

Aus Forschung und Entwicklung

Multiple Sklerose



Ofatumumab versus Teriflunomid bei der Prophylaxe der schubförmigen multiplen Sklerose

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

In zwei randomisierten Studien an Patienten mit multipler Sklerose (MS) führte eine Therapie mit Ofatumumab zu niedrigeren jährlichen Schubraten als Teriflunomid. Bezüglich der Behinderung war Ofatumumab wirksamer als Teriflunomid.

Es gibt in der Zwischenzeit eine Vielzahl immunmodulatorischer Therapien zur Schubprophylaxe der multiplen Sklerose. Bei der Untersuchung neuer Therapien ist es allerdings medizinethisch nicht mehr möglich, diese Substanzen im Vergleich zu Placebo zu untersuchen. Daher erfolgen Studien im Vergleich zu etablierten immunmodulatorischen Therapien. Ofatumumab, ein subkutaner monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, führt zu einer selektiven Depletion von B-Zellen. Teriflunomid ist ein oraler Inhibitor der Pyrimidinsynthese und reduziert die Aktivierung von T-Zellen und B-Zellen. Teriflunomid hat in mehreren Studien seine Wirksamkeit bei der schubförmigen MS nachgewiesen [1]. Die vergleichende Wirksamkeit dieser beiden Medikamente ist bei Patienten mit multipler Sklerose bisher nicht bekannt.

Studiendesign

In zwei doppelblinden Phase-III-Studien (Tab. 1) erhielten Patienten mit schubförmiger multipler Skle-

rose nach dem Zufallsprinzip bis zu 30 Monate lang subkutanes Ofatumumab (20 mg alle vier Wochen nach einer 20-mg-Initialdosis an den Tagen 1, 7 und 14) oder orales Teriflunomid (14 mg täglich). Der primäre Endpunkt der Studien war die jährliche MS-Schubrate. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Verschlechterung der neurologischen Behinderung, die nach drei oder sechs Monaten erfasst wurde, die mögliche Verbesserung der Behinderung, die Anzahl der Gadolinium-aufnehmenden Läsionen in den T1-gewichteten Magnetresonanztomographien (MRT), die jährliche Rate neuer oder sich vergrößernder Läsionen in den T2-gewichteten MRTs, die Konzentration von Neurofilament im Serum und die Veränderung des Hirnvolumens im MRT.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 946 Patienten zu der Behandlung mit Ofatumumab und 936 Patienten zur Behandlung mit Teriflunomid randomisiert. Die Patienten waren im Mittel 38,5 Jahre

Tab. 1. Studiendesign

ASCLEPIOS I und II [Hauser et al. 2020]

Indikation	Prophylaxe der schubförmigen multiplen Sklerose
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase III
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ofatumumab (n = 946) ■ Teriflunomid (n = 936) (Patienten aus beiden Studien)
Primärer Endpunkt	Jährliche MS-Schubrate
Sponsor	Novartis Pharma
Studienregisternummer	NCT 02792218, NCT 02792231 (ClinicalTrials.gov)

alt und zwei Drittel waren Frauen. Die multiple Sklerose bestand im Schnitt seit 8,3 Jahren. 40 % der Patienten hatten bisher keine immunmodulatorische Therapie erhalten. Bei den übrigen Patienten waren die am häufigsten eingesetzten immunmodulatorischen Therapien Interferon beta mit 41 % und Glatirameracetat mit 26 %. Die jährliche Schubrate vor Studieneinschluss betrug 1,2 und der EDSS (Expanded disability status scale)-Wert 2,9. Bei 62 % der Patienten lagen bei Studieneinschluss keine kontrastmittelaufnehmende Herde in der T1-gewichteten Kernspintomographie vor. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 1,6 Jahre. In beiden Studien wurde unter Ofatumumab eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate und somit der primäre Endpunkt erreicht (Tab. 2). Die Anzahl der Gadolinium-aufnehmenden Läsionen im T1-gewichteten MRT, die jährliche Rate

neuer Läsionen im T2-gewichteten MRT und die Serum-Neurofilament-Leichtketten-Konzentrationen waren ebenfalls signifikant verschieden zugunsten von Ofatumumab. Die Veränderung des Hirnvolumens im MRT war zwischen den beiden Therapien nicht unterschiedlich. Injektionsbedingte Reaktionen traten bei 20,2 % der Patienten in der Ofatumumab-Gruppe und bei 15,0 % in der Teriflunomid-Gruppe (Placebo-Injektionen) auf. Schwere Infektionen traten bei 2,5 % beziehungsweise 1,8 % der Patienten auf.



Kommentar

Die beiden parallel durchgeführten Studien bei Patienten mit schubförmiger MS zeigen eine niedrigere Schubrate unter Ofatumumab als unter Teriflunomid. Die überlegene Wirksamkeit von Ofatumumab zeigte sich auch bezüglich des Behinderungsgrads gemäß EDSS mit Bestätigung nach drei und sechs Monaten. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 1,6 Jahre. Leider wurden die Behinderungsgrade nach diesem Zeitraum nicht berichtet. Ofatumumab war auch besser wirksam bezüglich neuer kontrastmittelaufnehmender Herde in der Kernspintomographie und bezüglich der Serumkonzentration von Neurofilament-Leichtketten, einem Marker für neuro-axonale Schädigung.

