

Aus Forschung und Entwicklung

Schwere bis mittelschwere Myasthenia gravis



Klinische Wirkungen des Komplementinhibitors Zilucoplan

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie an Patienten mit Myasthenia gravis zeigte eine 12-wöchige Therapie mit Zilucoplan eine rasche und nachhaltige Verbesserung der klinischen Symptome. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil war günstig.

Bei der Myasthenia gravis (MG) kommt es zu belastungsabhängigen Paresen der Muskulatur. Grundlage ist bei den meisten Patienten die Bildung von Antikörpern gegen den Acetylcholinrezeptor der motorischen Endplatte. Derzeit erfolgt die Therapie mit Glucocorticoiden, Immunsuppressiva oder Immunglobulinen. Einige Patienten vertragen die chronische Immunsuppression jedoch nicht. Daher besteht ein klinischer Bedarf, gezielte, neue Therapien, die nicht primär immunsuppressiv wirken, zu entwickeln. Zilucoplan ist ein makrozyklischer Peptidinhibitor der Komplementkomponente 5, der subkutan verabreicht wird. Die Komplementkaskade spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Myasthenia gravis.

Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Phase-II-Studie, die an 25 Studienzentren in Nordamerika durchgeführt wurde. Zwischen Dezember 2017 und August 2018 wurden insgesamt 44 Acetylcholin-

rezeptor-Autoantikörper (AChR-Ab)-positive Patienten mit Myasthenia gravis mit einem quantitativen Myasthenia-gravis-Score (QMG-Score) von mindestens 12 eingeschlossen (Tab. 1). Der QMG-Score ist eine 13-Item-Skala, um den Schweregrad der Erkrankung bei Myasthenia gravis zu quantifizieren. Die Skala misst die Augen-, Bulbär-, Atmungs- und Extremitätenfunktion, bewertet jede Muskelgruppe und reicht von 0 (keine myasthenischen Befunde) bis 39 (maximale myasthenische Defizite). Die Patienten wurden 1:1:1 zu einer täglichen subkutanen Selbstinjektion von Placebo, 0,1 mg/kg Zilucoplan oder 0,3 mg/kg Zilucoplan randomisiert und für 12 Wochen behandelt. Die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Änderung von der Baseline bis zur 12. Woche für den QMG-Score und die Messung der Aktivitäten des täglichen Lebens.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Patienten reichte von 45,5 bis 54,6 Jahre. Die Krankheit bestand im Mittel seit sechs

Jahren. Fast alle Patienten waren mit Glucocorticoiden und Immunsuppressiva vorbehandelt. Zilucoplan in einer Dosis von 0,3 mg/kg s. c. täglich führte gegenüber dem Ausgangswert von 18,7 Punkten zu einer mittleren Reduktion von 6,0 Punkten im QMG Score (Placebo-korrigierte Änderung -2,8; $p = 0,05$) und 3,4 Punkten in MG-Activities of Daily Living Score (Placebo-korrigierte Veränderung -2,3 Punkte; $p = 0,04$). Statistisch signifikante Verbesserungen zeigten sich auch bei den sekundären Endpunkten. Die Ergebnisse für eine Tagesdosis von 0,1 mg/kg waren ebenfalls statistisch signifikant, aber weniger ausgeprägt als bei 0,3-mg/kg. Zilucoplan hatte ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, das ähnlich wie unter Placebo war.

Tab. 1. Studiendesign [Howard et al. 2020]

Erkrankung	Myasthenia gravis
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von RA101495 (Zilucoplan) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Myasthenia gravis
Studientyp/Design	Interventionell, kontrolliert, randomisiert, parallel, blind, Placebo-kontrolliert, Phase II
Patienten	44
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zilucoplan 0,1 mg/kg ■ Zilucoplan 0,3 mg/kg ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Änderung im quantitativen Myasthenia-gravis-Score
Sponsor	RA Pharmaceuticals
Studienregister-Nr.	NCT03315130 (ClinicalTrials.gov)



Kommentar

Bisher erfolgte die Therapie der Myasthenia gravis mit Glucocorticoiden und Immunsuppressiva. Diese sind zwar wirksam, aber auch mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden – insbesondere in der Langzeittherapie. Daher ist es notwendig, Langzeittherapien zu entwickeln, die möglichst wenig unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufweisen. Ein neuer Therapieansatz umfasst Hemmer des Komplementsystems. Zilucoplan ist eine solche Substanz, die in der vorliegenden kleinen Phase-II-Studie wirksam war. Die Wirksamkeit ließ sich hier allerdings nur für Patienten nachweisen, die Acetylcholinrezeptorantikörper

aufweisen. Einschränkend muss gesagt werden, dass 30 % der Studienteilnehmer unter aktiver Therapie die kritische Grenze für eine klinische Verbesserung von 3 Punkten auf der QMG-Skala nicht erreichten. Mit Eculizumab steht bereits eine Substanz zur Therapie der Myasthenia gravis zur Verfügung, die denselben Wirkungsmechanismus hat [1]. Eculizumab wurde allerdings bei Patienten untersucht, die auf die gängige Therapie nicht oder schlecht ansprechen. Die endgültige Wirksamkeit von Zilucoplan kann allerdings erst nach Vorliegen der derzeit laufenden Phase-III-Studie evaluiert werden (NCT04115293).

Quelle

Howard JF, Jr., et al. Clinical effects of the self-administered subcutaneous complement inhibitor zilucoplan in patients with moderate to severe generalized myasthenia gravis: Results of a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. JAMA Neurol 2020;77:582–92.

Literatur

- Howard JF, Jr., et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol 2017;16:976–86.

Schmerztherapie



Ketamin und Magnesium für die Behandlung therapierefraktärer neuropathischer Schmerzen

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

In einer kleinen Cross-over-Studie bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen waren weder Ketamin allein noch die Kombination von Ketamin und Magnesium therapeutisch wirksam.

Die Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen ist schwierig. Eingesetzt werden nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie unter anderem trizyklische Antidepressiva und Pregabalin oder Gabapentin. In therapierefraktären Fällen kommen retardierte Opioide zum Einsatz[2].

In der Pathophysiologie chronisch neuropathischer Schmerzen spielen NMDA-Rezeptoren eine wichtige Rolle. Ketamin ist ein potenter Antagonist am NMDA-Rezeptor.

