



Studie zu möglichem neuen Therapeutikum im kardiogenen Schock

ACCOST-HH-Studie-- Eine multizentrische randomisierte Studie untersucht aktuell den humanisierten monoklonalen Antikörper Adrecizumab (HAM8101) als Therapeutikum zusätzlich zur Standardbehandlung in der frühen Phase des kardiogenen Schocks im Vergleich zu Placebo plus Standardbehandlung.

VON PD DR. DR. MAHIR KARAKAS

Kontakt-- PD Dr. Dr. med. Mahir Karakas,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
m.karakas@uke.de

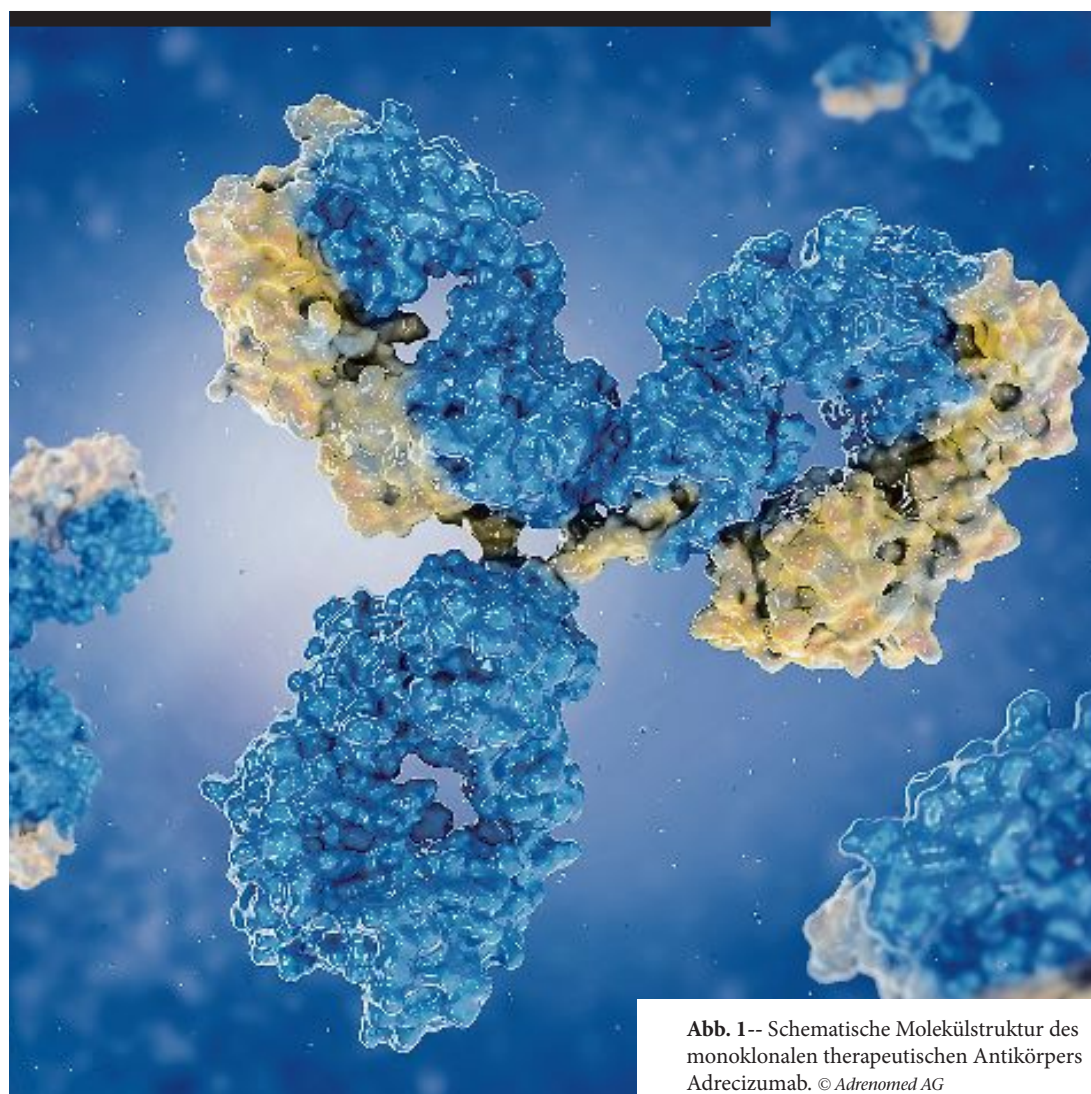
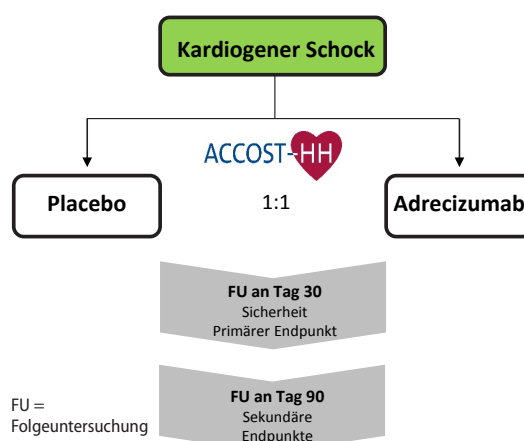


Abb. 1-- Schematische Molekülstruktur des monoklonalen therapeutischen Antikörpers Adrecizumab. © Adrenomed AG

Design der ACCOST-HH-Studie



Einschlusskriterien--

- ▲ Kardiogener Schock
- ▲ Alter über 18 Jahre
- ▲ Körpergewicht unter 150 kg

Ausschlusskriterien--

- ▲ Reanimation > 60 min
- ▲ Hypertrophe Kardiomyopathie
- ▲ Hochgradige Aortenklappenstenose
- ▲ Vorbestehende schwere Lebererkrankung
- ▲ Vorbestehende Dialysetherapie
- ▲ Schwerwiegendes Blutungsereignis
- ▲ Asthma oder atopische Allergie

Abb. 2-- Studiendesign von ACCOST-HH sowie Einschluss- und Ausschlusskriterien für teilnehmende Patienten. © Karakas

HAM8101) plus Standardbehandlung oder ein Placebo plus Standardbehandlung (Abb. 1 u. 2).

Adrecizumab ist ein nicht inhibierender monoklonaler Antikörper, der an Adrenomedullin bindet und so den Abbau des Peptidhormons verlangsamt. Dadurch erhöht sich die intravasculäre Verfügbarkeit von funktionalem Adrenomedullin, was wiederum – so die Erwartung – dessen schützenden Effekt auf die Integrität der Blutgefäße verstärkt.

Da es nachweislich nicht zu einer Zunahme der De-novo-Synthese von Adrenomedullin kommt, wird angenommen, dass die Erhöhung der Konzentration von Adrenomedullin auch durch einen Shift von extravasal nach intravasal erreicht wird. Hierdurch reduziert sich die extravasale Adrenomedullin-Konzentration, wodurch den ungünstigen extravasculären Eigenschaften des Peptids, insbesondere bzgl. Hypotonie, gegengesteuert wird.

Bisherige Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit sind gut

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der ACCOST-HH-Studie ist die Anzahl der Tage ohne medikamentöse und/oder mechanische Kreislaufunterstützung im ersten Monat nach Behandlungsbeginn. Primärer Sicherheitsendpunkt ist die Gesamtmortalität binnen 30 Tagen. Realisiert wird die Studie aus Eigenmitteln der Uniklinik Hamburg-Eppendorf und mit wesentlicher finanzieller Unterstützung der Adrenomed AG.

In zwei vorangegangenen Phase-I-Studien wurde bereits gezeigt, dass Adrecizumab gut verträglich und sicher ist. Kürzlich wurde eine erste Phase-II-Studie mit Adrecizumab abgeschlossen. Die industrielle AdrenOSS-2-Studie (Sponsor: Adrenomed AG) hat insgesamt 301 Patienten im septischen Schock, welcher pathophysiologische Parallelen zum kardiogenen Schock hat, rekrutiert. Zwar steht die detaillierte Publikation der Ergebnisse noch aus, aber nach ersten Daten, die beim DIVI-Jahreskongress präsentiert wurden, konnte die Sterblichkeit – insbesondere bei frühem Behandlungsstart – reduziert werden.

Erste Ergebnisse zum ESC-Kongress erwartet

Die erste Phase der ACCOST-HH-Studie wurde nach Rekrutierung von 150 Patienten mit kardiogenem Schock im Januar erfolgreich abgeschlossen. Die dazugehörige Publikation der Hauptergebnisse ist zum ESC-Kongress Ende August geplant. Der weitere Studienablauf ist adaptiv: Sobald die 30-Tage-Ergebnisse für die ersten 150 Patienten vorliegen, soll ACCOST-HH – im Fall eines positiven Trends bei der Mortalität in der Adrecizumab-Gruppe – in eine Phase-II-/Phase-III-Studie überführt werden. Die Rekrutierung würde dann bis zur nächsten Zwischenanalyse der Daten von 300 Patienten fortgeführt werden ■

Literatur beim Verfasser

Die Mortalitätsrate im kardiogenen Schock bleibt mit bis zu 50 % sehr hoch. Die Inzidenz im akuten Myokardinfarkt hat aufgrund der Fortschritte der Koronarversorgung in den letzten beiden Jahrzehnten wieder zugenommen und liegt gegenwärtig bei 8 bis 12 %. Pro Jahr werden etwa 70.000 Fälle mit kardiogenem Schock aus Europa und bis zu 50.000 Fälle aus den USA berichtet.

