

Pasireotid zur Behandlung bei Morbus Cushing von der FDA zugelassen

Das Somatostatinanalog Pasireotid (Signifor®, Novartis) wurde im Dezember 2012 von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zur Behandlung des Morbus Cushing zugelassen. Es kann bei Patienten eingesetzt werden, bei denen die Hypophysenoperation nicht erfolgreich war oder die nicht operiert werden konnten. Es ist 2-mal täglich subkutan zu injizieren.

Von den 162 in 2 Dosisgruppen randomisierten Studienpatienten wurde mit 600 µg das Urincortisol bei 12 (15%) an oder unter die obere Normgrenze abgesenkt, ohne Wiederanstieg nach 6 Monaten (primärer Studienendpunkt), mit 900 µg gelang diese Absenkung bei 21 Patienten (26%). Bei fast 60 Prozent der Patienten sank das Urincortisol um mindestens 50 Prozent. Als Nebenwirkung stieg bei drei Vierteln der Patienten der Blutzucker, was bei 6 Prozent zum Therapieabbruch und bei 46 Prozent zu einer Änderung der blutzuckersenkenden Therapie führte. Zu Studienende hatten 48 Prozent der Patienten,

die zu Beginn keinen Diabetes hatten, einen HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ Prozent. Weitere Nebenwirkungen waren Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen und Gallensteine. Die FDA forderte daher Postmarketing-Studien über Hyperglykämie, Leberschäden und Nebenniereninsuffizienz.

Kommentar

Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) hat in einem Blog-Beitrag darüber berichtet, dass das Beratergremium der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) Pasireotid für die Zulassung bei Morbus Cushing empfohlen hatte. Es ist damit zu rechnen, dass dieses Somatostatinanalog auch in der Europäischen Union bald auf den Markt kommen wird. Es kann auch bei Akromegalie mit einigen Vorteilen gegenüber dem Somatostatin Octreotid eingesetzt werden. Zur Anwendung von Pasireotid bei Morbus Cushing meinte William F. Young Jr., Rochester, diese Substanz habe «some promise, but the study results are

not as effective as we had hoped. It is helpful, but it is not enough. What's unique about this agent is the frequency of hyperglycemia and diabetes.»

Der chirurgische Eingriff an der Hypophyse ist bei Morbus Cushing nach wie vor die Therapie der Wahl. Möglicherweise kann bei Erfolglosigkeit der Operation eine Kombination von anderen Medikamenten mit einer geringeren Pasireotiddosis, die weniger Nebenwirkungen hat, eingesetzt werden. Schliesslich verbleibt immer noch als Ultima ratio die alte Möglichkeit der bilateralen Adrenalectomie, welche freilich die lebenslange Substitution mit Nebennierenrindenhormonen erfordert und zu einer starken Vergrößerung der Hypophyse, einem Nelson-Tumor(-Syndrom), führen kann. **RA** ❖

Literatur: Miriam E. Tucker: FDA Approves Pasireotide for Cushing's Disease. Medscape. December 17, 2012. www.medscape.com/viewarticle/776273_print

Quelle: Medizinische Kurznachrichten der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Mediensprecher: Prof. Helmut Schatz, Bochum)

Opioidrezeptorantagonist Nalmefene für Zulassung durch die EMA bei Alkoholabhängigkeit empfohlen

Im Dezember 2012 wurde vom Beratergremium der EMA der Opioidrezeptorantagonist Nalmefene (Selincro®, Lundbeck A/S) zur Zulassung bei Alkoholabhängigkeit empfohlen (1). Die Substanz wurde in den frühen 1970er-Jahren entwickelt, in erster Linie zur Behandlung bei Alkoholismus, aber auch bei anderen Abhängigkeiten wie pathologischer Spielsucht und Kaufsucht getestet (2).

Nalmefene ist in Struktur und Aktivität dem Opioidantagonisten Naltrexone ähnlich. Akute Alkoholaufnahme führt zu einer mesolimbischen Dopaminfreisetzung. Dem dadurch hervorgerufenen Verstärkereffekt wirkt Nalmefene entgegen, wodurch der Alkoholkonsum reduziert wird. Vorteilhaft gegenüber Naltrexone ist die längere Halbwertszeit und die bessere orale Bioverfügbarkeit von Nalmefene.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der etwa 600 Studienpatienten sind unter (3) beschrieben. Die häufigsten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Benommenheit oder Schlafstörungen sind recht unspezifisch. Selten traten Agitationen, Arrhythmien, Halluzinationen und andere Störungen auf. Das Beratergremium der EMA empfahl, dass Nalmefene nur zusammen mit ständiger psychosozialer Unterstützung im Hinblick auf Therapietreue und Verringerung des Alkoholkonsums verschrieben werden soll.

Kommentar

Nalmefene wäre nach 15 Jahren das erste neue Medikament zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit. Es wirkt rasch, jedoch wurde eine recht hohe Rückfallrate beobachtet, auch wenn es, wie empfohlen, zusammen mit anderen Massnahmen wie kognitiver Verhaltenstherapie und Grup-

penstuzungen angewendet wurde. Erst der breitere Einsatz ausserhalb der Zulassungsstudien wird seine Brauchbarkeit in der «real world» zeigen können. **RA** ❖

Literatur:

1. Caroline Cassels: EMA Committee Gives Green Light to Alcohol Abuse Drug. Medscape. Dec. 14, 2012. www.medscape.com/viewarticle/776192_print
2. Jack Fishman et al.: 6-Methylene-6-desoxy dihydro morphine and codeine derivatives and pharmaceutically acceptable salts. Published Nov. 26, 1971, issued June 4, 1974. US patent 3814768. <http://worldwide.espacenet.com/textdoc?DB=EPDOC&IDX=US3814768>
3. Efficacy of Nalmefene in Patients With Alcohol Dependence (ESENSE1) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811720?term=ESENSE1&rank=1>

Quelle: Medizinische Kurznachrichten der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Mediensprecher: Prof. Helmut Schatz, Bochum) Publiziert am 28. Dezember 2012 von Prof. Helmut Schatz.

