

Bypass nötig bei akutem Koronarsyndrom

Diese Patienten profitieren besonders von Ticagrelor

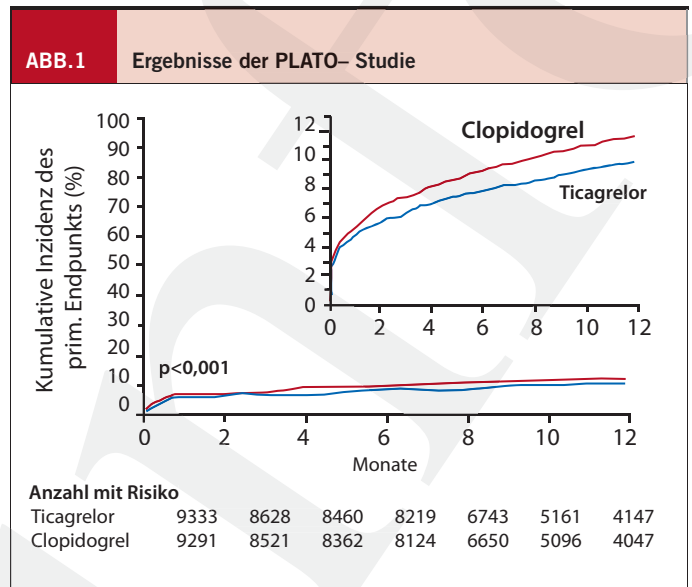
Der Thrombozytenhemmer Ticagrelor schützt bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) besser vor thrombotischen Ereignissen als das derzeitige Standardmittel Clopidogrel so das Ergebnis der PLATO-Studie. Noch deutlicher war der Unterschied in einer jetzt publizierten retrospektiven Subgruppenanalyse der Patienten, die einen koronaren Bypass benötigten: Ticagrelor halbierte die Mortalität gegenüber Clopidogrel.

Auch wenn Clopidogrel zweifellos die Prognose vieler Patienten mit ACS verbessert hat weist es verschiedene Nachteile auf, wie die verzögert einsetzende Wirkung, die grosse interindividuelle Variabilität der Wirkung und die Irreversibilität der Thrombozytenhemmung.

Ticagrelor dagegen wird rasch aus dem Darm resorbiert, es muss nicht erst in der Leber in dem für Wechselwirkungen anfälligen P450-System aktiviert werden, und es bindet reversibel am P2Y12-Rezeptor auf den Thrombozyten. Ob dies auch klinisch relevant ist, wurde in der 2009 publizierten doppelblinden PLATO-Studie multizentrisch bei 18624 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (mit oder ohne ST-Strecken-Hebung) untersucht. Die Patienten erhielten entweder das neue Ticagrelor in einer Loading-Dose von 180 mg und später 2mal 90 mg am Tag, oder das bewährte Clopidogrel (Loading-Dose 300 mg, gefolgt von 75 mg/d), jeweils zusätzlich zu ASS.

Ticagrelor ist ein neuer oraler, reversibler Antagonist des Adenosindiphosphat-Rezeptors P2Y12 und damit ein Thrombozytenfunktionshemmer, der sich in vitro gegenüber Clopidogrel als schneller und stärker wirksam erwies. Primärer Studienendpunkt war die Kombination kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Nach 12 Monaten hatten 9,8% der Patienten unter Ticagrelor und 11,7% der Patienten unter Clopidogrel eines dieser Ereignisse erlitten. Dies entspricht einer signifikanten Risikoreduktion von absolut 1,9% und relativ 23% ($p < 0,001$). Die Resultate bei den Einzelkomponenten waren: 4% vs. 5,1% kardiovaskuläre Todesfälle ($p = 0,001$), 5,8% vs. 6,9% Herzinfarkte ($p = 0,005$), und 1,5% vs. 1,3% Schlaganfälle ($p = 0,22$). Auch die Gesamtsterblichkeit lag unter Ticagrelor signifikant niedriger (4,5% vs. 5,9%, $p < 0,001$). „Die Reduktion der Gesamtsterblichkeit ist das Ergebnis, welches uns am meisten beeindruckt hat“, kommentierte Studienautor Dr. Lars Wallentin aus Uppsala bei der Erstpräsentation der Ergebnisse auf dem Europäischen Herzkongress 2009 in Barcelona: „Pro 1000 behandelte Patienten konnten wir 14 Todesfälle verhindern.“

Die Rate schwerer Blutungen waren in beiden Gruppen gleich hoch (11,6% vs. 11,2%), doch unter Ticagrelor wurden mehr Blutungen (4,5% vs. 3,8%, $p = 0,03$) registriert, die nicht mit den koronaren Eingriffen in Zusammenhang standen. Eine auffällige Nebenwirkung war die Dyspnoe, über die 13,8% der Patienten unter Ticagrelor klagten, aber nur 7,8% der Patienten unter Clopidogrel.