Im interventionellen Bereich konnten multizentrische randomisierte Studien, wie SHOCK oder zuletzt CULPRIT-SHOCK wichtige Fragen zur akuten Koronartherapie beantworten. Und auch der mögliche Nutzen verschiedener mechanischer Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme wird aktuell in mehreren Studien evaluiert.

Während die intraaortale Ballonpumpe (IABP) im kardiogenen Schock seit Publikation der IABP-SHOCK-II-Studie keine relevante Rolle mehr spielt, untersuchen laufende interventionelle Studien, allen voran ECLS-Shock, EURO-SHOCK und DanGer, den Stellenwert von extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), Impella und Co.

Schwache Evidenzlage bei medikamentösen Therapien

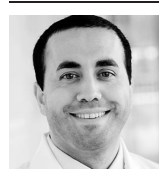
Hinsichtlich der medikamentösen Therapie ist die Studien- und Evidenzlage deutlich schwächer. Die Rationale für die in den Leitlinien empfohlene initiale Therapie mit Noradrenalin leitet sich lediglich

aus der Subgruppenanalyse der SOAP-II-Studie ab. Für die empfohlene weiterführende Therapie mit Dobutamin gibt es gar keine relevanten randomisierten Daten. Hinsichtlich weiterer Therapeutika gibt es nur noch den NO-Synthaseinhibitor Tilarginin, der in einer multizentrischen randomisierten Studie mit einer ausreichenden Patientenzahl untersucht wurde.

Eine entscheidende Ursache für die hohe Letalität während eines kardiogenen Schocks ist die Entwicklung zum prolongierten oder refraktären Schock, mit Ausbildung einer Multiorganfunktionsstörung. Dabei zeigte sich in der prospektiven europäischen Beobachtungsstudie Card-Shock, dass insbesondere zwei Biomarker einen prädiktiven Wert für das Überleben haben: Laktat und das bioaktive Adrenomedullin. In Card-Shock war nur der basale Laktatwert prädiktiv, während beim Adrenomedullin auch die seriellen Messungen bis Tag 7 mit dem Überleben bis zur Entlassung korrelierten.

Vielversprechendes intravasales protektives Peptid

Adrenomedullin ist ein frei zirkulierendes Peptid, das hauptsächlich von Endothelzellen produziert und sezerniert wird. Intravasal wirkt es schützend auf die Gefäßwände, indem es die endotheliale Barrierefunktion verbessert und damit die endotheliale Hyperpermeabilität korrigiert („vascular leakage“). Extravasal hingegen



PD DR. DR. MED. MAHIR KARAKAS

Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
© Karakas

„Der Antikörper bindet an das Peptidhormon und verlangsamt dessen Abbau.“

STUDIENANTEILNAHME

Sehr gerne können sich universitäre und nicht universitäre Prüfzentren zwecks Teilnahme an einer möglichen Phase-III-Studie per E-Mail melden: m.karakas@uke.de

hat Adrenomedullin einen nachteiligen Effekt, indem es vasodilatatorisch wirkt und in höheren Konzentrationen zu einer Hypotonie führt.

Experimentelle Mausmodell-Daten aus dem Universitären Herzzentrum Hamburg (Arbeitsgruppe PD Dr. Diana Lindner und Prof. Dirk Westermann) legen nahe, dass Adrenomedullin im akuten Myokardinfarkt entzündungshemmend wirkt, das Überleben der Kardiomyozyten fördert und den programmierten Zelltod verhindert. Unsere Annahme ist, dass Adrenomedullin in der Lage ist, der beim kardiogenen Schock pathophysiologisch wirksamen „tödlichen Trias“ aus Myokarduntergang, überschießender Entzündungsreaktion und Verlust der vasculären Integrität entgegenzuwirken. Leider ist die direkte therapeutische Anwendung von Adrenomedullin aufgrund von pharmakokinetischen Limitationen nicht praktikabel.

ACCOST-HH-Studie vergleicht Antikörper mit Placebo

Unsere eigeninitiierte, doppelt verblindete, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie ACCOST-HH (Sponsor UKE Hamburg; Leitung: PD Dr. Dr. med. Mahir Karakas) evaluiert nun erstmals den Einsatz eines humanisierten monoklonalen Antikörpers im frühen kardiogenen Schock. Die Patienten erhalten entweder eine einmalige Dosis Adrecizumab (experimenteller Name