

Therapiehinweise

Epilepsie



Behandlung des etablierten Status epilepticus

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

Bei Patienten mit Status epilepticus, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Benzodiazepinen ansprechen, war die parenterale Gabe von Levetiracetam, Fosphenytoin oder Valproinsäure bezogen auf den primären Endpunkt identisch: Ende der epileptischen Aktivität innerhalb von 60 Minuten oder Ansprechbarkeit des Patienten.

Die Standardtherapie des Status epilepticus ist die Gabe von Benzodiazepinen. Bei bis zu einem Drittel der Patienten sind diese aber nicht ausreichend wirksam und die Patienten müssen anschließend mit einem anderen Antiepileptikum parenteral behandelt werden. Verfügbar sind dafür unter anderem Phenytoin (in

den USA auch in Form des Prodrugs Fosphenytoin), Levetiracetam und Valproinsäure.

Studiendesign

Die Established-Status-Epilepticus-Treatment-Studie (ESETT) war eine Investigator-initiierte randomisierte, verblindete Studie an Patienten mit therapierefraktärem Status epilepticus in der Notaufnahme in 65 US-amerikanischen Zentren (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Patienten im Alter über zwei Jahren, wenn eine kumulative Dosis von Benzodiazepinen fünf Minuten nach der letzten Gabe nicht in der Lage war, den Status epilepticus zu durchbrechen. Die akzeptierten kumulativen Dosen von Benzodiazepinen waren 10 mg Diazepam, 4 mg Lorazepam oder 10 mg Midazolam für Erwachsene. Die Patienten wurden dann zu Levetiracetam, Fosphenytoin und Valproinsäure randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Unterbrechung des Status epilepticus innerhalb von 60 Minuten und eine normale Ansprechbarkeit nach 60 Minuten.

Tab. 1. Studiendesign Established-Status Epilepticus Treatment (ESETT)

| | |
|-----------------------|--|
| Erkrankung | Etablierter Status epilepticus |
| Studientyp/Design | Randomisiert, verblindet |
| Patienten | 384 |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> ■ Levetiracetam ■ Fosphenytoin ■ Valproinsäure |
| Primärer Endpunkt | Unterbrechung des Status epilepticus innerhalb von 60 Minuten und eine normale Ansprechbarkeit nach 60 Minuten |
| Sponsor | University of Virginia |
| Studienregisternummer | NCT 01960075 (ClinicalTrials.gov) |

Ergebnisse

In die Studie wurden 384 Patienten aufgenommen. 145 Patienten erhielten Levetiracetam, 118 Patienten Fosphenytoin und 121 Patienten Valproinsäure. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da eine Interimsanalyse keinen Unterschied der drei Therapiegruppen zeigte. 10 % der Patienten hatten funktionelle Anfälle. Die Patienten waren im Schnitt 32 Jahre alt und 40 % waren Kinder und Jugendliche im Alter bis zu 18 Jahren. Der Status epilepticus dauerte im Mittel bis zum Studieneinschluss eine Stunde und 60 % der Patienten hatten vor Erreichen der Notaufnahme Benzodiazepine erhalten.

Den primären Endpunkt nach 60 Minuten erreichten 68 Patienten (47 %) in der Levetiracetam-Gruppe, 53 Patienten (44 %) in der Fosphenytoin-Gruppe und 56 Patienten (46 %) in der Gruppe mit Valproinsäure. Bei Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen fanden sich unter Fosphenytoin mehr Patienten mit einer bedrohlichen arteriellen Hypotonie (n = 4; 3,2 %). Ein Patient erlitt unter Levetiracetam eine schwerwiegende kardiale Arrhythmie. Zwischen 17 % (Valproinsäure) und 26 % (Fosphenytoin) der Patienten benötigten eine Intubation. Die Mortalität betrug 4,7 % unter Levetiracetam, 2,4 % unter Fosphenytoin und 1,6 % unter Valproinsäure.



Kommentar

Diese Investigator-initiierte Studie, die mit öffentlichen Mitteln in den Vereinigten Staaten finanziert worden war, ergibt wichtige Erkenntnisse zur Behandlung des etablierten Status epilepticus bei Kin-

dern, Jugendlichen und Erwachsenen. Es ist die erste Studie, die eine größere Zahl von Kindern und Jugendlichen einschließt. Die Studie zeigt, dass alle drei parenteral verabreichten Antiepileptika Levetiracetam, Fosphenytoin und Valproinsäure wirksam sind. Auch bei der Analyse aller sekundären Endpunkte ergaben sich keine Unterschiede zwischen den drei Medikamenten. Minimale Unterschiede

zeigten sich bei den schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Nachteil von Fosphenytoin ist, dass es bei einem Paravasat zu schwerwiegenden Hautnekrosen kommen kann. Levetiracetam hat die wenigsten Interaktionen mit anderen Arzneimitteln. Mit dieser Studie stehen den Ärzten der Notaufnahme jetzt drei gleich wirksame Therapieoptionen für die Behandlung

des etablierten Status epilepticus zur Verfügung.

