

Neue Medikamente – Seiten 34-37

- **Tezepelumab:** Tezepelumab (Tezspire®) kann zur Zusatzbehandlung eines schweren Asthmas eingesetzt werden. Unter der Behandlung mit Tezepelumab traten nur halb so viele Exazerbationen wie unter einer Placebo-Behandlung auf. Da Direktvergleiche mit anderen Biologika fehlen, kann Tezepelumab jedoch aktuell nicht als überlegene Medikation bezeichnet werden.
- **Tirbanibulin:** Die Tirbanibulin-Salbe (Klisyri®) ist zur Behandlung von aktinischen Keratosen geeignet, relativ gut verträglich und muss nur kurz angewendet werden. Ob dieses Mittel ebenso wirksam ist wie z.B. Fluorouracil, wurde jedoch bisher nicht dokumentiert.
- **Gefapixant:** Gefapixant (Lyfnua®) ist ein neuer Wirkstoff, mit dem einem Teil der Personen mit einem chronischen Husten geholfen werden kann. Das Medikament ist jedoch noch ungenügend dokumentiert und hat bei vielen Behandelten unerwünschte Wirkungen, insbesondere Störungen des Geschmacksinns.
- **Anifrolumab:** Anifrolumab (Saphnelo®), ein monoklonaler Antikörper, der sich hochspezifisch an eine Untereinheit des Typ-I-Interferon-Rezeptors bindet, kann bei einem systemischen Lupus erythematodes eingesetzt werden. In einer wichtigen Doppelblindstudie wurde allerdings der primäre Endpunkt nicht signifikant beeinflusst. Bei den unerwünschten Wirkungen des Mittels ist neben Atemwegs-Infekten auch eine Häufung von Herpes zoster zu erwähnen.

Arzneimittel-Probleme – Seite 38

Problematische Symptome beim Entzug von Antidepressiva

Eine Analyse der Rapporte in der WHO-Nebenwirkungs-Datenbank ergibt, dass zu Entzugssymptomen beim Absetzen von Antidepressiva relativ viel mehr Berichte als für die Gesamtheit der Medikamente vorliegen. Besonders für Paroxetin und Duloxetin ist eine überproportionale Meldehäufigkeit festzustellen.

Antirheumatika + Serotonin-Wiederaufnahmehemmer = mehr Blutungen

Zwei neue Studien zeigen auf, dass Personen, die sowohl mit nicht-steroidalen Antirheumatika als auch mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern behandelt werden, deutlich häufiger eine Magen-Darmblutung erleiden, als wenn sie nur eines der beiden Medikamente erhalten.

Hepatotoxizität von Hydroxychloroquin

Hydroxychloroquin führt selten einmal zu einer toxischen Hepatitis, die allerdings in Einzelfällen zum Tode führen kann. Eine Kontrolle der Leberfunktion kurz nach Therapiebeginn könnte dazu beitragen, schwere Komplikationen zu vermeiden.

Unabhängige Quellen – Seite 39

Erdnuss-Protein bei Allergie

Mit einem neuen Erdnuss-Proteinpräparat kann ein gewisser Schutz vor allergischen Symptomen erreicht werden.

Interaktionen von Sotalol

Recht viele Medikamente können das QT-Intervall verlängern und sind deshalb mit Sotalol zusammen problematisch.

An Dopamin-Antagonismus denken!

Viele Neuroleptika, aber auch andere Medikamente (z.B. Metoclopramid) führen via Dopamin-Antagonismus zu extrapyramidalen Nebenwirkungen.

Risankizumab bei Morbus Crohn

Risankizumab ist nicht nur bei Psoriasis, sondern auch bei Morbus Crohn wirksam.

Antidepressiva mit Bedacht auswählen

Verschiedene Antidepressiva haben unterschiedliche Zusatz-Eigenschaften, die sinnvoll eingesetzt werden sollten.

Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

Neben Medikamenten dürfen nicht-medikamentöse Massnahmen nicht vernachlässigt werden. Kortikosteroide sind wahrscheinlich nicht immer wirksam.

Gefapixant

Natalie Marty

Gefapixant (Lyfnua®) ist in der Schweiz und in Japan zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischem Husten zugelassen. In den USA und in der EU ist das Medikament bisher nicht zugelassen. Husten, der trotz angemessener Behandlung einer bekannten Ursache persistiert, wird als *refraktärer chronischer Husten* bezeichnet. Wenn trotz gründlicher Abklärung der Husten nicht mit einer Begleiterkrankung assoziiert werden kann, spricht man von *chronischem Husten ohne erklärbare Ursache*. Für beide Formen ist Gefapixant das erste zugelassene Medikament.

Chemie/Pharmakologie

Gefapixant ist ein selektiver P2X3-Rezeptor-Antagonist und damit der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse. P2X3-haltige Rezeptoren sind ATP-gesteuerte Ionenkanäle, die sich unter anderem auf sensorischen C-Fasern des Nervus vagus in den Atemwegen befinden. Als Folge einer Entzündung, mechanischen Reizung oder Verletzung der Atemwege wird von den Schleimhautzellen ATP freigesetzt. Dessen Bindung an die P2X3-Rezeptoren erzeugt ein Aktionspotential, das den Hustenreflex auslöst.^{1,2,3}

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe von Gefapixant wird die Spitzenkonzentration im Plasma nach 1–4 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit beträgt 6–10 Stunden. Gefapixant wird kaum metabolisiert und vorwiegend über die Niere ausgeschieden.⁴

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Gefapixant zur Behandlung von refraktärem oder ungeklärtem chronischem Husten wurde in zwei doppelblinden Phase-III-Studien untersucht.⁵ In beiden Studien, COUGH-1 mit 732 und COUGH-2 mit 1317 Teilnehmenden, wurden Erwachsene mit einem seit mindestens einem Jahr bestehenden Husten behandelt. In drei ungefähr gleich grossen Gruppen wurden zwei Gefapixant-Dosen (zweimal täglich 15 oder 45 mg) mit Placebo verglichen. Drei Viertel der Beteiligten waren Frauen. Der chronische Husten bestand im Mittel seit 11 Jahren. Das primäre Ziel war der Nachweis einer Verbesserung der 24-Stunden-Hustenhäufigkeit nach 12 Wochen (COUGH-1) bzw. 24 Wochen (COUGH-2). Für beide Zeitpunkte ergaben sich ähnliche Ergebnisse: Unter Placebo nahm die Hustenfrequenz um etwa 55% ab, unter der 45-mg-Gefapixantdosis etwas häufiger (um rund 62%), entsprechend einem statistisch signifikanten Unterschied. Mit der 15-mg-Dosis ergab sich kein Unterschied. Die Wirksamkeit war unabhängig von Geschlecht, Region, Alter, Hustendauer, Schweregrad und Häufigkeit des Hustens oder primärer Diagnose.⁶ Die

Studien wurden für insgesamt 52 Wochen weitergeführt, wobei der Unterschied zu Placebo erhalten blieb.⁷

Unerwünschte Wirkungen

Gefapixant verursacht dosisabhängig verschiedene Störungen des Geschmackempfindens (Dysgeusie, Ageusie und Hypogeusie). Diese waren in den beiden erwähnten Studien meist nur leicht ausgeprägt und nach Abbruch der Behandlung reversibel, aber *sehr häufig*: 59% in COUGH-1, 69% in COUGH-2. Auch Durchfall, Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Mundtrockenheit, Hypersalivation, Infektionen der oberen Atemwege, verminderter Appetit, Schwindel, Husten und oropharyngeale Schmerzen sind häufig. Infekte der unteren Atemwege inklusive Pneumonien wurden unter Gefapixant ebenfalls häufiger beobachtet als in der Placebo-Gruppe. Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, traten in den Studien sehr häufig, nämlich bei 22% der mit der 45-mg-Dosis behandelten Personen auf. Gefapixant enthält einen Sulfonamid-Anteil, was bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide zu berücksichtigen ist.

