

# Pressekonferenz

## Schubförmige multiple Sklerose (RMS)

### Ozanimod ist Interferon überlegen

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Starnberg

**Mit Ozanimod steht inzwischen ein selektiver S1P-Rezeptoragonist für die Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose zur Verfügung. Die Substanz entfaltet ihre antiinflammatorische Wirkung, indem sie den Austritt der Lymphozyten aus den Lymphknoten verhindert. Die kürzlich erfolgte Zulassung basiert auf den Ergebnissen von zwei Phase-III-Studien. Sie zeigen im Vergleich mit Interferon eine Überlegenheit hinsichtlich der jährlichen Schubrate und der neu aufgetretenen Läsionen im MRT. Die Daten wurden im Rahmen eines von der Firma Celgene anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) veranstalteten digitalen Symposiums vorgestellt.**

**B**ei der multiplen Sklerose (MS) greift das Immunsystem die Myelinscheiden der Nervenfasern an, wobei den Lymphozyten eine wichtige pathogenetische Bedeutung zukommt. Dies führt zu einer irreversiblen Schädigung der Nervenleitung. Bei der schubförmig verlaufenden MS (relapsing multiple sclerosis; RMS), die mit 85 % den häufigsten Verlaufstyp darstellt, wechseln sich Phasen einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik mit solchen einer teilweisen bzw. vollständigen Besserung der Symptome – einer Remission – ab. Bei nur 10 bis 15 % findet sich die primär progrediente Verlaufsform.

#### Wichtig ist eine maßgeschneiderte Frühtherapie

Die Therapie der schubförmigen MS hat durch die Einführung einer Reihe von neuen immunmodulierenden Substanzen in den letzten Jahren große Fortschritte erfahren. Wichtig ist aber, dass die Therapie früh beginnt. Ein frühzeitiger Einsatz

der modernen hocheffizienten Therapien kann den Krankheitsverlauf, genauer gesagt die Konversion zu einer sekundär progredienten MS (SPMS), verzögern. Ein Jahr nach Krankheitsbeginn behandelte Patienten zeigen einen günstigeren Verlauf als solche, bei denen erst drei Jahre nach der Diagnosestellung die Behandlung startet. Auch wird nach einer Therapieunterbrechung die Behandlung oft nicht frühzeitig wieder aufgenommen und ein frühzeitiger Therapiewechsel erfolgt nur bei wenigen Patienten.

#### Ein selektiver S1PR-Agonist

Ozanimod (Zeposia®) ist ein selektiver, niedermolekularer und oral verfügbarer Wirkstoff. Die Substanz entfaltet ihre spezifische agonistische Wirkung auf die S1P-Rezeptor-Subtypen 1 und 5. S1P interagiert mit den G-Protein-gekoppelten S1P-Rezeptoren, die verschiedene immunologische, kardiologische und neurologische Prozesse beeinflussen. Im Unterschied zu Fingolimod, einem un-

spezifischen S1PR-Modulator, werden die S1PR3- und S1PR4-Rezeptor-Subtypen durch Ozanimod nicht beeinflusst. Angesichts der geringeren Plasmaspitzenwerte von Ozanimod tritt auch die unter Fingolimod häufig beobachtete, S1PR1-vermittelte Bradykardie seltener auf.

Der klinische Einsatz von Ozanimod ergibt sich aus der antiinflammatorischen Wirkung, indem der Austritt der Lymphozyten aus den Lymphknoten in die Blutbahn gehemmt wird. Der Effekt ist reversibel, sodass sich die Lymphozytenpopulationen nach Absetzen von Ozanimod im Blut normalisiert.

#### Überzeugende Studienergebnisse

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod wurde im Rahmen zweier Phase-III-Studien (SUNBEAM und RADIANCE) untersucht, und zwar im Vergleich zu Interferon beta-1a. In beiden Studien zeigte Ozanimod eine Überlegenheit hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Schubrate und der im MRT nachweisbaren Hirnläsionen. So wurde in der SUNBEAM-Studie mit 1346 Patienten mit einer RMS bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 13,6 Monaten die jährliche Schubrate von 0,35 unter Interferon auf 0,18 unter 1 mg Ozanimod ( $p < 0,0001$ ) und auf 0,24 unter 0,5 mg Ozanimod ( $p = 0,0013$ ) gesenkt. Auch zeigte sich eine signifikante Reduktion der Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen, nämlich um 48 % unter 1 mg Ozanimod und um 25 % unter 0,5 mg Ozanimod im Vergleich mit Interferon [2].

Ähnlich sind die Ergebnisse der RADIANCE-Studie (Teil B) bei 1320 Patienten mit einer RMS. Nach einer zweijährigen

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

Therapie betrug die jährliche Schubrate unter 1 mg Ozanimod 0,17 im Vergleich zu 0,28 unter Interferon. Die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen wurde unter 1 mg Ozanimod im Vergleich mit Interferon um 42 % gesenkt. In dieser Studie wurde auch ein im Vergleich mit Interferon geringerer Verlust an Hirnvolumen, ein mit der Progredienz der MS-Erkrankung assoziierter Parameter, unter Ozanimod nachgewiesen [1].

### Gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen unter Ozanimod war ähnlich wie unter Interferon. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil erwies sich als konsistent mit früheren Phase-II-Studien. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Ozanimod waren Nasopharyngitis, Kopf-

schmerzen und Infektionen der oberen Atemwege. Ein AV-Block zweiten oder dritten Grades wurde nicht beobachtet. Auch traten keine schweren opportunistischen Infektionen auf.

### Fazit

Ozanimod ist ein Agonist der S1P-Rezeptoren, der selektiv die Subtypen S1PR1 und S1PR5 moduliert. Die Substanz wirkt antiinflammatorisch, indem sie den Austritt der Lymphozyten aus den Lymphknoten hemmt. Die kürzlich erfolgte Zulassung basiert auf den Daten von zwei Phase-III-Studien, die zeigen, dass Ozanimod bei Patienten mit einer schubförmigen MS hinsichtlich der jährlichen Schubrate und der Inzidenz neu aufgetretener Läsionen im MRT dem Interferon statistisch signifikant überlegen ist und dies bei einer ähnlich niedrigen Rate an Nebenwirkungen. Somit

ist Ozanimod ein neuer vielversprechender Wirkstoff bei dieser Erkrankung.

