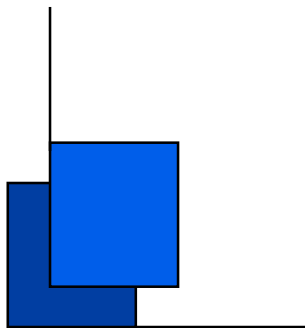


# Querschnittsbereich

## Klinische Pharmakologie/Allgemeinmedizin

### Neue Arzneimittel



Prof. Dr. med. Gunther Hartmann  
Leiter Abteilung Klinische Pharmakologie

Dr. med. Barbara Grün, Assistenzärztin



## **Neue Arzneimittel 2003-2005 (Auswahl)**

### **HIV**

Atazanavir: Protease-Inhibitor

Emtricitabin: nukleosidischer Reverse-Transcriptase-Inhibitor

Enfuvirtid: Fusionsinhibitor

### **Hepatitis B**

Adefovirdipivoxil: Nukleotidanalogen, Polymerase-Inhibitor

### **Influenza**

Oseltamivir (Tamiflu): Neuroaminidase-Hemmer

### **Tumorthherapie**

Cetuximab: Ab gegen EGFR, Kolonkarzinom

Bevacizumab: Ab gegen VEGF, Angiogenese-Hemmer, Kolonkarzinom

### **Antiemetikum:**

Palonosetron: 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist

Aprepitant: Human-Substanz-P-Neurokinin-1-(NK1-)Rezeptorantagonist

### **Immunsystem:**

Everolimus: Lymphozyten-Hemmung, Immunsuppression

Pegfilgrastim: rek. Protein, G-CSF, pegylierte Form, gegen Neutropenie

### **Diabetes**

Insulin-Glucilin: rek. Humaninsulin-Analogen, rasches Anfluten, kurze Wirkdauer

Insulindetemir: langwirksames Basalinsulin

### **Hypertonus**

Olmesartan: Angiotensin II Rezeptor-Antagonist

Manidipin: Ca-Antagonist, Hypertonie

Eplerenon: Aldosteron-Rezeptorantagonist

### **Lipidstoffwechsel**

Omega-3-Säuren-Ethylester: bei Hypertriglyceridämie

Ezetimib: Cholesteroll Resorptionshemmer

### **Gerinnung:**

Melagatran and Yimelagatran: Thrombin Hemmer, bei Knie- und Hüftgelenksoperationen

Drotrecogin alpha: rek. Protein C, zur Sepsis-Behandlung

### **ZNS**

Pregabalin: GABA-Analogen, neuropathische Schmerzen, Epilepsie

**Erste Vertreter einer neue Wirkstoffklasse:**

Ezetimib: Cholesterol Resorptionshemmer

Bortezomib: Proteasomen-Inhibitor: multiples Myelom

Enfuvirtid: Fusionsinhibitor, HIV

Cetuximab: Ab gegen EGFR, Kolonkarzinom

Bevacizumab: Ab gegen VEGF, Angiogenese-Hemmer

# Pegfilgrastim 1.1.2003

**Neulasta®**

## **Allgemeines**

Zytokin; humanes Glykoprotein, pegylierte Form des Wachstumsfaktors Filgrastim

## **Wirkung**

Bindung an G-CSF-Rezeptoren, Förderung der Reifung und Differenzierung neutrophiler Granulozyten und der Freisetzung aus KM; Verbesserung der Funktion reifer Neutrophilen

## **Nebenwirkung**

Knochenschmerzen, nicht-kardiale thorakale Schmerzen, Arthralgien, Myalgien, leichte Erhöhung der Harnsäure, LDH, AP i.S.

## **Indikation**

Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien, Verminderung der Häufigkeit des neutropenischen Fiebers bei Patienten, die aufgrund einer malignen Grunderkrankung eine zytotoxische Therapie erhalten

## **Kontraindikation**

Cave: Akute Leukämie, Hochdosischemotherapie/Myelosuppressive Therapie, beginnende pulmonale Beschwerden mit Infiltraten, Verschlechterung der Lungenfunktion

## **Anwendung und Dosierung**

6 mg s.c., 24 h nach einer zytotoxischen Therapie, 1 Dosis/Chemotherapie

## **Besonderheiten**

Pegylierung bedingt verminderte renale Elimination und Erhöhung der HWZ von 4-6 auf 15-80 h, damit reicht einmalige Gabe. Vorübergehende Leukozytose, Milzrupturen

# Drotrecogin alfa 15.11.2002

**Xigris®**

## **Allgemeines**

Rekombinante Form des endogen aktivierten Protein C, 400 Aminosäuren, gentechnische Herstellung