Im Dezember 2010 wurden nun die retrospektiven Ergebnisse jenen Patienten in der PLATO-Studie publiziert, die sich im weiteren Verlauf des akuten Koronarsyndroms einer Bypass-Operation unterziehen mussten. Insgesamt fanden sich 1261 Patienten, die in den 7 Tagen vor dem Eingriff eines der beiden Studienmedikamente eingenommen hatten. Das Studienprotokoll sah vor, dass Ticagrelor 1-3 Tage und Clopidogrel 5 Tage vor der OP abgesetzt werden sollte.

In dieser Subgruppe der kardiochirurgisch behandelten Patienten reduzierte Ticagrelor das Risiko für den kombinierten Studienendpunkt (kardiovaskulärer Tod, Infarkt, Insult) im gleichen Ausmass wie in der gesamten PLATO-Studie (10,6% vs. 13,1%, HR 0,84, $p = 0,29$), was aufgrund der deutlich kleineren Fallzahl nicht mehr signifikant war. Überraschend war jedoch das Ergebnis bei der Gesamtsterblichkeit: 4,7% vs. 9,7%, HR 0,49, $p < 0,01$). Dies entspricht einer Halbierung des Sterberisikos durch Ticagrelor. Die meisten Todesfälle waren kardiovaskulär bedingt. Doch so sehr die Studienautoren um Dr. Claes Held auch ihre Daten analysierten: Bislang haben sie keine schlüssige Erklärung für das überraschend deutliche Ergebnis gefunden.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quellen: a.) C. Held et al., J Am Coll Cardiol 2010 ; DOI : 10.1016/j.jacc.2010.10.029;
b.) Wallentin et al., N Engl J Med 2009; DOI: 10.1056/NEJMoa0904327

Ezetimibe plus Simvastatin in der SHARP-Studie:

Erfolgreiche Risikosenkung bei Nierenpatienten

Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen weisen ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Von der Cholesterinsenkung ist bei diesen Patienten daher ein wesentlicher Nutzen zu erwarten. Von Studien sind Nierenpatienten aber gewöhnlich ausgeschlossen worden, so dass hier keine randomisierte Evidenz für einen günstigen Effekt der LDL-Cholesterinsenkung vorliegt.

Mehrere Gründe könnten dafür sprechen, dass die LDL-Cholesterinsenkung bei Nierenpatienten unter Hämodialyse nicht wirksam ist: Beobachtungsstudien bei Dialysepatienten haben eine negative Assoziation zwischen Cholesterin und Mortalität gezeigt. Nur ungefähr ein Viertel der kardialen Mortalität bei diesen Patienten scheint eindeutig auf Myokardinfarkte und damit durch Cholesterinreduktion vermeidbar zu sein. Die übrigen Gründe (z.B. Herzstillstand, Arrhythmie und Herzinsuffizienz) sind möglicherweise nicht Cholesterin-abhängig. Die Langzeitsicherheit der Cholesterinsenkung bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen ist unklar.

Direkte Evidenz, dass die Cholesterinsenkung bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung eine wesentliche Anzahl vaskulärer Ereignisse bei annehmbarer Toxizität verhindert, ist deshalb notwendig.

SHARP war eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie zur Evaluation des Nutzens von Inegy (Ezetimibe/Simvastatin 10/20) täglich bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auf die Inzidenz eines ersten vaskulären Ereignisses (nicht tödlicher Herzinfarkt oder kardialer Tod, Schlaganfall oder Revaskularisation) während vier Jahren. SHARP schloss 9438 Patienten ein, wovon ein Drittel unter Hämodialyse wegen terminaler Niereninsuffizienz bei Studieneintritt war. Patienten mit vorherigem Herzinfarkt oder Revaskularisation wurden ausgeschlossen.

