

Klinische Studie

Perikarditis

Rilonacept zur Therapie einer wiederkehrenden Perikarditis

Dr. Matthias Desch, Kogl, Österreich

Eine wiederkehrende Perikarditis kann erfolgreich mit Colchicin oder Glucocorticoiden behandelt werden. Rilonacept, ein rekombinantes Fusionsprotein, das Interleukin 1 α und 1 β abfängt, erwies sich zur Therapie einer rekurrenden Perikarditis als hoch wirksam.

Wiederkehrende Perikarditis ist eine Erkrankung, bei der es zur chronischen Entzündung des Perikards kommt. Symptome sind oft retrosternale Schmerzen und mit der Zeit Leistungsverminderung, strukturelle Veränderungen des Perikards und Einschränkungen der Lebensqualität. 15 bis 30 % der Patienten mit initialer Perikarditis leiden trotz Colchicin-Therapie unter einer wiederkehrenden Form und erhalten gegebenenfalls auch Glucocorticoide. Interleukin 1 (IL-1) wird als der pathogene Hauptfaktor der wiederkehrenden Perikarditis beschrieben. Rilonacept, ein rekombinantes, einmal pro Woche subkutan zu verabreichendes Fusionsprotein, das IL-1 α und IL-1 β abfängt, zeigte in einer Phase-II-Studie vielversprechende Ergebnisse. Mit der aktuell vorliegenden Phase-III-Studie untersuchten die Autoren die Wirksamkeit und Sicherheit von Rilonacept bei Patienten mit wiederkehrender Perikarditis.

Studiendesign

Bei RHAPSODY handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie, bei der angesetzt Rilonacept

randomisiert abgesetzt wurde (Tab. 1, Abb. 1). In die Studie wurden Patienten ≥ 12 Jahre mit wiederkehrender Perikarditis eingeschlossen, die trotz Gabe nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAID), Colchicin, Glucocorticoiden oder Kombinationen daraus

symptomatisch waren. Zusätzlich mussten Schmerzen vom Grad ≥ 4 (auf einer Skala von 0 bis 10) und eine CRP-Konzentration von ≥ 1 mg/dl vorliegen.

Die Studie unterteilte sich in vier Phasen. Phase 1 bestand aus einem Screening und dauerte maximal vier Wochen. In der 12-wöchigen Phase 2 behandelten die Ärzte alle Teilnehmer mit Rilonacept und versuchten, die bisherige Therapie (Colchicin oder Glucocorticoide) abzusetzen. Patienten, die in Phase 2 auf Rilonacept-Monotherapie umgestellt werden konnten, ein CRP $\leq 0,5$ mg/dl und Schmerzen von ≤ 2 Punkten auf der Skala hatten, wurden in Phase 3 überführt. In dieser Phase wurde mit Rilonacept randomisiert und verblindet 1 : 1 solange weiterbehandelt oder

Tab. 1. RHAPSODY-Studiendesign [nach Klein et al. 2020]

Erkrankung	Perikarditis
Studienziel	Behandlung und Reduktion einer wiederkehrenden Perikarditis
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	86
Intervention	Siehe Abbildung 1
Primärer Endpunkt	Ereignis einer wiederkehrenden Perikarditis in Phase 3 (Beendigung nach 22 aufgetretenen Fällen)
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prozentualer Anteil der Teilnehmer mit dauerhaftem klinischen Ansprechen nach 16 Wochen ■ Prozentualer Anteil an Tagen mit Schmerzfreiheit und ohne Perikarditis-Symptomen nach 16 Wochen ■ In Run-in- Phase: <ul style="list-style-type: none"> ■ Zeit bis zur Schmerzreduktion ■ Zeit bis zur CRP-Normalisierung ■ Zeit bis zum Erreichen der Monotherapie (Absetzen von Colchicin und/oder Glucocorticoiden) ■ Zeit bis zum Erreichen eines vordefinierten Ansprechens
Sponsor	Kiniksa Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT 03737110 (ClinicalTrials.gov)

