

**Fricke · Klaus**

**Neue  
Arzneimittel**

Fakten und Bewertungen  
von 2004 bis 2006  
zugelassenen Arzneimitteln

**Band 17**

**WVG**

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: Schallermüller, 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

---

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

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

---

<b>N04</b>	<b>Antiparkinsonmittel</b> .....	498
N04BC09	Rotigotin ( <i>Neupro</i> <sup>®</sup> ) .....	505
N04BD02	Rasagilin ( <i>Azilect</i> <sup>®</sup> ) .....	515
<b>N06</b>	<b>Psychoanaleptika</b> .....	524
N06BA09	Atomoxetin ( <i>Strattera</i> <sup>®</sup> ) .....	527
<b>N07</b>	<b>Andere Mittel für das Nervensystem</b> .....	549
N07XX04	Hydroxybuttersäure ( <i>Xyrem</i> <sup>®</sup> ) .....	555

---

<b>R</b>	<b>RESPIRATIONSTRAKT</b>	
<b>R03</b>	<b>Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen</b> .....	567
R03BA08	Ciclesonid ( <i>Alvesco</i> <sup>®</sup> ) .....	571
R03DX05	Omalizumab ( <i>Xolair</i> <sup>®</sup> ) .....	586

---

<b>S</b>	<b>SINNESORGANE</b>	
<b>S01</b>	<b>Ophthalmika</b> .....	599
S01BA14	Loteprednol ( <i>Lotemax</i> <sup>®</sup> ) .....	609
S01LA03	Pegaptanib ( <i>Macugen</i> <sup>®</sup> ) .....	617

---

<b>V</b>	<b>VARIA</b>	
<b>V03</b>	<b>Alle übrigen therapeutischen Mittel</b> .....	629
V03AC03	Deferasirox ( <i>Exjade</i> <sup>®</sup> ) .....	635
<b>V04</b>	<b>Diagnostika</b> .....	656
V04CX01	Hexaminolevulinat ( <i>Hexvix</i> <sup>®</sup> ) .....	658
<b>V08</b>	<b>Kontrastmittel</b> .....	664
V08CA11	Gadofosveset ( <i>Vasovist</i> <sup>®</sup> ) .....	667
<b>V10</b>	<b>Radiotherapeutika</b> .....	677
V10XX02	Ibritumomab-Tiuxetan [ <sup>90</sup> Y] ( <i>Zevalin</i> <sup>®</sup> ) .....	679

---

<b>Neue Arzneimittel (Kumulativer Index Jahrgang 1986/87 bis Band 16)</b> .....		689
<b>Stichwortverzeichnis</b> .....		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

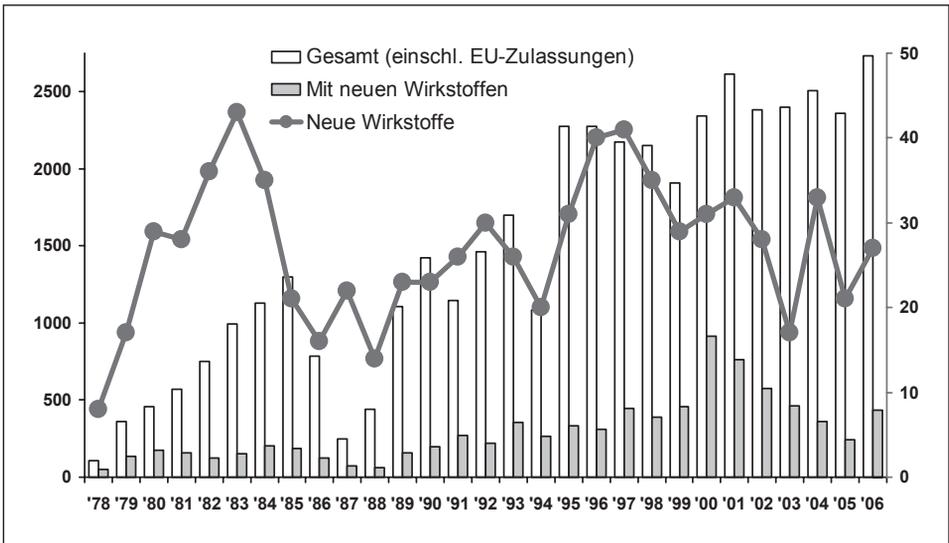


Abb. 1: Zulassungen von Fertigarzneimitteln (ab 1999 einschließlich der zentralen Zulassungen durch die Europäische Kommission) sowie Markteinführung neuer, bisher nicht allgemein bekannter Arzneistoffe in den Jahren 1978–2006.