Bei Randomisierung betrug der mittlere LDL-Cholesterinwert aller Patienten 2.8mmol/l. Die Patienten wurden initial in einem Verhältnis von 4:4:1 für Inegy 10/20 täglich versus Placebo versus Simvastatin 20mg allein randomisiert (zur Untersuchung der Medikamenten-Sicherheit).

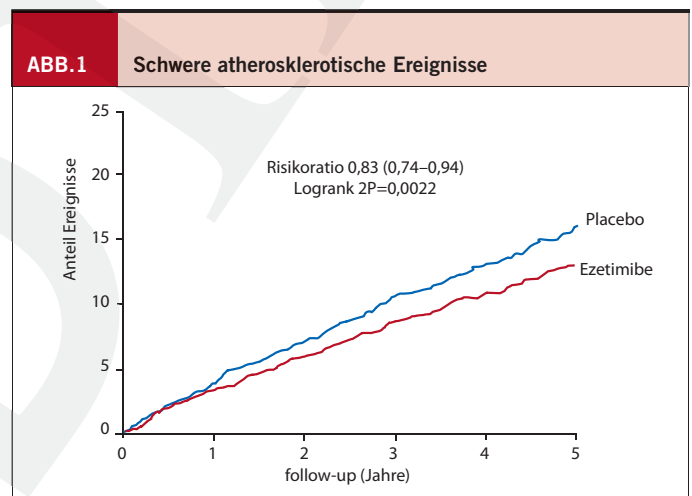
Nach einem Jahr wurden die initial zu Simvastatin zugeführten Patienten rerandomisiert zu entweder Inegy 10/20 täglich oder Placebo für die restliche Studienzeit.

Die hauptsächlichlichen Ergebnisse von SHARP waren:

- ▶ Patienten, die Ezetimibe plus Simvastatin erhielten, wiesen ein Sechstel weniger kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfälle oder Revaskularisationen auf, mit ähnlichen Reduktionen bei allen Arten von untersuchten Patienten.
- ▶ Während der langen Studiendauer betrug der Anteil der Patienten, die die ihnen zugeordnete Therapie abbrachen, ungefähr ein Drittel. Dies war indessen im Allgemeinen nicht auf Nebeneffekte zurückzuführen und war gleich in der Verum- und in

der Placebogruppe. Ohne Unterbrechung hätte Ezetimibe plus Simvastatin sogar einen grösseren als in SHARP beobachteten Effekt mit einer Risikoreduktion von ungefähr einem Viertel haben können.

- ▶ Pro 1000 Patienten mit Nierenerkrankungen würde die kombinierte Behandlung mit Ezetimibe plus Simvastatin ungefähr 30 bis 40 schwere atherosklerotische Ereignisse vermeiden und die Wirkung wäre sogar grösser bei Nierenpatienten, die bereits an Herzkrankheiten leiden.
- ▶ Die Zugabe von täglich 10mg Ezetimibe zu 20mg Simvastatin produzierte eine starke LDL-Reduktion. Diese Kombination könnte sich als besonders günstig bei Nierenpatienten erweisen, die unerwünschte Wirkungen mit hohen Statindosen erleiden.
- ▶ Die Therapie erwies sich als sicher, ohne die früheren Befürchtungen für Krebs und ohne Muskel- oder Leberprobleme.



Die SHARP Studie ist neben SANDS (Diabetiker) die erste Studie mit Ezetimibe überhaupt, die eine signifikante Senkung (-17%) des primären Endpunkts (definiert als Kombination von MI Koronartod, ischaemischer Schlaganfall oder Revaskularisierung) gezeigt hat. Frühere Untersuchungen mit Ezetimibe wurden möglicherweise an wenig geeigneten Populationen durchgeführt (optimal therapierte familiäre Hypercholesterinämie mit niedriger Intima-Media Dicke oder Aortenstenose, eine Pathologie, die nicht primär eine atherosklerotische Pathogenese hat). SHARP zeigt nun einen positiven klinischen Effekt durch die Lipidsenkung, der bei früheren vergleichbaren Studien an Patienten mit Nierenerkrankungen nicht beobachtet wurde. Bei Typ-II-Diabetikern unter Hämodialyse hatte die Deutsche Diabetes Dialyse Studie, 4D-Studie (NEJM 2005; 353: 238-48), diesen Therapieansatz bereits widerlegt. Damals waren die Patienten mit Atorvastatin behandelt worden, ohne dass die Gesamtsterblich-

keit signifikant gesenkt werden konnte – einer Reduktion der kardialen Endpunkte stand ein Anstieg der Schlaganfälle gegenüber.