Es gab kleinere offene Studien die nahelegten, dass Ketamin bei neuropathischen Schmerzen möglicherweise wirksam ist [1]. Magnesium ist ein physiologischer Antagonist am NMDA-Rezeptor und hat möglicherweise ebenfalls eine Wirkung bei neuropathischen Schmerzen.

Studiendesign

Es handelte sich um eine kleine, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-over-Studie bei 20 Patienten mit neuropathischen

Tab. 1. Studiendesign [Pickering et al. 2020]

Erkrankung	Therapierefraktäre neuropathische Schmerzen
Studientyp/Design	Randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie
Patienten	20
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ketamin ■ Ketamin plus Magnesium ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Fläche unter der Wirkamkeitskurve für die tägliche Schmerzintensität
Sponsor	University Hospital, Clermont-Ferrand
Studienregisternummer	NCT 02467517 (ClinicalTrials.gov)

Schmerzen (Tab. 1). Die Patienten erhielten entweder eine Infusion mit Ketamin (0,5 mg/kg) oder Ketamin in Kombination mit 3 g Magnesium oder Placebo. Nach 35 Tagen erfolgte dann jeweils die nächste Therapie im Rahmen des Cross-over-Designs. Der primäre Endpunkt war die Fläche

Tab. 2. Studienergebnisse [Pickering et al. 2020]

	Infusion mit Ketamin	Ketamin in Kombination mit 3 g Magnesium	Placebo
Tägliche Schmerzintensität (mittlere Fläche unter der Kurve)	185 ± 100	196 ± 92	187 ± 90
Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen	20 %	35 %	10 %

unter der Wirksamkeitskurve für die tägliche Schmerzintensität für jeweils 35 Tage nach der Infusion.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 54 Jahre alt und der chronisch neuropathische Schmerz bestand im Mittel seit fünf Jahren. Die mittlere Schmerzintensität auf einer Skala von 0 bis 10 wurde mit 6 angegeben. Bei den meisten Patienten bestand eine Vortherapie mit trizyklischen Antidepressiva. Die tägliche Schmerzintensität unterschied sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen (n = 20) über 35 Tage (p = 0,296) (Tab. 2). Die Effektgröße des primären Endpunkts betrug

- -0,2 (95%-Konfidenzintervall [KI] -0,6 bis 0,3; p = 0,425) für Ketamin gegenüber Placebo
- 0,2 (95%-KI -0,3 bis 0,6; p = 0,445) für Placebo gegenüber Ketamin plus Magnesium und
- -0,4 (95%-KI -0,8 bis 0,1; p = 0,119) für Ketamin gegenüber Ketamin plus Magnesium.

Es gab keine signifikanten Unterschiede für die sekundären Endpunkte Emotionalität, Schlafqualität und Lebensqualität.



Kommentar

Die kleine randomisierte Cross-over-Studie ist klinisch bedeutsam, da in letzter Zeit vor allem im Internet die Therapie chronisch

neuropathischer Schmerzen und auch anderer chronischer Schmerzen mit Ketamin propagiert wird. Die Studie war eindeutig negativ und es besteht daher keine therapeutische Rechtfertigung, bei diesen Patienten Ketamin einzusetzen. Dies ist zusätzlich von Bedeutung, da Ketamin ein nicht unerhebliches Abhängigkeitspotenzial hat.

Quelle

Pickering G, et al. Ketamine and magnesium for refractory neuropathic pain: A randomized, double-blind, crossover trial. *Anesthesiology* 2020;133:154-64.

Literatur

1. Kamp J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for NMDA-receptor antagonist ketamine in the treatment of chronic neuropathic pain: an update of the most recent literature. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019;15:1033-41.
2. Schlereth T. et al., Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 15.07.2020).



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



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



Therapiehinweise

Diabetes mellitus



Einfluss von Dulaglutid auf die kognitiven Funktionen

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

In einer großen randomisierten Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigte eine Post-hoc-Analyse, dass eine Behandlung mit Dulaglutid das Risiko der Entwicklung kognitiver Einschränkungen im Vergleich zu Placebo reduzieren kann.

Dulaglutid ist ein antidiabetischer Wirkstoff aus der Gruppe der Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten und ist zugelassen für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Die Substanz hat eine lange Halbwertszeit und wird einmal wöchentlich subkutan gespritzt. Die Wirkung beruht auf der Bindung an den GLP-1-Rezeptor. Dies führt zu einer Erhöhung der Insulinsekretion und einer Reduktion der Ausschüttung von Glucagon.

Die REWIND-Studie wurde 2019 publiziert (Tab. 1). Sie zeigte bei Diabetes-Patienten unter Dulaglutid (Trulicity®) eine 12%ige Risikoreduktion für den vaskulären Endpunkt aus nichttödlichem Herzinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod. Die Sterblichkeit war nicht unterschiedlich [2].

Diabetes mellitus ist ein Risikofaktor für eine Einschränkung kognitiver Funktionen und die Entwicklung einer Demenz. Patienten mit Diabetes mellitus haben daher ein 2-fach höheres Risiko, später im Leben eine kognitive Einschränkung oder eine

Demenz zu entwickeln [3]. Dieses Phänomen ist unabhängig vom Vorliegen anderer Risikofaktoren wie beispielsweise der Familienanamnese. Theoretisch wäre daher zu vermuten, dass eine wirksame Behandlung des Diabetes mellitus auch zu einer Reduktion kognitiver Einschränkungen im Langzeitverlauf führt. Dies sollte jetzt in einer Auswertung der ursprünglichen REWIND-Studie analysiert werden.

Studiendesign

REWIND war eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie, die in 371 Diabeteszentren in 24 Ländern durchgeführt wurde [2] (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter > 50 Jahre und mit zusätzlichen vaskulären Risikofaktoren. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein HbA_{1c} von bis zu 9,5 % und ein Body-Mass-Index von mindestens 23 kg/m². Teilnehmer der Studie erhielten entweder 1,5 mg Dulaglutid oder Placebo einmal wöchentlich subkutan.