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 2003<sup>1</sup> 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)<sup>2</sup>. 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-

<sup>1</sup> [http://www.bmgs.bund.de/downloads/GKV\\_Modernisierungsgesetz.pdf](http://www.bmgs.bund.de/downloads/GKV_Modernisierungsgesetz.pdf)

<sup>2</sup> [http://www.bmgs.bund.de/downloads/bt\\_drucksache15\\_1525.pdf](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-HT<sub>3</sub>-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 <sup>2</sup> Dacarbazin	Hexamethylmelamin Procarbazin	> 90%
Moderat	Ifosfamid Carboplatin Cyclophosphamid <1500 mg/m <sup>2</sup>	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-HT<sub>3</sub>-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. Serotoninsynthesehemmer wie auch 5-HT<sub>3</sub>-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-

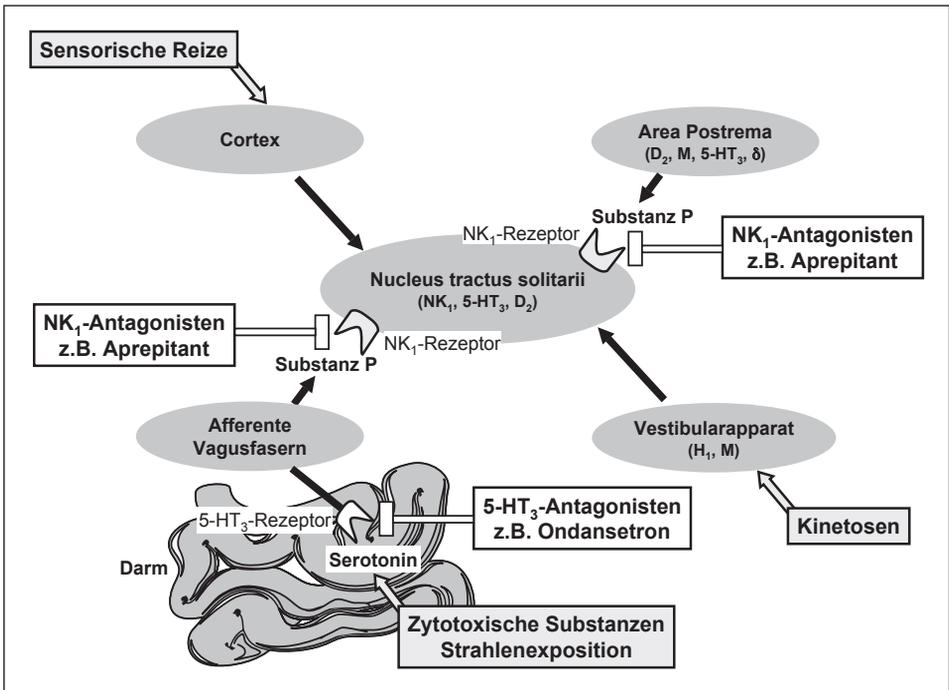


Abb. A04-1: Pathophysiologie des Erbrechens (nach [4]).

rokinin-NK<sub>1</sub>-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-NK<sub>1</sub>-Rezeptor können somit auch Zytostatika-induziertes Erbrechen oder Kinetosen verhindern, die nicht durch 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten beeinflusst werden können.

- Verzögertes Erbrechen

Das verzögerte Erbrechen tritt erst 24 Stunden nach Gabe des Zytostatikums auf, insbesondere bei Cisplatin (*Platinex*<sup>®</sup> u. a.) oder Cyclophosphamid (*Endoxan*<sup>®</sup> u. a.) dominierten Zytostatikaregimen. Bei Gabe hochemetogener Dosen von Cisplatin (> 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) kann es 3–5 Tage andauern. Etwa 50% der vorher antiemetisch mit 5-HT<sub>3</sub>-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-NK<sub>1</sub>-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-HT<sub>3</sub>-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*<sup>®</sup> u. a.) in Kombination mit Metoclopramid (*Paspertin*<sup>®</sup> u. a.) als die Therapie der Wahl angegeben. Je nach individueller Situation kann seit 2003 zusätzlich noch Aprepitant (*Emend*<sup>®</sup>, siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 16, S. 25 ff.) eingesetzt werden. Beim antizipatorischen Erbrechen gilt die intravenöse Verabreichung eines Benzodiazepins wie Lorazepam (*Tavor*<sup>®</sup> 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-D<sub>2</sub>-Antagonisten wie substituierte Benzamide, z. B. Metoclopramid, Butyrophenone, z. B. Haloperidol (*Haldol Janssen*<sup>®</sup> u. a.) und Phenothiazine, z. B. Chlorpromazin (*Propaphenin*<sup>®</sup>) 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-D<sub>2</sub>-Rezeptoren im Zentralnervensystem und im Gastrointestinaltrakt. In hohen Dosen, wie sie zur Prophylaxe des Zytostatika-induzierten Erbrechens eingesetzt werden, werden auch Serotonin-5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren belegt. Man nimmt an, dass dieser Effekt neben der Erhöhung der Magen-Darm-Motilität – möglicherweise auch über Serotonin-5-HT<sub>4</sub>-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-D<sub>2</sub>-Antagonisten und den 5-HT<sub>3</sub>-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*<sup>®</sup> u. a.) und Anticholinergika wie Scopolamin (*Scopolamin TTS*<sup>®</sup> u. a.) binden an Histamin-H<sub>1</sub>-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-D<sub>2</sub>-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-NK<sub>1</sub>-Antagonisten

