

Lipidsenkerkombination: «Exzellente Neuigkeiten für Patienten mit Niereninsuffizienz»

SHARP-Studie: Unter Ezetimib plus Simvastatin etwas weniger kardiovaskuläre Ereignisse

Mit der fixen Kombination von Ezetimib und Simvastatin kann die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz geringfügig gesenkt werden. Das ist das Ergebnis der SHARP-Studie, die Ende November auf der Jahrestagung der American Society of Nephrology in Denver vorgestellt wurde. Die klinische Aussagekraft der bisher nicht publizierten Studienergebnisse ist aber nicht unstrittig, da das Kombinationspräparat nicht gegen eine Statinmonotherapie getestet wurde.

UWE BEISE

Ezetimib und Simvastatin sind zumindest auf dem Papier ideale Partner: Während Simvastatin in die Cholesterinsynthese eingreift, hemmt Ezetimib die Resorption von Cholesterin aus dem Darm. Tatsächlich senkt die fixe Kombination der beiden Lipidsenker (Inegy®, im angelsächsischen Raum Vytorin®) den LDL-Cholesterinspiegel stärker, als es eine Monotherapie vermag. Ziel der Therapie ist jedoch nicht Laborkosmetik, sondern die Verhinderung klinischer Ereignisse. Lässt sich aber das Fortschreiten der Artherosklerose mitsamt ihren Folgekrankheiten durch Inegy tatsächlich wirksamer aufhalten? Diesen Nachweis ist das Kombinationspräparat bisher in randomisierten klinischen Studien schuldig geblieben. Zunächst haben die im Jahr 2008 publizierten Ergebnisse der

ENHANCE-Studie erste Zweifel aufkommen lassen. Unter Inegy hatte die Intima-Media-Dicke in der Arteria carotis, ein Surrogatmarker für die Progression der Atherosklerose, sogar etwas stärker zugenommen als unter der Monotherapie mit einem Statin (NEJM 2008; 358: 1431–1443). In der SEAS-Studie scheiterte der Nachweis, dass Inegy die Progression einer Aortenstenose aufzuhalten vermag (NEJM 2008; 359: 1343–1356). Statt der erhofften Wirksamkeit sahen sich die Forscher plötzlich mit dem Risikosignal einer unerklärlichen Häufung von Tumoren in der Behandlungsgruppe konfrontiert. Nach ausführlichen Sicherheitsüberprüfungen hat die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA Ende 2009 Entwarnung gegeben: Inegy ist mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nicht kanzerogen.

Im vergangenen Jahr hielt indes die ARBITER-6-HALTS-Studie die nächste Enttäuschung bereit. Während sich die Intima-Media-Dicke unter einer Niacin-Statins-Kombination verringerte, blieb dieser Effekt unter einer Ezetimib-Statins-Kombination (NEJM 2009; 361: 2113–2122) aus.

Die These, Ezetimib habe womöglich gar eine atherogene Wirkung, ist unter den Experten umstritten. Vor allem mangelt es an einer plausiblen pharmakologischen Erklärung für einen mutmasslich schädigenden Effekt von Ezetimib. In verschiedenen Stellungnahmen haben Fachverbände und die Zulassungsbehörden deshalb zunächst abwartend reagiert. Klarheit sollen die Ergebnisse der laufenden Studie IMPROVE-IT geben. Diese Grossstudie, an der 18 000 Patienten teilnehmen, untersucht erstmals den Einfluss von Ezetimib auf kardiovaskuläre Endpunkte. Mit Ergebnissen ist jedoch erst im Jahr 2013 zu rechnen.

SHARP-Studie mit erstem Lichtblick
Unterdessen ist es der Herstellerfirma MSD Essex mit der multinationalen SHARP-Studie erstmals gelungen, positive Auswirkungen von Inegy auf harte klinische Endpunkte nachzuweisen. An der Studie nahmen fast 95 000 niereninsuffiziente Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren teil. Sie hatten bei Eintritt in die Studie mindestens 50 Prozent der Nierenfunktion eingebüsst, jeder dritte Teilnehmer war dialysepflichtig. Da Patienten im Endstadium der chronischen Niereninsuffizienz bekanntlich ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben, ging es darum, zu klären, ob dieser Entwicklung durch eine deutliche Senkung des Cholesterinwerts Einhalt geboten werden kann. Primärer Endpunkt der Studie war die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Dazu zählten Herzinfarkte, kardiale Todesfälle, Schlaganfälle oder Massnahmen zur Revaskularisierung. Die Patienten durften zu Beginn der Studie noch keinen Herzinfarkt erlitten haben, auch eine zurückliegende Koronarintervention war ein Ausschlusskriterium. Getestet wurde die Kombination aus 10 mg Ezetimib und 20 mg Simvastatin gegen Placebo. In einem dritten Studienarm wurde ein Teil der Patienten im ersten Jahr mit Simvastatin behandelt (und anschliessend auf Inegy oder Placebo randomisiert). Dies diente aber lediglich der Prüfung der Sicherheit, in die Wirksamkeitsanalyse gingen die Ergebnisse nicht ein.

