

Forschung ohne Folgen?

Cholesterinsenker Personen mit niedrigem oder mittlerem kardiovaskulärem Risiko profitieren nicht von Zusatztherapien. Diese Erkenntnis brachte eine unabhängige Analyse eines Forschungsteams um Prof. Dr. med. Nicolas Rodondi. Doch nicht alle Kardiologen wollen einen Paradigmenwechsel.

Leonie Dolder

Um das kardiovaskuläre Risiko zu senken, sind Statine das empfohlene Mittel der Wahl. Doch manche Patientinnen und Patienten benötigen Zusatztherapien für eine weitere kardiovaskuläre Risikosenkung. In solchen Fällen kommen Ezetimib und Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-Inhibitoren (PCSK9) zum Einsatz. Doch ist das wirklich sinnvoll? Eine gross angelegte Analyse hat nun neue Ergebnisse gezeigt.

Zwei Wirkstoffe wurden untersucht

Der Berner Cholesterin- und Lipidexperten Prof. Dr. med. Nicolas Rodondi hat mit einem internationalen Forschungsteam die Wirkstoffe Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren untersucht. Ezetimib ist ein lipidsenkender Wirkstoff, er hat inhibierende Effekte auf die intestinale Resorption von Cholesterin aus der Nahrung. Üblicherweise wird Ezetimib mit Statinen kombiniert. PCSK9-Hemmer hingegen binden an die zirkulierenden Serinproteasen PCSK9 und verhindern deren Bindung an die LDL-Rezeptoren, was den Abbau von LDL-Cholesterin steigert und die körpereigene Cholesterinproduktion reduziert.

In der Untersuchung wurden 14 Studien mit insgesamt 83 660 Patienten miteingeschlossen. Es zeigte sich, dass Ezetimib und PCSK9-Hemmer zwar bei Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen führen, dies war jedoch bei Patienten mit mittlerem und niedrigem kardiovaskulärem Risiko nicht der Fall [1], wie der Artikel aufzeigt, der nach einem Peer-Review-Verfahren in der medizinischen Fachzeitschrift *The BMJ* veröffentlicht wurde.

Das Fazit: Nur Erwachsene, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten inklusive Schlaganfall aufweisen und die bereits die maximale Dosis von Statinen einnehmen oder die Statine nicht vertragen, profitieren von einer zusätzlichen Gabe Ezetimib oder PCSK9-Inhibitoren. Und welcher Wirkstoff soll bei Hochrisikopatienten angewandt werden? Rodondi hat eine klare Meinung: «PCSK9-Inhibitoren sind wesentlich teurer als Ezetimib, jedoch etwa gleich wirksam wie die Ezetimib, zudem müssen PCSK9-Inhibitoren mittels Spritze verabreicht werden. Erste Wahl ist also klar Ezetimib als günstigere und einfacher anwendbare Variante.»

Paradigmenwechsel nötig

Um die unabhängigen Empfehlungen [2] korrekt anzuwenden, müssen Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen

zuerst das individuelle kardiovaskuläre Risiko ihrer Patientinnen und Patienten bestimmen. Rodondi betont, dass in der Studie die kardiovaskulären Ereignisse als Endpunkt galt, und nicht die alleinige Senkung des LDL-Spiegels. «Nur die Patienten mit hohem oder sehr hohem Risiko sollen zusätzlich behandelt werden», sagt er und erklärt: «Das sind Patienten, die bereits einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten oder mehr als 15 Prozent Wahrscheinlichkeit für ein

In Zukunft braucht es mehr unabhängige Richtlinien. Doch das ist schwierig wegen der fehlenden Finanzierung.

kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten fünf Jahren aufweisen.» Die neuen Empfehlungen [2] gelten für Erwachsene, bei denen die Statinbehandlung bereits bis zur Höchstdosis ausgeschöpft ist oder Patienten, die Statine nicht vertragen.

