

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 49, S. 88DB01; Ausgabe 11 / 2015

„The lower the better“ – Achtung, Sie werden gerade fehlprogrammiert!

Wie beruhigend: Mehr als die Hälfte der Österreicher/innen kennt seinen/ihren Cholesterinwert nicht und mehr als ein Drittel der in einem großen Wiener Einkaufszentrum freiwillig Getesteten hatte einen erhöhten LDL-Wert. Dieser „Befund“ war kürzlich einigen österreichischen Leitmedien eine Schlagzeile wert. Das Ganze ging auf eine Austria-Presse-Agentur(APA)-Meldung zurück, die sich wiederum auf eine Aktion einer pharmagesponserten Selbsthilfeorganisation bezog, anlässlich des „Welt-Aktionstages zur Familiären Hypercholesterinämie“ (1). Selbstverständlich fehlte in den Artikeln nicht der Hinweis darauf, dass man ja mittlerweile gegen hohe Cholesterinwerte sehr effektive Medikamente habe.

Abgesehen davon, dass man hier gut sehen kann, wie die Massenmedien im Sinne Werbung für Arzneimittel manipuliert werden, ist diese Meldung auch Beleg für die von uns prognostizierte umfangreiche Kampagne für die neuen PCSK9-Hemmstoffe (2). Sie werden es längst bemerkt haben: die Ärzte-Kongresse und regionalen Fortbildungsveranstaltungen beschäftigen sich derzeit wieder intensiv mit dem LDL-Cholesterin und dessen Senkung. „As low as possible“ oder „the lower the better“ sind die Slogans, die die Richtung vorgeben (3-5). Die Mittel hierfür stehen zur Verfügung (Statine plus Ezetimib, Evolocumab oder Alirocumab). Das Konzept wird angeblich durch die IMPROVE-IT-Studie gestützt: „Improve-IT has proven it“ (5). Was wir von dieser Studie halten, haben wir gesagt (6, 7).

Von dieser Propaganda hebt sich sehr wohltuend ein Perspektivartikel im N. Engl. J. Med. ab (8). Die drei Autoren sind Mitglieder des Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee der FDA und haben dort bei der Zulassung von Evolocumab mitgewirkt. Das Pro- und Contra-Verhältnis beim Votum für die Zulassung von Evolocumab betrug 11:4 und für den zweiten PCSK-9-Hemmer Alirocumab 13:3. Die Zulassung erfolgte nach Aussagen der Wissenschaftler in erster Linie mit Blick auf Patienten mit familiärer Hyperlipoproteinämie (FH). Da die PCSK-9-Hemmer zu LDL-Senkungen von 50% und mehr führen, können sie für diese spezielle Patientengruppe von hohem Nutzen sein. Allerdings wurde in der Entscheidung über die Zulassung explizit darauf hingewiesen, dass das LDL nur ein Surrogatparameter ist und der Beleg für eine Wirksamkeit auf klinische Endpunkte noch zu erbringen ist. Leider kann die FDA bei einem regulären Zulassungsverfahren nur Postmarketing-Studien zur Sicherheit, nicht aber Studien zur Wirksamkeit anordnen. Insofern beruht die Entscheidung zur Zulassung auf einer Annahme.

Besondere Bedenken bestanden beim Zulassungsausschuss der FDA hinsichtlich einer Ausweitung der Indikation. Man befürchtet, dass die PCSK-9-Hemmer nun vermehrt und vorrangig Patienten ohne FH verschrieben werden, beispielsweise in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen,

wenn Statine nicht vertragen oder die sehr ambitionierten LDL-Zielwerte nicht erreicht werden können (die Zulassung umfasst diese Indikationen). Fast schon ironisch ist der Hinweis der Autoren, dass wohl nur die Notwendigkeit der Injektion und die hohen Preise eine ungezügelter Anwendung der PCSK-9-Hemmer verhindern werden.