Aprepitant als erster Vertreter dieser Gruppe wirkt zentral. Neurokinin-NK<sub>1</sub>-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-NK<sub>1</sub>-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-HT<sub>3</sub>-Antagonisten

Serotonin-5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten wirken in tierexperimentellen Studien als hochwirksame Antiemetika bei Chemotherapeutika- und Strahlen-induziertem Erbrechen. Die Dosierung der 5-HT<sub>3</sub>-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-

HT<sub>3</sub>-Antagonisten an das jeweils verwendete therapeutische Regime angeglichen werden muss. Derzeit sind auf dem deutschen Arzneimittelmarkt vier verschiedene Serotonin-5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten verfügbar: Dolasetron (*Anemet*<sup>®</sup>, siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 12, S. 70 ff.), Granisetron (*Kevatril*<sup>®</sup>, siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1996, S. 155 ff.), Ondansetron (*Zofran*<sup>®</sup> u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 76 ff.) und Tropisetron (*Navoban*<sup>®</sup>, 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-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-Antagonisten mit Dexamethason empfohlen, wobei betont wird, dass die bisher bekannten 5-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-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].

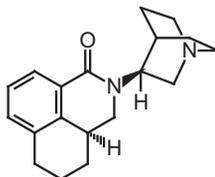
Mit der Zulassung von Palonosetron (*Aloxi*<sup>®</sup>, siehe S. 12 ff.) als 5. Vertreter der Serotonin-5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten wurde das therapeutische Armamentarium zur präventiven, antiemetischen Behandlung von Krebspatienten unter Chemotherapie erneut erweitert.

## 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-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-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*<sup>®</sup> 250 Mikrogramm Injektionslösung  
1 Durchstechflasche (N1) € 100,59

**Zusammensetzung:** 1 ml *Aloxi*<sup>®</sup> 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 H<sub>2</sub>O, 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:** C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O.

**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*<sup>®</sup> u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 76 ff.) oder Dolasetron (*Anemet*<sup>®</sup>, 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-HT<sub>3</sub>-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 schädlichen 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-HT<sub>3</sub>-Serotoninantagonisten, da bisher systematische klinische Untersuchungen zur kombinierten Gabe von Palonosetron mit Glukokortikoiden fehlen.

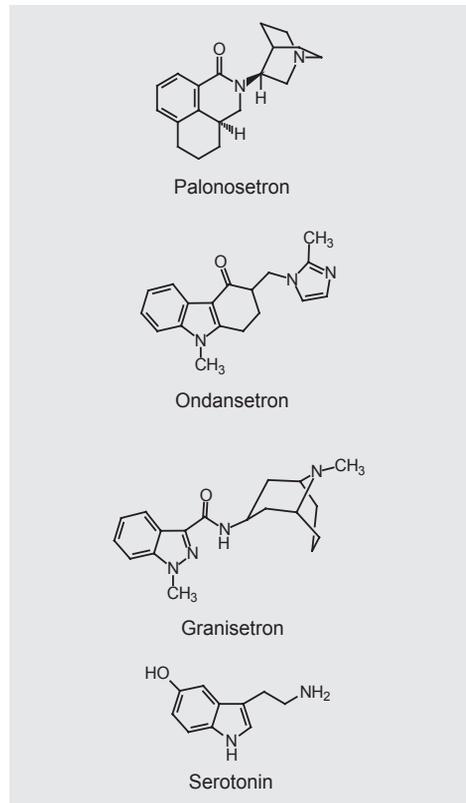
Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten oder bei Patienten mit Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen ist nicht notwendig. Für die Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen keine aussagekräftigen Daten vor. Auch fehlen Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Palonosetron 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-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten Ondansetron (*Zofran*<sup>®</sup> u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 76 ff.), Tropisetron (*Navoban*<sup>®</sup>, siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1994, S. 107 ff.), Granisetron (*Kevatril*<sup>®</sup>, siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1996, S. 155 ff.) und

Dolasetron (*Anemet*<sup>®</sup>, 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 trikyclischen Grundkörper auf (Abb. A04-2).



