

Aus Forschung und Entwicklung

Migräneprophylaxe



OnabotulinumtoxinA bei Jugendlichen mit chronischer Migräne

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

In einer randomisierten Studie bei Jugendlichen mit chronischer Migräne führten sowohl OnabotulinumtoxinA als auch Placebo zu einer klinisch bedeutsamen Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat. Aufgrund des hohen Placebo-Effekts war es nicht möglich, eine Überlegenheit von OnabotulinumtoxinA über Placebo zu zeigen.

Die chronische Migräne ist definiert als ≥ 15 Kopfschmerztage pro Monat für über drei Monate mit typischer Migräne an mindestens acht Tagen pro Monat. Die Prävalenz der chronischen Migräne bei Erwachsenen liegt bei etwa 1%. Von den 12- bis 17-Jährigen in Deutschland leiden 0,8% an einer chronischen Migräne mit oder ohne Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln. Für die Prophylaxe der chronischen Migräne bei Erwachsenen gibt es valide Daten zur medikamentösen Prophylaxe für Topiramate und OnabotulinumtoxinA [3]. Daher ist OnabotulinumtoxinA bei Erwachsenen zur Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen. Belastbare Daten zum Einsatz von OnabotulinumtoxinA bei Jugendlichen mit chronischer Migräne gibt es bisher nicht.

Patienten und Methodik

Es handelte sich um eine multizentrische doppelblinde Parallelgruppen-

studie bei Jugendlichen mit chronischer Migräne im Alter zwischen 12 und 18 Jahren (Tab. 1). Die Behandlung erfolgte entweder mit OnabotulinumtoxinA mit 155 I.E. oder 74 I.E. versus Placebo. Botulinumtoxin wird dabei an 31 Stellen im Gesicht, am Kopf, im Nacken und im Bereich der Schultermuskeln injiziert. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Kopfschmerztage von der Baseline bis zur Woche 12. Erfasst wurden zusätzlich die Änderung der Kopfschmerztage nach vier und acht Wochen und die Änderung der Häufigkeit von Tagen mit ausgeprägten Kopfschmerzen.

Ergebnisse

In die Studie wurden 125 Jugendliche aufgenommen, von denen 43 mit 74 Einheiten und 45 mit 155 Einheiten OnabotulinumtoxinA behandelt wurden. Mit Placebo wurden 37 Patienten behandelt. Das mittlere Alter lag bei 15 Jahren und 80% der

Tab. 1. Studiendesign [nach Winner et al. 2020]

Indikation	Prophylaxe der chronischen Migräne
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase III
Patienten	125
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ OnabotulinumtoxinA 74 I.E. (n=43) ■ OnabotulinumtoxinA 155 I.E. (n=45) ■ Placebo (n=37)
Primärer Endpunkt	Änderung der Kopfschmerztage von der Baseline bis zur Woche 12
Sponsor	Allergan
Studienregisternummer	NCT 01662492 (ClinicalTrials.gov)

Teilnehmer waren weiblichen Geschlechts. Die Migräne hatte im Mittel im 10. Lebensjahr begonnen. In allen Therapiegruppen kam es zu einer Abnahme der Kopfschmerztage ohne Unterschied zwischen den drei Therapiearmen. Mittlere Änderung der Kopfschmerztage in der 28-Tage-Periode, die mit Woche 12 (primärer Endpunkt) endete:

- -6,3 Tage (95%-Konfidenzintervall [KI] -8,5 bis -4,2) unter OnabotulinumtoxinA 155 I.E.
- -6,4 Tage (95%-KI -8,8 bis -4,0) unter OnabotulinumtoxinA 74 I.E.
- -6,8 Tage (95%-KI -9,6 bis -4,1) unter Placebo ($p \geq 0,474$).

Alle Behandlungen reduzierten die Häufigkeit von Tagen mit hoher Kopfschmerzintensität.

Sicherheit

Die Therapie wurde gut vertragen. Die drei schweren unerwünschten Ereignisse waren nicht behand-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

lungsabhängig und ohne Folgen. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren Nackenschmerzen (n = 8), Infektionen der oberen Atemwege (n = 7), Migräne und Nasopharyngitis (n = je 5).



Kommentar

Das Ergebnis der großen Studie zum Einsatz von OnabotulinumtoxinA bei Jugendlichen mit chronischer Migräne ist auf den ersten Blick ernüchternd. Ähnlich wie bei den Studien bei Erwachsenen mit chronischer Migräne bestand ein sehr ausgeprägter Placebo-Effekt, der es unmöglich machte, die Wirksamkeit von OnabotulinumtoxinA von der von Placebo zu unterscheiden [1]. Dasselbe Phänomen war auch bei Studien aufge-

treten, in denen eine medikamentöse Prophylaxe der Migräne bei Kindern und Jugendlichen beispielsweise mit Topiramate oder Amitriptylin untersucht worden war [4]. Die Reduktion der Kopfschmerztage von 6,3 bis 6,8 Tagen nach 12 Wochen ist durchaus mit der Wirksamkeit der modernen monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor bei Erwachsenen mit chronischer Migräne vergleichbar [2]. OnabotulinumtoxinA hat darüber hinaus den Vorteil, nur sehr wenige Nebenwirkungen hervorzurufen. Leider wird diese neutrale Studie mit ihrer relativ kurzen Beobachtungszeit dazu führen, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit OnabotulinumtoxinA, obwohl wirksam, für die Migräneprophylaxe bei Jugendlichen mit chronischer Migräne nicht erstattet wird.

Quelle

Winner PK, et al. A randomized trial to evaluate onabotulinumtoxinA for prevention of headaches in adolescents with chronic migraine. *Headache* 2020;60:564–75.

Literatur

1. Diener H, et al. Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. *Eur J Neurol* 2014;21:851–9.
2. Diener H, et al. Prophylaxe der Migräne mit monoklonale Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor. Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2019.
3. Dodick DW, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921–36.
4. Powers SW, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med* 2017;376:115–24.

Episodische Migräne



Eptinezumab zur Prophylaxe der episodischen Migräne

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

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie war die einmalige Gabe von 100 und 300 mg Eptinezumab intravenös über einen Zeitraum von 12 Wochen signifikant wirksamer als Placebo für die Prophylaxe der episodischen Migräne. Eptinezumab wurde gut vertragen.

Die monoklonalen humanisierten Antikörper gegen Calcitonin gene related peptide (CGRP) Fremanezumab und Galcanezumab oder das gegen seinen Rezeptor gerichtete Erenumab sind in Deutschland zur Prophylaxe der episodischen und chronischen Migräne zugelassen. Der

Anti-CGRP-Antikörper Eptinezumab unterscheidet sich von den drei anderen monoklonalen Antikörpern durch eine längere Halbwertszeit und die intravenöse Applikation [2]. PROMISE-1 war eine Phase-III-Studie, in der man die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von

Tab. 1. Studiendesign der PROMISE-1-Studie

Erkrankung	Episodische Migräne
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Eptinezumab
Studientyp/Design	Randomisiert, interventionell, Placebo-kontrolliert, doppelblind, Phase III
Patienten	888
Intervention	■ 30 mg, 100 mg oder 300 mg Eptinezumab alle 12 Wochen ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Mittlere Reduktion der Migränetage
Sponsor	Alder Biopharmaceuticals
Studienregister-Nr.	NCT 02559895 (ClinicalTrials.gov)

Eptinezumab in der Prophylaxe der episodischen Migräne (< 15 Kopfschmerztage/Monat) untersuchen wollte.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie (Tab. 1). Eingeschlossen wurden 888 Patienten mit episodischer Migräne. Diese wurden mit Eptinezumab 30 mg, 100 mg oder 300 mg i. v. oder mit Placebo behandelt. Die Behandlung erfolgte alle 12 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Migränetage pro Monat über die Wochen 1 bis 12 der Studie im Vergleich zur Baseline.

