Rimonabant wurde in vier umfangreicheren klinischen Studien bei Übergewichtigen untersucht. Angaben zur Abnahme des Gewichtes und zur Abnahme des Taillenumfanges sind in Tab. A08-1 zusammengestellt. Insgesamt wurden in diesen Untersuchungen in die Behandlungsgruppe Rimonabant (20 mg/d)

Tab. A08-1: Einfluss von Rimonabant (*Accomplia*[®]) auf das Körpergewicht und den Taillenumfang bei übergewichtigen Menschen – Zusammenfassende Ergebnisse von Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien (nach [41–44]).

Behandlung	Dauer (Monate)	Patientenzahl	Körpergewicht (kg)		Taillenumfang (cm)		Referenz
			(Ausgangswert)	(Änderung)	(Ausgangswert)	(Änderung)	
Rimonabant 5 mg/d	24	603	100,9	– 4,8	108,4	– 5,3	[42]
20 mg/d		599	101,7	– 8,6	108,8	– 8,5	
Placebo		305	100	– 3,6	107,7	– 1,5	
Rimonabant 5 mg/d	24	1214	105,5	– 1,2*	105,5	– 0,6*	[43]
20 mg/d		1219	103,0	– 4,2*	103,0	– 3,2*	
Placebo		607	105,0		105,0		
Rimonabant 5 mg/d	12	345	94,2	– 4,2	104,8	– 4,9	[41]
20 mg/d		346	93,3	– 8,6	104,7	– 9,1	
Placebo		342	95,0	– 1,5	105,7	– 3,4	
Rimonabant 5 mg/d	12	358	98,7	– 2,3	113,6	– 2,9	[44]
20 mg/d		339	97,1	– 5,3	112,9	– 5,2	
Placebo		348	97,5	– 1,4	114,7	– 1,9	

* Angaben korrigiert um Placeboeffekt

2.503 Patienten eingeschlossen, 40% brachen die Behandlung vorzeitig ab. Die Patienten, die bis zum Ende der Untersuchung, d. h. 12 Monate lang, in der Studie blieben, verloren im Mittel 5 kg Körpergewicht mehr als die mit Placebo Behandelten. Der Taillenumfang nahm im Vergleich zur Placebogruppe im Mittel um 5 cm ab.

Die Studien unterschieden sich insofern, als in die Studie RIO-Lipid [41] nur übergewichtige Patienten mit Lipidstoffwechselstörungen eingeschlossen wurden, was bei den drei anderen Studien kein zusätzliches Einschlusskriterium war. In Tab. A08-2 sind die Änderungen der Triglyceridspiegel, der LDL- und HDL-Choleste-

Tab. A08-2: Einfluss von Rimonabant (*Accomplia*[®]) auf die Blutfettwerte bei übergewichtigen Patienten mit Lipidstoffwechselstörungen (nach [41]).

Behandlung	Patientenzahl	Triglyceride (mmol/l)		LDL-Cholesterin (mmol/l)		HDL-Cholesterin (mmol/l)		Adiponectin (µg/ml)	
		(Ausgangswert)	(Änderung)	(Ausgangswert)	(Änderung)	(Ausgangswert)	(Änderung)	(Ausgangswert)	(Änderung)
Rimonabant 5 mg/d	345	2,10	0,0	3,52	4,8	1,10	15,6	5,8	1,1
10 mg/d	346	2,11	– 15,8	3,46	8,4	1,11	23,4	5,9	2,7
Placebo	342	2,05	– 3,6	3,58	6,1	1,10	12,2	5,7	0,8

rinkonzentration und die des Fettgewebemarkers Adipogenin zusammengestellt. Die Werte in der Tabelle müssen im Fall der LDL-Konzentration um die Information ergänzt werden, dass die Größe, nicht aber die Konzentration der LDL-Partikel unter der Behandlung mit 20 mg/d Rimonabant signifikant abgenommen hat. In der vierten klinischen Untersuchung zu Rimonabant war Diabetes mellitus Typ 2 neben Übergewicht ein Einschlusskriterium. Die Patienten waren und wurden während der Studie weiterhin entweder mit Metformin (*Glucophage*[®] u. a.) oder mit einem Sulfonylharnstoff behandelt. Die Veränderungen des HbA_{1C}-Wertes, der Nüchtern-Plasmaglucosespiegel im Plasma sind in Tab. A08-3 zusammengestellt. Separat wurden Kollektive (n = 555) analysiert, die unter einem hohen Blutdruck (> 140/90 mmHg) litten. Der Blutdruck dieser Teilgruppe war am Ende der Behandlung systolisch im Mittel um 1,6 mmHg, diastolisch um 9,1 mmHg niedriger als in der Kontrollgruppe.

Da Rimonabant neben der Gewichtsreduktion und dem Taillenumfang direkt oder indirekt auch den Lipid- und Glucosestoffwechsel günstig beeinflussen kann, war es interessant zu prüfen, wie groß der Anteil der Patienten war, die bei Aufnahme in die Studie die Kriterien für

das sog. metabolische Syndrom (Taillenumfang > 88 cm bei Frauen und > 102 cm bei Männern, HDL-Cholesterin < 1,295 mmol/l bei Frauen und 1,036 mmol/l bei Männern, Triglyceridspiegel > 1,69 mmol/l, Blutdruckwerte > 130/85 mmHg und Nüchternplasmaglucose > 6,11 mmol/l) erfüllten, am Ende der Untersuchung diesen Kriterien jedoch nicht mehr entsprach. Dies war bei ca. 50% der Behandelten der Fall [45]. Gemeinsam ist allen vier Untersuchungen der vergleichsweise hohe Anteil von 40% der Patienten, die die Teilnahme an diesen Untersuchungen vorzeitig abgebrochen haben. Nur ein kleiner Teil der Therapieabbrüche erfolgte aufgrund von Nebenwirkungen, der überwiegende Teil dieser Patienten konnte zu einer Fortsetzung nicht mehr motiviert werden.

Rimonabant ist aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchungen für die Indikation Übergewicht bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie Lipid- und/oder Glucosestoffwechselstörungen zugelassen worden. Es ist auch untersucht worden, ob Rimonabant den Erfolg einer Raucherentwöhnung erhöhen kann. Hierzu sind 4 Untersuchungen über 10 Wochen und eine über 52 Wochen durchgeführt worden [45]. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind widersprüchlich, so dass beim

Tab A08-3: Einfluss von Rimonabant (*Accomplia*[®]) auf die Glucose-, Insulin- und HbA_{1C}-Spiegel bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (nach [44]).

Behandlung	Patientenzahl	Nüchtern-Glucose (mmol/l)		Nüchtern-Insulin (pmol/l)		HbA _{1C} (%)	
		(Ausgangswert)	(Änderung)	(Ausgangswert)	(Änderung)	(Ausgangswert)	(Änderung)
Rimonabant 5 mg/d	358	8,2	0,3	14,9	0,7	7,3	-0,1
20 mg/d	339	8,5	-0,64	15,5	-0,7	7,3	-0,6
Placebo	348	8,2	0,33	16,0	0,4	7,2	-0,1

Tab A08-4: Einfluss von Rimonabant (*Accomplia*[®]) auf das metabolische Syndrom – Zusammenfassende Ergebnisse von vier Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien (nach [41–44]).

Behandlung	Dauer (Monate)	Patientenzahl		Metabolisches Syndrom					Referenz
		(in die Studie aufgenommen)	(auswertbare Population)	Patientenzahl (Studienbeginn)	(%)	Patientenzahl (Studienende)	(%)	(Änderung in %)	
Rimonabant 20 mg/d	12	599	540	228	42,2	106	19,6	– 54	[42]
Placebo		305	271	108	39,9	85	31,4	– 22	
Rimonabant 20 mg/d	12	1219	1081	376	34,8	229	21,2	– 39	[43]
Placebo		607	530	168	31,7	155	29,2	– 8	
Rimonabant 20 mg/d	12	346	314	166	52,9	812	25,8	– 52	[41]
Placebo		342	310	161	51,9	127	41	– 21	
Rimonabant 20 mg/d	12	339	318	252	79,2	204	64,2	– 19	[44]
Placebo		348	310	251	79,4	232	73,4	– 8	

Stand der Dinge nicht beurteilt werden konnte, ob Rimonabant tatsächlich mit Erfolg zu einem dauerhaften Rauchverzicht führt. Eine Zulassung für diese in Anspruch genommene Indikation wurde daher nicht erteilt [45].

Unerwünschte Wirkungen. In den klinischen Untersuchungen wurden nach der Häufigkeit geordnet Übelkeit, Benommenheit, Grippe, Angst, Durchfall und Schlaflosigkeit mit einer Inzidenz von > 5% berichtet. In der Patientengruppe, die mit 20 mg Rimonabant pro Tag, 5 mg/d oder mit Placebo behandelt wurden, waren Depressionen (2,9%, 1,7%, 0,6%), Angst (1,7%, 0,3%, 0,6%) und Übelkeit (1,2%, 0,6%, 0%) Anlass zum Abbruch der Teilnahme. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass depressive Zustände und Angstzustände bei allen Untersuchungen ein Ausschlusskriterium darstellten [41–45].

Arzneimittelwechselwirkungen. Ketoconazol (*Nizoral*[®] u. a.), ein potenter Inhibitor der CYP3A4-Monooxygenasen führt zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel etwa um den Faktor 2. Dies ist ein Hinweis auf die Möglichkeit der Interaktion auch mit anderen Substraten des Isoenzym CYP3A4, wie z. B. bestimmten Makrolid-Antibiotika und Hemmstoffen der viralen Protease.

Aktiv ausgeschlossen wurden Interaktionen von Rimonabant mit Midazolam (*Dormicum*[®] u. a.), Warfarin (*Coumadin*[®]), Digoxin (*Lanicor*[®] u. a.) und Famciclovir (*Famvir*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1996, S. 114 ff.) [45].

Wirtschaftliche Aspekte. Rimonabant wird nach Herstellerangaben in einer Dosierung von einmal 20 mg/d angewendet. Diese Dosierung entspricht auch der vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (Oslo) festgelegten

rechnerisch mittleren Tagesdosis für den Erwachsenen (DDD). Damit sind je nach Packungsgröße Aufwendungen von € 3,35–€ 3,59 (im Mittel € 3,45) pro Tag notwendig. Derzeit sind zwei andere Wirkstoffe, nämlich Orlistat (*Xenical*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 13, S. 32 ff.) und Sibutramin (*Reductil*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 13, S. 20 ff.) als Abmagerungsmittel zugelassen. Auch ihre Anwendung ist Evidenz-basiert gerechtfertigt [46]. Orlistat soll in einer Dosis von 120 mg zu jeder (fetthaltigen) Mahlzeit eingenommen werden. Sollten dies drei Mahlzeiten pro Tag sein, würden sich Aufwendungen von € 3,72 ergeben. Für Sibutramin würden sich bei der empfohlenen Dosierung von 1 × 10 mg/d Kosten in Höhe von € 1,57 ergeben.

Nach den zulassungsrelevanten klinischen Studien müssten 100 Patienten ein Jahr lang behandelt werden, um bei 12 Patienten zu erreichen, dass bei ihnen die Kriterien eines metabolischen Syndroms nicht mehr erfüllt sind. Um bei einem Patienten die Symptome des metabolischen Syndroms zu eliminieren, würde einen Kostenaufwand von € 10.500 erforderlich sein. Diese Angabe berücksichtigt nicht die 40% Therapieabbrüche in den klinischen Studien, sodass unterstellt werden kann, dass die Compliance auch außerhalb klinischer Studien relativ gering ist, d.h. der effektive Kostenaufwand noch höher liegen dürfte.