## **Wirkung**

Wirkt wie Protein C: Inaktivierung Faktor Va, VIIIa, Begrenzung der Thrombinbildung, infolgedessen negative Rückkopplung auf Blutgerinnung; antithrombotisch, profibrinolytisch, antiinflammatorisch

## **Nebenwirkung**

Erhöhtes Blutungsrisiko: Hautblutungen, gastrointestinale Blutungen, intrakranielle Blutungen; Kopfschmerzen

## **Indikation**

Schwere Sepsis mit multiplem Organversagen, zusätzlich zur Standardtherapie

## **Kontraindikation**

Aktive innere Blutung, gleichzeitige Heparin-Therapie, bekannte Blutungsneigung, schwere chronische Lebererkrankung, intrakranielle pathologische Veränderungen, Neoplasmen oder zerebrale Herniation, Thrombozyten < 30.000

## **Anwendung und Dosierung**

Intravenös, 24 µg/kg/h über 96 h, keine Dosisanpassung bei Leber-, Nierenfunktionsstörungen

## **Besonderheiten**

Erste medikamentöse Möglichkeit zur Sepsisbehandlung, Senkung des relativen Risikos, an Sepsis zu sterben, um 19,4%, Senkung 28-Tage-Sterblichkeit um 6,1% (Zulassungs-Studie Phase III), jedoch keine Langzeitdaten.

# Olmesartan 1.10.2002

Olmetec, Votum®

## Allgemeines

Angiotensin-II-Rezeptorantagonist

## Wirkung

Als Prodrug im Gastrointestinal-Trakt Umwandlung in aktiven Metaboliten Olmesartan, Antagonist an AT1-Rezeptoren, Blockade der AT-II-Wirkung;

## Nebenwirkung

Schwindel, Husten, Infektionen der oberen Atemwege, Brustschmerz, Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie, Hyperurikämie; symptomat. Hypotonie; sehr selten Angioödem

## Indikation

Essenzielle Hypertonie

## Kontraindikation

Schwangerschaft, Stillzeit, Gallenwegsobstruktion, schwere Nieren- und Lebererinsuffizienz

## Anwendung und Dosierung

10 – 40 mg per os 1x täglich; auch Kombinationstherapie mit Hydrochlorothiazid

## Besonderheiten

HWZ 10 –14 h, Wirkung > 24 h; Wirkungseintritt 2 Wo nach Beginn; Cave: schwere Nierenerkrankung bilaterale Nierenarterienstenose, cave bei Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Lithium-Präparaten; geringerer Effekt bei Farbigen (niedriger Reninstatus)

# Manidipin 1.4.2004

Manyper®

## Allgemeines

Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (wie Nifedipin), Blockade von L-Typ -Calciumkanälen

## Wirkung

Hemmung des Calcium-Einstroms in die Muskelzellen des Herzens und der Blutgefäße → Erweiterung der Blutgefäße, Verbesserung der Blutversorgung des Herzmuskels, Milderung od. Verhinderung von Gefäß-Spasmen an Herzkranzgefäßen

## Nebenwirkung

Häufig: Schwindel, Palpitationen, Knöchelödeme, Kopfschmerz; selten A.p.-Beschwerden bis Myokardinfarkt

## Indikation

leichte bis mittelschwere arterielle Hypertonie

## Kontraindikation

Kindesalter, Schwangerschaft und Stillzeit, instabile Angina pectoris oder nach Myokardinfarkt (in den ersten 4 Wochen), nicht behandeltes Herzversagen,  $CR_{CL} < 10$  ml/min, mäßige bis schwere Leberfunktionsstörung, gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

## Anwendung und Dosierung

Oral;

Anfangsdosis: 10 mg 1-mal täglich morgens nach dem Frühstück

Erhaltungsdosis: ist Blutdrucksenkung nach 2-4 Wo.unzureichend, auf 20 mg 1-mal täglich steigern

## Besonderheiten

Langsam einsetzende Wirkung, lange Wirkdauer (24 h), keine klinisch relevante Steigerung der Herzfrequenz; ausgeprägte hepatische Metabolisierung über CYP3A4; cave Erhöhung Digoxinspiegel

# Eplerenon 15.10.2004

**Inspra®**

## **Allgemeines**

Aldosteron-Rezeptorantagonist, Antihypertonikum

## **Wirkung**

Selektive Bindung an Mineralcorticoid-Rezeptoren, kompetitive Hemmung von Aldosteron; Aldosteron, Renin i. Plasma erhöht; verringerte K-Ausscheidung, vermehrte Na-Ausscheidung, RR-Senkung

## **Nebenwirkung**

Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörungen, Diarrhoe, Kraftlosigkeit

## **Indikation**

Stabile Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt, zusätzlich zur Standardtherapie (z.B. Betablocker)

