

Pressekonferenz

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Sequenz der antihormonellen Therapie

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Bei einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit keiner oder leichter Symptomatik werden bevorzugt Abirateron oder Enzalutamid eingesetzt. Wie sieht deren Einsatz in der täglichen Praxis aus und gibt es eine optimale Sequenz? Diese Fragen wurden im Rahmen einer von Janssen veranstalteten Fachpressekonferenz diskutiert.

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) mit milder Symptomatik oder Beschwerdefreiheit macht rund 64 % aller metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinomen aus. Für die Erstlinientherapie der milden/nicht symptomatischen Form gibt die S3-Leitlinie (nach alleiniger Androgen-Deprivationstherapie) folgende Empfehlung:

- Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte (alphabetische Reihenfolge) Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) oder Enzalutamid als Erstlinientherapie angeboten werden (Empfehlungsgrad B).
- Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als Erstlinientherapie angeboten werden (Empfehlungsgrad 0) [4].

Das heißt also, bei milder Symptomatik oder Beschwerdefreiheit ist in der Erstlinientherapie die antihormonelle Behandlung der Chemotherapie vorzuziehen. Für die Zweitlinientherapie empfiehlt die S3-

Leitlinie wiederum eine antihormonelle Behandlung oder eine Chemotherapie. Wie sollte die antihormonelle Erstlinientherapie gestaltet werden und wie sieht das Vorgehen in der Praxis aus? Mit diesen Fragen befassten sich zwei aktuelle Studien, die 2020 beim ASCO und beim ESMO vorgestellt wurden.

Französische Registerstudie (präsentiert auf dem ASCO 2020)

In einer französischen, retrospektiven Registerstudie mit 1432 Patienten wurde in der Erstlinientherapie Abirateron mit Docetaxel verglichen. Die erforderlichen Daten wurden der Nationalen Datenbank des Gesundheitswesens (SNDS) entnommen. Die Patienten mit einem medianen Alter von 74 bzw. 75 Jahren waren an einem mCRPC mit milder Symptomatik oder Beschwerdefreiheit erkrankt und erhielten in der Erstlinientherapie entweder eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine antihormonelle Therapie mit Abirateron. Der Vorteil von Abirateron zeigte sich bei verschiedenen Parametern, so etwa bei der

- adjustierten Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach 36 Monaten: Docetaxel vs. Abirateron 27,9 %

(95%-Konfidenzintervall [KI] 25,0–31,2] vs. 34,6 % (95%-KI 31,5–38,1); $p < 0,003$ sowie

- beim medianen Gesamtüberleben: Docetaxel vs. Abirateron 18,5 Monate (95%-KI 17,1–20,7) vs. 25,5 Monate (95%-KI 23,0–27,3) [1].

US-amerikanische Kohortenstudie (präsentiert auf dem ESMO 2020)

Bei der zweiten Studie handelt es sich um eine US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie zur Sequenztherapie des nicht symptomatischen oder mild symptomatischen mCRPC. Die erforderlichen Daten wurden dem Flatiron Health Electronic Health Record (EHR) entnommen, das Daten von rund zwei Millionen Krebspatienten aus mehr als 800 onkologischen Einrichtungen aus den gesamten USA enthält. Die Studienpopulation umfasste 5213 Patienten mit bestätigtem mCRPC mit einem medianen Alter von 72,6 Jahren. Die Erstdiagnose wurde im Mittel vor 5,8 Jahren gestellt; 90 % der Patienten wurden in Praxen, 10 % in Zentren versorgt. Die Auswertung der Daten umfasste die Aufzeichnung von der Diagnosestellung bis zum Ende der Dokumentation im EHR oder Tod. Es konnten folgende Aussagen getroffen werden:

- In der Erstlinientherapie wurde am häufigsten Abirateron (34,8 %) verordnet, gefolgt von Enzalutamid (29,6 %) und Docetaxel (13,5 %).
- In der Zweitlinientherapie wurde am häufigsten Enzalutamid verordnet (28,9 %), gefolgt von Abirateron (22,2 %), Docetaxel (16,1 %) und Cabazitaxel (6 %).
- Häufigste Sequenz in Erst- und Zweitlinientherapie: zwei moderne anti-

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

hormonelle Therapien (z. B. Abirateron und Enzalutamid) [5].