Tab. 1. Design der REWIND-Studie [2]

Erkrankung	Diabetes mellitus
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, multizentrisch
Patienten	9901
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dulaglutid 1,5 mg einmal pro Woche s. c. ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Vaskulärer Endpunkt aus nichttödlichem Herzinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod
Sponsor	Eli Lilly and Company
Studienregisternummer	NCT 01394952. (ClinicalTrials.gov)

Für die hier diskutierte Analyse wurden die Patienten 5,4 Jahre nachverfolgt.

Kognitive Funktionen wurden mit dem Montreal Cognitive Assessment (MoCA) und dem Digit Symbol Substitution Test (DSST) erfasst. Der MoCA identifiziert leichte kognitive Defizite. Die Maximalpunktzahl beträgt 30 Punkte. Werte über 26 gelten noch als normal. Beim Zahlen-Symbol-Test müssen die Probanden einer Legende entsprechend den Zahlen 1 bis 9 zugehörige Symbole zuordnen. Die Probanden haben 90 Sekunden Zeit, die Felder nacheinander auszufüllen. Maximal können 93 Felder ausgefüllt und ebenso viele Punkte erreicht werden.

Ergebnisse

Zwischen August 2011 und August 2013 wurden 9901 Teilnehmer randomisiert. 4949 Teilnehmer erhielten Dulaglutid und 4952 erhielten Placebo. Der mediane Follow-up betrug 5,4 Jahre. Für 8828 Teilnehmer lagen

die neuropsychologischen Tests zu Studienbeginn vor.

- Die Patienten waren im Mittel 65 Jahre alt und 53 % waren Männer.
- 31 % hatten eine vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung und 9 % einen Schlaganfall oder eine TIA (transitorische ischämische Attacke).
- Der Diabetes mellitus bestand im Mittel seit 10,3 Jahren.
- Der mittlere Body-Mass-Index betrug 32,4 kg/m².
- Der HbA_{1c}-Wert betrug im Mittel 7,3 %.
- Der MoCA-Score bei Einschluss betrug 25,0.
- Der DSST-Score betrug bei Einschluss 37,0.

Nach der mittleren Beobachtungszeit von 5,4 Jahren entwickelten 905/4456 Patienten (entspricht 4,05 Ereignissen/100 Patientenjahre) unter Dulaglutid eine kognitive Funktionsstörung verglichen mit 944/4372 Patienten (entspricht 4,35 Ereignissen/100 Patientenjahre) in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio 0,93; p=0,11).

Im Rahmen einer Post-hoc-Analyse wurde die Auswertung dann adjustiert für die individuellen Baseline-Scores der kognitiven Tests durchgeführt. Nach dieser Korrektur betrug die Hazard-Ratio für die Entwicklung einer kognitiven Einschränkung 0,86 zugunsten von Dulaglutid mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,79 bis 0,95 und einem p-Wert von 0,0018.



Kommentar

REWIND ist die erste randomisierte Studie, die Hinweise darauf gibt, dass eine Therapie des Diabetes mellitus mit Dulaglutid bei einer Untergruppe der Patienten die Entwicklung kognitiver Einschränkungen reduzieren kann. Die Untersuchung kognitiver Funktionen wird neben den Hauptpunkten vaskulärer Ereignisse in einer Reihe von großen Therapiestudien bei Diabetes mellitus durchgeführt. Die hier referierte Studie ist die erste, die einen therapeutischen Nutzen nachweist. Einschränkung muss allerdings bemerkt werden, dass der Nachweis einer Wirkung auf kognitive Funktionen nur im Rahmen einer Post-hoc-Analyse

erfolgen konnte. Unbekannt ist auch, ob sich Therapieeffekte jenseits von fünf Jahren nachweisen lassen. Eine weitere Studie, in der Linagliptin untersucht wurde, konnte keine Wirkung auf kognitive Funktionen nachweisen [1]. Ungeklärt ist auch, ob die Wirkung primär auf der Senkung des Glucosespiegels beruht oder ob andere Faktoren wie beispielsweise die Therapieeffekte auf die Hypertonie oder Adipositas eine wichtige Rolle spielen.

Quelle

Cukierman-Yaffe T, et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol* 2020;19:582–90.

Literatur

1. Biessels GJ, et al. Effect of linagliptin on cognitive performance in patients with type 2 diabetes and cardiorenal comorbidities: The CARMELINA randomized trial. *Diabetes Care* 2019;42:1930–8.
2. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–30.
3. Gudala K, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig* 2013;4:640–50.

Ischämischer Insult



Statine in der Primär- und Sekundärprävention: Eine Metaanalyse

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

Eine Reduktion der LDL-Cholesterin-Spiegel mit Statinen ist sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls wirksam.

Erhöhates LDL-Cholesterin ist ein nachgewiesener und modifizierter Risikofaktor für kardio- und

zerebrovaskuläre Erkrankungen. LDL-Cholesterin spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der

koronaren Herzerkrankung und des ischämischen Insults.

Statine werden am häufigsten zur Behandlung erhöhter LDL-Cholesterin-Werte eingesetzt. Die bisherigen Metaanalysen zur Frage der Wirksamkeit der Statine benutzen als primären Endpunkt die Kombination aus ischämischem Insult und zerebraler Blutung. In der vorliegenden Metaanalyse sollte der primäre Endpunkt die Reduktion ischämischer Insulte sein.

Die Autoren führten eine Literaturrecherche bis November 2018 durch. Sie berücksichtigten Studien, welche die folgenden Kriterien erfüllten: Erwachsene Personen, randomisiertes

kontrolliertes Design und Outcome-Daten zu ischämischen Schlaganfallereignissen.

Ergebnisse

Vier Studien zur Primärprävention und vier Studien zur Sekundärprävention erfüllten die Auswahlkriterien der Autoren. Eine lipidsenkende Therapie mit Statinen war mit einem geringeren Risiko für einen ischämischen Schlaganfall in der Primärprävention assoziiert. Das Risikoverhältnis (RR) betrug 0,70 mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von 0,60 bis 0,82 ($p < 0,001$). In der Sekundärprävention betrug das RR 0,80 mit einem 95%-KI von 0,70 bis 0,90 ($p < 0,001$). Es zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen der absoluten Risikoreduktion eines ischämischen Schlaganfalls und der erreichten LDL-Cholesterin-Spiegel in der Sekundärprävention (angepasstes R-Quadrat 0,90).