Interaktionen sind bisher keine bekannt.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Gefapixant (Lyfnua®) soll erst nach einer fachärztlichen Abklärung möglicher hustenauslösender Grunderkrankungen verordnet werden. Das Präparat steht als Filmtabletten zu 45 mg zur Verfügung, die zweimal täglich eingenommen werden sollen. Bei Personen mit stark reduzierter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) muss die Dosis halbiert werden und bei obstruktiver Schlafapnoe soll Gefapixant gar nicht verwendet werden. Mangels genügender Daten sollen Kinder, schwangere und stillende Frauen kein Gefapixant erhalten. Der Preis von Gefapixant ist zurzeit noch nicht festgelegt.

Kommentar

Es wundert nicht, dass die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) zusätzliche Informationen zur Wirksamkeit verlangt, bevor sie Gefapixant die Zulassung erteilt.⁸ In Anbetracht des doch sehr bedeutsamen Placeboeffekts, der in den Studien gezeigt wurde, stellt sich die Frage nach der praktischen Bedeutung einer um 10 bis 20% reduzierten Hustenfrequenz. Dazu kommt die Problematik der Nebenwirkungen: Zwar sprechen die Publikationen von «leichten» Symptomen; wie erklärt sich da der Befund, dass 22% der mit der «wirksamen» Dosis behandelten Personen Gefapixant abgesetzt haben? Einmal mehr ein Wirkstoff, der noch besser dokumentiert werden muss, bevor seine Anwendung in der Praxis empfohlen werden kann.

Tirbanibulin

- 1 Berman B, Grada A, Berman DK. Profile of Tirbanibulin for the Treatment of Actinic Keratosis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022 Oct;15(10 Suppl 1):S3-S10. PMID: 36408375; PMCID: PMC9586524. [[Link](#)]
- 2 Dao DD, Sahni VN, Sahni DR, Balogh EA, Grada A, Feldman SR. 1% Tirbanibulin Ointment for the Treatment of Actinic Keratoses. *Ann Pharmacother*. 2022 Apr;56(4):494-500. doi: 10.1177/10600280211031329. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34301153; PMCID: PMC8899810. [[Link](#)]
- 3 Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tying S, Forman S, Ablon G, Martin G, Wang H, Cutler DL, Fang J, Kwan MR; Phase 3 Tirbanibulin for Actinic Keratosis Group. Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):512-520. doi: 10.1056/NEJMoa2024040. PMID: 33567191. [[Link](#)]
- 4 Heppt MV, Dykukha I, Graziadio S, Salido-Vallejo R, Chapman-Rounds M, Edwards M. Comparative Efficacy and Safety of Tirbanibulin for Actinic Keratosis of the Face and Scalp in Europe: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2022 Mar 16;11(6):1654. doi: 10.3390/jcm11061654. PMID: 35329979; PMCID: PMC8952421. [[Link](#)]
- 5 EMA-Dokument: Assessment Report: Tirabanibulin. [[Link](#)]
- 6 Miller AC, Adjei S, Temiz LA, Tying SK. Tirbanibulin for the Treatment of Actinic Keratosis: A Review. *Skin Therapy Lett*. 2022 Jul;27(4):4-7. PMID: 35857917. [[Link](#)]
- 7 Dunn A, Han H, Gade A, Berman B. The Area Capable of Being Covered by the Application of 250mg of Tirbanibulin Ointment. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022 Mar;15(3):13-14. PMID: 35342508; PMCID: PMC8944287. [[Link](#)]

