

# Aus Forschung und Entwicklung

## Vergiftung mit Phosphorsäureester

### Eine Zusammenfassung der Kasuistik im Fall Nawalny

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Die russischen Ärzte hatten eine Vergiftung ausgeschlossen. Später wiesen Labore der Bundeswehr einen Kampfstoff der Nowitschok-Gruppe in Nawalyns Blut nach. Nun haben die deutschen Ärzte und Labormediziner, die an der Behandlung Nawalyns beteiligt waren, eine ausführliche Kasuistik im Journal *The Lancet* veröffentlicht.

Am 20. August 2020 brach der Kreml-Kritiker Alexej Nawalny auf einem Flug von Tomsk nach Moskau zusammen. Anschließend wurde er zunächst in einem Krankenhaus in Omsk behandelt. Auf Wunsch seiner Familie flog man ihn später für eine weitere Therapie nach Deutschland aus.

#### Behandlung in Omsk

Zehn Minuten nach seinem Abflug übergab sich der 44-jährige Nawalny und verlor das Bewusstsein. Nach einer Notlandung lieferten ihn Rettungskräfte zwei Stunden nach Beginn der Symptome in ein Krankenhaus der Stadt Omsk ein.

Er zeigte folgende Symptome:

- Komatös mit Hypersalivation
- Gesteigertes Schwitzen
- Respiratorische Insuffizienz
- Myoklonien
- Gestörter Kohlenhydratstoffwechsel
- Störungen des Elektrolythaushalts
- Metabolische Enzephalopathie

Die initiale Therapie beinhaltete Intubation, mechanische Beatmung und Arzneimittel zur Symptomkontrolle.

#### Überführung des Patienten nach Deutschland

Etwa 31 Stunden nach Symptombeginn hatte das erste Mal ein deutscher Arzt Zugang zu Nawalny. Er berichtete Bradykardie (44 Schläge/min) und Hypothermie (34,4 °C). Die periphere Sauerstoffsättigung lag bei 100 %, während der Patient druckkontrolliert beatmet wurde mit einem niedrigen positiven endexpiratorischen Druck und einer Sauerstoffkonzentration von 30 % (fractional concentration of oxygen in inspired air [FiO<sub>2</sub>]).

16 Stunden später überführte ein deutsches Behandlungsteam den Patienten per Flugzeug in die Charité. Zum Zeitpunkt der Übergabe hatte sich der Zustand des Patienten etwas gebessert. Der Patient erhielt nur Propofol. Während des Transports ergänzte das deutsche Team die Behandlung mit Fentanyl und kristalloiden Infusionslösungen.

#### Klinischer Verlauf in der Charité

55 Stunden nach Symptombeginn erreichte der Patient die Charité mit folgenden Symptomen:

- Tief komatös
- Bradykardie (51 Schläge/min sinkend auf 33)
- Hypersalivation
- Hypothermie (33,5 °C)
- Gesteigertes Schwitzen
- Verengte Pupillen, keine Reaktion auf Licht
- Verminderte Reflexe des Hirnstamms
- Verstärkte tiefe Sehnenreflexe
- Pyramidenbahnzeichen

Die Laborergebnisse zeigten eine verminderte Konzentration von Butyrylcholinesterase und gesteigerte Konzentrationen von Amylase, Lipase, hoch-sensitivem Troponin T sowie Natrium.

Die Ärzte diagnostizierten folglich eine Intoxikation mit einem Cholinesterasehemmer und behandelten den Patienten mit Atropin und Obidoxim. Die cholinergen Symptome normalisierten sich anschließend innerhalb einer Stunde. Zusätzlich erfolgte eine Analgosedierung mit Sufentanil und Propofol. Der Patient erhielt außerdem Midazolam als Neuroprotektion. Die Cholinesterase-Inhibition wurde später von einem externen Labor bestätigt: In den roten Blutzellen war die Aktivität vollständig unterdrückt. Doch Obidoxim führte nicht zu einer Reaktivierung. Es gab auch keine Hinweise auf ungebundenen Cholinesterase-Inhibitor. Daher beendeten die Ärzte die Therapie mit Obidoxim nach einem Tag. Die Therapie mit Atropin setzten sie fort.

Im weiteren Verlauf stieg die Konzentration der Butyrylcholinesterase zwar, aber normalisierte sich nicht. Nach der Gabe von gefrorenem Frischplasma stieg der Wert jedoch deutlich und sank anschließend nicht wieder. So schlossen die Ärzte ungebundenen Cholinesterase-Inhibitor im Plasma aus.

Weiterer Verlauf und Komplikationen:

- An Tag 5 entwickelte der Patient Fieber, das antipyretisch und mit Kühlung behandelte wurde.
- Einen Abfall der Hämoglobinkonzentration behandelten die Ärzte mit intravenösem Eisen und einer Folat-Supplementierung.
- Eine Harnwegsinfektion wurde mit Cotrimoxazol behandelt.
- Eine Bakteriämie mit *Staphylococcus epidermidis* wurde mit Vancomycin behandelt.
- Der Patient erhielt Colistin aufgrund eitriger, bronchoalveolärer Flüssigkeit in Verbindung mit einer gesteigerten Konzentrationen C-reaktiven Proteins.

Der Patient begann an Tag 12 spontan zu atmen und konnte bis Tag 24 vollständig entwöhnt werden. Bei Entlassung an Tag 33 zeigte der Patient noch leichte neurologische Einschränkungen. Bei der letzten Nachbeobachtung an Tag 55 hatte sich der Patient fast vollständig erholt.

### Fazit der Autoren

Die Messung der Butyrylcholinesterase-Aktivität dient normalerweise zur Einschätzung der Leberfunktion. In diesem Fall bestätigte der Test jedoch die Vergiftung mit einem Phosphorsäureester. Der Nachweis eines Novitschok-Kampfstoffs beziehungsweise seiner Metaboliten erfolgte erst einige Tage später und hatte keinen Einfluss auf die Therapie.

Die meisten Symptome des Patienten waren typisch für eine Phosphorsäureester-Vergiftung, wie sie vor allem von Pestiziden bekannt ist. Weniger typisch war die Hypothermie, gefolgt von Fieber. Für die Hypothermie war möglicherweise das vermehrte Schwitzen verantwortlich.

Nebenwirkungen des Atropins oder Infektionen könnten anschließend das Fieber verursacht haben. Eine ausgeprägte vorübergehende Hypoalbuminämie konnte nicht erklärt werden.

In den Blut- und Urinproben, die bei der Ankunft in der Charité erhoben wurden, zeigten sich verschiedene Arzneimittel, darunter auch Atropin. Die behandelnden deutschen Ärzte führten diese auf die Therapie in Omsk zurück. Beginn und Dauer einer Atropin-Therapie in Russland bleiben unklar.

Der Krankheitsverlauf bei Nawalny war sehr vorteilhaft. Entscheidend war wahrscheinlich die frühe Beatmung. Glücklicherweise entwickelte der Patient trotz hohem Aspirationsrisiko und der Kolonisierung mit mehreren multiresistenten Erregern keine schwere Infektion.

### Quelle

Steindl D, et al. Novichok nerve agent poisoning. *Lancet* published online December 23, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32644-1).

### Die Dex-CSDH-Studie



## Dexamethason beim chronisch subduralem Hämatom

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

**Bei Erwachsenen mit symptomatischen, chronischen, subduralen Hämatomen, von denen die meisten operativ entfernt wurden, verbesserte die Behandlung mit Dexamethason in einer Placebo-kontrollierten Studie nicht die Prognose.**

**D**as chronische subdurale Hämatom tritt besonders häufig bei älteren Menschen nach Stürzen auf. In kleineren Studien hatten sich Hin-

weise ergeben, dass Glucocorticoide möglicherweise wirksam sind. Die Wirkung von Dexamethason auf den Outcome von Patienten mit chronisch

subduralem Hämatom wurde bisher aber nicht in einer größeren Placebo-kontrollierten Studie untersucht.

### Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte Studie in Großbritannien, in die erwachsene Patienten mit symptomatischen chronischen Subduralhämatomen aufgenommen wurden (Tab. 1). Die Koordinatoren randomisierten die Patienten im Verhältnis 1 : 1 zu einer 2-wöchigen Therapie mit oralem Dexamethason, beginnend mit 8 mg zweimal täglich oder Placebo. Die Entscheidung zu einer eventuell notwendigen neurochirurgischen Entfernung des Hämatoms wurde vom behandelnden Arzt getroffen. Der

**Tab. 1.** Studiendesign  
[nach Hutchinson et al. 2020]

Indikation	Chronisches subdurales Hämatom
Studientyp/Design	Randomisiert, Placebo-kontrolliert
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dexamethason 8 mg 2-mal/Tag (n = 375)</li> <li>■ Placebo (n = 373)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Wert auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) von 0 bis 3 sechs Monate nach der Randomisierung
Sponsor	National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme
Studienregisternummer	ISRCTN80782810

primäre Endpunkt war ein Score von 0 bis 3 auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) sechs Monate nach der Randomisierung. Mit der mRS (0–6) messen Mediziner die Einschränkung durch eine neurologische Erkrankung. Bei einem Wert von 0 zeigt der Patient keine Symptome.

**Ergebnisse**

Von August 2015 bis November 2019 wurden insgesamt 748 Patienten nach der Randomisierung in die Studie aufgenommen. 375 Patienten wurden

der Dexamethason-Gruppe und 373 der Placebo-Gruppe zugeordnet. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 74 Jahren, und bei 94 % der Patienten wurde das subdurale Hämatom operiert.

680 Patienten verblieben für die Auswertung. Bei diesen erreichten 286/341 Patienten (83,9 %) in der Dexamethason-Gruppe einen Wert auf der mRS von 0 bis 3. Dies war auch bei 306/339 Patienten (90,3 %) in der Placebo-Gruppe der Fall. Der Unterschied betrug –6,4 Prozentpunkte mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von –11,4 bis –1,4 zugunsten der Placebo-Gruppe (p = 0,01).

Bei 6 von 349 Patienten (1,7 %) in der Dexamethason-Gruppe und bei 25 von 350 Patienten (7,1 %) in der Placebo-Gruppe wurde eine erneute Operation wegen eines Hämatomrezidivs durchgeführt.

In der Dexamethason-Gruppe traten mehr unerwünschte Ereignisse auf als in der Placebo-Gruppe.

Störungen der Endothelfunktion von kleinen Gefäßen in der Dura. Zudem sollen Glucocorticoide einen möglicherweise bestehenden Hirndruck reduzieren.

Die randomisierte Studie, die in Großbritannien durchgeführt wurde, ergab überraschenderweise das Gegenteil der formulierten Hypothese. Patienten, die mit Dexamethason behandelt worden waren, hatten ein schlechteres Outcome als Patienten in der Placebo-Gruppe. Dabei muss allerdings angemerkt werden, dass 90 % aller Patienten in beiden Therapiegruppen operiert wurden. Die vorliegende Studie zeigt, dass es keine Rechtfertigung gibt, Glucocorticoide bei Patienten mit chronisch subduralen Hämatom einzusetzen.

**Quelle**

Hutchinson PJ, et al. Trial of dexamethasone for chronic subdural hematoma. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2020473.



**Kommentar**

Seit Langem ist umstritten, ob chronisch subdurale Hämatome mit Glucocorticoiden behandelt werden sollten. Grundlage dieses Behandlungskonzepts sind entzündliche Veränderungen im Bereich der Dura und



**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)



# Therapiehinweise

## Epilepsie



## Verlauf der Epilepsie während der Schwangerschaft

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

**In einer Registerstudie war bei einem Viertel der Patientinnen mit Epilepsie während der Schwangerschaft die Anfallsfrequenz höher als im Zeitraum nach der Schwangerschaft. Das gleiche ergab sich für nichtschwangere Kontrollpatientinnen bei Betrachtung entsprechender Zeiträume. Bei Dreiviertel der Patientinnen wurde während der Schwangerschaft die antikonvulsive Therapie angepasst. Unter den Kontrollen war dies bei 31% der Fall.**

Es gibt eine Reihe von Studien, die darauf hinweisen, dass es während einer Schwangerschaft bei Frauen mit einer Epilepsie zu einer Anfallshäufung kommen kann. Die entsprechenden Prozentsätze in der Literatur variieren zwischen 14 % und 62 %. Die Studien haben allerdings den gravierenden Nachteil, dass sie ohne eine Kontrollgruppe durchgeführt wurden. Darüber hinaus erfordert eine Schwangerschaft häufig eine Änderung der antikonvulsiven Therapie. Antiepileptika mit teratogener Wirkung wie Valproinsäure müssen durch solche ersetzt werden, die nicht teratogen sind. Im Rahmen der erhöhten Estrogenspiegel müssen ebenfalls bei einer Reihe von Antikonvulsiva Dosisanpassungen während der Schwangerschaft vorgenommen werden.

### Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive multizentrische Kohortenstudie aus den Vereinigten Staaten (Tab. 1). Die

Studie schloss Frauen während der Schwangerschaft ein und untersuchte zwei Zeitperioden. Die erste Zeitperiode war die Zeit während der Schwangerschaft bis sechs Wochen nach der Geburt und die zweite Zeitperiode waren die folgenden 7,5 Monate. Als Kontrollen dienten Frauen mit einer Epilepsie, die nicht schwanger waren und über denselben Zeitraum (10,5 Monate plus 7,5 Monate) beobachtet wurden. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Frauen, bei denen die Frequenz der epileptischen Anfälle während der ersten Zeitperiode höher war als in der zweiten. Außerdem wurden Veränderungen der Dosierung der antikonvulsiven Therapie in den ersten neun Monaten erfasst.

### Ergebnisse

In die Studie wurden 351 schwangere Frauen und 109 Kontrollen mit einer Epilepsie eingeschlossen. Die Frauen waren im Mittel 31 Jahre alt und 61 % litten unter fokalen Anfällen. Die am häufigsten eingesetzten Antikonvul-

Tab. 1. Studiendesign [et al. 2021]

Erkrankung	Epilepsie
Studienziel	Veränderung der Anfallshäufigkeit während einer Schwangerschaft
Studientyp/Design	Kohortenstudie, prospektiv, multizentrisch
Patienten	351 Schwangere mit einer Epilepsie und 109 Nichtschwangere mit einer Epilepsie
Primärer Endpunkt	Anteil der Frauen mit erhöhter Anfallsfrequenz in der Schwangerschaft plus sechs Wochen postpartum versus folgende 7,5 Monate
Sponsor	Firmenunabhängig
Studienregisternummer	NCT01730170 (ClinicalTrials.gov)

siva waren Lamotrigin mit 32 % und Levetiracetam mit 30 %. Von 299 Schwangeren und 93 Kontrollen lagen Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Während der Schwangerschaft war bei den Schwangeren bei 23 % (70 von 299) die Anfallsfrequenz höher als nach der Schwangerschaft. Bei den Kontrollen war dies im entsprechenden Zeitraum bei 25 % der Fall (23 von 99; Odds-Ratio 0,93; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,54–1,60). Während der Schwangerschaft wurde die Dosis der antikonvulsiven Therapie bei 74 % der Schwangeren und 31 % der Kontrollen mindestens einmal verändert (Odds-Ratio 6,3; 95%-KI 3,82–10,59) – bei Schwangeren war meist die Dosis erhöht worden.



### Kommentar

Diese wichtige Registerstudie aus den Vereinigten Staaten zeigt, dass es tatsächlich bei einem

Viertel der Frauen mit einer Epilepsie während der Schwangerschaft zu einer Zunahme der Anfallsfrequenz kommt. Der Prozentsatz ist allerdings bei Kontrollen, die nicht schwanger waren und an einer Epilepsie leiden, genauso hoch. Die Information, dass die Anfallshäufigkeit *nicht* zunimmt, ist für Frauen mit einer Epilepsie und Kinderwunsch außerordentlich wichtig. Nicht überraschend ist, dass die behandelnden Ärzte bei Dreiviertel

der Frauen mit einer Epilepsie während der Schwangerschaft die Dosis der Antiepileptika erhöhen mussten. Dies liegt an der bekannten Interaktion von Estrogenen mit Antikonvulsiva.