## **Kontraindikation**

Hyperkaliämie, mäßige bis schwere Niereninsuffizienz, schwere Leberinsuffizienz, Ko-Medikation mit kaliumsparenden Diuretika und starke CYP3A4-Hemmer (Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin); cave gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren

## **Anwendung und Dosierung**

Oral; initial 25 mg/ Tag, Zieldosis 50 mg/Tag. Beginn 3-14 Tage nach Myokardinfarkt

## **Besonderheiten**

Selektive Bindung an Mineralcorticoid-Rezeptor, daher weniger unerwünschte Wirkungen; regelmäßige Kontrolle des Serum-Kaliums; weniger Hypokaliämien, Rhythmusstörungen und plötzliche Herztode in der frühen Behandlungsphase

# Pregabalin 1.9.2004

**Lyrica®**

## **Allgemeines**

Antiepilektikum, Antikonvulsivum

## **Wirkung**

Analgetisch, anxiolytisch, antikonvulsiv; Pregabalin = GABA-Analogon. Blockierung an spannungsabhängige Calciumkanäle im ZNS, dadurch Hemmung der Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern wie Noradrenalin und Substanz P; Wirkungseintritt innerhalb 1 Woche

## **Nebenwirkung**

Benommenheit, Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Schwindel, Ataxie, Koordinationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrung;

## **Indikation**

Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen, Zusatztherapie bei Epilepsie (partielle Anfälle mit/ohne Generalisierung) bei Erwachsenen

## **Kontraindikation**

Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff oder sonstige Bestandteile; Anwendung nicht empfohlen bei Kindern < 12 Jahren, Schwangeren und Glucose-Galactose-Malabsorption

## **Anwendung und Dosierung**

Oral; Beginn mit 150 mg p.o./ Tag in 2-3 Einzeldosen, schrittweise bis auf max. 600 mg erhöhen  
Gleiches Dosierungsschema für Epilepsie und Neuropathische Schmerzen

## **Besonderheiten**

Keine Bindung an Plasmaproteine, praktisch keine Metabolisation, unveränderte renale Ausscheidung; Hämodialysierbar; Keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika, Kontrazeptiva, Alkohol. Mögliche Verstärkung der Wirkung von Lorazepam

## **Allgemeines**

Antiinfektivum, Fusionsinhibitor, Polypeptid 36 AS), neue Wirkstoffklasse in der HIV-Therapie

## **Wirkung**

Bindung an virales Mantel-Glykoprotein gp, dadurch Verhinderung einer Konformationsänderung der gp41-Untereinheit des Glykoproteins, dadurch keine Fusion des Virus mit der Wirtszellmembran von CD4+ Zellen mehr möglich

## **Nebenwirkung**

Schmerzen an der Injektionsstelle, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Anorexie, Depressionen, Angst-Zustände, Muskel-, Gelenk-, Gliederschmerzen, erhöhte Rate an bakteriellen Infektionen, Pneumonien

## **Indikation**

HIV-1- Infektion, Kombinationstherapie mit anderen retroviralen Arzneimitteln bei Patienten mit Unverträglichkeit oder Resistenzentwicklung i.R. einer bereits durchgeführten konventionellen retroviralen Therapie

## **Kontraindikation**

Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff, cave Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und schwerer Niereninsuffizienz

## **Anwendung und Dosierung**

Subkutan; 90 mg s.c. 2 x täglich

## **Besonderheiten**

Erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse in der HIV-Therapie, der Fusionsinhibitoren. Wirksamkeit gegen Wildtyp-Isolate aus Labor und Klinik, gegen Viren mit Resistenzen gegen andere Klassen von antiretroviralen Arzneimitteln. Keine Dosisanpassung bei Krea-Clearance > 35 ml/min. Kein Inhibitor der Cytochrom P450-Enzyme.

# Oseltamivir 1.10.2002

**Tamiflu®**

## **Allgemeines**

Neuraminidasehemmer

## **Wirkung**

Umwandlung in aktiven Metaboliten, selektive Hemmung der Virus-Neuraminidasen, Hemmung der Freisetzung von neu gebildeten Viruspartikeln über Hemmung der Neuraminidase auf Virion-Oberfläche

## **Nebenwirkung**

Übelkeit, Erbrechen, Bauchmerzen, sehr selten Hepatitis; Kinder: Nasenbluten, Konjunktivitis, Ohrschmerzen

## **Indikation**

Therapie **und** Prophylaxe der Influenza A, B

## **Kontraindikation**

Überempfindlichkeit gegen Oseltamivirphosphat; cave Schwangerschaft, immunsupprimierte Patienten, chronische kardiale/ respiratorische Erkrankungen

## **Anwendung und Dosierung**

Therapie der Influenza: 75 mg p.o. 2x/Tag über 5 Tage, Einleitung bei Symptombeginn

Prophylaxe: 75 mg 1x/Tag über 7 Tage, innerhalb von 2 Tagen nach Kontakt mit Infizierten, max. 6 Wo

## **Besonderheiten**

Lipophileres Prodrug, keine Interaktion mit Cyp 450; renale Ausscheidung, daher Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Kein Ersatz für Gripeschutzimpfungen, bei Kindern nur zur Therapie. Berichte über Suizide unter Tamiflu-Einnahme werden derzeit überprüft.

# Emtricitabin 15.11.2003

Emtriva®

## Allgemeines

Virustatikum; nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

## Wirkung

Wirkt spezifisch gegen HIV-1, HIV-2 und HBV;  
Phosphorylierung zu Emtricitabin-5`-triphosphat → Hemmung der Reversen Transkriptase des HIV → DNA-Kettenabbruch

## Nebenwirkung

Sehr häufig: Kopfschmerzen; Diarrhö, Übelkeit; erhöhte Kreatinkinase, Neutropenie, Anämie. Lipodystrophie bei gleichzeitiger antiretroviraler Kombinationstherapie möglich; tödliche Laktatazidose nach Monaten bei HCV/HBV-Koinfektion u. antiretroviralen Therapie.

## Indikation

Nur in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder. Nur begrenzte Daten bei HBV-/HCV-Koinfektion

## Kontraindikation

Überempfindlichkeit gegenüber Emtricitabin oder Hilfsstoffe

## Anwendung und Dosierung

Oral;

200 mg (1 Hartkapsel) 1x/Tag bei Erw., Jugendliche bzw. Kinder mit Mindestgewicht von 33 kg

240 mg in Form der Lösung bei Pat., die keine Hartkapseln schlucken können:

## Besonderheiten

Extrem lange Plasma- u. intrazelluläre HWZ (39 h) → einmal tägliche Gabe ausreichend;

Elimination durch aktive tubuläre Sekretion → Dosisanpassung bei einer  $CL_{CR} < 50$  ml/min;

Geringes Potenzial für CYP450-vermittelte WW

# Insulinglusilin 1.11.2004

**Apidra®**

## **Allgemeines**

Kurz wirksames rekombinantes Humaninsulin-Analogon

## **Wirkung**

Senkung des Blutglucose-Spiegels durch Stimulierung der peripheren Glucoseaufnahme, Hemmung der Glucoseproduktion in der Leber, Hemmung der Proteolyse, der Lipolyse in Adipozyten, Förderung der Proteinsynthese

## **Nebenwirkung**

Hypoglykämie, lokale Überempfindlichkeitsstörungen, selten Lipodystrophie

## **Indikation**

Erwachsene mit Diabetes mellitus

## **Kontraindikation**

Hypoglykämie, Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff; keine hinreichenden Daten für Schwangere

## **Anwendung und Dosierung**

Subkutan oder subkutane Pumpeninfusion; 0-15 Min. vor oder nach den Mahlzeiten; auch in Kombinations-

therapie mit Langzeit-Insulinen und oralen Antidiabetika

1 IE Insulinglusilin senkt BZ wie 1 IE Human-Insulin

## **Besonderheiten**

Keine Aggregation zu Hexameren (AS-Austausch), daher schnellere Resorption (2x), schnellere Anflutungszeit als Normalinsulin; absolute Bioverfügbarkeit ca. 70%, unabhängig von Injektionsstelle. Schnellere Wirkung auch bei adipösen Patienten und bei eingeschränkter Nierenfunktion.

# Insulindetemir 15.8.2004

**Levemir®**

## **Allgemeines**

Antidiabetikum; lösliches, lang wirkendes basales Insulinanalogon, Kombination mit kurz wirksamen Insulin

## **Wirkung**

Bindung an Insulinrezeptoren, Erhöhung der Aufnahme von Glucose in Muskel- und Fettzellen;  
Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber; Wirkdauer bis 24 h

## **Nebenwirkung**

Häufig: Hypoglykämie; Reaktionen an der Injektionsstelle, gelegentlich: Refraktionsanomalien bei Beginn der Insulintherapie, Lipodystrophie an Injektionsstelle

## **Indikation**

Diabetes mellitus Typ 1 und 2

## **Kontraindikation**

Überempfindlichkeit gegen Insulindetemir oder einen der sonstigen Bestandteile

## **Anwendung und Dosierung**

s.c. in die Haut der Bauchdecke, des Oberschenkels oder des Oberarms;  
Dosis muß individuell angepasst werden; je nach Bedarf einmal oder zweimal täglich

## **Besonderheiten**

Im Vergleich zum Humaninsulin fehlt die AS Threonin in Position B-30, an der AS Lysin in Position B-29 wurde C-14-Myristinsäure eingefügt → Aggregation zu löslichen Hexameren, die nach Injektion langsam dissoziieren; reversible Bindung der Monomere über Fettsäure an Albumin → verzögerte Insulinwirkung, da nur die freie Form biologisch aktiv ist → homogenere, längere Wirkung ohne Spitzenwirkung

# Ezetimib 15.11.2002

**Ezetrol®**

## **Allgemeines**

Lipidsenker, Cholesterol-Resorptionshemmer

## **Wirkung**

Anlagerung an Bürstensaum des Dünndarms, verhindert Resorption des Nahrungscholesterins und die Wiederaufnahme von endogenem Cholesterin aus enterohepatischem Kreislauf

## **Nebenwirkung**

Monotherapie: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Diarrhoe

Kombinationstherapie mit Statin: Kopfschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Erhöhung GPT, GOT

Reversible Rhabdomyolyse, Hepatitis, Pankreatitis, Thrombozytopenie

Mögliche Interaktion mit Warfarin, Blutungen

## **Indikation**

Hypercholesterinämie

## **Kontraindikation**

Kombination aus Statin und Ezetimib in der Schwangerschaft, cave Kinder < 10 Jahre

## **Anwendung und Dosierung**

10 mg oral/ Tag; Mono- und Kombinationstherapie mit Statin möglich

## **Besonderheiten**

Erster Vertreter der neuen Substanzklasse der Cholesterol-Resorptionshemmer, keine Erhöhung der Cholesterin-Ausscheidung über Galle, keine Hemmung der Cholesterin-Synthese in der Leber. Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz; keine Kombination mit Fibraten; cave Gabe von Cholestyramin; Ezetimib+Statin senkt LDL bis 25% (EASE-Studie)

# Omega-3-Säurenethylester 15.1.2003

## Allgemeines

Lipidsenker, Ethylester der mehrfach ungesättigten essenziellen Fettsäuren Eicopentaensäure, Docosahexaensäure

## Wirkung

Senkung der Triglyzeridsynthese in Leber (ungeeignete Substrate für TG-synthetisierende Enzyme und Hemmung der Veresterung anderer FS); dadurch Senkung von VLDL. Zusätzlich gesteigerte Oxidation von FS in Leber, dadurch weniger verfügbare freie FS für TG-Synthese. Beeinflussung der Homöostase und Blutdruck

## Nebenwirkung

Reflux, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Ekzeme, Erhöhung der Transaminasen, moderat verlängerte Blutungszeit, daher cave Antikoagulanzen, Patienten mit hohem Blutungsrisiko

## Indikation

Endogene Hypertriglyzeridämie zusätzl. Diät, Hypertriglyzeridämie kombiniert mit Statin  
Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt zusätzl. Standardprophylaxe

## Kontraindikation

-

## Anwendung und Dosierung

Oral; 1 Kps = 1000 mg; bei Hypertriglyzeridämie: 2-4 Kps./Tag p.o.; nach Myokardinfarkt: 1 Kps./Tag p.o.

## Besonderheiten

Als Nahrungsergänzung nach Myokardinfarkt deutliche Senkung des Risikos für erneuten Infarkt, Reduktion der Gesamtsterblichkeitsrate um 20 %, der kardiovaskulären Todesfälle um 45% (GISSI-Studie 1999)  
Cave: limitierte Erfahrungen bei sekundärer Hypertriglyzeridämie (unbehandelter D.m.), gleichzeitige Therapie mit Fibraten

# Adefovirdipivoxil 15.4.2003

Hepsera®

## Allgemeines

Nukleotidananalogon

## Wirkung

Prodrug wird in Wirtszelle in Adefovirphosphat umgewandelt, Hemmung der viralen Polymerasen durch Bindungskonkurrenz (größere Ähnlichkeit mit dem Protease-Substrat!), Einbau in Virus-DNS, DNS-Kettenabbruch

## Nebenwirkung

Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Flatulenz, Asthenie, Bauch- und Kopfschmerzen

## Indikation

Chronische Hepatitis B, insbesondere Pat., die keine Interferon-Therapie erhalten dürfen/können bzw. bei Lamivudin-resistenter HBV; auch bei Fibrose, kompensierter und dekomensierter Lebererkrankung

## Kontraindikation

Überempfindlichkeit gegen Arzneistoff; Anwendung nicht empfohlen bei Pat. < 18 J

## Anwendung und Dosierung

Oral; 10 mg (1 Tbl.) 1x tägl.