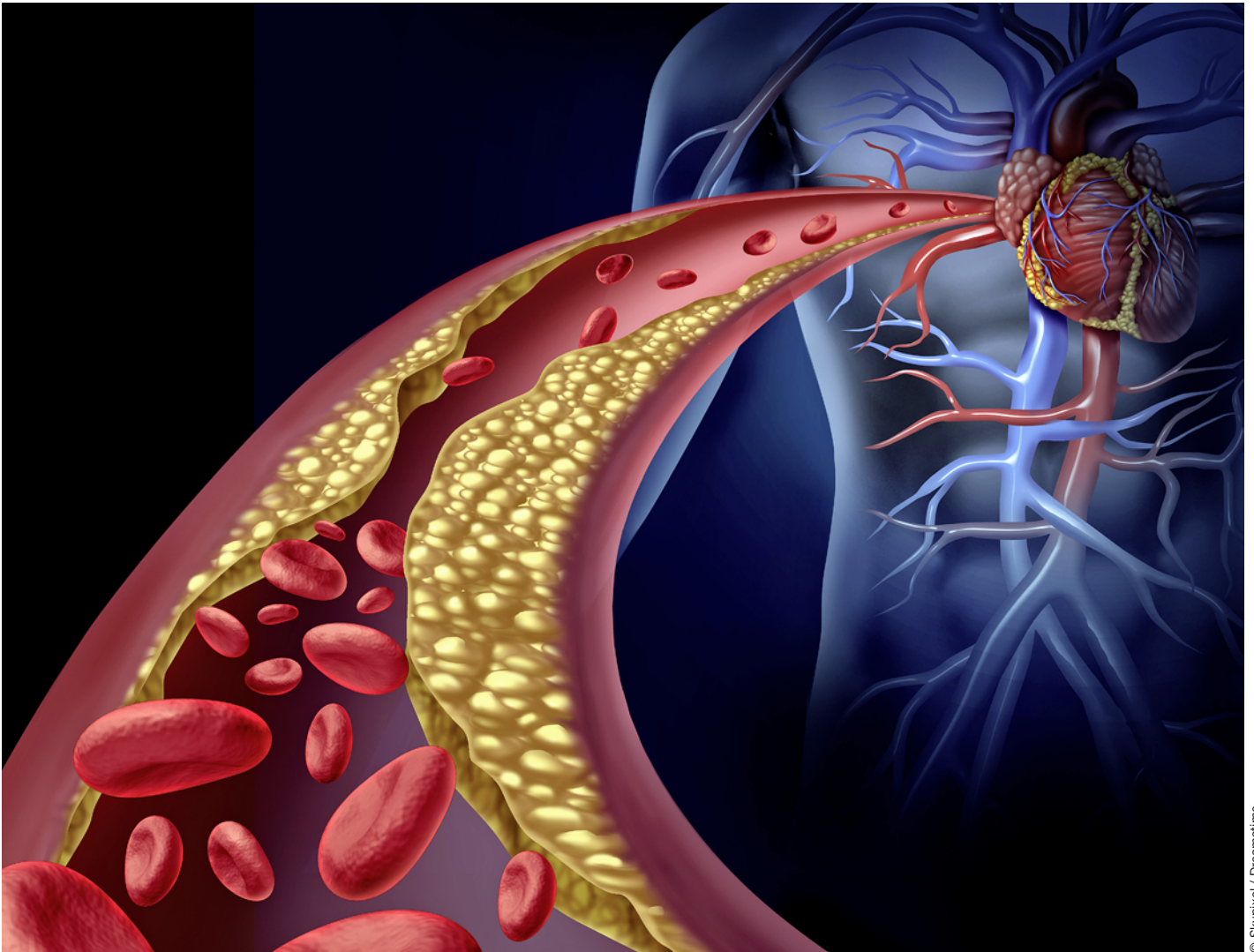
Erste unabhängige Analyse

Seine sei die erste unabhängige Analyse, die beide Medikamente vergleicht, andere Studien über diese neuen Medikamente würden meistens von der Pharmaindustrie finanziert, so Rodondi. «Bei unserer Studie gab es ein unabhängiges internationales Gremium, das frei von Interessenkonflikten war [2]. Neu ist auch, dass Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden.» Zudem betont er, dass es wichtig sei, nicht nur das schlechte Cholesterin (LDL) zu reduzieren, sondern insgesamt die Gesundheit des Patienten oder der Patientin zu verbessern. Er bemerkt kritisch: «Andere Richtlinien sind eher auf den LDL-Spiegel fokussiert.» Der Forscher fügt hinzu: «In der Zukunft braucht es mehr unabhängige Richtlinien, dies gestaltet sich jedoch nicht ganz einfach, vor allem wegen der fehlenden Finanzierung.»



Prof. Dr. med. Nicolas Rodondi

Der Cholesterin- und Lipidexperte am Inselspital Nicolas Rodondi ist Direktor des Instituts für Hausarztmedizin (BIHAM) der Universität Bern.



© Skypixel / Dreamstime

Bei Patientinnen und Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko führen Ezetimib und PCSK9-Hemmer zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen. Das geht aus einer Untersuchung von Professor Rodondi hervor.

Zurückhaltung bei der Anwendung

Prof. Dr. med. Augusto Gallino, Präsident der Schweizerischen Atherosklerose Gesellschaft AGLA, ist beeindruckt von den Ergebnissen der Studie, auch aufgrund der relevanten Anzahl der untersuchten Patienten. Trotzdem zeigt er sich in der Umsetzung der neuen Richtlinie eher zurückhaltend. «Die Ergebnisse dieser fundierten Studie bestätigen einerseits die Hauptbotschaft der AGLA-Guidelines, und zwar, dass Patienten, die ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko haben, am ehestens von Kombinationstherapien hochdosierter Statine plus Ezetimib und/oder PCSK9-Hemmer profitieren», sagt er und ergänzt: «Andererseits ist die AGLA mit der Schlussfolgerung eines fehlenden Nutzens einer Prävention bei Patienten mit moderatem kardiovaskulärem Risiko nicht einverstanden.» Gemäss Prof. Gallino steht die wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit einer solchen Prävention auch ausserhalb von Patienten mit sehr hohem und/oder hohem Risiko eher auf der Gegenseite: «Metaanalysen aus randomisiert kontrollierten Studien, Kohortenstudien und mendelian randomisierten Studien anhand von über einer Million untersuchten Patienten beziehungsweise scheinbar gesunden Personen haben

den Vorteil eines tiefen LDL-Cholesterinwerts, einschliesslich bei Patienten mit moderatem kardiovaskulärem Risiko, belegt.» Die AGLA schlägt deshalb zurzeit vor, ihren eigenen Empfehlungen zu folgen sowie den Guidelines der European Society of Cardiology [3], zu der auch mehrere Schweizer Forschende und Kliniker gehören.

Nicolas Rodondi hingegen kommentiert: «Es gibt keine Studien bei Personen mit niedrigem Risiko und unterschiedliche Studienresultate bei Personen mit mittlerem Risiko, die negativ ausfallen, besonders wenn die Studien nicht von der Pharmaindustrie finanziert wurden.» Dennoch: Der Paradigmenwechsel muss wohl warten.



Literatur

Vollständige Literaturliste unter www.saez.ch oder via QR-Code