Einordnung der Ergebnisse

Diese aktuellen Daten stehen im Einklang mit den Aussagen mehrerer retrospektiver Untersuchungen und einer prospektiven Studie zur antihormonellen Sequenztherapie. Die Autoren einer 2020 publizierten Arbeit unterzogen zehn Studien mit 1096 Teilnehmern einem systematischen Review und werteten acht Studien mit 643 Patienten in einer Metaanalyse aus. Auch hier zeigte sich der Vorteil der Sequenz Abirateron → Enzalutamid im Vergleich mit Enzalutamid → Abirateron. So wurde unter der Sequenz Abirateron → Enzalutamid ein besseres progressionsfreies Überleben (PFS) als unter der Sequenz Enzalutamid → Abirateron

(pooled Hazard-Ratio [HR] 0,62; 95%-KI 0,49–0,78; $p < 0,001$) sowie ein signifikant längeres kombiniertes PSA-PFS (HR 0,48; 95%-KI 0,38–0,61) beobachtet. Beim Gesamtüberleben war kein signifikanter Unterschied feststellbar (pooled HR 0,77; 95%-KI 0,59–1,01; $p = 0,055$) [3].

Diese Ergebnisse sind auch in der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) berücksichtigt [2]. Hier wird für den Fall, dass die antihormonelle Sequenztherapie die einzige Option ist, die Sequenz Abirateron → Enzalutamid empfohlen.

Quelle

Prof. Dr. Thomas Steuber, Hamburg; Fachpressekonferenz online „Erleada® und Zytiga® in der Sequenztherapie von fortgeschrittenen Prostatakarzinomen“, 28. Oktober 2020, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.

Literatur

1. Gross-Goupil M, et al. Survival outcome in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer according to first-line treatment. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5570 Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 5570–5570 (Zugriff am 03.11.2020).
2. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (Zugriff am 30.10.2020).
3. Mori K, et al. Sequential therapy of abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020 Mar 9. doi:10.1038/s41391-020-0222-6. Epub ahead of print. PMID: 32152435.
4. S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Registernummer 043 – 022OL.
5. Shore N, et al. ESMO 2020. Abstract 661P & Poster. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/real-world-treatment-tx-patterns-of-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-mcrpc-patients-pts-in-the-us> (Zugriff am 30.10.2020).

Vorhofflimmern

Edoxaban auch bei gebrechlichen und nierenkranken Patienten mit hoher Therapiesicherheit assoziiert

Simone Reisdorf, Erfurt

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nv-VHF) profitieren von einer oralen Antikoagulation zur Schlaganfallprävention. Häufig werden ältere, gebrechliche und niereninsuffiziente Patienten trotzdem nicht gerinnungshemmend behandelt. Eine aktuelle Analyse des großen Registers ETNA-AF-Europe, die beim virtuellen ESC-Kongress 2020 vorgestellt wurde, zeigt beruhigende Daten auch für diese besonders vulnerablen Patienten, etwa im Hinblick auf intrakranielle Blutungen (ICH) und hämorrhagische Schlaganfälle.

Die Ergebnisse zahlreicher randomisiert-kontrollierter Studien (RCT) dokumentieren eine mindestens ähnliche Wirksamkeit und eine erhöhte Therapiesicherheit direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK) im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Warfarin oder Phenprocoumon. So wird unter den DOAK Edoxaban und Apixaban eine signifikant verringerte Rate an schweren Blutungen, verglichen mit Warfarin, beobachtet.

Insbesondere das Risiko für die meist folgenschweren ICH und hämorrhagischen Schlaganfälle ist unter den DOAK signifikant reduziert, wie RCT-Metaanalysen belegen.