Tab. 2. Ergebnisse der Studien ASCLEPIOS I und II

	Ofatumumab		Teriflunomid	
	Studie 1	Studie 2	Studie 1	Studie 2
Jährliche Schubrate	0,11	0,10	0,22	0,25
	Differenz Studie 1: -0,11 (95%-KI -0,16 bis -0,06; p < 0,001)			
	Differenz Studie 2: -0,15 (95%-KI -0,20 bis -0,09; p < 0,001)			
Nach 3 Monaten bestätigte Verschlechterung des Behinderungsgrads*		10,9 %	15 %	HR 0,66; p = 0,002
Nach 6 Monaten bestätigte Verschlechterung des Behinderungsgrads*		8,1 %	12,0 %	HR 0,68; p = 0,01
Nach 6 Monaten bestätigte Verbesserung der Behinderung*		11,0 %	8,1 %	HR 1,35; p = 0,09

HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall;
* gepoolte Ergebnisse aus beiden Studien

Obwohl die Neurofilament-Leichtketten-Konzentration unter Ofatumumab niedriger war als unter Teriflunomid, zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapien bezüglich des Hirnvolumens gemessen mit der Kernspintomographie. Erwartungsgemäß waren Reaktionen an der Injektionsstelle unter Ofatumumab häufiger als unter den Placebo-Injektionen in der Teriflunomid-Gruppe. Die häufigsten Reaktionen sind hier Kopfschmerzen und Hautrötung. In beiden Therapiegruppen brachen 5,5 % der Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Die Rate an Infektionen war mit 52 % in beiden

Therapiegruppen gleich. In Zukunft muss noch untersucht werden, ob sich die Reduktion der Schubrate unter Ofatumumab auch über einen längeren Zeitraum als sechs Monate nachweisen lässt.

Quelle

Hauser SL, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383:546-57.

Literatur

1. Fogarty E, et al. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:23-30.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie



Therapie mit Evinacumab

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

Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen unter einer maximalen lipidsenkenden Therapie keine ausreichende Reduktion des LDL-Cholesterin-Spiegels erreicht werden konnte, führte in einer Placebo-kontrollierten Studie der monoklonale Antikörper Evinacumab nach 24 Wochen zu einer 49%igen Reduktion des LDL-Cholesterin-Spiegels.

Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie ist eine extrem seltene genetische Erkrankung des Fettstoffwechsels und tritt bei 1 : 300 000 Personen auf. Die Erkrankung ist durch eine genetische Veränderung im LDL-Rezeptor bedingt. Dadurch kann LDL-Cholesterin nicht in der Leber abgebaut werden. Die Erkrankung führt zu deutlich erhöhten LDL-Cholesterin-Spiegeln und einem erhöhten Risiko für vorzeitige atherosklerotische, kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Traditionelle lipidsenkende Therapien wie Statine oder PCSK9-Hemmer sind bei diesem Krankheitsbild kaum oder nicht wirksam. Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) ist ein Hemmer von Lipoproteinen und endothelialer Lipasen und spielt eine Schlüsselrolle im Lipidmetabolismus, indem es den Spiegel von Triglyceriden und anderen Lipiden erhöht. Evinacumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper und ein Hemmer von ANGPTL3.

Studiendesign

Es handelte sich um ein doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der 65 Patienten mit homozygoter familiärer Hyper-

cholesterinämie unter einer stabilen lipidsenkenden Behandlung im Verhältnis 2 : 1 alle vier Wochen eine Infusion von 15 mg/kg/KG Evinacumab oder Placebo erhielten (Tab. 1). Der primäre Studienendpunkt war die prozentuale Änderung des LDL-Cholesterin-Spiegels im Vergleich zur Baseline nach 24 Wochen.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 42 Jahre alt, 91 % hatten eine koronare Herzerkrankung. Bei 68 % beruht die Diagnose auf einer genetischen Analyse. Der mittlere Ausgangswert des LDL-Cholesterin-Spiegels in den beiden Gruppen betrug 255,1 mg/dl, unter einer hochdosierten lipidsenkenden Therapie.

In Woche 24 hatten die Patienten in der Evinacumab-Gruppe eine relative Reduktion des LDL-Cholesterin-Spiegels von 47,1 % gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit einem Anstieg von 1,9 % in der Placebo-Gruppe. Die mittlere Differenz zwischen den Gruppen betrug -49,0 % (95%-Konfidenzintervall [KI] -65,0 bis -33,1; $p < 0,001$). Der Unterschied der LDL-Cholesterin-Spiegel betrug -132,1 mg/dl (95%-KI -175,3 bis -88,9; $p < 0,001$).

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

Indikation	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase III
Patienten	65
Intervention	■ Evinacumab ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Prozentuale Änderung des LDL-Cholesterin-Spiegels
Sponsor	Regeneron Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT03399786 (ClinicalTrials.gov)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich.



Kommentar

Diese kleine randomisierte Studie zeigt, dass Evinacumab bei der familiären homozygoten Hypercholesterinämie wirksam ist. Dies ist ein wichtiges Ergebnis, da bei diesen Patienten mit Statinen und PCSK9-Hemmern in der Regel keine ausreichende Senkung des LDL-Cholesterins möglich ist. Viele der betroffenen Patienten müssen daher regelmäßig eine Apherese-Behandlung erhalten. Die Studie war allerdings zu klein und der Zeitraum der Behandlung zu kurz, um zu klären, ob diese Therapie auch Auswirkungen auf das hohe Risiko von Herzinfarkten und Schlaganfällen hat. Dazu sind in Zukunft größere Studien mit einer Beobachtungszeit von mehreren Jahren notwendig.

Quelle

Raal FJ, et al., for the ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:711-20.

Therapiehinweise

Migräneprophylaxe



Erenumab in der Langzeittherapie der episodischen Migräne: Die STRIVE-Studie

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

Bei Patienten mit episodischer Migräne zeigte Erenumab über einen Zeitraum von 52 Wochen eine anhaltende Wirksamkeit. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprachen denen, die in der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase der Studie beobachtet wurden.