Die AURORA Studie (A study evaluating the Use of Rosuvastatin in patients requiring Ongoing Renal dialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events, NEJM 2009;360:1395-1407) führte zu ähnlichen Resultaten. Obwohl Rosuvastatin die Cholesterinwerte deutlich senkte, blieb die erhoffte Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen in dieser randomisierten kontrollierten Studie aus, was vermutlich an den Besonderheiten der Arteriosklerose bei der chronischen Niereninsuffizienz gelegen haben dürfte. Die Rate der Schlaganfälle war in AURORA anders als in der Deutschen Diabetes Dialyse Studie nicht erhöht. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD), haben häufig eine ausgedehnte Arteriosklerose, die auch die Prognose der Patienten mitbestimmt. Die Gefäßverkalkung betrifft dabei häufiger die Muskelschicht der grossen Gefässe (Arteriosklerose) als die Intima der Koronarien (Atherosklerose). Die Pa-

tienten sterben häufiger an den Folgen einer Herzinsuffizienz als am Herzinfarkt. Hinzu kommt, dass bei vielen ESRD-Patienten die Cholesterinwerte gar nicht erhöht sind, da die Niereninsuffizienz auch andere Gründe haben kann. In der 4D-Studie profitierten nur Patienten mit LDL-Cholesterin-Ausgangswerten >3.75mmol/l. In SHARP waren die Ausgangswerte für LDL-C deutlich tiefer (2.6–2.8mmol/l). Die Nierenerkrankung war aber bei den Patienten in SHARP weniger fortgeschritten, 6000 Patienten (ca. zwei Drittel) waren in einem Praedialysestadium. Die Resultate von SHARP sind sowohl im Hinblick auf die klinischen Outcomes mit Ezetimibe generell als auch im Hinblick auf die Problematik der LDL-Cholesterinsenkung bei ESRD-Patienten bemerkenswert.

Quelle: SHARP (Study of Heart and Renal Protection)-Studie (Am Heart J 2010;160:785-794)

Bei KHK oder Patienten mit hohem KHK-Risiko

CETP-Hemmer mit dramatischer Verbesserung des Lipidprofils

Mit dem in klinischer Erprobung befindlichen Inhibitor des Cholesterinester-Transferproteins Anacetrapib kann bei KHK-Patienten unter bereits optimaler Statinbehandlung das LDL-Cholesterin nochmals um 40% reduziert werden, während das HDL-Cholesterin um 138% ansteigt.

Diese erhebliche abermalige Senkung des ungesunden LDL-Cholesterins bei gleichzeitiger Erhöhung des protektiven HDL-Cholesterins um mehr als das Doppelte wurde in der sog. DEFINE-Studie beobachtet. Die Ergebnisse wurden auf dem Jahreskongress der American Heart Association berichtet und zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert. Die doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie wurde an 1623 Patienten mit KHK oder massiven Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit durchgeführt.

Alle Patienten wurden bereits mit einem Statin behandelt. Nun erhielten sie zusätzlich 18 Monate lang entweder den CETP-Hemmer Anacetrapib (100 mg) oder ein Placebo.

Primärer Studienendpunkt war die Wirkung auf das LDL-Cholesterin nach 24 Wochen. Obwohl die LDL-Werte unter Statinbehandlung bereits optimal auf einen Durchschnittswert von 2.1mmol/l eingestellt waren, sanken sie in der Anacetrapib-Gruppe nochmals signifikant auf 1.2mmol/l ab (Placebo: auf 2.0mmol/l). Sekundärer Endpunkt war die Wirkung auf das HDL-Cholesterin. Dieses stieg unter Verum von 1.1mmol/l auf 2.6mmol/l und unter Placebo von 1.0 auf 0.9mmol/l

Von besonderem Interesse war darüber hinaus die Wirkung des neuen Medikamentes auf den Blutdruck sowie auf klinische