In die Studie wurden insgesamt 888 Patienten eingeschlossen. Den 12-wöchigen Studienverlauf beendeten 205 Patienten in der Placebo-Gruppe, 205 Patienten unter Eptinezumab 30 mg, 212 Patienten unter Eptinezumab 100 mg und 213 Patienten unter Eptinezumab 300 mg. Die Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt und 85 % waren Frauen.

Studienergebnisse

Die mittlere Zahl der Migränetage pro Monat während der Baselinephase lag bei 8,5. Triptane zur Behandlung akuter Migräneattacken wurden im Schnitt an 5 bis 6 Tagen/Monat eingenommen. Unter der

100-mg- und 300-mg-Dosis von Eptinezumab ergab sich ein signifikanter Behandlungseffekt verglichen mit Placebo: Die mittlere Reduktion der Migränetage betrug -3,9 Tage unter 100 mg und -4,3 Tage unter 300 mg Eptinezumab, verglichen mit Placebo mit -3,2 Tagen. Die 30-mg-Dosis von Eptinezumab war Placebo nicht überlegen. Die 50%-Responderrate betrug 50 % unter 30 mg, 50 % unter 100 mg und 56 % unter 300 mg Eptinezumab verglichen mit 37,4 % unter Placebo. Der therapeutische Gewinn (Verum minus Placebo) lag bei 21,5 % unter 100 mg und 28 % unter 300 mg Eptinezumab. Es gab nur wenige unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei mehr als 2 % der Patienten auftraten, die mit Eptinezumab behandelt wurden: Dies waren respiratorische Infektionen mit 9,9 % unter 100 mg und 10,3 % unter 300 mg Eptinezumab verglichen mit Placebo mit 7,2 % und Müdigkeit mit 3,6 % unter 100 mg, 3,6 % unter 300 mg und < 1 % unter Placebo. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen.



Kommentar

Eptinezumab ist der vierte monoklonale Antikörper,

der jetzt in den USA zur Prophylaxe der episodischen Migräne zugelassen wurde. Die Substanz unterscheidet sich von den anderen monoklonalen Antikörpern durch ihre lange Halbwertszeit und die intravenöse Applikation. Die lange Halbwertszeit erklärt, warum die Injektion nur alle drei Monate erfolgen muss. Dies ist ein Vorteil, wenn es um die Compliance und Adhärenz geht. Der 3-monatige Therapieabstand und die lange Halbwertszeit sind allerdings ein Nachteil bei Migränapatientinnen, die eine Schwangerschaft planen. Studien zur Prophylaxe der chronischen Migräne mit Eptinezumab sind beendet und werden demnächst publiziert [1].

Quelle

Ashina M, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020;333102420905132.

Literatur

1. Dodick DW, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia* 2019;39:1075-85.
2. Scuteri D, et al. Eptinezumab for the treatment of migraine. *Drugs Today (Barc)* 2019;55:695-703.

Migräne



Eptinezumab versus Placebo zur Prophylaxe der chronischen Migräne (PROMISE-2)

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

Bei Patienten mit chronischer Migräne sind die Dosierungen 100 mg und 300 mg Eptinezumab intravenös alle drei Monate im Vergleich zu Placebo mit einer signifikanten Reduktion der Migränetage pro Monat assoziiert. Eptinezumab wird gut vertragen.

Etwa 1 % der Bevölkerung leidet unter einer chronischen Migräne. Die Definition der chronischen Migräne setzt eine Migräne als primäre Kopfschmerzkrankung voraus. Von mehr als 15 Kopfschmerztage im Monat müssen mindestens acht Tage die Kriterien einer Migräne erfüllen. In Deutschland werden zur medikamentösen Prophylaxe der chronischen Migräne Topiramat und OnabotulinumtoxinA empfohlen [3]. Bei Patienten, bei denen diese therapeutischen Ansätze nicht wirksam sind, besteht die Notwendigkeit einer alternativen Therapie.

Tab. 1. Studiendesign PROMISE-2 [nach Lipton et al. 2020]

Erkrankung	Chronische Migräne
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase III
Behandelte Patienten	1072
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Eptinezumab 100 mg ■ Eptinezumab 300 mg ■ Placebo an Tag 0 und in der 12. Woche
Primärer Endpunkt	Veränderung der mittleren Zahl der monatlichen Migränetage (MMDs)
Sponsor	Alder Biopharmaceuticals, Inc
Studienregisternummer	NCT 02974153 (ClinicalTrials.gov)

Eptinezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen CGRP, der im Gegensatz zu den anderen monoklonalen Antikörpern, die subkutan verabreicht werden, alle drei Monate intravenös appliziert wird. Eptinezumab ist in den USA zur Migräneprophylaxe zugelassen.

Studiendesign

Die PROMISE-2-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie (Tab. 1). Erwachsene mit chronischer Migräne erhielten nach dem Zufallsprinzip Eptinezumab 100 mg i. v., Eptinezumab 300 mg i. v. oder Placebo an Tag 0 und in der 12. Woche. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der mittleren Zahl der monatlichen Migränetage (MMDs) über die Wochen 1 bis 12 gegenüber dem Ausgangswert.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt, und 88 % waren Frauen. Die Migräne bestand im Mittel seit 18 Jahren, und die chronische Migräne im Mittel seit 11,8 Jahren.

Die durchschnittliche Zahl der Kopfschmerztage pro Monat betrug 20,5 und die durchschnittliche Zahl der Migränetage 16,1. Die Kriterien für einen Kopfschmerz durch Übergebrauch von Medikamenten erfüllten 40 % der Patienten.

Unter den behandelten Teilnehmern (n = 1072) lag die durchschnittliche Anzahl der MMDs bei 16,1 Tagen. Die Behandlungen mit Eptinezumab 100 oder 300 mg waren mit einer signifikanten Verringerung der MMDs über die Wochen 1 bis 12 im Vergleich zu Placebo verbunden (Placebo -5,6; 100 mg -7,7; p < 0,0001 vs. Placebo; 300 mg -8,2; p < 0,0001 vs. Placebo).

Die 50%-Responderrate betrug 39,3 % unter Placebo, 57,6 % unter 100 mg und 61,4 % unter 300 mg Eptinezumab.

Behandlungsbezogene unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichteten 43,5 % (100 mg), 52,0 % (300 mg) und 46,7 % (Placebo) der Patienten. Eine Nasopharyngitis war die einzige Nebenwirkung, die bei > 2 % der mit Eptinezumab behandelten Patienten und mit einer um > 2 Prozentpunkte höheren Inzidenz als unter Placebo auftrat (6 % Placebo, 5,3 % 100 mg und 9,4 % 300 mg Eptinezumab).



Kommentar

Mittlerweile liegen die Ergebnisse für alle monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor zum Einsatz bei Patienten mit chronischer Migräne vor [1, 4, 5]. Diese Patientenpopulation hat den höchsten Therapiebedarf, insbesondere dann, wenn ein Kopfschmerz durch Übergebrauch von Medikamenten vorliegt [2]. Wenn bei diesen Patienten medikamentöse Maßnahmen versagen, muss eine Medikamentenpause eingelegt werden, die bei einem Teil der Patienten einen tagesklinischen oder stationären Aufenthalt erforderlich macht. Die vorliegende Studie zeigt eine

signifikante und klinisch relevante Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat unter beiden Dosierungen von Eptinezumab im Vergleich zu Placebo. Der therapeutische Gewinn bezüglich der 50%-Responderrate liegt bei 20 %. Besonders eindrucksvoll war die Tatsache, dass die Wirkung sehr rasch einsetzte. Dies beruht sehr wahrscheinlich darauf, dass Eptinezumab intravenös appliziert wird und daher auch sofort wirken kann. Die Ergebnisse der PROMISE-2-Studie für die Untergruppe der Patienten mit Dauerkopfschmerzen durch Übergebrauch von Medikamenten werden getrennt publiziert.

Quelle

Lipton RB, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020;94:e1365-e77.

Literatur

1. Detke HC, et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91:e2211-e21.
2. Diener HC, et al. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2015;14:12.
3. Diener HC, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie [https://www.dgn.org/leitlinien]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018.
4. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2113-22.
5. Tepper S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16:425-34.

Behandlung fokaler epileptischer Anfälle

Signifikant weniger Anfälle unter Cenobamat

Dr. Claudia Bruhn, Berlin

Im März 2020 hat die Europäische Arzneimittelagentur EMA den Zulassungsantrag für den antiepileptischen Wirkstoff Cenobamat akzeptiert [1]. In den USA ist dieser seit November 2019 unter dem Handelsnamen Xcopri® zur Zusatztherapie bei Erwachsenen mit unzureichend kontrollierten fokalen epileptischen Anfällen zugelassen [2, 3]. In einer der zulassungsrelevanten Phase-II-Studien reduzierte Cenobamat die Anfallsfrequenz signifikant stärker als Placebo, die Ansprechraten lagen ebenfalls signifikant höher als unter dem Scheinmedikament.

Das Ziel einer Therapie mit Antiepileptika ist die Anfallsfreiheit. In Europa erreichen etwa 40 % der Patienten mit fokalen Anfällen dieses Ziel nicht, obwohl sie zum Teil mehr als einen Wirkstoff einnehmen. Daher besteht ein Bedarf an neuen Substanzen.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Cenobamat ist noch nicht bekannt. Man vermutet als Wirkprinzip eine Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle und eine Modulation der GABA-gesteuerten Neurotransmission. Dadurch könnte die Übererregung von Nervenzellen verringert werden [1].

Studiendesign

Cenobamat wurde in den USA bislang in drei abgeschlossenen multinationalen Studien mit insgesamt 1900 erwachsenen Patienten mit unkontrollierten fokalen epileptischen Anfällen geprüft.

In eine der beiden Placebo-kontrollierten Phase-II-Studien hatte man Patienten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren eingeschlossen, die trotz Therapie mit ein bis drei Antiepileptika keine Anfallsfreiheit erreichten (Tab. 1). Sie erhielten als Zusatztherapie einmal täglich entweder 100 mg (n = 108), 200 mg (n = 110) bzw. 400 mg Cenobamat (n = 111) oder

Placebo (n = 108). Die Studie umfasste eine 6-wöchige Titrations- und eine 12-wöchige Erhaltungsphase.

Der primäre Endpunkt umfasste die prozentuale Veränderung in der Häufigkeit von Anfällen (bewusst und unbewusst erlebte fokale Anfälle und fokal bis bilateral tonisch-klonische Anfälle) über 28 Tage, außerdem die Zahl der Patienten, bei denen in der Erhaltungsphase die Anfallshäufigkeit um mindestens 50 % sank (Responderrate). Für alle randomisierten Patienten prüfte man die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung.

Ergebnisse der Studie

Die mittlere Anfallshäufigkeit nahm in der Placebo-Gruppe um 24 % ab. Signifikant stärker waren die Veränderungen in den drei Dosisgruppen ausgeprägt: unter 100 mg 35,5 % (p = 0,0071) und unter 200 mg und 400 mg jeweils 55 % (p < 0,0001). Die Responderrate lag in der Erhaltungsphase unter Placebo bei 25 %, unter 100 mg bei 40 % (p = 0,037), unter 200 mg bei 56 % und unter 400 mg bei 64 % (jeweils p < 0,0001). Anfallsfreiheit erreichten in der Erhaltungsphase 1 % der Patienten unter Placebo sowie 4 %, 11 % und 21 % unter 100 mg, 200 mg und 400 mg Cenobamat.

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

Erkrankung	Unkontrollierte, fokale epileptische Anfälle
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase II
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ 100 mg Cenobamat (n = 108) ■ 200 mg Cenobamat (n = 110) ■ 400 mg Cenobamat (n = 111) ■ Placebo (n = 108)
Primärer Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prozentuale Veränderung in der Häufigkeit von Anfällen ■ Responderrate
Sponsor	SK Life Science
Studienregisternummer	NCT 01866111 (ClinicalTrials.gov)

Sicherheit

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen – am häufigsten Somnolenz, Schwindel und Kopfschmerzen – beobachtete man in der Placebo-Gruppe bei 70 %, unter 100 mg bei 65 %, unter 200 mg bei 76 % und unter 400 mg bei 90 % der Patienten. In der 200-mg-Gruppe trat ein schwerer Fall des DRESS-Syndroms (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) auf. Bei dieser potenziell tödlichen Überempfindlichkeitsreaktion kommt es beispielsweise zu Fieber, Hautausschlägen und einem Anstieg der Leberwerte. Die Studienautoren vermuten, dass ein zu schnelles Auf-titrieren der Dosis das Risiko für ein DRESS-Syndrom erhöht.

Weitere Untersuchungen

Wegen der hohen Ansprechraten in dieser und einer weiteren Phase-II-Studie hatte die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) das Ende der Phase-III-Studie mit Cenobamat vor der Zulassung nicht abgewartet. In dieser großangelegten, noch nicht abgeschlossenen Untersuchung mit 1345 Patienten wird der Wirkstoff in einer niedrigeren

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Anfangsdosis und mit langsameren Titrationsschritten untersucht [4]. Die derzeit in den USA empfohlene Dosierung von Cenobamat beträgt in der Erhaltungsphase einmal täglich 200 mg. Einige Patienten könnten auch die Höchstdosis von 400 mg benötigen. In jedem Fall ist es wichtig, Cenobamat langsam aufzutitrieren [2].

Quelle

Krauss GL, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol* 2020;19:38–48.

Literatur

1. European Medicines Agency accepts Arvelle Therapeutics' Marketing Authorization Application for cenobamate for the adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults. Meldung von SK Biopharmaceuticals vom 26. März 2020, https://www.skfiscienceinc.com/pdf/European_Medicines_Agency_Accepts_Arvelle_Therapeutics_Marketing_Authorization_Application_for_Cenobamate.pdf (Zugriff am 9. April 2020).
2. FDA approves new treatment for adults with partial-onset seizures. Pressemitteilung vom 21. November 2019, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-partial-onset-seizures> (Zugriff am 9. April 2020).
3. Keam SJ. Cenobamate: first approval. *Drugs* 2020;80:73–8.
4. Safety and pharmacokinetic study of YKP3089 as adjunctive therapy in subjects with partial onset seizures, NCT02535091 (clinicaltrials.gov).

2. FDA approves new treatment for adults with partial-onset seizures. Pressemitteilung vom 21. November 2019, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-partial-onset-seizures> (Zugriff am 9. April 2020).
3. Keam SJ. Cenobamate: first approval. *Drugs* 2020;80:73–8.
4. Safety and pharmacokinetic study of YKP3089 as adjunctive therapy in subjects with partial onset seizures, NCT02535091 (clinicaltrials.gov).

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung



Therapie mit Rituximab in einer multizentrischen randomisierten Placebo-kontrollierten Studie

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

In einer kleinen Studie bei Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung, die Aquaporin-4-Antikörper-positiv waren, verhinderte Rituximab über einen Zeitraum von 72 Wochen neue Krankheitsschübe.