Monoklonale Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor wie Erenumab (Aimovig®) oder gegen das CGRP-Molekül sind wirksame Substanzen zur Prophylaxe der episodischen und chronischen Migräne [1]. In den meisten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien wurden die monoklonalen Antikörper im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 12 bis 24 Wochen untersucht. Für den behandelnden Arzt ist allerdings relevant, ob die Wirksamkeit des Antikörpers über einen längeren Zeitraum anhält, und ob unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Daher sind Langzeitstudien notwendig.

Studiendesign

In die ursprüngliche STRIVE-Studie (Tab. 1) wurden 955 Patienten aufgenommen. Sie erhielten randomisiert einmal monatlich 70 mg oder 140 mg Erenumab subkutan oder Placebo [2]. Diese Studienphase dauerte 24 Wochen. Nach Ende der Studie wurden 845 verbliebene Patienten im Verhältnis 1 : 1 zu 70 mg oder 140 mg Erenumab subkutan randomisiert. Bis zum Ende der Studie nach 52 Wochen

wurden die Migränetage pro Monat und die 50%-, 75%- und 100%-Responderraten bezogen auf die Migränetage pro Monat erfasst. Außerdem wurden Verträglichkeit und Sicherheit beurteilt.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 42 Jahre alt und 84 % waren Frauen. 62 % benutzten spezifische Migränemittel wie Triptane zur Behandlung der akuten Migräneattacken. Die durchschnittliche Zahl der Migränetage pro Monat betrug zu Beginn der STRIVE-Studie 8,3 Tage. Ergebnisse der Langzeitbeobachtung finden sich in Tabelle 2.

Tab. 1. Studiendesign STRIVE [ClinicalTrials.gov]

Indikation	Migräneprophylaxe
Studientyp/Design	Randomisiert, verblindet
Patienten	Woche 0–24: 955 Woche 25–52: 845
Intervention	Woche 0–24 (Doppelblind): ■ Erenumab 70 mg ■ Erenumab 140 mg ■ Placebo Woche 25–52 (Dosis verblindet): ■ Erenumab 70 mg ■ Erenumab 140 mg
Sponsor	Amgen
Studienregisternummer	NCT 02456740 ClinicalTrials.gov

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Langzeitbeobachtung unter Erenumab 140 mg waren *virale Infektionen der oberen Atemwege* (10,4 %) und *Infektionen der oberen Atemwege* (4,5 %).



Kommentar

Die Langzeitstudie von Erenumab zeigt, dass die Wirkung offenbar jenseits von 24 Wochen auch für weitere 24 Wochen anhält. Erwartungsgemäß war am Ende der

Tab. 2. Ergebnisse der STRIVE-Studie [Goadsby et al. 2020]

	70 mg Erenumab	140 mg Erenumab
Reduktion Migränetage pro Monat nach 52 Wochen	–4,2 Tage	–4,6 Tage
Reduktion Migränetage pro Monat in den Wochen 25 bis 52	–0,1 Tage	–1,8 Tage
Responderrate 50 % in Woche 52	61,0 %	64,9 %
Responderrate 75 % in Woche 52	38,5 %	40,8 %
Responderrate 100 % in Woche 52	19,8 %	21,2 %

doppelblinden, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase nach weiteren 24 Wochen keine zunehmende Reduktion der monatlichen Migränetage zu beobachten. Eindrucksvoll ist die Zahl der Patienten, die offenbar bereit war, die Therapie über längere Zeit fortzuführen. Von 411 Patienten der Woche 28 führten 369 die Therapie bis zur Woche 52 mit 70 mg Erenumab durch. Die entsprechenden Zahlen für die höhere Dosis von 140 mg Erenumab betragen 419 in Woche 28 und 368 in Woche 52. Diese Zahlen zur Adhärenz sind deutlich höher

als bei den üblichen Migräneprophylaktika [1]. Im Bereich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen gab es keine Überraschungen. Diese entsprechen denen, die in den Zulassungsstudien beobachtet worden waren. Wichtig ist die Beobachtung, dass Erenumab in seltenen Fällen zu einer schwerwiegenden Obstipation führen kann.

Quelle

Goadsby PJ, et al. One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. *Neurology* 2020;95:e469–e79.

Literatur

1. Diener H, et al. Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor. Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, 2019. In: www.dgn.org/leitlinien [Internet]. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2019.
2. Goadsby PJ, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2123–32.

Myopathie



Risikofaktoren für eine Simvastatin-induzierte Myopathie

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

In einer gepoolten Analyse von 58 390 Individuen, die an randomisierten Placebo-kontrollierten Studien zum Einsatz von Simvastatin bei arteriosklerotischen Erkrankungen teilnahmen, kam es bei 171 Patienten zu einer klinisch und laborchemisch belegten Myopathie. Wichtige Prädiktoren sind die Simvastatin-Dosis, weibliches Geschlecht, höheres Alter, Übergewicht, ein medikamentös behandelter Diabetes mellitus und bestimmte Medikamente in der Komedikation.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) werden weltweit in großem Umfang zur Sekundärprävention arteriosklerotischer Erkrankungen wie des ischämischen Schlaganfalls, der koronaren Herzkrankung und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt. In seltenen Fällen können Statine eine Myopathie bewirken. Im Einzelfall kann es zu einer Rhabdomyolyse kommen. Echte Myopathien unter Statintherapie sind sehr selten.

Trotzdem wäre es wichtig, Risikofaktoren zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für eine Statin-induzierte Myopathie voraussagen könnten. In Deutschland und in Europa ist nach wie vor Simvastatin das Statin mit den höchsten Verschreibungsraten.