Literatur

- [1] Sanofi-Aventis (2006) Acomplia[®]. Fachinformation
- [2] Di Marzo V, De Petrocellis L, Fezza F et al. (2002) Anandamide receptors. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 66: 377–391.
- [3] Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA et al. (1999) Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. Nature 400: 452–457.
- [4] Smart D, Gunthorpe MJ, Jerman JC et al. (2000) The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1). Br J Pharmacol 129: 227–30.
- [5] dePetrocellis L, Cascio MG, DiMarzo V (2004) The endocannabinoid system: a general view and latest additions. Brit J Pharmacol 141: 765–774.
- [6] Di Marzo V, Ligresti A, Morera E et al. (2004) The anandamide membrane transporter. Structure-activity relationships of anandamide and oleoylethanolamine analogs with phenyl rings in the polar head group region. Bioorg Med Chem 12: 5161–5169.
- [7] Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ et al. (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 346: 561–564.
- [8] Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature 365: 61–65.
- [9] McAllister SD, Glass M (2002) CB(1) and CB(2) receptor-mediated signalling: a focus on endocannabinoids. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 66: 161–171.
- [10] Pertwee R (1997) Pharmacology of Cb1 and CB2 receptors. Pharmacol Ther 74: 129–180.
- [11] Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M et al. (1995) Biochemical and pharmacological characterisation of SR141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist. Life Sci 56: 1941–1947.
- [12] Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M et al. (1994) SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. FEBS Lett 350: 240–244.
- [13] Di Marzo V, Blumberg PM, Szallasi A (2002) Endovanilloid signaling in pain. Curr Opin Neurobiol 12: 372–379.
- [14] Iversen L CV (2002) Cannabinoids: a real prospect for pain relief? Curr Opin Pharmacol 2: 50–55.
- [15] De Petrocellis L, Bisogno T, Di Marzo V (2003) Neuromodulatory actions of endocannabinoids in pain and sedation. Adv Exp Med Biol 523: 215–225.
- [16] Baker D, Pryce G, Croxford JL et al. (2001) Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. FASEB J 15: 300–302.
- [17] Ligresti A, Cascio MG, Pryce G et al. (2006) New potent and selective inhibitors of anandamide reuptake with antispastic activity in a mouse model of multiple sclerosis. Br J Pharmacol 147: 83–91.

- [18] Di Marzo V (2001) Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 410: 822–825.
- [19] Park BM, Glass M (2004) Cannabis, cannabinoids and reproduction. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70: 189–197.
- [20] Randall M, Harris D, Kendall DA, Ralevic V (2002) Cardiovascular effects of cannabinoids. *Pharmacol Ther* 95: 191–202.
- [21] DiCarlo G, Izzo AA (2003) Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. *Expert Opin Investig Drugs* 12: 39–49.
- [22] Schmid K, Niederhoffer N, Szabo B (2003) Analysis of the respiratory effects of cannabinoids in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 368: 301–308.
- [23] Mechoulam R, Fride E, Hanus L et al. (1997) Anandamide may mediate sleep induction. *Nature* 389: 25–26.
- [24] Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L et al. (2001) Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 410: 822–825.
- [25] Di Marzo V, Matias I (2005) Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 8: 585–589.
- [26] Matias I, Bisogno T, Di Marzo V (2006) Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *Int J Obes (Lond)* 30(Suppl 1): S7–S12.
- [27] Matias I, Di Marzo V (2007) Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab* 18: 27–37. Epub 2006 Dec 1.
- [28] van der Stelt M, Veldhuis WB, van Haafden GW et al. (2001) Exogenous anandamide protects rat brain against acute neuronal injury in vivo. *J Neurosci* 21: 8765–8771.
- [29] Veldhuis WB, van der Stelt M, Wadman MW et al. (2003) Neuroprotection by the endogenous cannabinoid anandamide and arvanil against in vivo excitotoxicity in the rat: role of vanilloid receptors and lipoxygenases. *J Neurosci* 23: 4127–4133.
- [30] Marsicano G, Goodenough S, Monory K et al. (2003) CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science* 302: 84–88.
- [31] van der Stelt M, Di Marzo V (2005) Cannabinoid receptors and their role in neuroprotection. *Neuromolecular Med* 7: 37–50.
- [32] Izzo AA, Fezza F, Capasso R et al. (2001) Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *Br J Pharmacol* 134: 563–570.
- [33] D’Argenio G, Valenti M, Scaglione G et al. (2006) Up-regulation of anandamide levels as an endogenous mechanism and a pharmacological strategy to limit colon inflammation. *FASEB J* 20: 568–570. Epub 2006 Jan 10.
- [34] Di Marzo V, Izzo AA (2006) Endocannabinoid overactivity and intestinal inflammation. *Gut* 55: 1373–1376.
- [35] Re G, Barbero R, Miolo A et al. (2007) Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. *Vet J* 173: 23–32. Epub 2005 Dec 1.
- [36] Hildebrandt AL, Kelly-Sullivan DM, Black SC (2003) Antiobesity effects of chronic cannabinoid CB1 receptor antagonist treatment in diet-induced obese mice. *Eur J Pharmacol* 462: 125–132.
- [37] Arnone M, Maruani J, Chaperon F et al. (1997) Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 132: 104–106.
- [38] Colombo G, Agabio R, Diaz G et al. (1998) Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 63: L113–L117.
- [39] Vickers SP, Webster LJ, Wyatt A et al. (2003) Preferential effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR 141716, on food intake and body weight gain of obese (fa/fa) compared to lean Zucker rats. *Psychopharmacology* 167: 103–111. Epub 2003 Mar 11.
- [40] Simiand J, Keane M, Keane PE et al. (1998) SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduces sweet food intake in marmoset. *Behav Pharmacol* 9: 179–181.
- [41] Despres JP, Golay A, Sjostrom L (2005) Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 353: 2121–2134.
- [42] Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al. (2005) Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365: 1389–1397.
- [43] Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM et al. (2006) Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients:

RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 295: 761–775.

- [44] Scheen AJ, Finer N, Hollander P et al. (2006) Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 368: 1660–72.

[45] European Medicines Agency (EMA) (2006) Accomplia. European Public Health Report (EPAR)

[46] Hauner H (2006) Evidenz-basierte Therapie der Adipositas. *Internist* 47: 159–170.

A16 Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel

A16A Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel

A16AB Enzyme

A16AX Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel

ANETTE ZAWINELL

Der Ebene „Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel“ werden im Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Klassifikationssystem (ATC-System) der WHO Wirkstoffe zugeordnet, deren Hauptindikation die Behandlung von Stoffwechselerkrankungen ist. Einem großen Teil der auf dieser Ebene klassifizierten Arzneimittel wurde von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) der Orphan-Drug-Status zuerkannt, da sie zur Behandlung seltener, meist genetisch bedingter, Stoffwechselerkrankungen bestimmt sind (nicht mehr als 5 Patienten pro 10.000 Einwohner in der Europäischen Union). Aus der Gruppe der Enzyme stehen in Deutschland inzwischen acht gentechnisch hergestellte Wirkstoffe zur Verfügung. Sie werden zur Substitutionstherapie bei lysosomalen Speicherkrankheiten eingesetzt. Zu diesen Krankheiten zählen Erkrankungen bei denen – meist durch einen Gendefekt – die Aktivität verschiedener, im Lysosom abbaudend wirkender Enzyme reduziert ist oder vollständig fehlt. Durch einen langfristigen Ersatz dieser Enzyme sollen die durch den Enzymmangel verursachten multisystemischen Organstörungen vermieden oder zumindest positiv beeinflusst werden. So wird bei Patienten mit Morbus Gaucher, einer Lipidspeicherkrankheit (Sphingolipidose), bei der ein β -Glucocerebrosidase-Mangel vorliegt, das Enzym Imiglucerase (*Cerezyme*[®], siehe NEUE ARZNEI-

MITTEL Band 14, S. 138 ff.) eingesetzt. Beim Morbus Fabry, einer weiteren Sphingolipidose, die durch einen Defekt der α -Galactosidase-A verursacht wird, stehen zwei gentechnisch hergestellte Enzyme, die Agalsidase alfa (*Replagal*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 145 ff.) und die Agalsidase beta (*Fabrazyme*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 145 ff.) zur Substitution zur Verfügung. Agalsidase alfa wird durch rekombinante DNA-Technik in menschlichen Fibroblasten der Haut gewonnen, Agalsidase beta in Zellkulturen des chinesischen Hamsters (CHO).

Zu den lysosomalen Speicherkrankheiten gehören auch die Mukopolysaccharidosen (MPS). Diese Speicherkrankheiten werden durch einen Defekt verschiedener Enzyme verursacht, die den Abbau der Glykosaminoglykane (ältere Bezeichnung: Mukopolysaccharide) katalysieren. Glykosaminoglykane sind hochkomplexe Polysaccharidketten aus sulfatierten und acetylierten Hexosaminen und stickstofffreien Monosacchariden. Sie sind wesentliche Bausteine der extrazellulären Matrix sowie des Stütz- und Bindegewebes und unterliegen im Körper einem ständigen Ab- und Umbau. Die mangelnde oder fehlende Aktivität eines abbaudenden Enzyms führt zu einer Akkumulation der Glykosaminoglykane in den Lysosomen und später in den Geweben und Organen. Letztlich kommt es zu vielfältigen Störungen der

Gewebs- und Organfunktionen sowie zu schweren Abnormitäten. Seit 2003 ist zur Substitutionstherapie der Mukopolysaccharidose I (α -L-Iduronidase-Mangel) die rekombinant hergestellte humane α -L-Iduronidase (Laronidase, *Aldurazyme*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 16, S. 89 ff.) zugelassen.

Neu ist seit 2006 die Behandlungsmöglichkeit der Mukopolysaccharidose VI (MPS VI, Arylsulfatase-Mangel) mit Galsulfase (*Naglazyme*[®], siehe S. 52 ff.). Die Mukopolysaccharidose Typ VI ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die in Deutschland mit einer Prävalenz von 1: 435.000 Geburten auftritt. Sie wird aufgrund des defekten Enzyms, der Arylsulfatase-B (N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatsulfatase), auch als Arylsulfatase-B-Mangel oder nach der Erstbeschreibung durch die französischen Ärzte und Genetiker Pierre Maroteaux und Maurice E.J. Lamy im Jahr 1963 als Maroteaux-Lamy-Syndrom bezeichnet. Durch diese Erkrankung akkumulieren Dermatan-sulfat und seine Fragmente in den Zellorganellen und lagern sich insbesondere im Haut- und Bindegewebe sowie in den Herzklappen ab. Disproportionierter Minderwuchs, vergrößerte Gesichtszüge, Makroglossie und Skelettveränderungen sind charakteristische äußere Merkmale. Einlagerungen in den Herzklappen und im Herzmuskel verursachen Kardiomyopathie, Klappeninsuffizienz und Herzrhythmusstörungen. Häufig manifestiert sich eine Hepatosplenomegalie. Die Patienten weisen eine verkürzte Lebenserwartung auf und sterben meist in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter. Bisher beschränkte sich die Therapie auf symptomatische Maßnahmen, beispielsweise bei Herzkomplikationen, auf eine Infektophylaxe sowie auf eine physiotherapeutische Behandlung. Eine in der Erprobung befindliche

kausale Therapieoption ist die Knochenmarktransplantation [1].

Glykogenosen zählen ebenfalls zu den Speicherkrankheiten. Bei ihnen ist aufgrund einzelner defekter Enzyme die Synthese, der Metabolismus oder die Regulation des Glykogenstoffwechsels gestört. Die Einteilung der Glykogenosen erfolgt in chronologischer Reihenfolge ihrer Erstbeschreibung wobei Glykogenosen mit vorwiegend hepatischer oder muskulärer Beteiligung unterschieden werden. Die Glykogenose Typ II (Alpha-Glucosidase-Mangel, Morbus Pompe), die bereits 1932 von dem niederländischen Pathologen Johannes C. Pompe beschrieben wurde, gehört zu den lysosomalen Speicherkrankheiten, bei denen vorwiegend die Muskulatur betroffen ist. Bei der autosomal rezessiv vererbten Erkrankung verursacht ein Enzymdefekt ein Fehlen oder einen Mangel der sauren α -Glucosidase. Die Hydrolase katalysiert im Lysosom den Abbau von Glykogen zu Glucose. Liegt ein Enzymmangel vor, akkumuliert Glykogen zuerst in der Zellorganelle und später in den Muskeln, vor allem im Herz, Zwerchfell und Skelettbereich. Abhängig vom Auftreten der ersten Symptome und vom Schweregrad der Erkrankung wird zwischen einer infantilen Verlaufsform mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 1: 138.000 Geburten und einer juvenilen/adulten Verlaufsform unterschieden, die etwas häufiger, im Mittel bei 1: 57.000 Geburten, auftritt. Trinkschwäche, Muskelschlaffheit (Floppy Baby) und eine zunehmende kardiale und respiratorische Insuffizienz zeichnen die schwerste infantile Form des Morbus Pompe aus, die rasch innerhalb des 1. bis 2. Lebensjahres zum Tode führt. Die juvenile Form der Erkrankung schreitet langsamer voran und ist vor allem durch eine progressive Muskelschwäche charakterisiert. Das Herz ist we-

niger betroffen. Abhängig von der Beteiligung des respiratorischen Systems ist die Lebenserwartung dennoch deutlich verkürzt. Bisher wurden die Patienten rein symptomatisch mit einer proteinreichen Ernährung, Physiotherapie und invasiver Beatmung behandelt. Alglucosidase alfa (*Myozyme*[®], siehe S. 44 ff.) ist eine rekombinante Form der humanen sauren α -Glucosidase (rhGAA). Durch langfristige Enzymsubstitution sollen die Glykogenablagerungen reduziert und die Herz- und Muskelfunktionen, einschließlich der Atmung, verbessert werden [2].