## Besonderheiten

Renale Ausscheidung, daher Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz; bei Pat. mit Lamivudin-Resistenz Erhöhung des Serum-Kreatinins, Nierenversagen; Überwachung auf Laktatazidose und Hepatomegalie  
Schnelle starke Hemmung der HBV-Replikation, weniger Resistenzentwicklung als bei Lamivudin (20% nach 1 Jahr)!

# Bevacizumab 1.2.2005

**Avastin®**

## **Allgemeines**

Rekombinanter monoklonaler IgG1-Antikörper, Angiogenesehemmer

## **Wirkung**

Bindung an Gefäßwachstumsfaktor VEGF, verhindert Bindung des VEGF an seine Rezeptoren auf Endothel; dadurch Reduzierung der Vaskularisierung von Tumoren und Wachstumshemmung.  
Hemmung der Krankheitsprogression

## **Nebenwirkung**

Asthenie, Diarrhoe, Hypertonie, Proteinurie, Übelkeit, Schmerzen, Beeinträchtigung der Wundheilung

## **Indikation**

Metastasiertes Kolon-/Rektumkarzinom, Kombinationstherapie mit i.v. 5-FU/Folinsäure oder i.v. 5-FU/Folinsäure/Irinotecan als First-line-Therapie

## **Kontraindikation**

Überempfindlichkeit gegen humane Antikörper, unbehandelte ZNS-Metastasen, Schwangerschaft und Stillzeit

## **Anwendung und Dosierung**

Intravenös; 5 mg/kg KG als Infusion alle 14 Tage

## **Besonderheiten**

Avastin + Standardtherapie: Verbesserung der Überlebenszeit um ca. 5 Monate  
Assoziation mit Magen-Darm-Perforationen (Patienten mit metastasiertem Kolon-/Rektum-Ca und intra-abdominalem Entzündungsprozeß), schwere Blutungen, Hämoptysen (bei kleinzelligem Bronchial-Ca), Thrombembolien

# Cetuximab 15.6.2004

**Erbix<sup>®</sup>**

## **Allgemeines**

Monoklonaler IgG1-Antikörper

## **Wirkung**

Bindung an EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) auf Oberfläche von Krebszellen → Blockade der Bindung endogener EGFR-Liganden → Unterbrechung von EGFR-Signalwegen (Zellzyklus, Angiogenese, zelluläre Invasion, etc.); ferner Internalisierung von EGFR u. Vermittlung von ADCC (Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität)

## **Nebenwirkung**

Überempfindlichkeitsreaktionen (rasch einsetzende Atemwegsobstruktion, Urtikaria und/oder Hypotonie), Konjunktivitis, Atemnot, Hautreaktionen.

## **Indikation**

EGFR-(epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-) exprimierendes metastasierendes Kolorektalkarzinom, wenn Irinotecan unwirksam

## **Kontraindikation**

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cetuximab

## **Anwendung und Dosierung**

i.v.

Initialdosis: 400 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Woche

Folgedosis: 250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Woche

Irinotecan-Dosis der vorausgegangenen Zyklen wird beibehalten; Abstand zu Cetuximab-Infusion mind. 1 h

## **Besonderheiten**

Bei ca. 80 % der Tumore beim metastasierenden Darmkrebs sind EGFR vorhanden. EGFR sind wichtig für Wachstum, Ausbreitung, Überleben des Tumors; bisher keine Lebensverlängerung der Pat. nachgewiesen, jedoch Verlangsamung des Tumorwachstums

# Palonosetron 1.6.2005

**Aloxi®**

## **Allgemeines**

5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist

## **Wirkung**

Hemmung der Aktivierung von neuronalen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren in Area postrema der Medulla oblongata; diese werden durch Serotonin erregt und stimulieren durch Ausschüttung von Substanz P und Noradrenalin u.a. das Brechzentrum

## **Nebenwirkung**

Obstipation, Diarrhoe, Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen

## **Indikation**

Zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei starker oder mäßig emetogener Chemotherapie im Rahmen einer Krebserkrankung

## **Kontraindikation**

Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff oder Inhaltsstoffe

## **Anwendung und Dosierung**

Intravenös; 0,25 mg i.v. als Bolus ca. 30 Min. vor Chemotherapie; Injektion innerhalb von 30s

## **Besonderheiten**

Extrem lange Eliminationshalbwertszeit von 40 h

Cave Patienten mit Obstipation/Subileus, da Verlängerung der Dickdarmpassage; cave Patienten mit QT-Verlängerung oder gleichzeitige Therapie mit QT-verlängernden Arzneimitteln. Gleichzeitige Gabe von Spasmolytika, Analgetika, Anticholinergika u.a. Emetika möglich

