

Aus Forschung und Entwicklung

Hypercholesterinämie



Inclisiran, ein neuer Therapieansatz zur Senkung erhöhter LDL-Cholesterin-Werte

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Inclisiran, ein Molekül das mit RNA interagiert, reduzierte in zwei Placebo-kontrollierten Studien bei insgesamt 3178 Patienten mit erhöhter LDL-Cholesterin-Konzentration nach jeweils 6-monatiger Gabe die LDL-Cholesterin-Konzentration um etwa 50 %.

Die Inaktivierung von Pro-protein-Konvertase Subtilisin-Kexin Typ 9 (PCSK9) durch monoklonale Antikörper senkt den LDL-Cholesterin-Wert (Low-Density-Lipoprotein) und die Häufigkeit kardiovaskuläre Ereignisse [2, 3]. Einen anderen therapeutischen Ansatz hat Inclisiran, ein Small-Interfering-RNA (siRNA)-Molekül, das sich im Zellkern mit der mRNA des PCSK-Gens verbindet und die hepatische Synthese von PCSK9 hemmt. In einer ersten Studie wurde das LDL-Cholesterin nach 180 Tagen um 52,6 % gesenkt, nachdem jeweils eine Dosis von 284 mg Inclisiran an den Tagen 1 und 90 verabreicht wurde [1].

Studiendesign

Die beiden randomisierten, Placebo-kontrollierten ORION-Studien schlossen Patienten mit einer arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung oder mit Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung ein (Tab. 1). Sie hatten trotz einer Statin-Therapie in maximal tolerierter Dosis erhöhte LDL-Cholesterin-Werte.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder 284 mg Inclisiran subkutan oder Placebo an den Tagen 1 und 90 und dann alle sechs Monate bis zu 540 Tagen.

Die beiden primären Endpunkte der Studien waren die für Placebo korrigierte prozentuale Senkung des LDL-Cholesterin-Werts von der Baseline bis zum Tag 510 und die Zeit-adjustierte prozentuale Änderung des LDL-Cholesterin-Werts von der Baseline bis zum Tag 540.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1561 und 1617 Patienten in die ORION-10- und ORION-11-Studie eingeschlossen. Die Patienten waren im Schnitt zwischen 64 und 66 Jahre alt. 70 % waren Männer. 100 % der Patienten in der ORION-10- und 88 % in der ORION-11-Studie hatten eine arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung. Zwischen 89 und 95 % aller Patienten wurden mit einem Statin behandelt und zwischen 6 und 10 % mit Ezetimib. Der durchschnittliche LDL-Cholesterin-Wert

Tab. 1. Studiendesign ORION 10 und ORION 11 [nach Ray]

Erkrankung	Hypercholesterinämie
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase III
Patienten	ORION 10: 1561 ORION 11: 1617
Intervention	■ Inclisiran ■ Placebo
Primäre Endpunkte	■ Senkung des LDL-Cholesterin-Werts bis Tag 510 ■ Zeit-adjustierte prozentuale Änderung des LDL-Cholesterin-Werts bis Tag 540
Sponsor	the Medicines Company
Studienregisternummer	NCT 03399370 und NCT 03400800 (ClinicalTrials.gov)

zu Beginn der Studie betrug etwa 105 mg pro Deziliter (2,72 mmol pro Liter).

Am Tag 510 reduzierte Inclisiran die LDL-Cholesterin-Konzentration versus Placebo um 52,3 % (95%-Konfidenzintervall [KI] 48,8–55,7) in der ORION-10-Studie und um 49,9 % (95%-KI 46,6–53,1) in der ORION-11-Studie, mit entsprechend zeitbereinigten Reduktionen von 53,8 % (95%-KI 51,3–56,2) und 49,2 % (95%-KI 46,8–51,6) ($p < 0,001$ für alle Vergleiche gegen Placebo).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse waren in den Inclisiran- und Placebo-Gruppen ähnlich häufig – bis auf Reaktionen an der Injektionsstelle (Inclisiran 2,6 % und Placebo 0,9 % in der ORION-10-Studie und 4,7 % gegenüber 0,5 % in der ORION-11-Studie). Es wurden keine Erhöhungen der

Leberenzyme oder der Creatinkinase im Muskel beobachtet.



Kommentar

Inclisiran hat einen neuen Wirkungsmechanismus für die Senkung erhöhter LDL-Cholesterin-Werte. Der therapeutische Ansatz mit Modulation der RNA wird in der Zwischenzeit auch bei vielen anderen Erkrankungen untersucht. Die Therapie eignet sich besonders bei genetisch bedingten Stoffwechselstörungen. Im Gegensatz zu monoklonalen Antikörpern ist bei einer Substanz wie Inclisiran keine Wirkungseinschränkung durch Autoantikörper zu erwarten. Nach einmaliger Gabe ist der Effekt langanhaltend und dauert bis zu zwei Jahre. Damit wäre

auch die Adhärenz zur Therapie gewährleistet. Die beiden ORION-Studien zeigen, dass über einen Zeitraum von 1,5 Jahren eine um etwa 50 % reduzierte Konzentration von LDL-Cholesterin bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Risikofaktoren erreicht werden kann. Ein wichtiger Aspekt ist die gute Verträglichkeit, wobei es im Gegensatz zu Statinen nicht zu Muskelschmerzen oder einer Erhöhung der Creatinkinase-Konzentration kommt. Die beiden ORION-Studien sollten in erster Linie zeigen, dass die vermutete langanhaltende Reduktion des LDL-Cholesterin-Werts erreicht werden kann. Klinische Outcome-Studien mit kardiovaskulären und ze-

rebrovaskulären Endpunkten werden derzeit durchgeführt.

Quelle

Ray KK, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* published online March 18, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa1912387.

Literatur

1. Ray KK, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376:1430–40.
2. Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–22.
3. Schwartz GG, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–107.

Reizdarmsyndrom

Wirksamkeit von Tenapanor bei Patienten mit Reizdarmsyndrom mit Obstipation als Hauptsymptom

Dr. Sabine Fischer, Stuttgart

Tenapanor ist der erste Vertreter minimal absorbierter niedermolekularer Inhibitoren des gastrointestinalen Natrium-Protonen-Tauschers Isoform 3. In der vorliegenden Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tenapanor zur Behandlung von Patienten mit Reizdarmsyndrom mit Obstipation als Hauptsymptom (IBS-C) untersucht.

Beim Reizdarmsyndrom (IBS) handelt es sich um eine chronische symptom-basierte Erkrankung, die durch Schmerzen im Abdomen und einen veränderten Stuhlgang gekennzeichnet ist. Symptome des IBS führen zu Morbidität, verringerter Lebensqualität und können Auswirkungen auf die Arbeitsproduktivität haben. Die Pathogenese des IBS ist heterogen und kann bei-

spielsweise Störungen von Motilität, viszeralen Empfindungen sowie des Darmmikrobioms umfassen. In der vorliegenden Phase-III-Studie (T3MPO-1) wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Tenapanor, einem minimal absorbierten niedermolekularen Inhibitor des gastrointestinalen Natrium-Protonen-Tauschers Isoform 3, untersucht. Zielgruppe waren dabei IBS-Patien-

ten mit Obstipation als Hauptsymptom (IBS-C).