### Quelle

Prof. Dr. med. Uta Meyding-Lamadé, Frankfurt a. M., Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Buttmann, Bad Mergentheim; digitales Symposium „Ändert sich die Zugrichtung? Der frühe MS-Patient zwischen individualisierter Therapie und digitaler Kommunikation“, veranstaltet von Celgene im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 4. November 2020.

### Literatur

1. Cohen JA, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta 1-a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicenter, randomized, 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019;18:1021–33.
2. Comi G, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta 1-a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicenter, randomized, 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019;18:1009–20.

## Migräne

### Subkutanes Sumatriptan nun auch in niedrigerer Dosis verfügbar

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

**Eine wirksame Attackentherapie ist essenziell für die Behandlung der Migräne. Als neue Option steht nun Sumatriptan 3 mg s.c. zur Verfügung. Die Studiendaten für das Medikament erläuterten Experten auf dem deutschen Schmerzkongress im Oktober 2020. Die Veranstaltung wurde gesponsert von der Firma Hormosan.**

### Chronische Migräne

Von einer chronischen Migräne spricht man, wenn über drei Monate mehr als 15 Kopfschmerztag pro Monat auftreten. 8 davon müssen Migränetage sein. Weltweit liegt die Prävalenz bei 1,3 bis 5 %. Bei 75 % der Patienten mit chronischer Migräne besteht ein Kopfschmerz durch Übergebrauch von Schmerzmitteln.

Es gibt mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Migräne. Dazu gehören eine insuffiziente Attackentherapie, Depression und Angst, Über-

gewicht sowie die häufige Einnahme von Akutmedikamenten.

### Was sind Gründe für eine unzureichend wirksame Akuttherapie?

Zuerst sollte man prüfen, ob der Patient eine ausreichende Dosis der Akutmedikation frühzeitig einnimmt. Er sollte seine Medikamente bei Beginn der ersten Schmerzen nehmen. Da Migräneanfälle häufig mit einer Gastroparese assoziiert sind, kann die Aufnahme von Tabletten verzögert sein. Schmelztabletten werden schnell aufgenommen und erfordern kein Wasser. Ein

weiteres Problem bei Migräneanfällen ist das Erbrechen. Danach ist häufig unklar, ob der Wirkstoff bereits resorbiert wurde und ob eine weitere Einnahme möglich ist. Alternativen sind hier Nasensprays oder subkutane Injektionen.

### Sumatriptan 3 mg s.c.

Seit Oktober 2020 steht Sumatriptan auch in einer Dosierung von 3 mg s.c. (als Migrapen®) zur Verfügung. Bisher war nur die Stärke 6 mg im Handel.

- In einer randomisierten doppelblinden Studie bei Patienten mit episodischer Migräne und akuter Attacke war die niedrigere Dosierung ähnlich wirksam wie die 6-mg-Dosis. Nach zwei Stunden verspürte ein ähnlicher Anteil Patienten einen Rückgang der Schmerzen (3-mg-Dosis: 83,3%; 6-mg-Dosis: 89,6%) [1].
- In einer weiteren Studie zeigten 76 % der Patienten unter Sumatriptan 3 mg s.c. eine Schmerzreduktion im Vergleich zu 61,5 % unter Placebo ( $p < 0,05$ ) [3].
- Der Anteil der Patienten, die unter Sumatriptan 3 mg s.c. über Nebenwirkungen berichten, ist geringer als unter der

hohen Dosis (52 % vs. 62 % unter 6 mg) [2].

- In einer Studie von Visser et al. verabreichten sich Patienten mit Migräne-attacke verblindet eine Injektion mit Sumatriptan 3 mg oder Placebo. Nach 30 min griffen 45 % der Patienten in der Sumatriptan-Gruppe zur Notfallmedikation. In der Placebo-Gruppe waren es 79 %. [4]. In beiden Gruppen bestand die Notfallmedikation aus einer Sumatriptan-3-mg-Injektion.

### Fazit der Referenten

Eine unzureichende Attackentherapie kann die Lebensqualität von Migräne-

Patienten stark einschränken. Ursachen sind die Schmerzen selbst, aber auch die Angst vor Kontrollverlust oder davor, plötzlich bei der Arbeit auszufallen. Als neue Option steht Sumatriptan 3 mg s. c. zur Verfügung. Trotz guter Wirksamkeit treten weniger Nebenwirkungen auf als unter der bisher verfügbaren, höheren Dosierung.

### Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Torsten Kraya und Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee; Digitales Launch Symposium „Schwere Migräne – was ist das eigentlich?“, veranstaltet im Rahmen des Deutschen Schmerzkongresses am 24.10.2020. Gesponsert von Hormosan.

### Literatur

1. Cady RK et al. Randomized, double-blind, crossover study comparing DFN-11 injection (3 mg subcutaneous sumatriptan) with 6 mg subcutaneous sumatriptan for the treatment of rapidly-escalating attacks of episodic migraine. *J Headache Pain* 2017;18:17.
2. Ensink FBM, et al. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. *J Neurology* 1991;238:S66-9.
3. Landy S, et al. Efficacy and safety of DFN-11 (sumatriptan injection, 3 mg) in adults with episodic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Headache Pain* 2018 Aug 15;19:69.
4. Visser WH, et al. Treatment of migraine attacks with subcutaneous sumatriptan: first placebo-controlled study. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. *Cephalalgia* 1992;12:308-13.