**Quelle**

Pennell PB, et al. Changes in seizure frequency and antiepileptic therapy during pregnancy. *N Engl J Med* 2020;383:2547–56.

**Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen**

**Erhöhen Biologika während der Schwangerschaft das kindliche Infektionsrisiko?**

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

**Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) haben unter Biologika-Therapie ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Ob dieses Risiko während einer Schwangerschaft auch für das ungeborene Kind besteht, wurde kürzlich anhand einer Metaanalyse untersucht.**

**C**hronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) betreffen häufig Frauen im gebärfähigen Alter. Rund ein Viertel der Patientinnen wird im Laufe der Erkrankung schwanger [1]. Biologika wie Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren, Anti-Integrine und Anti-Zytokine, die zur Behandlung eingesetzt werden, können das Infektionsrisiko erhöhen. Während einer Schwangerschaft können Biologika über die Plazenta auf das ungeborene Kind übergehen, und diese sind bei betroffenen Säuglingen auch nach der Geburt nachweisbar. Aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse war bislang umstritten, ob die pränatale Exposition mit einem erhöhten Risiko für Infektionen im Säuglingsalter verbunden ist. Anhand einer Metaanalyse sollte nun das In-

fectionsrisiko für Kinder nach Biologika-Exposition in der Gebärmutter genauer bewertet werden.

**Studiendesign**

Für die Metaanalyse wurden die Datenbanken PubMed, Embase, Scopus, Web of Science und CENTRAL durchsucht. Eingeschlossen wurden Studien, in denen der Zusammenhang einer Biologika-Therapie während der Schwangerschaft bei Frauen mit CED und dem Risiko kindlicher Infektionen untersucht wurde (Tab. 1).

Primärer Endpunkt war jegliche Infektion beim Kind innerhalb des ersten Lebensjahres. Sekundäre Endpunkte umfassten die Schwere der Infektionen (Antibiotika-Einsatz, infektionsbedingte Krankenhausaufenthalte des Kindes).

**Tab. 1.** Studiendesign [Gubatan et al. 2020]

Erkrankung	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)
Studiendesign	Metaanalyse
Eingeschlossene Patienten	8013 aus neun Studien <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Morbus Crohn: 5212</li> <li>■ Colitis ulcerosa: 2801</li> </ul>
Eingeschlossene Biologika	Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Natalizumab, Vedolizumab, Ustekinumab
Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Interventions-/ Beobachtungsstudie</li> <li>■ Schwangere mit CED unter Biologika-Therapie</li> <li>■ Meldungen über Infektionen der Kinder</li> </ul> Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fallberichte</li> <li>■ Studien ohne Biologika-Therapien</li> <li>■ Fehlende Daten zu Infektionen der Kinder</li> <li>■ Fehlende Kontrollgruppe (ohne Biologika-Therapie während der Schwangerschaft)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Infektionen beim Kind innerhalb des ersten Lebensjahres
Sponsor	Firmenunabhängig

### Studienergebnisse

Neun Studien mit insgesamt 8013 Frauen mit CED und 8490 Säuglingen erfüllten die Einschlusskriterien (Tab. 1). Bei 1965 Schwangerschaften lag eine Biologika-Exposition vor, in 6525 Fällen waren keine Biologika während der Schwangerschaft eingenommen worden. Das mittlere Alter der Frauen zum Zeitpunkt der Schwangerschaft lag bei 31 Jahren. Unter den Schwangerschaften mit Biologika-Exposition betrug die Infektionsinzidenz 0,27 Fälle pro Kindesjahr, ohne Exposition 0,40 Fälle. Insgesamt war die Anwendung von Biologika während der Schwangerschaft *nicht* mit einem erhöhten Risiko für Infektionen der Säuglinge verbunden (Odds-Ratio [OR] 0,91; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,73–1,14;  $I^2 = 30\%$ , Tab. 2). Subgruppenanalysen ergaben ein erhöhtes Risiko für Infektionen der oberen Atemwege (OR 1,57). Auf die Notwendigkeit einer Antibiotika-Gabe bei den Kindern oder infektionsbedingte Krankenhausaufenthalte hatten Biologika während der Schwangerschaft keinen signifikanten Einfluss (Tab. 2).

### Fazit der Autoren

Erhielten Frauen mit CED während der Schwangerschaft Biologika, erhöhte sich weder das Gesamtrisiko

Tab. 2. Studienergebnisse (nach [Gubatan et al. 2020])

Gruppe	Odds-Ratio (95%-Konfidenzintervall)	Heterogenität ( $I^2$ )	p-Wert
<b>Infektionsrisiko insgesamt</b>	0,91 (0,73–1,14)	30 %	p = 0,43
<b>Subgruppenanalysen</b>			
Infektionen der oberen Atemwege	1,57 (1,02–2,40)	4 %	p = 0,04
Akute Otitis media	0,97 (0,42–2,23)	67 %	p = 0,95
Infektionen Urogenitaltrakt	1,50 (0,82–2,75)	0 %	p = 0,19
Infektionen Gastrointestinaltrakt	1,33 (0,78–2,27)	0 %	p = 0,30
Antibiotikaeinsatz	0,91 (0,73–1,14)	30 %	p = 0,43
Infektionsbedingter Krankenhausaufenthalt	1,33 (0,95–1,86)	26 %	p = 0,09

für kindliche Infektionen noch für schwere Infektionen, die Antibiotika oder Krankenhausaufenthalte erforderten. Signifikant erhöht war hingegen das Risiko für Infektionen der oberen Atemwege.

Die Studie hatte einige Limitationen, auf die die Autoren selbst eingehen. So wurde in den zugrundeliegenden Studien vor allem der Einfluss von TNF-Inhibitoren untersucht. Welchen Einfluss der Integrin-Antagonist Vedolizumab oder der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab haben, wurde nur in zwei der neun Studien untersucht. Eine weitere Unsicherheit besteht in den Designs der eingeschlossenen Studien. Es lassen sich keine Kausalzusammenhänge ableiten.

### Quelle

Gubatan J, et al. Biologics during pregnancy in women with inflammatory bowel disease and risk of infantile infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2020 Oct 23. doi: 10.14309/ajg.0000000000000910. Online ahead of print.

### Literatur

1. Beaulieu DB & Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin* 2011;40:399–413.



### 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.



Rheumatoide Arthritis im Anfangsstadium

## Aktive konventionelle Behandlung versus drei verschiedene Biologicals

Dr. Sabine Fischer, Stuttgart

In der frühen Phase der rheumatoiden Arthritis kommen im Allgemeinen konventionelle, synthetische Wirkstoffe zum Einsatz. In der vorliegenden Phase-IV-Studie untersuchten die Studienautoren, ob der Einsatz von Biologika in dieser frühen Phase sinnvoll sein kann.

Rheumatoide Arthritis ist eine chronisch entzündliche Gelenkerkrankung, die mit Gelenkzerstörung, Schmerzen, Funktionsstörungen sowie erhöhter Komorbidität und Mortalität verbunden ist. Eine frühzeitige und aktive Behandlung ist mit einem verbesserten Ergebnis verbunden. Derzeit befürworten Behandlungsempfehlungen in Europa und den USA eine frühzeitige Behandlung mit konventionellen, synthetischen Medikamenten mit Methotrexat als Basistherapeutikum. Ob Biologika mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen im Vergleich zur aktiven konventionellen Behandlung im Anfangsstadium der rheumatoiden Arthritis einen Nutzen haben, wurde in der vorliegenden Phase-IV-Studie untersucht.

