

Etelcalcetid

Handelsname Prasabiv® (D, A, CH)

M. W. Baumgärtel

St. Franziskus Hospital Münster, Klinik für
Innere Medizin I, Nephrologie und Dialyse,
Hypertensiologie, Rheumatologie und
Osteologie, Münster

*Kalzimimetikum – Hypokalzämie – sekundärer
Hyperparathyreoidismus – CKD-MBD (chronic
kidney disease-mineral and bone disorder)
– kalziumsensitive Rezeptoren (CaSR) –
Hämodialysetherapie*

internistische praxis 63, 171–176 (2020)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

Kurzbewertung

■ Einleitung

Mit Etelcalcetid steht neben dem seit 15 Jahren in der Nephrologie eingesetzten oralen Kalzimimetikum Cinacalcet (Mimpara®) erstmals ein intravenös (i.v.) applizierbares Kalzimimetikum zur Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) zur Verfügung. Im Juni 2017 wurde Etelcalcetid bei Erwachsenen, die sich infolge einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) einer Hämodialysetherapie unterziehen, zur Behandlung des sHPT durch die europäische Zulassungsbehörde (EMA) zugelassen.

Der sHPT ist bei Niereninsuffizienz häufig und entwickelt sich bereits in frühen CKD-Stadien. Anfangs als adaptiver Regulationsprozess bei Hypokalzämie und Hyperphosphatämie sinnvoll trägt der sHPT in starker Ausprägung relevant zur Morbidität und Mortalität von CKD-Patienten bei [1, 2]. Der schwere sHPT führt klassischerweise zur renalen Osteodystrophie – histologisch in Form einer Ostitis fibrosa – mit dem klinischen Bild von Knochen- und Muskelschmerzen sowie einem erhöhtem Frakturrisiko. Als seltener Variante kann sich durch den persistierenden sHPT eine Ostitis fibrosa cystica, ein sogenannter »brauner Tumor«, entwickeln.

Heute wird der renale sHPT als Teil biochemischer Veränderungen des Kalzium-Phosphat-Haushaltes angesehen, der neben Veränderungen am Knochen häufig zu extraossären Störungen führt und unter dem Begriff der CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorder) zusammengefasst wird [3]. Neben den zuvor genannten ossären Symptomen klagen die Patienten oft über Pruritus und meist beobachtet man auch eine sich verschlechternde arterielle Hypertonie. Für die Prognose der CKD-MBD sind insbesondere die Verkalkungen der großen und mittelgroßen Gefäße (als arterielle Verschlusskrankheit [AVK] und koronare Herzkrankheit [KHK]) und der kleinen Gefäße (kutan als Kalziphyllaxie) bedeutsam, die zu der stark gesteig-

geren kardiovaskulären und infektassoziierten Mortalität bei CKD-Patienten beitragen. Seltener sieht man heute noch die »metastatischen« extraossären Verkalkungen, die meist periartikulär lokalisiert und Ausdruck des erheblich gestörten Kalzium-Phosphat-Produkts sind.

Zur Therapie des sHPT stehen bisher ein optimiertes Phosphatmanagement in Form der Ernährungsberatung oder Ernährungsumstellung und die Intensivierung der Nierenersatztherapie zur Verfügung. Medikamentös werden orale Phosphatbinder, Vitamin-D-Hormon (Kalzitriol), die synthetischen Analoga oder natives Vitamin D (Cholecalciferol) und das Kalzिमimetikum Cinacalcet eingesetzt. Als letzte Option zur Therapie des schweren sHPT gilt oft die chirurgische Therapie in Form der Parathyroidektomie mit oder ohne Autotransplantation von Epithelkörperchen. Oft umfasst das Management des sHPT die Kombination dieser Maßnahmen.

Diese Therapieversuche bergen mitunter auch Nachteile. Daher wird schon lange nach besseren Konzepten zur medikamentösen Therapie des sHPT in der Nephrologie gesucht.

■ Zusammensetzung

Etelcalcetid ist als Injektionslösung Prasabiv® in Durchstechflaschen von 0,5 ml, 1 ml und 2 ml erhältlich. Jeder ml enthält jeweils 5 mg Etelcalcetid (als Hydrochlorid). Sonstige Bestandteile sind Natriumchlorid, Bernsteinsäure, Salzsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke [4].