Die Tyrosinämie Typ 1 (HT-1) ist eine autosomal-rezessiv vererbare Stoffwechselerkrankung, bei der durch einen Mangel an Fumarylacetoacetat-Hydrolase (FAH) der Tyrosinmetabolismus gestört ist. Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei 1:100.000 Geburten. Die Fumarylacetoacetat-Hydrolase katalysiert den letzten Schritt der Abbaukaskade von Tyrosin. Ein unvollständiger Abbau führt neben der Tyrosinämie zu einer Akkumulation der Tyrosinmetaboliten Fumarylacetoacetat und Maleylacetoacetat, die zusammen mit ihren toxischen Derivaten Succinylacetoacetat und Succinylaceton Leber- und Nierenfunktion schädigen. Die Patienten entwickeln eine Leberzirrhose mit einem hohen Risiko eines hepatozellulären Kar-

zinoms sowie eine renale Tubulopathie und Kardiomyopathie. Succinylaceton ist ein starker Hemmstoff der Porphobilinogensynthese und für die Entstehung Porphyrurie-ähnlicher Symptome verantwortlich. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung in einer akuten neonatalen Form (< 6. Lebensmonat), einer subakuten Form (6.–12. Lebensmonat) und einer chronischen Form (> 12. Lebensmonat). Die unbehandelt letal verlaufende Tyrosinämie Typ 1 macht eine strenge phenylalanin- und tyrosinarme Diät notwendig, die ein Fortschreiten der Lebererkrankung letztlich jedoch nicht aufhält. Die einzig wirksame Behandlung war bisher eine Lebertransplantation [3]. Mit Nitisinon (*Orfadin*[®], siehe S. 59 ff.) wurde ein Enzyminhibitor eingeführt, der im oberen Teil der Tyrosinabbaukaskade den Tyrosinabbau hemmt und die Akkumulation der toxischen Metaboliten verhindert.

Literatur

- [1] Harmatz P, Whitley CB, Waber L et al. (2004). Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 144: 574–580.
- [2] Fukuda T, Roberts A, Plotz PH et al. (2007). Acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease). *Curr Neurol Neurosci Rep* 7: 71–77.
- [3] Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM (2001) Tyrosinemia: A review. *Pediatr Dev Pathol* 4: 212–221.

Alglucosidase alfa

Myozyme®

A16AB07

A

Innovative
Struktur bzw.
neuartiges
Wirkprinzip mit
therapeutischer
Relevanz.

Wertende Zusammenfassung. Alglucosidase alfa ist eine rekombinante Form der humanen sauren α -Glucosidase (rhGAA) zur langfristigen Enzymersatztherapie bei Patienten mit Morbus Pompe. Alglucosidase alfa hat Orphan-Drug-Status und wird mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Morbus Pompe (Glykogenose Typ II) ist eine lysosomale Speicherkrankheit die durch einen genetischen Enzymdefekt ein Fehlen oder einen Mangel der sauren α -Glucosidase in den Lysosomen verursacht. Bei Patienten mit infantilem Morbus Pompe treten die Symptome, insbesondere eine progressive Muskelschwäche, Muskelschlaffheit (Floppy Baby) und eine zunehmende kardiale und respiratorische Insuffizienz bereits während der ersten Lebensmonate auf, und die Krankheit führt rasch innerhalb des 1. bis 2. Lebensjahres zum Tode. Die juvenile Form der Erkrankung schreitet langsamer voran, erste Symptome zeigen sich erst später und die Ausprägung des klinischen Bildes ist weniger deutlich. Sie ist vor allem durch eine progressive Muskelschwäche und durch eine respiratorische Insuffizienz gekennzeichnet. Auch bei der juvenilen Form von Morbus Pompe ist die Lebenserwartung deutlich verkürzt. Allgemein scheint es eine Korrelation zwischen der noch vorhandenen Aktivität des Enzyms und der Schwere der Erkrankung zu geben. Durch eine langfristige Gabe von Alglucosidase alfa soll bei den an Morbus Pompe Erkrankten der Enzymmangel im Lysosom behoben, die Glykogenablagerungen reduziert und die Herz- und Muskelfunktion, auch im Bereich des Respirationstraktes, verbessert werden. Klinische Studien zeigen für Patienten mit infantiler Verlaufsform von Morbus Pompe den größten Nutzen. In einer randomisierten offenen klinische Phase II/III Studie, in der 18 Patienten (Lebensalter < 6 Monate) ein Jahr lang entweder mit 20 mg oder 40 mg Alglucosidase alfa pro kg Körpergewicht jede zweite Woche behandelt wurden, erreichten 88,9% der mit 20 mg und 77,8% der mit 40 mg Alglucosidase alfa behandelten Patienten ohne invasive Beatmung das Alter von 18 Monaten. Aus der historischen Kontrollpopulation wurden nur 1,9% der Erkrankten 18 Monate alt. Bei Patienten mit Morbus Pompe der späteren Verlaufsform ist die Wirksamkeit aufgrund mangelnder Datenlage noch unklar. Hinsichtlich der Überlebensrate

und der klinischen Wirksamkeit wurde kein Unterschied zwischen der 20 mg/kg oder 40 mg/kg Dosierung von Alglucosidase alfa festgestellt. Daher wird für die Enzyersatztherapie eine Dosierung von 20 mg/kg Alglucosidase alfa alle zwei Wochen als intravenöse Infusion empfohlen. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen Infusionsreaktionen wie Fieber, Rigor, Gesichtsrötung, Urtikaria oder Hautausschlag. Die Mehrzahl der Patienten (90%) entwickelt Antikörper gegen Alglucosidase alfa, die jedoch nur selten inhibitorisch zu wirken scheinen. Alglucosidase alfa ist die erste kausale Therapie der Behandlung von Morbus Pompe. Insbesondere junge Patienten mit schwerem (infantilen) Verlauf profitieren bei frühem Therapiebeginn von der Enzyersatztherapie. Bei ihnen erhöht Alglucosidase alfa deutlich die Überlebensrate und verbessert die Herz-, Bewegungs- und Atemfunktion sowie das Wachstum. Vor der Einführung der Enzyersatztherapie konnten Patienten mit Morbus Pompe nur rein symptomatisch und unterstützend in Form von Ernährungsmaßnahmen, Bewegungstherapie, Infektophyllaxe und invasiver Beatmung behandelt werden. Die Behandlung der Kinder mit Alglucosidase alfa ist teuer. Je nach Alter und Körpergewicht ist mit jährlichen Arzneimittelkosten von € 38.000 (3 Monate, 5,5 kg) bis € 485.000 (Erwachsene, 70 kg) zu rechnen

Hersteller: Genzyme Europe B.V., Naarden, Niederlande.

Darreichungsformen und Apothekenabgabepreise:

Myozyme® 50 mg Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 Flaschen (N2) € 6.750,99

25 Flaschen (N3) € 16.863,01

Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche *Myozyme® 50 mg Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* enthält 50 mg Alglucosidase alfa. Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 5 mg Alglucosidase alfa/ml. Nach der Verdünnung variiert die Konzentration zwischen 0,5 mg und 4 mg/ml.

Hilfsstoffe: Mannitol, monobasisches Natriumphosphat-Monohydrat, dibasisches Natriumphosphat-Heptahydrat, Polysorbat 80.

Chemische Bezeichnung: Humanes lysosomales Prepro- α -glucosidase-(57–952)-peptid.

Summenformel: C₄₄₉₀H₆₈₂₃N₁₁₉₇O₁₂₉₈S₃₂.

Mol.-Gew.: 99.364,54.

pKa-Wert: Entfällt.

Zulassung: 29.3.2006.

Zulassungsnummer: EU/1/06/333/002 (10 Flaschen); EU/1/06/333/003 (25 Flaschen).

Markteinführung: 1.5.2006.

Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise: Im Kühlschrank (2°–8°C) lagern.

Dauer der Haltbarkeit: 18 Monate. Es wird empfohlen, die Lösung unmittelbar nach der Verdünnung zu verwenden. Allerdings konnte bei lichtgeschützter Lagerung und einer Lagertemperatur von 2°C bis 8°C eine chemische und physikalische Gebrauchsstabilität von 24 Stunden nachgewiesen werden.

Verschreibungsstatus: Verschreibungspflichtig.

Indikationen

Alglucosidase alfa ist zugelassen [1]

- für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesichertem Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase).

In einer randomisierten offenen klinische Phase II/III Studie, in der 18 Patienten (Lebensalter < 6 Monate) ein Jahr lang mit 20 mg Alglucosidase alfa pro kg Körpergewicht jede zweite Woche behandelt wurden, erreichten 88,9% der Patienten ohne invasive Beatmung das Alter von 18 Monaten. Aus der historischen Kontrollpopulation wurden nur 1,9% der Erkrankten 18 Monate alt. Bei Patienten mit Morbus Pompe der späteren Verlaufsform ist die Wirksamkeit aufgrund mangelnder Datelage noch unklar (siehe *Klinische Prüfung*).

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegenüber Alglucosidase alfa oder einem anderen Bestandteil des Fertigarzneimittels (siehe *Hilfsstoffe*) [1].

Ferner sind folgende *Vorsichtsmaßnahmen* für die Anwendung sowie *Warnhinweise* zu beachten [1]

- Bei einigen Patienten wurden während der Infusion von Alglucosidase alfa lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen beobachtet, einschließlich anaphylaktischer Schocks. Einige dieser Reaktionen sind bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Pompe aufgetreten. Da die Gefahr schwerer, infusionsbedingter Reaktionen besteht, sollten während der Verabreichung von Alglucosidase alfa angemessene medizinische Hilfsmaßnahmen bereitstehen. Bei Auftreten schwerer oder anaphylaktischer

Reaktionen ist ein sofortiges Abbrechen der Infusion notwendig und eine angemessene ärztliche Behandlung einzuleiten. Dabei sind die aktuellen medizinischen Standards für die Notfallbehandlung anaphylaktischer Reaktionen zu befolgen.

- Bei ca. 39% der mit Alglucosidase alfa behandelten Patienten traten infusionsbedingte Reaktionen auf. Einige waren schwerer Art. Bei Patienten, die mit einer höheren Dosis (40 mg/kg) behandelt wurden, war eine Tendenz zu mehr Symptomen festzustellen, wenn es zu infusionsbedingten Reaktionen kam. Die Patienten sollten genauestens überwacht werden. Alle Fälle von infusionsbedingten Reaktionen, verzögerten Reaktionen und möglichen immunologischen Reaktionen sollten gemeldet werden. Bei Patienten, bei denen zum Infusionszeitpunkt eine akute Krankheit, z.B. Lungenentzündung oder Sepsis, vorliegt, scheint das Risiko infusionsbedingter Reaktionen erhöht zu sein. Vor der Verabreichung von Alglucosidase alfa sollte der klinische Status des Patienten sorgfältig abgewogen werden. Patienten, bei denen infusionsbedingte Reaktionen aufgetreten sind, müssen bei einer erneuten Anwendung von Alglucosidase alfa mit besonderer Vorsicht behandelt werden. Bei leichten oder vorübergehenden Reaktionen ist eine ärztliche Behandlung oder ein Abbrechen der Infusion nicht generell erforderlich. Durch Reduzierung der Infusionsrate, vorübergehende Unterbrechung der Infusion oder generelle Vorbehandlung mit oralen Antihistaminika, Antipyretika bzw. Corticosteroiden konnten die meisten infusionsbedingten Reaktionen wirksam behandelt werden. Infusionsbedingte Reaktionen können zu jedem Zeitpunkt während der Infusion von Al-

glucosidase alfa oder generell bis zu 2 Stunden nach der Infusion auftreten, wobei die Wahrscheinlichkeit des Auftretens bei höheren Infusionsraten größer ist.

- Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Pompe liegt möglicherweise eine Beeinträchtigung der Herz- und Atemfunktion vor. Dies kann die Patienten anfälliger gegenüber schweren Komplikationen bei infusionsbedingten Reaktionen machen. Diese Patienten sollten daher während der Verabreichung von Alglucosidase alfa enger überwacht werden.
- In klinischen Studien entwickelte die Mehrzahl der Patienten innerhalb von 3 Monaten ab Behandlungsbeginn IgG-Antikörper gegen rhGAA. Bei den meisten mit Alglucosidase alfa behandelten Patienten ist daher eine Serokonversion zu erwarten. Bei Patienten, die mit einer höheren Dosis (40 mg/kg) behandelt wurden, ließ sich eine Tendenz zur Bildung höherer Antikörpertiter beobachten. Es scheint keinen Zusammenhang zwischen dem Eintreten infusionsbedingter Reaktionen und dem Zeitpunkt der Antikörperbildung zu geben. Bei einem Studienteilnehmer mit positiven IgG-Antikörpern ließ sich in In-vitro-Tests eine inhibierende Wirkung nachweisen. Aufgrund der Seltenheit der Krankheit und der bislang geringen Erfahrung ist die Wirkung der Antikörperbildung im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie zurzeit noch nicht voll untersucht. Antikörpertiter sollten regelmäßig überwacht werden.
- Bei einem Patienten mit früher Verlaufsform des Morbus Pompe, der über einen längeren Zeitraum hinweg häufige Gaben von rhGAA (10 mg/kg, 5 × pro Woche) erhielt, wurde ein vorübergehendes

nephrotisches Syndrom beobachtet, das nach kurzzeitiger Unterbrechung der Enzymersatztherapie wieder verschwand.

- **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sofern nicht absolut erforderlich, sollte Alglucosidase alfa nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden. In einer embryofötalen Studie an der Maus wurden keine signifikanten unerwünschten Wirkungen beobachtet. Die Daten einer Studie zur Fruchtbarkeit und frühen embryonalen Entwicklung an Mäusen waren nicht schlüssig. Die möglichen Wirkungen auf die Fortpflanzungs- und Entwicklungsfunktionen sind bislang nicht umfassend beschrieben.

Alglucosidase alfa könnte in die Muttermilch übergehen. Da keine Daten vorliegen, welche Wirkung über die Muttermilch aufgenommene Alglucosidase alfa auf Neugeborene hat, wird empfohlen, während der Anwendung von Alglucosidase alfa nicht zu stillen.

Dosierung

Die Behandlung mit Alglucosidase alfa muss von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit Morbus Pompe oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen oder neuromuskulären Krankheiten verfügt.

Die vom Hersteller [1] empfohlene Dosis liegt bei

- 20 mg Alglucosidase alfa pro kg Körpergewicht alle 2 Wochen als intravenöse Infusion.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte schrittweise gesteigert werden. Die initiale Infusionsrate sollte nicht mehr als 1 mg/kg/ Stunde betragen und alle 30 Minuten allmählich um 2 mg/kg/ Stunde auf eine maximale Infusionsrate von 7 mg/kg/ Stunde gesteigert werden, vorausgesetzt, es treten keine infusionsbedingten Reaktionen auf.

- Anwendung bei Kindern, Jugendlichen, Erwachsenen und älteren Menschen

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Alglucosidase alfa wurde hauptsächlich an Kindern im frühem Kindes- bis Jugendlichenalter belegt.

Es liegen keine Hinweise vor, dass besondere Vorkehrungen/Vorsichtsmaßnahmen vorzunehmen sind, wenn Alglucosidase alfa Kindern, Jugendlichen, Erwachsenen oder älteren Patienten verabreicht wird.

- Anwendung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz ist nicht untersucht worden. Für diese Patienten können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Ausgehend von einer umfassenden Beurteilung der Patientenreaktion im Hinblick auf alle klinischen Manifestationen der Krankheit sollte das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung routinemäßig untersucht werden.

DDD = 100 mg.

Chemische Struktur, Strukturverwandte.

Alglucosidase alfa ist eine rekombinante Form der humanen sauren α -Glucosidase (rhGAA) und wird mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Das Glykoprotein besteht aus 952 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 105 kDa. Zunächst wurde das humane Enzym auch aus der Milch transgener Kaninchen produziert und in dieser Form bereits in kleineren klinischen Studien getestet. Der Hersteller entschied sich letztendlich für die Herstellung aus Zellkulturen der Ovarien chinesischer Hamster. Mit diesem Wirkstoff wurden seit 2003 die zulassungsrelevanten Studien durchgeführt [2–4].

Wirkungen und Wirkungsmechanismus.

Alglucosidase alfa wurde zur Enzymersatztherapie bei Patienten mit Morbus Pompe (Glykogenose Typ II, Alpha-Glucosidase-Mangel), einer lysosomalen Speicherkrankheit, entwickelt. Bei dieser Erkrankung verursacht ein genetisch bedingter Enzymdefekt einen Mangel bzw. ein Fehlen der sauren α -Glucosidase in den Lysosomen. Hierdurch kann Glykogen nicht oder nicht ausreichend zu Glucose abgebaut werden und akkumuliert in den Zellorganellen. Die schließlich überladenen Lysosomen rupturieren und das Glykogen lagert sich im Zytoplasma, zwischen den Myofibrillen, aber auch in anderen Geweben ab und führt zur Schädigung unterschiedlicher Organsysteme. Die Herz- Zwerchfell- und Skelettmuskulatur sind besonders betroffen. Der Defekt befindet sich bei den Erkrankten auf dem Chromosom 17 und wird autosomal rezessiv vererbt. Die Prävalenz von Morbus Pompe variiert zwischen den ethnischen Gruppen und den Verlaufsformen der Erkrankung. Bei Patienten mit infantilem Morbus Pompe treten die Symptome, insbesondere eine progressive Muskelschwäche, Muskelschlaffheit (Floppy Baby) und eine zunehmende kardiale und respiratorische Insuffizienz bereits während der ersten Lebensmonate auf, und die Krankheit führt rasch, innerhalb des 1. bis 2. Lebensjahres, zum Tode. Demgegenüber schreitet die juvenile/adulte Form langsamer voran. Erste Symptome zeigen sich erst später, durchschnittlich im Alter von 29 Jahren. Das klinische Bild ist vor allem durch eine progressive Muskelschwäche und später durch eine respiratorische Insuffizienz geprägt, das Herz ist weniger betroffen. Aber auch hier ist die Lebenserwartung deutlich verkürzt [5–7]. Allgemein scheint es eine Korrelation zwischen der noch vorhandenen Aktivität des Enzyms und der Schwere

der Erkrankung zu geben. Bisher wurden die Patienten rein symptomatisch und unterstützend mit entsprechenden Ernährungsmaßnahmen, mit Bewegungstherapie, Infektprophylaxe und invasiver Beatmung behandelt. Alglucosidase alfa ist eine rekombinante Form der humanen sauren α -Glucosidase (rhGAA), die durch langfristige regelmäßige Gabe die fehlende Aktivität des lysosomalen Enzyms ersetzen, Glykogenablagerungen reduzieren und damit zu einer Verbesserung der Herz- und Muskelfunktionen, einschließlich des Respirationstraktes, führen soll. Voraussetzung für die Wirkung von Alglucosidase alfa ist die Aufnahme in die Lysosomen. Studien an Fibroblasten zeigen, dass Alglucosidase alfa über eine Mannose-6-phosphat-Rezeptor-abhängige Reaktion in die Zellorganelle gelangt und die Glykogenablagerung reduziert [3]. Die Herzmuskelzellen scheinen besser auf eine Enzymersatztherapie anzusprechen, was möglicherweise auf eine geringere erforderliche Enzymaktivität und einen besser funktionierenden Transport in die dortigen Lysosomen zurückzuführen ist. Zudem hat sich gezeigt, dass sich ein möglichst früher Therapiebeginn positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Hier scheinen auch bereits vorhandene kontraktile Schädigungen eine Rolle zu spielen. Die Auswirkungen einer Antikörperbildung, die bei ungefähr 90% der Patienten auftritt, aber selten zu inhibitorischen Antikörpern führen, können bisher nicht abschließend eingeschätzt werden [8–10].

Nach den Empfehlungen des Berichts des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) konnte für die juvenile/adulte Verlaufsform von Morbus Pompe kein eindeutiger Nutzen nachgewiesen werden. Bei infantilem Morbus Pompe erhöht Alglucosidase alfa jedoch deutlich

die Gesamt- und beatmungsfreie Überlebensrate und verbessert die kardiale, motorische und respiratorische Funktion sowie das Wachstum und allgemeine Fähigkeiten [4].

Pharmakokinetik. Pharmakokinetische Daten von Alglucosidase alfa wurden in einer offenen randomisierten multizentrischen Phase-II/III-Studie an 15 der 18 eingeschlossenen Patienten mit infantilem Morbus Pompe erhoben, die bei Studienbeginn jünger als 6 Monate waren. Bei den Patienten wurden nach intravenöser Gabe von entweder 20 mg oder 40 mg Alglucosidase alfa pro kg Körpergewicht maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) von 178,2–263,7 mg/l erreicht. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (AUC) betrug 977,5–1.872,5 mg/l \times h und die Eliminationshalbwertszeit aus dem Blut beträgt für beide Gruppen 2,75 Stunden. Die Plasmaclearance (CL) wird mit 21,9 ml/h/kg und das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht (V_{ss}) mit 66,2 ml/kg angegeben. Untersuchungen an älteren Patienten mit initial infantilem Morbus Pompe (> 6 Monate und < 3,5 Jahren) und an Patienten mit späteren Verlaufsformen lieferten ähnliche Ergebnisse [4].

Klinische Prüfung. Aufgrund der Heterogenität der Verlaufsformen von Morbus Pompe und der Seltenheit der Erkrankung wurde Alglucosidase alfa in mehreren klinischen Studien mit einer jeweils kleinen Zahl von Patienten unterschiedlichen Alters untersucht. Die therapeutische Wirksamkeit von Alglucosidase alfa konnte am deutlichsten für Patienten mit Morbus Pompe der infantilen Verlaufsform nachgewiesen werden, die zu Studienbeginn jünger als 6 Monate waren und nicht beatmet werden mussten [4,10].

In einer randomisierten offenen klinische Phase-II/III-Studie wurden 18 Patienten ein Jahr lang entweder alle zwei Wochen mit 20 mg oder 40 mg Alglucosidase alfa pro kg Körpergewicht (KG) behandelt. Primäre Endpunkte waren Gesamtüberleben oder beatmungsfreies Überleben wobei die Daten mit einer historischen Kontrolle unbehandelter Patienten einer ähnlichen Population verglichen wurden. Ergebnis der Studie war, dass 88,9% der mit 20 mg/kg KG und 77,8% der mit 40 mg/kg KG Alglucosidase alfa behandelten Patienten das Alter von 18 Monate ohne invasive Beatmung erreichten. Aus der historischen Kontrollpopulation wurden nur 1,9% der Erkrankten 18 Monate alt. Zudem verbesserten sich durch die Enzymtherapie unabhängig von der Dosierung die linksventrikuläre Herzfunktion, die motorischen Funktionen und das Körperwachstum gegenüber Studienbeginn [4,10].

Eine weitere Studie untersuchte die Wirksamkeit der Enzymersatztherapie bei Patienten mit infantiler Verlaufsform des Morbus Pompe, die zu Beginn der Therapie zwischen 6 und 36 Monate alt waren. Die Daten wurden ebenfalls mit einer historischen Kontrolle verglichen. In dieser offenen, unkontrollierten Multicenter-Studie wurden 21 Erkrankte über 1 Jahr jede zweite Woche mit 20 mg Alglucosidase alfa Pro kg KG behandelt. Nach einem Jahr lag die Überlebensrate in der Verumgruppe bei 73% und in der unbehandelten historischen Vergleichsgruppe bei 37% [4]. Ähnliche Ergebnisse konnten in einer offenen, multinationalen Multicenter-Studie gezeigt werden, in der 8 Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der infantilen Verlaufsform von Morbus Pompe im Alter zwischen 2,9 und 14,6 Monaten mit der Enzymersatztherapie begannen. Nach einem Jahr lebten

noch 6 der 8 Patienten, davon 5 ohne invasive Beatmung [9].

Zwei Studien an insgesamt 15 Patienten im Alter zwischen 6 und 54 Jahren mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad an Morbus Pompe der späteren Verlaufsform deuten auf ein unterschiedliches Ansprechen der Enzymersatztherapie hin. Bei einigen der behandelten Patienten besserten sich einige klinische Symptome der Erkrankung, insgesamt blieb jedoch die Wirksamkeit unklar. Die europäische Zulassungsbehörde fordert daher zur Abschätzung der Wirksamkeit auch für die leicht bis mittelschwer ausgeprägte Form des juvenilen/adulten Morbus Pompe eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie [4].

Unerwünschte Wirkungen. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen leichte bis mittelschwere Infusionsreaktionen wie Fieber, Rigor, Gesichtsrötung, Urtikaria oder Hautausschlag. Sie traten entweder während oder innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion auf. Bei mehr als einem Patienten wurden als weitere unerwünschte Wirkungen Erregung, Tremor, Tachykardie, Zyanose, Hypertonie, Husten, Tachypnoe, Erbrechen, eine verminderte Sauerstoffsättigung und eine erhöhte Serumkreatinphosphokinase vom MB (muscle-brain)-Typ (Hinweis auf eine Vorschädigung der Herzmuskulatur) beschrieben. Ferner entwickelt die Mehrzahl der Patienten (90%), die mit Alglucosidase alfa behandelt wurden, innerhalb von 3 Monaten Anti-Alglucosidase-alfa-Antikörper. Diese Antikörper scheinen jedoch nur selten inhibitorisch zu wirken. Der Hersteller wurde von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) aufgefordert, die Immunantwort der mit Alglucosidase alfa behandelten Patienten in einer Post-Marketing-Phase eng zu überwachen [4].

Arzneimittelwechselwirkungen. Untersuchungen zu möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt [1].

Wirtschaftliche Aspekte. Alglucosidase alfa ist die erste kausale Therapie des Morbus Pompe. Vor der Einführung der Enzyersatztherapie konnten Patienten mit Morbus Pompe nur rein symptomatisch und unterstützend durch besondere Ernährungsmaßnahmen, Bewegungstherapie, Infektprophylaxe und invasive Beatmung behandelt werden. Von der Enzyersatztherapie profitieren bei frühem Therapiebeginn insbesondere junge Patienten mit schwerem Verlauf des infantilen Morbus Pompe. Bei der empfohlenen Dosierung von 20 mg Alglucosidase alfa pro kg Körpergewicht belaufen sich die Behandlungskosten in Abhängigkeit vom Alter (und Körpergewicht) z.B für ein 3 Monate altes und 5,5 kg schweres Kind pro Jahr auf € 38.000 und für einen Erwachsenen (70 kg) auf € 485.000.

Literatur

- [1] Firma Genzyme Europe B.V. (2006) Myozyme®, Fachinformation.
- [2] Van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP et al. (2004) Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics* 113: 448–457.
- [3] Moreland RJ, Jin X, Zhang XK et al. (2005) Lysosomal acid alpha-glucosidase consists of four different peptides processed from a single chain precursor. *J Biol Chem* 280: 6780–6791.
- [4] European Medicines Evaluation Agency (EMA) (2006) Myozyme. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/H/C/636, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/myozyme/myozyme.htm>.
- [5] Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP et al. (2003) The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 112: 332–340.
- [6] Hagemans ML, Winkel LP, van Doorn PA et al. (2005) Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 128: 671–677.
- [7] Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC et al. (2005) Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 64: 2139–2141.
- [8] Klinge L, Straub V, Neudorf U et al. (2005) Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics* 36: 6–11.
- [9] Kishnani PS, Nicolino M, Voit T et al. (2006) Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 149: 89–97.
- [10] Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M et al. (2007) Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 68: 99–109.

Galsulfase

Naglazyme®

A16AB08

A

Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz.

Wertende Zusammenfassung. Galsulfase ist eine rekombinante humane Form der N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatsulfatase zur langfristigen Enzyersatztherapie bei bestätigter Diagnose der Mukopolysaccharidose VI (Maroteaux-Lamy-Syndrom). Das Enzym besitzt hat Orphan-drug-Status und wird mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt. Mukopolysacchariden gehören zu den lysosomalen Speicherkrankheiten, bei denen aufgrund genetischer Enzymdefekte der Abbau von Glykosaminoglykanen in den Lysosomen mit der Folge multisystemischer Organstörungen gestört ist. Typische äußere Symptome sind disproportionierter Minderwuchs, vergrößerte Gesichtszüge, Makroglossie und Skelettveränderungen, die mit Schmerzen und Einschränkung der Beweglichkeit einhergehen. Die Patienten weisen eine verkürzte Lebenserwartung auf und versterben meist in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter. Durch eine langfristige Gabe von Galsulfase soll die fehlende Aktivität des lysosomalen Enzyms ersetzt, Glykosaminoglykanablagerungen reduziert und Krankheitssymptome vermindert werden. Die klinische Wirksamkeit konnte in drei Studien belegt werden. In einer randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie an 39 Patienten im Alter von 5 bis 29 Jahren erhielten die Patienten über 24 Wochen entweder 1 mg/kg Galsulfase oder Placebo. Im Vergleich zur Placebogruppe verbesserte sich die als primärer Endpunkt festgelegte 12-Minuten-Gehdistanz signifikant um 92 ± 40 m. Auch die Urinausscheidung der Glykosaminoglykane war gegenüber den Basalwerten bei 17 der 19 mit Galsulfase behandelten Patienten um mehr als 50% reduziert. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infusionsreaktionen (56%) wie Fieber, Schüttelfrost, Urtikaria und Hautausschlag, Konjunktivitis, Dyspnoe, Schmerzen in der Brust und Bauchschmerzen. Bei nahezu allen Patienten (97%) bildeten sich unter der Behandlung mit Galsulfase Anti-Galsulfase-Antikörper. Es ist derzeit nicht bekannt, ob diese neutralisierend wirken und damit die Behandlung beeinflussen können. Im Rahmen der langfristigen Enzyersatztherapie wird Galsulfase einmal wöchentlich in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht über 4 Stunden intravenös infundiert. Zur Vermeidung infusionsbedingter Neben

	wirkungen kann eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und unter Umständen auch einem Antipyretikum durchgeführt werden. Bisher liegen noch keine Daten für erkrankte Kinder unter 5 Jahren vor. Um der Entwicklung der Glykosaminoglykanablagerungen schon im frühen Stadium entgegenzuwirken, empfiehlt die europäische Zulassungsbehörde (EMA) den Einsatz von Galsulfase auch bei Kindern unter 5 Jahren. Wie bei anderen Speicherkrankheiten sind die Behandlungskosten exorbitant hoch und belaufen sich z.B. für ein 1jähriges Kind (Körpergewicht 10 kg) auf € 200.115 und für einen Erwachsenen (50 kg) auf € 1.000.600 pro Jahr.
--	--

Hersteller: BioMarin Europe Ltd., London, Vereinigtes Königreich.

Darreichungsformen und Apothekenabgabepreise:

Naglazyme[®] 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche (N1) € 1.924,18

Zusammensetzung: 1 ml *Naglazyme*[®] 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Galsulfase. Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 5 mg Galsulfase.

Galsulfase ist eine rekombinante Form der humanen N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatsulfatase und wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzelllinien des Chinesischen Hamsterovars (CHO) gewonnen.

Hilfsstoffe: Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

Chemische Bezeichnung: rekombinante humane N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatsulfatase, Arylsulfatase-B (rhASB).

Summenformel: Entfällt.

Mol.-Gew.: 56 kDa.

pKa-Wert: Entfällt.

Zulassung: 24.1.2006.

Zulassungsnummer: EU/1/05/324/001

Markteinführung: 1.3.2006.

Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise: Im Kühlschrank lagern (2°–8°C). Nicht einfrieren.

Dauer der Haltbarkeit: Die ungeöffneten Durchstechflaschen sind 18 Monate haltbar. Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösungen während des Gebrauchs wurde für bis zu 4 Tage bei Raumtemperatur (23°–27°C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte Galsulfase aus Sicherheitsgründen sofort verwendet werden. Bei nicht sofortigem Gebrauch ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°–8°C, gefolgt von 24 Stunden bei Raumtemperatur (23°–27°C) während der Anwendung, nicht überschreiten soll.

Verschreibungsstatus: Verschreibungspflichtig.

Indikationen

Galsulfase ist zugelassen [1]

- zur langfristigen Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose einer Mukopolysaccharidose VI (MPS VI, N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatsulfatase-Mangel, Maroteaux-Lamy-Syndrom).

Die klinische Wirksamkeit konnte bei Patienten ab einem Lebensalter von 5 Jahren

in drei klinischen Studien belegt werden. Dabei verbesserte sich in einer randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten klinischen Phase-III-Studie die als primärer Endpunkt festgelegte 12-Minuten-Gehdistanz im Vergleich zur Placebogruppe signifikant um 92 ± 40 m (siehe *Klinische Prüfung*). Ergebnisse für erkrankte Kinder unter 5 Jahren liegen derzeit nicht vor. Um der Entwicklung der Glykosaminoglykanablagerungen schon im frühen Stadium entgegenzuwirken, wird jedoch empfohlen, die Behandlung bei Kindern mit einer schweren Form der Mukopolysaccharidose VI so früh wie möglich (< 5 Jahren) zu beginnen.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber Galsulfase oder einem anderen Bestandteil des Fertigarzneimittels (siehe *Hilfsstoffe*).

Ferner sind folgende *Vorsichtsmaßnahmen* für die Anwendung sowie *Warnhinweise* zu beachten [1]

- Aufgrund der bisherigen Daten ist zu erwarten, dass die Mehrzahl der Patienten innerhalb von 4–8 Wochen nach Behandlungsbeginn IgG-Antikörper gegen Galsulfase entwickeln. Nach längerer Unterbrechung der Infusionen muss von einem theoretisch erhöhten Risikos für eine Überempfindlichkeitsreaktion ausgegangen werden.
- Bei Infusions-assoziierten Reaktionen werden vom pharmazeutischen Hersteller in Abhängigkeit von der Schwere der Reaktion folgende Empfehlungen gegeben: Um das potenzielle Auftreten von Infusions-assoziierten Reaktionen zu minimieren, wird empfohlen, die Patienten circa 30–60 Minuten vor Infusionsbeginn mit Antihistaminika und gegebenenfalls mit Antipyretika zu prämedizieren. Leichte oder mittelschwere Infusions-assoziierte Reaktionen können mit Antihistaminika und Paracetamol behandelt werden. Zudem sollte die Infusionsgeschwindigkeit auf die Hälfte der Geschwindigkeit gedrosselt werden, bei der die Reaktion aufgetreten ist. Bei einer einmaligen schweren Infusions-assoziierten Reaktion sollte die Infusion bis zum Verschwinden der Symptome gestoppt und eine Behandlung mit Antihistaminika und Paracetamol in Erwägung gezogen werden. Die Infusion kann nach Verschwinden der Symptome mit einer auf 25%–50% reduzierten Geschwindigkeit fortgesetzt werden. Im Fall einer wiederholten mittelschweren Infusions-assoziierten Reaktion oder einer geplanten Wiederaufnahme der Therapie nach einer einmaligen schweren Infusions-assoziierten Reaktion sollte eine Prämedikation (mit Antihistaminika und Paracetamol und/oder Corticosteroiden) sowie eine auf 25%–50% reduzierte Infusionsgeschwindigkeit erwogen werden. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen vom Allergietyp werden ein sofortiger Abbruch der Behandlung mit Galsulfase und die Einleitung einer entsprechenden medizinischen Behandlung empfohlen, wobei die aktuellen medizinischen Standards für Notfallbehandlungen zu beachten sind.
- Bei Patienten mit Atemwegsproblemen sollte der Einsatz von Antihistaminika oder sonstigen sedierenden Arzneimitteln beschränkt oder sorgfältig überwacht werden. In entsprechenden klinischen Situationen sollte eine Druckbeatmung während des Schlafes sowie eine potenzielle Tracheostomie in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit akuten fieberhaften Infekten oder Atemwegserkrankungen sollte die Galsulfase-Infusion verschoben werden.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Galsulfase bei Patienten mit Nieren-

oder Leberinsuffizienz wurden nicht bewertet.

- Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Galsulfase bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Galsulfase sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Es ist nicht bekannt, ob Galsulfase in die Muttermilch übergeht. Daher sollte während der Behandlung mit Galsulfase nicht gestillt werden.

Dosierung

Die Behandlung mit Galsulfase sollte durch einen Arzt erfolgen, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Mukopolysaccharidose VI oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen besitzt. Die Anwendung von Galsulfase sollte in einem angemessenen klinischen Umfeld erfolgen, wo Wiederbelebensgeräte für medizinische Notfälle leicht zugänglich sind.

Das vom Hersteller [1] empfohlene Dosierregime beträgt

- 1 mg Galsulfase pro kg Körpergewicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über 4 Stunden.

Die initiale Infusionsgeschwindigkeit wird angepasst, so dass circa 2,5% der gesamten Lösung während der ersten Stunde und der Rest (circa 97,5%) in den nächsten 3 Stunden infundiert werden.

DDD = keine Angabe.

Chemische Struktur, Strukturverwandte.

Galsulfase ist eine rekombinante humane Form der N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatsulfatase und wird mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Das Glykoprotein

besteht aus 495 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 56 kDa. Über Asparagin verknüpft besitzt Galsulfase sechs N-glykosidische mannosereiche und zum Teil phosphorylierte Oligosaccharidketten („High-mannose“-Ketten), die für die Aufnahme über den Mannose-6-Phosphatrezeptor in den intrazellulären Organellen von Bedeutung sind. Nach Eintritt in den Lysosomen erfolgt ein Umbau des Cysteinrestes in Position 53 zu Formylglycin, der für die enzymatische Aktivität der Sulfatase erforderlich ist [2–4].

Wirkungen und Wirkungsmechanismus.

Galsulfase wurde zur langfristigen Enzymersatztherapie der Mukopolysaccharidose Typ VI (MPS VI, Arylsulfatase-B-Mangel, Maroteaux-Lamy-Syndrom) entwickelt. Mukopolysaccharidosen gehören zu den lysosomalen Speicherkrankheiten, bei denen aufgrund genetisch bedingter Enzymdefekte der Abbau von Glykosaminoglykanen in den Lysosomen gestört ist. Die autosomal rezessiv vererbte Erkrankung ist außerordentlich selten. In Deutschland liegt die Prävalenz bei 1 : 435.000 Geburten [5]. N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatsulfatase katalysiert in den Zellorganellen die Hydrolyse der Sulfatkomponente an der Hexosamineinheit von Dermatansulfat. Fehlt das Enzym oder liegt es in den Lysosomen nicht in ausreichender Aktivität vor, akkumuliert Dermatansulfat in den Zellorganellen, lagert sich insbesondere in der Haut und im Bindegewebe sowie in den Herzklappen ab und verursacht letztendlich multisystemische Organstörungen. Meist wird die Erkrankung in einem Alter zwischen 1 und 5 Jahren diagnostiziert. Typische Symptome sind disproportionierter Minderwuchs, vergrößerte Gesichtszüge, Makroglossie und Skelettveränderungen, die mit Schmerzen und Einschränkung der Be-

weglichkeit einhergehen. Aufgrund von Einlagerungen in den Herzklappen und im Herzmuskel entwickeln die Erkrankten eine Kardiomyopathie, Klappeninsuffizienz und Herzrhythmusstörungen. Häufig sind Leber und Milz stark vergrößert. Sehbehinderungen, rezidivierende Otitiden und respiratorische Infekte erfordern eine symptomatische Behandlung. Die Patienten besitzen eine verkürzte Lebenserwartung und sterben meist in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter.

Die Therapie beschränkte sich bisher auf symptomatische Maßnahmen, beispielsweise bei Herzkomplicationen, auf eine Infektprophylaxe sowie auf eine physiotherapeutische Behandlung. Eine in der Erprobung befindliche kausale Therapieoption ist die Knochenmarktransplantation. Sie erfordert einen passenden Spender, ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden und zeigte bei den Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ VI nur bedingt eine Besserung der Krankheitssymptome. Ein langfristiger Enzymersatz ist inzwischen bei mehreren lysosomalen Speicherkrankheiten erfolgreich in die Therapie eingeführt worden, beispielsweise mit Imiglucerase (*Cerezyme*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 138 ff.) bei Morbus Gaucher, mit Agalsidase alfa (*Replagal*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 145 ff.) und Agalsidase beta (*Fabrazyme*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 145 ff.) bei Morbus Fabry, mit Alglucosidase alfa (*Myozyme*[®], siehe S. 44 ff.) bei Morbus Pompe sowie mit Laronidase (*Aldurazyme*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 16, S. 89 ff.) bei Mukopolysaccharidose Typ I. Auch Galsulfase, die rekombinante humane Form der N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatsulfatase, soll die fehlende Aktivität des lysosomalen Enzyms ersetzen, Glykosaminoglykanablagerungen reduzieren und zu einer Ver-

besserung der Krankheitssymptome führen. Es konnte gezeigt werden, dass die Enzymersatztherapie mit Galsulfase zu einem Rückgang der Glucosaminoglykaneausscheidung im Urin führt. Infolge Verbesserung der Herz- und Lungenfunktion verbesserten sich die Gehdistanz und die Anzahl der erstiegenen Treppenstufen innerhalb einer definierten Zeitdauer [2,3].

Pharmakokinetik. Es liegen nur wenige pharmakokinetische Daten für Galsulfase. Bei 13 Patienten, die im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie untersucht wurden und die wöchentlich 1 mg/kg Galsulfase intravenös erhielten, wurde nach 24 Behandlungswochen eine durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) von 2,357 (\pm 1,560) $\mu\text{g/l}$ erreicht. Die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (AUC) betrug 5,860 (\pm 4,184) $\text{h} \times \mu\text{g/l}$. Das mittlere Verteilungsvolumen (V_z) wurde mit 316 (\pm 752) ml/kg und die mittlere Plasmaclearance (CL) mit 7,9 (\pm 14,7) ml/min/kg angegeben.

Galsulfase wird rasch aus dem Blutkreislauf entfernt und als Protein über Hydrolasen abgebaut. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug in der 24. Woche 22,8 (\pm 10,7) Minuten. Bei 6 Patienten einer Phase-I/II-Studie konnte nach intravenöser Gabe von 0,2 mg oder 1 mg Galsulfase pro kg Körpergewicht keine Dosisproportionalität in Bezug auf die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (AUC) festgestellt werden. Die AUC war bei der höheren Dosierung um das Fünffache erhöht. Dosisfindungsstudien zur optimalen Dosierung von Galsulfase in der Langzeittherapie stehen noch aus [2,6].

Klinische Prüfung. Die Wirksamkeit von Galsulfase bei Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ VI wurde in drei klini-

sehen Studien untersucht. Als Kriterium zur Erfassung der Herz- und Lungenfunktion wurde die zurückgelegte Gehstrecke in 6 oder 12 Minuten und die Anzahl der erstiegenen Treppenstufen in einer bestimmten Zeiteinheit herangezogen. In einer ersten randomisierten klinischen Doppelblindstudie der Phase I/II wurden sieben Patienten zwischen 7 und 16 Jahren eingeschlossen und wöchentlich entweder mit 0,2 mg oder 1,0 mg Galsulfase pro kg Körpergewicht (KG) intravenös behandelt. Fünf Patienten konnten über 48 Wochen mit Galsulfase behandelt werden. Bei ihnen sank die Glucosaminoglykanausscheidung im Urin gegenüber dem Basalwert signifikant ab, wobei in der hochdosierten Gruppe ein stärkerer Abfall (63% vs 51%) gemessen wurde. Bei allen Patienten verbesserte sich die Gehdistanz über 6 Minuten, insbesondere bei den Patienten, die zu Beginn der Behandlung weniger als 100 m zurücklegen konnten. Zwischen den beiden Dosierungen konnte allerdings keine Dosisproportionalität festgestellt werden [2,6].

Daraufhin wurde eine zweite offene Phase-II-Studie an 10 Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ VI zwischen 6 und 22 Jahren initiiert. Bei sieben Patienten schritt die Erkrankung rasch voran. Um eine möglichst homogene Behandlungsgruppe zu bekommen, wurde als Einschlusskriterium eine 6minütige Gehdistanz zwischen 1 m und 250 m festgelegt. Primäre Endpunkte waren die Beweglichkeit im Schulterbereich, der Treppenstufentest, die 12minütige Gehdistanz und die Glucosaminoglykanausscheidung im Urin. Die Patienten erhielten eine wöchentliche Infusion von 1,0 mg Galsulfase pro kg KG. Nach 24 Wochen war die Glucosaminoglykanausscheidung im Urin gegenüber den Basalwert um 71% erniedrigt. Die Gehdistanz verbesserte sich in 12 Minuten

um 155 ± 146 m und die Zahl der erstiegenen Treppenstufen erhöhte sich in der gemessenen Zeit von 3 Minuten um 48 ± 48 Stufen. Die Mehrzahl der Patienten zeigten eine verbesserte Schulterbeweglichkeit, die jedoch nicht klinisch signifikant war [2,3,7].

Schließlich konnte die klinische Wirksamkeit von Galsulfase auch in einer randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie an 39 Patienten zwischen 5 und 29 Jahren belegt werden. Eingeschlossen waren Patienten mit nachgewiesener Mukopolysaccharidose Typ VI und einer 6-Minuten-Gehdistanz von 5–270 m bzw. mit einer maximalen 12-Minuten-Gehdistanz von 400 m. Der primäre Endpunkt war die Gehstrecke in 12 Minuten nach 24wöchiger Behandlung mit einmal 1,0 mg/kg Galsulfase pro Woche. Als sekundäre Endpunkte wurden das 3-Minuten-Treppensteigen und die Glucosaminoglykanausscheidung im Urin festgelegt. Im Vergleich zur Placebogruppe verbesserte sich die 12-Minuten-Gehdistanz signifikant um 92 ± 40 m. Die Patienten erstiegen gegenüber der Placebogruppe durchschnittlich $5,7 \pm 2,9$ Stufen mehr pro Minute und die Urinausscheidung der Glucosamine war gegenüber den Basalwerten bei 17 der 19 mit Galsulfase behandelten Patienten um mehr als 50% reduziert. Bisher fehlen noch Daten für erkrankte Kinder unter 5 Jahren. Dennoch empfiehlt die europäische Zulassungsbehörde (EMA) den Einsatz von Galsulfase auch bei diesen Patienten, um die Glykosaminoglykanablagerungen zu verhindern oder zumindest möglichst frühzeitig zu beeinflussen [2,3,8].

Unerwünschte Wirkungen. Während der klinischen Studien berichteten 56% der mit Galsulfase behandelten Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ VI über Infusionsreaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Urti-

karia und Hautausschlag, Konjunktivitis, Dyspnoe, Schmerzen in der Brust und Bauchschmerzen. Wiederkehrende Infusionsreaktionen konnten durch die Gabe von Antihistaminika, Paracetamol und Corticosteroiden sowie über eine Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit abgeschwächt bzw. gänzlich vermieden werden. Die Mehrheit der mit Galsulfase behandelten Patienten (97%) bildeten Anti-Galsulfase-Antikörper. Inwieweit diese neutralisierend wirken und damit die Behandlung beeinflussen, ist derzeit nicht bekannt [1,2,8].

Arzneimittelwechselwirkungen. Interaktionsstudien mit Galsulfase wurden nicht durchgeführt. Da Galsulfase als Protein über Hydrolasen abgebaut wird, gelten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln als unwahrscheinlich. In der Literatur wurde eine mögliche Beeinflussung der Lysosomenaufnahme durch Chloroquin (*Resochin*[®] u. a.) und verwandte Amine beschrieben. Diese in vitro gefundenen Effekte scheinen aber nur theoretisch eine Rolle zu spielen, da die empfohlenen Dosierungen für Menschen viel geringer sind [2].

Wirtschaftliche Aspekte. Die Kosten für eine Behandlung mit von Galsulfase sind enorm. Je nach Alter und Körpergewicht fallen bei einmal wöchentlicher Infusion von 1 mg Galsulfase pro kg Körpergewicht Kosten von 200.115 € (1-jähriges Kind, 10 kg) bis zu 1.000.600 € (Erwachsener, 50 kg) an. Sie liegen damit in einem ähnlich hohen Bereich wie bei anderen langfristigen Enzymersatztherapien. Mukopolysaccharidose VI tritt in Deutschland äußerst selten auf. In dem Zeitraum zwischen 1980 und 1995 sind in Deutschland 31 Patienten mit Mukopolysaccharidose VI bekannt geworden. Hieraus lässt sich eine Prävalenz von 1 : 435.000 Geburten

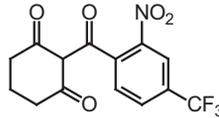
ableiten [5]. Ein ebenfalls kausaler in der Erprobung befindlicher Therapieansatz ist die Knochenmarktransplantation. Sie erfordert einen passenden Spender, ist bei den Erkrankten mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden und führt auch bei erfolgreicher Transplantation bei Mukopolysaccharidose VI nur begrenzt zur Symptomverbesserung.

Literatur

- [1] BioMarin Europe Ltd. (2006) Naglazyme[®], Fachinformation.
- [2] European Medicines Evaluation Agency (EMA) (2006) Naglazyme. European Public Assessment Report (EPAR). EMEA/H/C/640, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/naglazyme/naglazyme.htm>.
- [3] Beck M (2006) Galsulfase: enzyme-replacement therapy for mucopolysaccharidosis Type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Therapy* 3: 9–17.
- [4] Casu B, Naggi A, Torri G (2002). Chemical derivatization as a strategy to study structure-activity relationships of glycosaminoglycans. *Semin Thromb Hemost* 28: 335–342.
- [5] Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F et al. (2005). Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis* 28: 1011–1017.
- [6] Harmatz P, Whitley CB, Waber L et al. (2004). Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 144: 574–580.
- [7] Harmatz P, Ketteridge D, Giuliani R et al.; MPS VI Study Group (2005). Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 115: 681–689.
- [8] Harmatz P, Giuliani R, Schwartz I et al.; MPS VI Phase 3 Study Group (2006). Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr* 148: 533–539.

Nitisinon

Orfadin®



A16AX04

A

Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz.

Wertende Zusammenfassung. Nitisinon ist ein Hemmstoff der 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase (HPPD) zur Behandlung der angeborenen Tyrosinämie Typ 1 (HT-1) bei gleichzeitiger Phenylalanin- und Tyrosin-armer Diät. Aufgrund des seltenen Vorkommens dieser angeborenen, autosomal-rezessiv vererbten Stoffwechselerkrankung hat Nitisinon Orphan-Drug-Status. Patienten mit Tyrosinämie Typ 1 weisen einen Mangel an Fumarylacetoacetat-Hydrolase auf, die normalerweise den letzten Schritt des Tyrosinabbaus katalysiert. Dadurch kommt es neben einer Tyrosinämie zu einer Akkumulation der Tyrosinmetaboliten Fumarylacetoacetat und Maleylacetoacetat, die mit ihren Derivaten Succinylacetoacetat und Succinylaceton die Leber- und Nierenfunktion schädigen. Die Patienten entwickeln eine Leberzirrhose mit einem hohen Risiko eines hepatozelluläres Karzinoms sowie eine renale Tubulopathie und Kardiomyopathie. Eine Phenylalanin- und Tyrosin-arme Diät verbessert die Lebensbedingungen vieler Patienten, verhindert aber nicht das Fortschreiten der Krankheit, die meist im frühen Kindesalter mit Tod durch Leberversagen endet. Bisher einzig wirksame Behandlung war eine Lebertransplantation. Nitisinon wurde zunächst als Herbizid entwickelt. Bei toxikologischen Untersuchungen in Tierversuchen wurde beobachtet, dass Nitisinon eine Hemmung der 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase verursacht. Das Enzym katalysiert die Konversion von 4-Hydroxyphenylpyruvat zu Homogentisat und Kohlendioxid und ist, bevor es zur Bildung der Metaboliten Fumarylacetoacetat und Maleylacetoacetat kommt, in den Abbau von Tyrosin eingebunden. Nitisinon wurde zunächst an 5 Kindern mit Tyrosinämie Typ 1 mit dem Ziel geprüft, eine Akkumulation dieser Abbauprodukte und ihrer toxischen Derivate zu unterdrücken. Es konnte gezeigt werden, dass nach einer 2–5monatigen Behandlung mit Nitisinon (0,1–0,6 mg/kg Körpergewicht) die Ausscheidung von Succinylacetoacetat und Succinylaceton stark absank. Gleichzeitig normalisierte sich die vorher stark eingeschränkte Leberfunktion. Daraufhin wurde eine sog. Compassionate-use-Studie gestartet, in der Nitisinon weltweit von allen Krankenhäusern angefordert werden konnte. In dieser offenen Studie wurden bis 1997 207 Patienten aufgenommen, die bis zu 75 Monate behandelt wurden. Mit Nitisinon

plus Diät überlebten nach 4 Jahren insgesamt 93% der Patienten, davon 78% ohne Lebertransplantation. Historische Kontrollen mit alleiniger Diät belegen dagegen für diesen Zeitraum nur eine Überlebensrate von 29%. Häufigste Nebenwirkungen waren ophthalmologische Beschwerden (Augenschmerzen, Keratitis, Konjunktivitis, Photophobie). Sie scheinen allerdings auch ohne Nitisinon durch eine Tyrosinämie verursacht zu werden. Nitisinon wird nach oraler Gabe schnell resorbiert, in der Leber über CYP3A4 metabolisiert und mit einer Halbwertszeit von 54 Stunden eliminiert. Die vom Hersteller empfohlene Initialdosis von Nitisinon liegt bei 1 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag. Eine individuelle Anpassung auf bis zu 2 mg/kg KG ist möglich. Vom *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (Oslo) wurde auf der Basis eines 20 kg schweren Kindes eine rechnerisch mittlere Tagesdosis (DDD) von 20 mg festgelegt. Damit errechnen sich DDD-Kosten von € 75,00 oder Jahresbehandlungskosten von € 27.375.

Hersteller: Swedish Orphan International AB, Stockholm, Schweden.

Darreichungsformen und Apothekenabgabepreise:

Orfadin[®] 2 mg Hartkapseln

60 Hartkapseln (N2) € 1.174,05

Orfadin[®] 5 mg Hartkapseln

60 Hartkapseln (N2) € 2.326,21

Orfadin[®] 10 mg Hartkapseln

60 Hartkapseln (N2) € 4.152,51

Zusammensetzung: Jede *Orfadin*[®] 2 mg/5 mg/10 mg Hartkapsel enthält 2/5/10 mg Nitisinon.

Hilfsstoffe: Vorgelatinierte Stärke (Mais), Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Schellack, Propylenglykol.

Chemische Bezeichnung: 2-[2-Nitro-4-(trifluormethyl)benzoyl]cyclohexan-1,3-dion.

Summenformel: C₁₄H₁₀F₃NO₅.

Mol.-Gew.: 329,23.

pKa-Wert: 4,4.

Zulassung: 21.2.2005.

Zulassungsnummer: EU/1/04/303/001 (*Orfadin*[®] 2 mg Hartkapseln); EU/1/

04/303/002 (*Orfadin*[®] 5 mg Hartkapseln); EU/1/04/303/003 (*Orfadin*[®] 10 mg Hartkapseln).

Markteinführung: 1.4.2005.

Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise: Im Kühlschrank (2–8 °C) lagern. Während des Haltbarkeitszeitraums kann der Patient das Fertigprodukt über einen Zeitraum von drei Monaten bei einer Temperatur von nicht über 25 °C lagern. Anschließend muss das Produkt entsorgt werden.

Dauer der Haltbarkeit: 18 Monate.

Verschreibungsstatus: Verschreibungspflichtig.

Indikationen

Nitisinon ist zugelassen [1] zur Behandlung von Patienten

- mit der bestätigten Diagnose angeborene Tyrosinämie Typ 1 (HT-1) in Kombination mit eingeschränkter Aufnahme von Tyrosin und Phenylalanin in der Nahrung.

Der Nachweis der Wirksamkeit von Nitisinon bei Patienten mit Tyrosinämie Typ 1

stützt sich im Wesentlichen auf eine sog. Compassionate-use-Studie, in der Nitisinon weltweit von allen Krankenhäusern angefordert werden konnte. In dieser offenen Studie wurden insgesamt 207 Patienten bis zu 75 Monate behandelt. Mit Nitisinon plus Diät überlebten nach 4 Jahren insgesamt 93% der Patienten, davon 78% ohne Lebertransplantation. Historische Kontrollen mit alleiniger Diät belegen dagegen für diesen Zeitraum nur eine Überlebensrate von 29% (siehe *Klinische Prüfung*).

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber Nitisinon oder einem anderen Bestandteil des Fertigarzneimittels (siehe *Hilfsstoffe*)
- Stillzeit

Es ist bisher nicht bekannt, ob Nitisinon in die Muttermilch ausgeschieden wird. In tierexperimentellen Untersuchungen wurden schädliche postnatale Effekte durch die Exposition mit Nitisinon über die Muttermilch induziert. Daher sollten Mütter während der Behandlung mit Nitisinon nicht stillen, da ein Risiko für den gestillten Säugling nicht auszuschließen ist. Eine Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Mäusen zeigte bei Dosierungen in Höhe des 25- bzw. des 125fachen der maximal empfohlenen humantherapeutischen Dosis eine statistisch signifikante Senkung der Überlebensrate und des Wachstums der Nachkommen während der Abstillperiode, mit einem Trendeffekt hinsichtlich des Überlebens der Nachkommen ab einer Dosis von 5 mg/kg/Tag. Bei Ratten führte eine Exposition über die Milch zu einer Verringerung des Gewichts der Nachkommen sowie zu Hornhautläsionen [1].

Ferner sind folgende *Vorsichtsmaßnahmen* für die Anwendung sowie *Warnhinweise* zu beachten [1]

- Ernährungseinschränkungen im Hinblick auf Sehstörungen

Vor Beginn der Nitisinonbehandlung wird die Durchführung einer Spaltlampen-Augenuntersuchung empfohlen. Patienten, die während der Nitisinonbehandlung Sehstörungen aufweisen, müssen unverzüglich von einem Augenarzt untersucht werden. Dabei sollte festgestellt werden, ob der Patient seine Diätvorschrift befolgt. Ferner muss die Tyrosinplasmakonzentration ermittelt werden. Liegt die Tyrosinplasmakonzentration über 500 $\mu\text{mol/l}$, muss die Tyrosin- und Phenylalaninaufnahme mit der Nahrung noch weiter eingeschränkt werden. Die Tyrosinplasmakonzentration sollte nicht durch eine Verringerung der Nitisinondosis oder durch Absetzen von Nitisinon verringert werden, da die Stoffwechselstörung zur Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten führen könnte.

- Überwachung der Leberfunktion

Die Leberfunktion muss regelmäßig mittels Leberfunktionsprüfungen und Leberabbildungsverfahren überwacht werden. Außerdem wird eine Überwachung des Alpha-Fetoprotein-Serumspiegels empfohlen. Ein Anstieg der Alpha-Fetoprotein-Serumkonzentration könnte ein Hinweis auf eine unangemessene Behandlung sein. Patienten mit ansteigendem Alpha-Fetoprotein oder Hinweisen auf Leberknötchen müssen stets im Hinblick auf eine maligne Lebererkrankung untersucht werden.