Studiendesign der T3MPO-1-Studie

In der doppelblinden Phase-III-Studie T3MPO-1 (Tab. 1) wurden 629 Patienten mit IBS-C auf Tenapanor 50 mg zweimal täglich oder Placebo zweimal täglich für 12 Wochen randomisiert, gefolgt von einer 4-wöchigen randomisierten Wartezeit. Die primäre Wirksamkeitsvariable war der Anteil der Patienten, die in mindestens sechs von 12 Wochen über eine Verringerung der durchschnittlichen wöchentlich schlimmsten Bauchschmerzen von $\geq 30\%$ und eine Zunahme von ≥ 1 vollständigen spontanen Stuhlgang gegenüber dem Ausgangswert berichteten.

Tenapanor reduziert Schmerz und fördert Stuhlgang

Von den 629 randomisierten Patienten mit IBS-C wurden 606 (96,3 %) in das Intention-to-treat-Analyse-Set aufgenommen (Tenapanor: n = 307;

Tab. 1. Studiendesign der T3MPO-1-Studie [Chey et al. 2020]

Erkrankung	Reizdarmsyndrom
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Tenapanor
Studientyp	Interventionsstudie
Phase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind
Intervention	Randomisierte Zuordnung 1:1 <ul style="list-style-type: none"> ■ Tenapanor 50 mg zweimal täglich ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Anteil der Patienten, die in mindestens 6 von 12 Wochen eine Verringerung der durchschnittlichen wöchentlich schlimmsten Bauchschmerzen von $\geq 30\%$ und eine Zunahme von ≥ 1 vollständigen spontanen Stuhlgang gegenüber dem Ausgangswert berichteten
Sponsor	Ardelyx
Studienregisterkennung	ClinicalTrials.gov NCT 02621892

Placebo: n = 299). 533 (84,7 %) beendeten die 12-wöchige Behandlungsdauer.

In der Intention-to-treat-Analyse (Durchschnittsalter 45 Jahre, 81,4 % Frauen) erreichte ein signifikant größerer Anteil der mit Tenapanor behandelten Patienten den primären

Endpunkt als die mit Placebo behandelten Patienten (27,0 % gegenüber 18,7 %; p = 0,020).

Die abdominalen Symptome des IBS besserten sich ebenfalls unter Tenapanor (p < 0,05 gegenüber Placebo). Durchfall war das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis, das

bei 6,5 % und 0,7 % der Patienten, die Tenapanor bzw. Placebo erhielten, während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums zum Absetzen des Studienmedikaments führte.

Fazit

Tenapanor 50 mg zweimal täglich führt zu einer Verbesserung der Symptome bei Patienten mit IBS-C-Symptomen und wird im Allgemeinen gut vertragen. Somit bietet Tenapanor eine potenzielle neue Behandlungsoption für Patienten mit IBS-C.

Quelle

Chey WD, et al. Efficacy of tenapanor in treating patients with irritable bowel syndrome with constipation: A 12-week, placebo-controlled phase 3 trial (T3MPO-1). Am J Gastroenterol 2020;115:281–93.

Adipositas



Liraglutid zur Behandlung des Übergewichts bei Jugendlichen

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
 Mit einem Kommentar des Autors

Bei Jugendlichen mit Adipositas führte die Einnahme des GLP-1-Rezeptor-Agonisten Liraglutid plus Lifestyle-Therapie zu einer signifikant stärkeren Reduktion des Body-Mass-Index als Placebo plus Lifestyle-Therapie.

Adipositas ist in der Zwischenzeit nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei vielen Kindern und Jugendlichen ein großes Problem. 70 % aller Menschen, die bis zur Pubertät übergewichtig sind, behalten dieses Problem auch im Erwachse-

nenalter mit allen daraus resultierenden Konsequenzen für Begleit- und Folgeerkrankungen. Liraglutid ist ein Antidiabetikum aus der Gruppe der GLP-1-Rezeptor-Agonisten und hat eine Reihe von Wirkungen. Die Substanz erhöht die postprandialen

Insulinspiegel in Abhängigkeit von der Serumglucose, reduziert die Ausschüttung von Glucagon, verzögert die Magenentleerung und reduziert den Appetit. In den USA und Europa sind 3 mg Liraglutid zur Behandlung der Adipositas bei Erwachsenen zugelassen. Die jetzt durchgeführte Studie sollte die Wirksamkeit der Substanz bei Jugendlichen mit Adipositas belegen.

Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit einer 56-wöchigen Dauer und einer 26-wöchigen Follow-up-Phase (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Jugendliche im Alter zwischen 12 und 18 Jahren mit Adipositas und unzureichender Wirkung einer Lifestyle-Therapie. Einschlusskriterium

Tab. 1. Studiendesign [nach Kelly et al. 2020]

Erkrankung	Adipositas
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase III
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ 3 mg Liraglutid täglich subkutan (n = 125) ■ Placebo (n = 126)
Primärer Endpunkt	BMI-Standardabweichung-Score nach 56 Wochen
Sponsor	Novo Nordisk
Studienregisternummer	NCT 02918279 (ClinicalTrials.gov)

war ein Body-Mass-Index (BMI) von 30 oder mehr. Die Studienteilnehmer erhielten entweder

- 3 mg Liraglutid täglich subkutan oder
- Placebo.

Bei allen Patienten wurde auch eine Lifestyle-Therapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die Änderung des BMI-Standardabweichung-Scores nach 56 Wochen. Bei diesem Score wird die Zahl der Standardabweichungen vom durchschnittlichen BMI der Population gemessen, adjustiert nach Alter und Geschlecht.

Ergebnisse

125 Teilnehmer wurden in die Liraglutid-Gruppe und 126 in die Placebo-Gruppe randomisiert. Die Studienteilnehmer waren im Mittel 14,5 Jahre alt und 74 % waren weiblich. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 101 kg und der BMI 35. Liraglutid war Placebo überlegen. Die Veränderung des BMI-Standardabweichung-Scores in Woche 56 ver-

glichen mit der Baseline betrug -0,22 (95%-Konfidenzintervall [KI] -0,37 bis -0,08; p = 0,002). Eine Reduktion des BMI von mindestens 5 % wurde bei 51 von 113 Teilnehmern der Liraglutid-Gruppe beobachtet und bei 20 von 105 Teilnehmern der Placebo-Gruppe (43,3 % gegenüber 18,7 %). Eine Verringerung des BMI um mindestens 10 % wurde bei 33 bzw. 9 Teilnehmern beobachtet (26,1 % gegenüber 8,1 %).