Quelle

Kapur J, et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med* 2019;381:2103–13.

Neurotraumatologie



Tranexamsäure bei Patienten mit akutem Schädel-Hirn-Trauma: Die CRASH-3-Studie

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

Bei Patienten mit leichten und mittelschweren Schädel-Hirn-Traumen und intrakraniellen Blutungen kann eine Behandlung mit Tranexamsäure innerhalb von drei Stunden die Mortalität signifikant reduzieren.

Weltweit erleiden mehr als 60 Millionen Menschen ein Schädel-Hirn-Trauma. Die häufigsten Ursachen sind Verkehrsunfälle und Stürze. Eine typische Komplikation sind intrakranielle Blutungen. Diese gehen mit einer hohen Sterblichkeit einher. Tranexamsäure gehört zur Gruppe der Antifibrinolytika. Sie wird zur Therapie von Blutungen eingesetzt, bei denen eine Hyperfibrinolyse vorliegt, und soll die Größenzunahme von Blutungen reduzieren. Die CRASH-2-Studie zeigte, dass es bei Patienten mit extrakraniellen traumatischen Blutungen zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität kommt, wenn diese mit Tranexamsäure behandelt werden [1, 2]. Ob die Substanz auch bei traumatischen intrakraniellen Blutungen wirkt, sollte jetzt in einer

großen internationalen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie untersucht werden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie an 175 Krankenhäusern in 29 Ländern (Tab. 1).

Eingeschlossen wurden Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, wenn der Studieneinschluss innerhalb von drei Stunden nach der Verletzung erfolgen konnte. Einschlusskriterium war ein Wert auf der Glasgow-Koma-Skala (GCS) von 12 oder weniger. Die Glasgow-Koma-Skala misst den Bewusstseinsgrad einer Person mit einer akuten Hirnschädigung. Erfasst wird die Pupillenreaktion, die Reaktion auf verbale Ansprache und motorische Reaktionen. Ein weiteres Einschluss-

kriterium war der Nachweis einer intrakraniellen Blutung in der Computertomographie und der Ausschluss schwerwiegender extrakranieller Blutungen. Das ursprüngliche Zeitfenster für den Studieneinschluss betrug acht Stunden, wurde aber vier Jahre nach Beginn der Studie auf drei Stunden verkürzt.

Die Patienten in der Verum-Gruppe erhielten 1 g Tranexamsäure innerhalb von 10 Minuten und dann ein weiteres Gramm über acht Stunden. Die Vergleichsgruppe erhielt Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war die Krankenhausmortalität innerhalb von 28 Tagen als Folge des Schädel-Hirn-Traumas. In einer vordefinierten Sensitivitätsanalyse wurden Patienten mit einem GCS von ≤ 3

Tab. 1. Studiendesign CRASH-3

| | |
|-----------------------|--|
| Erkrankung | Schädel-Hirn-Trauma |
| Studientyp/ Design | Randomisiert |
| Patienten | 12 737 |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> ■ Tranexamsäure ■ Placebo |
| Primärer Endpunkt | Tod im Krankenhaus, bei Patienten, die innerhalb von 3 Stunden rekrutiert wurden |
| Sponsor | London School of Hygiene and Tropical Medicine |
| Studienregisternummer | NCT 01402882 (ClinicalTrials.gov) |

ausgeschlossen und ebenso Patienten, bei denen die Pupillen beidseits nicht auf Licht reagierten.

Ergebnisse

Zwischen Juli 2012 und Januar 2019 wurden 12 737 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 42 Jahre und 80 % waren Männer. Von diesen Patienten wurden 9202 entsprechend 72,2 % innerhalb von drei Stunden behandelt.

Bei den Patienten, die innerhalb von drei Stunden behandelt wurden, war die Mortalität bedingt durch das Schädel-Hirn-Trauma unter Tranexamsäure-Behandlung 18,5 %. In der Placebo-Gruppe waren es 19,8 %. Die 855 versus 892 Ereignisse entsprechen einer Risk-Ratio von 0,94 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,86 bis 1,02.