Kommentar

Die vorliegende Metaanalyse zeigt, dass Statine sowohl in der Primärprävention als auch in der Sekundärprävention des ischämischen Insults wirksam sind. Für die Sekundärprävention fand sich eine lineare Beziehung zwischen Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels und der Reduktion von Schlaganfällen. Die meisten Studien wurden mit Simvastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin durchgeführt. Weiterhin ist aber der untere Grenzwert des LDL-Cholesterins, der angestrebt werden sollte, nicht durch randomisierte Studien belegt. Wichtig ist die Beobachtung, dass niedrigere LDL-Cholesterin-Spiegel unter einer Behandlung mit Statinen nicht zu mehr Nebenwirkungen führen als höhere LDL-Spiegel. Die Ergebnisse zu den neuen PCSK9-Hemmern, die bei Patienten benutzt werden, bei den mit Statinen keine ausreichende Reduktion des LDL-Cholesterins erreicht wird, haben widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Reduktion ischämischer Insulte

gezeigt. In der FOURIER-Studie mit Evolocumab ergab sich keine signifikante Reduktion für ischämische Insulte (relative Risikoreduktion 25 %; $p = 0,1$) [1]. In der ODYSSEY-Studie mit Alirocumab bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom zeigte sich eine signifikante relative Risikoreduktion von 27 % für ischämische Insulte [2]. Angesichts der hohen Kosten sind die PCSK9-Hemmer allerdings im Moment keine Behandlungsoption für die Sekundärprävention des ischämischen Insults.

Quelle

Milionis H, et al. Statin-based therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke: A meta-analysis and critical overview. *Int J Stroke* 2020;15:377–84.

Literatur

1. Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–22.
2. Schwartz GG, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–107.

Frühe Sekundärprävention nach akutem ischämischen Insult oder TIA



Ticagrelor plus ASS oder ASS-Monotherapie: Die THALES-Studie

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

Bei Patienten mit einem leichten bis mittelschweren akuten nichtkardioembolischen ischämischen Schlaganfall (NIHSS-Score ≤ 5) oder einer Hochrisiko-TIA, die sich keiner intravenösen Thrombolyse oder endovaskulären Thrombektomie unterziehen mussten, war das Risiko der Kombination aus Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen mit der Kombination aus Ticagrelor-Acetylsalicylsäure (ASS) geringer als mit ASS allein. Die Kombinationstherapie hatte keinen Einfluss auf die funktionelle Einschränkung. Schwerwiegende Blutungen traten bei Ticagrelor plus ASS häufiger auf als bei ASS allein.

Die Sekundärprävention des akuten ischämischen Insults oder der transienten ischämischen Attacke (TIA) erfolgt bei Patienten ohne kardiale Emboliequelle mit Thrombozytenfunktionshemmern. Das Risiko eines ersten Schlaganfalls nach TIA oder eines erneuten ischämischen Insults beträgt in den ersten Monaten 5 % bis 10 %. Zwei Studien (CHANCE, POINT) haben gezeigt, dass für die Kurzzeitprävention des Schlaganfalls innerhalb von ein bis drei Monaten die Kombination aus Clopidogrel plus ASS einer Monotherapie mit ASS überlegen ist, aber auch eine höhere Rate an schwerwiegender Blutungskomplikation aufweist [1, 3]. In einer ersten Studie war Ticagrelor als Monotherapie bei Patienten mit

akutem ischämischen Insult oder TIA einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure nicht überlegen [2]. Jetzt sollte untersucht werden, ob die Kombination von Ticagrelor und ASS einer Monotherapie mit ASS überlegen ist.

Studiendesign

Es handelte sich bei der THALES-Studie (Tab. 1) um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie an Patienten mit einem leichten bis mittelschweren akuten nichtkardioembolischen ischämischen Schlaganfall mit einem Score auf der NIHSS-Schlaganfallskala von 5 oder weniger oder einer Hochrisiko-TIA, und die weder mit i. v. Thrombolyse noch mit Thrombektomie behandelt wurden.

Die Patienten erhielten innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn im Verhältnis 1 : 1 eine 30-tägige Behandlung entweder mit Ticagrelor (180 mg Loading-Dosis, gefolgt von 90 mg zweimal täglich) plus ASS (300 bis 325 mg am ersten Tag, gefolgt von 75 bis 100 mg täglich) oder Placebo plus ASS.

Der primäre Endpunkt der Studie war eine Kombination aus Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen. Sekundäre Endpunkte waren der erste nachfolgende ischämische Schlaganfall und der Behinderungsgrad gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala (mRS) innerhalb von 30 Tagen. Der primäre Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 11 016 Patienten randomisiert (5523 in die Ticagrelor-ASS-Gruppe und 5493 in die ASS-Gruppe). Die Patienten waren im Mittel 65 Jahre alt und 39 % waren Frauen. Bei 77 % bestand eine Hypertonie, bei 28 % ein Diabetes mellitus und 16,5 % hatten bereits zuvor einen ischämischen Insult erlitten. Vor dem qualifizierenden Schlaganfall waren 13 % der Patienten mit ASS vorbehandelt.

Bei 91 % der Patienten war das qualifizierende Ereignis ein ischämischer Schlaganfall und bei 9 % eine TIA. Bei 60 % der Patienten lag ein leichter Schlaganfall vor.

Ein primäres Ereignis (Schlaganfall oder Tod innerhalb 30 Tage) trat bei 303 Patienten (5,5 %) in der Ticagrelor-ASS-Gruppe auf und bei 362 Patienten (6,6 %) in der ASS-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,83; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,71–0,96; $p=0,02$). Ischämische Schlaganfälle traten bei 276 Patienten (5,0 %) in der Ticagrelor-ASS-Gruppe und bei 345 Patienten (6,3 %) in der ASS-Gruppe auf (HR 0,79; 95%-KI 0,68–0,93; $p=0,004$). Der Behinderungsgrad gemessen mit der mRS ($mRS > 1$) unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Schwere Blutungen traten bei 28 Patienten (0,5 %) in der Ticagrelor-ASS-Gruppe und bei sieben Patienten (0,1 %) in der ASS-Gruppe auf ($p=0,001$).