### Studiendesign

Die multizentrische, randomisierten, Open-Label-Studie (Tab. 1) umfasste 812 Patienten (Durchschnittsalter 54,3 Jahre, 68,8 % Frauen) ab 18 Jahren mit einer nicht vorbehandelten rheumatoiden Arthritis. Voraussetzung waren eine Symptombdauer von weniger als 24 Monaten, eine mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität und das Vorliegen des Rheumafaktors oder Anti-Citrullin-Protein-Antikörpers oder ein erhöhtes C-reaktives Protein.

Die Randomisierung erfolgte 1 : 1 : 1 : 1. Alle Teilnehmer erhielten Methotrexat in Kombination mit

- einer aktiven konventionellen Behandlung (entweder Prednisolon oder Sulfasalazin kombiniert mit Hydroxychloroquin und intraartikulären Glucocorticoiden),
- dem TNF-Blocker Certolizumab pegol,

- dem T-Zell-Kostimulationsmodulator Abatacept oder
- dem IL-6-Blocker Tocilizumab.

Der primäre Endpunkt war die Remission gemessen mit dem adjustierten klinischen Krankheitsaktivitätsindex (CDAI  $\leq 2,8$ ) nach 24 Wochen mit aktiver konventioneller Behandlung als Referenz.

Zu den wichtigsten sekundären Ergebnissen und Analysen gehörten die CDAI-Remission nach 12 Wochen, andere Remissionskriterien, eine Nicht-Unterlegenheitsanalyse und schädliche Wirkungen.

### Biologika führen zu hohen Remissionsraten

Der Basiswert für die Krankheitsaktivität von 28 Gelenken betrug 5,0 (Standardabweichung 1,1). Die bereinigten 24-Wochen-CDAI-Remissionsraten betragen 42,7 % (95%-Konfidenzintervall [KI] 36,1–49,3) für die

Tab. 1. Studiendesign (nach [Hetland et al. 2020])

Erkrankung	Rheumatoide Arthritis
Studienziel	Bewertung von Nutzen und Nachteilen von Certolizumab pegol, Abatacept und Tocilizumab im Vergleich zur aktiven konventionellen Behandlung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Anfangsstadium
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign/-phase	Randomisiert, open Label, multizentrisch, Beobachterverblindet, Phase VI
Eingeschlossene Patienten	812 nicht vorbehandelte Patienten mit Symptomen seit weniger als 24 Monaten und mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität
Intervention	Randomisierte Zuordnung 1:1:1:1 zu Methotrexat plus <ul style="list-style-type: none"> <li>■ konventionelle Behandlung mit (a) Prednisolon oder (b) Sulfasalazin mit Hydroxychloroquin</li> <li>■ Certolizumab pegol 200 mg/Woche s. c. (Loading-Dose 400 mg in Woche 0, 2, 4)</li> <li>■ Abatacept 125 mg/Woche</li> <li>■ Tocilizumab 8 mg/kg alle vier Wochen oder 162 mg/Woche s. c.</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Angepasste Remission des klinischen Krankheitsaktivitätsindex (CDAI) nach 24 Wochen
Sekundäre Endpunkte	Angepasste Remission des CDAI nach 12 Wochen, andere Remissionskriterien, Nicht-Unterlegenheitsanalyse, schädliche Wirkungen
Sponsor	Karolinska Institutet
Studienregisternummer	EudraCT2011-004720-35, NCT 01491815

s. c.: subkutan

aktive konventionelle Behandlung, 46,5 % (95%-KI 39,9–53,1) für Certolizumab pegol, 52,0 % (95%-KI 45,5–58,6) für Abatacept, und 42,1 % (95%-KI 35,3–48,8) für Tocilizumab. Die entsprechenden absoluten Unterschiede zur konventionellen Behandlung betragen 3,9 % (95%-KI –5,5 bis 13,2) für Certolizumab pegol, 9,4 % (95%-KI 0,1–18,7) für Abatacept und –0,6 % (95%-KI –10,1 bis 8,9) für Tocilizumab.

Die wichtigsten sekundären Ergebnisse zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den vier Behandlungen.

Die Unterschiede in den CDAI-Remissionsraten für eine aktive konventionelle Behandlung gegenüber Certolizumab pegol und Tocilizumab, jedoch nicht gegenüber Abatacept, blieben innerhalb der vorgegebenen Nicht-Unterlegenheitsspanne von 15 % (Per-Protokoll-Population).

Die Gesamtzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse betrug 13 (Prozentsatz der Patienten, bei denen mindestens ein Ereignis auftrat: 5,6 %) für eine aktive konventionelle Behandlung, 20 (8,4 %) für Certolizumab pegol, 10 (4,9 %) für Abatacept und 10 (4,9 %) für Tocilizumab. Elf mit Abatacept behandelte Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, verglichen mit 20 bis 23 Patienten in den anderen Behandlungsarmen.

### Fazit der Studienautoren

Alle vier Behandlungen erreichten hohe Remissionsraten. Eine höhere CDAI-Remissionsrate wurde für Abatacept im Vergleich zur aktiven konventionellen Behandlung beobachtet, jedoch nicht für Certolizumab pegol oder Tocilizumab. Andere Remissionsraten waren bei allen Behandlungen ähnlich.

Eine Nicht-Unterlegenheitsanalyse zeigte, dass eine aktive konventionelle Behandlung im Vergleich mit Certolizumab pegol und Tocilizumab nicht unterlegen war. Abatacept könnte im Gegensatz dazu überlegen sein. Die Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit und Sicherheit einer aktiven konventionellen Behandlung auf der Basis von Methotrexat in Kombination mit Glucocorticoiden mit nominell besseren Ergebnissen für Abatacept bei der Behandlung von naiver rheumatoider Arthritis in einer frühen Phase.

### Quelle

Hetland ML, et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ* 2020;371:m4328.

## Rheumatoide Arthritis



# Gleichzeitige Einnahme oraler Glucocorticoide und Protonenpumpenhemmer kann Risiko für Osteoporose-bedingte Frakturen erhöhen

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

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

**Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und einem Osteoporose-bedingten Frakturrisiko sollte eine gleichzeitige Anwendung von oralen Glucocorticoiden und Protonenpumpenhemmern kritisch überdacht werden. Zu diesem Schluss kommen die Autoren einer kürzlich publizierten Kohortenstudie.**

Orale Glucocorticoide (GC) gehören zur Standardtherapie der rheumatoiden Arthritis (RA). Es ist bekannt, dass eine längerfristige Anwendung das Risiko für Osteoporose-bedingte Frakturen erhöht.

Nicht selten erhalten RA-Patienten als Co-Medikation zu nichtsteroidalen Antirheumatika zudem Protonenpumpenhemmer (PPI). Ob ein Zusammenhang zwischen PPI und Frakturrisiko besteht, ist weniger gut

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

Erkrankung	Rheumatoide Arthritis (RA)
Studiendesign	Populationsbasierte Kohortenstudie; Daten aus dem „Clinical Practice Research Datalink“ (1997 bis 2017)
Eingeschlossene Patienten	12351 Patienten mit RA, 1411 Frakturen <ul style="list-style-type: none"> <li>■ GC + PPI: n = 4254</li> <li>■ Nur GC: n = 2136</li> <li>■ Nur PPI: n = 2823</li> <li>■ Weder GC noch PPI: n = 3138</li> </ul>
Sponsor	Firmenunabhängig

GC: orale Glucocorticoide; PPI: Protonenpumpenhemmer

bekannt. In einem kürzlich publizierten systematischen Review ergab sich allerdings ein erhöhtes Frakturrisiko abhängig von der Einnahmedauer [1]. Mithilfe einer Kohortenstudie sollte nun untersucht werden, inwiefern

eine gleichzeitige Anwendung von GC und PPI das Risiko für Osteoporose-bedingte Frakturen erhöhen könnte.

