

# Wirkstoffe gegen EPP auf dem Prüfstand

Methodische Mängel und ethische Bedenken erschweren Vergleich

**ZÜRICH – Neue Medikamente sollen die Behandlung der seltenen erythropoetischen Protoporphyrin (EPP) verbessern. Doch wie schneiden sie im Vergleich zur etablierten Standardtherapie mit Afamelanotid ab? Eine Analyse zeigt: Ein direkter Vergleich ist bislang kaum möglich.**

EPP sind ultra-seltene hereditäre Störungen der Hämbiosynthese, bei denen sich Protoporphyrin IX (PPIX) in Erythrozyten und Blutgefäßen anreichert. Bereits die kurze Exposition gegenüber sichtbarem Licht führt zu schweren phototoxischen Reaktionen und intensiven Schmerzen, die die Lebensqualität und psychosoziale Gesundheit der Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Zusätzlich entwickeln etwa 5% der Patienten eine potenziell lebensbedrohliche cholestatische Lebererkrankung.

Afamelanotid ist derzeit die einzige zugelassene Therapie für EPP. Seine Wirksamkeit wurde sowohl in placebokontrollierten Studien als auch durch Langzeitdaten aus der klinischen Praxis überzeugend belegt. Dennoch bleibt der therapeutische Bedarf hoch, da Afamelanotid weder für kleinere Kinder geeignet ist noch bei allen Erwachsenen ausreichenden Schutz bietet und zudem schwere Leber-Komplikationen nicht verhindern kann.

Um die Vergleichbarkeit neuer Therapieansätze mit der bislang

einzigsten zugelassenen EPP-Therapie Afamelanotid zu bewerten, analysierte eine Gruppe von Wissenschaftlern 16 klinische Studien zu Afamelanotid, Dersimelagon, Bitopertin und Cimetidin hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit sowie methodischer und ethischer Aspekte (s. auch Interview unten).

## Grundlegende Unterschiede bei Wirksamkeitsendpunkten

Afamelanotid und Dersimelagon sind symptomatische Therapien, die über eine Aktivierung des Melanocortin-1-Rezeptors die Melaninbildung steigern und dadurch vor sichtbarem Licht schützen. Bitopertin und Cimetidin verfolgen hingegen einen potenziell kausalen Ansatz, indem sie die Bildung bzw. Konzentration von PPIX reduzieren. Während Afamelanotid als subkutanes Retard-Implantat verabreicht wird, stehen die neuen Wirkstoffe als orale Formulierungen zur Verfügung. Durch die orale Verabreichung kann die Dosis individuell an das Körpergewicht angepasst werden, was klinische Studien und

potenziell auch die Behandlung von Kindern erleichtert.

Die Analyse zeigte zudem erhebliche Unterschiede bei den Studienendpunkten. Während Zulassungsstudien zu Afamelanotid die schmerzfreie Zeit in direktem Sonnenlicht als primären klinisch relevanten Endpunkt verwendeten, definierten die Studien zu Dersimelagon die Zeit bis zum Auftreten prodromaler Symptome als primären Wirksamkeitsparameter. Die klinischen Studien zu Bitopertin und Cimetidin nutzten wiederum die Abnahme der PPIX-Konzentration als primären Endpunkt. Diese unterschiedlichen Endpunkte erschweren einen direkten Vergleich der Wirksamkeit erheblich.

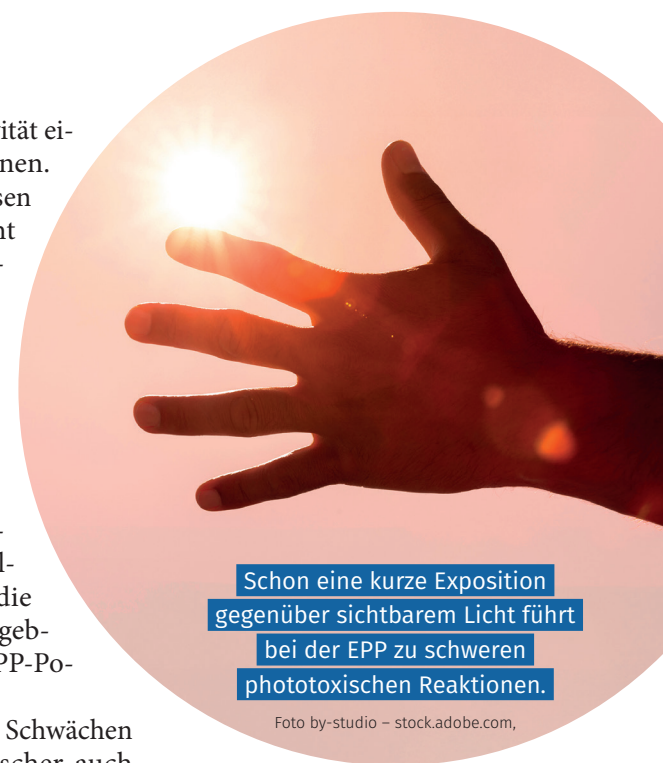
Bitopertin und Cimetidin sind sogenannte Repurposed Drugs, Wirkstoffe also, die ursprünglich für andere Indikationen entwickelt wurden. Dennoch gab es hier offene Sicherheitsfragen: Für Bitopertin bestehen z. B. Hinweise auf mögliche neuropsychiatrische Risiken, während Cimetidin möglicherweise über eine verminderte Eisenverfügbarkeit wirkt und dadurch das Risiko für Anämien erhöhen könnte.