Wurden Patienten mit sehr schwerem Schädel-Hirn-Trauma und beidseits lichtstarrten Pupillen ausgeschlossen, war das Risiko der Mortalität 12,5 % (485) in der Gruppe, die Tranexamsäure erhielt, und 14 % (525) in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer Risk-Ratio von 0,89 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,80 bis 1,0.

Der Wirksamkeitsnachweis von Tranexamsäure war nur bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Schädel-

Hirn-Trauma möglich. Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma hatten keinen therapeutischen Nutzen. Thromboembolische Ereignisse als potenzielle Nebenwirkung der Tranexamsäure waren in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig.



Kommentar

Die vorliegende Studie zum Nutzen der Tranexamsäure bei Patienten mit traumatischen intrakraniellen Blutungen ist bei weitem die größte Studie, die weltweit in dieser Indikation durchgeführt wurde. Sie zeigt eindeutig, dass die Wirksamkeit der Tranexamsäure von der Schwere des Schädel-Hirn-Traumas abhängig ist. Patienten mit GCS-Score zwischen 3 und 8 und Patienten, bei denen die Pupillen nicht mehr reagierten, hatten keinen therapeutischen Nutzen. Eine von den Autoren durchgeführte Metaanalyse aller bisher durchgeführten Studien ergibt ein relatives Risiko von 0,89 zugunsten der Tranexamsäure mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,80 bis 0,99. Die Wirksamkeit kann allerdings nur nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von drei Stunden erfolgt. Der therapeutische Nutzen hängt von dem Zeitfenster zwischen Schädel-Hirn-Trauma und Beginn der Therapie ab. Warum die Substanz bei schwerem Schädel-

Hirn-Trauma nicht wirkt, liegt daran, dass hier eine Hemmung der Fibrinolyse keinen therapeutischen Effekt mehr hat. Der pathophysiologische Mechanismus für die erhöhte Sterblichkeit ist in diesem Fall das traumatische Hirnödem und nicht die primäre Blutung. Beruhigend ist die Tatsache, dass Tranexamsäure die Rate an thromboembolischen Ereignissen nicht erhöht hat. Rein theoretisch wäre zu erwarten gewesen, dass es solche Komplikationen gibt. Mit Tranexamsäure steht jetzt eine preiswerte therapeutische Option für Patienten mit traumatischen, intrazerebralen Blutungen zur Verfügung.

Quelle

Crash-trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1713–23.

Literatur

1. Crash-2-collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:1096–101, 1101.e1–2.
2. Crash-2 Trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23–32.



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



Asthma bronchiale

Neue Sicherheitsdaten für die regelmäßige kombinierte Anwendung von ICS plus Formoterol

Dr. Birgit Schindler, Freiburg

Ab Asthmatherapiestufe 3 kann es sinnvoll sein, regelmäßig zwei Wirkstoffe kombiniert zu inhalieren: ein entzündungshemmendes inhalatives Glucocorticoid (ICS) und eine langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) zur Bronchienerweiterung. Die dauerhafte Anwendung soll dazu führen, dass Asthmaanfälle seltener sowie weniger heftig auftreten, und außerdem verhindern, dass sich das Asthma verschlechtert. Bisher war aber die Sicherheit der kombinierten Anwendung noch nicht abschließend zu beurteilen, im Raum stand eine Erhöhung Asthma-bedingter Todesfälle. Ein aktuelles Cochrane Review bescheinigt der Kombination nun ein gutes Sicherheitsprofil. Ein Rest Unsicherheit bleibt aber.

Reliever und Controller

Ziel einer Asthmabehandlung ist es, Atemnotanfälle und Dauerschäden zu vermeiden sowie die körperliche Belastbarkeit und die Lungenfunktion zu verbessern. Zu unterscheiden sind Mittel, die die Bronchien rasch erweitern und daher bei einem Asthmaanfall oder bei akuten Beschwerden eingesetzt werden (Bedarfsmedikamente oder *Reliever*), und solche Mittel, die dauerhaft angewendet die Beschwerden unter Kontrolle halten sollen (*Controller*). Zu den *Relievern*

gehören in erster Linie rasch wirkende Beta-2-Sympathomimetika. Wenn erwachsene Patienten mehr als zweimal pro Woche Bedarfsmedikation anwenden müssen, ist ein Controller angezeigt. Die wichtigsten Langzeittherapeutika (*Controller*) zur Unterdrückung der Asthma-bedingten Atemwegsentzündung sind inhalative Glucocorticoide (ICS). Reichen Glucocorticoide zum Inhalieren als Controller in der Dauertherapie nicht mehr aus, um die Beschwerden zu kontrollieren, wird häufig zusätzlich

ein langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) zum regelmäßigen Inhalieren ergänzt. Derzeit stehen zwei LABAs zur Verfügung – Formoterol und Salmeterol –, deren Wirkung etwa 12 Stunden anhält. Die Wirkung von Formoterol setzt schneller ein. Um möglichen Unterschieden zwischen den beiden LABAs Rechnung zu tragen, betrachten die Autoren eines aktuellen Cochrane-Reviews nur die Kombination ICS + Formoterol, beispielsweise Budesonid/Formoterol, Fluticasonpropionat/Formoterol, Beclometason/Formoterol (in zwei getrennten Inhalern oder als Fixkombination).