Real-World-Studien liefern zusätzliche, alltagsrelevante Daten

Doch längst nicht alle Patienten im Praxisalltag entsprechen den Einschlusskriterien der klinischen Studien. So zeigt eine

Auswertung des Registers der Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative (MAQI2), dass nur 40 % bis 60 % der dort eingeschlossenen VHF-Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden, an den großen RCT hätten teilnehmen dürfen. Real-World-Daten, etwa aus Registern, sind daher eine sinnvolle Ergänzung der RCT und liefern zusätzliche Evidenz: Sie repräsentieren die Spannweite und Verteilung der Patientencharakteristika im klinischen Alltag.

Edoxaban: Intrakranielle Blutungen in der täglichen Praxis sehr selten ...

Real-World-Studien bieten außerdem durch ihre großen Patientenzahlen die Möglichkeit, hinsichtlich der Charakteristika ähnliche Patientenpaare zu bilden. So wurden asiatische VHF-Patienten unter Edoxaban (Lixiana®) versus Warfarin in einer Real-World-Studie mithilfe eines Propensity-Match-Verfahrens paarweise einander zugeordnet.

Es wurde deutlich, dass bei sonst gleichen Bedingungen Patienten unter Edoxaban ein hochsignifikant niedrigeres Risiko für ICH

und Gesamtsterblichkeit hatten als unter Warfarin (jeweils $p < 0,0001$). Der Erfolg von Edoxaban war über zahlreiche Subgruppen hinweg konsistent, beispielsweise auch bei älteren Patienten > 75 Jahre und bei denjenigen mit einem hohen $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score. Die Rate ischämischer Schlaganfälle war unter beiden Therapien ähnlich.

Diese Daten werden unterstützt durch eine dänische Registerstudie: Auch hier erwies sich Edoxaban als effektiv und sicher – ob nun bei Patienten mit oder ohne orale Antikoagulanzen in der Vorgeschichte, unter oder über 75 Jahre.

... auch bei gebrechlichen Patienten ...

Eine aktuelle Auswertung des großen prospektiven ETNA-AF-Europe-Registers stellt die älteren, gebrechlichen und/oder nierenkranken Patienten besonders in den Fokus. Sie umfasst mehr als 13 000 europäische Patienten. Ihre Ärzte stufen etwa jeden zehnten von ihnen als gebrechlich („frail“) ein.

Die Analyse zeigte bei den gebrechlichen Patienten – sie waren durchschnittlich neun Jahre älter – erwartungsgemäß eine höhere Gesamtsterblichkeit als bei den

nicht-gebrechlichen (10,43 vs. 2,49 pro 100 Patientenjahre [PJ]), schwere Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 2,18 versus 0,95/100 PJ auf. Die Zahl der ICH war jedoch mit 0,15 versus 0,27/100 PJ in beiden Subgruppen niedrig, ebenso die Zahl der hämorrhagischen Schlaganfälle mit 0,0 versus 0,1/100 PJ.

... und bei Nierengeschädigten

Auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aus dem ETNA-AF-Europe-Register wurden zahlreiche Endpunkte genauer analysiert, darunter wiederum ICH und hämorrhagische Schlaganfälle.

In allen drei Subgruppen – Patienten mit einer Creatinin-Clearance von ≥ 80 /min, 50 – 80 ml/min bzw. < 50 ml/min – waren die Raten niedrig, sie betragen für ICH 0,18 vs. 0,32 vs. 0,17/100 PJ und für hämorrhagische Schlaganfälle 0,04 vs. 0,17 vs. 0,10/100 PJ.

DOAK, darunter Edoxaban, nehmen auch in der ESC-Leitlinie zum Management des VHF einen hohen Stellenwert ein. Eine im letzten Jahr publizierte Auswertung der ENGAGE-TIMI-AF-48-Studie macht noch einen besonderen Vorteil deutlich: Patienten unter Polypharmazie, wie sie im hohen

Alter häufig ist, erleben unter Edoxaban nicht nur tendenziell seltener schwere Blutungen als unter Warfarin, sondern auch signifikant seltener (ischämische) Schlaganfälle und systemische Embolien.

