Eculizumab (Soliris®)

Ein grosser Schritt in der Immunmodulation oder finanzieller Irrsinn?

Félix Rohrer[a], Fabian Lentze[a], Sven Peine[b], Jan Schmidtko[a, c]

[a] Klinik für Innere Medizin und Nephrologie, Sonnenhofspital, Bern
[b] Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
[c] Centre de Transplantation d'Organes, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne.

Wirkmechanismus

Eculizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler $IgG_{2/4k}$-Antikörper, der sich mit hoher Affinität an das C5-Protein des Komplementsystems bindet und dadurch dessen Aufspaltung in die inflammatorischen, prothrombotischen und lytischen Komponenten C5a und C5b-9 blockiert. Es ist momentan der erste und einzige Wirkstoff, der die terminale Komplementaktivierung zu inhibieren vermag.

Indikationen

Eculizumab ist der einzig wirksame und sichere – wenn auch nicht kurative – Wirkstoff zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH), in der die erworbene Defizienz der C3/5-Konvertase-Inhibitoren in der hämatopoietischen Zelllinie zu einer hämolytischen Anämie führt. Die Wirksamkeit des Wirkstoffes wurde in zwei offenen, prospektiven, nicht kontrollierten Phase-3-Studien [1–3] mit insgesamt 108 Patienten und einer plazebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studie mit 87 Patienten gezeigt (Evidenz Ib) [4]. Die Therapie mit Eculizumab vermochte die Hämolyse zu hemmen und somit die Anämie soweit zu verbessern, dass keine Erythrozytentransfusionen mehr nötig waren. Patienten berichteten über weniger Müdigkeit und subjektiv verbesserte Lebensqualität [1, 4]. Thrombotische Ereignisse konnten um 85% reduziert werden [5]. Die alternativen Behandlungsmöglichkeiten zu Eculizumab sind aktuell nur symptomatisch (Erythrozytentransfusionen).

Die zweite aktuell zugelassene Indikation für Eculizumab ist das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS). Dabei führen Mutationen im alternativen Weg der Komplementkaskade zu einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) mit lebensbedrohlichen Folgen (hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Nierenversagen, Multiorganbeteiligung). Als Goldstandard der Therapie galt bisher die Plasmapherese. Diese Therapie vermag jedoch das Fortschreiten der Niereninsuffizienz nicht zu verhindern: Bis zu 40% der Patienten sterben oder haben ein terminales Nierenversagen innerhalb eines Jahres nach einer ersten Episode eines aHUS [6]. Nach 15 Jahren sind 90% der Patienten dialysepflichtig [7]. Die aufgrund eines aHUS durchgeführten Nierentransplantationen führten in 60–80% zum Transplantatverlust [8]. Eine kurative Lösung stellt die kombinierte Leber- und Nierentransplantation dar. Dieser Eingriff ist jedoch mit einer hohen Mortalität und Morbidität assoziiert. Eculizumab bietet nun eine hochspezifische und gut tolerierte therapeutische Alternative. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde bei 37 Patienten in zwei prospektiven, kontrollierten Phase-2-Studien über einen Zeitraum von aktuell zwei Jahren untersucht [9, 10]. Der Einsatz von Eculizumab konnte dabei die komplementassoziierte TMA verhindern und eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion um 25% und der Thrombozytenzahl erreichen. Es zeigten sich auch nach zwei Jahren keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Das Nebenwirkungsprofil ähnelte demjenigen der Plazebogruppe (Evidenz IIa).

Kritische Bemerkungen

Wie oben zusammengefasst, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab für die Indikationen PNH und aHUS gezeigt, wobei die Anzahl eingeschlossener Patienten gering war und die Studien vom pharmazeutischen Hersteller unterstützt wurden. Aktuell werden weiterhin mit Eculizumab behandelte Patienten in offene Studien eingeschlossen, wie in das PNH-Registry mit aktuell 1000 Patienten und das aHUS-Registry, in dem bis zu 2000 Patienten eingeschlossen werden sollen. Dadurch werden weiterhin anwendungsbezogene Daten und Erfahrungen über Eculizumab erhoben.

Die Inhibition des terminalen Komplementkomplexes führt zu einer Vulnerabilität des Immunsystems gegenüber bekapselten Erregern wie *Neisseria meningitidis*. Deswegen müssen Patienten mindestens 14 Tage vor Beginn einer Therapie mit Eculizumab eine tetravalente Meningokokkenimpfung erhalten. Falls diese 14-tägige

Zeitspanne nicht eingehalten werden kann, muss eine antibiotische Prophylaxe (z.B. mit Ciprofloxacin) für diesen Zeitraum erfolgen. Anzumerken ist, dass sich bei geimpften Patienten unter Eculizumab im Vergleich zu Plazebo bisher keine vermehrten *N.-meningitidis*-Infektionen gezeigt haben.

Preis

Aktuell zählt Eculizumab zu den sehr teuren Medikamenten auf dem Weltmarkt. Nach unserem Wissen gibt es nur einen Artikel, der das Kosten-Nutzen-Verhältnis für Eculizumab in der Indikation der PNH analysiert. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die festgelegten Grenzen für «akzeptable» Kosten pro *quality-adjusted life year* (QALY) massiv überschritten werden und die Therapie somit nicht kosteneffizient sei [11]. Da die PNH mit einer Prävalenz von 10–20 Fällen pro 1 Million Einwohner als eine «Orphan disease» gilt, kann diskutiert werden, ob die gleichen Massstäbe angewendet werden können wie für andere Krankheitsbilder und deren Therapien. Es ist eine grundlegende ethische und gesellschaftspolitische Frage, wie hoch die Kosten für solche seltenen Erkrankungen sein dürfen, um noch als «kosteneffizient» zu gelten.
Wir haben die jährlichen Kosten für eine Therapie mit Eculizumab geschätzt. Mit dem Listenpreis gemäss Compendium von 5948.80 CHF/300 mg Eculizumab kommt man auf den beträchtlichen Betrag von 642 600 CHF/Jahr; und dies lebenslänglich. Eine Therapie mittels Plasmapherese hingegen ist deutlich billiger (ungefähr 4000 bis 5000 CHF/Sitzung, initial mindestens fünf Sitzungen, dann regelmässige Behandlung). Selbst wenn man einberechnet, dass Patienten unter Plasmapherese zusätzliche Nierenersatzverfahren benötigen, die ungefähr 80 000 CHF/Jahr kosten, ist Eculizumab die deutlich teurere Option. Anderseits steigert die Therapie mit Eculizumab die Lebensqualität und wirkt sich auf einen günstigeren Krankheitsverlauf aus.
Es werden dringend prospektive und randomisierte Studien benötigt, um diese Problematik vollumfänglich abschätzen und so klarere Empfehlungen abgeben zu können und um eine bessere Entscheidungsgrundlage zum Einsatz von Eculizumab zu etablieren.

Aussicht

Zurzeit laufen zahlreiche Studien, um weitere Einsatzmöglichkeiten von Eculizumab zu erforschen. Wir gehen kurz auf die von uns aus gesehen wichtigsten Studien ein [13]:

- Mehrere Studien berichten von positiven Auswirkungen bei TMA unterschiedlicher Ätiologien. So zum Beispiel beim systemischem Lupus erythematodes oder nach allogener Stammzelltransplantation [14–16].
- Grosse Hoffnungen werden in die Behandlung der C3-Glomerulopathie gesetzt. Bereits erschienene Publikationen sind vielversprechend [17, 18], weitere folgen (NCT0122118, NCT02093533).
- Ein grosser Teil der Forschung richtet sich zurzeit auf Anwendungsmöglichkeiten in der Transplantationsmedizin. Eine laufende Studie prüft Therapiemöglichkeiten bei chronischer komplementvermittelter Nierenschädigung nach Transplantation (NCT01327573). Ebenfalls bei Antikörper-vermittelter Transplantatabstossung wird der Einsatz von Eculizumab untersucht (NCT01895127) [19, 20].
- Im Bereich der neuromuskulären Erkrankungen wie dem Guillan-Barré-Syndrom (NCT02029378) und Myasthenia gravis (NCT02301624, NCT00727194) werden aktuell mehrere Studien durchgeführt.
- Weitere Anwendungsbereiche könnten in der Transfusionsmedizin liegen. So berichten zum Beispiel zwei Case Reports [21, 22] von erfolgreichen Behandlungen im Rahmen von hämolytischen Transfusionsreaktionen. Eine laufende Studie evaluiert den Nutzen bei Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen (NCT02298933).