TAB.1 Ergebnisse der DEFINE-Studie			
Lipidveränderungen unter Behandlung mit Anacetrapib			
	Ausgang	nach 76 Wochen	
LDL-Cholesterin (mg/dl)			
Plazebo	82,2	76,7	-4,3%
Anacetrapib	81,2	48,9	-40,5%
HDL-Cholesterin (mg/dl)			
Plazebo	40,4	44,9	+12,3%
Anacetrapib	40,5	102,3	+151%

Ereignisse. Zur Erinnerung: Vor einigen Jahren hatte ein anderer CETP-Hemmer – Torcetrapib – ebenfalls dramatisch positive Effekte auf das Lipidprofil, erhöhte jedoch den Blutdruck und damit leider auch die Rate klinischer Komplikationen. Bei Anacetrapib war dies nicht der Fall: Es zeigte sich kein Effekt auf den Blutdruck, die Rate klinischer Komplikationen in den 1,5 Jahren der Studie war tendentiell geringer (2% vs. 2,6%).

Quelle: American Heart Association 2010: N Engl J Med 2010; 10.1056/NEJ-Moa1009744.

Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern

Rivaroxaban eine Alternative zu Warfarin?

In der grossen doppelblinden Vergleichsstudie ROCKET AF erwies sich der neue orale Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban einer Warfarin-Behandlung als mindestens ebenbürtig in Bezug auf die Verhinderung von Schlaganfällen und von peripheren Embolien. Bei Analyse der On-Treatment-Population, also nur jener Patienten, welche die Medikamente tatsächlich erhielten, war Rivaroxaban signifikant überlegen.

Bei Vorhofflimmern ist eine Antikoagulation indiziert, wenn das Schlaganfallrisiko einen bestimmten Schwellenwert übersteigt. Die wirksamste Option dazu sind Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin Phenprocoumon. Sie sind in dieser Indikation deutlich wirksamer als Clopidogrel, ASS, Dipyridamol oder Kombinationen derselben. Allerdings erfordern Vitamin-K-Antagonisten ein „Gerinnungsmanagement“ mit Überwachung des INR-Wertes. Vor allem älteren und multimorbiden Patienten fällt es schwer, sich zuverlässig im INR-Zielkorridor von 2 bis 3 zu bewegen.

Seit längerer Zeit wird nach besseren oralen Antikoagulanzen geforscht, bei denen die INR-gesteuerte Behandlung zwischen Embolie und Blutung entfällt. Kandidaten sind Dabigatran, Fondaparinux oder Rivaroxaban, die sich zunächst alle drei in der Prophylaxe und Therapie von venösen Thromboembolien bewährt haben.

Für den direkten, spezifischen und kompetitiven Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto) wurden beim Jahreskongress der American Heart Association 2010 erstmals Studienergebnisse in der Prophylaxe des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern vorgestellt. Es handelt sich um die ROCKET AF-Studie mit 14265 Patienten. Das Acronym steht für «Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation». Rivaroxaban wurde in einer Dosierung von einmal täglich 20 mg (15 mg/d bei leichter Nierenfunktionsstörung) gegeben. Warfarin wurde so dosiert, dass ein INR-Zielkorridor von 2-3 erreicht wurde. Die Studie lief über 40 Monate. Bei den Studienpatienten handelte es sich um ein Kollektiv mit einem beträchtlichen Risiko für thromboembolische Komplikationen, erkennbar an einem mittleren CHADS2-Score von 3,48. Damit war das Risiko dieser Patienten deutlich höher als bei vergleichbaren Studien mit anderen Medikamenten wie RE-LY, ACTIVE-W oder SPORTIF.

Überlegenheit in der On-Treatment-Analyse

Primärer Endpunkt waren zerebrale (Schlaganfälle) und periphere Embolien. Rivaroxaban erwies sich der Warfarin-Behandlung sowohl in der «Intention-to-Treat»-Analyse (ITT) als auch in der «On-Treatment»-Analyse (OT) als eindeutig nicht unterlegen. Die Ereignisrate, angegeben pro 100 Patientenjahre, lag in der ITT-Analyse bei 2,12 unter Rivaroxaban und bei 2,42 unter Warfarin, was einem positiven Trend zugunsten des Faktor-Xa-Inhibi-

tors entspricht, der die Signifikanz verfehlte (HR 0,88, P=0,117). In der OT-Analyse, also bei jenen Patienten, welche die Medikamente auch tatsächlich einnahmen, war die neue Substanz mit Ereignisraten von 1,7 gegenüber 2,15 (HR 0,79, p=0,015) statistisch signifikant überlegen.