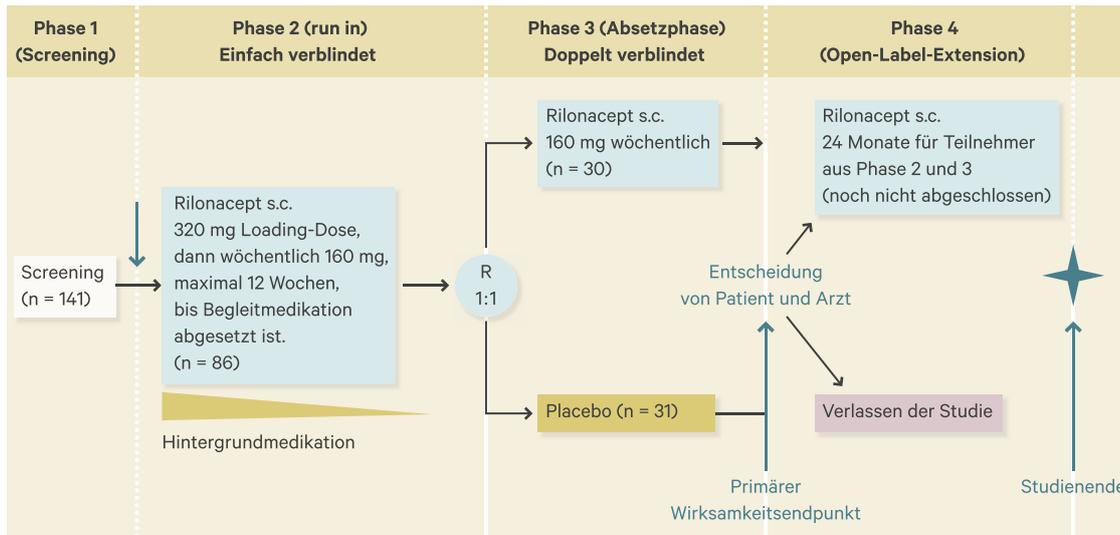


Abb. 1. Studiendesign RHAPSODY. Die Studie gliedert sich in vier Phasen mit unterschiedlichen Interventionen.

durch Placebo ersetzt, bis 22 Fälle rekurrender Perikarditis auftraten (primärer Endpunkt). Ab diesem Zeitpunkt konnten alle noch nicht randomisierten Teilnehmer bzw. Teilnehmer mit wieder aufgetretener Perikarditis in die 24-monatige offene Phase 4 eintreten (noch nicht veröffentlicht). Weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind **Tabelle 1** zu entnehmen.

Studienergebnisse

Von den 141 gescreenten Patienten schlossen die Koordinatoren 86 in die Studie ein. Das mittlere Alter lag bei 44,7 Jahren, 57 % waren weiblich, 85 % litten unter einer idiopathischen Perikarditis, und etwa die Hälfte nahm zu Beginn Glucocorticoide ein. Als der primäre Endpunkt (22 aufgetretene Fälle wiederkehrender Perikarditis) erreicht wurde, befanden sich 61 Patienten in der randomisierten Absetzphase. 15 Teilnehmer (zehn schieden vorzeitig aus) wechselten daraufhin direkt in die offene Phase 4. Die mittlere Zeit unter Rilonacept betrug neun Monate (Spanne 3 bis 14), die Adhärenzrate lag bei 98,7 % ± 4,6 %.

Run-in-Phase

Die Teilnehmer sprachen sehr schnell – median nach fünf Tagen – auf die Therapie an. Im Median reduzierte sich der Schmerz nach fünf Tagen, CRP normalisierte sich median nach sieben Tagen. Bis zum Erreichen einer Rilonacept-Monotherapie verstrichen median 7,9 Wochen.

Randomisierte Absetz-Phase

Als die Phase 3 endete, waren 25 primäre Endpunktereignisse eingetreten. 23 von 31 Patienten (74 %) unter Placebo und 2 von 30 (7 %) unter Rilonacept hatten ein rekurrendes Ereignis. Das relative Risiko wurde damit unter Verum um 96 % gesenkt (Hazard-Ratio [HR] 0,04; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,01–0,18; p < 0,001, log-rank-Test). Die Zeit, bis eine Perikarditis eintrat, betrug unter Placebo 8,6 Wochen (95%-KI 4,0–11,7) und war aufgrund der geringen Fallzahl unter Rilonacept nicht bestimmbar (Abb. 2). Alle Teilnehmer aus der Placebo-Gruppe mit einem wiederkehrenden Ereignis erhielten im Anschluss eine Rescue-Medikation mit Rilonacept, worauf alle ansprachen.

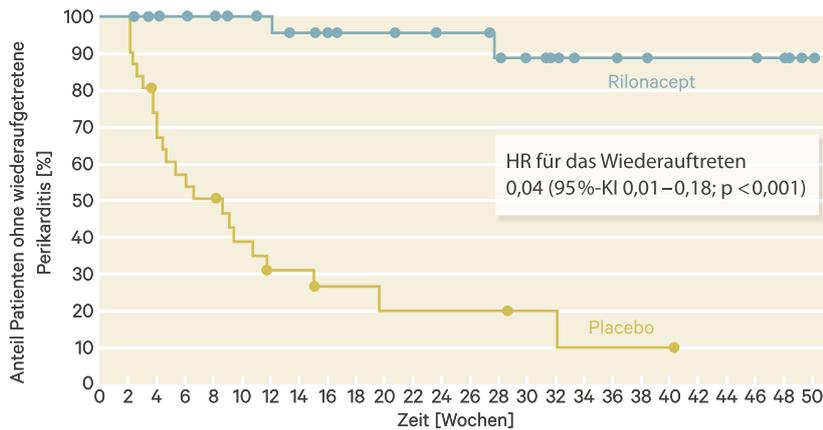
Sicherheit

Bei 74 von 86 Teilnehmern wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert, bei vier Patienten führten sie zum Therapieabbruch (Alopezie, extrinsische allergische Alveolitis, Erythem und allergische Reaktion). Über Reaktionen an der Einstichstelle und Infektionen der oberen Atemwege wurde am häufigsten berichtet (34 % bzw. 22 %, alle unter Verum und im Verlauf mild bis moderat). Unter Verum erhöhten sich LDL- und Triglyceridspiegel.

Diskussion

Rilonacept zeigte eine ausgeprägte Wirksamkeit, indem es im Vergleich zu Placebo das Risiko für eine wiederkehrende Perikarditis senkte und zu einem schnellen Abklingen der Perikarditis-Periode führte. Diese Ergebnisse sind unabhängig von einer vorherigen Glucocorticoid-Therapie. Rilonacept war zudem als Monotherapie wirksam und ermöglichte eine Glucocorticoid-Karenz. Eine Schwäche der Studie war vor allem die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten und die Tatsache, dass aufgrund des Studiendesigns nur Responder in

Klinische Studie



Patienten unter Risiko	
Rilonacept	30 30 28 27 26 24 23 21 20 17 17 16 15 15 13 11 9 7 7 6 5 5 5 5 4 1
Placebo	31 31 22 17 15 10 7 7 4 4 3 3 3 3 3 2 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1

Abb. 2. Zeit bis zum ersten Auftreten einer bestätigten Perikarditis. Die Kurven zeigen die Phase 3, in der Rilonacept randomisiert abgesetzt wurde. HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

die randomisierte Phase übertreten dürfen. Die Langzeitsicherheit muss noch evaluiert werden und offen bleiben die Fragen, wie lange Rilonacept appliziert werden soll bzw. wie mögliche spätere Absetzversuche zu bewerten sind.

Quelle

Klein AL, et al. Phase 3 trial of interleukin-1 trap rilonacept in recurrent pericarditis. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2027892.

Literatur

1. Klein AL, et al. Rationale for and design of pivotal Phase 3 trial to assess efficacy and safety of rilonacept, an interleukin-1 α and interleukin-1 β trap, in patients with recurrent pericarditis. *Am Heart J* 2020;228:81-90.



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.