### Studiendesign

In die Kohortenstudie wurden Daten von Patienten mit RA und einem Alter von über 50 Jahren eingeschlossen. Quelle war der Beobachtungs- und Interventionsforschungsdienst des britischen Gesundheitsministeriums „Clinical Practice Research Datalink“ (Tab. 1). Die Einnahme oraler GC und PPI wurde unterteilt in

- Derzeitige Anwendung anhand der letzten Verschreibung (≤ 6 Monate),
- Kürzlich zurückliegende Anwendung (7–12 Monate) und
- Frühere Anwendung (> 1 Jahr).

Außerdem wurden die durchschnittliche tägliche und kumulative Dosis sowie die Anwendungsdauer berücksichtigt. Das Risiko für Osteoporose-bedingte Frakturen (Hüfte, Wirbel, Oberarm, Unterarm, Becken, Rippen) wurde durch zeitabhängige Cox-Proportional-Hazard-Modelle geschätzt – unter Einbeziehung von Lebensstilparametern, Komorbidität und Komedikation.

### Studienergebnisse

Die 12 351 eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 68 Jahre alt. Mehr als zwei Drittel waren weiblich. Insgesamt traten 1411 Osteoporose-bedingte Frakturen auf. Eine gleichzeitige Anwendung oraler GC und PPI war im Vergleich zur Nichtanwendung mit einem 1,6-fach erhöhten Risiko für Osteoporose-bedingte Frakturen verbunden (Hazard-Ratio [HR] 1,60; Tab. 2). Dieses Risiko war statistisch signifikant höher als bei alleiniger Anwendung einer der beiden Substanzklassen (HR jeweils 1,2; Tab. 2).

An den meisten Stellen war die gleichzeitige Anwendung oraler GC und PPI im Vergleich zur Nichtanwendung mit einem erhöhten

Tab. 2. Studienergebnisse (nach [Abtahi et al. 2020])

Gruppe	Hazard-Ratio* (95%-Konfidenzintervall)
Derzeitiger Gebrauch: GC plus PPI	1,60 (1,35–1,89)
Derzeitiger Gebrauch: GC allein	1,23 (1,03–1,47)
Derzeitiger Gebrauch: PPI allein	1,22 (1,05–1,42)
Kürzlich zurückliegender Gebrauch: GC allein	0,82 (0,58–1,16)
Kürzlich zurückliegender Gebrauch: PPI allein	1,17 (0,87–1,57)
Früherer Gebrauch: GC allein	1,13 (0,98–1,29)
Früherer Gebrauch: PPI allein	0,94 (0,80–1,10)

\*Im Vergleich zur Nichtanwendung

GC: orale Glucocorticoide; PPI: Protonenpumpenhemmer

Frakturrisiko assoziiert: So ergab sich ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen, ein 2,8-fach erhöhtes Risiko für Wirbelkörperfrakturen, ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für Beckenfrakturen und ein 4-fach erhöhtes Risiko für Rippenbrüche. Das Risiko eines Bruchs des Ober- oder Unterarms war nicht erhöht.

Bei gleichzeitiger Einnahme beider Substanzklassen stieg das Frakturrisiko mit höherer Tagesdosis oder längerer Dauer der PPI-Anwendung nicht weiter.

### Fazit der Autoren

Natürlich lassen sich mit einer Kohortenstudie keine Kausalzusammenhänge klären. Die Autoren räumen selbst ein, dass Patienten mit höherer Krankheitsaktivität ein erhöhtes Frakturrisiko haben könnten und gleichzeitig eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, orale GC und PPI zu erhalten. Um diesen Bias zu minimieren, berücksichtigten sie für ihre statistische Auswertung verschiedene Indikatoren für den Schweregrad der RA wie den Gebrauch von Antirheumatika. PPI, die nicht vom Arzt verschrieben wurden, konnten nicht erfasst werden. Dennoch lässt sich zusammenfassen, dass dieser Studie zufolge eine Wechselwirkung zwischen dem Risiko Osteoporose-bedingter Frakturen und der gleichzeitigen Anwendung oraler GC und PPI besteht. Bevor ein Patient mit rheumatoider Arthritis *beide*

Substanzklassen erhält, sollte eine Bewertung des Frakturrisikos erfolgen, so die Autoren.



### Kommentar

Die Autoren dieser Studie haben eine etwas eingeschränkte Sicht der Problematik. Glucocorticoide sind leider nach wie vor bei vielen Patienten Bestandteil der Therapie der rheumatoiden Arthritis. Sowohl behandelnde Ärzte als auch Patienten sind jederzeit bemüht, die Dosis der Glucocorticoide so niedrig wie möglich zu halten, um ihre vielfältigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu minimieren.

Die Indikation für die Gabe von Protonenpumpenhemmern ist vielfältig: Dazu gehören unter anderem Gastritis und Sodbrennen, die Prophylaxe von Magen- und Duodenalulcera unter der Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika und die Prophylaxe von oberen gastrointestinalen Blutungen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass Patienten, die unter vaskulären Erkrankungen wie beispielsweise einer koronaren Herzkrankung, einem ischämischen Schlaganfall oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit leiden, Thrombozytenfunktionshemmer einnehmen müssen. Bei Menschen im Alter über 75 Jahre steigt das Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen unter der Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern steil an, wobei

dieses Risiko durch die Einnahme von Protonenpumpenhemmern reduziert werden kann. Protonenpumpenhemmer sollten allerdings nicht unkritisch eingesetzt werden, wenn keine klare Indikation für die Anwendung besteht. Osteoporotische Frakturen sind belastend und benötigen eine gezielte Therapie. Obere

gastrointestinale Blutungen können allerdings im Gegensatz zu osteoporotischen Frakturen durchaus tödlich verlaufen. Dies muss bei der Risikobeurteilung berücksichtigt werden.

**Quelle**

Abtahi S, et al. Concomitant use of oral glucocorticoids and proton pump inhibitors and risk of osteopo-

rotic fractures among patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2020 Dec 11. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218758, Online ahead of print.

**Literatur**

1. Nassar Y & Richter S. Proton-pump inhibitor use and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis. *J Bone Metab* 2018;25:141–51.

**Onkologie**

## Vergleich zweier Therapieprotokolle beim Endometriumkarzinom

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

**Beim fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom ist eine Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin der Gabe von Paclitaxel, Doxorubicin und Cisplatin nicht unterlegen. Unter der Zweierkombination wurden weniger Toxizitäten und eine höhere Lebensqualität verzeichnet. So das Ergebnis einer aktuellen Phase-III-Studie.**

**M**it jährlich rund 11 090 Neuerkrankungen sind bösartige Tumoren des Gebärmutterkörpers (Korpus- oder Endometriumkarzinom) die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen. Eine von 50 Frauen

erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Endometriumkarzinom, eine von 200 verstirbt daran, das heißt, der Tumor weist in der Regel eine günstige Prognose auf. Das 5-Jahres-Überleben im Vergleich zu Personen ohne Krebserkrankung liegt in Deutschland bei etwa 78 %. In frühen Stadien liegt der Prozentsatz höher, in späteren Stadien ist er deutlich geringer [1].

In frühen Stadien erfolgt eine chirurgische Therapie (Hysterektomie), eventuell in Kombination mit einer adjuvanten Strahlentherapie. Die Chemotherapie kommt erst bei einem fortgeschrittenen Endometriumkarzinom (ab Stadium III) zum Einsatz, wenn sich der Tumor auf das umliegende Gewebe, in Beckenlymphknoten oder in andere Organe ausgebreitet hat. In diesen Fällen ist die zytotoxische Therapie

das Mittel der Wahl. Hier haben sich Platinsalze, Anthracycline und Taxane als wirksam erwiesen. Mit einer Kombination aus Paclitaxel, Doxorubicin und Cisplatin (TAP-Protokoll) konnten in einer Studie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessert werden. Da dieses Regime relativ toxisch ist und die zusätzliche Gabe von Wachstumsfaktoren erfordert, wurde in einer aktuellen Studie untersucht, ob eine Zweierkombination, bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel (TC-Protokoll), zu gleichwertigen Ergebnissen führt.

