

Fettstoffwechselstörungen

Studien attestieren Biologicals sehr stark LDL-senkende Wirkung

Mit einer neuen Klasse von Lipidsenkern gelingt in Studien eine ausgeprägte LDL-Cholesterinsenkung um mehr als 50%, additiv zu Statinen. Es handelt sich um monoklonale Antikörper, die den Abbau des LDL-Rezeptors verhindern.

Es ist an der Zeit, sich in der lipidsenkenden Therapie mit einem neuen Kürzel vertraut zu machen: PCSK9. Die Buchstabenkombination steht für Serum Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 und benennt ein Enzym, welches im Cholesterinstoffwechsel eine sehr wichtige Rolle spielt.

Schlüsselenzym im LDL-Stoffwechsel der Leber

Das für das Gefässsystem schädliche LDL-Cholesterin wird physiologischerweise von der Leber aus der Zirkulation eliminiert. Dazu bindet LDL an den LDL-Rezeptor auf der Zelloberfläche des Hepatozyten. Rezeptor und LDL-Molekül werden anschliessend in die Leberzelle eingeschleust, wo das LDL verarbeitet wird.

Für den LDL-Rezeptor gibt es an diesem Punkt zwei Optionen: Entweder er wird recycelt und fischt an der Zelloberfläche weitere LDL-Moleküle aus dem Blutstrom ab. Oder er wird abgebaut. Den Abbau des LDL-Rezeptors katalysiert das Enzym PCSK9.

Nach dem man diesen Mechanismus einschliesslich des Enzyms vor gut 10 Jahren entschlüsselt hatte, dauerte es nicht lange, und es wurden monoklonale Antikörper gegen PCSK9 entwickelt. Diese Antikörper erhöhen die Zahl der LDL-Rezeptoren und senken somit das LDL-Cholesterin deutlich. Interessant ist dieser Ansatz z.B. für Patienten mit familiären Formen der Hypercholesterinämie, wo die vorhandenen Cholesterinsenker nicht ausreichen, um Zielwerte zu erreichen. Dringend benötigt werden solche Medikamente auch von Patienten, die Statine nicht vertragen. Entsprechende Projekte verfolgen z.B. die Firmen Sanofi in Kooperation mit Regeneron, Amgen, Pfizer und MSD.

Auf den grossen Herzkongressen des Jahres 2012 wurden bereits mehrere Phase-II-Studien mit diesen neuen Biologicals gegen Fettstoffwechselstörungen vorgestellt. Sie zeigen alle eine deutliche Wirksamkeit gegen hohe Cholesterinwerte, und zwar sowohl in Monotherapie als auch additiv zu Statinen oder Ezetimibe.

LDL-Spiegel um bis zu 73% reduziert

Eine dieser Studien mit der klinisch am weitesten entwickelten Substanz SAR236553 wurde kürzlich im New England Journal of Medicine publiziert. In dieser Doppelblindstudie waren 92 Patienten mit LDL-Spiegeln von im Schnitt 3,1 mmol/l unter einer Behandlung von 10 mg/d Atorvastatin untersucht worden. Diese wurden acht Wochen lang behandelt mit entweder 10 mg/d Atorvastatin plus PCSK9-Antikörper, 80 mg/d Atorvastatin plus PCSK9-Antikörper, oder nur mit 80 mg/d Atorvastatin. Der Antikörper wurde dabei alle 14 Tage s.c. injiziert.

Es zeigte sich, dass die Verachtfachung der Statindosis das LDL nur um 17% reduzierte. Die beiden Kombinationen mit dem Anti-

körper hingegen senkten das LDL hingegen sehr deutlich um 66% (mit 10 mg/d Atorvastatin) bzw. um 73% (mit 80 mg/d Atorvastatin). Nahezu alle Patienten der kombiniert behandelten Patienten erreichten Zielwerte unter 1,8 mmol/l, aber nur 17% der Patienten unter 80 mg/d Atorvastatin. Die Behandlung mit dem neuen Antikörper wurde gut vertragen.

▼ WFR

Quelle: E.M. Roth, J.M. McKenney, et al.; Atorvastatin with and without an Antibody to PCSK9 in Primary Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2012; 367: 1891-900

RUTHERFORD-Studie

PCSK9-Hemmer punktet bei familiärer Hypercholesterinämie

Auch auf der Jahrestagung der American Heart Association wurden eine Reihe von neuen Studien mit PCSK9-Inhibitoren vorgestellt. Eine der grösseren war die RUTHERFORD-Studie, parallel in CIRCULATION publiziert. Prüfsubstanz war AMG 145, das einmal im Monat subkutan appliziert wird. Behandelt wurden 167 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, die trotz Behandlung mit Statinen und Ezetimibe noch hohe LDL-Werte von über 3,9 mmol/l aufwiesen.

AMG 145 reduzierte das LDL-Cholesterin nach 12 Wochen dosisabhängig um 43% bis 55%. Bereits die erste Dosis hatte einen durchschlagenden Effekt.

GAUSS-Studie

PCSK9-Hemmer wirksam bei Statin-Unverträglichkeit

Ein grosses klinisches Problem ist die Statin-Unverträglichkeit von Patienten, die auf diese Therapie angewiesen sind. 157 solcher Patienten untersuchte die GAUSS-Studie, die in JAMA publiziert wurde. AMG 145 reduzierte das LDL-Cholesterin in dieser Studie von Ausgangswerten um die 5,2 mmol/l dosisabhängig um 41% bis 51% in Monotherapie sowie um 63% in Kombination mit Ezetimibe. Der Cholesterinabsorptionshemmer allein schaffte 15%. In dieser Studie mit Patienten, die Statine nicht vertrugen, mussten 10% der Patienten auch den PCSK9-Hemmer wegen Myalgien oder Muskelschwäche absetzen.

15%iger Mortalitätsvorteil

Haben Statine doch eine Wirkung gegen Krebs?

Wenn Malignom-Patienten Statine einnehmen, dann senkt dies die Gesamtsterblichkeit signifikant um 15%, so das Ergebnis einer nationalen Studie aus Dänemark.

Cholesterin ist essentiell für die Zellproliferation. Eine Verknappung des Cholesterin-Angebotes, wie sie von Statinen bewerkstelligt wird, könnte Proliferation und Migration von Tumorzellen behindern. In den grossen Statin-Studien mit kardiovaskulären Patienten ohne Krebsdiagnose hatte die Statintherapie allerdings keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Tumoren oder die Tumorstorblichkeit. Die dänischen Autoren verfolgten nun einen anderen Ansatz. Ihre Hypothese lautete: Wenn Tumorpatienten bereits vor der Krebsdiagnose auf eine Statintherapie eingestellt sind, könnte dies die Krebssterblichkeit reduzieren.

Mortalität um 15% reduziert

Zur Überprüfung zogen sie die Daten der ganzen dänischen Bevölkerung heran und eruierten die Mortalität aller Patienten, bei

denen zwischen 1995 und 2007 ein Malignom diagnostiziert worden war. 18'700 dieser Personen hatten vor der Krebsdiagnose regelmässig Statine eingenommen, 277'000 hatten niemals Statine erhalten.

Nach multivariater Adjustierung für andere Risikofaktoren stellte sich heraus, dass sowohl die Gesamtsterblichkeit als auch die Krebssterblichkeit bei den Krebspatienten unter Statintherapie um 15% niedriger lag als bei Patienten ohne Statintherapie. Dies galt für alle 13 untersuchten Krebsarten. Die Statindosis hatte wenig Einfluss. Statine sollten unbedingt prospektiv in der Tumorthherapie untersucht werden, so das Fazit der Autoren.

▼ WFR

Quelle: S.F. Nielsen, B.G. Nordestgaard, St. E. Bojesen; Statin Use and Reduced Cancer-Related Mortality. N Engl J Med 2012; 367: 1792-1802

Neue Meta-Analyse

Arbeitsstress erhöht das Herzinfarkttrisiko – ein bisschen zumindest

Arbeitsstress erhöht das Risiko für Herzinfarkt und Koronartod, ist aber ein weit schwächerer Risikofaktor als beispielsweise das Rauchen, wie eine neue Meta-Analyse zeigt.

Psychosoziale Faktoren können zu einem Herzinfarkt beitragen. Häufig untersucht wurde der Einfluss von Stress bei der Arbeit, definiert als Missverhältnis zwischen hohen Anforderungen und geringer persönlicher Einflussmöglichkeit. Manche dieser Studien fanden, dass Stress am Arbeitsplatz das KHK-Risiko verdoppelt, Meta-Analysen zeigten eher eine Zunahme um etwa 40%.

In der nun vorliegenden neuen Meta-Analyse hatte sich eine multinationale Autorengruppe aus Nordeuropa bemüht, methodologische Schwächen, mit denen solche Studien häufig behaftet sind, auszugleichen. Beispielsweise berücksichtigten sie publizierte und nicht publizierte Studien, weil positive Studien häufiger publiziert werden. Und sie werteten die Studien zusätzlich so aus, dass Herzinfarkte in den ersten 3-5 Studienjahren nicht berücksichtigt wurden. Damit schlossen sie aus, dass der Jobstress Folge und nicht Ursache der koronaren Herzkrankheit war.

Insgesamt wurden 13 europäische Kohortenstudien aus den Jahren 1985 bis 2006 mit knapp 200'000 Personen in die Meta-Analyse einbezogen. 30'000 Personen (15%) berichteten in

sorgfältigen Erhebungen glaubhaft über Arbeitsstress. 2'358 Personen erlitten im Beobachtungszeitraum entweder einen Herzinfarkt oder einen Herztod.

Infarkt-Risiko um 23% erhöht

Arbeitsstress erwies sich als unabhängiger, wenn auch schwacher Risikofaktor, der das Risiko für Koronareignisse um 23% erhöhte (um 16% in unpublizierten Studien, um 43% in publizierten Studien). Nach Ausschluss aller Ereignisse in den ersten drei oder fünf Jahren blieb das Ergebnis in etwa gleich.

Fazit der Autoren: Stress am Arbeitsplatz ist ein KHK-Risikofaktor. Massnahmen der Prävention könnten vermutlich Herzinfarkte verhindern, aber längst nicht in dem Ausmass wie z.B. die Bekämpfung anderer etablierter Risikofaktoren, wie etwa das Rauchen.

▼ WFR

Quelle: M. Kivimäki, S.T. Nyberg, et al. ; Job strain as a risk factor for coronary heart disease : a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet 2012; 380: 1491-97