Es wurde eine größere Reduzierung für den BMI mit Liraglutid als mit Placebo beobachtet (Differenz von -4,64 Prozentpunkten); ebenso für das Körpergewicht (Differenz von -4,50 kg für die absolute Veränderung und von -5,01 Prozentpunkten für die relative Veränderung). In der Liraglutid-Gruppe hatten mehr Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen als in der Placebo-Gruppe (81 von 125 [64,8 %] gegenüber 46 von 126 [36,5 %]) und unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten (13 [10,4 %] vs. 0).



Kommentar

In der vorliegenden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie war Liraglutid wirksamer als Placebo bei Jugendlichen mit Adipositas. Der Unterschied von 4,5 kg (bzw. 5 %) zwischen Verum und Placebo ist klinisch bedeutsam. Ein Wermutstropfen ist allerdings, dass nach Ende der doppelblinden Behandlungsphase das Körpergewicht wieder zunahm. Die beobachteten Nebenwirkungen ähneln jenen, die in den Studien mit Erwachsenen aufgetreten sind. Die

häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Dies führte bei 13 Patienten in der Liraglutid-Gruppe zum Studienabbruch. Unter Placebo brach kein Patient die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab. Es bleibt abzuwarten, ob Liraglutid jetzt auch in Europa zur Behandlung der Adipositas bei Jugendlichen zugelassen wird.

Quelle

Kelly AS, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* published online March 31, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa1916038.

Therapiehinweise

Non-ST-Hebungsinfarkt



Clopidogrel versus Ticagrelor oder Prasugrel bei Patienten im Alter über 70 Jahren

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten, offenen Studie bei Patienten im Alter über 70 Jahren mit einem non-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) führte eine Sekundärprävention mit Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure (ASS) zu weniger schwerwiegenden Blutungskomplikationen als eine Sekundärprävention mit Ticagrelor plus ASS. Clopidogrel ist daher eine wichtige Alternative für die Sekundärprävention für ältere Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko.

Bei Patienten, die einen NSTEMI erlitten haben, empfehlen die Leitlinien eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS und den P2Y12-Hemmern Ticagrelor oder Prasugrel. Diese Empfehlungen stützen sich auf die Ergebnisse der TRITON-TIMI-38- und PLATO-Studien [1, 2]. Diese beiden Studien zeigten eine Überlegenheit von Prasugrel und Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel zur Reduktion von kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall nach NSTEMI. Eine duale Thrombozytenfunktionshemmung führt allerdings bei älteren Patienten zu einer altersabhängigen Zunahme von schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Die POPular-AGE-Studie sollte untersuchen, ob eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel nach einem NSTEMI sicherer ist als mit Ticagrelor oder Prasugrel.

Studiendesign

Es handelte sich um eine offene, randomisierte Studie in den Niederlan-

den (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Patienten im Alter über 70 Jahren mit einem NSTEMI.

Sie erhielten im Verhältnis 1 : 1

- eine initiale Dosis von 300 oder 600 mg Clopidogrel mit einer Erhaltungsdosis von 75 mg/Tag,
- eine initiale Dosis von 180 mg Ticagrelor gefolgt von zweimal täglich 90 mg oder eine initiale Dosis von 60 mg Prasugrel gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 10 mg einmal täglich.

Diese Behandlung erfolgte zusätzlich zu einer Standardtherapie mit ASS. Die Endpunkte wurden verblindet adjudiziert. Die beiden primären Endpunkte umfassten Blutungen nach den PLATO-Kriterien [2] und den klinischen Nutzen definiert als Mortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall und PLATO-definierte Blutungen. Die Beobachtungszeit betrug 12 Monate.

Ergebnisse

Zwischen Juni 2013 und Oktober 2018 schlossen die Koordinatoren 1002 Patienten ein. Sie randomisier-

Tab. 1. Studiendesign [nach Gimbel et al. 2020]

Indikation	Sekundärprävention nach non-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI)
Studientyp/Design	Randomisiert, offen
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Clopidogrel + ASS (n = 500) ■ Ticagrelor/Prasugrel + ASS (n = 502)
Primäre Endpunkte	Blutungen nach den PLATO-Kriterien Klinischer Nutzen
Sponsor	ZonMw.
Studienregisternummer	NCT 02317198 (ClinicalTrials.gov)

ASS: Acetylsalicylsäure

ten 500 Patienten zu Clopidogrel und 502 zu Ticagrelor oder Prasugrel. In dieser Gruppe wurden allerdings 475 Patienten (95 %) mit Ticagrelor behandelt.

Die Patienten waren im Mittel 77 Jahre alt und 64 % waren Männer. 25 % hatten in der Vorgeschichte einen vorherigen Myokardinfarkt erlitten und 4 % einen ischämischen Insult. Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren 30 % der Patienten mit Clopidogrel und 70 % mit Ticagrelor vorbehandelt. Bei 94 % der Patienten wurde ein Medikamenten-freisetzen-der Stent implantiert und bei 2 % ein Bare-Metal-Stent. Bei 16 % der Patienten musste eine koronare Bypass-Operation vorgenommen werden. Bei der Entlassung hatten 86 % der Patienten eine Sekundärprävention mit ASS, 5 % mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) und 12 % mit Vitamin-K-Antagonisten.

Im Lauf der Studie brachen 238 Patienten (47 %) in der Ticagrelor-

Gruppe die Behandlung ab und 112 von 500 Patienten (22 %) in der Clopidogrel-Gruppe.

Weniger Blutungskomplikationen

Der primäre Endpunkt, nämlich Blutungskomplikationen, war in der Gruppe mit Clopidogrel signifikant geringer als in der Gruppe mit Ticagrelor: 88 (18 %) von 500 Patienten unter Clopidogrel versus 118 (24 %) von 502 Patienten unter Ticagrelor (Hazard-Ratio [HR] 0,71; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,54–0,94; p = 0,02 für Überlegenheit).

Das Ergebnis des klinischen Nutzens war bei der Anwendung von Clopidogrel mit 139 (28 %) Ereignissen gegenüber Ticagrelor ähnlich (161, 32 %; absolute Risikodifferenz –4 Prozentpunkte; 95%-KI –10,0 bis 1,4; p = 0,03 für Nichtunterlegenheit). Die wichtigsten Gründe für den Therapieabbruch waren das Auftreten von Blutungen (n = 38), Dyspnoe (n = 40) und die Notwendigkeit einer Behandlung mit oralen Antikoagulantien wegen Vorhofflimmern (n = 35).