**Abb. A04-2: Palonosetron (Aloxi<sup>®</sup>) und die Serotonin-5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten Ondansetron (*Zofran*<sup>®</sup> u. a.) und Granisetron (*Kevatril*<sup>®</sup> 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-HT<sub>3</sub>-Serotoninrezeptor-Antagonisten. Mit einer Rezeptorbindungskonstanten (pK<sub>i</sub>) von 10,4 zeichnet sich Palonosetron im Vergleich zu den anderen 5-HT<sub>3</sub>-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*<sup>®</sup> 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-HT<sub>1</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>- sowie 5-HT<sub>4</sub>-Serotoninrezeptoren. Die beiden Hauptmetaboliten von Palonosetron besitzen nur noch eine 100fach verminderte antagonistische Aktivität am 5-HT<sub>3</sub>-Serotoninrezeptor, die im Zulassungsbericht [2] als klinisch nicht relevant angesehen wird.

In In-vivo-Untersuchungen konnte eine spezifische und dosisabhängige Blockade des über 5-HT<sub>3</sub>-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*<sup>®</sup> u. a.), Dacarbazin (*Detimedac*<sup>®</sup>), Mechlorethamin (*kein Handelspräparat*) oder Actinomycin (*Lyovac-Cosmegen*<sup>®</sup>) 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-NK<sub>1</sub>-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-HT<sub>3</sub>-Serotoninrezeptor wurde seitens der klinischen Untersucher auf weitergehende pharmakodynamische Studien verzichtet. Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) beurteilt Palonosetron als hochselektiven 5-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren erklärt. Es wird angenommen, dass Zytostatika Übelkeit und Erbrechen verursachen, indem sie aus den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms Serotonin freisetzen. Die Serotonin-5-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-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-P<sub>450</sub>-Isoenzyme durch Palonosetron weder induziert noch gehemmt. Daher sind keine schwer-

wiegenden Wechselwirkungen mit Substanzen zu befürchten, die über Cytochrom-P<sub>450</sub> verstoffwechselt werden.

Nach einer einmaligen intravenösen Bolusinjektion bei Gesunden betrug die Gesamtkörper-Clearance  $173 \pm 73$  ml/min und die renale Clearance  $53 \pm 29$  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-HT<sub>3</sub>-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 <sup>1</sup>	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 <sup>2)</sup>	7,3–8,6	9–11,6	5,2–9,7 <sup>3)</sup>	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]

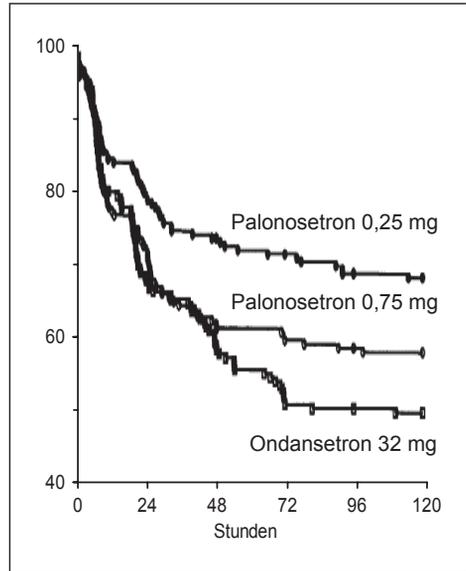
Es fehlen aussagekräftige Daten bei Patienten unter 18 Jahren sowie bei Patienten mit Hämodialysepflicht [2].

**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*<sup>®</sup> u. a.) und eine Multizenterstudie im Vergleich zu 32 mg Ondansetron (*Zofran*<sup>®</sup>, siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 76 ff.) intravenös bei Patienten unter Cisplatin, Cyclophosphamid (*Endoxan*<sup>®</sup> u. a.), Carmustin (*Carmubris*<sup>®</sup>), Dacarbazin (*Detimedac*<sup>®</sup>) 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*<sup>®</sup> 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*<sup>®</sup>, 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*<sup>®</sup> u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL

1988/89, S. 154 ff.) in moderater Dosierung, Cyclophosphamid oder Doxorubicin (*Adriblastin*<sup>®</sup> 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*<sup>®</sup> 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-HT<sub>3</sub>-