Wichtigster sekundärer Endpunkt war die Kombination Gefässstod, Schlaganfall oder Embolie. Dieser trat jährlich bei 100 Patienten in 3,11 Fällen unter Rivaroxaban und in 3,63 Fällen unter Warfarin auf (HR 0,86, p=0,034). Bei der Gesamtsterblichkeit war Rivaroxaban im Trend überlegen (1,87 vs. 2,21 pro 100 Patientenjahre).

Bezüglich Blutungskomplikationen und schweren Nebenwirkungen unterschieden sich die beiden Therapien nicht. Allerdings wurden unter Rivaroxaban weniger intrakranielle und weniger tödliche Blutungen beobachtet.

TAB.1 Ergebnisse der Rocket-AF-Studie				
	Rivaroxaban (Ereignis-Rate*)	Warfarin (Ereignisrate*)	Hazard Ratio	P-Wert
Primärer Endpunkt: Schlaganfall oder periphere Embolie				
On-Treatment (n=14143)	1.70	2.15	0.79	0.015
Intention-to-Treat (n = 14171)	2.12	2.42	0.88	0.117
Sekundäre Endpunkte:				
Gefässstod, Schlaganfall, periphere Embolie	3.11	3.63	0.86	0.034
Gesamtmortalität	1.87	2.21	0.854	0.073
Sicherheit				
Schwere und klinisch relevante Blutungen	14.91	14.52	1.03	0.72

*Ereignisrate pro 100 Patientenjahren

Die Experten sind sich nun nicht ganz einig, wie die beiden Analysen (OT oder ITT) zu bewerten sind. Streng wissenschaftlich hat die ITT-Analyse mehr Gewicht. Deshalb resümieren die Autoren vorsichtig, dass «Rivaroxaban nun eine erwiesene Alternative zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern und moderatem bis hohem Schlaganfallrisiko» ist. Angesichts der üblichen Abbruchraten bei Antikoaganzientherapie, die in der Rocket AF-Studie in beiden Gruppen zwischen 22 und 24% lagen, ist es dennoch eine wertvolle Zusatzinformation, dass unter den Patienten, welche die Medikamente auch einnahmen, Rivaroxaban überlegen war. Doch selbst eine Gleichwertigkeit bei der Wirkung ist bereits ein Vorteil für Rivaroxaban, weil es wesentlich einfacher, angenehmer und sicherer einzunehmen ist.

Quelle: American Heart Association 2010, Chicago

Therapie-resistenter Bluthochdruck

Renale Denervierung wirkt

Bei gegen einer Dreierkombination von Antihypertensiva resistenter Hypertonie kann eine katheter-gestützte Denervierung der Nieren den Blutdruck substantiell reduzieren. Das Risiko des Kathetereingriffs ist gering.

Die Aktivierung renaler sympathischer Nervenfasern ist ein Schlüssel in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie. Deshalb wird seit einigen Jahren versucht, diese sympathischen Nervenfasern zu kappen. Dazu wird ein Katheter in die Nierenarterien vorgeschoben. Dort wird radiär Radiofrequenzenergie appliziert. Dies zerstört die Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterien. Eine erste Erfolgsmeldung beim Menschen wurde 2008 publiziert. Nun wurden die ersten Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Multizen-

terstudie veröffentlicht. In der sog. Symplicity HTN-2-Studie wurde die Hälfte von 100 Patienten, bei denen der systolische Blutdruck trotz Einnahme von mindestens drei Blutdrucksenkern über 160 mmHg lag, einer Katheterablation von renalen Sympathikusnerven zugeführt. Alle Studienpatienten nahmen weiterhin ihre drei Blutdruck senkenden Medikamente.

Die Patienten wiesen zu Beginn der Studie einen durchschnittlichen Blutdruck von 178/97 mmHg auf. Dieser sank in der operativ behandelten Gruppe im Schnitt um 32/12 mmHg. In der Kontrollgruppe blieb der Blutdruck nahezu unverändert. Der Eingriff erfolgte bei allen Patienten ohne nennenswerte Komplikationen.