Kommentar

Die Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse muss immer das

Risiko eines erneuten ischämischen Ereignisses und das Blutungsrisiko gegeneinander abwägen. Die beiden großen TRITON-TIMI-38- und PLATO-Studien hatten nahegelegt, dass Ticagrelor und Prasugrel in der Sekundärprävention nach einem akuten Koronarsyndrom wirksamer sind als Clopidogrel. In diesen Studien fand sich allerdings ein weiterer Bereich der Altersverteilung. Die holländische Studie ging dezidiert der Frage nach, wie sich Nutzen und Blutungsrisiko bei Patienten verhalten, die älter als 70 Jahre sind. Die Studie zeigt relativ eindeutig, dass bei über 70-jährigen das Blutungsrisiko bei einer dualen Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel geringer ist als bei einer Gabe von Ticagrelor oder Prasugrel. Die Studie ist allerdings im Vergleich zu den anderen bisher durchgeführten Studien deutlich kleiner und kontaminiert durch eine relativ hohe Abbruchrate vor allem in der Behandlungsgruppe mit Ticagrelor. Die häufigsten Ursachen für den Abbruch in der Ticagrelor-Gruppe waren Blutungen und Dyspnoe. Ein weiterer Nachteil der Studie war das offene Studiendesign, sodass es wahrscheinlicher war, dass beim Auftreten bestimmter unerwünschter

Arzneimittelwirkungen wie Dyspnoe die Therapie mit Ticagrelor beendet wurde. Dessen ungeachtet ist die Beobachtung der holländischen Studie klinisch relevant, da bei Patienten über 70 Jahren das erhöhte Blutungsrisiko unter dualer Thrombozytenfunktionshemmung berücksichtigt werden muss. Dabei sollte nicht vergessen werden, dass bei über 70-jährigen Patienten auch das Blutungsrisiko unter ASS signifikant erhöht ist. Das Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen kann in diesen Fällen durch die Gabe von Protonenpumpenhemmern reduziert werden.

Quelle

Gimbel M, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2020;395:1374–81.

Literatur

1. Wiviott SD, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001–15.
2. Wallentin L, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045–57.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Dr. Jasmine Thibaut bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.



Sekundärprävention bei Patienten mit Atherosklerose



Sind P2Y₁₂-Hemmer wirksamer als Acetylsalicylsäure?

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Eine Metaanalyse von neun randomisierten Studien mit 42 108 Patienten, die entweder einen P2Y₁₂-Hemmer oder Acetylsalicylsäure (ASS) erhielten und unter einer Atherosklerose litten, zeigte keinen Unterschied in der Reduktion von Myokardinfarkten und Schlaganfällen.

Thrombozytenfunktionshemmer spielen eine wichtige Rolle in der Sekundärprävention für Patienten mit manifester Arteriosklerose. Diese kann sich als akutes Koronarsyndrom, chronische koronare Erkrankung, ischämischer Insult oder periphere arterielle Verschlusskrankheit manifestieren. Die meisten Leitlinien empfehlen Acetylsalicylsäure für die Sekundärprävention. In einigen Ländern wie beispielsweise Großbritannien oder Norwegen wird Clopidogrel als wirksame Sekundärprävention empfohlen. Einige kardiologische Leitlinien empfehlen Ticagrelor im Gegensatz zu Acetylsalicylsäure bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.

Studiendesign

Es handelte sich um eine Metaanalyse randomisierter Studien, in denen man P2Y₁₂-Hemmer mit einer Monotherapie von Acetylsalicylsäure verglich (Tab. 1). Untersucht wurden Ticlopidin, Clopidogrel und Ticagrelor. eingeschlossen wurden Patienten mit zerebrovaskulären, koronaren oder peripher arteriellen Erkrankungen. Die Analyse hatte zwei primäre Endpunkte – Herzinfarkt und Schlaganfall. Sekundäre Endpunkte waren die Gesamtsterblichkeit und vaskulärer Tod.

Ergebnisse

Insgesamt wurden neun randomisierte Studien identifiziert und in die Metaanalyse eingeschlossen. Sie umfasste 42 108 Patienten, von denen 21 043 einen P2Y₁₂-Hemmer und 21 065 Acetylsalicylsäure erhielten. Die Patienten waren im Mittel 43,6 Jahre alt und 67,4 % waren Männer. 36 % hatten einen Schlaganfall erlitten, 28 % einen Myokardinfarkt, 21,5 % hatten eine chronische koronare Herzerkrankung und 29 % eine arterielle Verschlusskrankheit. 23 % litten unter einem Diabetes mellitus, 60 % unter einer arteriellen Hypertonie und 41 % hatten eine Fettstoffwechselstörung. Bei Patienten, die einen P2Y₁₂-Hemmer erhielten, zeigte sich im Vergleich zu Patienten, die Acetylsalicylsäure erhielten, eine numerische Reduktion des Risikos von Myokardinfarkten (Odds-Ratio [OR] 0,81; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,66–0,99; I² = 10,9). Das Schlaganfallrisiko (OR 0,93; 95%-KI 0,82–1,06; I² = 34,5 %), Tod jedweder Ursache (OR 0,98; 95%-KI 0,89–1,08; I² = 0 %) und vaskulärer Tod (OR 0,97; 95%-KI 0,86–1,09; I² = 0 %) unterschieden sich nicht zwischen den Patienten, die einen P2Y₁₂-Hemmer und denjenigen, die Acetylsalicylsäure erhielten. Auch das Risiko schwerwiegender Blutungen unterschied sich nicht zwischen Patienten, die einen P2Y₁₂-Hemmer

Tab. 1. Studiendesign [nach Chiarito et al. 2020]

Indikation	Sekundärprävention bei Patienten mit Atherosklerose
Studienziel	Vergleich P2Y ₁₂ -Hemmer mit Acetylsalicylsäure-Monotherapie
Studientyp/Design	Metaanalyse mit neun randomisierten Studien
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ P2Y₁₂-Hemmer (Ticlopidin, Clopidogrel, Ticagrelor, n = 21043) ■ ASS (n = 21065)
Primäre Endpunkte	Herzinfarkt, Schlaganfall
Sponsor	Firmenunabhängig.

ASS: Acetylsalicylsäure

erhielten, und denen, die Acetylsalicylsäure erhielten (OR 0,9; 95%-KI 0,74–1,10; I² = 3,9 %). Die Number needed to treat, um einen Myokardinfarkt mit einem P2Y₁₂-Hemmer zu vermeiden, betrug 244 Patienten. Die Ergebnisse waren für Ticlopidin, Clopidogrel und Ticagrelor nahezu identisch.



Kommentar

Diese große Metaanalyse zeigt, dass bei Patienten mit manifester Arteriosklerose die Sekundärprävention mit Acetylsalicylsäure genauso wirksam ist wie eine Sekundärprävention mit P2Y₁₂-Hemmern. Dabei muss allerdings kritisch betrachtet werden, dass die meisten dieser Studien vor langer Zeit durchgeführt wurden – zu einer Zeit, in der die Sekundärprävention insbesondere in Bezug auf Therapie von Fettstoffwechselstörungen noch nicht optimal war. Wichtig ist auch die Beobachtung, dass die Häufigkeit schwerwiegender Blutungen zwischen den beiden Therapieansätzen nicht unterschiedlich war. Der einzige Unterschied war bei gastrointestinalen Blutungen zu beobachten, die bei einer Therapie mit P2Y₁₂-Hemmern

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

um 41 % geringer waren. Acetylsalicylsäure ist weltweit verfügbar und sehr preiswert. Ticlopidin wird nicht mehr eingesetzt, da die Therapie eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds erfordert. Es wird interessant sein, zu beobachten, ob sich die Therapieleitlinien in Großbritannien und Norwegen ändern, die im Moment noch Clopidogrel als Therapie der ersten Wahl empfehlen. Ungeklärt ist auch die Frage, wie Ärzte mit den

Ergebnissen der COMPASS-Studie umgehen [1]. Diese Studie hatte gezeigt, dass bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung und peripherer arterieller Verschlusskrankheit die Kombination von niedrig dosiertem Rivaroxaban plus Acetylsalicylsäure einer Monotherapie mit Rivaroxaban oder Acetylsalicylsäure überlegen war. Diese Überlegenheit musste allerdings durch eine erhöhte Blutungsrate erkauft werden.

Quelle

Chiarito M, et al. Monotherapy with a P2Y₁₂ inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1487–95.

Literatur

1. Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–30.

Multiple Sklerose



Krebsrisiko bei der Behandlung mit Fingolimod, Natalizumab oder Rituximab

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer nationalen Kohortenstudie in Schweden wurden drei hochwirksame, krankheitsmodifizierende Therapien der multiplen Sklerose (MS) untersucht. Insgesamt fand sich kein erhöhtes Krebsrisiko unter Rituximab und Natalizumab im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Es zeigte sich ein leicht erhöhtes Risiko unter Fingolimod, sowohl im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung als auch zu Rituximab. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant.

Für die immunmodulatorische Therapie der multiplen Sklerose wurden ursprünglich Interferon beta und Glatirameracetat zur Schubprophylaxe entwickelt. In der Folgezeit wurden dann wirksamere Therapien eingeführt, die allerdings auch mit vermehrten unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergehen. In den meisten europäischen Ländern werden hier Fingolimod und Natalizumab eingesetzt. In einigen Ländern, wie in Schweden, erfolgt die Therapie auch mit Rituximab, das allerdings für die Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose nicht zugelassen ist. Für die Erfassung seltener, allerdings relevanter unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind die kli-

nischen Studien nicht ausreichend. Hierfür müssen die Daten von nationalen Gesundheitsregistern herangezogen werden. Bezüglich des Risikos einer malignen Erkrankung erfolgte hier eine Analyse aus dem schwedischen Gesundheitssystem.

Studiendesign

In einer landesweiten registerbasierten Kohortenstudie wurden Daten aus dem schwedischen MS-Register und dem schwedischen Krebsregister verknüpft. Dann wurden Kontrollpersonen aus dem schwedischen Gesundheitsregister erfasst. Die Autoren analysierten Patienten, bei denen erstmalig eine Therapie mit Rituximab (4187), Fingolimod (1620)

oder Natalizumab (1670) erfolgte. Die 6136 MS-Patienten wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht und Wohnort mit 37 801 Personen der Allgemeinbevölkerung verglichen, die nicht an MS erkrankt waren.

Primäres Ergebnis war die Zeit bis zum ersten Auftreten einer malignen Erkrankung.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 41 Jahre alt und 72 % waren Frauen. Bei 83 % der Patienten lag eine schubförmige MS vor. 59 % der Patienten waren zuvor mit Interferon beta und 19 % mit Glatirameracetat behandelt worden. Der mittlere Wert auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) lag bei 2,6.

In der Gruppe der MS-Patienten wurden 78 mit einem invasiven Malignom identifiziert:

- Rituximab (n = 33; Inzidenzrate [IR] pro 10 000 Personenjahre: 34,4; 95%-Konfidenzintervall [KI] 23,7–48,3)
- Fingolimod (n = 28; IR 44,0; 95%-KI 29,2–63,5)
- Natalizumab (n = 17; IR 26,0; 95%-KI 15,1–41,6).

Die IR der Allgemeinbevölkerung betrug 31,0 (95%-KI 27,8–34,4).

Nach Anpassung an verschiedene Baseline-Variablen bestand kein Unterschied im Risiko eines invasiven Malignoms unter Rituximab, Nata-

lizumab und der Allgemeinbevölkerung. Es bestand aber möglicherweise ein höheres Risiko unter Fingolimod im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Hazard-Ratio [HR] 1,53; 95%-KI 0,98–2,38) und Rituximab (HR 1,68; 95%-KI 1,00–2,84). Für Basalzellkarzinome und das Zervixkarzinom ergab sich kein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.



Kommentar

Länder mit nationalen Gesundheitssystemen und entsprechenden Datenbanken wie Dänemark, Großbritannien und Schweden haben den Vorteil, dass klinische wichtige Fragestellungen wie das Auftreten

von sehr seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen in großen Populationen untersucht werden können. Die Zahl von Patienten in randomisierten Studien für die Zulassung sind in der Regel zu klein, um seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erfassen. In Übereinstimmung mit den Daten zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis fand sich kein erhöhtes Malignomrisiko unter Rituximab. Unter Fingolimod zeigte sich numerisch ein leicht erhöhtes Risiko. Es gab allerdings keinen Tumortyp, für den sich ein erhöhtes Risiko nachweisen ließ. In der Zulassung in Europa wird auf das potenzielle Risiko von Lymphomen und Hauttumoren unter Fingolimod hingewiesen. Diese

beiden Tumorarten waren allerdings im schwedischen Register im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht erhöht. Ein Nachteil von nationalen Registerstudien ist, dass bestimmte Risikofaktoren wie beispielsweise Ernährung, Alkoholkonsum und Rauchen nicht erfasst werden. Dessen ungeachtet sind die hier gewonnenen Ergebnisse klinisch wichtig und für MS-Patienten und die behandelnden Ärzte beruhigend.

Quelle

Alping P, et al. Cancer risk for fingolimod, natalizumab, and rituximab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2020;87:688–99.

Kongresse, Symposien, Konferenzen

HIV-Infektion

Cabotegravir plus Rilpivirin alle zwei Monate i. m. wirkt ähnlich wie Monatsspritze

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Die Wirkung einer intramuskulären Gabe von lang wirkendem Cabotegravir und Rilpivirin alle zwei Monate ist in der Erhaltungstherapie bei Patienten mit HIV-Infektion einer monatlichen Injektion nicht unterlegen. Dies ergab die randomisierte, offene ATLAS-2M-Studie, deren Ergebnisse bei der virtuellen CROI (Conference on retroviruses and opportunistic infections) im März 2020 vorgestellt wurden.

