

Luspatercept (Reblozyl®)

Luspatercept (Reblozyl®) ist der erste und einzige in der Europäischen Union (EU) zugelassene Erythrozyten-Reifungs-Aktivator (ERA; engl.: erythroid maturation agent, EMA) zur Behandlung der folgenden Patientengruppen:

- Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.¹
- Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.¹

Der gemeinsam mit Acceleron entwickelte Wirkstoff ist damit der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse für entsprechend medizinisch indizierte Patienten. Luspatercept ist als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung für die subkutane Anwendung erhältlich.¹

Die chronische Anämie bei Patienten mit MDS und Beta-Thalassämie ist die Folge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts. Dieser wird durch die aberrante Überexpression bestimmter Liganden der Transforming Growth Factor (TGF)- β -Superfamilie (TGF- β -Liganden) mitverursacht. Die TGF- β -Liganden inhibieren über den Smad2/3-Signalweg in erythroiden Vorläuferzellen die Ausreifung zu Erythrozyten. Luspatercept bindet die aberrant exprimierten TGF- β -Liganden und aktiviert somit die Erythrozyten-Reifung. Auf diese Weise wird die Transfusionslast durch regelmäßig notwendige Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK) potenziell verringert bis hin zur Transfusionsunabhängigkeit.³⁻⁵

In den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien MEDALIST bei MDS und BELIEVE bei Beta-Thalassämie hat Luspatercept in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) eine gute Verträglichkeit gezeigt und bei den betroffenen Patienten mit chronischer Anämie den Transfusionsbedarf im Vergleich zu Placebo plus BSC signifikant reduziert.^{6, 7} Über die beiden zugelassenen Indikationsbereiche hinaus wird das Potenzial von Luspatercept derzeit in der Therapie von Myelofibrose untersucht.²

Hintergrund

Um das Wirkprinzip von Luspatercept zu verstehen, ist ein Einblick in die Bedeutung von Anämie und Erythropoese für die hämatologischen Krankheitsbilder hilfreich.

Anämie

Anämie ist ein Zustand, bei dem die Anzahl der Erythrozyten oder deren Sauerstoff transportierende Funktion nicht den physiologischen Anforderungen entspricht.⁸ Der Verdacht auf eine Anämie besteht, wenn die normalen Hämoglobin-Richtwerte von < 12 g/dL (= 120 g/l) bei Frauen und < 13 g/dL (= 130 g/l) bei Männern unterschritten werden.⁹ Die mit einer Anämie verbundenen Symptome sind vielfältig. Typisch sind beispielsweise Fatigue, Blässe,

Fast Facts

Arzneimittelgruppe:¹

Erythrozyten-Reifungs-Aktivator (ERA)

EU-Erstzulassung:¹

Juni 2020

Indikationen:¹

- Myelodysplastische Syndrome (MDS)
- Beta-Thalassämie

Weitere Prüfindikationen:²

Myelofibrose (Phase II)

Wirkprinzip:³⁻⁵

- Bindet aberrant überexprimierte Liganden der TGF- β -Superfamilie in der Reifungsphase der Erythropoese
- Inhibiert dadurch die Smad2/3-abhängige Signaltransduktion in erythroiden Vorläuferzellen und aktiviert die Erythrozyten-Reifung

Schwindel, Kopfschmerz, Brustschmerz, Herzklopfen oder schneller Herzschlag (Tachykardie) sowie ein erhöhtes Infektionsrisiko. Auf Dauer ist die Anämie mit vermehrten Komplikationen, schlechteren Krankheitsverläufen und einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die Behandlung einer Anämie richtet sich nach ihrer Ursache. Der häufigste Grund einer Anämie ist ein Eisenmangel, der sich durch Eisenzufuhr über die Nahrung beheben lässt. In selteneren Fällen liegen einer Anämie andere Ernährungsdefizite (Folsäure, Vitamin B₁₂, Vitamin A), Verletzungen oder Erkrankungen, bei der die Hämoglobin-Synthese oder die Erythropoese beeinträchtigt sind, zugrunde.⁸

Ineffektive Erythropoese bei MDS oder Beta-Thalassämie

MDS und Beta-Thalassämie sind grundsätzlich verschiedene hämatopoetische Erkrankungen mit einer gemeinsamen Symptomatik: der chronischen Anämie, die durch einen Erythrozyten-Reifungs-Defekt bedingt ist. Bei der Erythropoese reifen multipotente hämatopoetische Stammzellen schrittweise zu funktionstüchtigen Erythrozyten im Knochenmark heran. Das Hämoglobin wird erst in der späten Phase der Erythropoese (Reifungsphase), in heranreifenden roten Blutzellen eingebaut. Unter den vielen extrinsischen und intrinsischen Faktoren, welche die Erythropoese regulieren, spielen das Nierenhormon Erythropoetin (EPO) und bestimmte Liganden der TGF- β -Liganden eine entscheidende Rolle.³⁻⁵

EPO wird unter hypoxischen Bedingungen induziert und stimuliert die Proliferation und Differenzierung erythroider Vorläuferzellen in der frühen Phase der Erythropoese (Wachstumsphase).¹⁰ Die späte Phase der Erythrozytendifferenzierung (Reifungsphase) wird von bestimmten TGF- β -Liganden negativ reguliert. Dabei binden die TGF- β -Liganden an den Activin-Rezeptor Typ IIB (ActRIIB) auf erythroiden Vorläuferzellen und aktivieren den intrazellulären Smad2/3-abhängigen Signalweg. Dadurch wird die Ausreifung der erythroiden Vorläuferzellen zu funktionstüchtigen Erythrozyten inhibiert. Im Normalzustand werden die TGF- β -Liganden sukzessiv in der Reifungsphase abgebaut, damit funktionstüchtige Erythrozyten ausreifen. Bei Patienten mit MDS und Beta-Thalassämie ist das Level bestimmter TGF- β -Liganden erhöht. Dadurch entsteht ein Erythrozyten-Reifungs-Defekt und infolgedessen eine Anämie.³⁻⁵

Wirkmechanismus von Luspatercept

Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein bestehend aus einer modifizierten extrazellulären Domäne des ActRIIB und dem Fc-Fragment des humanen Immunglobulins G1 (IgG1).^{4, 11} Die Substanz wirkt als TGF- β -Ligandenfalle und fördert im Gegensatz zu EPO nicht die Wachstumsphase, sondern die terminale Differenzierung der Erythrozyten in der späten Phase der Erythropoese. Luspatercept ist somit der erste und einzige Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse: ein Erythrozyten-Reifungs-Aktivator (ERA), der den Erythrozyten-Reifungs-Defekt bei MDS und Beta-Thalassämie adressiert.³⁻⁵

Gegenwärtige Therapielandschaft bei MDS oder Beta-Thalassämie

Aktuell kann die chronische Anämie vieler Niedrigrisiko-MDS oder Beta-Thalassämie-Patienten nur durch eine regelmäßige EK-Transfusion therapiert werden.^{12, 13} Die regelmäßigen Transfusionen sind mit Risiken wie Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose), die zumeist eine zusätzliche Chelat-Therapie notwendig machen, sowie Alloimmunisierung und Infektionen verbunden. Bei schweren transfusionsbedingten Komplikationen muss die Transfusionstherapie abgebrochen werden.

Bei der Beta-Thalassämie gibt es mit Ausnahme der allogenen Stammzelltransplantation (und davon abgeleiteten Verfahren) als einzige kurative Therapie, die allerdings nur für wenige Patienten infrage kommt, kaum weitere Behandlungsmöglichkeiten.¹³ Auch in der Behandlung von MDS wird eine allogene Stammzelltransplantation in der Regel nur bei Hochrisiko-Patienten in Erwägung gezogen. Bei Niedrigrisiko-MDS (ohne isolierte del5q) kommen häufig auch Erythropoese-stimulierende-Agenzien (ESA) zum Einsatz.¹² ESA wirken stimulierend auf erythroide Vorläuferzellen in der Wachstumsphase der Erythropoese. Auf EPO sprechen maximal 50 % der MDS-Patienten an und die durchschnittliche Ansprechdauer beträgt 1 bis 2 Jahre. Für Patienten, die auf die Behandlung mit EPO nicht oder nicht mehr ansprechen, wie auch für Patienten, die sich nicht für eine ESA-Behandlung eignen oder diese nicht vertragen, kann Luspatercept mit seinem EPO-unabhängigen Wirkansatz eine alternative Therapieoption darstellen.¹⁴

Literatur

1. Fachinformation Reblozyl®, aktueller Stand.
2. Clinical Trials. Identifier: [NCT03194542](#) (letzter Zugriff: 1. September 2020).
3. Paulson RF. Nat Med 2014;20:334-335.
4. Suragani RN, et al. Nat Med 2014;20:408-414.
5. Dussiot M, et al. Nat Med 2014;20:398-407.
6. Fenaux P, et al. N Engl J Med 2020;382:140-151.
7. Cappellini MD, et al. N Engl J Med 2020;382:1219-1231.
8. World Health Organization; abrufbar unter <http://www.who.int/topics/anaemia/en/> (letzter Zugriff: 1. September 2020).
9. Blanc B, et al. World Health Organ Tech Rep Ser 1968;405:5-37.
10. Hattangadi SM, et al. Blood 2011;118:6258-6268.
11. Attie KM, et al. Am J Hematol 2014;89:766-770.
12. Onkopedia-Leitlinie Myelodysplastische Syndrome (MDS); Stand: Februar 2020; abrufbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@view/html/index.html> (letzter Zugriff: 26. August 2020).
13. Onkopedia-Leitlinie Beta Thalassämie; Stand: Oktober 2019; abrufbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 1. September 2020).
14. Castelli R, et al. Med Oncol 2018;35:76.

Stand: September 2020