Quellen

Prof. Dr. Raffaele de Caterina, Pisa, Italien; Prof. Dr. Gregory Lip, Liverpool, Großbritannien; Prof. Dr. Joris de Groot, Amsterdam, Niederlande, Prof. D. Jan Steffel, Zürich, Schweiz: Virtual Symposium ESC 2020 „How evidence from routine clinical practice can improve the care of the elderly atrial fibrillation patient“, 30. August 2020, veranstaltet von Daiichi Sankyo.

Bakhai A, et al. Still on 'aspirin or nothing' for AF patients with frailty? ETNA-AF-Europe shows frailty corresponds to higher mortality but not neurological bleeding with edoxaban anticoagulation in routine care. Poster presented at ESC Congress 2020

de Caterina R, et al. Baseline characteristics and follow-up outcomes in routine clinical practice patients categorised by renal function in the ETNA-AF-Europe registry. Poster presented at ESC Congress 2020

Hughey AB, et al. J Thromb Thrombolysis 2018;46:316–24.

Lee SR, et al. J Am Coll Cardiol 2018;72:838–53.

Nicolau AM, et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2020;6:167–75.

Nielsen PB et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2019.

Ruff CT, et al. Lancet 2014;383:955–62.

Steffel J, et al. Eur Heart J 2018;39:1330–93.

Pulmonale arterielle Hypertonie

REPLACE-Studie zeigt Überlegenheit von Riociguat

Dr. Daniela Leopoldt, Radolfzell

Auf dem diesjährigen Internationalen Kongress der European Respiratory Society (ERS 2020) hat Professor M. Hoeper von der medizinischen Hochschule Hannover jüngste Ergebnisse der REPLACE-Studie vorgestellt, in der bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie die Wirksamkeit und Sicherheit eines Wechsels von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren zu Riociguat untersucht wurde.

Viele Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) zeigen eine nur unzureichende Antwort auf die Behandlung mit Phosphodiesterase-5-

Inhibitoren (PDE5i), und ein Niedrig-Risikoprofil als Behandlungsziel kann trotz stabiler Therapie mit PDE-5-Hemmern (Mono- oder Kombinationstherapie mit

Tab. 1. Studiendesign REPLACE [Hoeper et al. 2020]

Indikation	Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH). Mittleres Risikoprofil trotz Therapie mit PDE-5-Inhibitoren
Studientyp/Design	Randomisiert, open Label, Phase IV
Intervention	■ PDE-5-Hemmer (n = 115) ■ Riociguat (n = 111)
Primärer Endpunkt	Klinische Verbesserung nach 24 Wochen bei Abwesenheit einer klinischen Verschlechterung
Sponsor	Bayer
Studienregisternummer	NCT 02891850 (ClinicalTrials.gov)

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten) nicht erreicht werden. Erste Studiendaten

deuteten darauf hin, dass diese Patienten von einem Wechsel zu Riociguat (Adempas®), einem vom endogenen NO-Spiegel unabhängig agierenden Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, profitieren könnten.

Studiendesign

Die 24-wöchige, multizentrische REPLACE-Studie (Tab. 1) ist mit PAH-Patienten, die trotz Therapie mit den PDE-5-Inhibitoren Sildenafil oder Tadalafil ein mittleres Risikoprofil aufwiesen, durchgeführt worden (WHO-Funktionsklasse [FC] III, Wegstrecke von 165 bis 440 m im 6-Minuten-Gehtest [6MWD]).

In der kontrollierten Open-Label-Studie der Phase IV wurden insgesamt 226 Patienten entweder in eine PDE5i-Gruppe (n = 115) randomisiert, bei der die Therapie mit den PDE-5-Hemmern in stabiler Dosierung beibehalten wurde, oder in eine Riociguat-Gruppe (n = 111), in der nach kurzer Auswaschphase ein Therapiewechsel vorgenommen wurde. Hier wurde die Dosis schrittweise über acht Wochen bis zur Maximaldosis angepasst. Primärer Endpunkt der Studie war die klinische Verbesserung nach 24 Wochen bei Abwesenheit einer klinischen Verschlechterung. Laut Definition war eine Verbesserung erreicht, wenn zwei von drei Kriterien erfüllt waren (Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke um $\geq 10\%$ oder ≥ 30 m, WHO-FC I oder II und NT-proBNP-Reduktion um $\geq 30\%$).

