

Lesestoff: Neue Arzneimittel

„Was ist für unsere tägliche Praxis wichtig“ („Must reads“)

Digitale Fortbildung der österreichischen Gesellschaft für
Krankenhauspharmazie
19. Mai 2022

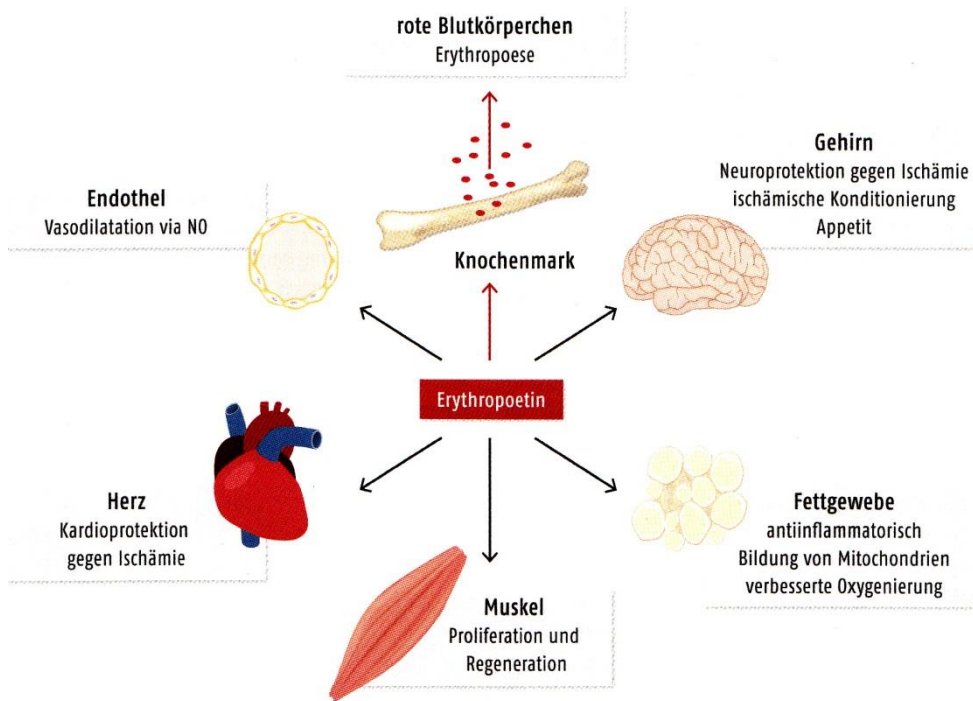
Prof. Dr. rer.nat. Hans-Peter Lipp
Chefapotheker
Universitätsklinikum Tübingen

Gliederung

- **Antianämika (incl. Eisentherapie)**
- **Autoimmunerkrankungen: JAK-Inhibitoren und verschiedene Biologicals**
- **Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie und LDL**
- **ZNS: Coanalgetika und Hypnotika**
- **Onkologie: Antiandrogene und WW**

Erythropoetin (Epoetin, „Epo“)

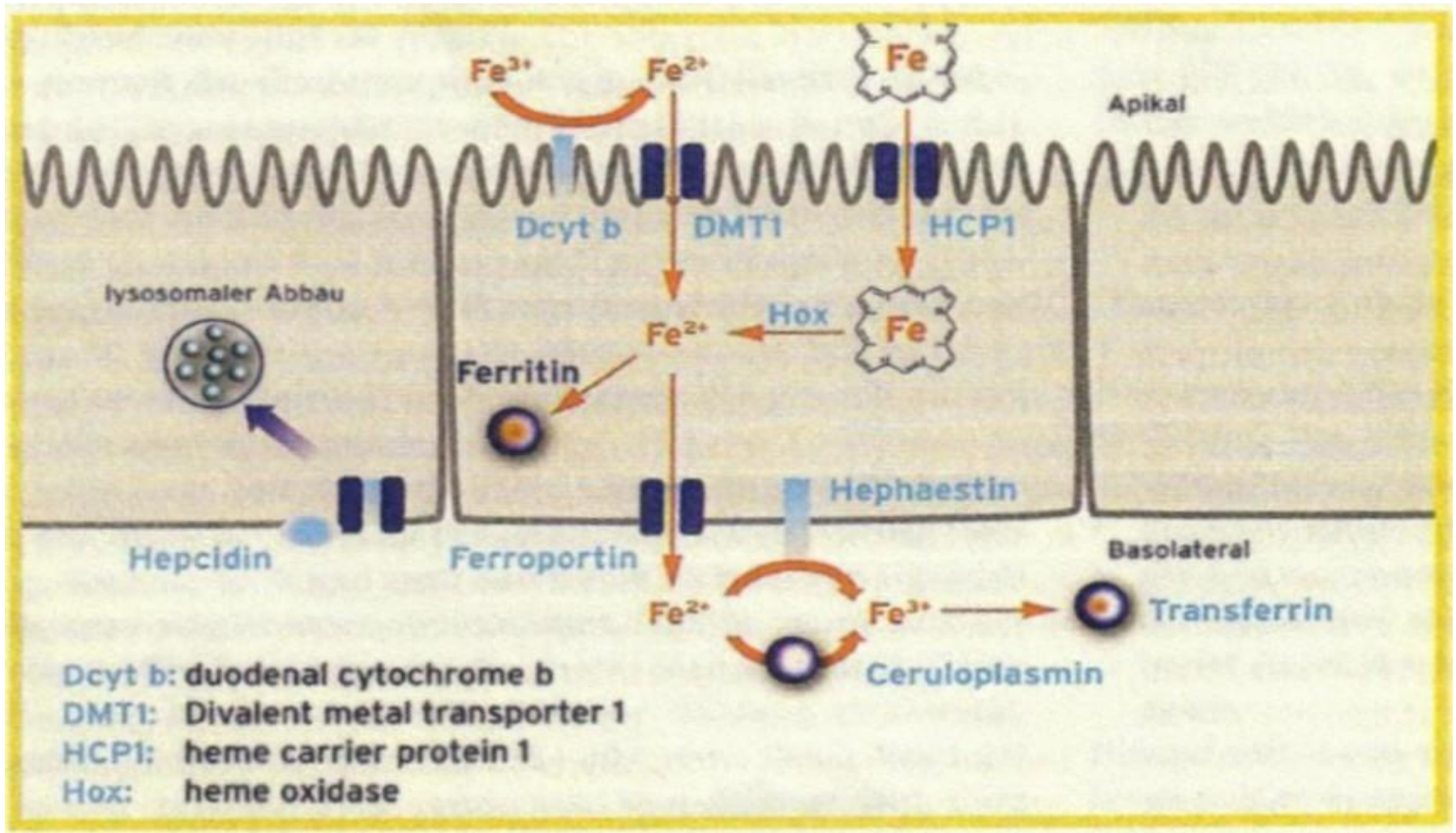
Physiologische Funktionen und Präparate (Herdegen DAZ 10/2021)



Tab. 2: **Erythropoetin-Wirkstoffe und verwandte Erythropoese-stimulierende Agenzien** (nach [Lipp 2012, Jelkmann 2014])

Wirkstoff (Handelsname)	Eigenschaften und Unterschiede*
Epoetin α (Erypo [®])	erstes rekombinantes humanes Erythropoetin (HWZ 4 bis 12 Stunden)
Epoetin β (NeoRecormon [®])	Biosimilar zu Epoetin α
Epoetin theta (Eporatio [®])	Biosimilar zu Epoetin α
Epoetin zeta (Silapo [®])	Biosimilar mit veränderten Sialin- und Neuroaminsäure-Anteilen
Darbepoetin alfa (Aranesp [®])	veränderte Aminosäure-Sequenz, höhere Molekularmasse, verlängerte Wirkdauer (ca. 25 Stunden)
Methoxy-PEG-Epoetin beta (Mircera [®])	stark verlängerte Wirkdauer (ca. 130 Stunden), gilt als CERA: continuous erythropoietin receptor activator
Luspatercept (Reblozyl [®])	Erythrozyten-Reifungs-Aktivator, rekombinantes Fusionsprotein, das Liganden der TGF- β -Familie (transforming growth factor beta) bindet und den Smad2/3-Signalweg hemmt

* teilweise erhebliche Unterschiede in den Indikationen bzw. Zulassungen



Cave: Hepcidin und funktionelle Eisenmangelanämie bei chron. Erkrankungen (Lipp HP DAZ 2016)

Tab. 1. Derzeit verfügbare orale Eisen(II)- und Eisen(III)-Präparate (mod. nach [40])

Wirkstoff	Eisen(II)-bisglycinat	Eisen(II)-fumarat	Eisen(II)-gluconat	Eisen(II)-sulfat	Eisen(II)-citrat	Eisen(III)-Maltol	Eisen(III)-Polymaltose	Eisen(III)-Pyrophosphat (Sucrosomales Eisen)
Handelsname	Ferrotone®, Ferrochel®, etc.	Duofer®, Nephro-Fer®, etc.	Ferrum Verla®, Eisen(II)-gluconat (D), Fergon®, etc.	Ferro sanol®, duodenal (D), Eisensulfat Lomapharm® (D), etc.	Lebosol®, Eisen-Citrat Bjökovit-Eisen-Citrat	Feraccru® (D)	Ferrum Hausmann® (D), Maltofer® (CH)	Sideral® Forte
Elementares Eisen [mg/Kapsel]	27	50–150	27–38	65	25	30	50	30
Verfügbare Darreichungsformen	■ Kapseln ■ Tabletten	■ Tabletten ■ Kau-tabletten ■ Retard-Tabletten	■ Tabletten	■ Lösung zum Einnehmen ■ Tabletten	■ Kapseln	■ Kapseln	■ Kapseln ■ Lösung zum Einnehmen ■ Tabletten ■ Filmtabletten	■ Lösung zum Einnehmen ■ Tabletten
Zusätzliche Informationen	Verursacht vergleichsweise selten gastrointestinale Symptome	Ähnliche Wirksamkeit/Verträglichkeit wie Eisensulfat, nahezu geschmacklos	Ähnliche Wirksamkeit/Verträglichkeit wie Eisensulfat	Am häufigsten verwendet	Schlechtere Bioverfügbarkeit als Eisensalze	Verursacht vergleichsweise selten gastrointestinale Symptome	Soll weniger gastrointestinale Symptome verursachen (nicht belegt)	Soll weniger gastrointestinale Symptome verursachen (nicht belegt)

Neue Optionen der oralen Eisensubstitution (Farrag, Lipp, Stein AMT 2019)

Indikationen

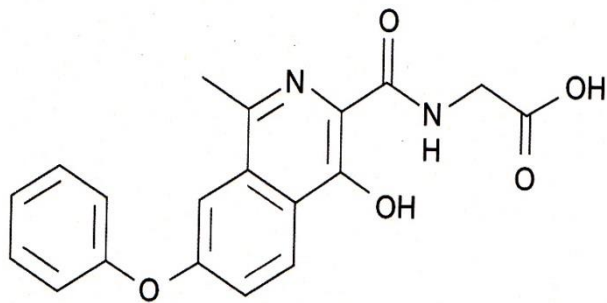
Die perorale Gabe von Eisen(II)-Salzen ist indiziert bei Eisenmangelanämien und unterstützend bei perniziöser Anämie, wenn Eisenmangel die weitere Regeneration der Erythrozyten verhindert.

Eine parenterale Therapie mit Eisen(III)-Salzen ist selten indiziert. Sie kann bei schweren Magen-Darm-Störungen mit Malabsorption, bei Sekundäranämien, bei Versagen oder Unverträglichkeit der peroralen Therapie in Frage kommen. Risiken und Gefahren der parenteralen Anwendung überwiegen meist ihren Nutzen.