Medikamenteninformationen zu Eculizumab

Zulassung

PNH seit 2010; aHUS seit 2011.

Applikation

Um eine totale Inhibierung der C5-Aktivität zu erreichen, sollte die Serumkonzentration von Eculizumab mindestens 35 mcg/l betragen. Für pädiatrische Patienten muss eine Dosisanpassung gemäss Körpergewicht erfolgen [12].

PNH

- Initialphase: 600 mg Soliris® als intravenöse Infusion über 25–45 min, wöchentlich in den ersten vier Wochen.
- Erhaltungsphase: 900 mg Soliris® als intravenöse Infusion über 25–45 min, einmalig in Woche fünf und dann alle zwei Wochen.

aHUS

- Initialphase: 900 mg Soliris® als intravenöse Infusion über 25–45 min, wöchentlich in den ersten vier Wochen.

– Erhaltungsphase: 1200 mg Soliris® als intravenöse Infusion über 25–45 min, einmalig in Woche fünf und dann alle zwei Wochen.

Therapiedauer

Da die PNH und das aHUS einen genetischen Defekt als pathophysiologische Grundlage haben und die pathologischen Prozesse grundsätzlich auch in nicht manifesten Phasen der Krankheit aktiv sind, ist die Therapie lebenslänglich empfohlen. Es wurden jedoch mehrere Fallbeschreibungen publiziert, in denen Eculizumab bei aHUS-Patienten erfolgreich abgesetzt werden konnte. Es bleibt zu untersuchen, ob und welche Patienten rezidivfrei bleiben und welche Patientengruppen sich für ein Absetzen der Therapie qualifizieren.

Elimination

Der Abbau der Antikörper findet im retikuloendothelialen System statt. Eine Dosisanpassung bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist somit nicht nötig.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2004;350:552–9.
2 Hill A, Rother RP, Hillmen P. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2005;90:ECR40.
3 Brodsky RA. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:24–8, 516.
4 Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2006;355:1233–43.
5 Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007;110:4123–8.
6 Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. Blood 2006;108:1267–79.
7 Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:554–62.
8 Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2008;23:1957–72.
9 Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013;368:2169–81.
10 Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int 2015.
11 Coyle D, Cheung MC, Evans GA. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Med Decis Making 2014;34:1016–29.
12 Schmidtko J, Peine S, El-Housseini Y, Pascual M, Meier P. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies: a focus on eculizumab. Am J Kidney Dis 2013;61:289–99.
13 www.clinicaltrials.gov. (Accessed 20.06.2015).
14 Java A, Edwards A, Rossi A, et al. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: Case report and review of the literature. Transpl Int 2015.
15 El-Husseini A, Hannan S, Awad A, Jennings S, Cornea V, Sawaya BP. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab. Am J Kidney Dis 2015;65:127–30.
16 de Fontbrune FS, Galambrun C, Sirvent A, et al. Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study From the SFGM-TC. Transplantation 2015.
17 Payette A, Patey N, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Le Deist F, Lapeyraque AL. A case of C3 glomerulonephritis successfully treated with eculizumab. Pediatr Nephrol 2015;30:1033–7.
18 Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. Am J Kidney Dis 2015;65:484–9.
19 Fan J, Tryphonopoulos P, Tekin A, et al. Eculizumab Salvage Therapy for Antibody-Mediated Rejection in a Desensitization-Resistant Intestinal Re-Transplant Patient. Am J Transplant 2015.
20 Chehade H, Rotman S, Matter M, Girardin E, Aubert V, Pascual M. Eculizumab to treat antibody-mediated rejection in a 7-year-old kidney transplant recipient. Pediatrics 2015;135:e551–5.
21 Weinstock C, Mohle R, Dorn C, et al. Successful use of eculizumab for treatment of an acute hemolytic reaction after ABO-incompatible red blood cell transfusion. Transfusion 2015;55:605–10.
22 Boonyasampant M, Weitz IC, Kay B, Boonchalermvichian C, Liebman HA, Shulman IA. Life-threatening delayed hyperhemolytic transfusion reaction in a patient with sickle cell disease: effective treatment with eculizumab followed by rituximab. Transfusion 2015.

Korrespondenz:
Dr. med. Jan Schmidtko
Sonnenhofspital
Buchserstrasse 30
CH-3006 Bern
jan.schmidtko[at]lindenhof-gruppe.ch