Ergebnisse

In der Riociguat-Gruppe haben 104 und in der PDE5i-Gruppe 107 Patienten die Studie beendet. Die Studienteilnehmer waren überwiegend weiblich und das mittlere Alter lag bei etwa 49 Jahren.

In der Riociguat-Gruppe erreichten 41 % der Patienten den primären Endpunkt

und damit ein größerer Anteil als in der PDE5i-Gruppe mit nur 20 %. Die zwischen beiden Gruppen beobachtete Differenz war statistisch signifikant. In der PDE5i-Gruppe waren mit zehn Patienten (9 %), einschließlich dreier Todesfälle (3 %), mehr Patienten von einer klinischen Verschlechterung betroffen als in der Riociguat-Gruppe mit einem Patienten (1 %).

Subgruppenanalysen zeigten, dass Patienten jünger als 65 Jahre scheinbar besser auf einen Wechsel zu Riociguat ansprachen als Ältere und Männer etwas schlechter als Frauen. Das beste Ergebnis wurde bei Patienten mit idiopathischer PAH erzielt, aber auch Patienten mit anderen PAH-Formen profitierten von Riociguat. Es machte keinen großen Unterschied, ob die Patienten zuvor eine PDE5i-Mono- oder eine Kombinations-therapie mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten erhalten hatten, beide Gruppen profitierten von einem Wechsel. In der Gruppe, die eine Monotherapie als Basisbehandlung erhalten hatte, zeigten die mit Sildenafil behandelten Patienten eine etwas bessere Reaktion als diejenigen, die mit Tadalafil behandelt waren. Sekundäre Endpunkte zeigten, dass der Wechsel zu Riociguat nach 24 Wochen zu besseren 6MWD- und NT-proBNP-Werten führte sowie zu einer signifikant stärkeren Verbesserung der WHO-FC und einer längeren Zeit bis zum Auftreten der ersten klinischen Verschlechterung.

Sicherheit

Neue Sicherheitsbedenken traten bei der Umstellung laut Hoyer nicht auf. Riociguat wurde gut toleriert bei einem zufriedenstellenden Sicherheitsprofil. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) traten öfter in der PDE5i-Gruppe auf. Dabei handelte es sich meist

um eine klinische Verschlechterung der PAH. Sechs Patienten (5 %) in der Riociguat-Gruppe mussten die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen, in der PDE5i-Gruppe war es lediglich ein Patient (1 %). Hier hingegen gab es drei Tote, während in der Riociguat-Gruppe kein Todesfall auftrat.

Aussagekraft

Limitationen der Studie sind nach Hoyer noch nicht vorhandene Langzeitdaten sowie das Open-Label-Design. Zwar wurde eine verblindete Studie in Betracht gezogen, diese wäre aber aufgrund verschiedenartiger Vorbehandlungen und unterschiedlicher Dosierungen der PDE5i nur schwer umsetzbar gewesen. Dafür wurden diverse Maßnahmen unternommen, um einem verblindeten Studiendesign möglichst nahe zu kommen und Bias zu minimieren.

Fazit

Die REPLACE-Studie zeigt, dass der Wechsel zu Riociguat für Patienten, bei denen ein Niedrig-Risikoprofil durch Therapie mit PDE5i nicht erreicht werden kann, eine weitere Behandlungsoption darstellt, um klinische Verbesserung zu erlangen. In der sich anschließenden Diskussion waren sich die Experten einig, dass entsprechende Empfehlungen in die derzeit gültigen ESC/ERS-Richtlinien zur Diagnose und Behandlung der pulmonalen Hypertonie aufgenommen werden sollten.

Quelle

Prof. Dr. med Marius Hoyer, Hannover; Live Webinar „Risk Management and Optimizing Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension“ veranstaltet von MSD/Bayer im Rahmen der Jahrestagung der European Respiratory Society (ERS) 2020, 8. September 2020.