## Forderung nach direkten Vergleichsstudien

Besonders kritisch bewerteten die Autoren ausserdem die einge-

schränkte Repräsentativität einiger Studienpopulationen. Mehrere Studien schlossen Patienten aus, die nicht bereit waren, sich gezielt Sonnenlicht auszusetzen oder eine bestehende Behandlung mit Afamelanotid zu unterbrechen. Dadurch könnten insbesondere schwerer betroffene Personen von der Studienteilnahme ferngehalten worden sein, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte EPP-Population einschränkt.

Neben methodischen Schwächen identifizierten die Forscher auch erhebliche ethische Probleme. So werden alle neuen Therapieansätze derzeit gegen Placebo getestet, obwohl mit Afamelanotid bereits eine wirksame Behandlung verfügbar ist. Nach der Deklaration von Helsinki ist ein solcher Placeboeinsatz jedoch nur unter besonderen wissenschaftlichen Voraussetzungen zulässig. Kritisch sehen die Autoren zudem, dass Teilnehmer einiger Studien gezielt Sonnenlicht ausgesetzt werden sollen, bis Symptome auftreten. Dies bedeute für die Betroffenen nicht nur ein erhebliches Risiko für schwere Reaktionen, sondern sei auch ethisch kaum zu rechtfertigen.



Schon eine kurze Exposition gegenüber sichtbarem Licht führt bei der EPP zu schweren phototoxischen Reaktionen.

Foto by-studio – stock.adobe.com.

Die derzeit verfügbaren Studien erlauben keinen belastbaren Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit der untersuchten EPP-Therapien. Die Autoren plädieren daher für direkte Vergleichsstudien mit Afamelanotid als etablierter Standardtherapie. Solche Studiendesigns würden aus ihrer Sicht nicht nur aussagekräftigere Daten liefern, sondern auch methodischen und ethischen Anforderungen besser gerecht werden. *Dr. Anna Maria Roll*

Dechant C et al. Orphanet J Rare Dis. 2025; 20(1): 637. doi: 10.1186/s13023-025-04170-9.

## Studien sollten messen, was im Alltag zählt

Der Einbezug von Betroffenen verbessert die Relevanz von klinischer Forschung

**ZÜRICH – Als Wissenschaftlerin und Betroffene von erythropoetischer Protoporphyrin (EPP) kennt PD Dr. JASMIN BARMAN-AKSÖZEN, Universität Zürich, beide Seiten klinischer Forschung. Im Interview erklärt sie, wie die Perspektive von Patientinnen und Patienten dazu beitragen kann, aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen.**

**?** Sie waren kürzlich an einem systematischen Vergleich von Protokollen für klinische Studien für beteiligt, bei welcher die Perspektive von Patientinnen und Patienten mit EPP eingeflossen ist? Was war die Fragestellung?

Wir haben Protokolle von Studien verglichen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten für EPP untersuchen. Aktuell werden vier verschiedene Wirkstoffe getestet, die die Toleranz für sichtbares Licht bei EPP erhöhen könnten. Wir wollten u. a. herausfinden, ob die Studien auch messen, was für die Betroffenen wichtig ist und ob die Ergebnisse der Studien direkt miteinander vergleichbar sind. Misst man z. B. die durchschnittliche Zeit, die Patientinnen und Patienten unter Therapie pro Tag an der Sonne verbringen, macht es einen Unterschied, ob die Regentage im Studienzeitraum berücksichtigt werden oder nicht.