Quelle: Lancet online 17.11.2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)62111-3

Kombinierte LDL-Senkung und HDL-Erhöhung

Welchen Nutzen bewirkt ein multidimensionales Lipidmanagement?

Nicht nur LDL senken, sondern auch HDL erhöhen, lautet der Ratschlag für eine wirksame Lipidtherapie. Derzeit bestes Vorgehen: Nikotinsäure plus Statin.

In der Primär- und Sekundärprävention der Atherosklerose-bedingten koronaren Herzkrankheit sind Statine eine sichere und evidenzbasierte Option, um kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern und die Lebenserwartung der Patienten zu verbessern. Grundsätzlich soll bei Herzpatienten stets das globale Risiko mit den einschlägigen Scores ermittelt werden, wie der Lipidologe Prof. Michael Davidson, Chicago, empfiehlt. Bei Patienten mit hohem Risiko plädiert er für eine Behandlung mit der höchstmöglichen Statindosis, die der Patient verträgt – unabhängig vom LDL-Zielwert.

Eine Alternative besteht in einem umfassenderen Lipidmanagement, welches nicht nur das LDL-Cholesterin sondern auch HDL-Cholesterin betrifft. Denn die alleinige LDL-Cholesterinsenkung ist mit einem erheblichen Restrisiko verbunden. Eine Rückbildung der Atherosklerose gelingt gemäss Prof. John Chapman, Paris, erst ab einem LDL/HDL-Verhältnis unter 1. Dies bedeutet aber, dass es sinnvoll ist, nicht nur LDL-Cholesterin zu senken sondern auch HDL-Cholesterin zu erhöhen.

Das derzeit wirksamste Medikament, um das HDL-Cholesterin zu erhöhen, ist Niacin. Zusätzlich zu einem Statin gegeben, erhöht Niacin das HDL-Cholesterin um etwas mehr als 20%, die atherogenen Triglyzeride werden um knapp 20% zusätzlich reduziert und das LDL-Cholesterin nochmal um 10–15% gesenkt. Niacin ist zudem der einzige Lipidsenker, der den Wert für das atherogene Lp(a) um ca. 25% mindert. Das grösste Hindernis für einen breiten Einsatz

der Nikotinsäure war bisher der Flush, der zumindest bei Beginn der Therapie recht häufig auftrat und zum Absetzen der Behandlung Anlass gab. Heute wird retardierte Nikotinsäure (Niaspan®) mit Laropiprant kombiniert, einer Substanz, welche den Prostaglandinrezeptor blockiert, über den das Flush-Phänomen ausgelöst wird. Der Handelsname des Kombinationspräparats ist Tredaptive®. Damit konnte die Flush-Symptomatik wesentlich reduziert werden, berichtete Prof. John Kastelein, Amsterdam. Niaspan/Laropiprant wird zusätzlich zu einer Statintherapie empfohlen. Die Dosierung beträgt 1g Niacin in den ersten 4 Wochen. Danach wird die Dosis auf 2g verdoppelt, worauf auf keinen Fall verzichtet werden sollte. Kastelein orientiert seine Patienten von vornherein über die Nebenwirkung Flush, die auch bei einer Tredaptive®-Behandlung in den ersten 6–8 Behandlungswochen auftreten kann. Wenn der Patient dies toleriert, ohne die Substanz abzusetzen, hat er es grossenteils überstanden – langfristig sinkt die Inzidenz des Flush-Phänomens auf Placebo-Niveau.

Noch gibt es keine grossen prospektiven Studien, die einen klinischen Nutzen der zusätzlichen Gabe von Niacin schlüssig belegt. Erste Anhaltspunkte ergeben sich aus der ARBITER-6-HALTS-Studie (Taylor AJ et al., New Engl J Med 2009;361:2113–22). In der HPS2-THRIVE-Studie, die seit einigen Jahren läuft, wird an über 25000 Patienten getestet, ob die Kombination Statin plus Niacin mehr klinische Komplikationen verhindert als eine Statinbehandlung allein.

Quelle: Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm 2010 (Symposium unterstützt von MSD)

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen