

Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

Psoriasis: neue Therapie?

Fragestellung

Psoriasis ist eine entzündliche, chronische, von T-Lymphozyten medierte Erkrankung. Die mittelschweren bis schweren Schübe beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten stark. Die lokalen Behandlungen sind kaum wirksam und schwer zu befolgen. Ponesimod ist ein funktioneller Agonist des Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptors-1 (S1PR1). Es bewirkt eine Internalisierung des S1PR1, verhindert so die Migration von T- und B-Lymphozyten aus den Lymphknoten und reduziert die Anzahl ersterer im Blut rasch. Dies ist nach dem Absetzen der Behandlung schnell reversibel. Wie verhält es sich mit der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Ponesimod bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis?

Methode

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-2-Studie mit parallelen Gruppen. Die eingeschlossenen Patienten waren 18–60 Jahre alt mit einem PASI-Score (Psoriasis Area Severity Index, Score von 0–72) von mindestens 10 und mindestens 10% erkrankter Hautoberfläche. Die Randomisierung erfolgte in zwei Phasen: (1.) Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:2:2 randomisiert und erhielten 16 Wochen lang entweder Placebo oder Ponesimod in einer Dosis von 20 oder 40 mg/Tag. (2.) In der Erhaltungsphase wurde die Thera-

pie der Patienten unter Placebo fortgesetzt. Diejenigen unter Ponesimod wurden im Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten entweder weiterhin dieselbe Dosis Ponesimod oder Placebo. Sie wurden an Tag 8, 15 sowie in Woche 3, 8, 16, 22, 28 und 29 untersucht. Bei jedem Termin wurden der PASI- und der PGA-Score ermittelt (Physician's Global Assessment score: 0 = keine Läsionen, 5 = starke Läsionen). Letzterer wurde von den Patienten selbst bestimmt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine Reduktion des PASI-Score um 75% nach 16 Wochen. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war ein PGA von 0–1.

Resultate

326 Patienten wurden randomisiert und 123 brachen die Studie vorzeitig ab. In Woche 16 erreichten 46% der Patienten unter Ponesimod (20 oder 40 mg) den primären Wirksamkeitsendpunkt, gegenüber 13,4% in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). In der Erhaltungsphase wurde in Woche 28 unter 20 mg Ponesimod von 71,4% und unter 40 mg von 77,4% der Patienten der PASI 75 erreicht.

Probleme

Die hohe Zahl der Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrachen, ist zwar überraschend, 31 davon erhielten jedoch das Placebo, und die anderen beendeten die Therapie aufgrund fehlender Wirksamkeit. Die hohen positiven Ansprechraten in Woche 28 sind möglicherweise durch den hohen Anteil der Patienten

bedingt, die bereits in der Induktionsphase auf die Behandlung angesprochen haben. Vier Patienten erlitten einen AV-Block 2. Grades, eine Komplikation, die in dieser Therapieklasse, zu der auch das bei Multipler Sklerose eingesetzte Fingolimod gehört, bekannt ist. Schlussendlich war der Sponsor (Actelion Pharm.) aktiv an der Studie beteiligt: Studiendesign, Daten, Redaktion. Die Validität der Resultate wurde jedoch durch die Autoren bestätigt.

Kommentar

Ponesimod ist mit hoher Wahrscheinlichkeit wirksamer als Placebo. Nichtsdestotrotz sollte diese Medikamentenklasse mit Vorsicht und niedriger Anfangsdosierung am ersten Tag sowie EKG-Kontrolle eingesetzt werden, um AV-Überleitungsstörungen feststellen zu können. Zudem kann Ponesimod, insbesondere bei Patienten mit Adipositas, welche häufig mit Psoriasis assoziiert ist, zu Hepatotoxizitätssymptomen führen. Es kann wie Fingolimod Dyspnoe verursachen (26% der Patienten unter 40 mg), da der S1PR1 auch in der Bronchialmuskulatur exprimiert wird. Ein Vorteil ist die Reversibilität des Wirkstoffs innerhalb von ca. einer Woche mit Wiederanstieg der Lymphozytenzahl. Fazit: Ein erfolgreiches Medikament gegen eine mitunter belastende Krankheit, das jedoch mit Vorsicht angewendet werden sollte.

Vaclavkova A, et al. *Lancet*. 2014;384:20136.

Wie man studiert, so behandelt man?

In einer amerikanischen Studie wurde der Zusammenhang zwischen den Ausgaben praktizierender Ärzte und ihrer Ausbildungsstätte analysiert. Resultat: Je «verschwendischer» die Ausbildungsstätte (Prestige-Universitäten) und je wohlhabender der Ort der Praxisniederlassung, desto höher die Ausgaben pro Patient (im Durchschnitt um 2000 \$), verglichen mit Ärzten, die in weniger wohlhabenden Regionen ausgebildet wurden. Wie man sich bettet, so liegt man ...

Chen C, et al. *JAMA*. 2014;312:2385.

Metformin und Laktatazidose

Sie erinnern sich bestimmt an die Laktatazidosefälle unter Phenformin (vom Markt genommen), insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Metformin, welches ebenfalls der Klasse der Biguanide angehört, ist sehr viel sicherer. Im Allgemeinen verursacht

es einen Laktatazidosefall bei 3–10 Personen/100 000 Patientenjahren. Vorsichtsmassnahme: Bei Patienten mit glomerulärer Filtrationsrate von 30–45 ml/min (Niereninsuffizienzstadium 3) sollte die Maximaldosis von 1000 mg/Tag nicht überschritten werden. Unter 30 ml/min ist von einer Verschreibung abzusehen.

Inzucchi SE, et al. *JAMA*. 2014;312:2668.

Glykämischer Index: unnützig?

Der Glykämische Index ist ein Mass, das die blutzuckersteigernde Wirkung nach Zuckerkonsum beschreibt. Daher wird der Verzehr sogenannter «langsamer» Zucker empfohlen. In einer nach strengen Kriterien durchgeführten Studie mit freiwilligen adipösen Probanden in metabolischen Zentren wurden vier verschiedene Diäten getestet: eine mit hohem Kohlenhydratanteil (60% der Kalorien) und eine mit 40% Kohlenhydraten, jeweils

mit hohem oder niedrigem Glykämischen Index. Resultate: Entgegen den allgemeinen Aussagen führten die Diäten mit niedrigem Glykämischen Index zu einer erhöhten Insulinresistenz und verbesserten die Blutfettwerte nicht. Eines ist jedoch sicher: Die besten Resultate wurden, unabhängig vom Glykämischen Index, bei einer Diät mit 40% Kohlenhydraten erzielt.

Sacks FS, et al. *JAMA*. 2014;312:2531.

Neue orale Antikoagulantien

Eine Metaanalyse von sechs qualitativ hochstehenden Studien an ~57 000 Patienten hat ergeben, dass die neuen oralen Antikoagulantien im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten oder Acetylsalizylsäure, ungeachtet ihrer Klasse, ca. halb so viele zerebrale Blutungen verursachen: Odds ratio 0,49. Das Ende der Vitamin-K-Antagonisten?

Vespa PM, et al. *JAMA*. 2014;312:2562.