**Randomisierte Phase-III-Studie**

Zwischen 2003 und 2009 wurden 1381 Chemotherapie-naive Patientinnen in die multizentrische, randomisierte Open-Label-Studie eingeschlossen (Tab. 1). Sie waren an einem Endometriumkarzinom im Stadium III oder IV erkrankt oder hatten ein Rezidiv erlitten, und ihre Aussicht auf Heilung mittels operativer oder strahlentherapeutischer Optionen war sehr gering. *Primärer Studienendpunkt* war das Gesamtüberleben (OS; gemäß einer Intention-to-treat-Analyse). *Sekundäre Endpunkte* erfassten unter anderem das progressionsfreie Überleben (PFS), die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Toxizität der Therapie. Die Patientinnen wurden zwei Gruppen zugeteilt und erhielten

**Tab. 1.** Studiendesign [2]

Indikation	Fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom
Studientyp/ Design	Randomisiert, open Label, Phase III
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ TAP-Protokoll (n = 692)</li> <li>■ TC-Protokoll (n = 689)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben
Sponsor	Gynecologic Oncology Group
Studienregisternummer	NCT 00063999 (ClinicalTrials.gov)

eine Chemotherapie nach dem TAP- oder TC-Protokoll wie folgt:

*TAP-Protokoll (n = 692)*

- Doxorubicin 45 mg/m<sup>2</sup> Tag 1
- Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> Tag 1
- Paclitaxel 160 mg/m<sup>2</sup> Tag 2
- Filgrastim an Tag 3 bis 12 oder Pegfilgrastim an Tag 3

Insgesamt sieben Zyklen im Abstand von 21 Tagen (falls kein Krankheitsfortschritt registriert wurde oder keine inakzeptablen Toxizitäten auftraten)

*TC-Protokoll (n = 689)*

- Carboplatin Tag 1 AUC 6
  - Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1
- Insgesamt sieben Zyklen im Abstand von 21 Tagen (falls kein Krankheitsfortschritt registriert wurde oder keine inakzeptablen Toxizitäten auftraten).

### Gleiche Wirksamkeit, aber weniger Nebenwirkungen unter TC

In die Wirksamkeitsanalyse gingen die Daten von 656 Frauen der TAP-Gruppe und von 672 Patientinnen der TC-Gruppe ein. Das mediane Follow-up betrug 124 Monate.

Das mediane Gesamtüberleben lag in der TAP-Gruppe bei 41 Monaten und in der TC-Gruppe bei 37 Monaten.

Das entspricht einer Nichtunterlegenheit von TC im Vergleich mit TAP (Hazard-Ratio [HR] 1,002; 90%-Konfidenzintervall [KI] 0,9–1,12).

Das mediane progressionsfreie Überleben lag in der TAP-Gruppe bei 14 Monaten und in der TC-Gruppe bei 13 Monaten (HR 1,032; 90%-KI 0,93–1,15).

18 % der TAP-Gruppe und 12 % der TC-Gruppe hatten die Studie aufgrund von Toxizitäten abgebrochen. Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen fiel zu Gunsten des TC-Regimes aus (Tab. 2). Bei der Lebensqualität zeigte sich ein kleiner, aber möglicherweise bedeutsamer Unterschied zugunsten des TC-Protokolls.

Tab. 2. Einige unerwünschte Wirkungen unter TAP und TC [Miller et al. 2020]

Art der Nebenwirkung	TAP	TC
Neutropenisches Fieber	7 %	6 %
Sensorische Neuropathie > Grad 2	26 %	20 %
Thrombozytopenie ≥ Grad 3	23 %	12 %
Erbrechen	7 %	4 %
Diarrhö	6 %	2 %
Metabolische Toxizitäten	14 %	8 %
Neutropenie	52 %	80 %

TAP-Protokoll: Doxorubicin, Cisplatin, Paclitaxel, Filgrastim, Pegfilgrastim;  
TC-Protokoll: Carboplatin, Paclitaxel

### Fazit der Autoren

Aufgrund dieser Ergebnisse erachten die Studienautoren das TC-Protokoll als Standard für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms.



### Kommentar

Eine häufig angewandte Therapie bei Frauen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Endometriumkarzinom und in fortgeschrittenem Alter bzw. in reduziertem Allgemeinzustand ist eine Hormontherapie mit Gestagen oder Tamoxifen. Die Effektivität einer Hormontherapie gegenüber einer systemischen Chemotherapie ist allerdings durch kontrollierte Studien nicht belegt. Die Ansprechraten auf eine Hormontherapie liegen bei 10–30 %. So fanden Lenz et al. in einer prospektiven Phase-II-Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) eine Ansprechrate von 24 % auf Megestrolacetat (MAG) 800 mg/Tag [3]. Weitere Untersuchungen mit Gestagenen und Tamoxifen zeigte ähnliche Ansprechraten.

Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapierregimes bei Frauen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Endometriumkarzinom ist nicht erwiesen. Entsprechend gibt es auch keine „Standardtherapie“. Als effektive Substanzen zur chemotherapeutischen Behandlung gelten Platin, Anthracycline und Taxane. Die Kombination von Carboplatin und

Paclitaxel hat sich als relativ gut verträglich erwiesen, wie es der Vergleich der beiden Studienprotokolle auch zeigt. Allerdings gibt es keine Studien zum Vergleich der Chemotherapie mit Best Supportive Care, endokriner Behandlung oder anderen nicht-chemotherapeutischen Maßnahmen. Eine große Cochrane-Collaboration-Untersuchung aus dem Jahr 2012, in der Chemotherapie-Dubletten oder Dreifachkombinationen untersucht wurden, zeigten Unterschiede in der mittleren Überlebensdauer von maximal 1,5 Monaten [4]. Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass die Indikation zur palliativen Chemotherapie beim Endometriumkarzinom kritisch abgewogen werden sollte und dem Aspekt der Lebensqualität in dieser Situation eine erhebliche Bedeutung zukommt.

### Quelle

Miller DS, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38:3841–50.

### Literatur

1. <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterkoerperkrebs/gebarmutterkoerperkrebs.html> (Zugriff am 19.01.2021).
2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00063999> (Zugriff am 19.01.2021).
3. Lenz SS, et al. *J Clin Oncol* 1996;14:357–61.
4. Vale CL, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD003915.

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B

### Wirksamkeit und Sicherheit der Gentherapie mit Etranacogen Dezaparvovec bestätigt

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

**Eine Gentherapie mit Etranacogen Dezaparvovec erhöht erheblich die Produktion des gerinnungsfördernden Proteins Faktor IX. Bei den meisten Patienten konnten intensive Infusionstherapien eingestellt werden. Das zeigte die erste Phase-III-Studie (HOPE-B) bei Patienten mit Hämophilie B. Die ersten Ergebnisse nach 26 Wochen wurden während des amerikanischen Hämatologiekongresses (ASH) als Late-Breaking-Abstract vorgestellt.**

Die Hämophilie B macht ungefähr ein Fünftel aller Hämophilie-Fälle aus. Ursache ist eine vererbte Mutation im Gen, das für die Produktion des Gerinnungsfaktors IX zuständig ist. Die unzureichende Bildung des Faktors führt zu unkontrollierten Blutungen. Eine Faktor-IX-Ersatztherapie kann zwar die Blutungen reduzieren, es bedarf aber ein- bis zweiwöchentlich Infusionen, um ausreichende Faktor-IX-Level zu erhalten. Das ist nicht nur teuer, sondern stellt für die Patienten auch eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität dar. Bei Gentherapien werden virale Partikel genutzt, um gentechnisch veränderte Zellen in der Leber zu produzieren. In diesem Fall war das Ziel, die fehlerhaften Faktor-IX-Gene des Hämophilie-Patienten zu ersetzen und ihn in die Lage zu versetzen, selbst wieder funktionsfähigen Faktor IX zu produzieren. Etranacogen Dezaparvovec ist eine experimentelle Gentherapie für Hämophilie B (HB), die einen Adeno-assoziierten Virus-Serotyp-5(AAV5)-Vektor enthält, der wiederum eine

Codon-optimierte Padua-Variante des humanen Faktor-IX(FIX)-Gens mit einem leberspezifischen Promotor enthält. In der vorgeschalteten Phase-IIb-Studie hatte eine Einzeldosis Etranacogen Dezaparvovec bei drei Patienten bereits zu einer FIX-Aktivität von durchschnittlich 41 % geführt, die auch ein Jahr nach Dosisgabe bei diesen drei Patienten noch weiterbestand.