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) ist eine entzündliche neurologische Erkrankung mit Hauptmanifestationen im Bereich des Rückenmarks und der Sehnerven. Als Ursache wurden 2005 Aquaporin-4-Antikörper identifiziert, die das Krankheitsbild auslösen. Bei den meisten Patienten mit dieser Erkrankung weisen Tests die Aquaporin-4-Antikörper nach. Die Erkrankung unterscheidet sich pathophysiologisch von der multiplen Sklerose, was sich in unterschiedlichen Therapieansätzen niederschlägt. Standardtherapeutika wie Interferon beta, Fingolimod und Natalizumab, die bei der multiplen Sklerose wirken, beeinflussen nicht die NMOSD. Es gibt in der Zwischenzeit drei Sub-

stanzen, die bei der Erkrankung wirksam sind, nämlich Eculizumab [2], Satralizumab [3] und Inebilizumab [1]. Eculizumab ist allerdings sehr teuer und für die beiden anderen Substanzen sind ebenfalls hohe Preise zu erwarten. Daher wird nach therapeutischen Ansätzen gesucht, die preiswerter sind.

Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an acht Krankenhäusern in Japan (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Patienten mit NMOSD im Alter zwischen 16 und 80 Jahren, die nachgewiesene Aquaporin-4-Antikörper hatten. Die Standardtherapie erfolgte mit 5 bis 30 mg

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

Erkrankung	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind
Intervention	■ Rituximab (n = 19) ■ Placebo (n = 19)
Primärer Endpunkt	Erneuter Krankheitsschub
Sponsor	Japanische Behörden und Zenyaku Kogyo
Studienregisternummer	UMIN000013453 (UMIN clinical trial registry)

Prednisolon pro Tag. Die Patienten erhielten entweder Rituximab oder Placebo. Die Dosis von Rituximab betrug 375 mg/m² und wurde zunächst jede Woche für vier Wochen appliziert und dann alle sechs Monate. Die Begleittherapie mit Prednisolon wurde langsam ausgeschlichen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum ersten erneuten Schub der Erkrankung.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 50 Jahre alt und 95 % waren Frauen. Die Erkrankung bestand im Mittel seit 100 Monaten. Bei 60 % der Patienten war es in den zwei Jahren vor Studieneinschluss zu erneuten Krankheitsschüben gekommen. Der mittlere EDSS-Score (Expanded disability

status scale) betrug 3,7. Zwischen Mai 2014 und August 2017 wurden 38 Patienten eingeschlossen. Je 19 Patienten wurden der Rituximab- und der Placebo-Gruppe zugewiesen. Drei Patienten in der Rituximab-Gruppe brachen die Behandlung vorzeitig ab. In der Placebo-Gruppe kam es zu sieben erneuten Krankheitsschüben entsprechend 37 %, in der Rituximab-Gruppe trat kein weiterer Krankheitsschub auf. Dies entspricht einer Differenz von 30,8 % mit einem 95%-Konfidenzintervall von 12,3 bis 65,5 ($p = 0,0058$). Es traten jeweils vier schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) in den beiden Therapiegruppen auf. Die SAEs wurden allerdings als nicht therapiebedingt eingeschätzt.



Kommentar

Die kleine randomisierte Studie aus Japan zeigt eine mögliche Wirkung von Rituximab, einem monoklonalen Antikörper gegen CD20, bei der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung. Die Studie hatte allerdings nur 38 Teilnehmer und die Teilnehmer hatten insgesamt eine relativ geringe Schubrate in der Vorgeschichte. Die Ergebnisse dieser Placebo-kontrollierten Studie bestätigen die Ergebnisse einer Reihe von offenen Therapiestudien. Die Wirksamkeit von Rituximab müsste jetzt allerdings noch in einer größeren Studie nachgewiesen werden, wobei diese, nachdem jetzt drei andere wirksame Substanzen bekannt sind, nicht mehr Placebo-kontrolliert

sein könnte. Rituximab steht in der Zwischenzeit als Biosimilar zur Verfügung und ist im Vergleich zu Eculizumab [2] deutlich preiswerter.

Quelle

Tahara M, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:298–306.

Literatur

1. Cree BAC, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:1352–63.
2. Pittock SJ, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:614–25.
3. Yamamura T, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:2114–24.

Regeneration nach ischämischem Schlaganfall



Wirksamkeit und Sicherheit des GABA_A-α5-Antagonisten S44819 bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall: Die RESTORE-BRAIN-Studie

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

Der GABA_A-α5-Antagonist S44819 war für die Verbesserung des funktionellen Outcomes nach Schlaganfall in einer Behandlungsphase von 90 Tagen nach dem Ereignis einer Therapie mit Placebo nicht überlegen. Die Substanz wurde gut vertragen.

Mehr als 120 randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien haben in der Vergangenheit keine Wirksamkeit einer neuroprotektiven Therapie beim akuten ischämischen Insult gezeigt [1, 4, 7]. Der Fokus der Wissenschaft konzentriert sich

daher jetzt auf eine Verbesserung der funktionellen Defizite durch eine Förderung restaurativer Prozesse in den durch den Schlaganfall geschädigten Hirnarealen. In präklinischen Schlaganfallmodellen gibt es eine Vielzahl von Mechanismen, die die

Tab. 1. Studiendesign von RESTORE-BRAIN

Erkrankung	Akuter ischämischer Insult
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von S44819, einem GABA _A -α5-Antagonisten
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, interventionell, Phase II
Patienten	585
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ S44819 2-mal 150 mg ■ S44819 2-mal 300 mg ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Ein Wert von 0 bis 2 auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS)
Sponsor	Institut de Recherches Internationales Servier
Studienregister-Nr.	NCT 02877615 (ClinicalTrials.gov)

Regeneration nach Schlaganfall fördern oder behindern. Eine besonders wichtige Rolle spielt hier der GABA_A-

α 5-Rezeptor. Eine Hemmung dieses Rezeptors im Tiermodell bzw. bei transgenen Tieren, bei denen der Rezeptor ausgeschaltet ist, führt zu einer frühen und anhaltenden Verbesserung motorischer Funktion nach ischämischer Läsion. Daher sollte diese Substanz jetzt für die Regeneration motorischer Funktionen nach akutem ischämischem Insult beim Menschen untersucht werden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Proof-of-concept-Phase-II-Studie, in der die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von S44189 bei oraler Gabe bei Patienten mit stattgehabtem ischämischem Insult untersucht wurde (Tab. 1). Die Studie wurde an 92 Stroke-Units in 14 europäischen Ländern durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem akuten ischämischen Insult mit kortikaler Beteiligung und einer Schwere des Schlaganfalls auf der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) zwischen 7 und 22. Die Patienten erhielten entweder 2-mal 150 mg S44819, 2-mal 300 mg oder Placebo. Die Behandlung erstreckte sich über 90 Tage. Der primäre Endpunkt war ein Wert der modifizierten Rankin-Skala (mRS) von 0 bis 2. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem kognitive Funktionen mit dem MOCA (Montreal Cognitive Assessment) und dem Barthel-Index.

Studienergebnisse

Zwischen Dezember 2016 und November 2018 wurden 585 Patienten in die Studie aufgenommen. Davon erhielten 197 (34 %) 2-mal täglich 150 mg S44819, 195 (33 %) 2-mal täglich 300 mg S44819 und 193 (33 %) Placebo. Der primäre Endpunkt, die Auswertung des mRS mit der Shift-Analyse an Tag 90 unterschied sich nicht zwischen den beiden S44819-

Gruppen und der Placebo-Gruppe (Odds-Ratio [OR] 0,91; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,64–1,31; $p = 0,80$ für 150 mg S44819 im Vergleich zu Placebo und OR 1,17; 95%-KI 0,81–1,67; $p = 0,80$ für 300 mg S44819 im Vergleich zu Placebo). Ebenso unterschieden sich die dichotomisierten mRS-Werte an Tag 90 (mRS 0 bis 2 vs. 3 bis 6 oder mRS 0 bis 1 vs. 2 bis 6) nicht zwischen den drei Gruppen. Die sekundären Endpunkte zeigten ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede. Der mediane NIHSS-Score an Tag 90 betrug 4 (IQR 2 bis 8) in der 150-mg-S44819-Gruppe, 4 (2 bis 7) in der 300-mg-S44819-Gruppe und 4 (2 bis 6) in der Placebo-Gruppe. Ebenso ergaben sich für den MOCA bezüglich kognitiver Funktionen und den Barthel-Index bezüglich funktioneller Einschränkung keine Unterschiede. Häufigkeit und Art der unerwünschten Ereignisse waren in den drei Gruppen ähnlich. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Todesfälle durch die Studienmedikation.