Kommentar

Mit den Ergebnissen der THALES-Studie gibt es nun zwei Ansätze einer etwas effektiveren Sekundärprävention nach leichten ischämischen Insulten oder Hochrisiko-TIA mit einer Kombinationstherapie versus einer Monotherapie, nämlich Clopidogrel plus ASS oder Ticagrelor plus ASS. Eine randomisierte Studie, die Clopidogrel plus ASS mit Ticagrelor plus ASS verglichen hätte, gibt es bisher nicht. Daher ist man im Moment auf indirekte Vergleiche angewiesen. Es gibt eine Reihe von Argumenten, warum wahrscheinlich die Kombination von Clopidogrel plus ASS vorzuziehen ist. In den beiden Studien POINT und CHANCE zum Einsatz von Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS war die relative Reduktion erneuter ischämischer Schlaganfälle numerisch höher als in der THALES-Studie mit Ticagrelor plus ASS. Die

Tab. 1. Studiendesign THALES [nach Johnston et al 2020]

Indikation	Frühe Sekundärprävention nach akutem ischämischen Insult oder transienter ischämischer Attacke (TIA)
Patienten	11 016 randomisiert
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Acetylsalicylsäure plus Ticagrelor ■ Acetylsalicylsäure
Primärer Endpunkt	Schlaganfall oder Tod innerhalb 30 Tage
Sponsor	AstraZeneca
Studienregisternummer	NCT 03354429 (ClinicalTrials.gov)

Kombination von ASS und Clopidogrel hat im indirekten Vergleich auch weniger schwerwiegende Blutungskomplikationen, insbesondere weniger intrakranielle Blutungen, als die Kombination von Ticagrelor und ASS. Die Ergebnisse dieser Studien können bei Patienten mit TIA, aber nur für solche mit einem hohen Risiko für einen Schlaganfall, gemessen mit dem ABCD₂-Score, umgesetzt werden. Patienten mit niedrigerem Risiko wurden in den randomisierten Studien nicht untersucht und sollten daher weiterhin mit ASS behandelt werden. Die hier diskutierten Ergebnisse beziehen sich auch nur auf Patienten mit nichtkardioembolischen Schlaganfällen. Bei kardialen Emboliequellen müssen die Patienten oral antikoaguliert werden.

Quelle

Johnston SC, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383:207–17.

Literatur

1. Johnston SC, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215–25.
2. Johnston SC, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;375:35–43.
3. Wang Y, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11–9.

Demenz



Besteht eine Assoziation zwischen Blutdrucksenkung und Demenz oder kognitiven Störungen?

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

In einer Metaanalyse mit 96 158 Teilnehmern zeigte sich, dass eine antihypertensive Therapie bei Patienten mit arterieller Hypertonie sowohl das Risiko einer Demenz als auch das Risiko kognitiver Einschränkungen reduziert.

Verschiedene vaskuläre Erkrankungen sind Risikofaktoren für eine Demenz. Dies gilt nicht nur für die vaskuläre Demenz, sondern auch für degenerative Demenzen wie die Alzheimer-Erkrankung. Daher ist es wichtig zu klären, ob eine Blutdrucksenkung bei Patienten mit arterieller Hypertonie die Entwicklung einer Demenz oder kognitiver Störungen verhindern kann.

Studiendesign

Es handelt sich um eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse von Studien, in denen man den Zusammenhang zwischen Blutdrucksenkung bei Patienten mit Hypertonie und kognitiven Funktionen untersuchte. Die primären Endpunkte der Studie waren das Auftreten einer Demenz oder von kognitiven Störungen (Tab. 1).

Ergebnisse

Es wurden 14 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 96 158 Teilnehmern identifiziert. Zwölf dieser Studien enthielten Daten zur Inzidenz einer Demenz, und in acht Studien wurden Daten zur Abnahme kognitiver Funktionen analysiert. In weiteren acht Studien wurden Daten zu den Ergebnissen neuropsychologischer Tests publiziert.

Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug 69 Jahre und 40 617 (42,2%) waren Frauen. Der mittlere systolische Blutdruck betrug 154 mm Hg und der mittlere diastolische Blutdruck 83,3 mm Hg. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 49,2 Monaten (4,1 Jahre).

Eine Blutdrucksenkung mit Antihypertensiva war im Vergleich zu Kontrollen mit einem signifikant niedrigeren Risiko für eine Demenz oder kognitive Beeinträchtigungen assoziiert: Betroffen waren 7,0% versus 7,5% der Patienten (Odds-Ratio [OR] 0,93; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,88–0,98; Tab. 2). Die Ergebnisse ergaben sich aus 12 Studien. Das absolute Risiko wurde um 0,39% (95%-KI 0,09–0,68; $I^2 = 0,0\%$) verringert. Die Blutdrucksenkung war nicht signifikant mit einer Veränderung der Ergebnisse kognitiver Tests assoziiert: Die Reduktion kognitiver Fähigkeiten

Tab. 1. Studiendesign [Hughes et al. 2020]

Erkrankung	Demenz
Studienziel	Kann eine Blutdrucksenkung bei arterieller Hypertonie Demenz oder kognitive Störungen verhindern?
Studientyp	Metaanalyse
Patienten	96 158
Intervention	■ Blutdrucksenkung ■ Kontrolle
Primäre Endpunkte	Auftreten von Demenz oder kognitiven Störungen
Sponsor	Firmenunabhängig

(aus acht Studien) betrug 20,2% versus 21,1% der Teilnehmer (OR 0,93; 95%-KI 0,88–0,99). Die absolute Risikoreduktion lag bei 0,71% (95%-KI 0,19–1,2; $I^2 = 36,1\%$; Tab. 2).