## Aprepitant 15.12.2003

### Allgemeines

Antiemetikum; Human-Substanz-P-Neurokinin-1-(NK1-)Rezeptorantagonist

### Wirkung

Selektive Hemmung des Human-Substanz-P-Neurokinin-1-(NK1-)Rezeptors (G-Protein-gekoppelter Rezeptor, an der neuronalen Vermittlung des Brechreizes beteiligt)

### Nebenwirkung

Appetitlosigkeit; Kopfschmerzen; Schluckauf; Konstipation, Diarrhö, Dyspepsie; Müdigkeit/Abgeschlagenheit; erhöhte Werte von ALT und AST

### Indikation

Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, u.a. auf Cisplatin basierender Chemotherapie als Teil einer Kombinationstherapie

### Kontraindikation

Schwangerschaft, Arzneimittel die CYP3A4 induzieren oder hemmen

### Anwendung und Dosierung

Orale Anwendung über 3 Tage in Kombination mit einem Glucocorticoid und 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten

Tag 1: 125 mg 1 h vor Beginn der Chemotherapie

Tag 2 und 3: je 80 mg; Behandlung nach Schema

### Besonderheiten

Für ältere Pat. ist keine Dosisanpassung erforderlich;

Cave bei gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden (Aprepitant ist Inhibitor von CYP3A4)

## Melagatran und Ximelagatran 15.6.2004

### Allgemeines

Antikoagulanz; direkter Thrombininhibitor

Melagatran ist aktiver Metabolit von Ximelagatran

### Wirkung

Melagatran: potenter, kompetitiver, reversibler, niedermolekularer, direkter Inhibitor von  $\alpha$ -Thrombin  
→ keine Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin → Hemmung der Thrombenbildung

### Nebenwirkung

Sehr häufig: Postoperative Anämie, postoperative Serome; Übelkeit, Erbrechen;

### Indikation

Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei Hüft- od. Kniegelenkersatz-OP

### Kontraindikation

$CL_{CR} < 30$  ml/min, Blutungen, Blutungen od. Blutungsneigung aufgr. Störung der Blutgerinnung, Organläsion mit Blutungsrisiko, eingeschränkte Leberfunktion

### Anwendung und Dosierung

Melagatran: frühestens 4 h und nicht später als 8 h nach OP 3 mg s.c. (Voraussetzung: ausreichende Hämostase); Dosis 1-2 Tage 2-mal täglich verabreichen, bis Pat. orale Darreichungsform einnehmen kann.

Ximelagatran: ab dem auf die OP folgenden Tag 2-mal täglich 24 mg oral anstelle der Injektionslösung

Empfohlene Behandlungsdauer **insgesamt**: 8-11 Tage (da potentiell lebertoxisch)

### Besonderheiten

Bestimmung des Hämoglobinwerts, besonders bei Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko;

HWZ von Melagatran nach peroraler Einnahme von Ximelagatran länger als nach subkutaner Applikation von Melagatran

# Atazanavir 1.4.2004

Reyataz®

## Allgemeines

Virustatikum; Proteaseinhibitor

## Wirkung

Selektive Blockade der viralen HIV-1-Protease, dadurch Bildung von unreifen, nicht-infektiösen Viruspartikeln und Verhinderung der Infektion weiterer Zellen

## Nebenwirkung

Sehr häufig: Ikterus; Häufig: Lipodystrophie; Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, periphere neurologische Symptome; Sklerenikterus; Bauchschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen; Ausschlag; Asthenie

## Indikation

In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind.

## Kontraindikation

Mäßige bis schwere Leberinsuffizienz. Keine Kombination mit Johanniskraut-Präparaten, Rifampicin und Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil und Mutterkorn-Alkaloide).

## Anwendung und Dosierung

Oral;

300 mg einmal täglich bei gleichzeitiger Einnahme von 100 mg Ritonavir einmal täglich mit einer Mahlzeit

## Besonderheiten

Einnahme zu einer Mahlzeit, um BV zu erhöhen; Überwachung von Pat. mit Leberfunktionsstörungen; Vorsichtige Anwendung bei Pat. mit Erregungsleitungsstörungen (z.B. AV-Block)

# Everolimus 15.3.2004

**Certican®**

## **Allgemeines**

Immunsuppressivum

## **Wirkung**

Verhinderung der durch Interleukin vermittelten T-Zell-Proliferation, Hemmung der Lymphozytenaktivierung, Unterdrückung der Immunantwort

## **Nebenwirkung**

Sehr häufig: Leukopenie; Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie

Häufig: Infektionen, Thrombozytopenie, Anämie, Koagulopathie, thrombotische-thrombozytopenische Purpura, Hypertriglyceridämie, Hypertonie, venöse Thromboembolie, Pneumonie, GIT- Beschwerden, Akne, Wundheilungsstörungen, Harnwegsinfektion, Ödeme, Schmerzen