Glucagon-like-peptide-2-(GLP-2)-Analog Tedoglutid* zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms in den USA zugelassen

Die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) hat am 21. Dezember 2012 das GLP-2-Analog Tedoglutid der Firma Takeda zur Therapie des Kurzdarmsyndroms (short bowel syndrome) zugelassen (1). Neben Somatotropin und Glutamin ist es jetzt das dritte von der FDA approbierte Medikament zur Behandlung dieses Krankheitsbildes. Die europäische Behörde (EMA) hatte Tedoglutid schon am 30. August 2012 genehmigt, für die Länder der Europäischen Union wird es von der Firma Nycomed vermarktet (2). Der Handelsname in Europa lautet Revestive®, in den USA Gattex™ (in der Schweiz ist Tedoglutid nicht im Handel). Endokrinologen ist im Unterschied zu den Analoga des Darmhormons GLP-1, Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid und Albiglutid (3), die therapeutische Verwendung des rekombinanten GLP-2-Analogs Tedoglutid nicht so geläufig wie den Gastroenterologen (4). Beim Kurzdarmsyndrom handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild. Tedoglutid hat deshalb auch den Status einer «orphan drug» erhalten. Es steigert bei täglicher s.c. Injektion (0,05 mg/kg) die intestinale Absorption durch Erhöhung des Blutflusses in und aus dem Darm, verzögert die Passage-

zeit für die Nahrung und senkt die absorptionsstörende Säuresekretion des Magens. In zwei Phase-III-Studien diente eine mindestens 20-prozentige Verringerung des wöchentlichen Volumens der parenteralen Ernährung nach 20 beziehungsweise 24 Wochen als Erfolgsmass. Das wurde bei 64 beziehungsweise 63 Prozent der Patienten erzielt, im Vergleich zu Placebo mit 6 beziehungsweise 30 Prozent. Das Wochen-volumen nahm unter Tedoglutid um 2,5 beziehungsweise 4,4 Liter ab, unter Placebo um 0,9 beziehungsweise 2,3 Liter. Tedoglutid besitzt erhebliche Nebenwirkungen wie abdominelle Schmerzen, Blähungen, Übelkeit oder auch Schwellungen an der Injektionsstelle. Die Hauptbedenken bestehen wegen möglicher Karzinomförderung, weshalb eine Kontraindikation bei Vorliegen oder Vermutung einer Krebserkrankung oder bei durchgemachtem Magen-, Darm- oder Leberkrebs in den letzten fünf Jahren besteht. Vor Therapie muss koloskopiert werden, allfällige Dickdarmpolypen sind abzutragen. Die FDA-Zulassung wurde mit der Auflage einer mindestens zehn Jahre dauernden Nachbeobachtungsstudie erteilt.

Kommentar des Referenten

Jeder, der über längere Zeit Patienten mit Kurzdarmsyndrom ambulant mitbetreut hat, wird diese neue Therapiemöglichkeit durch das GLP-2-Analog Tedoglutid begrüßen müssen, bei allen bereits bekannten Nebenwirkungen und potenziellen Risiken.

* im Internet unter Tedoglutid zu suchen

Helmut Schatz

Quelle: Medizinische Kurznachrichten der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. 23. Februar 2013.

Literatur

- Marc Crane: FDA approves tedoglutide to treat short bowel syndrome. Medscape. Dec. 21, 2012. www.medscape.com/viewarticle/776558_print
- European Medicines Agency: Revestive – Tedoglutide. www.ema.europa.eu
- Helmut Schatz: Degludec-Insulin jetzt auch in der Europäischen Union zugelassen, die GLP-1-Analoga Lixisenatid und Albiglutid vor der Approbation. DGE-Blog-Beitrag vom 23.1.13.
- Palle Bekker Jeppesen: Tedoglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. Therap. Adv. Gastroenterol. 2012; 5(3): 159–171. doi:10.1177/1756283X11436318. PMC 3342570. PMID 22570676

SWISSMEDIC MELDET ZULASSUNG VON ARZNEIMITTELN MIT NEUEM WIRKSTOFF

Fycompa®

Wirkstoff:

Perampanelum anhydricum

Dosisstärke und galenische Form:

2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg
Filmtabletten

Anwendungsgebiet/Indikation:

Fycompa ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

IT-Nummer: 01.07.1./Antiepileptika

Zulassungsdatum: 14.12.2012

ellaOne

Wirkstoff:

Ulipristalum acetat

Dosisstärke und galenische Form:

30 mg
Tablette

Anwendungsgebiet/Indikation:

Notfallkontrazeption bei Frauen \geq 18 Jahre innerhalb von 120 Stunden (5 Tagen) nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr bzw. Versagen der Kontrazeption.

IT-Nummer:

09.02.1./Hormonale Kontrazeptiva

Zulassungsdatum: 20.12.2012

Jakavi®

Wirkstoff:

Ruxolitinibum

Dosisstärke und galenische Form:

5 mg, 15 mg, 20 mg
Tabletten

Anwendungsgebiet/Indikation:

Zur Behandlung der Splenomegalie oder krankheitsassoziierter Symptome bei Patienten mit Myelofibrose intermediären oder hohen Risikos mit primärer Myelofibrose oder als Komplikationen einer Polycythaemia vera oder essenziellen Thrombozythämie.

IT-Nummer: 07.16.1./Cytostatica

Zulassungsdatum: 27.12.2012