Kommentar

Diese Metaanalyse zeigt einen Zusammenhang zwischen einer antihypertensiven Therapie und der Inzidenz einer Demenz oder kognitiver Störungen bei Patienten mit Hypertonie. Die einzelnen Studien, die in die Metaanalyse eingingen, waren meist nicht ausreichend gepowert, um diesen therapeutischen Effekt zu zeigen. Lediglich die PROGRESS-Studie aus 2003 [1] und die SPRINT-MIND-Studie von 2019 [2] zeigten eine 20%ige Risikoreduktion bezüglich des Endpunkts Demenz. Die Autoren der Metaanalyse konnten keine Untergruppen von Patienten mit Demenz getrennt auswerten. Es wäre

Tab. 2. Studienergebnisse [Hughes et al. 2020]

	Blutdrucksenkung	Kontrolle	Odds-Ratio (95%-KI)
Demenz oder kognitive Beeinträchtigung	7,0%	7,5%	0,93 (0,88–0,98)
Absolute Risikoreduktion (95%-KI)	0,39% (0,09–0,68)		
Reduktion kognitiver Fähigkeiten	20,2%	21,1%	0,93 (0,88–0,99)
Absolute Risikoreduktion (95%-KI)	0,71% (0,19–1,2)		

KI: Konfidenzintervall

zu erwarten, dass die therapeutischen Effekte einer Blutdrucksenkung einen größeren Einfluss auf die Entwicklung einer vaskulären Demenz als einer Alzheimer-Demenz haben. Bezogen auf ein Gesundheitssystem haben die Ergebnisse wichtige Konsequenzen. Solange noch keine medikamentöse Therapie der Demenz, insbesondere der Alzheimer-Erkrankung, zur Verfügung steht, müssen alle Anstrengungen des Gesundheitssystems auf

die Prävention bzw. die Verzögerung des Krankheitsbeginns konzentriert sein. Dazu gehört offenbar die konsequente Behandlung einer arteriellen Hypertonie.

Quelle

Hughes D, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2020;323:1934–44.

Literatur

1. Tzourio C, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med 2003;163:1069–75.
2. Sprint Mind Investigators for the SPRINT Research Group; Williamson JD, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: A randomized clinical trial. JAMA 2019;321:553–61.

Niereninsuffizienz und Harnsäure



Reduktion der Harnsäurekonzentration durch Allopurinol bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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

In einer kleinen randomisierten Studie bei Patienten mit Niereninsuffizienz Stadium 3 oder 4 führte eine Therapie mit Allopurinol zur Senkung der Serumharnsäure im Vergleich zu Placebo nicht zu einer Verbesserung der Progression der Nierenfunktionsstörung.

Erhöhte Harnsäurewerte sind mit der Progression einer chronischen Nierenerkrankung assoziiert. Es gibt eine fast lineare Beziehung zwischen den Serumspiegeln von Harnsäure und der Nierenfunktion. Bisher ist allerdings nicht bekannt, ob es möglich ist, durch die Gabe von Allopurinol die Harnsäurewerte zu reduzieren und gleichzeitig eine Progression der Nierenerkrankung zu verhindern.

Studiendesign

Es handelte sich um eine öffentlich geförderte randomisierte kontrollierte Studie in Australien und Neuseeland bei Patienten mit Niereninsuffizienz

der Stadien 3 oder 4 ohne Gicht mit einer eGFR von mindestens 3 ml/min pro 1,73 m² im Jahr zuvor oder einem Albumin-Creatinin-Verhältnis im Urin von 265 oder höher (Tab. 1). Die Patienten erhielten entweder 100 bis 300 mg Allopurinol täglich oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Änderung der eGFR vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Woche 104.

Ergebnisse

Der Studieneinschluss wurde wegen der langsamen Rekrutierung gestoppt, nachdem 369 von 620 beabsichtigten Patienten eingeschlossen waren, 185 Patienten erhielten Allo-

Tab. 1. Studiendesign [Badve et al. 2020]

Erkrankung	Niereninsuffizienz
Studientyp/Design	Randomisiert, kontrolliert
Patienten	363
Intervention	■ Allopurinol ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Änderung der eGFR vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Woche 104
Studienregisternummer	ACTRN12611000791932 (Australian New Zealand Clinical Trials Registry)

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

purinol und 184 Placebo. Drei Patienten pro Gruppe zogen unmittelbar nach der Randomisierung ihre Einwilligung zurück. Die übrigen 363 Patienten mit einer mittleren eGFR von 31,7 ml pro Minute pro 1,73 m² und einem medianen Urin-Albumin-Creatinin-Verhältnis von 716,9 sowie einem mittleren Serum-Harnsäurespiegel von 8,2 mg/dl wurden in die Auswertung eingeschlossen. Die Patienten waren im Mittel 62,5 Jahre alt und 37 % waren Frauen. Bei der Hälfte der Patienten war die Niereninsuffizienz durch einen Diabetes mellitus bedingt. Es ergab sich kein Unterschied in der Abnahme der eGFR zwischen

Tab. 2. Studienergebnisse [Badve et al. 2020]

Abnahme der eGFR	
Placebo-Gruppe	-3,23 ml/min/1,73 m ² pro Jahr (95%-KI -3,98 bis -2,47)
Allopurinol-Gruppe	-3,33 ml/min/1,73 m ² pro Jahr (95%-KI -4,11 bis -2,55)
Mittlere Differenz	-0,10 ml/min/1,73 m ² pro Jahr; p = 0,85

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall

der Allopurinol-Gruppe und der Placebo-Gruppe (Tab. 2). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 84/182 Patienten (46 %) in der Allopurinol-Gruppe und bei 79/181 Patienten (44 %) in der Placebo-Gruppe beobachtet.



Kommentar

Diese kleine Studie aus Neuseeland und Australien zeigt, dass eine medikamentöse Senkung der Harnsäure bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz keinen Einfluss auf die weitere Progression der Nierenerkrankung haben kann. Bei dem Zusammenhang zwischen erhöhten Harnsäurespiegeln und Niereninsuffizienz handelt es sich offenbar um eine epidemiologische Assoziation, aber wahrscheinlich nicht um einen kausalen Zusammenhang bezüglich der Pathophysiologie der Niereninsuffizienz. Diese Annahme wird unterstützt durch eine zweite Studie, die im selben Heft des *New England Journal of Medicine* publiziert wurde und bei der die Senkung der Harnsäure mit Allopurinol bei Pati-

enten mit Typ-1-Diabetes und beginnender Niereninsuffizienz untersucht wurde. Auch diese Studie zeigte keine Wirkung von Allopurinol bezüglich des Fortschreitens der Niereninsuffizienz [1].

Quelle

Badve SV, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;382:2504–13.