Gefapixant

- 1 Cui WW, Wang SY, Zhang YQ, Wang Y, Fan YZ, Guo CR, Li XH, Lei YT, Wang WH, Yang XN, Hattori M, Li CZ, Wang J, Yu Y. P2X₃-selective mechanism of Gefapixant, a drug candidate for the treatment of refractory chronic cough. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022 Mar 31;20:1642-1653. doi: 10.1016/j.csbj.2022.03.030. PMID: 35465163; PMCID: PMC9014320. [[Link](#)]
- 2 Muccino D, Green S. Update on the clinical development of gefapixant, a P2X₃ receptor antagonist for the treatment of refractory chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019 Jun;56:75-78. doi: 10.1016/j.pupt.2019.03.006. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30880151. [[Link](#)]
- 3 Markham A. Gefapixant: First Approval. *Drugs*. 2022 Apr;82(6):691-695. doi: 10.1007/s40265-022-01700-8. PMID: 35347635. [[Link](#)]
- 4 Nussbaum JC, Hussain A, Ma B, Min KC, Chen Q, Tomek C, Iwamoto M, Stoch SA. Characterization of the absorption, metabolism, excretion, and mass balance of gefapixant in humans. *Pharmacol Res Perspect*. 2022 Feb;10(1):e00924. doi: 10.1002/prp2.924. PMID: 35106949; PMCID: PMC8929362. [[Link](#)]
- 5 McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, Dicipinigitis PV, Pavord ID, Schelfhout J, Nguyen AM, Li Q, Tzontcheva A, Iskold B, Green SA, Rosa C, Muccino DR, Smith JA; COUGH-1 and COUGH-2 Investigators. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X₃ receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2022 Mar 5;399(10328):909-923. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02348-5. PMID: 35248186. [[Link](#)]

Literatur

- 6 Smith JA, Birring SS, Diczpinigaitis PV, McGarvey LP, Morice AH, Pavord ID, Satia I, Green S, Iskold B, La Rosa C, Li Q, Martin Nguyen A, Schelfhout J, Muccino D. Improvements in Objective and Subjective Measures of Chronic Cough with Gefapixant: A Pooled Phase 3 Efficacy Analysis of Predefined Subgroups. *Lung*. 2022 Aug;200(4):423-429. doi: 10.1007/s00408-022-00553-y. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35895098; PMCID: PMC9360137. [\[Link\]](#)
- 7 Birring S, Diczpinigaitis P, Morice A et al. (P60) Patient-reported improvements with gefapixant, a P2X3-receptor antagonist, over 52 weeks in two phase 3 clinical trials for refractory or unexplained chronic cough. *Thorax* 2021;**76**:A99 [\[Link\]](#)
- 8 Merck provides U.S. and Japan regulatory update for gefapixant. 2022 Jan 22. [\[Link\]](#)

Anifrolumab

- 1 Elkon KB, Stone VV. Type I interferon and systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res*. 2011 Nov;31(11):803-12. doi: 10.1089/jir.2011.0045. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21859344; PMCID: PMC3216059. [\[Link\]](#)
- 2 Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, Illei GG, Drappa J, Wang L, Yoo S; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962. PMID: 28130918; PMCID: PMC5299497. [\[Link\]](#)
- 3 Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatology* 2019 Nov 11;1(4): E208-219. doi: /10.1016/S2665-9913(19)30076-1 [\[Link\]](#)
- 4 Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, Bae SC, Brohawn PZ, Pineda L, Berglind A, Tummala R; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31851795. [\[Link\]](#)
- 5 Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IA, Manzi S, Tanaka Y et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Nov 11; 75(2):253-265 doi: 10.1002/art.42392 [\[Link\]](#)
- 6 Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetje E, Abreu G, Tummala R. Long-Term Safety and Efficacy of Anifrolumab in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021 May;73(5):816-825. doi: 10.1002/art.41598. Epub 2021 Mar 24. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1570. PMID: 33225631; PMCID: PMC8252065. [\[Link\]](#)