

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

NEU AUF DEM MARKT 17

- Evergreening: Neue Fumarsäurezubereitung
▼Diroximelfumarat (VUMERITY) bei Multipler Sklerose
▼Vericiguat (VERQUVO):
Neues Wirkprinzip bei Herzinsuffizienz
▼mRNA-1273 (SPIKEVAX):
Zweiter Covid-19-Impfstoff für Kinder
▼Cilgavimab plus ▼Tixagevimab (EVUSHELD)
zur COVID-19-Prophylaxe (Kurzversion)

KURZ UND BÜNDIG 22

- AWMF verharmlost Interessenkonflikte
Noch immer werden Studien selektiv publiziert

NEBENWIRKUNGEN 23

- Lebendimpfstoffe: Schwere Infektionen bei Säuglingen
nach Exposition gegenüber Infliximab
Neue Metaanalyse: Angiotensin-II-Antagonisten
und Krebsrisiko

ea-t IM INTERNET 

- EVUSHELD: ▼Cilgavimab plus ▼Tixagevimab
zur COVID-19-Prophylaxe (Langversion)

STICHWORTVERZEICHNIS

Adalimumab	23	Fortbildung	22	Publikations-Bias	22
Angiotensin-II-Antagonisten	24	Golimimumab	23	Sacubitril plus	
Antidepressiva	23	Herzinsuffizienz	19	Valsartan	19,24
AWMF	22	Industrieausstellungen	22	SARS-CoV-2	ea-t,21,22
BNT162b2	21	Interessenkonflikt	22	Säuglinge	23
Candesartan	24	Kinder	21	Schwangerschaft	23
Certolizumab	23	klinische Studien	22	SPIKEVAX	21
Cilgavimab	ea-t,22	Krebsrisiko	24	Studienregister	23
COVID-19-Vakzine	21	Lebendimpfstoffe	23	Telmisartan	24
Dapagliflozin	20	Losartan	24	Testnegatives Design	17
Dimethylfumarat	17	Lungenkarzinom	24	Tixagevimab	ea-t,22
Diroximelfumarat	17	Masern-Mumps-Varizella-Impfstoff	23	TNF-alpha-Hemmer	23
Etanercept	23	Röteln-Impfstoff	23	Vericiguat	19
Evergreening	17	mRNA-1273	21	VERQUVO	19
EVUSHELD	ea-t,22	Multiple Sklerose	17	VUMERITY	17

Glossar – Testnegatives Design misst die Wirksamkeit von Impfstoffen (z.B. gegen Grippe oder COVID-19) in Fallkontrollstudien, indem ausschließlich Patienten mit bestimmten, vorab festgelegten Symptomen betrachtet werden. Verglichen werden dann symptomatische Patienten, die positiv auf den Erreger getestet werden, und symptomatische Patienten mit negativem Testergebnis und hier dann jeweils der Anteil der Geimpften bzw. Ungeimpften. Ziel ist es, Verzerrungen durch unterschiedliches gesundheitsbezogenes Verhalten von geimpften und nichtgeimpften Personen zu verringern.

▼ = Vorsicht: < 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

Neu auf dem Markt**EVERGREENING: NEUE FUMARSÄURE-ZUBEREITUNG BEI MULTIPLER SKLEROSE**

Mit einem Umsatz von 4,4 Milliarden US-Dollar weltweit im Jahr 2019 ist die Fumarsäurezubereitung Dimethylfumarat (TECFIDERA, vgl. a-t 2014; 45: 28-9) das umsatzstärkste Arzneimittel von Biogen.^{1,2} Diese Marktposition wird jedoch bedroht: In den USA besteht seit 2020 kein Patentschutz mehr für TECFIDERA, dort sind bereits mehrere Generika im Handel.² Ähnlich könnte es bald in Europa aussehen. Das Gericht der Europäischen Union hat den Unterlagen- und Vermarktungsschutz, der bis 2024 bestanden hätte, gekippt.³ Im Kern geht es dabei um die Frage, inwieweit sich TECFIDERA von dem hierzulande bereits seit 1994 zugelassenen Psoriasis-mittel FUMADERM unterscheidet, das neben Dimethylfumarat den Fumarsäureester Monoethylfumarat (MEF) enthält. Das Gericht sieht es als nicht plausibel an, dass MEF an der therapeutischen Wirksamkeit von FUMADERM einen relevanten Anteil hat.³ Im Anschluss an das Urteil hat auch die europäische Arzneimittelagentur EMA ihre Einschätzung revidiert: Die verfügbaren Daten zeigten keinen klinisch relevanten Beitrag von MEF (vgl. a-t 2013; 44: 35-6).⁴ Das öffnet den Markt für Generika, mehrere stehen kurz vor der Zulassung.^{z.B.5} Dieser Konkurrenz begegnet Biogen nun mit der Einführung einer Variante des Dimethylfumarat-Moleküls: ▼Diroximelfumarat (VUMERITY). Wie bei Dimethylfumarat handelt es sich bei Diroximelfumarat um ein Prodrug des aktiven Hauptmetaboliten Monomethylfumarat (MMF)⁸ – unseres Erachtens ein klassisches Evergreening (vgl. a-t 2019; 50: 105-8). Diroximelfumarat ist seit 2019 in den USA und seit Januar 2022 in Deutschland zur peroralen Behandlung Erwachsener mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS) im Handel.^{6,7}

EIGENSCHAFTEN: Der Wirkmechanismus von Diroximelfumarat bzw. Dimethylfumarat bei MS ist nicht genau geklärt. Der aktive Hauptmetabolit MMF soll den Nrf2⁺-Transkriptionsweg aktivieren und auf diese Weise antioxidativ und antientzündlich wirken.⁹ Anders als bei Dimethylfumarat fällt bei Diroximelfumarat neben MMF ein weiterer Hauptmetabolit an, das inaktive 2-Hydroxyethylsuccinimid (HES).⁶

Dosierung anfangs 7 Tage lang 2 x tgl. 231 mg, dann 2 x tgl. 462 mg per os mit oder ohne Mahlzeit;⁶ gemäß US-amerikanischer Produktinformation: Einnahme mit fettreichem, hochkalorischem Essen sowie Alkohol meiden; bei mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen⁷

Bioverfügbarkeit rasche präsystemische Hydrolyse in MMF sowie 2-Hydroxyethylsuccinimid; Diroximelfumarat im Plasma nicht quantifizierbar

Spitzenspiegel MMF: nach 2,5 bis 3 Stunden; erniedrigt bei Einnahme mit fettreichem, hochkalorischem Essen¹⁰

Verstoffwechselung Ausscheidung durch Esterasen und Zitronensäurezyklus
MMF: hauptsächlich durch Ausatmung, sekundär über Urin und Stuhl; 2-Hydroxyethylsuccinimid: hauptsächlich über den Urin

* Nrf2 = Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2