Studiendesign

Es handelte sich um eine gepoolte Analyse von 58 390 Teilnehmern aus drei großen randomisierten Studien zum Einsatz von Simvastatin zur Be-

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

Erkrankung	Myopathie unter Statintherapie
Studienziel	Prädiktoren für die Entwicklung einer Myopathie
Studientyp	Gepoolte Analyse aus drei randomisierten Studien
Patienten	58 390
Intervention	Simvastatin
Sponsor	Firmenunabhängig

handlung erhöhter Cholesterinwerte (Tab. 1). Dies waren die Heart Protection Study [1], die SEARCH-Studie [4] und die HPS2-THRIVE-Studie [2]. Im Rahmen dieser Studien waren 171 Fälle einer Myopathie entdeckt worden. Alle Fälle wurden adjudiziert. Eine Myopathie war definiert als Muskelschmerzen oder Paresen in Assoziation mit erhöhten Creatinkinase-Serumspiegeln, die das 10-Fache der oberen Normalgrenze überschritten. Aus den identifizierten Prädiktoren für eine Myopathie wurde dann ein Vorhersage-Score entwickelt. Unter den 9239 genotypisierten Individuen wurde die Assoziationen des

Genotyps SLCO1B1 rs4149056 mit einer Myopathie mit Hilfe logistischer Regressionsmodelle berechnet, bereinigt um Ethnizität und Simvastatin-Dosis.

Ergebnisse

Die Studienteilnehmer hatten entweder einen Herzinfarkt oder einen ischämischen Insult erlitten oder litten unter einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Die Simvastatin-Exposition umfasste 196 521 Personennjahre und im Schnitt 3,4 Jahre der Behandlung. Unter den 171 Teilnehmern, die eine Myopathie entwickelten, waren 14 Fälle einer Rhabdomyolyse. Im Mittel vergingen 18 Monate vom Beginn der Simvastatin-Therapie bis zur Entwicklung einer Myopathie. Die Häufigkeit einer Myopathie bezogen auf 10 000 Personennjahre war 9. Prädiktoren für eine Myopathie waren die Simvastatin-Dosis (80 mg versus 20 mg), chinesische Herkunft, weibliches Geschlecht, zunehmendes Alter, Adipositas, ein medikamentös behandelter Diabetes mellitus und gleichzeitige Einnahme von Niacin-Laropiprant, Verapamil, Betablockern, Diltiazem oder Diuretika. In Kombination konnten diese Risikofaktoren eine mehr als 30-fache Risikodifferenz zwischen niedrigem und hohem Risiko voraussagen. Die funktionale Variante rs4149056 SLCO1B1 wurde bei 130 Patienten mit Myopathien versus 9109 Kontrollen aus den HPS-, SEARCH- und THRIVE-Studien untersucht. Personen mit einem rs4149056 C-Allel hatten ein dreimal höheres Myopa-

thierisiko (Odds Ratio 3,10; 95%-KI 2,09–4,59; $p=1,5 \times 10^{-8}$).

Viele Patienten klagten unter Statin-Therapie über unspezifische Muskelbeschwerden ohne Erhöhung der Creatinkinase (CK). In den hier vorliegenden Studien waren dies 15 208 Patienten. Der Myopathie-Risikoscore war bei diesen Patienten nicht erhöht.



Kommentar

Statine gehören zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten. Ihr Nutzen ist in der Primärprävention vaskulärer Erkrankungen [5], aber insbesondere in der Sekundärprävention belegt [3]. Viele Patienten klagten unter Einnahme von Statinen über Muskelschmerzen. Solange diese aber nicht mit einer erhöhten CK einhergehen, handelt es sich um unspezifische Beschwerden, die unter Placebo fast genauso häufig auftreten wie unter Einnahme eines Statins. In sehr seltenen Fällen, im vorliegenden Fall bei neun pro 10 000 Patientennjahre, kommt es tatsächlich zu einer Myopathie mit Muskelschmerzen, Paresen und deutlicher Erhöhung der Creatinkinase. Die vorliegende Analyse drei großer randomisierter Studien belegt, dass es Prädiktoren für die Entwicklung einer Myopathie gibt. Wenn diese gehäuft auftreten, sollten Patienten auf das mögliche Risiko einer Myopathie aufmerksam gemacht und gebeten werden, beim Auftreten von Muskelschmerzen und insbesondere von Paresen den verschreibenden Arzt aufzusuchen. Das Risiko einer Myopathie scheint

abhängig zu sein von einer Assoziation mit der genetischen Variation in SLCO1B1, die für OATP1B1 kodiert und für den Transport von Statinen aus dem Kreislauf in die Leber wichtig ist. Dies führt zu einer verminderten Statin-Clearance und höheren Cholesterinspiegeln.

Die Publikation bezieht sich nur auf die Gabe von Simvastatin. Mit hoher Wahrscheinlichkeit gelten die Ergebnisse aber auch für die anderen Statine.

Quelle

Hopewell JC, et al. Independent risk factors for simvastatin-related myopathy and relevance to different types of muscle symptom. *Eur Heart J* 2020; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa574.

Literatur

1. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
2. Landray MJ, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203–12.
3. Silverman MG, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289–97.
4. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group; Armitage J, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;376:1658–69.
5. Yebo HG, et al. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J* 2019;210:18–28.

Herzinsuffizienz



Therapie der Herzinsuffizienz mit SGLT2-Inhibitoren: Metaanalyse

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

Eine Metaanalyse von zwei Placebo-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Empagliflozin und Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit und ohne Diabetes mellitus zeigte übereinstimmende Ergebnisse bezüglich der Reduktion von Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz. Es zeigte sich, dass diese beiden Wirkstoffe positive Effekte auf die Nierenfunktion haben und kardiovaskuläre Ereignisse sowie kardiovaskulär bedingte Todesfälle bei Patienten mit Herzinsuffizienz reduzieren.