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Hefteil.

Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndrom

Reduktion der Anfallshäufigkeit für Stürze und Krämpfe durch Add-on-Therapie mit Cannabidiol

Sabine M. Rüdeshcim, Frechen

Vier klinische Studien und erste Erfahrungen aus der Praxis belegen, dass Cannabidiol (CBD) zusammen mit Clobazam zur adjuvanten Behandlung die Häufigkeit von Sturz- bzw. Krampfanfällen im Zusammenhang mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) reduziert.

Vor etwa einem Jahr erhielt eine flüssige Formulierung von CBD, einem nicht psychoaktiven Cannabinoid, als erstes und bisher einziges aus Cannabispflanzen gewonnenes Fertigarzneimittel (Epidyolex®) die Zulassung für den europäischen Markt. Seither kann CBD, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab zwei Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit LGS oder DS angewendet werden. Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine schwere, seltene und therapieresistente Form der Epilepsie. Als Behandlungsziele nannte Professor Bernhard Steinhoff, Kehl, neben der Reduktion von Anfallsfrequenz und -intensität die Vermeidung medikationsbedingter Störwirkungen und einer Verschlechterung der Komorbiditäten. Eine komplette Anfallskontrolle sei dagegen unrealistisch. Da die Behandlungsoptionen begrenzt sind und keine antiepileptische Therapie als besonders wirksam identifiziert wurde, begrüßte Steinhoff CBD als Add-on-Therapieoption.

Studien belegen Reduktion der Anfallshäufigkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von CBD als Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit LGS wurde in den zwei zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudien GWPCARE3 und -4 untersucht. Der Wirksamkeitsnachweis gelang in den Subgruppen der Patienten, die gleichzeitig

Clobazam einnahmen (ca. 50 % der Studienpopulation).

Wie die betreffende Subgruppenanalyse der Studie GWPCARE4 zeigte, führten 20 mg CBD/kg Körpergewicht (KG) pro Tag als antiepileptische Zusatztherapie zu Clobazam bei LGS-Patienten zu einer Reduktion der monatlichen Häufigkeit von Sturzanfällen gegenüber dem Ausgangswert um 62,4 % im Vergleich zu 30,7 % in der Placebo-Gruppe [1]. In der GWPCARE3-Studie wurde eine Reduktion von 64,3 % in der 20-mg-CBD-Gruppe, 45,6 % in der 10-mg-CBD-Gruppe und 22,7 % unter Placebo beobachtet [1]. Der Unterschied zu Placebo war in allen CBD-Gruppen statistisch signifikant. Die Gabe von CBD zu Clobazam ging zudem mit einer signifikanten Verbesserung der Ansprechrate einher. Eine Verringerung der Häufigkeit von Sturzanfällen um mindestens 50 % erreichten in der GWPCARE4-Studie 54,8 % der Patienten unter 20 mg CBD/kg KG pro Tag vs. 28,6 % unter Placebo. In der GWPCARE3-Studie waren es 55,6 % bei 20 mg, 40,5 % bei 10 mg und 21,6 % unter Placebo.

Eine Reduktion der Sturzanfallhäufigkeit um mindestens 75 % wurde bei 31 % der Patienten unter 20 mg vs. 7 % unter Placebo in der GWPCARE4-Studie beziehungsweise bei 36 % unter 20 mg, 11 % unter 10 mg und 3 % unter Placebo in der GWPCARE3-Studie beobachtet [1, 2]. Zudem profitieren LGS-Patienten unter 10- bzw. 20-mg-CBD-Zusatz von einem Plus von 3,3 bzw. 5,5 bis 7,6 sturzanfalls-

freien Tagen pro Monat im Vergleich zum Placebo-Arm, wie eine Subgruppenanalyse der zulassungsrelevanten GWPCARE3/4-Studien zeigte [1].

Eine offene Langzeitstudie unterstützt die Ergebnisse: 88 % der Patienten bzw. Betreuer berichten über eine generelle Verbesserung des Gesamtzustands nach 48 Wochen [3].