Tab. 1: **Physikochemische und klinische Charakteristika der international verfügbaren Eisen(III)-Kohlenhydratkomplexe**
(die eingeklammerten Präparate sind in Deutschland [Stand 01/2020] nicht handelsüblich verfügbar) (mod. nach [2, 5, 11, 12])

	Eisen(III)- Carboxymaltose	Eisen(III)- Derisomaltose	Ferumoxytol	Eisen(III)- Sucrose	Eisen(III)- Dextran	Eisen(III)- gluconat
Handelsname	Ferinject® (Injectafer®)	Monofer® (Diafer®)	(Feraheme®) (Rienso®)	Venofer® Fermed® (ISS)	Cosmofer® (INFeD®)	Ferrlecit®
verfügbare Ampullengröße	100 mg, 500 mg, 1000 mg	100 mg, 500 mg, 1000 mg		100 mg	100 mg	40 mg, 62,5 mg
max. Einzeldosis i. v.	1000 mg	20 mg/kg	510 mg	200 mg	20 mg/kg	62,5 (– 125) mg
Infusionsdauer	15 min	> 15 (– 30) min	15 min	30 min	60 min – 6 h	10 – 60 min
Molekulargewicht [kDa]	150	69	185	43,3	103	37,5
relative Komplexstabilität	hoch	hoch	hoch	mittel	hoch	niedrig
dialysierbares Eisen [%]	< 0,002	< 0,002	< 0,002	0,057	0,10	0,789
Dextran-Gehalt bzw. dextranbasiert	nein	nein*	ja	nein	ja	nein
Plasma-HWZ [h]	7 – 12	20	ca. 15	6	5 – 20	ca. 1

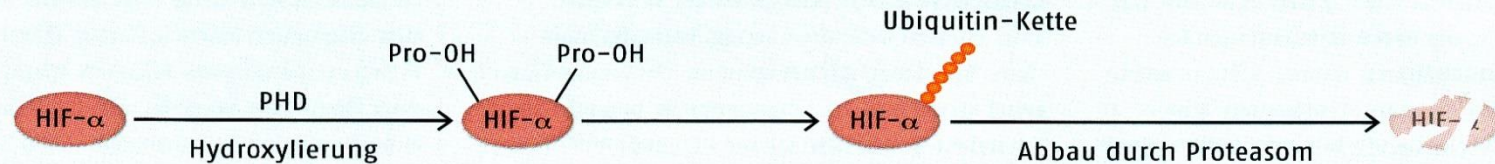
* In der Fachinformation von Monofer® wird auf Daten zur Präklinik mit Eisen-Dextran Bezug genommen, Dextrane sind allerdings als sonstige Bestandteile nicht aufgeführt. Der Nachweis einer Antidextran-Reaktivität mittels Immunodiffusions-Assay wurde unter Experten in der Vergangenheit kontrovers diskutiert [17].



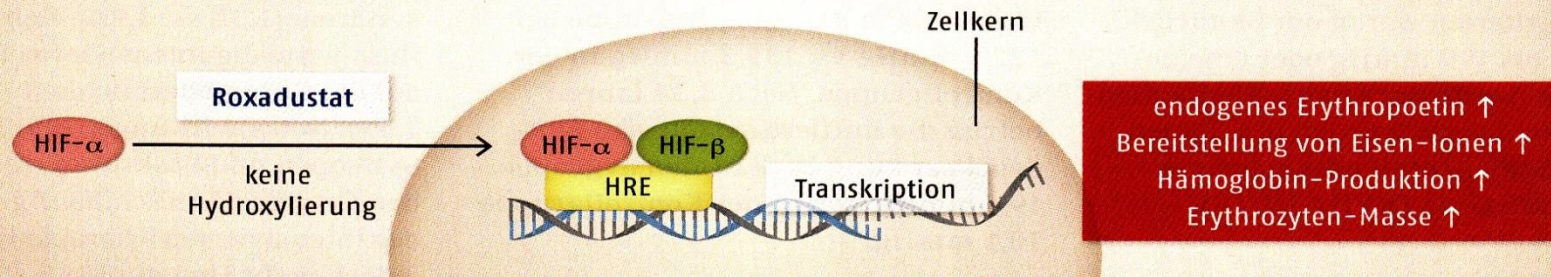
Neues Therapieprinzip: Roxadustat (EVRENZO)

HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor
(Anämiebehandlung: „oral statt
subkutan“)

ausreichende Sauerstoffversorgung (Normoxie)



reduzierte Sauerstoffversorgung (Hypoxie) oder Behandlung mit dem HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor Roxadustat



Reduzierter HIF-Breakdown erhöhte die c(HIF) → endogene EPO-Produktion, Erythropoese; reduziert die Hepcidinexpression (Dhillon S. Drugs 2019)

Roxadustat im Vergleich zu Darbepoetin

Quelle: Fachinformation EVRENZO

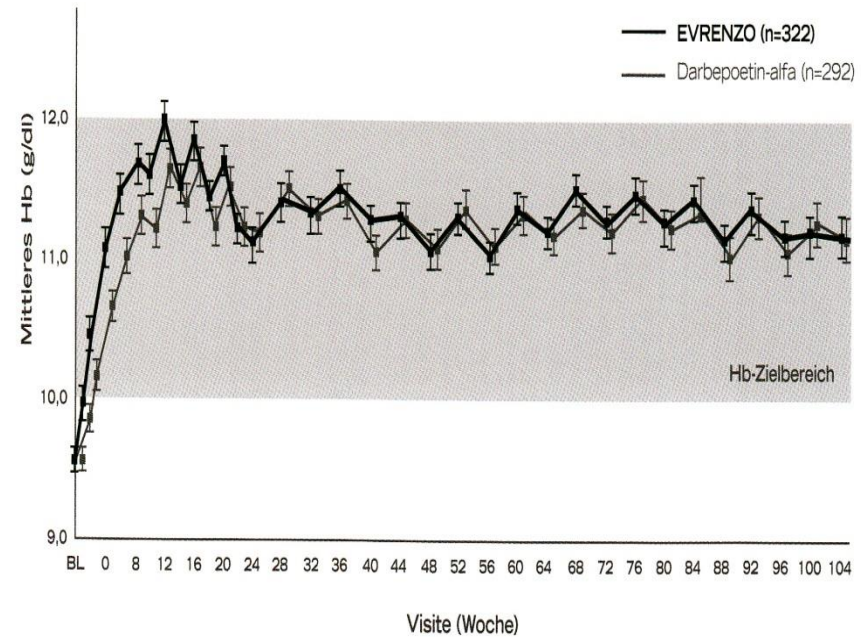
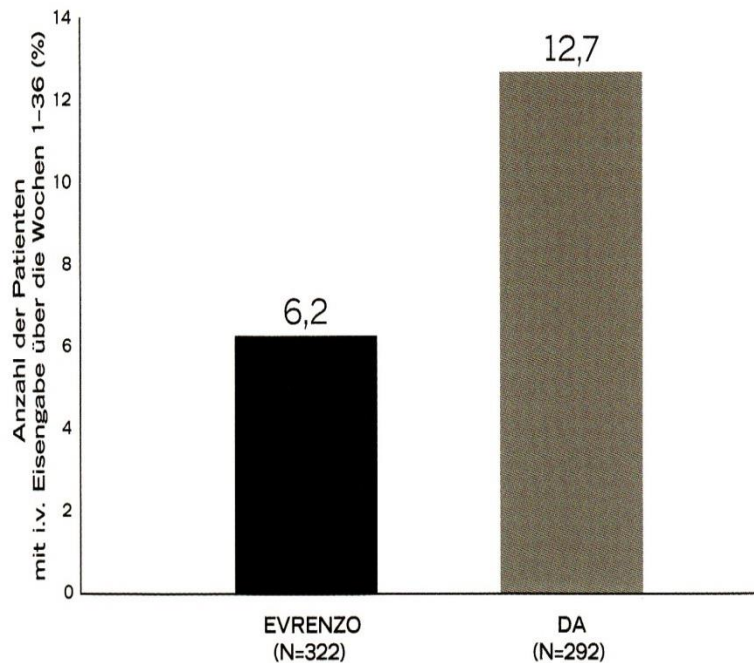


Abbildung modifiziert nach EVRENZO Fachinformation, aktueller Stand.

DA, Darbepoetin-alfa

Anw.mögl.: Dialyse-abhängige CKD, nicht-dialyse-abh. CKD, MDS

Tabelle 1. Anfangsdosierung von Roxadustat bei Patienten, die von einem ESA umgestellt werden. Die angegebene Roxadustat-Dosis ist dreimal pro Woche einzunehmen.

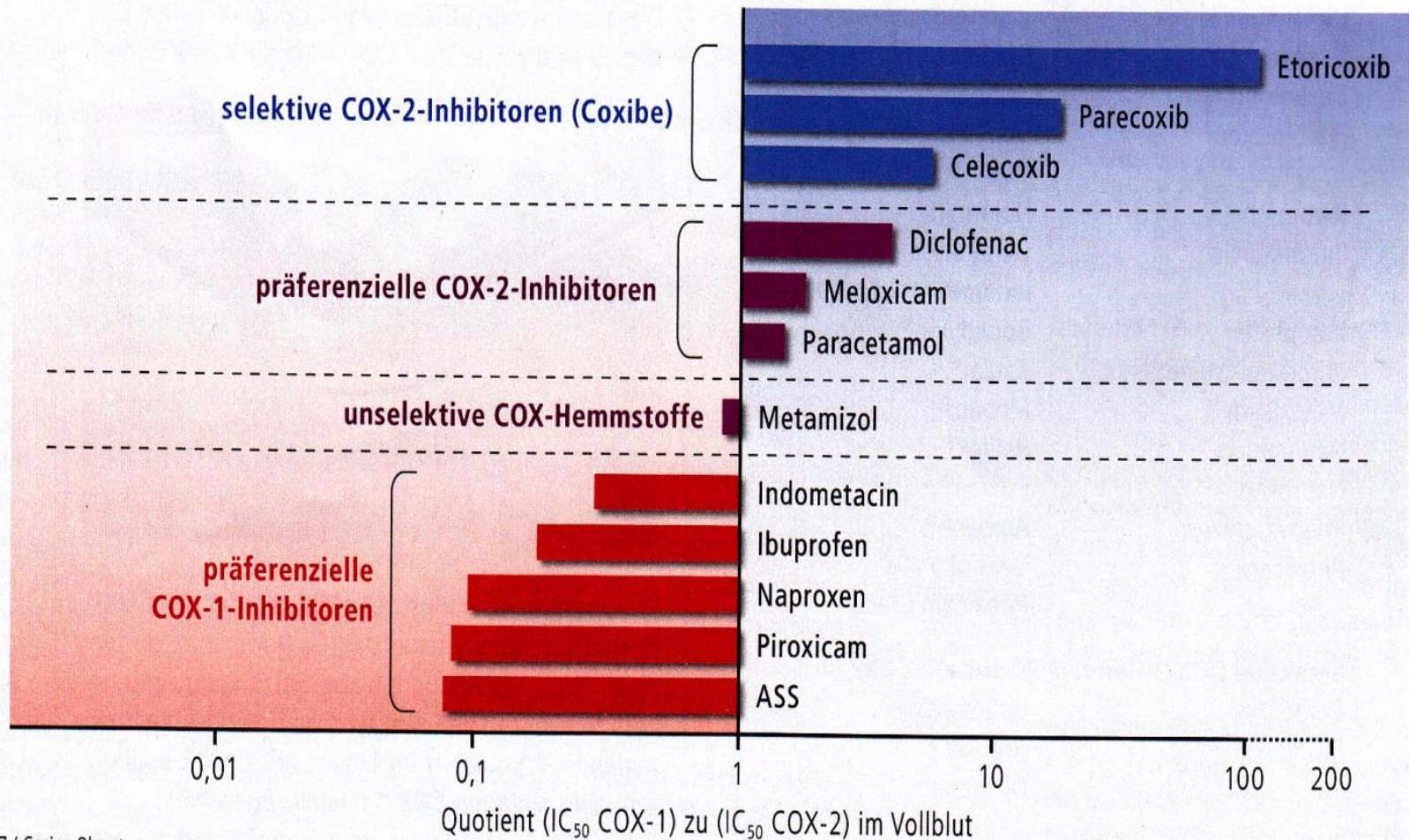
Darbepoetin alfa intravenöse oder subkutane Dosierung (µg/Woche)	Epoetin intravenöse oder subkutane Dosierung (I.E./Woche)	Methoxy-Polyethylenglycol- Epoetin beta intravenöse oder subkutane Dosierung (µg/Monat)	Roxadustat- Dosierung (mg 3x/Woche)
Unter 25	Unter 5.000	Unter 80	70
25 bis unter 40	5.000 bis 8.000	80 bis einschließlich 120	100
40 bis einschließlich 80	Über 8.000 bis einschließlich 16.000	Über 120 bis einschließlich 200	150
Über 80	Über 16.000	Über 200	200

Gliederung

- **Antianämika (incl. Eisentherapie)**
- **Autoimmunerkrankungen: JAK-Inhibitoren und verschiedene Biologicals**
- **Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie und LDL**
- **ZNS: Coanalgetika und Hypnotika**
- **Onkologie: Antiandrogene und WW**

Therapiestrategien bei RA

Abkürzung	Beispiele
SMARDs	Symptome-modifying Antirheumatic Drugs (z. B. Ibuprofen, Diclofenac, Celecoxib, Etoricoxib)
csDMARDs (konventionelle DMARD)	Disease-modifying Antirheumatic Drugs: Methotrexat, Hydroxychloroquin, Leflunomid, Sulfasalazin
tsDMARDs (zielgerichtet wirksame DMARD)	Baricitinib, Tofacitinib, Upadacitinib
(DCARDs) bDMARDs (biologische DMARD)	(Disease-controlling Antirheumatic Drugs) (DMARD-biologicals) (z.B. Infliximab, Tocilizumab, Rituximab u.a.)



