

# Wichtiger Schritt für Actelion in den USA

**Bluthochdruck** Die Pharmafirma hat in den USA die Zulassung für das neue Medikament «Uptravi» erhalten

VON STEFAN SCHUPPLI

Bevor Medikamente zugelassen werden, müssen sie eine Reihe strenger klinischer Tests absolvieren und mit Studien sowohl Wirksamkeit wie Nebenwirkungen dokumentieren.

Zuständig dafür sind die Gesundheitsbehörden des jeweiligen Landes oder Ländergruppen wie die EU. Gestern hat Actelion von der Food and Drug Administration (FDA) der USA die Zulassung für das Medikament Uptravi erhalten. Der Wirkstoff trägt den neckischen Namen Selexipag.

## Umsatzpotenzial vorhanden

Damit dürfte Actelion weiteres Umsatzpotenzial realisieren. Dieses schätzen Experten für Uptravi weltweit auf etwa 1,3 Milliarden Franken. Das Unternehmen selbst will keine Angaben zur Umsatzerwartung mit diesem Wirkstoff machen.

Uptravi wird zur Behandlung von Bluthochdruck in der Lungenarterie (pulmonale arterielle Hypertonie, PAH) eingesetzt und soll laut einem Communiqué zum Beispiel das Fortschreiten des Krankheitsverlaufes verzögern und das Risiko von Spitaleinlieferungen verringern. Das neue Medikament stelle eine PAH-Therapieergänzung für die Actelion-Produkte Opsumit und Veletri dar.

## In Japan entwickelt

Der Wirkstoff mit dem Namen Selexipag war ursprünglich von der japanischen Firma Nippon Shinyaku entdeckt worden. Im April 2008 hatte Actelion mit den Japanern eine weltweite Li-



Actelion – hier der Hauptsitz im Allschwiler Bachgraben-Gebiet – fasst nun auch in den USA immer besser Fuss.

zenzvereinbarung zur exklusiven Zusammenarbeit unterzeichnet. Demnach sind die Schweizer für die globale Entwicklung und Kommerzialisierung ausserhalb Japans verantwortlich, während beide Unternehmen den Wirkstoff in Japan gemeinsam weiterentwickeln und verarbeiten.

## Auch in der Schweiz in Prüfung

Vor einem Jahr hatte Actelion sowohl bei der amerikanischen als auch bei der europäischen Zulassungsbehörde FDA beziehungsweise EMA die Unterlagen eingereicht. Nun haben die Amerikaner reagiert. Patienten in den USA steht das Medikament ab Anfang Januar 2016 zur Verfügung. Bei der EU sowie in der Schweiz läuft laut Angaben von Actelion die Prüfung der Anträge noch.

## Anderthalbjährige Studie

Das Medikament wurde in einer weltweiten Langzeitstudie mit 1156 Patienten getestet und ergab positive Resultate. Die maximale Anwendungsdauer in dieser Studie betrug bis zu 4,2 Jahre; im Schnitt lag sie bei 1,4 Jahren. Insgesamt brachen 41 (7,1 Prozent) Patienten in der Placebo-Gruppe und 82 (14,3 Prozent) in der Selexipag-Gruppe die Behandlung aufgrund einer unerwünschten Wirkung vorzeitig ab. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in der Selexipag-Gruppe zum Abbruch der Behandlung führten, waren Kopfschmerzen (3,3 Prozent), Diarrhoe (2,3 Prozent) und Übelkeit (1,7 Prozent). Mit dem neuen Präparat sinke das Risiko der Hospitalisierung und es erweitere die Basisbehandlung begonnener Therapien mit Opsumit.