■ Eigenschaften

Parathormon (PTH) ist ein in der Nebenschilddrüse gebildetes Polypeptid, das für die direkte Kalziumhomöostase verantwortlich ist. Mit einer kurzen Plasmahalbwertszeit (ca. 4 Minuten) ist seine Hauptaufgabe, die Plasmakonzentration von Kalzium (und Phosphat) konstant zu halten. Die biochemische Wirkung des PTH auf einen stabilen Kalzium-Phosphat-Haushalt wird

im Wesentlichen über die Effektororgane Nieren, Knochen und Darm erzeugt. Neben der hypokalzurischen Wirkung in der Niere durch verstärkte Kalzium- und Magnesiumresorption im distalen Tubulus, fördert PTH die Phosphatausscheidung im proximalen Tubulus. Indirekt trägt PTH auch durch die Stimulation der 1-alpha-Hydroxylase zu einer vermehrten Kalzitriolbildung und damit zur Kalzium- (und Phosphat-)Erhöhung bei. Der PTH-Effekt am Knochen erfolgt über eine indirekte Aktivierung der Osteoklasten, die Kalzium (und Phosphat) freisetzen. Der indirekte Effekt am Darm erklärt sich über die kalzitriolvermittelte Erhöhung der Kalzium- und Phosphatre-sorption.

Mit zunehmendem Nephronverlust und Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ist die renale Phosphatelimination gestört. Infolge der Hyperphosphatämie kommt es zur Bildung des Fibroblasten Wachstumsfaktor 23 (FGF23). Dieses auch als Phosphatonin bezeichnete FGF23 hemmt die tubuläre Phosphatrückresorption, die Vitamin-D-Hydroxylierung und PTH-Bildung im Sinne einer negativen Rückkopplung.

Entscheidende Regelgröße für die PTH-Bildung ist die Kalziumkonzentration im Plasma. Kalziumsensitive Rezeptoren (CaSR) messen den Kalziumspiegel im Blut. Bei Hyperkalzämie werden die CaSR aktiviert, welche zur Reduktion der PTH-Synthese führen. Sie werden auf den Hauptzellen der Nebenschilddrüse und auch auf Knochenzellen und Nierentubuli exprimiert [5]. Eine länger anhaltende Hypokalzämie führt wiederum zur CaSR-Inhibition mit verstärkter PTH-Sekretion, PTH-Bildung und Nebenschilddrüsenhyperplasie.

Das Kalzिमimetikum Etelcalcetid ist ein aus 8 Aminosäuren bestehender synthetischer Peptidagonist des CaSR. Als lang wirksamer allosterischer Aktivator greift er an der extrazellulären Rezeptordomäne des CaSRs an, reduziert dadurch die PTH-Sekretion und folglich auch die Kalzium- und Phosphatspiegel [4, 6].

■ Pharmakologie

Etelcalcetid wird vorwiegend durch reversible kovalente Bindung an Plasmaalbumin gebunden. Es wird nicht durch CYP450-Enzyme metabolisiert und ist resistent gegenüber enzymatischer Degradation. Bei normaler Nierenfunktion wird Etelcalcetid rasch glomerulär filtriert und ausgeschieden. Die Halbwertszeit verlängert sich mit nachlassender Nierenfunktion, sodass bei Hämodialysepatienten eine Halbwertszeit von 3–5 Tagen beobachtet wird. Die Plasmaspiegel werden durch die Hämodialyse reduziert und erreichen nach 3-mal wöchentlicher i.v.-Gabe unter der regelmäßigen Hämodialysetherapie einen stabilen Wert innerhalb von 4 Wochen [4]. Eine einzelne i.v. Gabe kann den PTH-Spiegel bis zu 72 Stunden reduzieren. Auch dadurch erklären sich die verlängerten Dosierungsintervalle einer i.v.-Gabe, die jeweils nach der Dialyse möglich ist.

■ Indikation

Etelcalcetid ist in Deutschland zur Behandlung des sHPT bei Erwachsenen zugelassen, die sich infolge einer chronischen Nierenerkrankung einer Hämodialysetherapie unterziehen. Die zulassungsbegründenden Studien waren zwei sechsmonatige, doppelblinde, placebo-kontrollierte klinische Studien mit insgesamt 1.023 dialysepflichtigen sHPT-Patienten. Beide Studien wurden 2017 publiziert. Etelcalcetid zeigte sich gegenüber Placebo in beiden Studien signifikant überlegen in Bezug auf Absenkung von PTH, Serumphosphat und Kalzium-Phosphat-Produkt [6]. In einer weiteren doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit beider Kalzिमimetika, also Cinacalcet mit Etelcalcetid, direkt verglichen. Unter Etelcalcetid erreichten bei vergleichbarer Nebenwirkungsrate 68,2% und damit 10,5% der Patienten häufiger den sekundären Endpunkt einer >30%-PTH-Reduktion als unter Cinacalcet [7].

In der aktuellen CKD-MBD-Leitlinie wird empfohlen, Hyperkalzämien bei Dialysepatienten

zu vermeiden und erhöhte Phosphatwerte ohne den verstärkten Einsatz kalziumhaltiger Phosphatbinder in den Normalbereich zu bringen. PTH-Werte sollten das 2–9-Fache des Normwertes nicht unter- oder überschreiten. Dadurch sollen sowohl adynamische Knochenerkrankungen als auch ein überschießender sHPT mit seinen bereits erwähnten Folgen vermieden werden. Zur medikamentösen Therapie des sHPT empfiehlt die Leitlinie neben Phosphatbindern und Vitamin-D-Präparaten den Einsatz von Kalzिमimetika [3].

■ Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Etelcalcetid beträgt 5 mg 3-mal wöchentlich. Da Etelcalcetid renal und über das Dialysat ausgeschieden wird [8], erfolgt die i.v.-Gabe am Ende der Dialyse in den venösen Zugang des Dialysekreislaufs während des Rückflusses oder nach der Dialyse. Anschließend wird mit 10-ml-Kochsalzlösung nachgespült.

Die Etelcalcetid-Dosierung kann alle vier Wochen auf Basis der kontrollierten und angestrebten PTH-Werte in 2,5–5 mg Schritten bis zu einer maximalen Dosierung von 3-mal 15 mg pro Woche angepasst werden [4]. Es ist darauf zu achten, dass das korrigierte Serumkalzium vor der Erstgabe, vor einer Dosiserhöhung oder Wiederaufnahme nach Dosisunterbrechung $\geq 2,08$ mmol/l liegt. Darüber hinaus sind die Serumkalziumwerte nach der ersten Woche und alle 4 Wochen nach Einleitung der Behandlung zu kontrollieren. Bei Serumkalziumwerten $< 1,88$ mmol/l ist die Therapie zu unterbrechen. Auch wenn der PTH-Wert unter 100 pg/ml fällt, sollte die Etelcalcetid-Dosis reduziert oder vorübergehend pausiert werden [4].

■ Anwendungsbeschränkungen

Prasabiv® darf nicht bei Überempfindlichkeit gegen seine Inhaltsstoffe, bei Schwangerschaft oder in der Stillzeit angewendet werden, da tierexperimentell bei Ratten nachgewiesen werden

konnte, dass Etelcalcetid auf die Muttermilch übertritt [4].

■ Unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen

Für das orale Kalzिमimetikum Cinacalcet ist bekannt, dass gastrointestinale Nebenwirkungen und insbesondere Hypokalzämien häufig auftreten. Symptomatische Hypokalzämien sind seltener. In einem Rote-Hand-Brief zu Cinacalcet wurde jedoch über eine symptomatische Hypokalzämie bei einem Kind berichtet, die tödlich endete [9]. Die Anwendung ist daher auf Erwachsene beschränkt.

Für Etelcalcetid gibt der Hersteller an, dass sehr häufig verringerte Serumkalziumspiegel, Muskelkrämpfe, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen auftreten [4].

In einer kürzlich publizierten open-label-extension(OLE)-Studie [10] wurden 890 Patienten über 52 Wochen mit Etelcalcetid behandelt (titriert bis max. 3x15 mg pro Woche i.v., bis zu einem PTH-Zielwert von ≤ 300 pg/ml). Im primären Endpunkt wurden Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse (AE) erfasst. Diese traten bei immerhin 356 Patienten (40%) auf. Dabei zeigten sich unter der Therapie mit Etelcalcetid am häufigsten Hypokalzämien (bei 43,3%), die jedoch als asymptomatisch eingestuft wurden. In 8,9% wurden passend zu einer Hypokalzämie allerdings Muskelkrämpfe, in 5,5% Arthralgien und in 5,3% Schmerzen in den Extremitäten beobachtet.

Als symptomatisch wurden die Hypokalzämien bei 3,7% der Patienten klassifiziert. Auf eine Verlängerung des QT-Intervalls mit entsprechendem Arrhythmierisiko sowie eine Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz wird in der Fachinformation ausdrücklich hingewiesen [4]. Es ist anzumerken, dass diese Nebenwirkungen nicht einem direkten Medikamenteneffekt, sondern der Hypokalzämie geschuldet zu sein scheinen [10].

Wie für Cinacalcet bekannt, berichteten die Etelcalcetid-behandelten Patienten auch häufig über Diarrhöen (10,8%), Erbrechen (10,4%) und Übelkeit (9,6%). Zu einem Therapieabbruch führten die AE von Etelcalcetid insgesamt bei 4,6% der Patienten [10].

Zu Etelcalcetid wurden vom Hersteller keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Bisher ist nicht von einer Veränderung arzneimittelmetabolisierender Enzyme auszugehen, was für CYP450-Enzyme in vitro nachgewiesen werden konnte [4].