© DAZ / Gesine Oberst

ABB. 5: SELEKTIVITÄT VON COX-HEMMSTOFFEN Die COX-Inhibitoren lassen sich in präferenzielle COX-1-, unselektive COX-, präferenzielle COX-2- und selektive COX-2-Hemmstoffe (Coxibe) einteilen. Die x-Achse gibt logarithmisch den Quotienten $IC_{50}(COX-1)/IC_{50}(COX-2)$ an [nach Riendeau et al., 2001]. Der Wert des Quotienten darf wegen der großen Variabilität der Testsysteme nicht zu „wörtlich“ genommen werden. Die präferenziellen COX-2-Hemmer werden gewöhnlich den unselektiven COX-Hemmern zugeordnet.

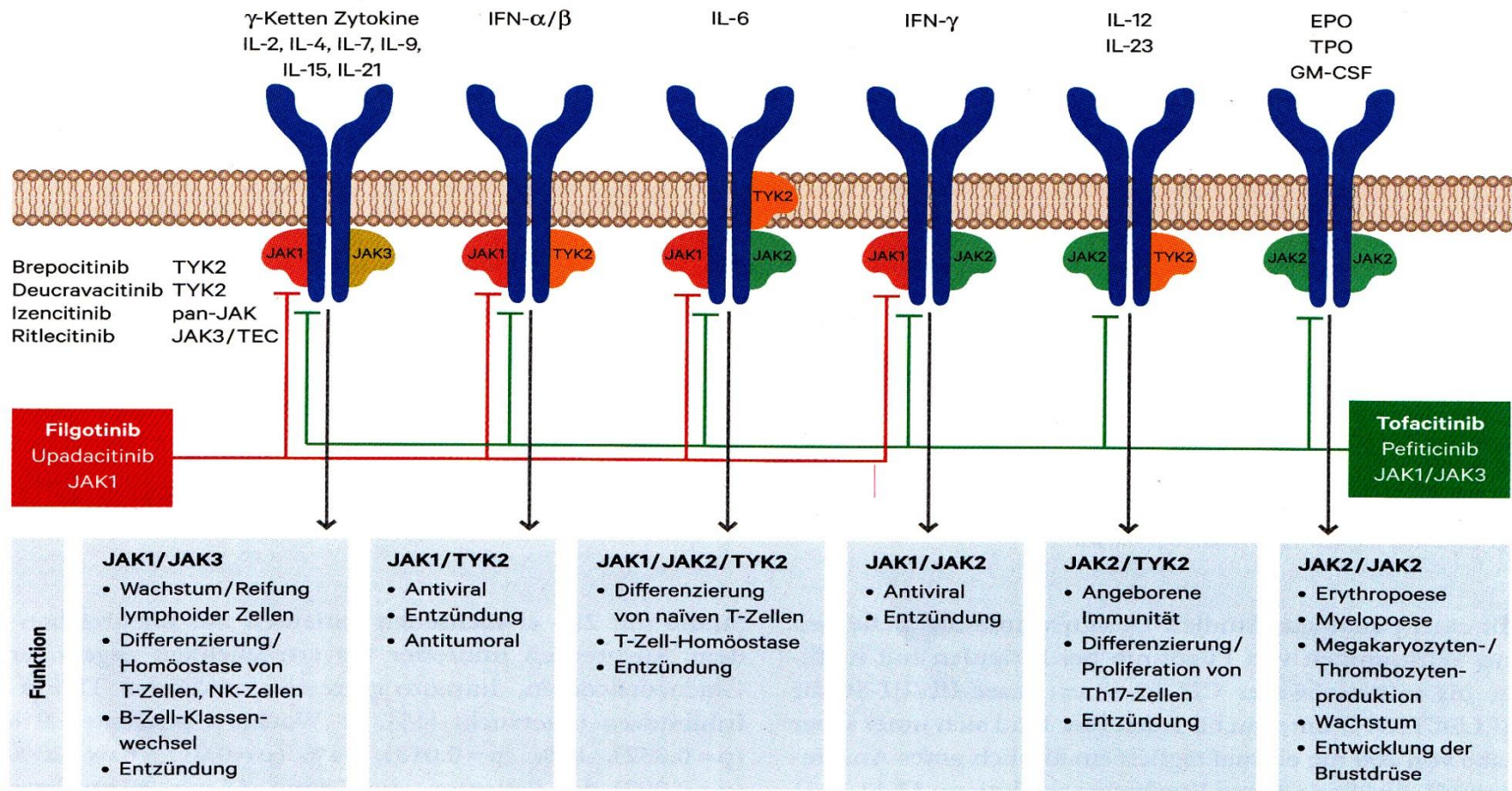
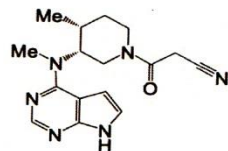


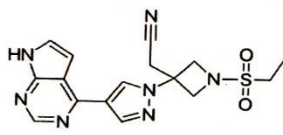
Abb. 3. Januskinase-Inhibitoren (mod. nach [2a])

EPO: Erythropoetin; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; IL: Interleukin; IFN: Interferon; JAK: Januskinase; NK: natürliche Killer; TEC: Tyrosinkinase (tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma); TPO: Thrombopoetin; TYK2: Tyrosinkinase 2

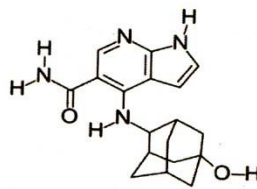
Mod. nach Farrag K et al. (AMT 2022)



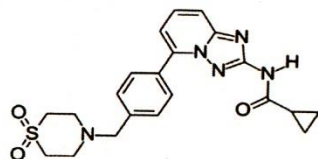
Tofacitinib



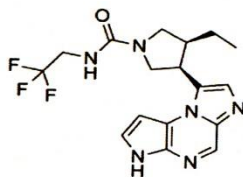
Baricitinib



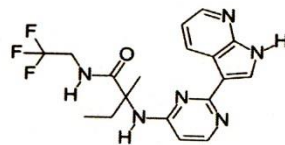
Peficitinib



Filgotinib



Upadacitinib



Decernotinib

Tofacitinib (XELJANZ): JAK 1-3, TYK2*

Baricitinib (OLUMIANT): JAK1,2

Upadacitinib: RINVOQ: JAK1

Filgotinib: (JSELYCA): JAK1

Peficitinib (SMYRAF): JAK1,3

*auch zugelassen bei juveniler Arthritis
(verwendbar als Susp.)

Tab. 1. Pharmakokinetik der Januskinase-Inhibitoren [8]

	Tofacitinib	Filgotinib	Upadacitinib	Peficitinib
Elimination	Überwiegend hepatisch	Überwiegend renal	Überwiegend hepatisch	Überwiegend hepatisch
Interaktionen (Beispiele)	Cytochrom-P450- Aktivatoren/Hemmer	Keine Interaktion mit Cytochrom P450	Cytochrom-P450- Aktivatoren/Hemmer	Cytochrom-P450- Aktivatoren/Hemmer
Halbwertszeit	3 h	Filgotinib 6 h Metabolit 13 h	6–13 h	3–13 h
Niereninsuffizienz	Dosishalbung bei GFR < 30 ml/min	Dosishalbung (Filgotinib 100 mg/Tag) bei GFR < 60 ml/min Nicht empfohlen bei GFR < 15 ml/min	Vorsicht bei schwerer Niereninsuffizienz aus Mangel an Erfahrung	Vorsicht bei schwerer Niereninsuffizienz aus Mangel an Erfahrung

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; JAK: Januskinase

Tab.1. Zugelassene Indikationen von Tofacitinib ¹ (Zeitpunkt der Zulassung in Deutschland)		Dosierung von Tofacitinib
Rheumatoide Arthritis (RA) (seit März 2017)	In Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist	2 x 5 mg täglich als Filmtabletten oder 1 x 11 mg täglich als Retardtablette
Psoriasis-Arthritis (PsA) (seit Juni 2018)	In Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	2 x 5 mg täglich als Filmtabletten oder 1 x 11 mg täglich als Retardtablette
Colitis ulcerosa (CU) (seit August 2018)	Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	2 x 5 mg oder 2 x 10 mg täglich als Filmtabletten
Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA) + juvenile PsA (seit August 2021)	Zur Behandlung der aktiven polyartikulären JIA (Rheumafaktorpositive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen PsA bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zwei Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit MTX angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist	Gewichtsadaptierte Dosierung*
	* Körpergewicht (kg): Dosierungsschema: • 10 - < 20 kg: 3,2 mg (3,2 ml Lösung zum Einnehmen) 2 x täglich • 20 - < 40 kg: 4 mg (4 ml Lösung zum Einnehmen) 2 x täglich • ≥ 40 kg: 5 mg (5 ml Lösung zum Einnehmen oder eine 5 mg Filmtablette) 2 x täglich	
Ankylosierende Spondylitis (AS) (seit November 2021)	Zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	2 x 5 mg täglich als Filmtabletten

Rheumatoide Arthritis und Biologicals (mod. nach Burmeister et al. Lancet 2017)

Table 1

Relationship between mechanism of action and licensed indication: current systemic therapies licensed for psoriasis, psoriatic arthritis, or rheumatoid arthritis in the European Union

Category	Molecule	Mechanism of action	Indication		
			Psoriasis	Psoriatic arthritis	Rheumatoid arthritis
Synthetic DMARDs/other	Methotrexate	Anti-metabolite [106]	X	X	X
	Leflunomide	Anti-metabolite [106]		X	X
	Corticosteroids	Direct and indirect immune mechanisms [107]		X	X
	Hydroxychloroquine	Interference with antigen processing [108]			X
	Sulfasalazine	Anti-inflammatory and antimicrobial [109]			X
	Minocycline	Metalloproteinase inhibitor [110]			X
	Cyclosporine	T-cell-activation inhibitor [111]	X		X
	Acitretin	Activates retinoid acid receptor subtypes [112]	X		
	Fumaric acid	Modulator of intracellular glutathione [113]	X		
	Apremilast	PDE4 inhibitor [114]	X	X	
Biologics	Etanercept	Recombinant human TNF-receptor fusion protein [31]	X	X	X
	Infliximab	Humanized chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody [31]	X	X	X
	Adalimumab	Human monoclonal anti-TNF- α antibody [31]	X	X	X
	Golimumab	TNF- α blocker [31]		X	X
	Certolizumab	TNF- α blocker [31]		X	X
	Ustekinumab	Anti-IL-12/IL-23p40 monoclonal antibody [31]	X	X	
	Anakinra	IL-1-receptor antagonist [31]			X
	Abatacept	T-cell-activation inhibitor [31]			X
	Rituximab	CD20 inhibitor [31]			X
	Tocilizumab	IL-6-receptor inhibitor [31]			X
	Secukinumab	IL-17A antagonist [115]	X	X	

CD, cluster of differentiation; DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

 **Zirabev®**
bevacizumab

 **Trazimera®**
trastuzumab

 **Ruxience®**
rituximab

 **Nyvepria®**
pegfilgrastim

 **Nivestim™**
filgrastim

 **Retacrit™**
epoetin zeta

**NUTZEN SIE
DAS POTENZIAL DER
BIOSIMILARS – MIT PFIZER**



KOMPENDIUM 2022

Biosimilars

April 2022 ■ Seite 1–52

NEWS & STANDARDS

- Eine Zeitreise in der Welt der Biosimilars
- PHARAO-Projekt: Therapiezugang für Rheumapatienten
- Therapieziel ‚histologische Remission‘ bei CED
- Biosimilars bei gynäkologischen Tumoren
- Eculizumab-Biosimilars im therapeutischen Umfeld
- Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilars – heute außer Frage?
- Aut idem: Fertigarzneimittel versus Parenteralia

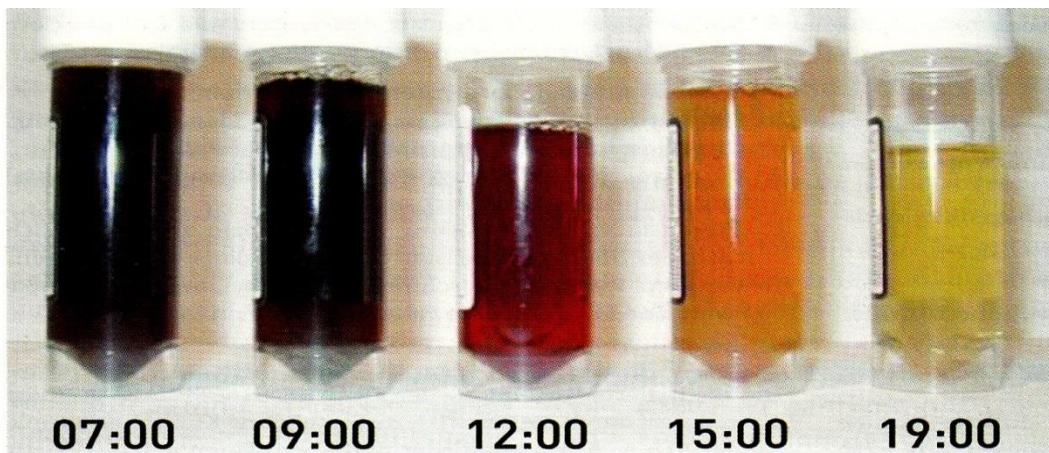
Biosimilars – inzwischen fest etabliert

Dicheva-Radev & Ludwig Kompendium Biosimilars 2022; 37-42

► **Tab. 2** Verordnungsanteile der Biosimilars im Vergleich zu den patentfreien Referenzarzneimitteln für ausgewählte Wirkstoffe [26].

Wirkstoff	Verordnungsanteil 2020			
	2017 (bzw. 2019*)		2020	
	Biosimilars	patentfreie Referenzarzneimittel	Biosimilars	patentfreie Referenzarzneimittel
Infliximab	53,3%	46,7%	79,9%	20,1%
Etanercept	34,0%	66,0%	75,3%	24,7%
Rituximab	14,6%	85,4%	87,2%	12,8%
Adalimumab*	44,0%	56,0%	64,9%	35,1%
Pegfilgrastim*	35,5%	64,5%	55,7%	44,3%
Trastuzumab*	67,8%	32,2%	78,8%	21,2%
Teriparatid*	1,4%	98,6%	19,8%	80,2%

*2017 noch nicht zugelassen bzw. auf dem Markt verfügbar



PNH: Wie alles begann...

Wörner W, Klumpp S.
KHP 2008; 29: 16-9

Abb. 1. Hämoglobinurie bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): Der typische dunkle Morgenurin beruht auf der Konzentrierung von Hämoglobin über Nacht; Hämoglobin würde bei der Lyse der Erythrozyten freigesetzt. Im weiteren Tagesverlauf verschwindet die Dunkelfärbung des Urins wieder. Die Hämolyse ist jedoch ein chronisches Phänomen der paroxysmalen Hämoglobinurie, sie findet zu jeder Tageszeit statt.

Tab. 1. Ergebnisse von zwei Phase-III-Studien mit Eculizumab bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie [11, 12]

	TRIUMPH-Studie (doppelblinde Studie über 26 Wochen)			SHEPERD-Studie (offene Studie über 52 Wochen)	
	Plazebo (n = 44)	Eculizumab (n = 43)	p-Wert	Eculizumab (n = 97)	p-Wert
Patienten mit stabilisierten Hämoglobin-Spiegeln [%] am Studienende	0	49	< 0,001	k. A.	
Transfundierte Erythrozytenkonzentrate während der Behandlung [n] (Median)	10	0	< 0,001	0	0,001
Vermeidung von Transfusionen während der Behandlung [%]	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Lactatdehydrogenase-Spiegel am Ende der Studie [U/l] (Median)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
FACIT-Fatigue* [Effektgröße]		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

TRIUMPH=Transfusion reduction efficacy and safety clinical investigation, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, using eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SHEPHERD=Safety in hemolytic PNH patients treated with eculizumab: a multicenter open-label research design study

*FACIT=Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue: Anhand von 13 vorgegebenen Fragen wird der individuelle Schweregrad des Fatigue-Symptoms ermittelt. Effektgröße: Es handelt sich dabei um den SES-Wert ("Standard effect size"), dem Ergebnis einer Veränderung zwischen Plazebo und Eculizumab. Der SES-Wert errechnet sich als Verhältnis der mittleren Veränderung vs. der Standardabweichung des Testergebnisses. SES-Werte > 0,8: ausgeprägter Effekt; 0,5–0,8: moderater Effekt; 0,2–0,5: geringer Effekt; < 0,2: Effekt unbedeutend.

mod nach Hillmen P et al. N Engl J Med 2008; 355: 1233-43 (TRIUMPH), Brodsky RA et al. Blood 2008 111: 1840-7 (SHEPERD)

Eculizumab ermöglichte erstmals eine kausale Therapie der PNH (paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie) und des aHUS

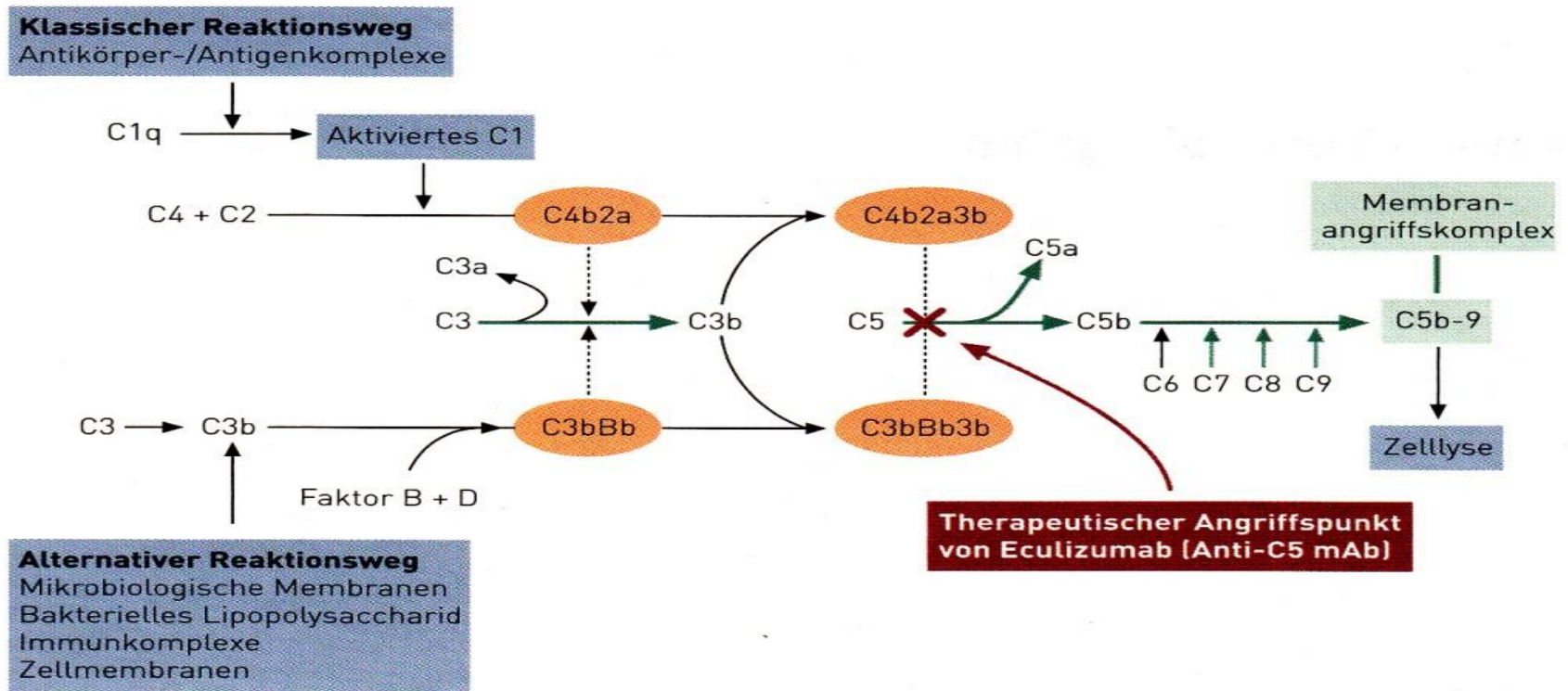


Abb. 2. Wirkungsmechanismus von Eculizumab: Der Antikörper bindet selektiv an das Komplementprotein C5 am Ende der Komplementkaskade und verhindert dadurch dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b. Die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 wird somit blockiert und dadurch die Hämolyse bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie unterbunden [nach 2].

► **Tab. 1** Eculizumab und Ravulizumab: Zugelassene Indikationen und Dosierungsempfehlungen.

Parameter	Eculizumab	Ravulizumab
zugelassene Indikationen	• PNH bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen bei symptomatischer Hämolyse als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität • aHUS • refraktäre generalisierte Myasthenia gravis bei AChR-Antikörper-positiven Patienten • NMOSD mit positiven AQP4-Antikörpern mit schubförmigem Krankheitsverlauf	• PNH (Erwachsene) – bei symptomatischer Hämolyse als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität – bei klinisch stabilen Patienten, die in den vergangenen 6 Monaten (oder länger) mit Eculizumab behandelt wurden • aHUS (ab einem KG ≥ 10 kg), wenn zuvor keine Komplement-inhibitoren eingesetzt wurden oder wenn Eculizumab zuvor ≥ 3 Monate eingesetzt worden war und damit nachweislich ein Ansprechen erreicht werden konnte
Dosierung	• PNH-Induktionstherapie: 600 mg (infundiert über 25–45 min) i. v. alle 7 Tage $\times 4$ • PNH-Erhaltungstherapie: 900 mg i. v. ab Woche 5 (alle 14 Tage) • aHUS, gMG, NMOSD: – Induktionsphase: 900 mg alle 7 Tage $\times 4$ – Erhaltungstherapie: 1200 mg ab Woche 5: alle 14 Tage CAVE: Kinder und Jugendliche < 40 kgKG mit PNH und aHUS benötigen ein spezielles Dosierungsregime	• Initialdosis: – KG ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg – KG ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg – KG ≥ 100 kg: 3000 mg • Erhaltungsdosis: – KG ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg q8w – KG ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg q8w – KG ≥ 100 kg: 3600 mg q8w

AChR: Acetylcholinrezeptor; aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; AQP4: Autoantikörper gegen Aquaporin-4; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; KG: Körpergewicht; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobulinurie; q8w: alle 8 Wochen

Eckdaten zum Eculizumab-Biosimilar ABP 959

Mod nach Chow et al. Eur J Hematol 2020 epub

► **Tab. 5** Biologische und funktionelle Aktivität von ABP 959 im Vergleich zum Referenzprodukt (Eculizumab-EU; Soliris®) [10].

Parameter	ABP 959 (Streuung [n])	Eculizumab-EU (Streuung [n])
Hemmung des alternativen Komplementwegs (relative Potenz, %)	93–115 (10)	95–124 (15)
Hemmung des klassischen Komplementwegs (relative Hämolyse, %)	99–109 (10)	99–111 (18)
C5-Bindungsaffinität (relative Bindung, %)	126–129 (3)	114–119 (3)
C5-Bindungskinetik (KD, $s^{-1} \times 10^{-4}$)	1,00–1,04 (3)	1,10–1,12 (3)
FcRn-Bindungsaktivität (%)	98–106 (10)	95–102 (18)

FcRn: neonataler F_c-Rezeptor; KD: Dissoziationskonstante (gibt das Verhältnis von gebundenem und ungebundenem Wirkstoff an)

► **Tab. 6** Bioäquivalenz des Eculizumab-Biosimilars ABP959 zur Eculizumab-Referenz Soliris® (EU bzw. USA) [11].

	c_{max} (µg/ml)	AUC last (h x µg/ml)
ABP-959 vs. Eculizumab RP (EU)	1,0025 (0,9613; 1,0455)	0,9995 (0,9525; 1,0488)
APB-959 vs. Eculizumab RR (US)	0,9489 (0,9096; 0,9899)	0,9609 (0,9154; 1,0087)

AUC: „area under the curve“ (Bioverfügbarkeit); c_{max} : Maximalkonzentration

Weitere Inhibitoren des Komplementsystems – Angaben gemäß FI

- **Pegcetacoplan (ASPAVELI)**

- PD: C3-Komplement-Inhibitor
- Ind.: Behandlung von Erw. mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind
- Konzentration: 54 mg/ml (Anw. als s.c. Infusion); Dosis: zunächst mit Eculizumab (4-week-run-in) mit 2mal wöchentlich 1.080 mg Pegcetacoplan (PEGASUS Trial (16week-period/NEJM 2021))

- **Avacopan (TAVNEOS)**

- PD: Kompetitive Inhibition der Wechselwirkung zwischen dem Liganden C5a und seinem Rezeptor (C5aR)
- Ind.: Erw. mit schwerer Granulomatose und (mikroskopischer) Polyangiitis (die durch C5a begünstigt wird)
- Add-on-Therapie (Dosis: 2mal tgl. 30 mg p.o. zu den Mahlzeiten); in Komb. mit Cyclophosphamid oder Rituximab
- Ziel: Verbesserung der ANCA-assoz. Vaskulitis
- Responderrate nach 52 W.: 65,7% vs. 54,9% (Glucocorticoid)
- Cave: potentielle schwere Hepatotoxizität (Messung der LFT!), PjP-Prophylaxe, Keine Gabe von Lebensimpfstoffen; Angioödem

*antineutrophile-zytoplasmatische Antikörper

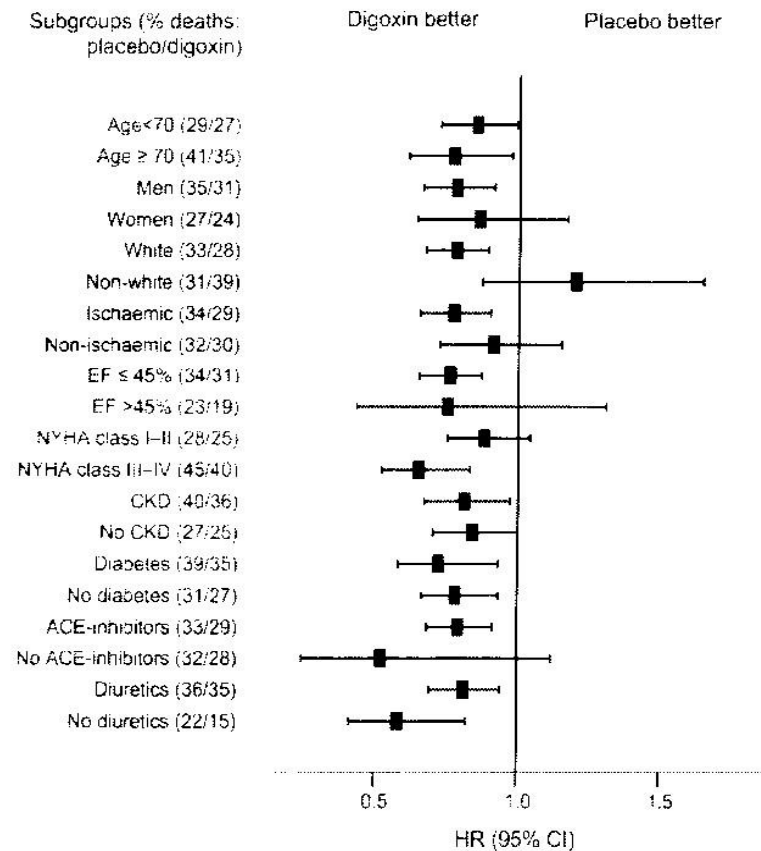
Gliederung

- **Antianämika (incl. Eisentherapie)**
- **Autoimmunerkrankungen: JAK-Inhibitoren und verschiedene Biologicals**
- **Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie und LDL**
- **ZNS: Coanalgetika und Hypnotika**
- **Onkologie: Antiandrogene und WW**



DIG Trial: Post-hoc analysis

Mortality and hospitalisation in heart failure



- DIG Trial (n=7788)
- Focus: 5548 patients
- Digoxin at serum levels of 0.5-0.9 ng/ml reduces mortality and hospitalization in all HF patients
- At higher SDC, digoxin reduces HF hospitalization, but has no effect on mortality or all-cause hospitalization

Figure 4 HR (95% CI) for all-cause mortality in subgroups of patients with HF with SDC 0.5-0.9 ng/dL and placebo.

Therapiealgorithmus der Herzinsuffizienz NYHA-I-IV

Hasenfuß et al. INTERNIST 2013

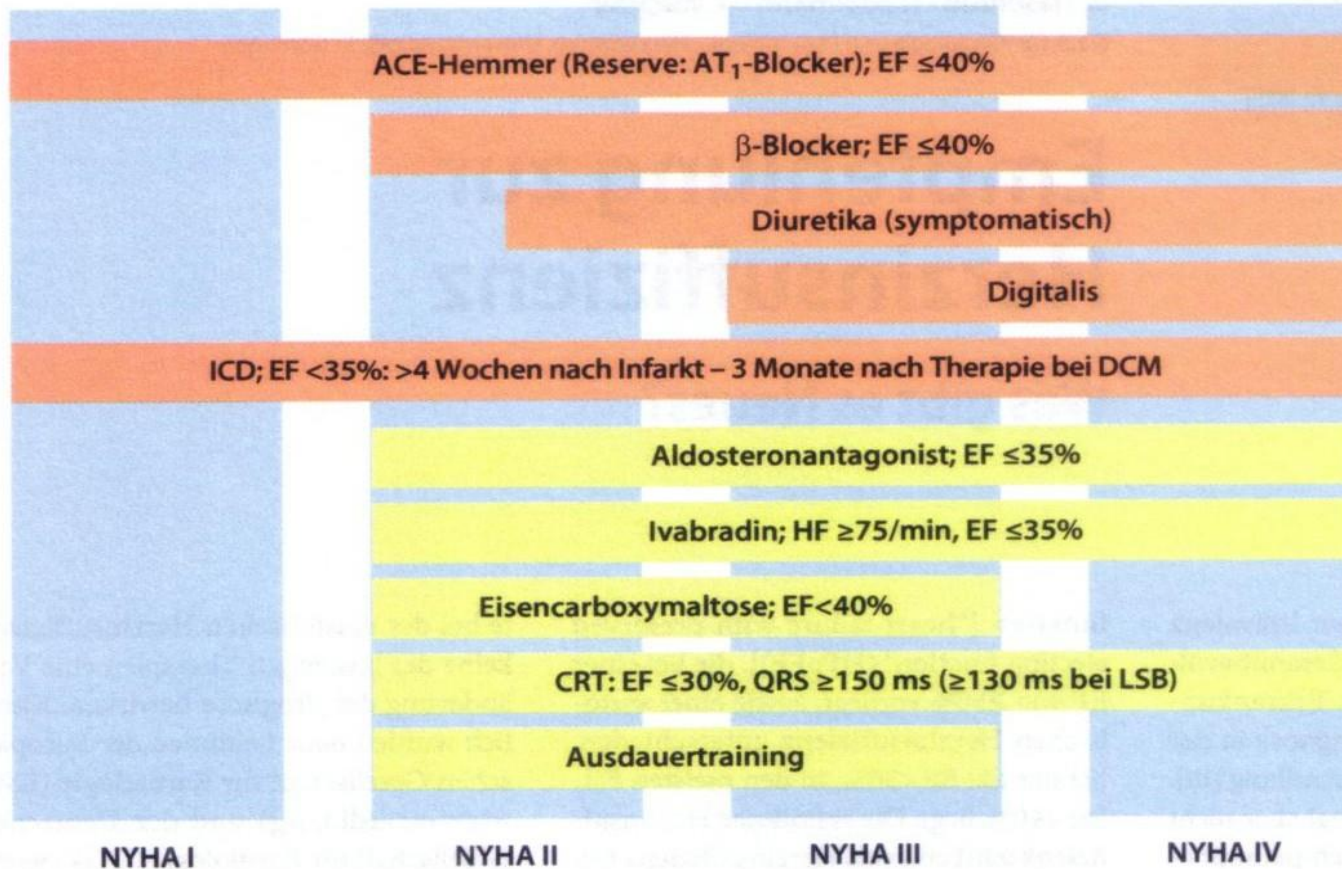


Abb. 1 ◀ Stufentherapie der Herzinsuffizienz. Rot Etablierte Therapie, gelb neue Empfehlungen. In der Abbildung sind die CRT-Kriterien für das NYHA-Stadium II angegeben. Für NYHA-Stadium III und IV gelten: EF ≤ 35%, QRS-Breite ≥ 120 ms bei LSB und QRS-Breite ≥ 150 ms ohne LSB. ACE-Hemmer Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer; β-Blocker β-Adrenozeptor-Blocker; CRT kardiale Resynchronisationstherapie; DCM dilatative Kardiomyopathie; EF Ejektionsfraktion; HF Herzfrequenz; ICD implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; LSB Linksschenkelblock; NYHA New York Heart Association; QRS im Elektrokardiogramm gemessene Dauer der Depolarisation beider Herzkammern

Paradigmenwechsel: Therapie der Herzinsuffizienz

Stiefelhagen P (Editorial AMT 12/2021): „Einsatz der big four“ (ESC 2021)

- „big four“: ARNI/ACE-I., β -Blocker, MRA, SGLT2-I.
- Frühe und parallele Etablierung aller 4 Therapie-prinzipien. SGLT2-I. (Basis: DAPA-HF-, EMPEROR-REDUCED-Studienergebnisse – auch bei Nicht-Diabetikern)
- Option: Beginn mit β -Blocker/SGLT2-Inhibitor, bevor MRA und ARNI hinzugefügt werden
- Implementierung aller 4 Prinzipien in kurzer Zeit
- ACE-I erst durch ARNI ersetzen, wenn der Patient unter dem ACE-I. weiterhin symptomatisch bleibt
- AT1-Blocker nur bei ACE-I- oder ARNI-Unverträglichkeit

Eplerenon und Spironolacton - Pharmakokinetischer Vergleich

Parameter	Eplerenon	Spironolacton
Bioverfügbarkeit	Gut	73%
Absorption	Kein Nahrungseinfluss	Mit Nahrung gesteigert
T(max)	1-2 h	1-2 h
Biotransformation	<i>Cyp3A4 zu inaktiven Metaboliten</i>	Hepatisch: Desacetylierung & Dethiolierung zu aktiven und inaktiven Metaboliten
T(1/2)	Eplerenon: 3,6-6 h	Spironolacton: 1,4 h Aktive Metaboliten: 3-24 h
Ausscheidung	67% renal, 32% via Fäzes	53% renal, 20% via Fäzes
Kontraindikation	K (initial) > 5 mM, CrCl < 50 ml/min, Komedikation mit K-sparenden Diuretika, starke CYP3A-Inhibitoren	ANV, CrCl < 30 ml/min/1,73 m ² Hyperkaliämie, Hyponatriämie

Pardo-Martinez P et al. (J Int Med 2022epub): direkte Vergleichsstudie
Überlebensvorteil (KV- und Gesamtsterblichkeit) mit Eplerenon HR: 0,55, weniger
NW-bedingte Behandlungsabbrüche (HR: 0,58) – v.a. Δ dysmenorrhoeen,
Gynäkomastien