## **Indikation**

Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Herz- oder Nierentransplantation

## **Kontraindikation**

Überempfindlichkeit gegenüber Everolimus, Sirolimus

## **Anwendung und Dosierung**

Oral; 2 x täglich 75 mg beginnend so bald wie möglich nach Transplantation, initial (2-3 Mon.) in Kombination mit Ciclosporin und Glucocorticoiden; Erhaltungstherapie möglich, jedoch soll Ciclosporin stufenweise abgesetzt werden

## **Besonderheiten**

Überwachung des therapeutischen Vollblutspiegels von Everolimus;

Absorption und Elimination kann durch Arzneimittel beeinflusst werden, die auf CYP3A4 u./o. p-

Glykoprotein einwirken; gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren u. Induktoren nicht empfohlen

# Bortezomib 15.5.2004

Velcade®

## Allgemeines

Proteasomen-Inhibitor; Zytostatikum, neue Wirkstoffklasse

## Wirkung

Selektive, reversible Hemmung des Proteasoms (Multiproteasen-Enzymkomplex) → Verhinderung des Auf- u. Abbaus von Botenstoffen in malignen Zellen → Unterbrechung von Signalkaskaden innerhalb der Zelle → Krebszelle stirbt ab

## Nebenwirkung

Sehr häufig: Thrombozytopenie, periphere Neuropathie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Fatigue

## Indikation

Multiples Myelom bei Patienten mit mind. zwei vorangehenden Therapien und einer Krankheitsprogression während der letzten Behandlung

## Kontraindikation

Schwere Leberfunktionsstörung

## Anwendung und Dosierung

1 Behandlungszyklus dauert 3 Wochen:

1,3 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche 2-mal/Woche i.v. über einen Zeitraum von 2 Wochen (Tage 1, 4, 8 u. 11), anschließend folgt Therapiepause (Tag 12-21)

Bei vollständigem Ansprechen: 2 weitere Therapiezyklen

Bei nicht vollständiger Krankheitsremission: 7 weitere Therapiezyklen

## Besonderheiten

Erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, der Proteasomen-Inhibitoren. Gute Ansprechraten bei multiplem Myelom; teilweise konnte Zeit bis zur Progression und mittlere Überlebenszeit im Vergleich zu herkömmlichen Therapien mehr als verdoppelt werden (SUMMIT-Studie)

## **Fragen zu neuen Arzneimitteln**

Welche Konsequenz hat die Pegylierung eines Arzneistoffes?

Ist Pegfilgastrim bei Hochdosischemotherapie indiziert?

Was ist der Vorteil von Pegfilgastrim gegenüber bisherigen G-CSF-Analoga?

Wie ist der Wirkmechanismus von Drotrecogin alpha?

Welches Arzneimittel wird spezifisch bei der Sepsis eingesetzt?

Welchen Einfluss hat Olmesartan auf Aldosteron?

Kann Olmesartan mit kaliumsparenden Diuretika kombiniert werden?

Welchen Vorteil hat Manidipin gegenüber anderen Dihydropyridinen?

Welchen Einfluss hat Eplerenon auf den Kaliumstoffwechsel?

Zu welchen Wechselwirkungen kommt es bei der Gabe von Pregabalin?

Auf welchem neuen Wirkmechanismus basiert die anti-HIV Wirkung von Enfuvirtid?

Wird Oseltamivir zur Prophylaxe oder zur Therapie von Influenza eingesetzt?

Bei welcher Virusinfektion wird Emtricitabin eingesetzt?

Wirkungseintritt von Insulinglusilin und Insulindetemir?

Wo ist der Wirkort von Ezetimib?

Kann Omega-3-Säurenethylester mit Statinen kombiniert werden?

Worin besteht der Vorteil von Adefovir?

Auf welchem Mechanismus basiert die anti-Tumorwirkung von Bevacizumab?

Bindet Cetuximab an lösliche oder zellständige Faktoren?

Wie heißt das molekulare target von Palonosetron?

Mit welchem Medikament kann die antiemetische Wirkung von Glucokortikoiden und 5-HT3-Antagonisten weiter verstärkt werden?

Wie heißt das molekulare target von Aprepitant?

Kann Melagatran oral verabreicht werden?

Ist eine Kombination von Ritonavir und Atazanavir sinnvoll?

Auf welchem Mechanismus basiert die immunsuppressive Wirkung von Everolimus?

Basiert die anti-tumor-Wirkung von Bortezomib auf einem direkten oder indirekten Wirkmechanismus?