Der wichtigste Teil des Artikels widmet sich aber der These “the lower the better”. Die Autoren führen einige Substanzen und Studien an, bei denen diese Beziehung nicht nachgewiesen werden konnte (Tab. 1). Insbesondere die ILLUMINATE-Studie sollte zu denken geben. Bei dieser Studie wurde Torcetrapib, ein Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein-Inhibitor, in Kombination mit Atorvastatin gegen Atorvastatin allein geprüft. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, weil sich trotz einer um 27% stärkeren LDL-Senkung mit Torcetrapib eine 25% höhere kardiovaskuläre Letalität zeigte (9). Hätte die FDA Torcetrapib nur auf Grund der Effekte auf die LDL-Spiegel zugelassen, wären vermutlich tausende Menschen zu ernsthaftem Schaden gekommen.

Allein auf Grund seiner Wirkung auf die LDL-Spiegel wurde dagegen Ezetimib 2002 zugelassen. Erst 2014, also 12 Jahre später, und nach fünfmaliger Veränderung des Studienprotokolls gelang es dem Hersteller, eine minimale klinische Wirksamkeit nachzuweisen. Allerdings steht das Ausmaß der LDL-Senkung in keiner sinnvollen Relation zum klinischen Effekt: trotz einer um 24% stärkeren LDL-Senkung durch Ezetimib plus Simvastatin im Vergleich mit Simvastatin allein konnte bei einer Hochrisikopopulation nach 7 Jahren Behandlung nur eine Risikoreduktion um 6% nachgewiesen werden – ohne Einfluss auf das Überleben (6, 7).

Das Konzept “the lower the better” ist also nicht bewiesen und nach unserer Einschätzung ein Marketingslogan, dem man widersprechen sollte, solange das Konzept nicht durch aussagekräftige Studien belegt ist.

Literatur

1. <http://derstandard.at/2000023138416/Wien-Mehr-als-die-Haelfte-kennt-eigenen-Cholesterinspiegel-nicht> [Link zur Quelle](#)
2. AMB 2015, **49**, 74. [Link zur Quelle](#)
3. <http://www.medscapemedizin.de/artikelansicht/4903718> [Link zur Quelle](#)
4. <http://dgk.org/pressemitteilungen/2015-herbsttagung/2015-ht-aktuelle-pm/2015-ht-aktuelle-pm-tag1/medikamentoese-herzinfarkt-vorbeugung-cholesterin-noch-weiter-senken/> [Link zur Quelle](#)
5. Uhlir, C.: Universum Innere Medizin 2015, **1**, 58.
6. AMB 2015, **49**, 04. [Link zur Quelle](#)
7. AMB 2015, **49**, 64a. [Link zur Quelle](#)
8. Everett, B.M., et al.: N.Engl. J. Med. 2015, **373**, 1588. [Link zur Quelle](#)
9. AMB 2008, **42**, 99. [Link zur Quelle](#)

Tabelle 1
Ergebnisse verschiedener Studien zur LDL-Senkung mit Nicht-Statinen (nach 8)

Studie	Intervention/ Prüfsubstanz	Comparator	Primäre Endpunkte	Δ LDL	Hazard Ratio (95% CI)	p-Wert
HERS	Östrogen mit/ohne Gestagen	Plazebo	Nicht-tödlicher MI oder Tod durch KHK	-11%	0,99 (0,80-1,22)	0,91
FIELD (Diabetiker)	Fenofibrat	Plazebo	Nicht-tödlicher MI oder Tod durch KHK	-12%	0,89 (0,75-1,05)	0,16
ILLUMINATE	Torcetrapib plus Atorvastatin	Plazebo plus Atorvastatin	Nicht-tödlicher MI, Schlaganfall, Krankenhausbehandlung wegen instabiler AP oder Tod durch KHK	-27%	1,25 (1,09-1,44)	0,001
HPS-2 THRIVE	Niacin plus Laropiprant	Plazebo	Nicht-tödlicher MI, Schlaganfall, arterielle Revaskularisation oder Tod durch KHK	-16%	0,96 (0,90-1,03)	0,29
IMPROVE-IT	Ezetimib plus Simvastatin	Plazebo plus Simvastatin	Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen, nicht-tödlicher MI, Krankenhausbehandlung wegen instabiler AP, koronare Revaskularisation oder nicht tödlicher Schlaganfall	-24%	0,94 (0,89-0,99)	0,02