- Überwachung der Thrombozyten und Leukozyten

Eine regelmäßige Überwachung der Thrombozyten und Leukozyten wird empfohlen, da es während der klinischen Untersuchung in einigen Fällen zu reversibler Thrombozytopenie und Leukopenie kam. Die Überwachung der Therapie sollte alle 6 Monate erfolgen; bei Auftreten uner-

wünschter Ereignisse werden kürzere Abstände empfohlen.

- Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für den Einsatz von Nitisinon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Nitisinon zeigte unter klinisch relevanten Dosierungen embryofetale Toxizität bei Maus und Kaninchen. Beim Kaninchen induzierte Nitisinon dosisabhängig Missbildungen in Form von Nabelschnurhernien und Gastrochisen (offene Bauchdecke) ab einer 2,5-fachen humantherapeutischen Dosierung (2 mg/kg/Tag). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Nitisinon darf daher nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Dosierung

Die vom Hersteller empfohlene Initialdosis [1] beträgt

- 1 mg Nitisinon pro kg Körpergewicht, aufgeteilt in 2 orale Dosen pro Tag.

Die im Fertigarzneimittel vorliegende Kapsel kann geöffnet und der Inhalt vor der Einnahme in einer geringen Menge Wasser oder Diätflüssigkeit suspendiert werden.

Unterstützend zur Nitisinonbehandlung ist eine Phenylalanin- und Tyrosin-arme Ernährung erforderlich und mittels Überwachung der Plasma-Aminosäuren einzuhalten.

Die Nitisinondosis sollte individuell angepasst werden. Während der regelmäßigen Überwachung ist eine Beobachtung der Succinylacetonkonzentration im Urin, der Leberfunktionsprüfungswerte und der Alpha-Fetoprotein-Spiegel erforderlich. Ist ein Monat nach Einsetzen der Nitisinonbehandlung noch immer Succinylaceton im Urin nachweisbar, sollte die Nitisinondosis auf 1,5 mg/kg Körpergewicht/

Tag in 2 verteilten Dosen erhöht werden. Eine Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht/Tag kann erforderlich sein, wenn die Auswertung aller biochemischen Parameter dies nahe legt. Diese Dosis sollte als Maximaldosis für alle Patienten betrachtet werden. Bei zufriedenstellendem biochemischen Ansprechen sollte die Dosis nur bei einer Zunahme des Körpergewichts angepasst werden.

Zusätzlich zu den oben genannten Tests kann es während der Einleitung der Therapie oder bei Eintreten einer Verschlechterung erforderlich sein, alle verfügbaren biochemischen Parameter, d. h. Succinylaceton-Plasmaspiegel, 5-Aminolevulinat-(ALA)-Urinspiegel und Erythrozytenporphobilinogen-(PBG)-Synthaseaktivität, engmaschig zu überwachen.

Die Nitisinonbehandlung sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit Tyrosinämie Typ 1 (HT-1) verfügt. Die Behandlung aller Genotypen der Erkrankung sollten möglichst frühzeitig eingeleitet werden, um das Gesamtüberleben zu verlängern und Komplikationen wie Leberversagen, Leberkarzinom und Nierenerkrankungen zu verhindern.

DDD = 20 mg.

Chemische Struktur, Strukturverwandte.

Nitisinon ist ein Strukturanalogon des Herbizids Mesotrion (*Callisto*[®]). Beide Substanzen (Abb. A16-1) besitzen eine Triketonstruktur und sind 2-Benzoylcyclohexan-1,3-dione. Statt der Methylsulfonylgruppe in Position 4 des Benzoylringes von Mesotrion trägt Nitisinon an dieser Stelle eine Trifluormethylgruppe [2]. Für die Hemmung der 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase ist eine Tautomerisierung der 1,3-Diketonstruktur zu einer exozyklischen Enolform erforderlich, welche das

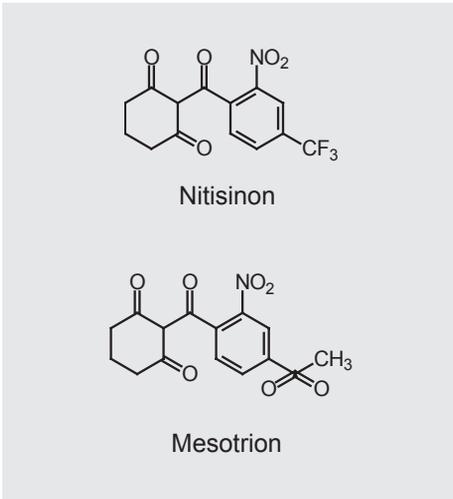


Abb. A16-1: Nitisonon (*Orfadin*[®]) und das strukturell nahestehende Herbizid Mesotriion (*Callisto*[®]).

zweiwertige Eisenion im aktiven Zentrum des Enzyms chelatisiert und die Bindung von molekularem Sauerstoff unmöglich macht [3].

Wirkungen und Wirkungsmechanismus. Nitisonon wurde wie sein Strukturanalogon Mesotriion zuerst als Herbizid entwickelt. Beide Substanzen hemmen die 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase (HPPD), die sowohl in der Biosynthese von Pflanzen als auch im Tyrosinstoffwechsel vieler Organismen beteiligt ist. Bei Unkräutern führt die Hemmung der HPPD zu einer reduzierten Chlorophyll- und Karotinoidbiosynthese, die Blätter bleichen aus und die Pflanze stirbt ab. Eine Hemmung der HPPD durch Nitisonon konnte bei toxikologischen Untersuchungen auch in menschlichen Hepatozyten nachgewiesen werden, und es konnte gezeigt werden, dass dieser Effekt bei Patienten mit Tyrosinämie Typ 1 (HT-1) genutzt werden kann [2].

Die Tyrosinämie Typ 1 wird autosomal rezessiv vererbt und ist ein seltener Enzymdefekt des Tyrosinstoffwechsels, der durch eine Genmutation der Fumarylacetoacetat-Hydrolase (FAH) bedingt ist. Die Inzidenz liegt bei 1 : 100.000 Geburten. Durch den Fumarylacetoacetat-Hydrolasemangel bei HT-1-Patienten ist der letzte Schritt in der Abbaukaskade von Tyrosin blockiert (Abb. A16-2). Der unvollständige Abbau führt neben einer Tyrosinämie zu einer Akkumulation der Tyrosinmetaboliten Fumarylacetoacetat und Maleylacetoacetat, die über ihre toxischen Derivate Succinylacetoacetat und Succinylaceton die Leber- und Nierenfunktion schädigen. HT-1-Patienten entwickeln eine Leberzirrhose mit einem hohen Risiko eines hepatozellulären Karzinoms sowie eine renale Tubulopathie und Kardiomyopathie. Darüber hinaus ist Succinylaceton ein starker Inhibitor der Porphobilinogensynthese und damit für die Entstehung Porphyrrie-ähnlicher neurologischer Störungen verantwortlich. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung in einer akuten neonatalen Form (< 6. Lebensmonat), einer subakuten Form (6.–12. Lebensmonat) und in einer chronischen Form (> 12. Lebensmonat). Die unbehandelt letal verlaufende Tyrosinämie Typ 1 macht eine strenge Phenylalanin- und Tyrosin-arme Diät notwendig, die ein Fortschreiten der Lebererkrankung jedoch nicht aufhalten kann. Die einzig wirksame Behandlung war bisher eine Lebertransplantation.

In der Abbaukaskade von Tyrosin ist das Enzym 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase vor der Fumarylacetoacetat-Hydrolase eingebunden. Es katalysiert in Gegenwart von Eisen und Sauerstoff die Konversion von 4-Hydroxyphenylpyruvat zu Homogentisat und Kohlendioxid. Durch eine Hemmung der 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase wird das natürliche Angebot an Substraten für die folgen-

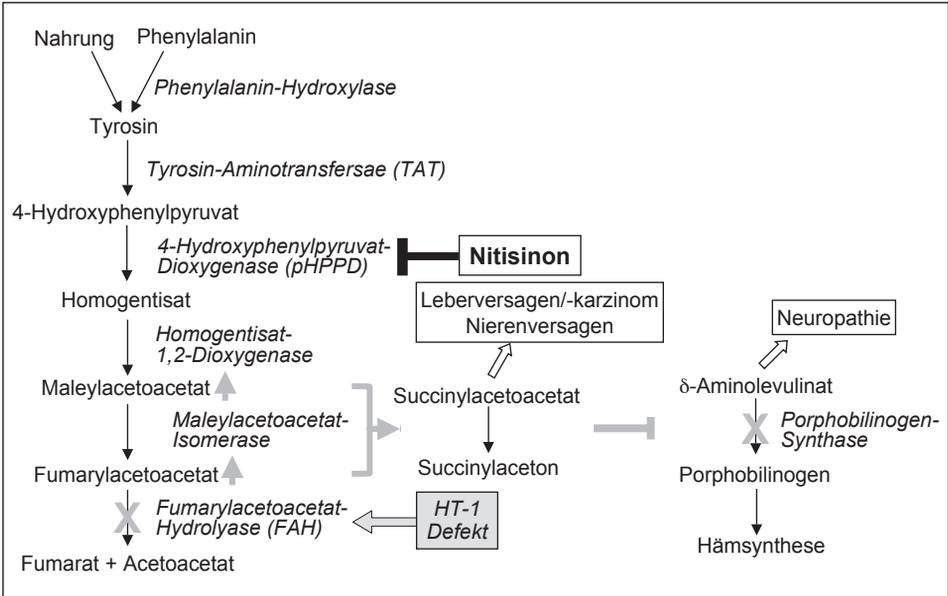


Abb. A16-2: Tyrosinabbau und beteiligte Enzyme. Bei der autosomal-rezessiv vererbaren Tyrosinämie Typ I (HT-1) ist der Tyrosinmetabolismus durch die verminderte Aktivität der Fumarylacetoacetat-Hydrolase in der Leber gestört (HT-1 Defekt, Störungen in der Abbildung grau markiert). Dadurch reichern sich die Stoffwechselprodukte Fumarylacetoacetat und Maleylacetoacetat an, die dann weiter zu Succinylacetoacetat und Succinylaceton abgebaut werden. Während die Akkumulation von Succinylacetoacetat das Risiko von Leberversagen, Leberkarzinomen und Nierenversagen nach sich zieht, ist Succinylaceton ein potenter Inhibitor der Porphobilinogensynthase und führt so zu einer Anreicherung der δ -Aminolevulinäure mit der Folge Porphyrie-ähnlicher neurologischer Störungen. Nitisinon (*Orfadin*[®]) hemmt die 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase, reduziert dadurch das natürliche Angebot an Substraten für die folgenden Tyrosin-abbauenden Enzyme, einschließlich der Fumarylacetoacetat-Hydrolase, und verhindert so die Bildung der toxischen Metaboliten Succinylacetoacetat bzw. Succinylaceton. Darüber hinaus kommt es zu einer Normalisierung des Porphyrinstoffwechsels.

den Tyrosin-abbauenden Enzyme, einschließlich der Fumarylacetoacetat-Hydrolase, reduziert. Nitisinon verhindert daher bei Kindern mit Tyrosinämie Typ 1 die Bildung toxischer Tyrosinmetaboliten und deren Derivate. In Verbindung mit der Phenylalanin- und Tyrosin-armen Diät erhöht Nitisinon die Überlebensrate von Tyrosinämie Typ 1-Patienten und mindern das Risiko für ein Leberkarzinom. Durch die Hemmung der 4-Hydroxyphenylpyru-

vat-Dioxygenase, die ja in einem frühen Abschnitt des Tyrosinabbaus erfolgt, kann es andererseits jedoch zu einer Akkumulation von Tyrosin im Organismus kommen, wodurch okulokutane Nebenwirkungen (siehe *Unerwünschte Wirkungen*) ausgelöst werden können [4,5,6].

Pharmakokinetik. Zur Pharmakokinetik von Nitisinon liegen insgesamt nur sehr wenige Daten vor. Sie stammen größten-