

# Neue Lipidsenker ohne Nutzenbeleg

Zwei neue Lipidmodulatoren, der Gallensäurebinder Colesevelam (Cholestagel®) und die Fixkombination aus Nicotinsäure mit Laropiprant (Tredaptive®), sind seit 2008 zugelassen. Morbiditäts- oder Mortalitäts-Reduktion untersuchende Langzeitstudien fehlen.



Vorrangiges Ziel des Einsatzes lipid-modifizierender Substanzen ist die Minderung kardiovaskulärer Risiken und der Gesamtsterblichkeit bei Patienten, die aufgrund verschiedener Faktoren ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko tragen. In der Primärprävention wird bei einem 10-Jahres-Risiko von größer als 20 Prozent eine lipidsenkende Therapie empfohlen, in der Sekundärprävention bei Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen regelmäßig. Als therapeutischer Standard haben sich Statine, vorzugsweise Simvastatin 40 mg/d etabliert. Der Nutzen der Statintherapie zeigt sich bei manifester Arteriosklerose unabhängig vom Ausgangs- und erreichten LDL-Cholesterinwert. Optimale LDL-Cholesterinzielwerte, insbesondere die in Leitlinien empfohlene Senkung auf unter 100 oder gar unter 70 mg/dl, lassen sich aus Studien nicht ableiten. Die LDL-Cholesterinsenkung stellt keinen validen Surrogatparameter für den klinischen Erfolg dar: in Outcomestudien hat sich gezeigt, dass die LDL-Cholesterinsenkung nicht mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse einhergehen muss. In einigen Studien ging sie sogar mit einer erhöhten Ereignisrate einher. Auch HDL-Cholesterinerhöhung und Reduktion der Intima-media-Dicke haben sich nicht als valide Surrogate für Behandlungserfolge erwiesen. Um den Nutzen einer lipidsenkenden Therapie zu belegen, muss ein Effekt auf kardiovaskuläre Zielgrößen und/oder Gesamtsterblichkeit im Vergleich zur etablierten Therapie in großen Langzeitstudien nachgewiesen sein.

## Colesevelam

Der Gallensäurebinder Colesevelam wurde 2008 in Deutschland als Zusatz zu einem Statin oder alleine zur Behandlung der

nicht-familiären primären Hypercholesterinämie eingeführt. Die europaweite Zulassungserweiterung zusätzlich zu Ezetimib (+/- Statin) folgte 2010 für alle Formen der primären Hypercholesterinämie. Häufige Probleme bei Gallensäurebindern sind schlechter Geschmack und Magen-Darm-Unverträglichkeit. Bei Colesevelam erhofft sich der Hersteller eine bessere Verträglichkeit. Die Zulassung von Colesevelam beruht auf zehn Kurzzeitstudien, die auf Basis von Surrogatparametern, vorrangig der LDL-Cholesterinsenkung durchgeführt wurden. Auch in weiteren elf Studien wurde nur der lipidmodifizierende Effekt untersucht. Durchgeführt wird eine Studie über drei Jahre zum Effekt auf Karotidplaques. Outcomestudien scheinen aber nicht in der Pipeline. Solange klinische Nutzenbelege für Colesevelam fehlen, sehen wir keinen Stellenwert für seine Anwendung.

## Nicotinsäure/Laropiprant

Tredaptive® kam 2008 europaweit als Fixkombination aus retardierter Nicotinsäure und dem Prostaglandinhemmer Laropiprant auf den Markt, indiziert mit einem Statin oder alleine zur Behandlung nicht-familiärer und heterozygot-familiärer primärer Hypercholesterinämien und kombinierter Dyslipidämien. Nicotinsäure gibt es mittlerweile in drei verschiedenen Formulierungen. Für die 1950 zugelassene „nicht-retardierte“ Nicotinsäure wurde nachgewiesen, dass es die Rate nicht-tödlicher Infarkte reduziert. Wegen häufiger Nebenwirkungen, insbesondere Flush durch eine Prostaglandin-D2-Freisetzung in der Haut, fand die nichtretardierte Nicotinsäure keine breite Anwendung. Eine 1967 zugelassene Formulierung mit „verzögerter Freisetzung“ ging mit gesteigerter Hepato-

toxizität einher. Nach einer zwölfjährigen Zulassungspause wurde 2004 eine „retardierte“ Zubereitung eingeführt. Für die retardierte Nicotinsäure gibt es bisher keinen Beleg einer Morbiditätsreduktion, weder in alleiniger Anwendung noch in Kombination mit Statinen. Laropiprant vermindert gegenüber retardierter Nicotinsäure den Nicotinsäure-assoziierten Flush; dies wurde mittlerweile in sieben randomisierten Studien untersucht. Solange es jedoch für retardierte Nicotinsäure keinen Beleg eines klinisch relevanten Nutzens gibt, erübrigen sich Vergleiche der Verträglichkeit der Kombination mit Laropiprant. Weitere sieben Studien prüften die lipidmodifizierenden Effekte der Fixkombination. Die ACHIEVE-Studie mit der Intima-media-Dicke als Endpunkt wurde 2008 abgebrochen, als andere Untersuchungen die Patientenrelevanz dieses Surrogats in Frage stellen. Mit Ergebnissen der laufenden HPS2-THRIVE-Studie mit 25.000 Hochrisiko-Patienten, die im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte und Gesamtsterblichkeit die Fixkombination mit Placebo Is Add-on zu Simvastatin +/- Ezetimib vergleicht, ist frühestens 2013 zu rechnen. Wir sehen keinen Stellenwert für Tredaptive®, solange nicht ein klinischer Nutzen für retardierte Nicotinsäure bzw. für die Fixkombination gezeigt wurde. ■



Dr. Isabel Püntmann,  
Verein zur Förderung der wissenschaftlichen  
Forschung in der Freien Hansestadt Bremen,  
Institut für klinische Pharmakologie Bremen

Dr. Hans Wille,  
Institut für klinische Pharmakologie,  
Klinikum Bremen Mitte