Literatur

1. Doria A, et al. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2020;382:2493–503.

Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion



Krankheitsmodifizierende medikamentöse Therapien

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurfraction (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) sind die Behandlungseffekte einer frühen umfassenden krankheitsmodifizierenden pharmakologischen Therapie erheblich und unterstützen die kombinierte Anwendung eines Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin Inhibitors (ARNI), eines Betablockers, eines Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) und Natrium/Glucose-Cotransporter-2 [SGLT2]-Inhibitoren als neuen therapeutischen Standard.

Die Herzinsuffizienz ist die Krankheit mit der höchsten Zahl an Krankenhauseinweisungen in Deutschland. Drei Medikamentenklassen, nämlich Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRAs), Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin Inhibitoren (ARNIs) und Natrium/

Glukose-Cotransporter-2 (SGLT2)-Inhibitoren), reduzieren die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion jenseits der konventionellen Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (ARB) und Betablockern. Jede der Medika-

Tab. 1. Studiendesign [Vaduganathan et al. 2020]

Erkrankung	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
Studienziel	Schätzung des lebenslangen Nutzens krankheitsmodifizierender pharmakologischer Therapien bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
Studientyp	Cross-Trial-Analyse
Eingeschlossene Studien	<ul style="list-style-type: none"> ■ EMPHASIS-HF (n = 2737) ■ PARADIGM-HF (n = 8399) ■ DAPA-HF (n = 4744)
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Eplerenon vs. Placebo ■ Sacubitril-Valsartan vs. Enalapril ■ Dapagliflozin vs Placebo
Primärer Endpunkt	Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und erster Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz
Sponsor	Firmenunabhängig

mentenklassen wurde zuvor getrennt untersucht. Der potenzielle Therapie-

nutzen bei kombinierter Anwendung ist bisher nicht bekannt.

Studiendesign

Die Autoren verwendeten Daten aus drei zuvor publizierten randomisierten und kontrollierten Studien (Tab. 1). Berechnet wurde der Zuzugewinn an Lebenszeit über ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben mit kombinierter Therapie gegenüber konventioneller Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. In der studienübergreifenden Analyse wurden die Behandlungseffekte einer umfassenden krankheitsmodifizierenden pharmakologischen Therapie (ARNI, Betablocker, MRA und SGLT2-Inhibitor) versus einer konventionellen Therapie (ACE-Hemmer oder ARB und Betablocker) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch indirekte Vergleiche der drei Primärstudien, EMPHASIS-HF (n = 2737) [3], PARADIGM-HF (n = 8399) [1] und DAPA-HF (n = 4744) [2], untersucht. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder erster Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz.

Ergebnisse

Die drei Studien wurden zwischen 2006 und 2018 durchgeführt. Das mediane Follow-up lag zwischen 18 und 27 Monaten. Das mittlere Alter betrug 66 Jahre und die linksventrikuläre Auswurfraction betrug zwischen 26 % und 31 %. Ein Drittel der Patienten hatte Vorhofflimmern. Fast alle Patienten erhielten einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und 90 % einen Betablocker. Die Hazard-Ratio

(HR) für die aggregierten Behandlungseffekte umfassender krankheitsmodifizierender Therapie versus konventioneller Therapie bezogen auf den primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz betrug 0,38 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,30 – 0,47). Die Hazard-Ratio war mit 0,50 auch für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod allein signifikant (95%-KI 0,37 – 0,67). Das gleiche galt für eine Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz (HR 0,32; 95%-KI 0,24 – 0,43) und Gesamt mortalität (HR 0,53; 95%-KI 0,40 – 0,70). Die Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden pharmakologischen Therapie erbrachte 2,7 zusätzliche Jahre bei einem 80-Jährigen Patienten und bis 8,3 zusätzliche Jahre bei einem 55-Jährigen *ohne kardiovaskulären Tod oder Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz*. Die Zunahme der *Lebenszeit* betrug 1,4 Jahre bei einem 80-Jährigen und bis zu 6,3 zusätzlichen Jahren bei einem 55-Jährigen im Vergleich zur konventionellen Therapie.



Kommentar

Die Standardtherapie der Herzinsuffizienz erfolgt mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit oder ohne Kombination mit Betarezeptorenblockern. Für drei weitere Klassen von pharmakologischen Substanzen wurde durch drei große randomisierte Studien ein therapeutischer Effekt bei Patienten mit Herzinsuffizienz belegt. Allerdings gibt es keine Studien, die drei oder mehr Substanzklassen für die Therapie der Herzinsuffizienz untersucht hätten. In der vorliegen-

den Publikation versuchte man zu berechnen, welchen therapeutischen Nutzen – bezogen auf Überleben und Krankenhauseinweisungen – der Einsatz mehrerer Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Herzinsuffizienz erbringen würde. Das hier berechnete Modell geht über die Beobachtungszeit der einzelnen randomisierten Studien hinaus. Die Empfehlung der Autoren, mehrere Substanzklassen zur Behandlung der Herzinsuffizienz einzusetzen, wird aber im klinischen Alltag schwer umzusetzen sein. Die meisten der betroffenen Patienten haben bereits eine Polymedikation wegen vielfältiger Begleiterkrankungen und Risikofaktoren. Pragmatisch würde sich daher empfehlen, zumindest eine der therapeutisch nachgewiesenen Substanzgruppen der Standardtherapie hinzuzufügen. Das geringste Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen haben hierbei die SGLT2-Hemmer.

Quelle

Vaduganathan M, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020 May 21, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0).

Literatur

1. McMurray JJ, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
3. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
3. Zannad F, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Therapie des multiplen Myeloms

Neues Target BCMA: Zulassung von Belantamab Mafodotin empfohlen

Dr. Claudia Bruhn, Berlin

Für Patienten mit rezidivierendem oder therapierefraktärem multiplen Myelom könnte in Kürze eine neue Behandlungsoption zur Verfügung stehen. Es handelt sich um das Antikörper-Toxin-Konjugat Belantamab Mafodotin, das gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) gerichtet ist. Die Studiendaten wurden im Rahmen des Deutschen Krebskongresses 2020 auf einem Symposium der Firma GSK vorgestellt.