Die Therapie des Diabetes mellitus war bis vor einigen Jahren sehr frustrierend. Eine aggressive anti-diabetische Therapie führte zwar zu einer Kontrolle der Serum-Glucose-Spiegel und einer Reduktion von HbA_{1c} und des Risikos mikrovaskulärer Komplikationen insbesondere der Niere und der Augen, war aber nicht in der Lage, schwerwiegende vaskuläre Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Amputationen zu vermeiden. Die ersten Studien zum Einsatz der SGLT2-Inhibitoren ergaben dann das überraschende Ergebnis, dass fast unabhängig von der Reduktion der Glucosespiegel besonders Diabetes-Patienten mit Herzinsuffizienz von der Therapie profitieren. Für den Endpunkt Tod durch Herzinsuffizienz ergab sich eine signifikante Überlegenheit der SGLT2-Hemmer gegenüber Placebo. Logische Folge dieser Studien war dann, dezidierte Therapiestudien bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit und ohne Diabetes mellitus durchzuführen. Sowohl die DAPA-HF-Studie mit Dapagliflozin [3] als auch die EMPEROR-Reduced-Studie mit Empagliflozin [2] zeigten, dass die Hemmung des Natrium-Glucose-Co-Trans-

porter-2 (SGLT2) bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion mit oder ohne Diabetes das kombinierte Risiko eines kardiovaskulären Todes oder einer Krankenhausaufnahme wegen einer Herzinsuffizienz senkten. Keine der beiden Studien war jedoch in der Lage, die Auswirkungen der Therapie auf die Gesamtmortalität zu zeigen.

Studiendesign

Es handelte sich um eine vordefinierte Metaanalyse der beiden Studien DAPA-HF und EMPEROR-Reduced, um die Auswirkungen von SGLT2-Inhibitoren auf den kardiovaskulären Outcome bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne Diabetes zu untersuchen (Tab. 1). Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Tod durch jedwede Ursachen. Zusätzlich wurden die Behandlungseffekte in vordefinierten Untergruppen auf das kombinierte Risiko eines kardiovaskulär bedingten Todes oder einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz analysiert. Diese Untergruppen umfassten den Diabetes-Status, Alter, Geschlecht, Behandlung mit Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI), Funktionsklasse der New York Heart Association (NYHA),

Tab. 1. Studiendesign

Erkrankung	Herzinsuffizienz
Studienziel	Auswirkungen von SGLT2-Inhibitoren auf den kardiovaskulären Outcome bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne Diabetes zu untersuchen
Studientyp	Metaanalyse der Studien DAPA-HF und EMPEROR-Reduced
Patienten	8474
Intervention	SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin oder Empagliflozin versus Placebo
Primärer Endpunkt	Zeit bis zum Tod durch jedwede Ursachen
Sponsor	Boehringer Ingelheim

SGLT2: Natrium-Glucose-Co-Transporter-2

Vorgeschichte einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Body-Mass-Index und geographische Region (post-hoc). Berechnet wurden die Hazard-Ratios (HR), die von Cox-Proportional-Hazard-Modellen für die Endpunkte der Zeit bis zum ersten Ereignis abgeleitet wurden.

Ergebnisse

Die beiden Studien umfassten 8474 Patienten. Die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt. 75 % waren Männer und zwischen 30 und 47 % waren bereits zuvor wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert worden. Zwischen 45 und 50 % der Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ 2. Die gefundenen Behandlungseffekte (Tab. 2) umfassten eine 13%ige Verringerung der Gesamttodesfälle (gepooltes HR 0,87; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,77–0,98; p=0,018) und eine 14%ige Verringerung der kardiovaskulär bedingten Todesfälle (HR 0,86; 95%-KI 0,76–0,98; p=0,027). Die Therapie führte im Vergleich zu Placebo zu einer relativen Reduktion des kombinierten Risikos eines kardiovaskulär

Tab. 2. Ergebnisse der Metaanalyse

Endpunkt	SGLT2-Inhibitor vs. Placebo
Gesamtsterblichkeit	HR 0,87; 95%-KI 0,77–0,98; p = 0,018
Kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit	HR 0,86; 95%-KI 0,76–0,98; p = 0,027
Kombinierter Endpunkt: kardiovaskulär bedingter Tod oder erste Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	HR 0,74; 95%-KI 0,68–0,82; p < 0,0001
Kombinierter Endpunkt: kardiovaskulär bedingter Tod oder wiederkehrende Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz	HR 0,75; 95%-KI 0,68–0,84; p < 0,0001
Kombinierter renaler Endpunkt: ≥ 50% anhaltender Rückgang der eGFR, Nierenerkrankung im Endstadium oder Tod durch Niereninsuffizienz	HR 0,62; 95%-KI 0,43–0,90; p = 0,013

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; SGLT2: Natrium-Glucose-Co-Transporter-2

bedingten Todes oder einer ersten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 26 % (HR 0,74; 95%-KI 0,68–0,82; p < 0,0001) und einer 25%igen Reduktion des kombinierten Risikos wiederkehrender Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz oder kardiovaskulär bedingtem Tod (HR 0,75; 95%-KI 0,68–0,84; p < 0,0001). Das Risiko des Nierenendpunkts – definiert als 50 % oder höher anhaltender Rückgang der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), Nierenerkrankung im Endstadium oder Tod durch Niereninsuffizienz – war ebenfalls reduziert (HR 0,62; 95%-KI 0,43–0,90; p = 0,013). Alle Tests zur Heterogenität der Effektgröße zwischen den Studien waren nicht signifikant. Die gepoolten Daten zeigten konsistente Vorteile für Untergruppen bezüglich Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Behandlung mit einem ARNI und eGFR zum Zeitpunkt der Baseline.