**?** Sie sind selbst von EPP betroffen. Warum ist es wichtig, dass

### IM INTERVIEW



**PD Dr. Jasmin Barman-Aksözen**  
Universität Zürich  
Foto: zVg

### die Patientenperspektive bei der Planung von klinischen Studien berücksichtigt wird?

Bei seltenen Krankheiten gibt es oft noch keine etablierten und allgemein anerkannten Methoden, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten zu messen. In klinischen Studien sollte aber möglichst das gemessen werden, was für die Patientinnen und Patienten relevant ist. Bei der EPP wollen die Betroffenen wissen, wie lange sie sich unter Therapie an einem sonnigen Tag in der Sonne aufhalten können ohne Schmerzen zu entwickeln. In einer

der Studien, die wir untersucht haben, wurde jedoch primär gemessen, um wie viel sich die Konzentration der phototoxischen Vorstufe im Blut verändert. Dieser Ersatzmarker sagt aber nur bedingt etwas über den klinischen Nutzen der Therapie aus. Tatsächlich hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA nun auch entschieden, dass vor einer möglichen Zulassung der klinische Nutzen der Therapie in weiteren Studien gezeigt werden muss.<sup>2</sup> Patientinnen und Patienten können auch frühzeitig darauf hinweisen, wenn sie Aspekte im Protokoll für problematisch halten. In zwei der Studien, die wir untersucht haben, wurden die Personen aufgefordert, sich im Studienzeitraum der Sonne auszusetzen bis Symptome entstehen. Die meisten Betroffenen haben jedoch Angst vor der Sonne. In unserer Analyse konnten wir zeigen, dass tendenziell weniger stark betroffene Patientinnen und Patienten an den Studien teilgenommen haben, bei denen sie sich der Sonne hätten aussetzen müssen. Jetzt wissen wir z. B. nicht, ob das Medikament auch bei schwerer betroffenen Personen wirkt.

**?** Sie haben in ihrer Doppelrolle besondere Einblicke und methodisches Wissen. Wie gelingt ein

**guter Einbezug von Patientinnen und Patienten, wenn diese Voraussetzungen nicht erfüllt sind?** Patientinnen, Patienten und Angehörige haben gelebte Erfahrung mit der Krankheit und damit ein spezifisches Wissen, welches in dieser Form niemand anderes einbringen kann. Wichtig ist ein wertschätzender Einbezug auf Augenhöhe, echte Beteiligung an Entscheidungen sowie Ansprechpartner während des Projekts, welche auf Bedürfnisse und Rückfragen eingehen können. Ein grundlegendes Verständnis bei den beteiligten Patientinnen und Patienten über das Ziel von Forschung allgemein und von klinischen Studien im Speziellen ist von Vorteil, kann aber auch

im Rahmen des Einbezugs vermittelt werden. Zu unterscheiden ist, wann allgemeines Wissen zu Methoden und Strukturen etc. wichtig ist, welches unabhängig von der jeweiligen Krankheit für alle Patientinnen und Patienten Relevanz hat, und wann es nötig ist Personen mit der spezifischen Krankheit einzubeziehen. In der Schweiz können die Referenzzentren für seltene Krankheiten sowie die Dachorganisation ProRaris den Kontakt zu Patientenvertretern vermitteln.

*Interview: Dr. Lennart Rasch*

1. Dechant C et al. Orphanet J Rare Dis. 2025; 20(1): 637. doi: 10.1186/s13023-025-04170-9.  
2. Barman-Aksözen J et al. Expert Opin Pharmacother. 2026; 27(4): 331-346. doi: 10.1080/14656566.2026.2651281.

**PD Jasmin Barman-Aksözen** studierte Molekularbiologie, Biochemie und Botanik an der Universität Heidelberg und ist von EPP betroffen. Sie promovierte an der Universität Zürich über den Eisenstoffwechsel und neue Therapieansätze bei EPP. Sie war an der Entwicklung des ersten Medikaments zur Behandlung von EPP beteiligt und brachte erfolgreich die Patientenperspektive im Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA ein. Am Institut für Labormedizin am Schweizerischen Referenzzentrum für Porphyrien am Stadtspital Zürich ist sie in der Diagnostik tätig. Daneben forscht sie an der Universität Zürich zu ethischen, legalen, sozialen und gesundheitsökonomischen Aspekten von Therapien für seltene Krankheiten und hat sich über die Porphyrien habilitiert.