Ist die Kombination ICS plus Formoterol sicher?

LABAs allein können die chronische Entzündung der Bronchien nicht stoppen und sollen als Dauermedikamente immer nur in Kombination mit einem Glucocorticoid zum Inhalieren verabreicht werden. Denn die klinischen Studien, in denen Patienten diese langwirkenden Substanzen allein, ohne Glucocorticoide zum Inhalieren, angewendet haben, legen nahe, dass dann das Risiko für schwerwiegende Komplikationen und die Sterberate steigen.

Bisher war aber auch die Sicherheit der kombinierten Anwendung noch nicht abschließend zu beurteilen, im Raum stand eine Erhöhung Asthma-bedingter Todesfälle. Daher ordnete die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA an, dass die Hersteller, die langwirkende Beta-2-Sympathomimetika für Asthma vermarkten, Studien durchführen sollen, die die Verträglichkeit der kombinierten Anwendung langwirkender Beta-2-Sympathomimetika mit einem Glucocorticoid zum Inhalieren gegenüber der alleinigen Anwendung eines inhalativen Glucocorticoids überprüfen. So hat sich die Datenbasis zur Abschätzung von Sicherheitsaspekten inzwischen deutlich verbessert.

Tab. 1. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Erwachsenen mit chronischem Asthma (Follow-up: 26 Wochen) [nach Janjua et al. 2019]

| Endpunkt | Geschätztes absolutes Risiko (95%-KI) | | Anzahl an Patienten (Studien) | Qualität der Evidenz (nach GRADE) |
|---|---------------------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| | ICS | Formoterol + ICS | | |
| Gesamt mortalität | 1 pro 1000 | 1 pro 1000 (0–2) | 35 751 (32 RCTs) | Moderat |
| Schwerwiegende (nicht-tödliche) unerwünschte Ereignisse | 22 pro 1000 | 22 pro 1000 | 35 751 (32 RCTs) | Hoch |
| Asthma-bedingte (nicht-tödliche) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 6 pro 1000 | 5 pro 1000 (4–7) | 35 158 (30 RCTs) | Moderat |

ICS: inhalatives Glucocorticoid; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für Erwachsene breite Datenbasis für den Zeitraum von 26 Wochen

Für die Kombination Formoterol plus ICS konnten die Autoren des aktuellen Cochrane Reviews für Erwachsene insgesamt 32 Studien mit 37751 Patienten zur quantitativen Schätzung des absoluten Risikos für bestimmte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse heranziehen (Tab. 1).

Die gemeinsame Auswertung dieser Studien ergab: Die Kombination kann hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit als weitgehend unproblematisch angesehen werden. Möglicherweise treten im Vergleich zu einem Glucocorticoid allein unter der kombinierten Anwendung im Studienzeitraum von 26 Wochen akute Verschlimmerungen des Asthmas sogar etwas seltener auf. Ein Rest Unsicherheit bleibt jedoch, denn es kam in der Gruppe mit kombinierter Behandlung zu drei Asthma-bedingten Todesfällen. Trotz der enormen Anzahl an Patienten können geringfügige Unterschiede

bei seltenen, aber schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie Todesfällen immer noch nicht mit ausreichender Sicherheit erfasst werden, da zu wenige Ereignisse eintraten.