Kommentar

Die beiden randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zum Einsatz von SGLT2-Hemmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz stellen einen Paradigmenwechsel für die zukünftige Therapie der Herzinsuffizienz dar. Die gepoolte Analyse der beiden Studien zeigt überzeugende Therapieeffekte auf die wesentlichen Endpunkte, nämlich Mortalität, kardiovaskulär bedingten Tod und Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz. Diese Ergebnisse waren über eine ganze Reihe von Untergruppen von Patienten konsistent. Der Therapieeffekt war unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus vorlag oder nicht. Für Patienten mit Diabetes mellitus bedeuten die Ergebnisse der zuletzt durchgeführten Therapiestudien eine unterschiedliche Indikation für den Einsatz von SGLT2-Hemmern oder GLP-1-Agonisten. SGLT2-Hemmer sollten bevorzugt bei Patienten mit

Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz eingesetzt werden. GLP-1-Agonisten eignen sich vorwiegend für Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, da sie in der Lage sind, im Vergleich zu Placebo Herzinfarkt, Schlaganfall und vaskulären Tod zu reduzieren [1].

Quelle

Zannad F, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* published online August 30, 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.

Literatur

- Bethel MA, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:105–13.
- Packer M, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* published online August 29, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
- Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.



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

POPULAR-TAVI-Studie

Antithrombotische Therapie mit ASS allein bei Älteren ausreichend



Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Acetylsalicylsäure (ASS) allein reicht für eine antithrombotische Therapie bei älteren Patienten nach Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) aus. Im Vergleich zur in den Leitlinien empfohlenen dualen Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel treten mit ASS allein weniger Blutungen bei ähnlicher antithrombotischer Wirkung auf. Dies ergab die POPULAR-TAVI-Studie, die beim virtuellen ESC-Kongress Ende August 2020 vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine publiziert wurde.

Die in Leitlinien empfohlene antithrombotische Therapie nach TAVI entspricht derzeit der Behandlung von Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen: Patienten ohne Indikation für eine dauerhafte orale Antikoagulation sollen zunächst über drei bis sechs Monate eine duale plättchenhemmende Behandlung aus niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) plus Clopidogrel erhalten, die dann als ASS- oder Clopidogrel-Monotherapie weitergeführt wird.

Ergebnisse kleinerer Studien ließen jedoch vermuten, dass eine alleinige ASS-Gabe bei diesen Patienten sinnvoll sein könnte. Dieser Frage wurde deshalb in der Kohorte A der POPULAR-TAVI-Studie nachgegangen.

POPULAR-TAVI Kohorte A: Design

Die von den Untersuchern initiierte, offene, randomisierte Studie wurde in 17 Zentren in den Niederlanden, Belgien, Luxemburg und der Tschechischen Republik durchgeführt (Tab. 1) [1, 2].

Zwischen Dezember 2013 und März 2019 wurden alle Patienten, die sich einer TAVI unterziehen mussten, in die Studie eingeschlossen und zur ASS-Gruppe oder zur ASS-plus-3-Monate-Clopidogrel-Gruppe zugeteilt. Sie wurden ein Jahr nachbeobachtet.

Koprimäre Endpunkte waren die Rate aller Blutungen sowie der nichtprozeduralen Blutungen. Hierbei sollte die Überlegenheit von ASS allein im

Tab. 1. Studiendesign POPULAR-TAVI [1, 2]

Erkrankung	Antithrombotische Therapie nach Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI)
Studientyp/ Design	Randomisiert, kontrolliert, offen mit verblindeter Auswertung
Patienten	665 Patienten
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ ASS über gesamte Studie ■ ASS über gesamte Studie plus Clopidogrel in den ersten 3 Monaten
Primärer Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alle Blutungen ■ Nichtprozedurale Blutungen
Sponsor	Firmenunabhängig
Studienregister-Nr.	NTC02247128 (ClinicalTrials.gov)

ASS: Acetylsalicylsäure

Vergleich zur Kombination nachgewiesen werden.

Die kosekundären Endpunkte umfassten die kardiovaskuläre Sterblichkeit, nicht-prozedurale Blutungen, Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie kardiovaskuläre Sterblichkeit, ischämischen Schlaganfall oder Herzin-

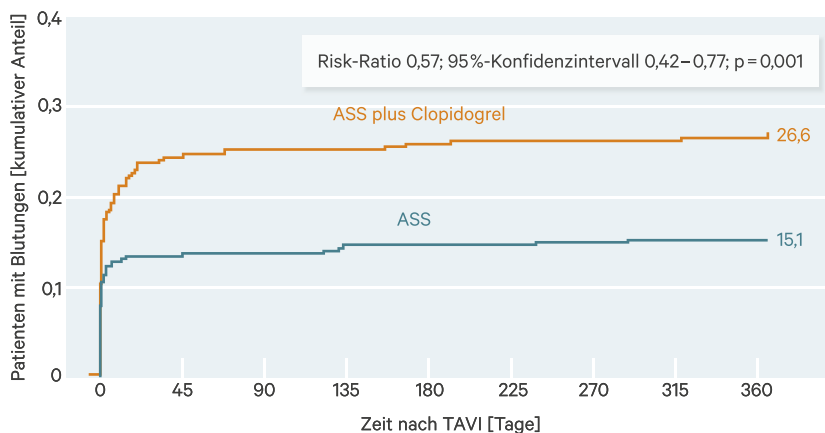


Abb. 1. POPULAR-TAVI-Studie: Alle Blutungen, die bei Patienten nach Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) und Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder über 3 Monate ASS plus Clopidogrel auftraten (nach [1])

farkt. Sie waren auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit angelegt. Die Clopidogrel-Behandlung dauerte im Median 92 Tage, die Adhärenz lag bei 89,2 %. Eine Antikoagulationstherapie wurde bei 13,3 % in der ASS-Gruppe und bei 9,6 % in der Kombigruppe initiiert, vor allem wegen Vorhofflimmern. Alle Patienten erhielten ASS 80 bis 100 mg/Tag über die gesamte Studiendauer. In der Kombinationsgruppe bekamen sie zusätzlich über drei Monate 75 mg Clopidogrel täglich. Allen Patienten wurde geraten, ASS lebenslang zu nehmen. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei rund 80 Jahren, knapp 50 % waren Frauen.