Nach wie vor besteht ein hoher Bedarf zur Vereinfachung der oralen Behandlung von Patienten mit HIV-Infektion, um beispielsweise die Tabletten-Menge sowie Wechselwirkungen mit der Nahrung zu verringern und die Adhärenz zu verbessern.

Derzeit wird von ViiV eine Depotinjektion mit dem Integrasehemmer Cabotegravir und dem Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Rilpivirin entwickelt. In den beiden randomisierten Phase-III-Studien ATLAS und FLAIR

war die virale Suppression mit der intramuskulären Gabe von Cabotegravir plus Rilpivirin alle vier Wochen der Wirkung einer oralen Dreifachtherapie nicht unterlegen. Diese Ergebnisse sowie pharmakokinetische Parameter der Substanzen legten nahe, ein noch längeres Dosierungsintervall zu untersuchen. Daher wurde in der offenen Phase-IIIb-Studie ATLAS-2M der Effekt einer 4-wöchentlichen und einer 8-wöchentlichen Injektion von Cabotegravir plus Rilpivirin verglichen.

Injektion alle vier vs. alle acht Wochen

In die Studie wurden 391 Patienten aus der ATLAS-Studie eingeschlossen, die noch mit der monatlichen Injektion behandelt wurden. Außerdem wurden 654 Teilnehmer aufgenom-

Tab. 1. Design der ATLAS-2M-Studie

Erkrankung	HIV-Infektion
Studienziel	Vergleich eines vierwöchigen versus eines achtwöchigen Dosierungsintervalls von Cabotegravir plus Rilpivirin
Studientyp/Design	Randomisiert, interventionell, doppelblind, Phase III
Patienten	1045
Intervention	Cabotegravir + Rilpivirin i. m. <ul style="list-style-type: none"> ■ 600 mg/900 mg alle 8 Wochen (n = 522) ■ 400 mg/600 mg alle 4 Wochen (n = 523)
Primärer Endpunkt	Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-RNA ≥ 50 Kopien (c)/ml nach 48 Wochen
Sponsor	ViiV Healthcare
Studienregister-Nr.	NCT03299049 (ClinicalTrials.gov)

men, die bisher noch nicht parenteral behandelt worden waren. Die Studienteilnehmer erhielten 1 : 1 randomisiert eine Erhaltungstherapie mit Cabotegravir + Rilpivirin i. m. alle acht Wochen (n = 522) oder alle vier Wochen (n = 523; Tab. 1). Die Dosie-

rung war in der 8-Wochen-Gruppe mit 600 mg Cabotegravir und 900 mg Rilpivirin höher als in der 4-Wochen-Gruppe mit 400 mg Cabotegravir und 600 mg Rilpivirin. Primärer Endpunkt der Studie war nach 48 Wochen der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-RNA ≥ 50 Kopien (c)/ml. Die Studie war auf Nichtunterlegenheit angelegt. Wichtiger sekundärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Plasma-HIV-RNA unter 50 c/ml in Woche 48. Die demographischen Parameter der beiden Gruppen waren gut vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten lag bei 42 Jahren, 27 % waren Frauen, 27 % waren keine Weißen. Der Body-Mass-Index lag im Median bei 26 kg/m², die CD4-Zellzahl bei 661.

Nichtunterlegenheit nachgewiesen

Die Nichtunterlegenheit der beiden Therapieregime konnte im primären und sekundären Endpunkt nach 48 Wochen nachgewiesen werden. Die virale Suppressionsrate war mit 94,3 % (8 Wochen) und 93,5 % ähnlich gut. Ein bestätigtes Therapie-

versagen trat bei insgesamt zehn Patienten auf, und zwar bei acht in der 8-Wochen- und bei zwei in der 4-Wochen-Gruppe. Bei sechs Therapieversagern der 8-Wochen-Gruppe konnten Marker einer Rilpivirin-Resistenz und bei fünf Therapieversagern einer Resistenz gegen Integrasehemmer nachgewiesen werden. Alle Fälle waren weiterhin auf Dolutegravir empfindlich.

Bei weniger als 1 % der Injektionen in jeder Gruppe kam es zu schweren injektionsbedingten Reaktionen. Die intramuskuläre Injektion von Cabotegravir und Rilpivirin alle acht Wochen bietet damit eine Alternative in der Erhaltungstherapie bei Patienten mit HIV-Infektion. Allerdings wurde die Resistenzrate im 8-Wochen-Arm kritisch gesehen. Hier sollten weitere Daten vorgelegt werden.

Quelle

Overton ET, et al. Cabotegravir + rilpivirin every 2 months is noninferior to monthly: ATLAS-2M study. Virtual CROI 2020, Abstract 34. www.croiconference.org (Zugriff am 20.05.2020).

akut dekompensiert sind. Bislang gibt es hierfür keine therapeutische Option.

Vericiguat – ein oraler sGC-Stimulator

Oral applizierbares Vericiguat stimuliert die lösliche Guanylatcyclase (sGC) direkt und unabhängig von Stickstoffmonoxid (NO) und verstärkt damit die Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Außerdem sensibilisiert Vericiguat die sGC für endogenes NO.

Die sGC ist ein Enzym des kardiopulmonalen Systems und ein Rezeptor für NO. Bindet NO an sGC, katalysiert das Enzym die Bildung von

VICTORIA-Studie

Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz profitieren von Vericiguat

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurf fraktion (HFREF) profitieren von einer Behandlung mit Vericiguat, so die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten VICTORIA-Studie, die beim virtuellen ACC-2020-Kongress Ende März vorgestellt und parallel online im New England Journal of Medicine publiziert wurden.

Trotz optimaler Therapie ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz das Risiko, zu sterben

oder wegen einer Herzinsuffizienz (erneut) ins Krankenhaus zu müssen, hoch – insbesondere dann, wenn sie

cGMP. Intrazelluläres cGMP spielt bei der Regulierung von Vorgängen, die Gefäßtonus, Proliferation, Fibrose und Entzündung beeinflussen, eine wichtige Rolle. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollen eine verminderte Aktivität der sGC und hieraus resultierende niedrige cGMP-Spiegel mit der Verschlechterung der Herzfunktion assoziiert sein. Vericiguat wird von Bayer und MSD entwickelt. Das Therapieprinzip ist insgesamt nicht ganz neu: Mit Riociguat (Adempas®) befindet sich seit 2014 bereits ein Stimulator der sGC im Handel, der bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) und bei pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) eingesetzt werden kann.

Phase-III-Studie VICTORIA

In der internationalen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie VICTORIA (Vericiguat global study in subjects with heart failure with reduced ejection fraction) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vericiguat bei 5050 Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Auswurf-fraktion nach einer akuten Dekompensation im Vergleich zu Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie verglichen [1, 2] (Tab. 1). Die Patienten litten unter einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV, hatten eine linksventrikuläre Auswurf-fraktion unter 45 % und er-

hielten eine leitliniengereichte Therapie. Als akute Dekompensation war eine Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz oder die intravenöse Anwendung von Diuretika ohne Hospitalisierung definiert. Gleichzeitig mussten die natriuretischen Peptide erhöht sein.

Randomisiert wurden die Patienten zusätzlich zur leitliniengerechten Therapie mit Placebo (n = 2524) oder mit Vericiguat (n = 2526) behandelt, dessen Dosierung von initial 2,5 mg/Tag über vier Wochen auf 10 mg/Tag auftitriert wurde. Der primäre Endpunkt umfasste die Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod oder erster Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Die Studie war ereignis-gesteuert.

Primärer Endpunkt erreicht

Die demographischen Parameter der beiden Gruppen waren ähnlich. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67,3 Jahren, etwa 24 % der Patienten waren Frauen. Häufigstes Index-Ereignis war Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, und zwar innerhalb der letzten drei Monate bei rund 67 % der Patienten und innerhalb der letzten drei bis sechs Monate bei etwa 17 %. 40 % waren der NYHA-Klasse III zuzuordnen, die Auswurf-fraktion lag im Median bei 29 %. 60 % erhielten als Basis eine Dreifachtherapie. Bei 32 % waren eine Defibrillator und/oder ein Schrittmacher implantiert.

Tab. 1. Studiendesign der VICTORIA-Studie

Erkrankung	Herzinsuffizienz
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vericiguat bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurf-fraktion nach akuter Dekompensation
Studientyp/Design	Randomisiert, interventionell, doppelblind, Phase III
Patienten	5050
Intervention	■ Vericiguat (n = 2526) ■ Placebo (n = 2524) Jeweils plus Standardtherapie
Primärer Endpunkt	Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod oder erster Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz
Sponsor	MSD & Bayer
Studienregister-Nr.	NCT02861534 (ClinicalTrials.gov)

Nach einer Follow-up-Zeit von 10,8 Monaten war der primäre Endpunkt bei 897 Patienten (35,5 %) in der Vericiguat-Gruppe und bei 972 Patienten (38,5 %) in der Placebo-Gruppe aufgetreten. Dies bedeutet eine signifikante Senkung des Risikos um 10 % (Hazard-Ratio 0,90; p = 0,019). Das Ergebnis des primären Endpunkts war in erster Linie auf eine Verringerung der Krankenhausaufnahmen zurückzuführen, die kardiovaskuläre Todesrate unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Tab. 2).

Tab. 2. Endpunkte in der VICTORIA-Studie [1, 2]

Endpunkte	Vericiguat (n = 2526)		Placebo (n = 2524)		Hazard-Ratio (95%-KI)	p-Wert
	Patienten [%]	Ereignisse/100 Pts-Jahre	Patienten [%]	Ereignisse/100 Pts-Jahre		
Primärer Endpunkt	35,5	33,6	38,5	37,8	0,90 (0,82–0,98)	0,019
■ Hospitalisierung	27,4		29,6			
■ Kardiovaskulärer Tod	8,2		8,9			
Sekundäre Endpunkte						
■ Kardiovaskulärer Tod	16,4	12,9	17,5	13,9	0,93 (0,81–1,06)	0,269
■ Hospitalisierung	27,4	25,9	29,6	29,1	0,90 (0,81–1,00)	0,048
■ Gesamt-Hospitalisierung		38,3		42,4	0,91 (0,84–0,99)	0,023
■ Gesamtsterblichkeit	20,3	16,0	21,2	16,9	0,95 (0,84–1,07)	0,377

Die Kurven zwischen Verum und Placebo begannen sich nach etwa drei Monaten zu teilen. Die Senkung des Risikos um 10 % für den primären Endpunkt entspricht bei einer Follow-up-Zeit von 10,8 Monaten einer Reduktion von 4,2 Ereignissen/100 Patient*innenjahren. Daraus ergibt sich eine NNT von 24, das heißt, 24 Patienten müssen über ein Jahr zusätzlich mit Vericiguat behandelt werden, um ein Ereignis des primären Endpunkts zu vermeiden.

Unerwünschte Wirkungen

Schwere unerwünschte Wirkungen traten bei 32,8 % in der Vericiguat- und bei 34,8 % in der Placebo-Gruppe

auf. Eine symptomatische Hypotonie trat bei 9,1 % in der Vericiguat-Gruppe und bei 7,9 % unter Placebo auf, eine Synkope bei 4,0 % bzw. 3,5 %. Insgesamt erwies sich die Substanz als gut verträglich.

Schlussfolgerung der Autoren

Vericiguat ist eine einmal täglich anzuwendende orale Therapie, die leicht zu titrieren und im Allgemeinen sicher und gut verträglich ist. Ein Monitoring der Nierenfunktion und von Elektrolyten ist nicht erforderlich, daher könnte es für Patienten mit aktueller Verschlechterung der Herzinsuffizienz nützlich sein, so die Schlussfolgerung des Referenten.

Literatur

1. Armstrong PW, et al. The VICTORIA (Vericiguat global study in subjects with heart failure with reduced ejection fraction) Trial. ACC 2020, 28.-30. März 2020. Abstract 402-08. www.abstractsonline.com/pp8/#!/8992/presentation/23903 (Zugriff am 28.05.20).
2. Armstrong PW, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2020;382:1883-93. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915928 (Zugriff am 28.05.20).

Lungenerkrankungen in Zeiten von COVID-19

Bei Patienten mit Atemnot an COPD denken

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Viele Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) erhalten keine spezifische Therapie, obwohl eine optimale Behandlung wichtig ist. Auf einem von der Firma GlaxoSmithKline veranstalteten Webinar diskutierten Experten im Mai 2020 die aktuellen GOLD-Empfehlungen.

Die COPD ist und bleibt eine der häufigsten Lungenerkrankungen. Sie sollte auch in Zeiten, in denen man bei Patienten mit Husten und Atemnot schnell an COVID-19 denkt, nicht ins Hintertreffen geraten. Bei seiner Erstvorstellung ist ein Patient seiner Risikogruppe zuzuordnen (nach der firmenunabhängigen „Global initiative for chronic obstructive lung disease“ [GOLD] A bis D) und die Initialtherapie entsprechend zu wählen (A: Bronchodilatator; B: langwirksamer Bronchodilatator [LABA oder LAMA]; C: LAMA; D: LAMA oder LAMA + LABA oder ICS + LABA) [2].

Follow-up:

Therapie unabhängig von der GOLD-Risikogruppe

Für die Steuerung der Folgetherapie hilft ein Managementzyklus aus drei Stufen [2]:

- Überprüfen („Review“) der Symptome und etwaiger Exazerbationen
- Beurteilen („Assess“) der Inhalationstechnik und Adhärenz sowie nichtpharmakologischer Ansätze
- Anpassen („Adjust“): Eskalieren, Wechsel von Inhalator oder Wirkstoffen, Deeskalieren?

Für die Therapie im Follow-up ist nach GOLD 2020 zunächst entscheidend, ob ein Patient nur sympto-

matisch ist oder auch Exazerbationen hatte (Abb. 1). Michael Dreher, Aachen, wies darauf hin, dass eine frühzeitige maximale Therapie durchaus sinnvoll sei: Die schnellste Abnahme der Lungenfunktion finde in frühen Stadien der COPD statt und es sei wichtig, „aus der Abwärtsspirale“ herauszukommen.

Glucocorticoid absetzen oder nicht?

Erhalten Patienten erst einmal ein inhalatives Glucocorticoid (ICS), ist dies keine „Einbahnstraße“. Es kann durchaus wieder deeskaliert werden. Zu der Fragestellung, ob ICS wieder abgesetzt werden können, gab es widersprüchliche Studienergebnisse – zumindest auf den ersten Blick, wie Kai-Michael Beeh, Wiesbaden, betonte. Auf den zweiten Blick seien vermeintliche Widersprüche auf mediale Verkürzung zurückzuführen gewesen. Als Beispiele führte er die Studien FLAME, WISDOM und IMPACT auf. Die Studien hatten nicht nur unterschiedliche Studienpopulationen, sondern auch unterschied-

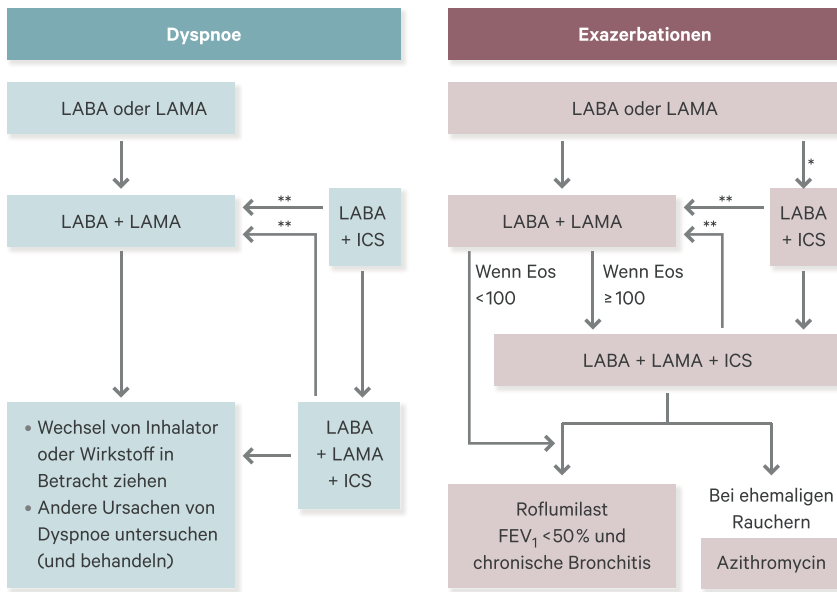


Abb. 1. COPD: Pharmakotherapie im Follow-up (mod. nach [2])

* wenn Eos ≥ 300 oder ≥ 100 UND ≥ 2 moderate Exazerbationen/eine Exazerbation mit Hospitalisierung

** Deeskalation von ICS oder Wechsel der Medikation erwägen bei Pneumonie, nicht zutreffender ursprünglicher Indikation oder fehlendem ICS-Ansprechen

Eos: eosinophile Granulozyten [Zellen/ μ l]; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; ICS: inhalatives Glucocorticoid; LABA: langwirksamer Beta₂-Agonist; LAMA: langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist

liche Fragestellungen und lassen sich daher nicht 1 : 1 vergleichen. Timm Greulich, Gießen/Marburg, empfiehlt eine Deeskalation eher für Patienten, die Nebenwirkungen haben oder den Wunsch nach Absetzen des ICS äußern. Zur Entscheidungsfindung in Bezug auf den Einsatz inhalativer Glucocorticoide kann ein Ampelschema hilfreich sein (Tab. 1) – auch wenn es in der klinischen Praxis herausfordernd sein kann, es auf einen einzelnen Patienten anzuwenden, sagte Greulich.

„Wenn der Wirkstoff nicht ankommt, kann er nicht helfen“

Wie wichtig es ist, dass Behandler sich für die Schulung ihrer Patienten Zeit nehmen, zeigen Zahlen zu Inhalationsfehlern: Etwa die Hälfte der COPD-Patienten mache Dreher zufolge Fehler bei der Inhalation. Erschwerend komme hinzu, dass viele Patienten nicht zugeben wollen, wie sie inhalieren, so Greulich. Stellt man Patienten entsprechende Lehrvideos zur Verfügung, inhalieren laut Dreher immerhin drei Viertel der

Tab. 1. Einsatz inhalativer Glucocorticoide (ICS): Ampelschema (mod. nach [1])

Starke Empfehlung (grün)	<ul style="list-style-type: none"> ■ > 2 moderate erfolgte Exazerbationen oder 1 Exazerbation mit Hospitalisierung ■ Eosinophile im Blut > 300 Zellen/μl ■ Asthma in der Historie oder begleitend diagnostiziert
Kritische Überlegung (gelb)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 moderate COPD-Exazerbation/Jahr ■ Eosinophile im Blut 150–300 Zellen/μl
ICS vermeiden (rot)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Wiederholt diagnostizierte Pneumonien ■ Eosinophile im Blut < 150 Zellen/μl ■ Historie mykobakterieller Infektionen



„Richtig inhalieren“

Lehrvideos der Atemwegsliga: www.aterwegsliga.de/richtig-inhalieren.html

Patienten korrekt. Frei verfügbares Videomaterial, das Patienten in der Anwendung ihres Inhalators unterstützen kann, hält beispielsweise die Atemwegsliga bereit (Linktipp).

Fazit

Es ist wichtig, auch in Zeiten von COVID-19 an eine COPD zu denken, wenn ein Patient mit Atemnot und Husten in die Praxis kommt. Die GOLD-Empfehlungen erlauben Anpassungen der COPD-Therapie – nach oben und nach unten. Patientengespräche können helfen, die Adhärenz zu verbessern.

Quelle

Prof. Dr. med. Michael Dreher, Aachen, Priv.-Doz. Dr. med. Kai-Michael Beeh, Wiesbaden, Priv.-Doz. Dr. med. Timm Greulich, Gießen/Marburg, im Rahmen des Webinars „COPD-Therapie 2020 – geht es (noch) besser?“, 7. Mai 2020, veranstaltet von GlaxoSmith-Kline.

Literatur

1. Augusti A, et al. Inhaled Corticosteroids in COPD: Friend or Foe? Eur Respir J 2018;52:1801219.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <https://goldcopd.org/gold-reports/> (Zugriff am 8.06.20).