Für Kinder ist die Evidenzqualität geringer

Für Kinder und Jugendliche ist die Sicherheit der kombinierten Anwendung von ICS plus Formoterol nach wie vor nicht zufriedenstellend nachgewiesen. Für diese Altersstufe liegen weniger Studien (10 Studien mit insgesamt rund 4000 Teilnehmern) über einen kürzeren Zeitraum (12,5 Wochen) vor. Todesfälle traten nicht auf. Im Unterschied zu Erwachsenen scheinen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse jedoch unter der Kombination häufiger aufzutreten als unter ICS allein (8 pro 1000 mit ICS alleine, 11 pro 1000 mit der Kombination). Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie Asthma empfiehlt bei Kindern erst ab Asthmatherapiestufe 4 eine Kombination aus ICS plus LABA [2]. Wenn

unter einer Asthma-Behandlung mit Glucocorticoiden zum Inhalieren und Beta-2-Sympathomimetika die Beschwerden über mehr als drei Monate stabil kontrolliert sind, kann im individuellen Fall darüber nachgedacht werden, das langwirkende Beta-2-Sympathomimetikum abzusetzen und eine Monotherapie mit dem Glucocorticoid zum Inhalieren als Dauertherapie fortzuführen. Das inhalative Glucocorticoid sollte hingegen nicht reduziert werden [1].

Quelle

Janjua S, et al. Inhaled steroids with and without regular formoterol for asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev 2019;9:CD006924.

Literatur

1. Crossingham I, et al. Stepping down the dose of inhaled corticosteroids for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD011802.
2. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma Langfassung. 3. Auflage, 2018, Version 1, AWMF-Register-Nr.: nvl-002. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002l_S3_Asthma_2018-09.pdf (Zugriff am 27.01.20).



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



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



Kongresse, Symposien, Konferenzen

Multiples Myelom

Auch Patienten im Alter über 70 können noch sicher transplantiert werden

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Die autologe Stammzelltransplantation ist eine effektive Behandlung für Patienten mit multiplem Myelom. Dass selbst ältere Patienten davon noch profitieren, zeigte eine Analyse von 15 999 Transplantationspatienten, die während der 61. Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen (ASH) im Dezember in Orlando vorgestellt wurde.

Durch autologe hämatopoetische Stammzelltransplantationen (AHCT) werden bei Patienten mit multiplem Myelom (MM) tiefe und dauerhafte Remissionen erreicht. Üblicherweise wird eine AHCT nur Patienten im Alter unter 70 Jahren angeboten. Tatsache ist aber, dass das MM eine Erkrankung älterer Patienten ist, und dass das mediane Alter bei der Erstdiagnose des MM 70 Jahre ist. Auch wenn in den Vereinigten Staaten in den letzten Jahren vermehrt über 70-Jährige transplantiert wurden, scheint im Großen und Ganzen das Alter offensichtlich ein Hemmfaktor für eine AHCT zu sein.

Studiendesign

Um dem Nutzen einer solche Transplantation für Ältere nachzuspüren, analysierten die Forscher die Daten von 15 999 MM-Patienten ab einem Alter von 20 Jahren aufwärts, die zwischen 2013 und 2017 einer AHCT mit Melphalan-Konditionierung unterzogen worden waren. Sie wurden in fünf Gruppen, jeweils entsprechend der Altersdekaden eingeteilt. Die Autoren analysierten die Mortalität der Patienten, die nicht durch einen Rückfall zustande kam (Non-relapse mortality = NRM), die Rückfälle/Progressionen, das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Keine Hemmungen vor hoher Melphalan-Dosis auch bei älteren Patienten

In allen Altersgruppen waren Geschlecht, Rasse, Karnofsky-Index und Komorbiditäts-Index ähnlich verteilt. Die Patienten in der Gruppe ≥ 70 Jahre wiesen allerdings einen höheren Anteil an genetischen Hochrisiko-Mutationen auf.

Während 82 % der Gesamtpopulation eine Melphalan-Dosierung von 200 mg/m² bekommen hatte, betrug die Dosierung bei 58 % der ≥ 70 -Jährigen nur 140 mg/m² Melphalan. Im Vergleich zum Jahr 2013 war der Anteil von ≥ 70 -jährigen AHCT-Patienten bis zum Jahr 2017 schon deutlich gestiegen (15 % vs. 28 %).

Tabelle 1 zeigt die univariate Analyse nach Altersgruppen: Die 100-Tage-NRM lag bei den ≥ 70 -Jährigen bei 1 % und somit signifikant höher als bei den anderen Altersgruppen. Das Gesamtüberleben nach zwei Jahren war bei den ≥ 70 -Jährigen signifikant geringer als bei den übrigen Altersgruppen. Nach Adjustierung nach anderen Variablen beim Vergleich der Altersgruppen ergaben sich vergleichbare NMR-Ergebnisse (Hazard-Ratio [HR] 1,3; p = 0,06).