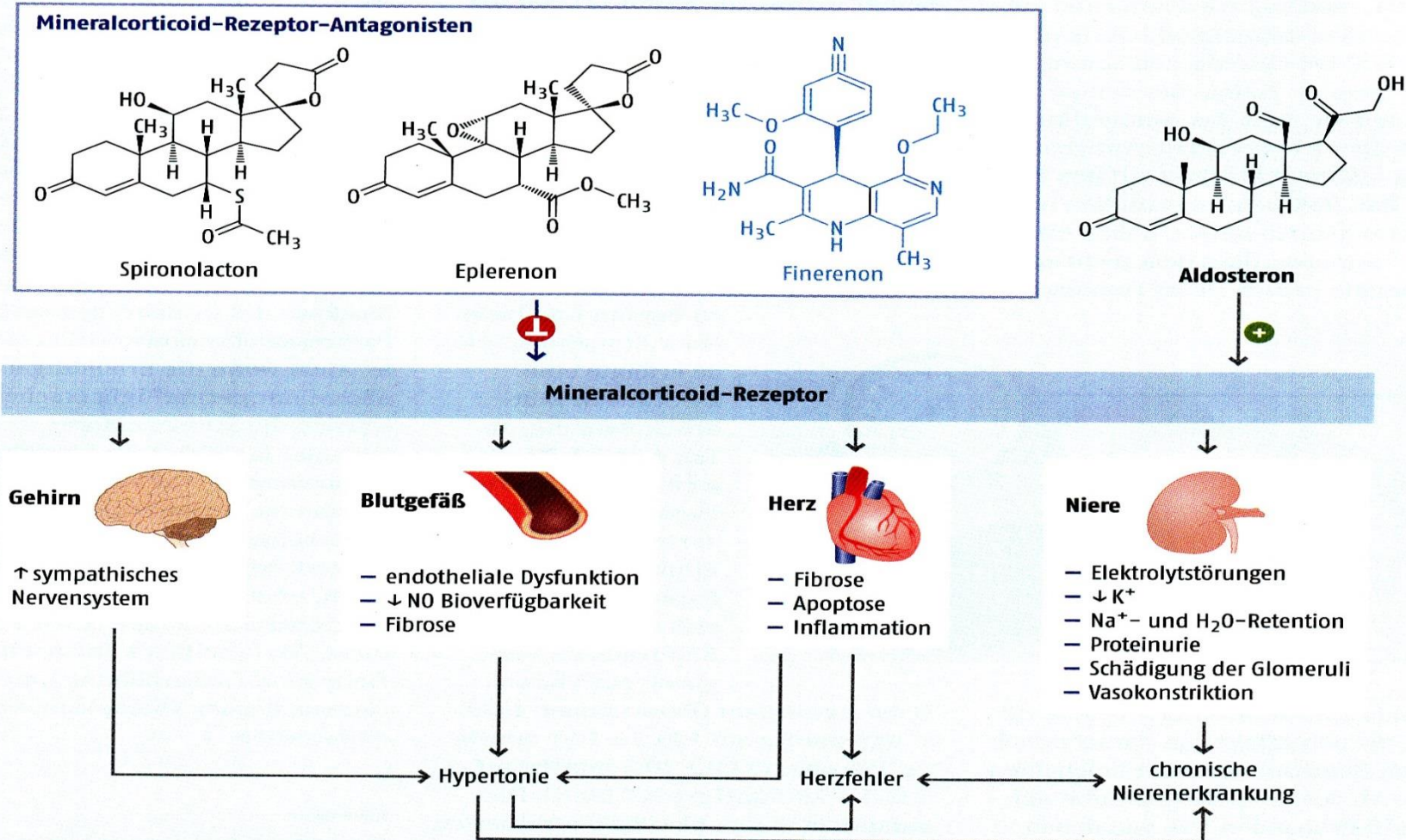
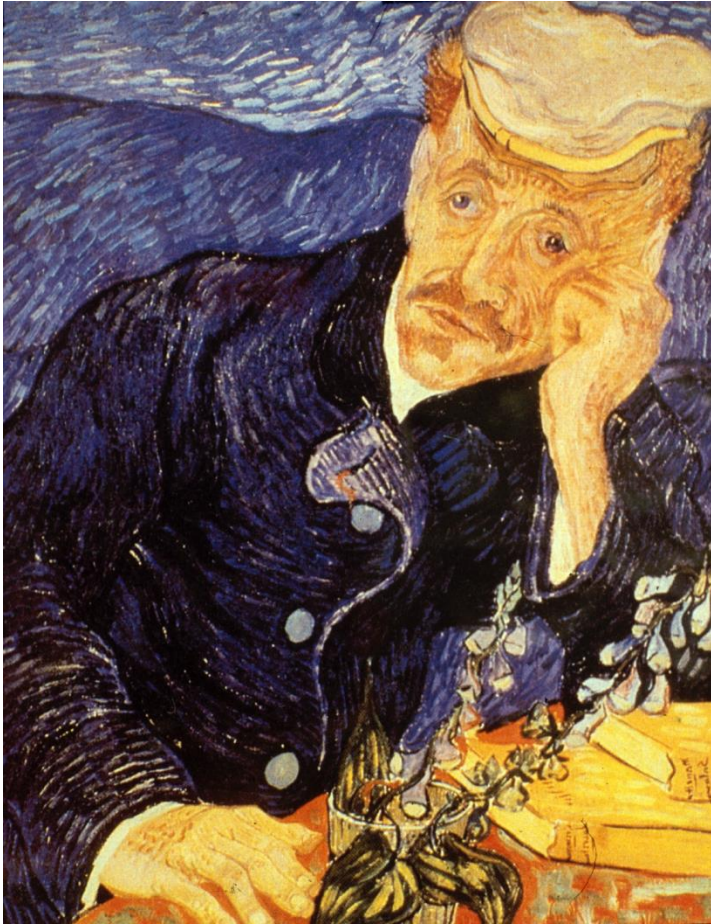


Abb.: **Als nichtsteroidaler Antagonist** blockiert Finerenon ähnlich wie das steroidale Spironolacton und Eplerenon den Mineralcorticoid-Rezeptor und wirkt so der Entstehung einer chronischen Nierenerkrankung entgegen (nach Lytvyn et al.).

Finerenon: erster nicht-steroidaler, selektiver Mineralocorticoid-Rezeptorantagonist. Er kann gezielt Entzündungen und Fibrosen in den Nieren verlangsamen) – Ergänzung zur Standardtherapie (Antidiabetika, Hemmstoffe des RAAS): Relative Reduktion der KV-Ereignisse um ca. 18% (DAZ 2022)

nsMRA Finerenon (KERENDIA): Reduktion des renalen und kardiovaskulären Risikos bei CKD und T2D

- Etwa 40% der T2D-Patienten weisen eine CKD auf (cave: Dialysepflicht, erhöhtes Risiko für KV-bed. Morbidität und Mortalität – selbst bei gut eingestellten HbA1c-Werten!)
- **FIDELITY** (Σ [FIGARO-DKD und FIDELIO-DKD] mit mehr als 13.000 Patienten mit CKD/T2D) – Finerenon als Zusatz zu optimierter RAAS-Blockade (vs. Placebo)
- **Primärer Endpunkt:** Σ (KV-bed. Tod, nicht-tödlicher AMI oder Stroke, Herzinsuffizienz-assoz. Hospitalisierung [HFH]); **Renaler Endpunkt:** Zeit bis zum Nierenversagen, ein eGFR-Rückgang um $\geq 57\%$ oder Tod durch Nierenversagen
- **Risikoreduktion im komb. Endpunkt gegenüber Placebo: -14% (v.a. durch HFH); Renaler Endpunkt: -23%**
- NW: mäßige Abnahme des SBD (ca. – 3,7 mm Hg), leichte Hyperkaliämie; keine Effekte auf die Brust oder den HbA1c



Vericiguat (VERQVO)

**Positives CHMP-Empfehlung bei
symptomatischer Herzinsuffizienz**

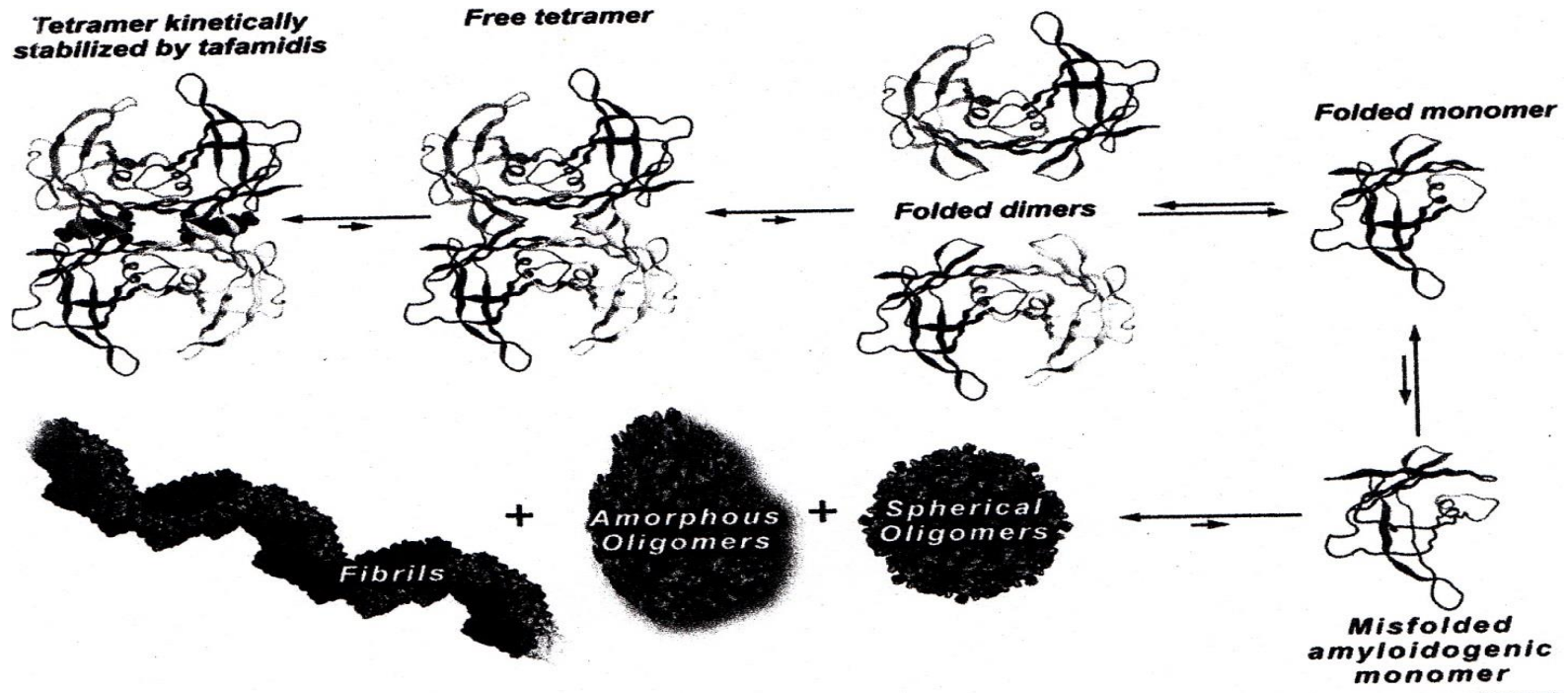
**Vericiguat = Stimulator der löslichen
Guanylatzyklase (sGC)**

**Indikation: Behandlung der symptomatischen
chron. Herzinsuffizienz bei Erw. mit red. EF, die
nach einem kürzlich aufgetretenen
Dekompensationsereignis (mit der
Notwendigkeit einer i.v. Therapie) stabilisiert
wurden**

**Phase-III-Studie VICTORIA:
Signifikante Reduktion des komb.
Risikos für KV-Todesfälle und
Hospitalisierung
Zusatz zu einer leitliniengerechten
Herzinsuffizienztherapie**

Besondere Krankheitsbilder: Herzinsuffizienz als Folge einer Instabilität und Fehlfaltung des Transthyretin-Proteins (alters- oder genetisch bedingt)

Abbildung: Park J et al. Ann Pharmacother 2020; 54: 470-7



Die Transthyretin-Amyloidose mit **Kardiomyopathie** (ATTR-CM) ist eine seltene, progressive schwer verlaufende Erkrankung, die durch destabilisiertes TTR (127 AS, 55 kDa) ausgelöst wird. Als Tetramer agiert es als Transporter für L-T4 und Retinol.

Genmutation (z.B. Val122Ile), ca. 3,4% in den USA: Monomere (statt Tetramere) führen zu **Amyloiden-Fibrillen** mit **z.B. Ablagerungen im Myokard**; häufige Diagnose: hypertrophe Kardiomyopathie > 60 J.; Lebenserwartung nach Diagnosestellung: 2-6 J.