## Schmerztherapie mit medizinischem Cannabis

### Ansprache des Endocannabinoid-Systems als Therapieoption im Versorgungsalltag

Sabine M. Rüdesheim, Frechen

**Der therapeutische Einsatz von Cannabinoiden hat sich bei einer Reihe von Erkrankungen bewährt. Wie eine Vielzahl klinischer Studien zeigt, sind die Phytocannabinoide wie Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) oder Cannabidiol (CBD) auch bei starken Schmerzen eine Option. Experten stellten diese Ergebnisse im Rahmen des deutschen Schmerzkongresses 2020 vor. Das Symposium veranstaltete die Firma Neuraxpharm.**

Etwa 10 bis 20 % der Weltbevölkerung leidet an chronischen Schmerzen, so Dr. med. Dirk Czesnik, Göttingen. Dementsprechend ist der Einfluss auf den klinischen Alltag sowie das soziale und ökonomische Leben. Weil existierende Wirkstoffe ihre bekannten Grenzen haben, sind neue Wege in der Schmerztherapie notwendig, forderte Czesnik. Eine Option ist, das Endocannabinoid-System – ein körpereigenes System mit den Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2, ihren Liganden sowie Enzymen für die Synthese und den Abbau der Endocannabinoide Anandamid und 2-Arachidonylglycerol – zu adressieren, das bei der Linderung pathologischer Schmerzreize

eine Rolle spielt. Die Cannabinoid-Rezeptoren können nicht nur von endogenen, sondern auch von exogenen Cannabinoiden angesprochen werden. Zu letzteren zählt man synthetische Cannabinoide und Phytocannabinoide. Ein Strukturvergleich zeigt, dass bei den Molekülen eine sehr ähnliche dreidimensionale Struktur besteht, obwohl strukturellchemisch signifikante Unterschiede vorliegen.

### Eine uralte Kulturpflanze

Wie Prof. Dr. Ivan Manzini, Gießen, aufzeigte, ist die Hanfpflanze *Cannabis sativa* eine uralte Kulturpflanze, die die Menschen seit 2727 v. Chr. pharmazeutisch nutzen. Stellte sie bis Anfang des 20. Jahr-

hunderts die weltweit am häufigsten angebaute Nutzpflanze dar, geriet sie in den 30er-Jahren als Rohstofflieferant für Drogen in Verruf. Derzeit erlebt sie eine Wiederentdeckung als Heilpflanze, aus der als Konsumformen Marihuana (getrocknete Blätter und Blütenstände), Haschisch (aus der Cannabispflanze gewonnenes Harz) und Haschisch-Öl (Harzextrakt) gewonnen werden können. Sie enthält neben einer Vielzahl von Nichtcannabinoiden wie Terpene und Flavonoide ebenfalls Cannabinoide wie THC und CBD. Diese Moleküle zeigen eine Bindungsaffinität zu den endogenen Cannabinoid-Rezeptoren.

### Studien belegen Wirksamkeit

Innerhalb der letzten Jahre konnten Forscher die analgetische Wirksamkeit der Cannabinoide immer besser belegen. So stellten die Autoren einer Placebo-kontrollierte Studie fest, dass THC dosisabhängig neuropathische Schmerzen reduziert [9].

Eine Verminderung Migräne-assoziiertes Symptome wurde in einer weiteren Studie beobachtet [6].

Eine retrospektive Datenbankanalyse dokumentierte, dass sowohl Migräne- als auch Kopfschmerzpatienten von der THC-Gabe profitieren [1].

Eine Metaregressionsanalyse von 25 Studien bestätigte den ausgeprägten

schmerzlindernden Effekt einer Cannabinoid-Therapie [5] und nach Ergebnissen einer Cochrane-Analyse erhöht eine Cannabis-Gabe die Patientenzahl, die eine Schmerzlinderung erfährt, um mehr als 50 % [7].

Eine weitere Analyse von 34 Studien, von denen 30 randomisiert und kontrolliert waren, zeigte, dass Cannabinoid-basierte Therapien am effektivsten bei adjuvanten Einsatz wirken [4].

Eine retrospektive Analyse des deutschen Schmerzregisters, das etwa 300 000 Datensätze umfasst, zeigte auf, dass 800 Patienten THC-CBD als Add-on-Therapie erhielten. Bei 67,5 % dieser Patienten verbesserte sich die Schmerzintensität nach einer 12-wöchigen Behandlung mit der zusätzlichen Gabe von Nabiximols, einem Cannabis-extrakt mit THC und CBD in definiertem Verhältnis, um mindestens 50 % [8].

Die bisher bei therapierefraktären chronischen Schmerzen verwendeten Opiate stellen bezüglich hohem Gebrauch, Abhängigkeit und Nebenwirkungen ein großes Problem dar, warnte Czesnik. Tierexperimentelle Daten legen allerdings eine Interaktion des Endocannabinoid- mit dem Opioid-System bezüglich der analgetischen Wirkung nahe. Eine erste randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie bestätigte den Synergieeffekt: THC reduzierte die

analgetisch wirksame Dosis von Oxycodon auf eine subschwellige Dosis von 2,5 mg [2].

### Erste Erkenntnisse aus der Begleiterhebung

Um ein besseres mechanismenbasiertes Verständnis zu generieren und die Wirkung besser zu verstehen, sind weitere krankheits- und wirkstoffspezifische Untersuchungen notwendig. Deshalb erachtete Czesnik die Begleiterhebung, an der Ärzte, die Cannabis-Arzneimittel verschreiben, teilnehmen müssen, als sinnvolle Möglichkeit, das Wissen über die cannabinerge Modulation zu verbessern. Erste Erkenntnisse aus der Begleiterhebung zeigen, dass die Summe der erteilten Ausnahmeerlaubnisse zum Erwerb von Cannabis zu medizinischen Zwecken zwar jährlich steigt, die meisten Patienten jedoch eine 12-jährige Leidensgeschichte hinter sich haben. Mit 69 % ist Schmerz als häufigste Diagnose gelistet, die eine Verordnung begründet. Dabei ist Dronabinol (THC) das am häufigsten verordnete Cannabis-Arzneimittel. Am häufigsten wurde eine Cannabinoid-Therapie von Ärzten für Anästhesiologie (50,6 %), Allgemeinmedizinern (19,1 %) und Neurologen (11,2 %) sowie Ärzten für innere Medizin (10,2 %) verordnet [3].