Tab. 1. Nicht-adjustierte Analyse der Ergebnisse (Wahrscheinlichkeiten mit 95%-Konfidenzintervallen) [nach Munshi P, et al.]

| Ergebnis | 20–39 Jahre (n = 308) | 40–49 Jahre (n = 1615) | 50–59 Jahre (n = 4952) | 60–69 Jahre (n = 7032) | ≥ 70 Jahre (n = 2092) | p-Wert |
|--|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------|
| 100-Tage-NRM | 0 | 0 (0–1) % | 0 | 0 (0–1) % | 1 (1–1) % | < 0,01* |
| 2-jähriger Rückfall/ Fortschreiten | 31 (26–37) % | 29 (27–32) % | 30 (28–31) % | 29 (28–30) % | 29 (27–32) % | 0,8 |
| 2-Jahres-progressionsfreies Überleben | 68 (62–74) % | 69 (67–72) % | 68 (67–70) % | 68 (67–69) % | 66 (64–68) % | 0,4 |
| 2-Jahres-Gesamtüberleben | 94 (91–97) % | 91 (90–93) % | 90 (90–91) % | 89 (88–89) % | 86 (85–88) % | < 0,01* |

* statistisch signifikant beim Vergleich älterer Patienten (≥ 70 Jahre) mit den anderen Altersgruppen
NRM: non-relapse mortality

Auffällig war, dass bei den ≥ 70 -Jährigen die verringerte Melphalan-Dosis ein Surrogatparameter für ein schlechtes Ergebnis war, sprich höhere NRM, höhere Rückfallrate, kürzeres progressionsfreies Überleben (PFS) und kürzeres Gesamtüberleben (OS).

Fazit der Autoren

In den letzten Jahren wurden in den USA vermehrt über 70-jährige MM-Patienten einer autologen Stammzelltransplantation unterzogen. Die

größte Studie bei dieser Patientengruppe zeigte nun, dass auch ≥ 70 -jährige MM-Patienten sicher einer solchen Transplantation unterzogen werden können und vergleichbare gute Ergebnisse im Hinblick auf Krankheitskontrolle und PFS wie jüngere Patienten erreichen. Auch eine Melphalan-Dosis von 200 mg/m^2 kann den über 70-Jährigen sicher verabreicht werden. Eine geringere Dosis von 140 mg/m^2 bei diesen Patienten führte in dieser Analyse zu schlechteren Ergebnissen. Dieser Benefit

zeigte sich sogar in einer Epoche, in der Proteasom-Inhibitoren und/oder Immuntherapie in der Erstlinientherapie des MM gute Erfolge aufweisen. Demnach bleibt nach Ansicht der Autoren eine AHCT eine sichere Konsolidierungstherapie in allen Altersgruppen.

Quelle

Munshi P, D'Souza A, et al. Breaking the glass ceiling of age in transplant in multiple myeloma. ASH 2019, abstract 782.

Erstlinientherapie CLL

Acalabrutinib besser als Obinutuzumab plus Chlorambucil

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Acalabrutinib, allein oder in Kombination mit Obinutuzumab, führt bei Patienten mit behandlungsnaiver chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) im Vergleich zu einer Therapie mit Obinutuzumab plus Chlorambucil zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben. Das zeigte sich bei einer Interimsanalyse der Studie ELEVATE-TN, die während der 61. Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen (ASH) vorgestellt wurde. Daraufhin erteilte die FDA im November 2019 die Zulassung für Acalabrutinib für Erwachsene mit CLL.

Die Behandlung der symptomatischen CLL hat sich mit der Einführung des Brutonkinase-Inhibitors (BTKi) Ibrutinib dramatisch verändert. Vor der Einführung von Ibrutinib war die Chemo-/Immuntherapie-Kombination aus Obinutuzumab (O) plus Chlorambucil der Standard in der Erstlinientherapie der CLL und erreichte ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 26,7 Monaten und Gesamtansprechraten (ORR) von 78 % [4]. Deshalb diente diese Kombination in verschiedenen nachfolgenden Studien, wie auch der ELEVATE-TN-Studie,

als Kontrollarm. Studien, die Ibrutinib mit Rituximab kombinierten, konnten gegenüber Ibrutinib allein keinen zusätzlichen Benefit zeigen [2, 6]. Obinutuzumab in Kombination mit Ibrutinib ist zwar von der FDA (Food and Drug Administration) zugelassen, aber der Benefit eines Hinzufügens von Obinutuzumab zu einem BTKi gegenüber dem BTKi allein konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Acalabrutinib ist im Vergleich zu Ibrutinib ein selektiverer BTKi mit weniger Off-Target-Kinase-Inhibition, was in vitro gezeigt werden konnte [1].