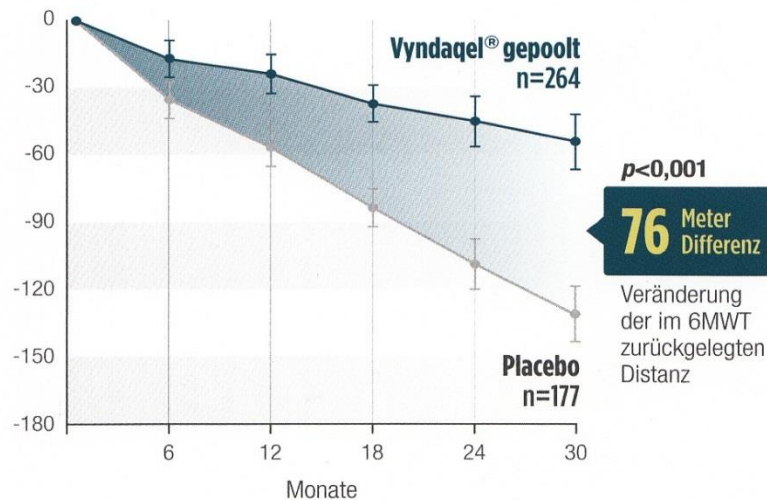
Tafamidis stabilisiert das TTR-Protein (inhibiert Dissoziation in Monomere); HWZ: ca. 49 h (vorwiegend Glucuronidierung); potentieller ABCG2-Inhibitor (MTX, Imatinib, Rosuvastatin)

Tafamidis (VYNDAQUEL)

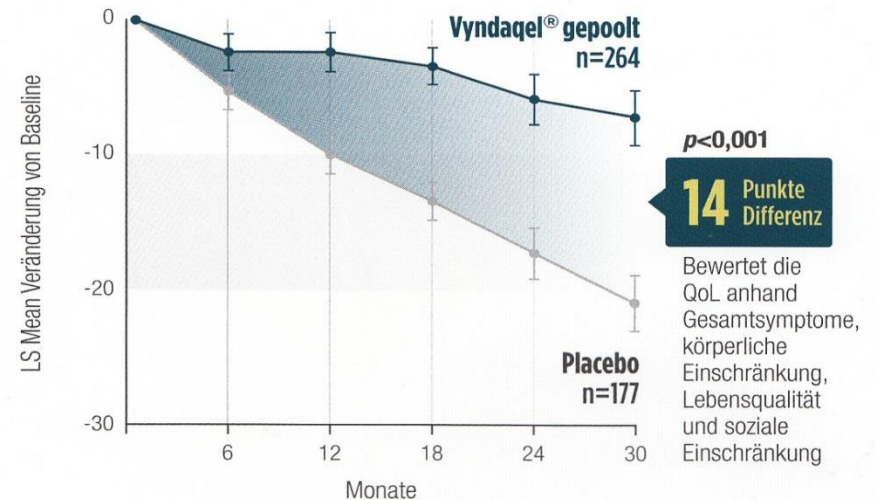
Ind.: Behandlung des Wildtyps oder der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei Erw. m. Kardiomyopathie

Dosis: 1 x 61 mg/d (ATTR-CM); vgl.: 1 x 12,2 mg/d (bei symptomat. Polyneuropathie)

Veränderung im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) gegenüber Baseline



Veränderungen im KCCQ-Score gegenüber Baseline



Vyndaqel® war mit einer signifikanten Reduktion der Abnahme der Funktionsfähigkeit (gemessen durch den 6-Minuten-Gehtest) und der Lebensqualität (gemessen durch KCCQ-OS) verbunden.**

Sekundärer Endpunkt: Analyse zur Gesamtmortalität

Nach 32 Monaten: Sterblichkeitsrate: 29,5% (Tafamidis 78/264) versus 76/177 (42,9% Placebo); HR = 0,70, $p = 0,025$; (Maurer MS et al. NEJM 2018)

LDL-senkende Effekte (Überblick)

Marbach JA et al. Pharmacotherapy 2014, Jto M Ann Pharmacother 2012

• Statine	22-60%
– Fluvastatin 20-80 mg	22-36% (6er Regel)
– Simvastatin 5-80 mg	26-47%
– Atorvastatin 10-80 mg	39-56%
– Rosuvastatin 5-40 mg	45-60%
• Ezetimib	18 % (15-20%)
• <u>Bempedoinsäure (kein CYP450)</u>	<u>17-29%</u>
• Colesevelam (BAS)	12-18%
• (Pflanzensterine (2 g)	8-10%)
• PCSK9-Inhibitoren	55-75%
• <u>Inclisiran (MD: q6mo SC)</u>	<u>51%</u>
• (Lomitapid	40%)*

*Hemmung des mikrosomalen TG-Transporters → weniger Lipide werden auf ApoB übertragen → geringere LDL-Synthese (cave: NW): negativer GBA-Bescheid 2015)

Statine – PK Eigenschaften und mögliche WW-Risiken

mod. nach Lipp HP AMT 2020 (*Yoon HS et al: morgens vs. abends Einnahme)

FRAGE: WIE LANGE NOCH SIMVASTATIN???

Parameter	Simva- statin*	Lova- statin	Atorva- statin	Fluva- statin	Prava- statin	Rosuva- statin	Pitava- statin
Lacton-Prodrug	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lipophilie	++++	++++	+++	+++	+	++	++++
Absorption	60-85%	30%	30%	98%	35%	50%	85%
Bioverfügbarkeit	<5%	5%	12%	30%	18%	20%	60%
Hepat. Extraktion %	≥ 80 CYP3A4 CYP2C8	≥ 70 CYP3A4	70 CYP3A4	≥ 70 CYP2C9	45	63 (CYP2C9)	k.A. (CYP2C9)
PPB	>95%	>98%	>98%	>98%	50%	90%	96%
Halbwertszeit	2-5 h	2-5 h	7-20 h	1-3 h	1-3 h	20 h	10-13 h
Carrier-Substrat	OATP1B1 ABCB1	OATP1B1 ABCB1	OATP1B1 BCRP ABCB1	OATP1B1 BCRP	OATP1B1 BCRP ABCB1	OATP1B1 BCRP	OATP1B1 BCRP ABCB1
Äquivalenzdosis	20 mg	40 mg	10 mg	80 mg	40 mg	≤ 5 mg	k.A.

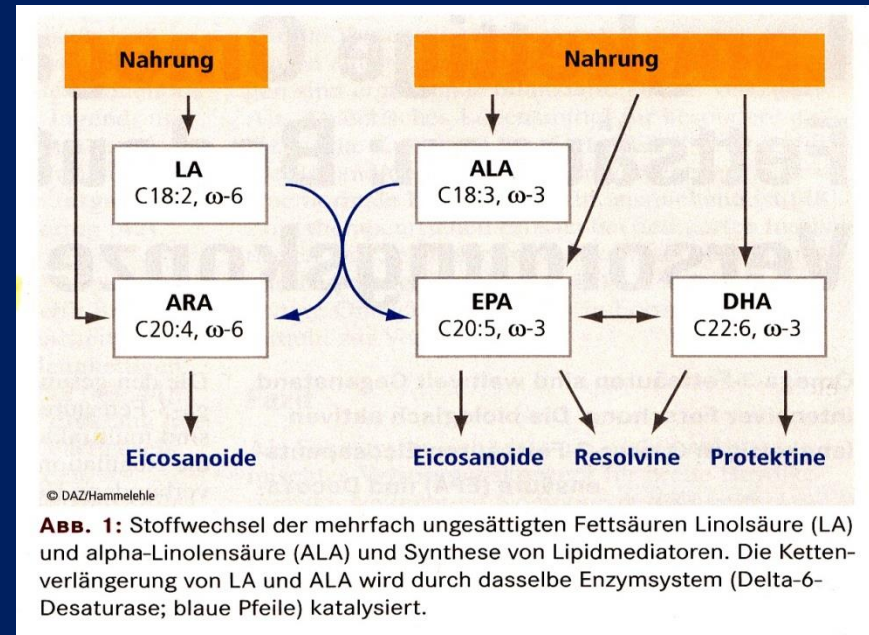
PK Wechselwirkungsrisiko: Simvastatin > Atorvastatin > Rosuvastatin

Inzidenz: Statin-assoz. Hepatotoxizität: 1:3.000 – 1: 5.000 (<http://livertox.nih.gov> 03/2017);

Prävalenz in DILI: 1-3% (RF: Alkoholabusus, biliäre Calculus, HBV – nicht das Alter!)

Langkettige Omega-3-Fettsäuren

Bedeutung und Versorgungskonzepte (DAZ 2011)



Omega-3-FS (Raps-, Lein-, Walnussöl, Krillöl, (Eier), best. Mikroalgen)

Omega-6-FS (Sonnenblumen-, Distel-, Maiskeim-, Sojaöl)

Potentielle Einsatzgebiete mit Fischöl-Präparate:

KHK, Neurologische Erkrankungen (z.B. Depression, M. Alzheimer), Gelenk- und Knochenerkrankungen, Augenerkrankungen (AMD, Sicca-Syndrom), Hauterkrankungen und Allergien (Psoriasis, Neurodermitis), CED

Omega-3-FS und Senkung des KHK Risikos

Weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen

- **REDUCE-IT: Icosapent-Ethyl (EPA-Ester; VAKZEPA Weichkapseln) erreicht höhere EPA-Spiegel** Ind.: Reduzierung des Risikos für kardio-vaskuläre Ereignisse; Kritikan der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie: Verwendung von Paraffinöl als Vergleich (Δ Maiskeimöl*)
- **STRENGTH-Studie:** 4 g Omega-3-Carbonsäuren (DHA/EPA; [EPANOVA])/Tag vs. Maiskeimöl; n = 13.078 Patienten mit hohem KHK-Risiko – Studienabbruch wegen Unwirksamkeit im Januar 2020: TG und hsCRP $\downarrow$ (-19% und -20%); KHK-Ereignisse p = n.s.; erhöhtes Risiko von VHF?

Einsatz bei Patienten mit hohem (oder sehr hohem Risiko) und Triglycerid-Werten zwischen 2,5-5,6 mmol/l (135-499 mg/dl) – trotz Statintherapie -: Icosapent Ethyl 2 x 2 g/Tag (+ Statin u.a.) ESC2020

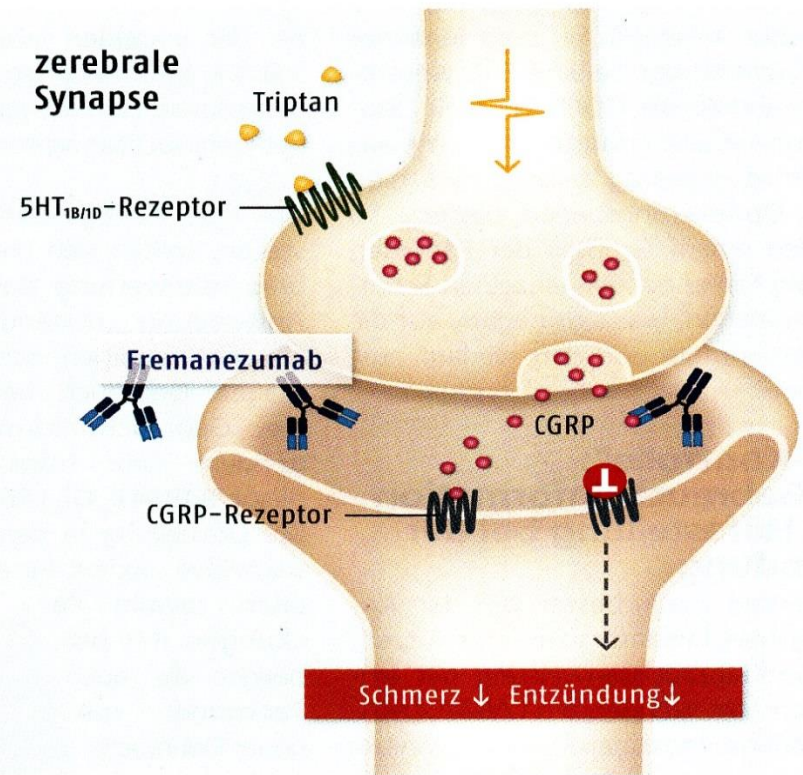
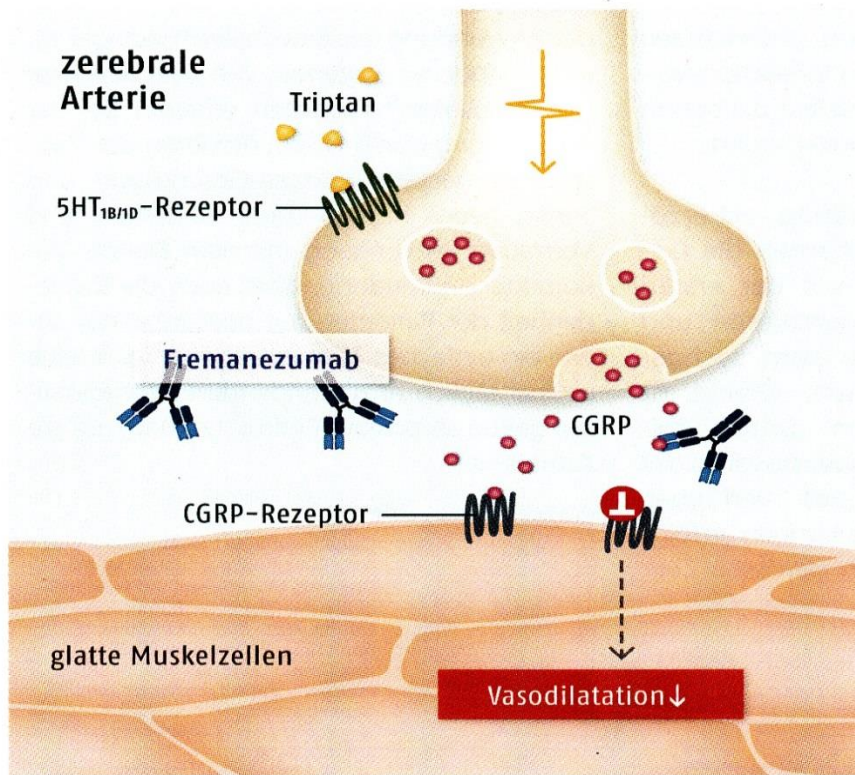
***Maiskeimöl vs. Paraffin: Triglyceride: -0,9% vs. +2,2%, LDL-C.: -1,1% vs. +10,2%, Apolipoprotein B: -1% vs. +7,8%, hsCRP: -6,3% vs. +32%**