### Quelle

Prof. Dr. Ivan Manzini, Gießen; Dr. med. Dirk Czesnik, Göttingen; digitales Symposium „Medizinisches Cannabis in der Schmerztherapie – klinik- und praxisrelevantes Wissen“, veranstaltet von neuraxpharm Arzneimittel im Rahmen des Deutschen Schmerzkongress, 22. Oktober 2020.

### Literatur

1. Baron EP, et al. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *J Headache Pain* 2018;19:37.
2. Cooper ZD, et al. Impact of co-administration of oxycodone and smoked cannabis on analgesia and abuse liability. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:2046–55.
3. Cremer-Schaeffer P, et al. Cannabisarzneimittel in der Schmerztherapie: Zwischenauswertung der Cannabisbegleiterhebung hinsichtlich der primär behandelten Symptomatik Schmerz. *Schmerz* 2019;33:415–23.
4. Haleem R, et al. A scoping review on clinical trials of pain reduction with cannabis administration in adults. *J Clin Med Res* 2020;12:344–51.
5. Janes JA, et al. Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression. *Exp Clin Psychopharmacol* 2019;27:370–82.
6. Kandasamy R, et al. Anti-migraine effect of  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol in the female rat. *Eur J Pharmacol* 2018;818:271–7.
7. Mücke M, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD012182.
8. Überall MA. A review of scientific evidence for THC:CBD oromucosal spray (nabiximols) in the management of chronic pain. *J Pain Res* 2020;13:399–410.
9. Wilsey B, et al. An exploratory human laboratory experiment evaluating vaporized cannabis in the treatment of neuropathic pain from spinal cord injury and disease. *J Pain* 2016;17:982–1000.

## Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien

### Liposomales Amikacin in Europa zugelassen

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

**Die Therapie der pulmonalen Erkrankung durch eine Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien ist anspruchsvoller als die der unkomplizierten Lungentuberkulose. Auf einer Pressekonferenz stellten Experten die Studiendaten vor, die zur Zulassung von liposomalem Amikacin in diesem Indikationsbereich geführt haben. Die Veranstaltung fand im November 2020 statt und wurde von der Firma Insmad organisiert.**

**N**icht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) sind ubiquitär. Sie wachsen langsam, sind sehr widerstandsfähig und gegen viele Antibiotika resistent. Zudem bilden NTM Biofilme, die sie schwer angreifbar für das Immunsystem machen. Bisher identifizierten Forscher zahlreiche Spezies, von denen 25 klinisch relevante Erkrankungen verursachen können. Meistens manifestieren sich diese als chronische Lungenerkrankung. Es treten jedoch auch lymphatische Erkrankungen sowie Haut- und Weichgewebeerkrankungen auf.

Bei einer NTM-Infektion handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Die Dunkelziffer ist aber wahrscheinlich hoch, da die Diagnose schwierig ist. Ein mikrobiologischer Nachweis allein ist nicht ausreichend. Zusätzlich muss ein radiologischer und klinischer Befund vorliegen. Gewichtsabnahme und Fatigue sind hier typische Symptome.

Eine Infektion mit NTM erhöht die Mortalität der betroffenen Patienten deutlich, besonders wenn zusätzlich eine COPD vorliegt.

### Leitliniengerechte Therapie

Eine pathogene Art der NTM ist *Mycobacterium avium*. Fasst man seine drei Unterarten zusammen, spricht man vom *Mycobacterium-avium-Komplex* (MAC). Gemäß der internationalen Leitlinie von 2020 erfolgt die MAC-Therapie Makrolidbasiert mit Azithromycin oder Clarithromycin. Zusätzlich erhalten die Patienten Rifampicin und Ethambutol.

Die Therapie muss 12 Monate nach Sputumkonversion fortgeführt werden. Diese lange Therapie und die Nebenwirkungsrate der Medikamente führen zu einer geringen Adhärenz der Patienten.

### Liposomales Amikacin

Amikacin i. v. wird bei kavernen beziehungsweise schweren oder refraktären Verläufen einer MAC-Lungenerkrankung eingesetzt, da es stark bakterizid wirkt. Es penetriert Biofilme jedoch schlecht und dringt nur wenig in Makrophagen ein, wo sich NTM vermehren. Daher müssen Dosen eingesetzt werden, die auch potenziell toxisch für den Patienten sind. Die i. v. Therapie verursacht in bis zu 61 % der Fälle Hörschädigungen. Auch der Vestibularapparat und die Nieren können betroffen sein.

Daher entwickelte die Firma Insmed ein liposomales Amikacin zur Inhalation (Amikacin Liposome Inhalation Suspension [ALIS]: Arikayce® liposomal). Es dringt besser durch Biofilme und erreicht auch das Innere von Makrophagen. Am 27. Oktober 2020 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung zur Therapie

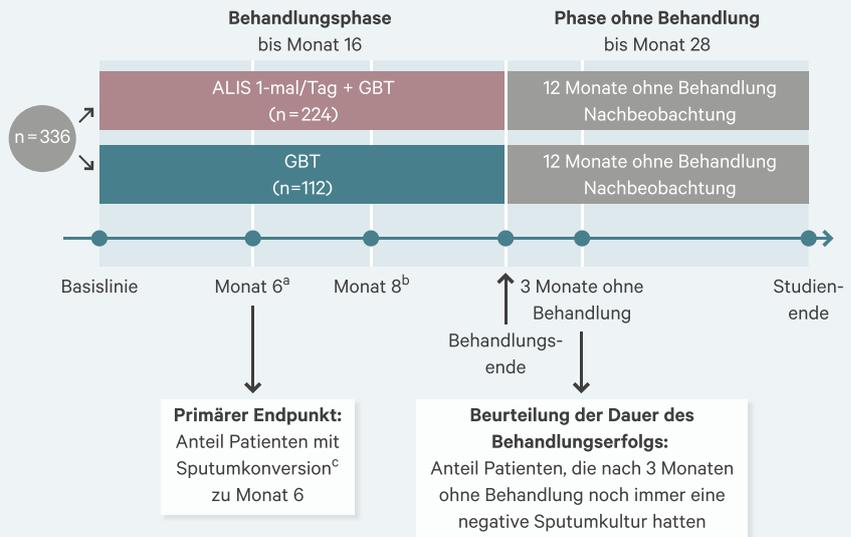


Abb. 1. Studiendesign CONVERT

Die eingeschlossenen Patienten hatten positive Sputumkulturen nach mindestens 6 Monaten leitliniengerechter Therapie. Die bisherige Therapie dauerte an oder das Behandlungsende lag nicht mehr als 12 Monate zurück.

<sup>a</sup> Alle Patienten mit Sputumkonversion ohne Rückfall oder Wiederauftreten blieben in der Studie und erhielten eine Behandlung über 12 Monate ab der Sputumkonversion.

<sup>b</sup> Patienten ohne Sputumkonversion in Monate 6 verließen die Studie in Monat 8.

<sup>c</sup> Sputumkonversion war definiert als 3 aufeinanderfolgende monatliche Sputumkulturen ohne Rückfall oder Wiederauftreten.

ALIS: amikacin liposome inhalation suspension; GBT: Leitliniengerechte Therapie; MAC: *Mycobacterium-avium-Komplex*.

von NTM-Infektionen, die durch MAC verursacht werden. Der Einsatz soll bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen erfolgen, die keine zystische Fibrose haben.

### CONVERT-Studie

Die Koordinatoren der Studie schlossen Patienten mit behandlungsresistenter MAC-Lungenerkrankung ein (Abb. 1). Der erste Arm erhielt eine leitliniengerechte Therapie, der zweite Arm erhielt zusätzlich liposomales Amikacin zur Inhalation. Die Durchführung erfolgte unverblindet.

Um den primären Endpunkt zu erreichen, mussten die Patienten innerhalb der ersten 6 Monate drei negative, aufeinanderfolgende Sputumproben haben. In der ALIS-Gruppe erreichten dies 29,0 %, unter leitliniengerechter Therapie allein waren es lediglich 8,9 % ( $p < 0,0001$ ). Von den Patienten, die dieses Ziel erreicht hatten, zeigten auch 55,4 % nach 3 Monaten

ohne Behandlung noch negative Sputumproben.

### Sicherheit

Schwere behandlungsbezogene Ereignisse traten in der ALIS-Gruppe bei 20 % der Patienten auf. In der Kontrollgruppe waren es 18 %. Dysphonie (z. B. Heiserkeit) und Husten waren die häufigsten Nebenwirkungen, die unter ALIS öfter auftraten als in der Kontrollgruppe (47 % und 39 % vs. 1 % und 17 %). Eine Dysphonie führte aber nur bei 2,2 % der Fälle zum Abbruch der Therapie. Die Hustenanfälle waren oft kurz, dauerten aber in 31 % der Fälle länger (2 bis 10 Minuten). Trotz der liposomalen Arzneiform führte auch ALIS häufiger zu Ototoxizität (17 % vs. 10 %). Die Nebenwirkungen unter ALIS traten meist zu Beginn der Therapie auf.

### Folgen für die Leitlinie

Auf Basis der oben dargestellten Ergebnisse wird in der internationalen Leitlinie

die Anwendung von liposomalem Amikacin bei therapierefraktären Patienten mit einer MAC-Infektion empfohlen. Der Einsatz von Amikacin i. v. wird in dieser Situation nur noch empfohlen, wenn kein liposomales Amikacin zur Verfügung steht. Die Behandlung von Infektionen mit anderen nicht-tuberkulösen Mykobakterien deckt die Zulassung nicht ab.

### Quelle

Prof. Dr. Tobias Welte, Hannover, Dr. Harald Hoffmann, Gauting, Prof. Dr. Gernot Rohde, Frankfurt; Virtuelle Launch Pressekonferenz „NTM-Lungenerkrankungen: Arikayce® liposomal – Erstes zugelassenes Arzneimittel für Patienten mit MAC-Lungeninfektion“, veranstaltet von Insmed, 11. November 2020.

## Metabolisch-assoziierte Fettlebererkrankung

### Erkrankung und Komplikationen frühzeitig erkennen

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

**Bei einem Live-Webinar im Oktober 2020 diskutierten Experten, auf was bei einer leitliniengerechten Versorgung von Patienten mit einer metabolisch-assoziierten Fettlebererkrankung zu achten ist. Es gibt noch Defizite, bei denen Hausärzte unterstützen können. Die Fortbildung wurde von der Firma Norgine veranstaltet.**

Die Veränderungen der Leber bei der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) werden durch genetische Faktoren, Umweltbedingungen und das metabolische Syndrom ausgelöst. Daher ersetzt die Bezeichnung *metabolisch-assoziierte Fettlebererkrankung* mittlerweile die alte Bezeichnung NAFLD. Die Erkrankung tritt zunehmend häufig auf und hat hohe klinische Relevanz.

#### Wie kann man die Patienten erkennen?

Betroffene Patienten zeigen erhöhte Leberwerte, Komponenten eines metabolischen Syndroms oder haben kardiovaskuläre Erkrankungen. Oft liegt auch ein Zufallsbefund vor (erhöhter Fettgehalt der Leber in einer Bildgebung).

In der Anamneseerhebung muss der Arzt prüfen, ob Vorerkrankungen vorliegen. Welche Medikamente nimmt der Patient ein? Bauchumfang, Gewicht, BMI, Blut-

druck? Ist ein relevanter Alkoholkonsum vorhanden (30g/Tag bzw. 20g/Tag bei Männern bzw. Frauen)?