In den meisten bislang durchgeführten klinischen Gentherapiestudien waren Patienten mit bereits vorhandenen neutralisierenden Antikörpern (NAbs) gegen den Kapsid-Serotyp (AAV5) ausgeschlossen worden. Da es aber erste klinische Studien und Daten von Primaten gibt, die darauf hindeuten, dass die normalerweise vorherrschenden NAbs-Titer eine erfolgreiche Transduktion mit Etranacogen Dezaparvovec nicht ausschließen, wurde bei der HOPE-B-Studie anders vorgegangen.

#### Das HOPE-B-Projekt

Die Phase-III-Studie HOPE-B (Health Outcomes mit Padua-Gen-E-

#### Abkürzungsverzeichnis

AAV5	Adeno-assoziiertes Virus-Serotyp-5
FIX	Faktor-IX
HB	Hämophilie B
I. U.	International Unit
NAbs	Neutralisierende Antikörper

Bewertung bei Hämophilie B) wurde ins Leben gerufen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Etranacogen Dezaparvovec bei Erwachsenen mit HB und einer breiten Palette von bereits bestehenden NAbs gegen AAV5 weiter zu bewerten. In die multinationale, offene, einarmige Phase-III-Studie wurden erwachsene Patienten mit schwerer oder mittelschwerer HB (FIX  $\leq$  2 %) eingeschlossen (Tab. 1). Alle Patienten erhielten vor der Studie eine routinemäßige FIX-Prophylaxe. Patienten wurden aufgrund bereits vorhandener Anti-AAV5-NAbs nicht ausgeschlossen.

In einer prospektiven Einleitungsphase (Lead-in) von mindestens sechs Monaten wurden bei den eingeschlossenen Patienten nur die Blutungen und der Faktor-Verbrauch überwacht. Dann erhielten sie eine einzige intravenöse Dosis von Etranacogen Dezaparvovec (zweimal  $10^{13}$  Genkopien/kg). Es ist eine Nachbeobachtung von fünf Jahren geplant.

Von 75 gescreenten Patienten hatten 67 den Lead-in begonnen. 54 von ihnen (44 schwere, 10 mittelschwere HB) erhielten schließlich das Studienpräparat. Sie alle waren abhängig von einer Faktor-IX-Ersatztherapie. Bei 70 % von ihnen war es trotz der prophylaktischen Therapie in den ersten sechs Lead-in-Monaten zu Blutungs-episoden gekommen. 23 Patienten

Tab. 1. Studiendesign der HOPE-B-Studie

Erkrankung	Hämophilie B (HB)
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Etranacogen Dezaparvovec
Studientyp	Offen, einarmig, Phase III
Patienten	54 Erwachsene mit schwerer/mittelschwerer HB
Intervention	Etranacogen Dezaparvovec (AAV5-hFIXco-Padua; AMT-061), einmalige i. v. Infusion (2x 10 <sup>13</sup> Genkopien/kg)
Primärer Endpunkt	Faktor-IX-Aktivität
Sponsor	UniQure Biopharma B.V.
Studienregisternummer	NCT 03569891 (ClinicalTrials.gov)

(42,6 %) hatten zu Studienbeginn Anti-AAV5-NAbs. Die im Dezember 2020 auf dem ASH vorgestellten Daten wurden nach einer Nachbeobachtung von 26 Wochen nach der Etranacogen-Dezaparvovec-Gentherapie generiert. Nach Gabe des Studienpräparats stieg die FIX-Aktivität bis zur Woche 26 rasch auf einen durchschnittlichen Wert von 37,2 % (durchschnittliche Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert: 36,0 %;  $p < 0,0001$ ). Bis zu einem Titer von 678,2 zeigte sich keine Korrelation von vorbestehenden Anti-AAV5-NAbs mit der FIX-Aktivität. Bei den meisten (52 von 54) Patienten konnte die Routineprophylaxe erfolgreich abgesetzt werden. Bei 39 von 54 Patienten (72 %) traten in den ersten 26 Wochen nach Gabe des Studienpräparats keine Blutungen auf; bei 15 Patienten kam es insgesamt zu 21 Blutungen. Der durchschnittliche jährliche FIX-Verbrauch (I. U./Jahr/Patient) betrug 292 304 ( $\pm 171 079$ ) während der Einleitungsphase und verringerte sich auf 12 622 ( $\pm 36 466$ ) nach 26 Wochen (96,0% Reduktion,  $n = 54$ ). Bei 37 von 54 (69 %) Patienten traten behandlungsbedingte Nebenwirkungen auf,

von denen die meisten (82 %) mild waren. Es kam weder zu Todesfällen noch zu behandlungsbedingten, schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen. Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen (AE) waren Kopfschmerzen (13 %) und grippeähnliche Erkrankungen (13 %).

### Fazit der Autoren

Die HOPE-B-Studie stellt den ersten Bericht einer Phase-III-Studie bei HB dar und schloss die bisher größte Gentherapie-Studienkohorte ein. Der erste koprimary Endpunkt der Studie wurde erreicht: Nach einer Einzeldosis Etranacogen Dezaparvovec stieg die FIX-Aktivität ohne prophylaktische Immunsuppression bei Patienten

mit schwerer/mittelgradiger HB bis Woche 26 in den leicht-normalen Bereich. Besonders herausgehoben wurde von den Autoren, dass diese Ergebnisse sich auch bei Patienten mit bereits vorhandenen Anti-AAV5-NAbs gezeigt hatten. Bei den meisten Patienten konnte die Prophylaxe eingestellt und Blutungen vermieden werden. Das Sicherheitsprofil stimmte mit früheren AAV5-Studien überein und war günstig.

### Quelle

Pipe SW, et al. First data from the phase 3 HOPE-B gene therapy trial: efficacy and safety of etranacogene dezaparvovec (AAV5-Padua hFIX variant; AMT-061) in adults with severe or moderate-severe hemophilia B treated irrespective of pre-existing anti-capsid neutralizing antibodies. ASH 2020, LBA 6.

## Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (cGVHD)

### Überlegene Wirksamkeit von Ruxolitinib

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Bei Patienten mit Glucocorticoid-refraktärer chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGVHD) zeigt der orale JAK1/2-Hemmer Ruxolitinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie nach Wahl des Arztes eine überlegene Wirksamkeit, gemessen durch eine höhere Gesamtansprechrate, ein längeres rückfallfreies Überleben und eine stärkere Symptomverbesserung. Das zeigte sich in der REACH-3-Studie, deren initiale Ergebnisse während des amerikanischen Hämatologie-Kongresses vorgestellt wurden.

Zu einer chronischen GVHD kommt es bei ungefähr 30 bis 70 % der Patienten, die einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen wurden. Sie führt zu Mortalität und Morbidität, die gar nichts mit der ursprünglichen malignen Erkrankung zu tun haben. Der Standard in der Erstlinientherapie sind Glucocorticoide, allerdings werden leider 50 % aller Patienten dagegen refraktär oder abhängig (R/D) davon. Bislang gibt es noch keine Zweitlinientherapie, und

es wurden keine großen, randomisierten Studien dazu durchgeführt. Einige neue Ansatzpunkte mit zielgerichteten Therapien werden zurzeit untersucht, unter anderem die Wirksamkeit von JAK1-Inhibitoren. Präklinische Daten sprechen für stark entzündungshemmende Eigenschaften des oralen JAK1/2-Hemmers Ruxolitinib, und initiale klinische Daten in Form einer retrospektiven Umfrage bei 19 Stammzelltransplantationszentren in Europa deuteten schon

Abkürzungsverzeichnis

aGVHD	Akute Graft-versus-Host-Erkrankung
BAT	Beste verfügbare Therapie
C7D1	Zyklus 7 Tag 1
cGVHD	Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung
FFS	Rückfallfreies Überleben
mLSS	Modifizierter Lee-Symptom-Scores

auf ein Ansprechen unter Ruxolitinib hin [2]. Es folgte die Phase-III-Studie REACH 2, in der eine Überlegenheit von Ruxolitinib bei Glucocorticoid-refraktärer (SR)-akuter GVHD (aGVHD) gegenüber bestverfügbarer Therapie (BAT) gezeigt werden konnte.