Mod nach Mason RP, Eckel RH. Am J Med. 2021 Apr 14:S0002-9343(21)00227-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.03.014; 2. Kalstad AA et al. OMEMI-Prüfärzte. *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):528-539; 3. Sue Hughes. REDUCE-IT: CV Benefit of Icosapent Ethyl Directly Related to EPA Levels - Medscape - Apr 02, 2020

Gliederung

- **Antianämika (incl. Eisentherapie)**
- **Autoimmunerkrankungen: JAK-Inhibitoren und verschiedene Biologicals**
- **Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie und LDL**
- **ZNS: Coanalgetika und Hypnotika**
- **Onkologie: Antiandrogene und WW**

Antagonisierung von CGRP in der Migräne (DAZ 2022)



Das Neuropeptid CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) spielt bei der Pathophysiologie der Migräne eine zentrale Rolle. Insbesondere im Bereich des Trigeminusnervs führt es zur Schmerzauslösung in Verbindung mit neurogenen Entzündungen sowie zur Vasodilatation zerebraler Gefäße. Fremanezumab ist ein Antikörper, der hochspezifisch gegen das Neuropeptid CGRP gerichtet ist. Erenumab und Galcanezumab sind Antikörper, die gegen den zugehörigen CGRP-Rezeptor gerichtet sind und den körpereigenen Agonisten CGRP von seiner Bindungsstelle verdrängen. Als Folge wird die Anfallshäufigkeit bei Patienten mit chronischer Migräne reduziert.

Tab.: **CGRP-Antikörper im Vergleich** [nach H. Göbel]

	Erenumab (Aimovig®)	Fremane- zumab (Ajovy®)	Galcane- zumab (Emgality®)	Eptinezumab
Target	CGRP- Rezeptor	CGRP	CGRP	CGRP
untersuchte Migräneform	episodisch chronisch	episodisch chronisch	episodisch chronisch Cluster- Kopfschmerz	episodisch chronisch
Applikation	s.c. monatlich	s.c. monatlich, dreimonatlich	s.c. monatlich	i.v.
Halbwertszeit (Tage)	21	31	27	28
Entwick- lungsphase	zugelassen	zugelassen	zugelassen (Cluster-Kopf- schmerz nur in den USA)	Phase III (episo- dische Migräne) Phase II (chro- nische Migräne)

Übliche Dosierungen: Erenumab: 70 mg s.c./Monat, Fremanezumab: 225 mg s.c./Monat oder 675 mg s.c./Quartal; Galcanezumab: 240 mg s.c. (LD), dann: 120 mg s.c./Monat (DAZ 2021)

NNH: Erenumab vs. Topiramat; Indirekter Vergleich: äquieffektiv aber besser verträglich (Overeem LH et al. CNS Drugs 2021)

Niedermolekulare CGRP-Antagonisten* und 5HT(1F)-Agonisten**

Indikation: akute Behandlung der Migräne (Joyner KR et al. Ann Pharmacother 2021)

- **Rimegepant*(NURTEC)**
 - Metabolismus: CYP3A > 2C9; HWZ: 11 h (Ausscheidung: ca. 78% fäkal, 24% renal)
 - Dosis: 75 mg/Tag
 - Keine Anwendung bei CrCl < 15 ml/min bzw. CP C
 - Vermeidung von moderaten bzw. potenten CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren
 - Vermeidung von P-GP- und ABCG2 (=BCRP)-Inhibitoren
- **Ubrogepant*(UBRELVIY)**
 - Metabolismus: CYP3A4; HWZ: 5-7 h (Ausscheidung: ca. 83% fäkal, 9,5% renal)
 - Dosis: 50-100 mg/Tag
 - Keine Anwendung bei CrCl < 15 ml/min; GFR: 15-30 ml/min bzw. CP C: 50 mg
 - Kontraindikation: potente CYP3A-Inhibitoren; moderate: 50 mg
 - Vermeidung von potenten CYP3A-Induktoren; moderate: -100 mg
 - PGP- bzw. ABCG2-Inhibitoren: 50 mg
- **Lasmiditan**(REYVOW)**
 - PD: selektiver 5HT(1F)-Agonist; keine Beeinflussung des 5-HT1B-Rezeptors (vgl. Triptan)
 - F = 40%, HWZ: 5,7 h; Non-CYP450-assoz. Metabolisierung
 - Lasmiditan ist ein Pgp-Inhibitor! (Dosis: 50-200 mg/Tag)

NW: Nausea, Somnolenz, trockener Mund (annähernd Placebo-Niveau)



Orexin-„Blocker“

OX1RA

OX2RA

Duale OX1/2RA (DORAs)

Lemborexant (FDA 2019: DAYVIGO),

Suvorexant (FDA 2014: BELSOMRA)

Filorexant, Almorexant, Seltorexant,

Daridorexant (QUVIVIQ) – DAZ 2022

Orexin-A (Hypocretin-A), Orexin-B (Hypocretin-2)

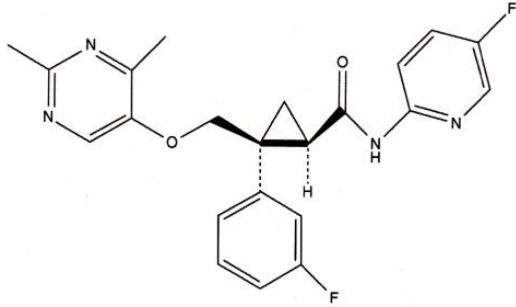
Orexine steigern den Appetit, erhöhen die Aufmerksamkeit und Wachheit

Durch eine duale Blockade von OX1R und OX2R besteht die Option, das Einschlafen zu fördern und die nächtlichen Wachphasen zu verkürzen

Mehr als 20% aller Erwachsenen leiden regelmäßig unter Schlafstörungen

Insomnien (Ein und/oder Durchschlafstörungen), Hypersomnien (Tagesschläfrigkeit [z.B. Narkolepsie]), Parasomnien (Auffälligkeiten während des Schlafs z.B. Wandeln), zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen und schlafbezogene Atem- und Bewegungsstörungen

Lemborexant (DAYVIGO™): Key Points



Chemical structure of lemborexant

An orexin receptor antagonist was developed by Eisai Inc. for the treatment of adults with insomnia and is being investigated for the treatment of ISWRD associated with mild to moderate Alzheimer's disease

Received its first approval (with interim final scheduling) on 20 December 2019 in the USA; approved in Japan on the 23 January 2020

Approved for use in adult patients for the treatment of insomnia, characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance

Orexine sind Neuropeptide (die in Orexin-Neuronen produziert werden), die an OX1R (Orexin-Typ-1-Rezeptoren) und OX2R binden.

Sie regulieren den Schlaf-Wach-Rhythmus, den Appetit, das Belohnungssystem, Emotionen und Motivationen

Zulassungsempfehlung für QUVIVIQ durch die CHMP (24.02.2022)

Ind.: Behandlung erw. Patienten mit Schlaflosigkeit (betr. Ein- und Durchschlafen), die durch Symptome gekennzeichnet ist, die seit mind. 3 Monaten bestehen und erhebliche Auswirkungen auf das Tagesgeschehen haben

Einnahme von 25 mg od. 50 mg ca 30 min vor dem Schlafengehen (Planung: mind. 7 h Schlaf). Zu erwarten: ca. 12-18 min weniger wach, ca. 8-12 min schnelleres Einschlafen, ca. 22 min längeres Schlafen; NW: Nasopharyngitis, Kopfschmerzen

In der Diskussion: Verschlimmerung von Depressionen?

Erst bei supratherapeutischen Dosen: „Drug-liking“ wie bei Z-Substanzen

Gliederung

- **Antianämika (incl. Eisentherapie)**
- **Autoimmunerkrankungen: JAK-Inhibitoren und verschiedene Biologicals**
- **Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie und LDL**
- **ZNS: Coanalgetika und Hypnotika**
- **Onkologie: Antiandrogene und WW**

PK Wechselwirkungen in Uroonkologie

Antiandrogene im Vergleich (gemäß Fachinformation ZYTIGA, XTANDI, ERLEADA, NUBEQA; Stand 04/21)

INN	Antiandrogen als Ursache	Konsequenz
Abirateron	CYP2D6-Inhibitor	AUC (Dextromethorphan): +190%*
Enzalutamid**	CYP3A-Induktion CYP2C19-Induktion CYP2C9-Induktion	AUC (Midazolam): - 87% AUC (Omeprazol): -70% AUC (S-Warfarin): -56%
Apalutamid	CYP3A-Induktion CYP2C19-Induktion CYP2C9-Induktion	AUC (Midazolam): - 92% AUC (Omeprazol): -85% AUC (S-Warfarin): -46%
	ABCB1-Induktion	AUC (Fexofenadin): -32%
Darolutamid	CYP3A-Induktion	AUC (Midazolam): - 29%
	ABCG2 (BCRP)-Inhibition	AUC (Rosuvastatin) +400%

***190% = Faktor x 2,9; **Inhibition und Induktion von P-gP, BCRP, MRP2 (Darm), OAT3, OCT-1 in vivo möglich (gemäß FI)**

Wechselwirkungen von DOAK und antineoplastischer Therapie – eine Tabelle mit Hindernissen!

Kröger K, Langer F. Im Fokus Onkologie 2018; 21(12) für die AGSMO

Tab. 3: Antineoplastische Substanzen mit Wechselwirkungen, aufgrund derer die Gabe von direkten oralen Antikoagulantien kontraindiziert bzw. nicht empfehlenswert ist oder nur mit Vorsicht erfolgen sollte

Wirkstoffgruppe	Antineoplastische Substanzen	Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)			
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antimitotika	Vinblastin	für alle vier DOAK kontraindiziert			
	Paclitaxel		vermeiden, Daten fehlen		vermeiden, Daten fehlen
Anthrazykline	Doxorubicin	für alle vier DOAK kontraindiziert			
Tyrosinkinase-hemmer	Imatinib, Crizotinib, Vandetanib, Sunitinib	für alle vier DOAK kontraindiziert			
	Vemurafenib		vermeiden, Daten fehlen		vermeiden, Daten fehlen
hormonale Substanzen	Abirateron, Enzalutamid	für alle vier DOAK kontraindiziert			
immun-modulierende Substanzen	Dexamethason, Tacrolimus	für alle vier DOAK kontraindiziert			
	Cyclosporin	kontraindiziert	mit Vorsicht anwenden	kontraindiziert	mit Vorsicht anwenden
	Prednison		vermeiden, Daten fehlen		vermeiden, Daten fehlen

„mit Vorsicht verwenden“ = evtl. Dosis anpassen oder anderes DOAK nutzen; Daten der Tab. basieren auf [7]

Bei der Beurteilung des Interaktionspotenzials ist grundsätzlich zu bedenken, dass Zytostatika wie z. B. Doxorubicin innerhalb eines Chemotherapiezyklus nur an wenigen Tagen verabreicht werden, während die Einnahme von Tyrosinkinasehemmern in der Regel über einen längeren Zeitraum erfolgt.