Kommentar

Der Ansatz der hier durchgeführten Studie ist völlig neu, da es hier nicht um neuroprotektive Mechanismen in der Frühphase des ischämischen Insults geht, sondern um die Hemmung molekularer Vorgänge, die die Reorganisation und Regeneration nach stattgehabter zerebraler Ischämie verhindern. Leider war dieser experimentelle Ansatz, der in tierexperimentellen Modellen wirksam war [5], bei Patienten mit Schlaganfall nicht wirksam. Hier ist das gleiche Phänomen zu beobachten wie bei den Studien zur neuroprotektiven Therapie. Alle präklinischen Studien in Tiermodellen an Mäusen, Ratten und Primaten zeigten eine klinische Wirksamkeit. Sobald die Substanzen aber beim menschlichen Schlaganfall untersucht wurden, waren sie nicht mehr wirksam. Des-

sen ungeachtet sollten jedoch therapeutische Ansätze weiterverfolgt werden, mit denen möglicherweise die Regeneration nach ischämischem Insult verbessert werden kann. Experimentelle Ansätze in klinischen Studien, dies mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern zu erreichen, scheiterten leider ebenfalls [2, 3, 6], obwohl diese Substanzen in Tiermodellen wirksam waren.

Quellen

- Chabriet H, et al. Randomized efficacy and safety trial with oral S 44819 after recent ischemic cerebral event (RESTORE BRAIN study): a placebo-controlled phase II study. *Trials* 2020;21:136.
- Chabriet H, et al. Safety and efficacy of GABA_A alpha5 antagonist S44 819 in patients with ischaemic stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:226–33.

Literatur

- Cheng YD, et al. Neuroprotection for ischemic stroke: two decades of success and failure. *NeuroRx* 2004;1:36–45.
- Chollet F, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:123–30.
- Focus Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2018;393:265–74.
- Gladstone DJ, et al.; Heart and Stroke Foundation of Ontario Centre of Excellence in Stroke Recovery. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. *Stroke* 2002;33:2123–36.
- Hermann DM, et al. Preclinical concepts and results with the GABAA antagonist S44819 in a mouse model of middle cerebral artery occlusion. *Neural Regen Res* 2019;14:1517–8.
- Kraglund KL, et al. Neuroregeneration and vascular protection by citalopram in acute ischemic stroke (TALOS). *Stroke* 2018;49:2568–76.
- Savitz SI, et al. Future of neuroprotection for acute stroke: In the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol* 2007;61:396–402.

Therapiehinweise

Behandlung des akuten Schlaganfalls



Risiko intrakranieller Blutungen bei mechanischer Thrombektomie bei antikoagulierten Schlaganfallpatienten

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

Bei Patienten, die antikoaguliert sind und sich einer mechanischen Thrombektomie unterziehen müssen, ist das Risiko einer intrakraniellen Blutung signifikant erhöht, wenn eine Vorbehandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bestand. Dies ist nicht der Fall, wenn die Patienten mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) vorbehandelt wurden.

Die mechanische Thrombektomie im 24-Stunden-Zeitfenster ist Standardtherapie bei Patienten mit akutem ischämischen Insult und Verschluss der distalen Arteria carotis interna oder der proximalen Arteria cerebri media. Viele Patienten mit Vorhofflimmern sind oral antikoaguliert. Eine vorbestehende orale Antikoagulation könnte daher das Risiko intrakranieller Blutungen bei endovaskulärer Schlaganfalltherapie erhöhen. Ohne Antikoagulation beträgt das Risiko intrakranieller Blutungen nach Thrombektomie 4,4 % [1]. Unbekannt ist bisher, ob dieses Risiko tatsächlich erhöht ist und ob es einen Unterschied macht, ob die Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) vorbehandelt sind. Dies sollte daher in einer multizentrischen Beobachtungsstudie geklärt werden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische internationale Kohortenstudie,

die die Häufigkeit symptomatischer intrakranieller Blutungen bei Patienten untersuchte, die sich einer Thrombektomie unterzogen (Tab. 1). Verglichen wurden hierbei Patienten mit und ohne Vorbehandlung mit einer oralen Antikoagulation. Der primäre Endpunkt der Studie war die Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen und die Gesamtsterblichkeit nach 90 Tagen. Zusätzlich wurden eine systematische Literaturrecherche und eine Metaanalyse von 14 weiteren Studien durchgeführt.

Studienergebnisse

Insgesamt wurden 1932 Patienten in die Kohortenstudie aufgenommen. Dabei waren 1612 Patienten ohne Antikoagulation, 222 erhielten einen Vitamin-K-Antagonisten und 98 ein DOAK. Das mediane Alter betrug 74 Jahre und 50 % waren Frauen. Eine Vorbehandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten führte zu einem erhöhten Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen

mit einem adjustierten Odds-Ratio von 2,55 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,35–4,84) und einer erhöhten Gesamtsterblichkeit mit einem Odds-Ratio von 1,64 (95%-KI 1,09–2,47). Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen der vorherigen Einnahme von DOAK und dem Risiko intrakranieller Blutungen (Odds-Ratio 0,98; 95%-KI 0,29–3,35) und der Sterblichkeit (Odds-Ratio 1,35; 95%-KI 0,72–2,53). Diese Ergebnisse wurden reproduziert, wenn nur die Patienten ausgewertet wurden, bei denen Gerinnungswerte vorlagen. Die Rekanalisierungsraten waren ebenfalls bei Patienten unter DOAK höher als bei den Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten.

Eine Metaanalyse mit 7462 Patienten, von denen 855 orale Vitamin-K-Antagonisten, 318 DOAK sowie 6289 keine Antikoagulation (Kontrollen)

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

Erkrankung	Akuter Schlaganfall
Studienziel	Risiko intrakranieller Blutungen bei mechanischer Thrombektomie bei antikoagulierten Schlaganfallpatienten
Studientyp/Design	Kohortenstudie, multizentrisch (plus Metaanalyse und systematische Literaturrecherche)
Patienten	1932
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vitamin-K-Antagonist ■ Direktes orales Antikoagulans ■ Keine Antikoagulation
Primärer Endpunkt	Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen, Gesamtsterblichkeit nach 90 Tagen
Sponsor	Firmenunabhängig
Studienregister-Nr.	NCT 03496064 (ClinicalTrials.gov)

erhielten, ergab ähnliche Ergebnisse mit einem um 62 % erhöhten Risiko intrakranieller Blutungen bei Patienten, die mit VKA vorbehandelt waren, aber einer nicht signifikanten Erhöhung um 3 % bei Patienten, die mit DOAK vorbehandelt waren.



Kommentar

Die hier publizierte Kohortenstudie und die daraus resultierende Metaanalyse zeigten überzeugend, dass bei Patienten, die sich einer Thrombektomie unterziehen müssen, bei einer Vorbehandlung mit DOAK kein erhöhtes Risiko intrakranieller Blutungen im Vergleich

zu unbehandelten Patienten besteht. Im Mittel beträgt das Risiko in dieser Patientengruppe 5 %, während es bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten vorbehandelt sind, bei 8 bis 10 % liegt. Neben der besseren Wirksamkeit der DOAK in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern und der um 50 % reduzierten Rate an intrazerebralen Blutungen sind die vorliegenden Ergebnisse ein weiteres wichtiges Argument, Patienten mit Vorhofflimmern mit DOAK und nicht mit Vitamin-K-Antagonisten zu behandeln. Einschränkend muss allerdings angemerkt werden, dass es

sich im vorliegenden Fall um Registerstudien und nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Quelle

Meinel TR, et al. Endovascular stroke treatment and risk of intracranial hemorrhage in anticoagulated patients. Stroke 2020;51:892–8.