In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie REACH 3 wurde nun der Einsatz von Ruxolitinib im Vergleich zu BAT bei Patienten mit SR/D chronischer GVHD untersucht.

**Die REACH-3-Studie**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die ≥ 12 Jahre alt waren, eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten und danach eine mittelschwere oder schwere SR/D cGVHD entwickelt hatten [1].

Patienten, die vorher schon mit JAK-Hemmern für eine aGVHD behandelt worden waren, waren zugelassen, wenn sie ein vollständiges oder partielles Ansprechen (CR, PR) erreicht hatten und die JAK-Hemmer-Behandlung für ≥ 8 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1 abgeschlossen war. Patienten, die mit ≥ 2 früheren Linien einer systemischen Therapie für cGVHD zusätzlich zu Glucocorticoiden ± Calcineurin-Inhibitoren behandelt worden waren, wurden allerdings nicht in die Studie aufgenommen.

**Tab. 1.** Am ersten Tag des siebten Zyklus war der primäre Endpunkt der REACH-3-Studie erreicht: Die Gesamtansprechrate (ORR) im Ruxolitinib-Arm war signifikant höher als unter einer vom Prüfer ausgewählten alternativen Therapie (BAT) (mod. nach [1]).

Antwort	Ruxolitinib [n (%)] (n = 165)	BAT [n (%)] (n = 164)	Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert
CR	11 (7)	5 (3)	NA	NA
PR	71 (43)	37 (23)	NA	NA
ORR	82 (50)	42 (26)	2,99 (1,86–4,80)	< 0,0001

CR: vollständiges Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; NA: nicht verfügbar; PR: partielles Ansprechen

**Therapie**

Die Patienten wurden 1 : 1 randomisiert und erhielten dann entweder

- 10 mg Ruxolitinib zweimal täglich oder
- eine vom Prüfer ausgewählte alternative Therapie (BAT), wobei hier zehn verschiedene Optionen zur Verfügung standen

und wurden damit für sechs Zyklen (1 Zyklus = 28 Tage) behandelt. Ihr Regime aus Glucocorticoiden ± Calcineurin-Inhibitoren erhielten sie weiterhin. Virale Prophylaxe und Antibiotika waren bei Bedarf zur Infektionsprävention und -behandlung zugelassen.

Ein Crossover von BAT zu Ruxolitinib war am oder nach Zyklus 7 Tag 1 (C7D1) für die Patienten erlaubt, die CR/PR nicht erreichten oder aufrechterhielten, Toxizität für BAT entwickelten oder ein cGVHD-Flare hatten.

**Endpunkte**

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR) an Tag 1 des 7. Zyklus (C7D1), wobei die ORR definiert war als der Anteil der Patienten, die nach den NIH-Konsenskriterien ein CR oder eine PR erreichten. Wichtige sekundäre Endpunkte waren das rückfallfreie Überleben (FFS; definiert als Zeit bis zum frühesten Wiederauftreten der zugrundeliegenden Krankheit, Beginn einer neuen systemischen Behandlung für

cGVHD oder Tod) und die Verbesserung der Symptome basierend auf einer Veränderung des modifizierten Lee-Symptom-Scores (mLSS). Von den insgesamt 329 Patienten wiesen 48 % eine mittelschwere und 52 % schwere cGVHD auf.

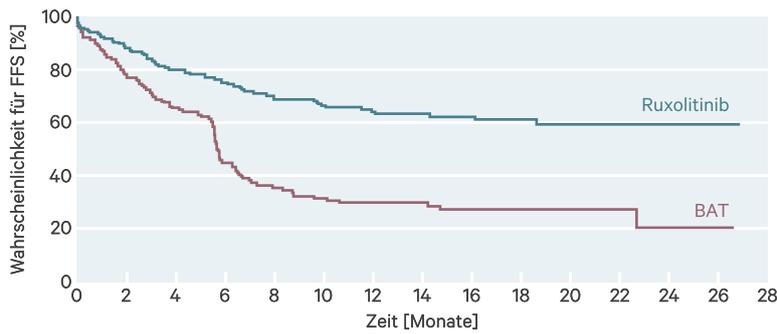
**Ergebnisse**

Zum Zeitpunkt der jetzt vorgestellten Zwischenanalyse war der primäre Endpunkt erreicht worden: Bei C7D1 war ORR im Ruxolitinib-Arm im Vergleich zu BAT signifikant höher (50 % vs. 26 %; Odds-Ratio 2,99; p < 0,0001); auch die CR-Rate war unter Ruxolitinib höher (7 % vs. 3 %) (Tab. 1).

Beide sekundären Endpunkte zeigten ebenfalls eine Überlegenheit von Ruxolitinib gegenüber BAT: Das FFS war bei Ruxolitinib-behandelten Patienten signifikant länger (Median-FFS: nicht erreicht vs. 5,7 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,370; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,268–0,510; p < 0,0001; Abb. 1). Die Symptome hatten sich im Verum-Arm ebenfalls signifikant verbessert im Vergleich zum BAT-Arm (mLSS-Ansprechrate: 24 % vs. 11 %; OR 2,62; p = 0,0011).

**Sicherheit**

Die Nebenwirkungsraten bis C7D1 waren in den beiden Armen vergleichbar hoch (Ruxolitinib 98 % [Klasse ≥ 3, 57 %]; BAT 92 % [Grad ≥ 3, 58 %]).



Patienten unter Risiko [n]	
Ruxolitinib	165 145 130 115 92 87 76 58 49 37 27 15 9 4 0
BAT	164 123 100 64 45 39 31 23 17 15 9 6 3 1 0

**Abb. 1.** Auch das rückfallfreie Überleben war in der REACH-3-Studie für die Patienten im Ruxolitinib-Arm signifikant länger als für die Patienten im BAT-Arm (vom Prüfer ausgewählte alternative Therapie) (mod. nach [1]).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen  $\geq 15\%$  in den Ruxolitinib- vs. BAT-Armen waren Anämie (29 % vs. 13 %), Bluthochdruck (16 % vs. 13 %), Fieber (16 % vs. 9 %) und ALT-Anstieg (15 % vs. 4 %).

### Fazit der Autoren

Dies ist die erste erfolgreiche randomisierte Phase-III-Studie mit erwachsenen Patienten mit cGVHD und inadäquatem Ansprechen auf Glucocorticoide. Im Vergleich zu BAT zeigte Ruxolitinib dabei nach 24 Wochen

eine signifikant höhere ORR, eine signifikante Verlängerung des FFS und eine Verbesserung der Symptome. Die häufigsten Nebenwirkungen im Ruxolitinib-Arm waren Anämie und Thrombozytopenie. Ruxolitinib (Jakavi®) ist bislang für die Behandlung einiger myeloproliferativen Neoplasien zugelassen und sollte nach Ansicht der Autoren aufgrund der Ergebnisse der REACH-3-Studie auch bald Verwendung finden als Zweitlinientherapie bei cGVHD nach Behandlung mit Glucocorticoiden.

### Literatur

1. Zeiser R, et al: Ruxolitinib (RUX) vs best available therapy (BAT) in patients with steroid-refractory/steroid-dependent chronic graft-vs-host disease (cGVHD). ASH 2020:Abstract 77.
2. Zeiser R, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey *Leukemia* 2015;29:2062–8.



### Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Primärprävention mit ASS: Eine Ermessensfrage?

Eosinophile Ösophagitis