Primäre und sekundäre Endpunkte erreicht

Nach einem Jahr waren bei 50 von 331 Patienten (15,1 %) in der ASS-Gruppe und bei 89 von 334 Patienten

(26,6 %) in der ASS-plus-Clopidogrel-Gruppe Blutungen aufgetreten (Relatives Risiko [RR] 0,57; $p = 0,001$) (Abb. 1). Bei alleiniger ASS-Behandlung sank damit das relative Blutungsrisiko um 43 %.

Zu nichtprozeduralen Blutungen war es bei 50 Patienten (15,1 %) unter ASS-Monotherapie und bei 83 Patienten (24,9 %) in der Kombinationsgruppe gekommen (RR 0,61; $p = 0,005$). Das relative Risiko war mit ASS allein damit um 39 % niedriger. Die höhere Sicherheit der alleinigen ASS-Gabe ging nicht mit einer verringerten Wirkung einher. Beim ersten sekundären Endpunkt ergab sich mit Ereignisraten von 23 % unter ASS allein vs. 31,1 % unter der Kombination sowohl eine Nichtunterlegenheit als auch eine Überlegenheit der ASS-Monotherapie.

Beim zweiten sekundären Endpunkt erwies sich ASS allein mit einer Ereignisrate von 9,7 % als nicht unterlegen

im Vergleich zur Kombination mit einer Ereignisrate von 9,9 %.

Fazit der Autoren

Die Autoren sind der Ansicht, dass man künftig bei älteren Patienten nach TAVI auf Clopidogrel verzichten kann. Die Ergebnisse seien eindeutig. Es seien keine vermehrten thrombotischen Ereignisse aufgetreten und die Studie sei groß genug gewesen. Deshalb sollten die neuen Erkenntnisse nun in den Leitlinien berücksichtigt werden.

Quellen

1. Brouwer J. POPULAR TAVI – Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. <https://programme.escardio.org/ESC2020/Live-Sessions/31197-hot-line-popular-tavi>
2. Brouwer J, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* published online August 30, 2020; doi: 10.1056/NEJM0a2017815.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



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



EXPLORER-HCM-Studie

Mavacamten – neues Therapieprinzip bei hypertropher Kardiomyopathie



Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Erstmals scheint ein spezifisch bei der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) wirksamer Arzneistoff gefunden zu sein. Der Myosin-Modulator Mavacamten verbesserte in der Phase-III-Studie EXPLORER-HCM signifikant die Belastbarkeit, den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT), die NYHA-Klasse und den Zustand der Patienten im Vergleich zu Placebo bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Die Ergebnisse wurden beim virtuellen ESC-Kongress Ende August 2020 vorgestellt und parallel im Lancet publiziert.

Etwa einer von 500 Menschen leidet an einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM). Sie ist durch eine erhöhte Wanddicke des linken Ventrikels charakterisiert, die nicht durch andere kardiale oder systemische Erkrankungen erklärt werden kann. Die meisten HCM-Patienten leiden an einer obstruktiven Form. Eine Kombination aus kardialer Hypertrophie, vermehrter Kontraktilität und abnormen Mitralklappenbewegungen vermindert den Blutfluss vom linken Ventrikel in die Aorta (Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts [LVOT]). Häufige Symptome bei HCM sind beispielsweise Dyspnoe, Brustschmerzen, Palpitationen oder Fatigue. Manche Patienten haben nur wenige oder gar keine Symptome, bei anderen beeinträchtigen sie die Lebensqualität erheblich. Die derzeitige Therapie ist primär symptomatisch ausgerichtet und beinhaltet Betablocker, Calciumkanalblocker vom Nicht-Dihydropyridintyp oder Disopyramid. Bei ungenügender Wirkung ist eine Myektomie des ventrikulären Septums oder eine alkoholische Septumablation möglich. Für eine spezifisch wirkende pharmakologische Therapie besteht derzeit also ein hoher Bedarf.

Mavacamten – erster kardialer Myosininhibitor

Das oral applizierbare Mavacamten (Abb. 1) hemmt selektiv die kardiale Myosin-ATPase und unterbindet damit die Quervernetzung von Actin- und Myosinfilamenten. Dadurch werden Kontraktilität und Energiehaushalt des Herzmuskels verbessert. In präklinischen und frühen klinischen Studien senkte Mavacamten die LVOT-Gradienten und verbesserte die Parameter der linksventrikulären Füllung. In der Phase-II-Studie PIONEER-HCM erwies sich die neue Substanz als gut verträglich und reduzierte die LVOT-Gradienten bei Patienten mit obstruktiver HCM.