Literatur

1. Goyal M, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016;387:1723–31.

Antithrombotischen Therapie



Antikoagulation nach Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI)

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

In einer randomisierten Studie bei Patienten mit TAVI, die eine orale Antikoagulation erhielten, war die Inzidenz schwerer Blutungen über einen Zeitraum von einem Monat oder einem Jahr mit einer oralen Antikoagulation allein geringer als mit einer oralen Antikoagulation plus Clopidogrel.

Die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) wird bei Patienten mit symptomatischen schweren Aortenstenosen eingesetzt. Bei dem Eingriff selbst kommt es bei 3 bis 13 % der Patienten zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Blutungen und bei 1 % bis 12 % der Patienten innerhalb eines Jahres zu einem ischämischen Insult. Viele Patienten mit Aortenklappenstenosen haben zusätzlich Vorhofflimmern und benötigen dann eine Antikoagulation. Im Moment gibt es keine

Daten aus großen randomisierten Studien, ob bei Patienten mit einer Indikation für eine Antikoagulation nach TAVI eine Antikoagulation ausreichend ist oder ob zusätzlich ein Thrombozytenfunktionshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel verwendet werden sollte. Dies sollte in einer randomisierten Studie in Holland untersucht werden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte Studie bei Patienten, die sich

Tab. 1. Studiendesign POPular TAVI [nach Nijenhuis et al. 2020]

Indikation	Antikoagulation nach Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI)
Studientyp/Design	Randomisiert, open Label
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antikoagulation allein (n = 157) ■ Clopidogrel plus Antikoagulation (n = 156)
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> ■ alle Blutungskomplikationen ■ nicht prozedurbedingten Blutungen über einen Zeitraum von 12 Monaten
Sponsor	Netherlands Organization for Health Research and Development
Studienregisternummer	NCT 02247128 (ClinicalTrials.gov)

einer TAVI unterzogen und die eine Indikation für eine orale Antikoagulation hatten (z. B. Vorhofflimmern). Die Patienten wurden in zwei Arme randomisiert. Die Patienten eines Arms erhielt vor der TAVI und dann für drei Monate Clopidogrel 75 mg. Alle Patienten waren antikoaguliert (Tab. 1).

Tab. 2 Ergebnisse POPular TAVI [nach Nijenhuis et al. 2020]

	Antikoagulation allein (n = 157) [n]	Clopidogrel plus Antikoagulation (n = 156) [n]	Risk-Ratio (RR)
Blutungen	34 (21,7%)	54 (34,6%)	RR 0,63; 95%-KI 0,43–0,90; p = 0,01
Nicht prozedurbedingte Blutungen	34 (21,7%)	53 (34,0%)	RR 0,64; 95%-KI 0,44–0,92; p = 0,02
Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, nicht prozessbedingte Blutungen, Schlaganfall oder Myokardinfarkt	49 (31,2%)	71 (45,5%)	Differenz: –14,3 Prozentpunkte; 95%-KI für Nichtunterlegenheit –25,0 bis –3,6 RR 0,69; 95%-KI für Überlegenheit 0,51–0,92
Kombination aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, ischämischen Schlaganfall oder Myokardinfarkt	21 (13,4%)	27 (17,3%)	Differenz –3,9 Prozentpunkte; 95%-KI für Nichtunterlegenheit –11,9 bis 4,0 RR 0,77; 95%-KI für Überlegenheit 0,46–1,31

KI: Konfidenzintervall; RR: Risk-Ratio

Die beiden primären Endpunkte waren *alle Blutungskomplikationen* und die *nicht prozedurbedingten Blutungen* über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die Blutungen im Rahmen der Intervention wurden nach BARC (Bleeding academic research consortium) als Typ-4-Blutungen eingestuft. Blutungen an der Punktionsstelle wurden als nicht prozessbedingt gewertet. Die beiden sekundären Endpunkte waren die Häufigkeit von Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, nicht prozessbedingte Blutungen, Schlaganfall oder Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten und die Kombination aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, ischämischen Schlaganfall oder Myokardinfarkt.

Ergebnisse

Die Studienkoordinatoren randomisierten 157 Patienten zu einer alleinigen oralen Antikoagulation und 156 Patienten zu einer Antikoagulation in Kombination mit Clopidogrel. Die Patienten waren im Mittel 81 Jahre alt und 72 % hatten eine schwerwiegende Herzinsuffizienz. Bei 63 % der Patienten lag eine schwere

Aortenstenose vor und 95 % hatten Vorhofflimmern.

Die meisten Blutungen traten im Bereich der Zugangskatheter auf. Sie erfolgten am häufigsten im ersten Monat auf und waren leicht (Tab. 2).



Kommentar

Grundsätzlich geht es bei der antithrombotischen

Therapie von Patienten, die eine TAVI erhalten und gleichzeitig eine Indikation für eine orale Antikoagulation haben, darum, Blutungskomplikationen des Eingriffs soweit wie möglich zu reduzieren. Auf der anderen Seite muss gewährleistet sein, dass es keine Thrombenbildung auf der Prothese gibt, die dann zu Schlaganfällen oder systemischen Embolien führen können. Die randomisierte Studie aus Holland, die vom holländischen Wissenschaftsministerium finanziert war, zeigt, dass bei Patienten mit einer Indikation für eine orale Antikoagulation die Kombination aus einer oralen Antikoagulation plus Clopidogrel zu einer signifikant erhöhten Rate von Blutungen führt im Vergleich zu einer alleinigen oralen Antikoagulation. Bezüglich ischämischer Ereignisse

waren die beiden Therapiegruppen ähnlich. Hier muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass die Zahl der Patienten relativ gering war und statistisch valide Aussagen nur zu den Blutungskomplikationen gemacht werden können.

Im Moment werden mehrere Studien zur Frage der optimalen antithrombotischen Therapie bei TAVI durchgeführt. Eine Studie, die bei Patienten mit TAVI ohne Indikation für eine orale Antikoagulation eine antithrombotische Therapie mit Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu 10 mg Rivaroxaban plus ASS über drei Monate untersuchte, wurde vorzeitig abgebrochen. Bei Patienten, die Rivaroxaban erhielten, war es zu einer erhöhten Zahl von Blutungen gekommen [2]. Im Moment läuft noch eine weitere Studie (ATLANTIS). Im experimentellen Arm erhalten die Patienten 5 mg Apixaban oder eine reduzierte Dosis von 2,5 mg Apixaban, wenn Apixaban mit einem Thrombozytenfunktionshemmer kombiniert wird. Im Kontrollarm erhalten die Patienten eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, wenn die Indikation für eine orale Antikoagulation besteht, oder eine Thrombozytenfunktionshemmung allein (einfach oder doppelt) oder bei Bedarf eine Kombination aus Antikoagulation und Thrombozytenfunktionshemmern [1].

Quelle

Nijenhuis VJ, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* published online March 29, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa1915152.

Literatur

1. Collet J-P, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial. *Am Heart J* 2018;200:44–50.
2. Dangas GD, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;382:120–9.