Liegt der GOT-Wert (Aspartat-Aminotransferase) über dem GPT (Alanin-Aminotransferase) oder verbessert sich der  $\gamma$ -GT-Wert (Gamma-Glutamyltransferase) bei einer Alkoholkarenz? Dann sind dies eher Anzeichen für eine *alkoholische Fettleber*.

Für eine Diagnose der NAFLD müssen anderer Lebererkrankungen ausgeschlossen werden. Arzneimittel können zum Beispiel ebenfalls eine Fettlebererkrankung verursachen. Die Sonographie kann die Diagnose unterstützen. Der Goldstandard zu Abklärung ist jedoch die Histologie.

#### Wann sollte eine Biopsie erfolgen?

Bei Verdacht auf eine metabolisch-assoziierte Fettlebererkrankung beziehungsweise eine Fibrose oder Zirrhose sollte

biopsiert werden. Verdachtsindikatoren sind das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus, erhöhte Transaminasen (GPT), erniedrigte Thrombozyten sowie eine Störung der Lebersyntheseleistung (Quick, Albumin) oder eine erhöhte Lebersteifigkeit in der Sonographie. Nichtinvasive Scores (z. B. der NFS-Score) können bei der Entscheidung unterstützen.

Auch bei Hinweisen auf andere Lebererkrankungen sollte eine Biopsie durchgeführt werden.

#### Wie kann eine NAFLD therapiert werden?

Es gibt keine Medikamente zur Therapie der NAFLD. An erster Stelle steht eine Änderung der Lebensstilfaktoren: Gewichtsreduktion, vermehrte körperliche Aktivität, Rauchstopp und Alkoholrestriktion. Der Konsum von Kaffee scheint dagegen das Fibrosierisiko zu reduzieren. Eine zusätzliche Schädigung der Leber durch Medikamente oder andere Erkrankungen muss unbedingt vermieden werden. Eine Hepatitis A/-B-Impfung ist daher sinnvoll.

Ist eine Gewichtsreduktion nicht erfolgreich, empfehlen die Leitlinien, eine bariatrische Chirurgie in Betracht zu ziehen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist auf eine optimale Einstellung zu achten.

#### Wie diagnostiziert man frühzeitig eine Leberzirrhose?

Unter einer Leberzirrhose versteht man den vollständigen Umbau der normalen Leberarchitektur durch Narbengewebe

(Fibrose) mit Verlust des normalen Lappchenaufbaus.

Entwickelt sich im Rahmen einer NAFLD eine Zirrhose, ist das Risiko erhöht, dass sich ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bildet (ca. 2 bis 3%/Jahr).

Daher sollte die Diagnose möglichst früh erfolgen. Dazu müssen regelmäßige Kontrollen stattfinden:

- Klinik: Körperlicher Status (z. B. Sekundärbehaarung, Leberhautzeichen)
- Laborwerte: u. a. Thrombozyten, Albumin Gerinnungsstatus, Cholinesterase, Bilirubin
- Fibrose-Scores (z. B. NFS)
- Sonographie: Leberform, -oberfläche, Parenchymstruktur, Steifigkeit, Zeichen der portalen Hypertension (Gefäße, Milzgröße)

Nach den Leitlinienempfehlungen soll Zirrhose-Patienten eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern eine HCC-Therapie bei ihnen möglich ist. Alle 6 Monaten soll eine Sonographie durchgeführt werden. Diese kann durch eine zusätzliche Bestimmung von AFP (Alpha-1-Fetoprotein) erweitert werden.

### Wie kann eine hepatische Enzephalopathie erkannt werden?

Eine dekompensierte Zirrhose erhöht die Mortalität der Patienten deutlich. Daher

sind alle 6 Monate Kontrollen bei Zirrhose-Patienten notwendig. Bereits bei Erstdiagnose sollen Patienten mit Zirrhose auf Symptome einer manifesten hepatischen Enzephalopathie (HE) klinisch beurteilt werden. Bei dieser kommt es durch die Lebererkrankung zu Störungen des zentralen Nervensystems. Die HE neigt zu Rezidiven und mit jeder Episode verbleiben weitere kognitive Störungen. Eine HE-Episode kann auch verdeckt (covert) ablaufen. Daher werden in der Leitlinie neuropsychologische oder psychometrische Tests empfohlen. Untersuchungen wie der Zahlenverbindungs- oder der Liniennachfahrtest können auch in der Hausarztpraxis durchgeführt werden.

### Wie wird eine hepatische Enzephalopathie therapiert?

Ärzte sollten den Patienten *keine* Proteinrestriktion empfehlen. Die Betroffenen sollten *ausreichend* Protein zuführen. Eine gute Empfehlung ist ein Late-Night-Proteinsnack.

Die Therapie der HE erfolgt in der Klinik mit Lactulose, häufig in Kombination mit Rifaximin. Nach einer HE soll eine unbefristete Rezidivprophylaxe erfolgen. Sie basiert auf Ernährungsumstellung und Lactulose-Gabe. Bei unzureichender Wirksamkeit von Lactulose wird zusätz-

lich Rifaximin eingesetzt. Liegt eine Lactulose-Unverträglichkeit vor, ist Rifaximin als Monotherapie möglich.

### Fazit der Referenten

Die hausärztliche Praxis ist in der Regel der erste Ansprechpartner der Betroffenen. Bei Patienten mit metabolischem Syndrom sollte an die Möglichkeit einer Fettlebererkrankung gedacht werden. Die Fibrose ist prognoseentscheidend, daher sollte eine Biopsie vor allem bei höhergradiger Fibrose erfolgen. Eine spezifische medikamentöse Therapie gibt es noch nicht. Stattdessen müssen die Risikofaktoren wie das Übergewicht verbessert werden. Zirrhose und hepatische Enzephalopathie werden oft zu spät diagnostiziert. Nach einer hepatischen Enzephalopathie muss eine Rezidivprophylaxe erfolgen. Auch hier ist der Hausarzt wichtiger Ansprechpartner.

### Quelle

Prof. Dr. Joachim Labenz, Siegen, Priv.-Doz. Dr. Charles Christian Adarkwah, Kreuztal; Live-Webinar „NASH & Co. auf dem Vormarsch: Tipps für die Hausarztpraxis“, veranstaltet von Norgine am 28.10.2020.

## Onkologie

### Neue Indikationen für Atezolizumab und Entrectinib

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

**Auf den letzten onkologischen Kongressen wurden viele spannende Studien-Updates vorgestellt, die auf eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums hinweisen – beim kleinzelligen und nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, beim frühen oder fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinom, beim metastasierten Urothelkarzinom und beim hepatozellulären Karzinom. In zwei im Herbst 2020 von der Firma Roche veranstalteten Webcasts stellten Experten neue Daten zu Alectinib, Atezolizumab und Entrectinib sowie zu dem noch nicht zugelassenen Pralsetinib vor.**

### Entrectinib

Der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Entrectinib (Rozlytrek®) wurde kürzlich für die Behandlung von Patienten mit ROS1-Fusions-positivem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und NTRK-Fusionspositiven soliden Tumoren zugelassen. In beiden Indikationen führte die Substanz zu einem guten und anhaltenden Ansprechen – systemisch und im zentralen Nervensystem (ZNS). Letzteres ist wichtig, da bereits knapp ein Drittel der ROS1-positiven Patienten bei der Erstdiagnose und die Hälfte unter Progress ZNS-Metastasen aufweist.



**Es stand in der AMT**

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom. Neue Optionen für Patienten mit EGFR-Exon-20-Insertion oder ALK-Translokation. Arzneimitteltherapie 2020;38:516–7.



Hepatozelluläres Karzinom. Neue Erstlinientherapie in Aussicht. Arzneimitteltherapie 2020;38:488–9.



**ROS1-positives nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)**

67% der NSCLC-Patienten mit einer ROS1-Genfusion sprachen auf Entrectinib an [7]. Im Vergleich zu Crizotinib zeigte der TKI eine ähnliche Wirksamkeit bei ROS1+ NSCLC: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 15,7 Monaten (vs. 18,3 Monate), ohne Vorliegen von ZNS-Metastasen zu Studienbeginn bei anderthalb Jahren. Das Gesamtüberleben (OS) konnte noch nicht ermittelt werden. 52% der ROS1+-Patienten zeigten intrakranielles Ansprechen [3].

**NTRK-Fusions-positives NSCLC**

Von Patienten mit NTRK+ NSCLC sprachen 69% an [2]. Das mediane PFS war mit 14,9 Monaten ähnlich wie das von ROS1+ NSCLC-Patienten. 63% der Patienten sprachen im ZNS an [3]. Die ZNS-Wirksamkeit bestätigte sich auch bei anderen Entitäten.

**Pralsetinib bei RET-positiven soliden Tumoren**

In der ARROW-Studie (Phase I/II) zeigte Pralsetinib eine gute Wirksamkeit für Patienten mit RET+ NSCLC und medullärem Schilddrüsenkarzinom mit RET-

Mutation. Im Vergleich zu bisherigen RET-wirksamen TKI (z. B. Cabozantinib) scheint Pralsetinib besser verträglich zu sein (4% Therapieabbrüche aufgrund therapiebezogener unerwünschter Ereignisse). Die Ansprechrate (ORR) betrug bei vorthapierten Patienten mit Schilddrüsenkarzinom 60%. In den USA besteht für das NSCLC bereits eine Zulassung, für Europa wird sie erwartet.

**Alectinib und molekulare Testung**

Ein gutes Beispiel dafür, dass sich die molekulare Testung lohne, seien *Dr. Andrea Wegenaer, Roche*, zufolge die Langzeitdaten der ALEX-Studie zu Alectinib (Alecensa®) beim ALK+ NSCLC. Sie wurden beim ASCO 2020 vorgestellt: 63% der Patienten lebten nach 5 Jahren noch (**Kasten „Es stand in der AMT“**). Die Fortschritte beim Lungenkarzinom seien exemplarisch dafür, wie sich die molekulare Testung in den letzten Jahren entwickelt habe. *Dr. Marius Bartels, Möchengladbach*, stimmte zu: Man käme immer weiter weg von den histologischen Entitäten hin zu genetischen Stratifikationen.

**Immuntherapie: Atezolizumab**

**Nichtkleinzelliges und kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC & SCLC)**

In der IMpower150-Studie mit NSCLC-Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation (Exon19-Deletion oder L858R-Mutation) zeigte sich, dass Atezolizumab (Tecentriq®) eine Option für die zweite Therapielinie nach Versagen eines TKI ist. In der Studie überlebten Patienten etwa zehn Monate länger, wenn sie nach einer primären Behandlung mit einem TKI eine Kombinationstherapie mit Atezolizumab, Bevacizumab und Chemotherapie erhielten (OS: 27,8 Monate vs. 18,1 Monate unter Bevacizumab/Chemotherapie; Hazard-Ratio [HR] 0,74; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,38–1,46; medianes Follow-up 39,3 Monate) [10]. Der klinische Vorteil konnte auch im PFS und in der ORR gezeigt werden. Außerdem wurden Daten zu Langzeitüberlebenden (LTS; OS ≥ 18 Monate) aus der Studie IMpower133 beim ESMO

vorgelegt, in der Patienten mit SCLC eingeschlossen waren: Nach einem medianen Follow-up von 22,9 Monaten zeigte sich in der exploratorischen Analyse, dass 34% der Patienten unter der Kombinationstherapie mit Atezolizumab LTS sind. Im Kontrollarm (Chemotherapie) waren es nur 20% der Patienten [8].

**Frühes und metastasiertes tripel-negatives Mammakarzinom (TNBC)**

Die finale Analyse der Phase-III-Studie IMpassion130 zum OS bestätigte bisherige Interimsanalysen: Atezolizumab plus nab-Paclitaxel verlängerte das mediane OS bei PD-L1-positiven Patienten mit metastasiertem TNBC um 7,5 Monate (25,4 vs. 17,9 Monate unter alleiniger Chemotherapie) [4]. Nach drei Jahren lebten noch 36% der mit Atezolizumab behandelten PD-L1-positiven Patienten (vs. 22% im Vergleichsarm). PD-L1-negative Patienten profitierten nicht von der Behandlung mit Atezolizumab plus nab-Paclitaxel. Zudem wurden beim ESMO Daten der Phase-III-Studie IMpassion131 vorgestellt, in der man die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Paclitaxel beim mTNBC untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie, das PFS bei PD-L1-positiven Patienten, wurde nicht erreicht (6,0 Monate unter Atezolizumab vs. 5,7 Monate unter Placebo; HR 0,82; 95%-KI 0,60–1,12). Auch beim OS zeigte sich keine Überlegenheit (22,1 Monate unter Atezolizumab vs. 28,3 Monate unter Placebo; HR 1,12; 95%-KI 0,76–1,65) [9]. Die Daten waren zum Zeitpunkt der Analyse allerdings noch nicht reif (61%). Erstmals wurden auf dem ESMO Daten aus der Phase-III-Studie IMpassion031 im neoadjuvanten Setting vorgestellt, in der Patienten mit einem frühen TNBC entweder Atezolizumab plus Chemotherapie (nab-Paclitaxel; gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid) oder Placebo plus Chemotherapie erhielten [6]. Die Patienten im Verum-Arm bekamen darüber hinaus bis zu einem Jahr Therapiedauer eine postneoadjuvante Erhaltungstherapie mit Atezolizumab. Eine pathologische Komplettremission (pCR) erreichten 58% im

Atezolizumab-Arm und 41 % im Placebo-Arm ( $p = 0,0044$  unabhängig vom PD-L1-Status). Die Daten für das krankheitsfreie Überleben (DFS), das ereignisfreie Überleben (EFS) und das OS waren zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht reif, deuten aber bereits auf einen positiven Trend.

### Metastasiertes Urothelkarzinom (mUC)

Bei Patienten mit mUC verlängerte die zusätzliche Gabe von Atezolizumab zur platinhaltigen Chemotherapie das PFS bei gleichbleibender Lebensqualität (8,2 vs. 6,3 Monate; HR 0,82; 95%-KI 0,70–0,96;  $p = 0,007$ ). Das zeigt die IMvigor130-Studie [1]. Die Daten zu „Patient reported outcomes“ (PRO) zeigen, dass der Erhalt der Lebensqualität bis zum Eintritt von Nebenwirkungen (u. a. Übelkeit/Erbrechen, Schlaflosigkeit, Dyspnoe) unter der Kombinationstherapie ähnlich lang war wie unter alleiniger Chemotherapie. Die Analysen der IMvigor130 zeigen, dass die Kombination bereits in der Erstlinientherapie eine neue vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit einem mUC sein kann. Es werden allerdings weitere Follow-up-Daten benötigt.

### Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Nach den positiven Ergebnissen der IMbrave150-Studie wurde Atezolizumab Ende 2020 für Patienten mit HCC zugelassen. In der Phase-III-Studie untersuchte man die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im direkten Vergleich mit der bisherigen Standardtherapie Sorafenib (Randomisierung 2 : 1) bei Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht-resezierbarem HCC, die zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten (**Kasten „Es stand in der AMT“**). Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (PRO) in dieser palliativen Therapiesituation war substanzial länger unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Therapie mit Sorafenib (11,2 Monate vs. 3,6 Monate; HR 0,63; 95%-KI 0,46–0,85) [5].

### Fazit

Es zeigt sich, dass das Potenzial von Krebsimmuntherapien und zielgerichteten Wirkstoffen noch längst nicht ausgeschöpft ist. Die RET-Inhibierung könnte eine weitere Option in der histologieübergreifenden Therapiestratifizierung für RET-altertierte solide Tumoren werden.

Bei Bronchialtumoren und TNBC zeichnet sich ein „Practice Changing“ für die Erstlinientherapie ab.

### Quelle

Prof. Dr. Peter R. Galle, Mainz, PD Dr. Carsten Ziske, Troisdorf, Digitales Pressegespräch. Das neue Kapitel in der Therapie des HCC, 16. Oktober 2020, veranstaltet von Roche.

Dr. Marius Bartels, Mönchengladbach, Dr. Andrea Wegenaer, Dr. Michael Röring, Roche, Herbst-Update: Der Webcast zu ESMO und DGHO „Neue Daten zu Rozlytrek®, Tecentriq® und der molekulargenetischen Testung“, 20. Oktober 2020, veranstaltet von Roche.

### Literatur

1. Bamias A, et al., ESMO 2020. Oral presentation.
2. Drilon A, et al. ESMO 2020. Poster 543P.
3. Dziadziuszko R, et al. ESMO 2020. Poster 1288P.
4. Emens LA, et al. ESMO 2020. LBA16. Oral presentation.
5. Galle PR, et al. J Clin Oncol 2020; 38 (Suppl. Abstract 476).
6. Harbeck N, et al., ESMO 2020. LBA11. Oral presentation.
7. Krebs MG, et al. ESMO 2020. Poster 1287P.
8. Liu SV, et al. ESMO 2020. 1781MO. Oral presentation.
9. Miles DW, et al. ESMO 2020. LBA15. Oral presentation.
10. Reck, M et al. ESMO 2020. Poster 1923P.



### Newsletter-Anmeldung

- Aktuelles aus der Pharmakotherapie:
- Mit dem AMT-Newsletter sind Sie immer auf dem neuesten Stand. Anmeldung unter [www.arzneimitteltherapie.de/newsletter.html](http://www.arzneimitteltherapie.de/newsletter.html)

