DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 36, S. 45b; Ausgabe 06 / 2002

Sicherheit bei der Langzeittherapie mit Pravastatin. Das PPP-Projekt

Der Eklat um Lipobay hat exemplarisch die vielen und weltweit ungeklärten Probleme bei der Arneimittelzulassung und bei der Pharmakovigilanz offensichtlich gemacht. Neben den vielen Verlierern aus den Vorgängen um Lipobay gibt es aber auch Gewinner. Die Hersteller der anderen CSE-Hemmer haben sehr rasch reagiert und in großen Anzeigen um die Gunst von Ärzten und Patienten geworben, die bislang auf Cerivastatin gesetzt hatten. Das wesentliche Argument in den Anzeigen war die Sicherheit der jeweils beworbenen Substanz.

Bristol-Myers Squibb gibt dieser Werbung für ihre Substanz Pravastatin (Pravasin) nun einen besonders wissenschaftlichen Anstrich. Unter dem Akronym PPP (1) wurden die Daten von über 19500 Patienten aus 3 großen prospektiven Studien mit Pravastatin, die Primärpräventions-Studie WOSCOPS (2) und die Sekundärpräventions-Studien CARE (3) und LIPID (4) zusammengenommen und in einer Posthoc-Analyse verarbeitet. Es sollte die Sicherheit von Pravastatin über einen längeren Zeitraum und an vielen Patienten nachgewiesen werden. Als Autoren wurden sehr namhafte Kardiologen wie Marc Pfeffer und Eugene Braunwald gewonnen. Das Ergebnis von PPP wurde als „Fast track"-Publikation in Circulation veröffentlicht (eingereicht am 26.2.2002, publiziert am 21.5.2002), ein Verfahren, das nur besonders bedeutsamen Publikationen zuteil wird.

Insgesamt wurden in den 3 gepoolten Studien 9800 Patienten über einen mittleren Zeitraum von 4,5 Jahren (maximal 7,1 Jahre) mit 40 mg Pravastatin täglich behandelt. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation 4 Jahre lang oder länger. In allen 3 Studien war das Alter der Patienten auf maximal 75 Jahre begrenzt. Jenseits dieser Altersgrenze ist die Information zur Arzneimittelsicherheit von Pravastatin sehr begrenzt, wie dies bekanntlich auf nahezu alle Medikamente zutrifft.

Insgesamt starben weniger Patienten in den Pravastatin-Gruppen (394 vs. 502). Diese Differenz zu Gunsten der Pravastatin-Behandlung ist durch die Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse erklärt (Effektivität). Bei der Auflistung der gepoolten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) fallen einige interessante Aspekte auf. So fand sich zwar bei der Häufigkeit bösartiger Neubildungen insgesamt kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien (9,6% vs. 9,3%), jedoch wurden unter Pravastatin deutlich häufiger Tumore des Muskel- und Skelettsystems beobachtet (9 vs. 1 Fall). Außerdem wurden doppelt so häufig Malignome der Brustdrüse diagnostiziert (22 vs. 11 Fälle). Weil aber der Anteil der Frauen in den analysierten Studien nur 11% (= 2150) war, erscheint dieser Unterschied quantitativ doch recht bedeutsam und sollte weiter analysiert werden. Die Leber- und Nierenverträglichkeit von Pravastatin wird als gut bewertet, denn es kam zu keinem statistisch faßbaren unterschiedlich starken Anstieg von Transaminasen oder Kreatininwerten. Bedrohliche Rhabdomyolysen wurden in keiner der Studien beobachtet. Die Anzahl der Fälle mit mehr als

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

fünffachem Anstieg der Serum-CK war unter Pravastatin nicht häufiger als unter Plazebo.

Die Schlußfolgerung der Autoren, daß Pravastatin auch in der Langzeittherapie eine sehr sichere Substanz ist und ein klinisches Risikoprofil wie Plazebo (!) hat, kann aus mehreren Gründen nicht geteilt und muß als reines Marketing angesehen werden. Sehr gewichtig erscheint die Beobachtung vermehrter Mammatumoren. Dies muß unbedingt über einen längeren Zeitraum weiter verfolgt werden. Außerdem werden im klinischen Alltag mit CSE-Hemmern häufiger Ereignisse eintreten, die unter Studienbedingungen weniger wahrscheinlich sind. Da Studienärzte und -patienten viel aufmerksamer sind als gemeinhin üblich, da die Überwachung der Therapie durch das Studienprotokoll vorgegeben ist, wird z.B. ein Anstieg von Muskelenzymen im Blut oder Funktionsverschlechterungen der Nieren in Studien meist rechtzeitig bemerkt, und es kann frühzeitig reagiert werden, z.B. mit einer Reduktion der Dosis. Ein weiteres sehr gewichtiges Argument ist, daß Studienpatienten häufig nicht die Patienten in der täglichen Praxis abbilden. So sind viele Patienten viel älter als Studienpatienten (59 Jahre in PPP). Gerade ein hohes Lebensalter und Arzneimittelinteraktionen bei Polypharmakotherapie sind ganz wesentliche Faktoren für UAW.

Fazit: Die PPP-Analyse trägt nur wenig zur Diskussion um die Sicherheit von CSE-Hemmern bei Langzeitanwendung bei. Sie muß als Instrument des Marketings angesehen werden. Die Publikation dieser Studie mit hoher Priorität und renommierten Autoren wirft ein schlechtes Licht auf alle Beteiligten.

Literatur

1. Pfeffer, M.A., et al.: (PPP = **P**rospective **P**ravastatin **P**ooling project): Circulation 2002, **105**, 2341 .
2. Shepherd, J., et al. (WOSCOPS = **W**est **O**f **S**cotland **CO**ronary **P**revention **S**tudy): N. Engl. J. Med. 1995, **333**, 1301; s.a. AMB 1995, **29**, 92.
3. Sacks, F.M., et al. (CARE = **C**holesterol **A**nd **R**ecurrent **E**vents trial): N. Engl. J. Med. 1996, **335**, 1001; s.a. AMB 1999, **33**, 29.
4. LIPID = **L**ong-term **I**ntervention with **P**ravastatin in **I**schemic **D**isease: N. Engl. J. Med. 1998, **339** , 1349.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.