Rivaroxaban in der VOYAGER-PAD-Studie



Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit nach Revaskularisierung

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

In einer randomisierten Studie wurden Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, die entweder interventionell gestentet oder operiert waren, zu 2-mal 2,5 mg Rivaroxaban plus Acetylsalicylsäure (ASS) randomisiert oder zu Placebo plus ASS. In der Rivaroxaban-Gruppe war der primäre Endpunkt aus akuter Extremitätenischämie, Amputation, Herzinfarkt, ischämischem Insult oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen um 15 % gegenüber Placebo reduziert. Die Blutungsraten waren unter Rivaroxaban erhöht.

Es gibt sehr viele randomisierte Studien zur Prävention vaskulärer Ereignisse mit antithrombotischer Therapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder ischämischem Insult. Demgegenüber gibt es bisher nur relativ wenige randomisierte Studien zum Einsatz von Antikoagulanzen oder Thrombozytenfunktionshemmern bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Die COMPASS-Studie hatte Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit eingeschlossen und gezeigt, dass die Kombination von 2-mal 2,5 mg Rivaroxaban (Xarelto®) plus ASS wirksamer ist als eine Monotherapie mit ASS [2]. Entsprechende Daten zu Patienten, bei denen ein revaskularisierender Eingriff wegen peripherer arterieller Verschlusskrankheit durchgeführt wurde, gab es bisher nicht.

Studiendesign

Die VOYAGER-PAD-Studie schloss Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit ein, die sich einer Revaskularisierung unterzogen

hatten (Tab. 1). Die Patienten wurden entweder zu 2-mal 2,5 mg Rivaroxaban plus 100 mg ASS oder Placebo plus ASS randomisiert. Der primäre Studienendpunkt war die Kombination von akuter Extremitätenischämie, Amputation aus vaskulären Gründen, Herzinfarkt, ischämischem Schlaganfall oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen. Der primäre Sicherheitsendpunkt waren schwerwiegende Blutungen definiert nach der TIMI-Klassifikation. Als sekundärer Endpunkt wurden schwerwiegende Blutungen nach den ISTH-Kriterien erfasst [1].

Ergebnisse

Insgesamt wurden 6564 Patienten randomisiert; 3286 zu Rivaroxaban und 3278 zu Placebo. Die Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt und drei Viertel waren Männer. 35 % waren Raucher. Die meisten Patienten hatten als Symptom eine Claudicatio intermittens. Zwei Drittel der Patienten waren zuvor endovaskulär und ein Drittel chirurgisch behandelt worden. 80 % der Patienten wurden mit einem Statin behandelt.

Tab. 1. Studiendesign VOYAGER PAD

Erkrankung	Periphere arterielle Verschlusskrankheit nach Revaskularisierung
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2-mal 2,5 mg Rivaroxaban plus 100 mg ASS ■ Placebo plus 100 mg ASS
Primärer Endpunkt	Akute Extremitätenischämie, Amputation aus vaskulären Gründen, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen.
Sponsor	Bayer und Janssen Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT 02504216 (ClinicalTrials.gov)

Der primäre Endpunkt trat bei 508 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 584 Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Die Kaplan-Meier-Schätzung der Inzidenz nach drei Jahren lag bei 17,3 % bzw. 19,9 % (Hazard-Ratio [HR] 0,85; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,76–0,96; $p=0,009$). Nach TIMI-Kriterien traten bei 62 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 44 Patienten in der Placebo-Gruppe schwerwiegende Blutungskomplikationen auf (2,65 % und 1,87 %; HR 1,43; 95%-KI 0,97–2,10; $p=0,07$). Nach ISTH-Kriterien traten bei 140 Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe, verglichen mit 100 Patienten in der Placebo-Gruppe, schwerwiegende Blutungen auf (5,94 % und 4,06 %; HR 1,42; 95%-KI 1,10–1,84; $p=0,007$).



Kommentar

Die VOYAGER-PAD-Studie zeigt eindrucksvoll, dass die Kombination von niedrigdosiertem Rivaroxaban mit ASS schwerwiegende vaskuläre Ereignisse und Amputa-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

tionen signifikant häufiger reduziert als eine Monotherapie mit ASS. Die relative Risikoreduktion beträgt 15%. Demgegenüber steht eine Erhöhung schwerwiegender Blutungen, die nach TIMI-Kriterien allerdings nicht signifikant ist. Die schwerwiegenden Blutungskomplikationen wie intrakranielle Blutungen und tödliche Blutungen waren zwischen den beiden Therapiegruppen nicht unterschiedlich. Die einzige Einschränkung der Studie ist die relativ hohe Drop-out-Rate mit 14%/Jahr. Dies entspricht

aber auch den Daten aus anderen randomisierten Therapiestudien. Mit der Kombination von niedrigdosiertem Rivaroxaban plus ASS steht jetzt eine neue wirksame Prophylaxe für Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit zur Verfügung, die sich einer Revaskularisierung unterziehen mussten.

Quelle

Bonaca MP, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. N Engl J Med pub-

lished online March 28, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2000052.

Literatur

1. Capell WH, et al. Rationale and design for the vascular outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). Am Heart J 2018;199:83–91.
2. Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377:1319–30.

Therapie venöser Thromboembolien



Apixaban versus Dalteparin bei Patienten mit malignen Tumoren: die CARAVAGGIO-Studie

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

In einer randomisierten Studie war orales Apixaban subkutanem Dalteparin zur Behandlung venöser Thromboembolien bei Patienten mit malignen Tumoren nicht unterlegen. Das Risiko schwerwiegender Blutungen war ähnlich hoch.

Patienten mit malignen Tumoren haben ein hohes Risiko für venöse Thromboembolien und Lungenembolien. Aktuelle Leitlinien empfehlen den Einsatz von niedermolekularem Heparin für die Behandlung von venösen Thromboembolien bei Patienten mit malignen Tumoren [2]. Als Alternative kommen bei Patienten ohne erhöhtes Risiko schwerwiegender Blutungen durch gastrointestinale oder urogenitale Tumoren auch Rivaroxaban oder Edoxaban in Betracht [2]. Mit der vorliegende Studie wollten die Autoren den Nutzen von Apixaban (Eliquis®) im Vergleich zu Dalteparin (Fragmin®) bei Patienten

mit venösen Thromboembolien und maligner Grunderkrankung untersuchen.

Studiendesign

Es handelte sich um eine multinationale randomisierte Studie [1] (Tab. 1). Sie hatte ein offenes Design mit verblindeter Bewertung der Endpunkte. Patienten mit malignen Tumoren, die eine symptomatische oder zufällig entdeckte proximale tiefe Beinvenenthrombose oder eine Lungenembolie hatten, erhielten entweder Apixaban oder Dalteparin. Apixaban wurde zweimal täglich in einer Dosis von 10 mg für die ersten sieben Tage gege-

Tab. 1. Design der CARAVAGGIO-Studie [nach Agnelli et al. 2020]

Erkrankung	Venöse Thromboembolien bei malignen Tumoren
Studientyp/Design	Randomisiert, open-Label, verblindete Bewertung
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Apixaban 2-mal 5 mg/Tag (n = 576) ■ Dalteparin 200 I.E./kg KG/Tag (n = 579)
Primärer Endpunkt	Rezidivierende venöse Thromboembolie
Sponsor	Bristol-Myers Squibb-Pfizer Alliance
Studienregisternummer	NCT 03045406 (ClinicalTrials.gov)

KG: Körpergewicht

ben, gefolgt von 5 mg 2-mal täglich. Dalteparin wurde in einer Dosis von 200 I. E. pro Kilogramm Körpergewicht 1-mal täglich im ersten Monat gegeben und einer Dosis von 150 I. E. pro Kilogramm Körpergewicht 1-mal täglich subkutan für die folgende Zeit. Die Behandlung erfolgte über sechs Monate. Der primäre Endpunkt der Studie war die Häufigkeit erneuter venöser Thromboembolien. Der primäre Sicherheitsendpunkt war

die Häufigkeit schwerwiegender Blutungskomplikation.