Die ELEVATE-TN-Studie

In die multizentrische, nicht verblindete Phase-III-Studie [5] wurden von September 2015 bis August 2017 bisher unbehandelte Patienten mit CLL im Alter von entweder ≥ 65 Jahren oder solche mit < 65 Jahren aufgenommen, wenn sie zusätzliche ungünstige Bedingungen erfüllten (CIRS-Score > 6 , Creatinin-Clearance $< 70 \text{ ml/min}$) (Tab. 1). Sie wurden in drei Studienarme 1 : 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder

- Acalabrutinib 100 mg oral zweimal täglich plus Obinutuzumab i. v. (1000 mg an den Tagen 1, 2, 8 und 15 im Zyklus 2 und jeweils am Tag 1 der folgenden 28-Tage-Zyklen für insgesamt sechs Zyklen (Acala-O),
- Acalabrutinib 100 mg oral zweimal täglich (A-mono) oder
- Obinutuzumab i. v. (1000 mg an den Tagen 1, 2, 8 und 15 im Zyklus 1 und jeweils am Tag 1 der folgenden 28-Tage-Zyklen plus Chlorambucil (0,5 mg/kg an den Tagen 1 und 15) für insgesamt sechs Zyklen (O-Clb).

Die 535 Studienteilnehmer wurden unter anderem stratifiziert nach ihrem del17p-Mutationsstatus, ihrem ECOG-Status (≤ 1 vs. 2) und der geographischen Region. Patienten im O-Clb-Arm war es erlaubt,

nach Krankheitsprogression in den A-mono-Arm zu wechseln.

Länger progressionsfrei leben mit Acalabrutinib in der Erstlinienbehandlung

Nach einem medianen Follow-up von 28,3 Monaten war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) als erster Studienendpunkt im Acala-O-Arm verglichen mit dem O-Clb-Arm signifikant länger (noch nicht erreicht vs. 22,6 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,1; $p < 0,0001$). Die Monotherapie mit Acalabrutinib führte im Vergleich zu O-Clb auch zu einem geringeren Progressionsrisiko oder Tod (HR 0,2; $p < 0,0001$) (Abb. 1). Für einen Vergleich der beiden ersten Arme (Acala-O vs. A-mono) war die Studie nicht gepowert. Beim Vergleich der jeweiligen stratifizierten Subgruppen zeigte sich ebenfalls immer der Vorteil für die Acalabrutinib-Arme, inklusive der mit den del17p-Mutationen. Das mediane Gesamtüberleben war bislang in keinem der drei Studi-

enarme erreicht. Die Überlebensraten nach 30 Monaten waren ähnlich (Acala-O: 95 %, A-mono: 94 % und O-Clb: 90 %). Die Gesamtansprechraten betragen 93,9 % vs. 85,5 % vs. 78,5 %, wobei nur der Unterschied des ersten mit dem dritten Arm (Acala-O vs. O-Clb) statistisch signifikant war ($p < 0,0001$). Zum Ende der Studienachbeobachtung waren etwa 25 % der O-Clb-Patienten in den A-mono-Arm gewechselt.

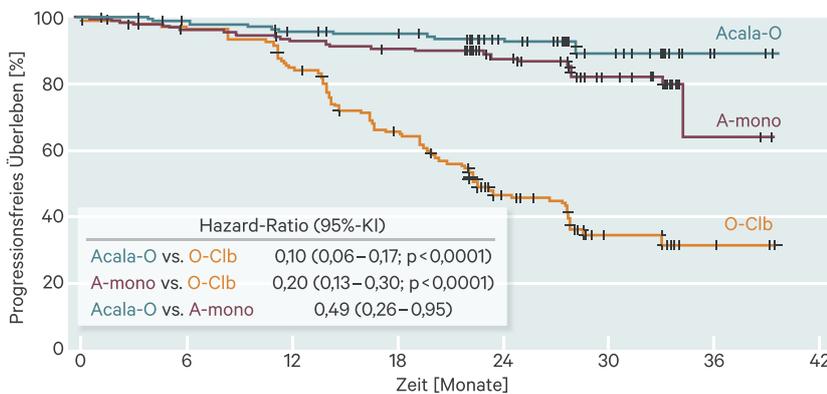
An unerwünschten Reaktionen gab es kaum Unterschiede in den Acalabrutinib-Armen. Infusionsreaktionen waren im Acala-O-Arm seltener als im O-Clb-Arm (13 % vs. 40 %). Nebenwirkungen führten zur Beendigung der Therapie bei 11 % (Acala-O), 9 % (A-mono) und 14 % (O-Clb). Nebenwirkungen von besonderem Interesse (Acala-O, A-mono, O-Clb) waren Vorhofflimmern (alle Grade: 3 % vs. 4 % vs. 1 %), Blutungen (alle Grade/Grade ≥ 3 : 43 %/2 % vs. 39 %/2 % vs. 12 %/0 %) und Hypertonie (Grade ≥ 3 : 3 % vs. 2 % vs. 3 %).

Tab. 1. Studiendesign ELEVATE TN [5]

| | |
|-----------------------|---|
| Erkrankung | Chronische lymphatische Leukämie |
| Studientyp/Design | Randomisiert, unverblindet, Phase III |
| Patienten | 535 Studienteilnehmer |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> ■ Acalabrutinib plus Obinutuzumab (Acala-O) ■ Acalabrutinib (A-mono) ■ Obinutuzumab plus Chlorambucil (O-Clb) |
| Primärer Endpunkt | Progressionsfreies Überleben Acala-O vs. O-Clb |
| Sponsor | Acerta Pharma BV |
| Studienregisternummer | NCT 02475681 (ClinicalTrials.gov) |

Fazit der Autoren

Bei einem tolerierbaren Sicherheitsprofil verlängern sowohl die Acalabrutinib-Monotherapie als auch die entsprechende Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu Obinutuzumab plus Chlorambucil das PFS bei behandlungsnaiven CLL-Patienten. Das zeigte sich auch in Subgruppenanalysen, inklusive Patienten mit hohem Risiko. Obwohl in der ELEVATE-TN-Studie ein Cross-over erlaubt war, ist es bislang in den beiden Acala-Armen zu weniger Todesfällen als im Vergleichsarm gekommen. Eine noch längere Nachbeobachtungszeit ist allerdings nötig, um die Unterschiede im Gesamtüberleben weiter zu erforschen. Für Acalabrutinib wurde nun sowohl bei Therapienaiven als auch bei Patienten mit Rückfall oder Nichtansprechen (ASCEND [3]) eine Wirksamkeit bei handhabbarem und konsistentem Sicherheitsprofil nachgewiesen. Acalabrutinib ist nach der Zulassung eine neue Behandlungsoption für CLL-Patienten.



| Patienten unter Risiko [n] | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | | | | | | |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Acala-O | 179 | 176 | 170 | 168 | 163 | 160 | 159 | 155 | 109 | 104 | 46 | 41 | 4 | 2 |
| A-mono | 179 | 166 | 161 | 157 | 153 | 150 | 148 | 147 | 103 | 94 | 43 | 40 | 4 | 3 |
| O-Clb | 177 | 162 | 157 | 151 | 136 | 113 | 102 | 86 | 46 | 41 | 13 | 13 | 3 | 2 |

Abb. 1. Bei behandlungsnaiven CLL-Patienten führt eine Therapie mit Acalabrutinib sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab (O) zu einem statistisch signifikant längeren progressionsfreien Überleben (PFS) als O-Clb. [nach Sharman et al. 2019]

Acala-O: Acalabrutinib plus Obinutuzumab; A-Mono: Acalabrutinib-Monotherapie; O-Clb: Obinutuzumab plus Chlorambucil; KI: Konfidenzintervall

Literatur

1. Barf T, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A covalent bruton tyrosine kinase inhibitor with a dif-

- ferentiated selectivity and in vivo potency profile. J Pharmacol Exp Ther 2017;363:240–52.
- 2. Burger JA, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2019;133:1011–9.
- 3. Ghia P, et al. ASCEND phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's-choice of rituximab plus idelalisib (IDR) or bendamustine (br) in patients with relapsed/refractory (r/r) chronic lymphocytic leukemia (CLL). European Hematology Association Library 2019;273259:LB2606.
- 4. Goede V, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370:1101–10.
- 5. Sharman J, et al. ELEVATE TN: Phase 3 study of acalabrutinib combined with obinutuzumab (O) or alone vs O plus chlorambucil (Clb) in patients (Pts) with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia (CLL). ASH 2019, abstract 31.
- 6. Woyach JA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med 2018;379:2517–28.

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



ZNS aktuell

Jetzt kostenlos anmelden und keine Ausgabe der Psychopharmakotherapie mehr verpassen!

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Die Psychopharmakotherapie liefert kompetente und praxisorientierte Informationen zum Einsatz von Psychopharmaka für Psychiater, Neurologen, Internisten, Allgemeinmediziner und alle Ärzte, die an Psychopharmaka interessiert sind.



Melden Sie sich kostenlos an unter www.arzneimitteltherapie.de



Melden Sie sich an und Sie erhalten jede Ausgabe der Psychopharmakotherapie **per E-Mail** als PDF-Download nach Erscheinen des Heftes.