Signifikante Reduktion von Krampfanfällen

Das Dravet-Syndrom ist eine schwere frühkindliche und sehr therapieresistente Epilepsieform, die häufig mit einer Genmutation im Natriumkanal einhergeht. Die Erstmanifestation erfolgt im ersten Lebensjahr von bisher gesunden und normal entwickelten Kleinkindern, so Professor Gerhard Kurlemann, Lingen. Die Wirksamkeit von CBD als Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit DS wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudien (GWPCARE2 und GWPCARE1) bewertet.

Auch bei DS-Patienten führte CBD als antiepileptische Zusatztherapie zu Clobazam zu einer Placebo überlegenen Wirksamkeit: In der GWPCARE1-Studie wurde die Häufigkeit von Krampfanfällen unter 20 mg CBD/kg KG pro Tag signifikant um 53,6 % vs. 18,9 % (Placebo) gesenkt. In der GWPCARE2-Studie wurde eine Reduktion um 56,8 % unter 20 mg CBD, 60,9 % unter 10 mg bzw. 37,6 % unter Placebo beobachtet [1].

Die Ansprechrate (mindestens 50%ige Reduktion der Häufigkeit von Krampfanfällen) betrug in der GWPCARE1-Studie 47,5 % bei Patienten unter 20 mg CBD/kg KG pro Tag vs. 23,7 % unter Placebo und in der GWPCARE2-Studie 62,5 % bei 20 mg, 55,6 % bei 10 mg und 36,6 % unter Placebo.

Eine mindestens 75%ige Verringerung des Häufigkeit von Krampfanfällen erzielten bei einer Verabreichung von 20 mg CBD/kg KG pro Tag in der GWPCARE1-Studie 25 % im Vergleich zu 13 % unter Placebo; in der GWPCARE2-Studie betrug diese Ansprechrate ebenfalls 25 %. Unter 10 mg

Pressekonferenz

CBD/kg KG/Tag sprachen 36 % der Patienten und im Placebo-Arm 10 % an [1, 2]. Die häufigsten, allerdings gut beherrschbaren unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in den CBD-Gruppen waren Somnolenz, verminderter Appetit und Durchfall. Diese Ereignisse traten mit 94 % in der Gruppe mit höheren Dosen häufiger auf als bei der niedrigen Dosierung (84 %) und in der Placebo-Gruppe (72 %) [4]. Als häufigster Studienabbruchgrund wurden erhöhte Leberenzymwerte dokumentiert.

Dass sich die positiven Ergebnisse unter kontrollierten Studienbedingungen auch in den klinischen Alltag übertragen lassen, zeigen die Experten anhand von aktuellen Kasuistiken auf.

Quelle

Prof. Dr. Bernhard Steinhoff, Kehl; Univ.-Prof. Dr. Gerhard Kurlmann, Lingen; virtuelles Pressebriefing „1 Jahr EPIDYOLEX® in Deutschland“, 15. Oktober 2020, veranstaltet von GW pharmaceuticals.

Literatur

1. Epidyolex®, Fachinformation. Stand: 07/2020.
2. GW Pharmaceuticals. Daten im Archiv: VV-MED-06681 (v1), 2019.
3. Thiele E, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia* 2019;60:419–28.
4. Devinsky O, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888–97, DOI: 10.1056/NEJMoa1714631.



ZNS aktuell

Jetzt kostenlos anmelden und keine Ausgabe der Psychopharmakotherapie mehr verpassen!

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Die Psychopharmakotherapie liefert kompetente und praxisorientierte Informationen zum Einsatz von Psychopharmaka für Psychiater, Neurologen, Internisten, Allgemeinmediziner und alle Ärzte, die an Psychopharmaka interessiert sind.



Melden Sie sich kostenlos an unter www.arzneimitteltherapie.de



Melden Sie sich an und Sie erhalten jede Ausgabe der Psychopharmakotherapie **per E-Mail** als PDF-Download nach Erscheinen des Heftes.