■ Kosten

Im Dossier des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA, Stand 30.5.2017) zur Nutzenbewertung von Etelcalcetid wurden Jahrestherapiekosten von 4.902,31 Euro kalkuliert, entsprechend einer mittleren Wochendosis von 3x7,5 mg [11]. Die Apothekenverkaufspreise werden bei dieser Dosierung von der Firma Amgen (persönliche Mitteilung am 5.11.2019) monatlich mit 713,22 Euro beziffert.

■ Stellenwert

Das Management des sHPT stellt für Dialysepatienten und deren Ärzte oft eine Herausforderung dar, die seit Einführung des Kalzिमimetikums Cinacalcet besser gelingt. In der größten diesbezüglich durchgeführten doppelblinden, placebo-kontrollierten, randomisierten Studie (RCT), der EVOLVE-Studie, konnten in Subgruppenanalysen positive Effekte der kalzिमimetischen Therapie mit Cinacalcet nachgewiesen werden [12]. Der wirksamen PTH-Senkung standen allerdings auch Nachteile gegenüber, die sich vorrangig in gastrointestinalen Unverträglichkeiten von Cinacalcet äußern und oft zur schlechten Adhärenz oder sogar zum Therapieabbruch führten.

Nicht bewiesen werden konnte in der EVOLVE-Studie allerdings, dass Cinacalcet den primären Endpunkt, also den Tod oder nichttödliche

kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Placebo signifikant verringern kann [12].

Für Etelcalcetid wurde dieser wesentliche Tatbestand noch nicht untersucht, geschweige denn bewiesen.

In der Head-to-Head-Studie von Cinacalcet und Etelcalcetid erreichten mehr Patienten unter Etelcalcetid eine PTH-Senkung um mehr als 30% (68,2%), als unter Cinacalcet (57,7%). Bei einer vergleichbaren Nebenwirkungsrate wurde diese Studie als Beweis einer stärkeren Wirksamkeit gewertet.

Das Nutzenbewertungsverfahren des GBA traf auf der Basis dieser Studie eine andere Aussage [11]. Eine Studiendauer von 26 Wochen sei zu kurz für eine suffiziente Beurteilung und verzerrende Einflüsse des Studiendesigns sollen den Etelcalcetid-Arm in dieser Studie begünstigt haben. Es wurde zu recht kritisiert, dass der Anteil der Patienten im Cinacalcet-Arm, die nicht die mögliche Maximaldosis erhalten hatten, höher war als im Etelcalcetid-Arm. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) resümiert daher in seinem Dossier, »dass ein Zusatznutzen von Etelcalcetid im Vergleich zum Cinacalcet nicht belegt sei« [11].

Unbestritten ist eine effektive PTH-, Phosphat- und Kalziumabsenkung durch Etelcalcetid und dies mit einer steuerbaren Adhärenz, die durch die i.v.-Gabe nach der Dialyse gesichert ist. Dies gelingt also ohne die zusätzliche Belastung durch weitere Tabletteneinnahmen, deren Menge bei Dialysepatienten das erträgliche Maß ohnehin oft überschreitet. Als weiterer Vorteil von Etelcalcetid ist das fehlende Interaktionsrisiko dieses Kalziummimetikums zu nennen.

Für eine abschließende Beurteilung, ob Etelcalcetid die Lebensqualität von Hämodialysepatienten mit HPT verbessert oder das sogar Leben verlängert, sind weitere RCT erforderlich.

Literatur

1. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208–2218.
2. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet* 2016; 388: 276–284.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017; 7: 1–59.
4. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Fachinformation Etelcalcetid. (<http://www.fachinfo.de/suche/etelcalcetid>). Zugegriffen: 02.09.2020.
5. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F485–F499.
6. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Druke TB, Ketteler M, Kewalramani R et al. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Tow Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2017; 317:146–155.
7. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Druke TB et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 156–164.
8. Subramanian R, Zhu X, Hock MB, Sloey BJ, Wu B, Wilson SF, et al. Pharmacokinetics, Biotransformation, and Excretion of [¹⁴C]Etelcalcetide (AMG 416) Following a Single Microtracer Intravenous Dose in Patients with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 179–192.
9. AMGEN. Mimpara® (Cinacalcet). (<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130325.pdf>). Zugegriffen: 02.09.2020.
10. Bushinsky DA, Chertow GM, Cheng S, Deng H, Kopyt N, Martin KJ, et al. One-year safety and efficacy of intravenous etelcalcetide in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2019; gzf039.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Etelcalcetid (Sekundärer Hyperparathyreoidismus). (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/291/>). Zugegriffen: 02.09.2020.
12. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Druke TB, Floege J, Goodman WG, et al.; EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2482–2494.

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Dr. Martin W. Baumgärtel
1. Medizinische Abteilung
St. Franziskus-Hospital GmbH
Hohenzollernring 70
48145 Münster

martin.baumgaertel@sfh-muenster.de