Kardiovaskuläres Risiko um 16 Prozent verringert

Wie sehen nun die Ergebnisse nach knapp fünfjähriger Behandlung aus? Unter der Kombinationsbehandlung von Ezetimib und Simvastatin trat der primäre Endpunkt bei 15,2 Prozent der

Akronyme:

ARBITER 6-HALTS: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis

ENHANCE: Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs. Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

IMPROVE-IT: IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

SEAS: Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis

SHARP: Study of Heart and Renal Protection

Teilnehmer ein, unter Plazebo dagegen bei 17,9 Prozent. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 16,1 Prozent. Studienleiter Prof. Colin Baigent von der Universität Oxford spricht von «exzellenten Neuigkeiten» für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Zufrieden ist man bei den Studienautoren auch damit, dass in der Studie keinerlei Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko oder eine vermehrte Rate von Muskelschmerzen oder Erhöhungen der Leberenzyme registriert wurden.

Die Kombinationstherapie dürfte, nach Meinung der Studienautoren, «für Nierenpatienten besonders vorteilhaft sein, da auf diese Weise mögliche Nebenwirkungen von hoch dosierten Statinen vermieden werden».

Keine signifikanten Therapievorteile konnten trotz der hohen Teilnehmerzahl in einigen sekundären Endpunkten verbucht werden. So konnte die Zahl der Revaskularisierungen (284 vs. 352 Patienten) nicht signifikant verringert werden, auch die Reduktion

schwerer koronarer Ereignisse (213 vs. 230 Patienten) fiel geringer aus als erhofft. Auf das Fortschreiten der Niereninsuffizienz hatte die Therapie keinen Einfluss.

Deutliche Kritik an der SHARP-Studie hat unter anderem der Kardiologe Steven Nissen von der Cleveland Clinic schon vor längerer Zeit angebracht. Diese Studie erlaube keine Aussage darüber, ob Inegy einen Vorteil gegenüber einer deutlich kostengünstigeren Simvastatinmonotherapie bringe, da die Lipidsenker-Kombination nur gegen Plazebo getestet wurde. Der Hersteller hat jedenfalls angekündigt, eine erweiterte Zulassung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beantragen zu wollen. ❖

Uwe Beise

Interessenkonflikte: keine

Weitere Informationen:
Internetseite SHARP: www.ctsu.ox.ac.uk/~sharp/

Arthritis oder Arthrose?

Rheumaliga Schweiz lanciert www.gelenk-schmerzen.ch

Die Rheumaliga Schweiz bietet neu einen Online-Test zum Thema Gelenkschmerzen auf www.gelenk-schmerzen.ch. Dieser zeigt, ob es sich bei den Beschwerden eher um eine Arthritis oder eine Arthrose handeln könnte. Der Test vermittelt Wissen über typische Beschwerden bei Arthritis und Arthrose, und er legt nahe bei Hinweisen auf eine rheumatoide Arthritis möglichst bald zum Arzt zu gehen.

Der Test gliedert sich in acht Schritte mit je zwei bis drei Fragen, ist in Deutsch, Französisch oder Italienisch abrufbar und benötigt nur fünf Minuten Zeit. Er wurde von der

Rheumaliga Schweiz in Zusammenarbeit mit unserem Beiratsmitglied Dr. med. Adrian Forster, Chefarzt Klinik St. Katharinental (Kanton Thurgau), entwickelt. Sponsor des Projekts ist Merck Sharp & Dohme Chibret AG.

In der Schweiz leben zirka 300'000 Menschen mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung. An rheumatoider Arthritis (RA), einer Untergruppe dieser entzündlichen Formen, leiden etwa 70 000 Menschen. Am häufigsten betroffen sind die Finger- und Handgelenke. **RBO**