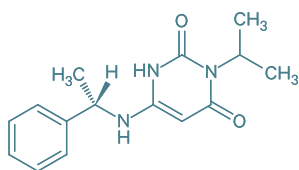


Abb. 1. Mavacamten [MyoKardia]

EXPLORER-HCM-Studie erreicht primäre und sekundäre Endpunkte

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie EXPLORER-HCM wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mavacamten und Placebo über 30 Wochen

Tab. 1. Studiendesign EXPLORER-HCM [1, 2]

Erkrankung	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
Studientyp/Design	Phase-III-Studie, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Patienten	665 Patienten randomisiert
Intervention	■ Mavacamten ■ Placebo (jeweils zusätzlich zur Standardtherapie)
Primärer Endpunkt	Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO ₂) um ≥1,5 ml/kg pro Minute bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥1 NYHA-Klasse oder Anstieg der pVO ₂ um ≥3,0 m/kg pro Minute ohne Verschlechterung der NYHA-Klasse
Sponsor	MyoKardia
Studienregister-Nr.	NTC03470545 (ClinicalTrials.gov)

NYHA: New York Heart Association

bei Patienten mit einem LVOT-Gradienten ≥ 50 mm Hg und Symptomen der NYHA-Klasse II bis III verglichen (Tab. 1) [1, 2].

128 Patienten erhielten Placebo, 123 Patienten Mavacamten in individualisierter Dosierung von 2,5, 5, 10 oder 15 mg. Ziel war es, den LVOT-Gradienten auf unter 30 mm Hg zu senken und eine Plasmakonzentration zwischen 350 und 700 ng/ml Mavacamten zu erreichen. Die demographischen Parameter der beiden Gruppen waren ähnlich. Der primäre Endpunkt galt als erreicht, wenn nach 30 Wochen eine der zwei Bedingungen im Vergleich zum Ausgangswert erfüllt war:

- Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO₂) um ≥ 1,5 ml/kg pro Minute bei gleichzeitiger Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Klasse oder
- Anstieg der pVO₂ um ≥ 3,0 m/kg pro Minute ohne Verschlechterung der NYHA-Klasse.

Eine der beiden Bedingungen erreichten in der Mavacamten-Gruppe 45/123 Patienten (36,6 %), in der Placebo-Gruppe 22/128 Patienten (17,2 %; $p = 0,0005$).

Beide Bedingungen des primären Endpunkts erreichten 25/123 Mavacamten-Patienten (20,3 %) und 10/128 Placebo-Patienten (7,8 %; $p = 0,0005$).

Auch in allen sekundären Endpunkten war Mavacamten signifikant wirksamer als Placebo:

- Der LVOT-Gradient nach Belastung sank unter Mavacamten mit -47 mm Hg deutlich stärker als unter Placebo mit -10 mm Hg ($p < 0,0001$).
- Der pVO_2 nahm unter Mavacamten um $1,4$ ml/kg pro Minute zu, unter Placebo fiel er um $0,05$ ml/kg pro Minute ($p = 0,0006$).
- 65 % der Mavacamten-Patienten besserten sich um mindestens eine NYHA-Klasse, in der Placebo-Gruppe waren es 31,3 % ($p < 0,0001$).

Die Lebensqualität und die durch die HCM verursachten Beschwerden verbesserten sich mit Mavacamten ebenfalls signifikant im Vergleich zu Placebo.

Als exploratorischer Endpunkt wurde ein komplettes Ansprechen – definiert als NYHA-Klasse I und LVOT-Gradienten unter 30 mm Hg – bei

$27,4$ % der Mavacamten- und bei $0,8$ % der Placebo-Patienten erreicht.

Günstiges Sicherheitsprofil

Mavacamten erwies sich als sehr gut verträglich. 97 % der Patienten durchliefen die gesamte Studiendauer von 30 Wochen. Drei Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab, zwei unter Mavacamten, einer unter Placebo. Schwere Nebenwirkungen traten bei elf Patienten unter Mavacamten und bei 20 Patienten unter Placebo auf.

Bei insgesamt sieben Patienten unter Mavacamten und bei zwei Patienten unter Placebo sank die linksventrikuläre Auswurffraktion unter 50 %.

Nach Absetzen der Therapie normalisierte sie sich wieder.

Sorgfältige Dosistitration erforderlich

Prof. Dr. Franco Cecchi, Universität von Florenz, beurteilte als Diskutant der Studie Mavacamten als vielversprechende neue Substanz, die bei ausgewählten Patienten mit obstruktiver HCM Symptome und NYHA-Funktionsklasse bessere und gleichzeitig den LVOT reduziere. „Es könnte die Therapie der ersten Wahl bei älteren Patienten mit sorgfältiger Dosistitration werden.“

Seiner Ansicht nach sind weitere Studien erforderlich, um die optimale

Dosierung und die richtigen Selektionskriterien zur Patientenauswahl zu finden. Langzeitdaten seien natürlich auch erforderlich.

Im begleitenden Editorial im Lancet meinen Dr. Michael Papadakis und seine Kollegen, St. George's University Hospital, London, dass Mavacamten aufgrund seiner Effekte eine Alternative zu einer invasiven Therapie werden könnte [3]. Tierexperimente hätten gezeigt, dass sich bei älteren Mäusen die Hypertrophie unter Mavacamten teilweise zurückgebildet habe. Die Eignung als krankheitsmodifizierende Therapie bei HCM müsse aber erst noch bewiesen werden.

Würde sich dies dann auch bei jüngeren Patienten belegen lassen, wäre Mavacamten wirklich ein Meilenstein in der Therapie von erblichen Kardiomyopathien.

Quellen

1. Olivetto I. EXPLORER-HCM: Efficacy and safety of mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. ESC Congress 2020. <https://programme.escardio.org/ESC2020/Live-Sessions/31194-hot-line-explorer-hcm?r=/ESC2020/Live-Sessions>
2. Olivetto I, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet published online August 29, 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)
3. Papadakis M, et al. Mavacamten: treatment aspirations in hypertrophic cardiomyopathy. Lancet published online August 29, 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31793-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31793-1)



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Drug Repurposing

Arzneimitteltherapie der Schizophrenie