Das multiple Myelom ist die zweithäufigste maligne hämatologische Erkrankung. Sie entsteht durch eine unkontrollierte Vermehrung von Plasmazellen, einer Gruppe weißer Blutzellen, zu Myelomzellen. Man behandelt hauptsächlich mit Medikamenten (Abb. 1), die als Zwei- oder Dreifachkombinationen verabreicht werden. Zusätzlich kommen die autologe Stammzelltransplantation, Strahlentherapie und Operationen zum Einsatz. Obwohl das multiple Myelom letztendlich nicht heilbar ist, können

viele Patienten durch sequenzielle Behandlung über mehrere Jahre immer wieder in Remission gebracht werden.

Neue Option bei Rezidiv oder refraktärer Erkrankung

Sowohl Plasma- als auch Myelomzellen besitzen eine Vielzahl von Oberflächenantigenen mit biologischen Funktionen, die derzeit als Targets für die Therapie des multiplen Myeloms erforscht werden. Bereits zugelassen ist beispielsweise Daratumumab (Darzalex®), ein monoklonaler Anti-

Belantamab Mafodotin

Das European Medicines Agency (EMA) hat die Zulassung von Blenrep® (Belantamab Mafodotin) empfohlen.

Es kann angewendet werden als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die bereits vier oder mehr Therapien erhalten haben und deren Erkrankung trotz Einsatz mindestens eines Proteasom-Inhibitors, eines Immunmodulators und eines monoklonalen Anti-CD38-Antikörpers refraktär ist und deren Erkrankung während der letzten Therapie fortgeschritten ist.

[Mitteilung der EMA vom 23.7.2020]

körper gegen das Oberflächenantigen CD38. Auch das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) ist auf der Oberfläche von Myelomzellen exprimiert. Es ist in verschiedene Signalwege involviert, die für ihr Überleben essenziell sind. Belantamab Mafodotin (Kasten) ist ein nicht spaltbares Konjugat, bestehend aus einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) und dem zytotoxischen Wirkstoff Aurostatin F. Nach der Applikation bindet der Wirkstoff an BCMA-Rezeptoren, wird in die Tumorzellen aufgenommen und führt zu deren Absterben. Dadurch kann die unkontrollierte Proliferation der malignen Plasmazellen gehemmt werden.

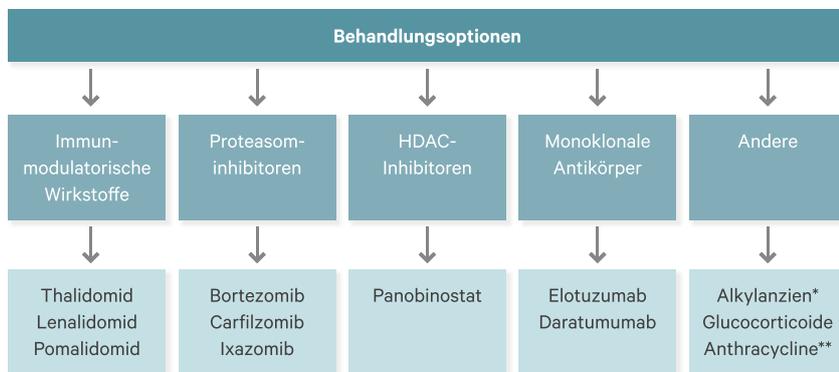


Abb. 1. Bisherige Therapieoptionen beim multiplen Myelom [Vortrag von Marc-Steffen Raab, Heidelberg]

HDAC: Histon-Deacetylase

* Alkylanzien: Melphalan, Cyclophosphamid; ** Anthracycline: Doxorubicin

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart

Tab. 1. Studiendesign DREAMM-2

Erkrankung	Multiples Myelom
Studientyp/ Design	Offen, Phase II
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Belantamab Mafodotin 2,5 mg/kg (n = 97) ■ Belantamab Mafodotin 3,4 mg/kg (n = 99)
Primärer Endpunkt	Gesamtansprechen
Sponsor	GlaxoSmithKline
Studien- registernummer	NCT 03525678 (ClinicalTrials.gov)

Umfangreiches Studienprogramm

Belantamab Mafodotin wird derzeit in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm untersucht. Bereits in der Phase-I-Studie DREAMM-1 (Driving excellence in approaches to multiple myeloma) hatte sich das Antikörper-Toxin-Konjugat bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom als wirksame Monotherapie erwiesen [2].

DREAMM-2-Studie

Basis für den Zulassungsantrag bei der EMA waren die positiven Ergebnisse der zweiarmigen, offenen DREAMM-2-Studie [1] (Tab. 1). Die Autoren hatten die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosen von Belantamab Mafodotin bei Patienten mit multiplem Myelom untersucht, die zuvor auf eine Behandlung mit einem immunmodulatorischen Medikament, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper nicht angesprochen hatten.

Die Patienten erhielten alle drei Wochen entweder 2,5 mg/kg (n = 97) oder 3,4 mg/kg (n = 99) Belantamab Mafodotin.

Unter der niedrigeren Dosis lag die Gesamtansprechrate (primärer Endpunkt) bei 31 %, unter der höheren bei 34 %. Im 2,5-mg/kg-Arm waren die drei am häufigsten berichteten Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 Anämie (20 %), Thrombozytopenie (20 %) und Keratopathie (27 %). Bei der letztgenannten Nebenwirkung kommt es zu reversiblen Verände-

rungen im Hornhautepithel. Sie verursachen nicht bei allen Patienten Beschwerden, können jedoch auch zum trockenen Auge oder Verschwommensehen führen. Mit entsprechenden Augentropfen lassen sich diese Symptome gut behandeln.

Quelle

Prof. Dr. med. Katja Weisel, Hamburg, Prof. Dr. med. Marc-Steffen Raab, Heidelberg, Dr. med. Leo Rasche, Würzburg; Symposium „Das Ziel im Visier: BCMA als neues Target beim Multiplen Myelom“, veranstaltet von der GlaxoSmithKline im Rahmen des 34. Deutschen Krebskongress, Berlin, 21. Februar 2020.

Literatur

1. Lonial S, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;21:207–21.
2. Pressemitteilung „GSK announces European Medicines Agency (EMA) accepted marketing authorisation application for belantamab mafodotin for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma“, München, 3. Februar 2020.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



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