## «Plötzlich Probleme am Spalenberg»

**PAH** Wer unter arteriellem Lungen-Bluthochdruck leidet, hat den Eindruck, «einfach nicht mehr zu mögen», sagt der Basler Lungenspezialist Michael Tamm

VON STEFAN SCHUPPLI

Gegen Lungenhochdruck gibt es verschiedene Arten von Medikamenten, wie etwa die ersten Actelion-Medikamente Tracleer und Opsumit. In der Fachsprache nennt man sie die Endothelin-Antagonisten. Die zweite Kategorie sind die der Phosphodiesterase-Hemmer. «Das sind, vereinfacht gesagt, Viagra-Abkömmlinge, die den gleichen Wirkstoff wie das Potenzmittel Viagra enthalten», sagt Michael Tamm, Chefarzt Pneumologie des Unispitals Basel. Sie erweitern die Gefässe. Von dieser Substanzklasse gibt es mehrere Medikamente. Die dritte Wirkstoffgruppe umfasst die Prostazykline. Zu dieser gehört Selexipag. Das kann man schlucken, es wird oral verabreicht. «Das ist ein grosser Vorteil gegenüber den anderen Darreichungsformen», sagt Tamm. Bislang verabreichte man den Wirkstoff als Infusion. «Das war sehr wirksam, aber die Patienten mussten diese Infusion dauernd haben, 24 Stunden, sieben Tage, monatelang. Das war ein Hindernis. Andere Produkte mit demselben Wirkstoff spritzt man unter die Haut. Doch das kann nicht unbeträchtliche lokale Schmerzen verursachen.» Es

kann auch inhaliert werden. Das ist zwar sehr einfach, aber man muss alle zwei Stunden inhalieren.

Das neue Medikament unterscheidet sich als lediglich durch die Darreichungsform. Intravenös verabreicht man das Medikament nur, wenn es nicht mehr anders möglich ist. «Es ist keine sensationell neue Klasse, aber die neue Darreichungsform hat sehr viele Vorteile. Die bisherigen waren vielleicht unverträglich oder hatten Nebenwirkungen.»

## Überlastung des rechten Herzens

Die Pulmonale Arterielle Hypertonie (PAH) ist im Prinzip eine Erkrankung der Blutgefässe der Lunge, bei der es zu einer Überlastung des rechten Herzens führt, erklärt Tamm. Wenn beispielsweise ein Blutgerinnsel in den Beinvenen nach oben ins rechte Herz gelangt und sich in der Lunge festsetzt, wo es zu einer Verstopfung oder Gefässeinengung führt. Das Herz ist dann überlastet. Diese Gefässeinengungen kann es aus verschiedenen Gründen geben. In den 60er Jahren waren die Appetitzügler recht gefährlich und führten zu Todesfällen. PAH kann im Rahmen bestimmter Rheumaerkrankungen



«Die Verdachtsdiagnose machen wir mit Ultraschall.»

Michael Tamm Leiter Lungenzentrum des Unispitals Basel

aufzutreten und beispielsweise nach Lungenembolien, wenn sich die Gefässe nicht mehr richtig kanalalisieren lassen und bei Herzfehlern auftreten.

## Weniger Thrombosen

Die Medikamente erhöhen den Gefässdurchmesser. Und sie haben eine gewisse Wirkung gegen Blutplättchenaggregation. Es gibt weniger Thrombosen.

Doch wie viele Patienten gibt es in Basel und der Region? «Wir haben nur Zahlen für die ganze Schweiz. Über zehn Jahre waren es 1000, pro Jahr also 100 neu diagnostizierte Fälle. Es ist also eine relativ seltene Krankheit.» Wenn man die Patienten dazurechnet, die mit dem linken Herzen ein Problem haben, was das rechte negativ beeinflusst, werden es deutlich mehr. Früher dauerte es ausserdem lange, anderthalb Jahre im Schnitt, bis diese Krankheit richtig diagnostiziert wurde. Die Leute sagten beispielsweise, sie hätten Atemnot, man dachte an alles mögliche, aber nicht an diese Konstellation. Die klassischen Symptome waren «Anstrengungsintoleranz». Man mag nicht mehr richtig, plötzlich kam man den Spalenberg nicht mehr rauf...

Und wie diagnostiziert der Spezialist PAH heute? «Die Verdachtsdiagnose machen wir mit einem Herz-Ultraschall. Damit könnten wir feststellen, ob das rechte Herz mehr arbeiten muss. Damit kann man den Druck schätzen. Die finale Diagnose macht man mit einem Herzkatheter, die den Druck im rechten Herzen genau misst.»

Das Unispital hat auch bei der Medikamentenstudie «Griphon», bei dem Selexipag /Uptravi getestet wurde, mitgemacht. «Aber wir wussten nicht, wer ein tatsächliches Medikament bekam, und wer ein Placebo, eine Tablette ohne Wirkstoffe um psychologische Effekte auszuschliessen.»

Die Hauptnebenwirkung von Uptravi ist Kopfweg. Das hat mit der Venenerweiterung zu tun. «Wir mussten langsam die Dosis steigern, wegen der Verträglichkeit», so Tamm. Sie ist recht gut, im Vergleich zu den früheren Medikamenten, die eben sehr schlecht verträglich waren. «Das Medikament ist für mich eher ein Zweitlinienmedikament, wenn man mit den anderen keine Fortschritte erzielt oder sie zu starke Nebenwirkungen haben.»

## Zellen aus der Nase statt aus dem Kniegelenk

**Forschungsprojekt** Mit innovativen Verfahren, die am Unispital Basel entwickelt wurden, sollen Verletzungen von Gelenkknorpeln besser heilen.

Die Uni und das Unispital koordinieren ein internationales Forschungsprojekt der EU mit einem Gesamtbudget von 5,1 Millionen Euro. Geleitet wird es von Professor Ivan Martin vom Departement Biomedizin der Universität und

des Universitätsspitals Basel (USB). Am Forschungsvorhaben beteiligen sich sieben Institutionen aus der Schweiz, Deutschland, Italien und Kroatien. Von der Projektsumme sind 1,5 Millionen Euro für die Universität und das Unispital Basel vorgesehen. Das teilen die Uni und das USB mit.

Beschädigte Gelenkknorpel heilen ohne Therapie schlecht. Bleiben die Verletzungen unbehandelt, erhöht sich das Risiko, dass sich später eine Arthrose entwickelt. Bei den heute üblichen Zelltherapien werden körpereigene Zellen aus dem Gelenkknorpel in einer

Nährlösung vermehrt und anschliessend in den beschädigten Knorpel transplantiert. Diese Techniken seien zwar kurzfristig erfolgreich, führten auf lange Sicht jedoch noch häufig zur Bildung eines Reparaturgewebes von begrenzter Qualität und könnten damit die mittel- und langfristigen Ergebnisse einschränken, heisst es in der Medienmitteilung. Die geplante Studie zielt darauf ab, diese Einschränkungen zu überwinden und die medizinische Wirksamkeit von innovativen Verfahren zur Knorpelregeneration zu prüfen. Dabei setzen die Basler Forschenden

zum einen auf die Verwendung von körpereigenen Knorpelzellen, die nicht aus dem Gelenkknorpel, sondern aus der Nasenscheidewand stammen. Sie verfügen über bessere Eigenschaften bezüglich Wachstum und Knorpelbildung und weisen ein geringeres Potenzial für Erkrankungen der Spenderstelle auf.

## Knorpelgewebe gezüchtet

Versuche hätten gezeigt, dass sich aus Nasenknorpelzellen – gerade auch bei älteren Menschen – ein funktionsfähigeres Knorpelgewebe entwickeln

kann, das auch den mechanischen Belastungen eines Gelenks standhält. Für das neuartige Verfahren werden Knorpelzellen aus der Nasenscheidewand eines Patienten isoliert, im Labor vermehrt und auf ein Gerüst aufgebracht, wodurch sich ein funktionsfähiges, dreidimensionales Knorpelgewebe züchten lässt.

Mit dieser Methode haben die Forscher am Unispital Basel nicht nur Nasenflügel rekonstruiert, sondern bei einigen Patienten bereits auch beschädigtes Knorpelgewebe am Knie ersetzt. (ST5)