Ergebnisse

Die Studie schloss 1071 Patienten ein. 576 wurden mit Apixaban und 579 mit Dalteparin behandelt. Das mittlere Alter betrug 67 Jahre. 54 % der Patienten hatten eine Lungenembolie erlitten und 47 % eine tiefe Beinvenenthrombose.

Rezidivierende venöse Thromboembolien traten bei 32 von 576 Patienten (5,6 %) in der Apixaban-Gruppe auf und bei 46 von 579 Patienten (7,9 %) in der Dalteparin-Gruppe (Hazard-Ratio 0,63; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,37–1,07; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Bei 22 Patienten (3,8 %) in der Apixaban-Gruppe und bei 23 Patienten in der Dalteparin-Gruppe (4,0 %) traten schwerwiegende Blutungskomplikationen auf (Risk-Ratio 0,82; 95 %KI 0,40–1,69; $p = 0,60$). Die Häufigkeit schwerwiegender gastrointestinaler Blutungen war ebenso wie die Häufigkeit nicht gastrointestinaler Blutungen nicht unterschiedlich.



Kommentar

Patienten mit malignen Tumoren und venösen Thromboembolien haben ein hohes Rezidivrisiko. Dies lag in der vorliegenden Studie bei einer Beobachtungszeit von sechs Monaten bei durchschnittlich 5,6 % bis 7,9 %. Die Wirksamkeit niedermolekularer Heparine zur Behandlung von venösen Thromboembolien bei Patienten mit malignen Tumoren ist gut belegt. Nachteil ist allerdings, dass die Gabe subkutan erfolgen muss. Daher werden orale Alternativen in Form von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) untersucht. Die CARAVAGGIO-Studie zeigte einen starken Trend zugunsten von Apixaban im Vergleich zu Dalteparin für die Prävention erneuter venöser Thromboembolien, wobei der Unterschied die statistische Signifikanz knapp verfehlte. Beruhigend ist die Beobachtung, dass es keinen Unterschied für schwerwiegende Blutungskomplikation zwischen Apixaban und Dalteparin gab. Ein Drittel der Patienten hatten gastrointestinale Tumoren. Dies ist relevant,

da in der Studie mit Edoxaban [3] ein erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren und Edoxaban beobachtet worden war. Zusammengefasst stellen DOAK wie Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban eine Alternative zu niedermolekularem Heparin bei Patienten mit venösen Thromboembolien und malignen Tumoren dar, deren Nierenfunktion normal ist (Creatinin-Clearance > 30 ml/min).

Quelle

Agnelli G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020. Mar 29. doi: 10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print].

Literatur

1. Agnelli G, et al. Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2018;118:1668–78.
2. Farge D, et al. 2019 International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e566–e81.
3. Raskob GE, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–24.

Spinale Muskelatrophie



Wirksamkeit von Nusinersen bei erwachsenen Patienten

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

In einer prospektiven Beobachtungsstudie in Deutschland zeigten sich ein gutes Sicherheitsprofil und eine klinische Wirksamkeit von Nusinersen bei der Behandlung von 139 Patienten mit spinaler Muskelatrophie vom Typ 5q bei Erwachsenen.

Die spinale Muskelatrophie vom Typ 5q ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung, die zu einer progredienten Muskelatrophie und zu Paresen führt. Neuropathologisch liegt der Erkrankung eine Degeneration der Vorderhornzellen im Rückenmark zugrunde. Die Krankheit geht mit progredienten Paresen und bei finalem Fortschreiten mit einer Lähmung der Atemmuskulatur einher. Die Häufigkeit liegt bei etwa 1 : 11 000 Personen. Der Gendefekt für die 5q-spinale Muskelatrophie ist bekannt. Nusinersen (Spinraza®) ist ein Antisense-Oligonukleotid, das die Expression des SMN2 Gens modifi-

ziert, so zu einer erhöhten Produktion des SMN-Proteins führt und damit die motorische Funktion verbessert. Die Wirksamkeit der Substanz wurde in zwei randomisierten Studien bei Kindern und Jugendlichen belegt [1, 2]. Die Ergebnisse dieser Studien führten zur Zulassung von Nusinersen in Europa. Es gibt bisher aber nur sehr wenige Daten zum Einsatz von Nusinersen bei Erwachsenen mit spinaler Muskelatrophie.

Studiendesign

Die Studie wurde an zehn deutschen Universitätskliniken als prospektive Kohortenstudie durchgeführt. Patienten mit genetisch nachgewiesener spinaler Muskelatrophie vom Typ 5q im Alter zwischen 16 und 65 Jahren wurden eingeschlossen. 12 mg Nusinersen wurden an den Tagen 1, 14, 28 und 63 intrathekal appliziert. Die Erhaltungstherapie erfolgte alle vier Monate. Der primäre Endpunkt der Studie war der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded Score (HFMSE) in den Monaten 6, 10 und 14. Der HFMSE besteht aus 33 motorischen Einzelfunktionen zur Beurteilung von Aktivitäten des täglichen Lebens. Jedes Item wird auf einer Skala von 0 bis 2 bewertet, wobei höhere Punktzahlen eine bessere Motorik anzeigen, bis zu einem Maximum von 66 Punkten. Eine Veränderung der Punktzahl um mindestens drei Punkte wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen.

Ergebnisse

Zwischen Juli 2017 und Mai 2019 wurden 173 Patienten untersucht, von denen 139 (80 %) in das Register eingeschlossen wurden; davon 124 (89 %) in die 6-Monats-Analyse, 92 (66 %) in die 10-Monats-Analyse und 57 (41 %) in die 14-Monats-Analyse. Die mittleren HFMSE-Scores waren im Vergleich zum Ausgangswert nach sechs Monaten signifikant erhöht (mittlerer Unterschied 1,73 Punkte (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,05–2,41; $p < 0,0001$). Nach zehn Monaten betrug die Verbesserung 2,58 Punkte (95%-KI 1,76–3,39; $p < 0,0001$), und nach 14 Monaten 3,12 Punkte (95%-KI 2,06–4,19; $p < 0,0001$). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung (≥ 3 Punktezunahme) der HFMSE-Scores wurde bei 35 (28 %) von 124 Patienten nach sechs Monaten, bei 33 (35 %) von 92 nach zehn Monaten und bei 23 (40 %) von 57 nach 14 Monaten beobachtet.

Sicherheit

Nach 14 Monaten waren die häufigsten Nebenwirkungen Kopfschmerzen bei 61 Patienten (35 %), Rückenschmerzen bei 38 Patienten (22 %) und Übelkeit bei 19 (11 %). Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.



Kommentar

Nachdem die Wirksamkeit von Nusinersen bei der pädiatrischen Manifestation der spinalen Muskelatrophie nachgewiesen war,

stellte sich jetzt die Frage, ob die Substanz auch bei Erwachsenen, bei denen die Krankheit sehr viel langsamer verläuft, wirksam ist. Die Beobachtungsstudie aus Deutschland schloss eine große Variation von erwachsenen Patienten ein, die zum Teil auch schwere Verläufe hatten. Nusinersen war wirksam. Üblicherweise würde man eine Verschlechterung des HFMSE-Scores im Rahmen des Fortschreitens der Krankheit erwarten. Die intrathekale Applikation von Nusinersen ist vor allem bei Patienten mit einer Skoliose eine Herausforderung, wobei die Gabe dann in der Regel durch die Neuroradiologen unter Bildgebung erfolgt. Es bleibt abzuwarten, ob die prospektiv erhobenen Registerdaten ausreichen, um auch eine Erstattung von Nusinersen bei Erwachsenen zu erreichen.

Quelle

Hagenacker T, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:317–25.

Literatur

1. Finkel RS, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723–32.
2. Mercuri E, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378:625–35.



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

