

Studien zu Lipidsenkern und Therapiestrategien beim Diabetes

Wenig Hilfe durch Surrogatparameter



Aktuelle Studien zu Lipidsenkern und Therapiestrategien beim Diabetes zeigen, dass günstige Effekte auf Surrogatparameter wie Cholesterin- oder HbA1c-Werte nicht immer mit einem Patientennutzen einhergehen.

Bei vielen präventiven Behandlungsstrategien kann der erwünschte Erfolg vom Behandelnden nicht direkt erfasst werden, da die zu verhindernden Krankheitsereignisse hierfür zu selten auftreten. Zur Therapieführung werden dann oft Surrogatparameter eingesetzt mit der Hoffnung, dass sie Effekte auf patientenrelevante Endpunkte ausreichend sicher vorhersagen können. Der Glaube an solche Kausalketten ist in der Vergangenheit schon mehrfach erschüttert worden. Drei aktuelle Studien zeigen, dass eine günstige Beeinflussung von Cholesterin- oder Blutzuckerwerten nicht immer mit einem Patientennutzen verbunden ist.

Cholesterinwerte

Der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib wurde 2002 auf der Basis von Surrogatparametern zugelassen: das LDL-Cholesterin nimmt unter 10mg/d Ezetimib um ca. 18 Prozent ab, das HDL-Cholesterin um ca. 1 Prozent zu. Während zum Zeitpunkt der Zulassung von Ezetimib für Simvastatin und Pravastatin neben den günstigen Effekten auf den Lipidstoffwechsel ein klinischer Nutzen hinsichtlich Gesamtmortalität und Gefäßereignissen in Langzeitstudien belegt war, steht dieser für Ezetimib weiter aus. Dies gilt auch für die fixe Kombination mit Simvastatin; sie senkt zwar zusätzlich das LDL-Cholesterin, ein klinischer Zusatznutzen ist aber nicht nachgewiesen.

In der aktuellen ENHANCE-Studie wird der Einfluss von Ezetimib zusätzlich zu Simvastatin auf die Wanddicke der Carotis bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Trotz Reduktion des LDL-Cholesterins bleibt ein günstiger Effekt auf

die von vielen als valider Surrogatparameter angesehene Gefäßwanddicke aus. Auch patientenrelevante Endpunkte (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisation oder kardiovaskulärer Tod) treten nicht seltener auf als unter Simvastatin allein. Die Studie wurde erst im Januar 2008 auf massiven öffentlichen Druck publiziert, obwohl sie schon im April 2006 wegen des negativen Ergebnisses abgebrochen wurde.

Wie ungeeignet HDL- und LDL-Cholesterin als Prädiktor für einen klinischen Nutzen sind, zeigt auch die 2007 veröffentlichte IL-LUMINATE-Studie. Torcetrapib, ein Cholesterinester-Transferhemmer und neues Wirkprinzip zur LDL-Senkung, wird bei über 15.000 Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren in Kombination mit Atorvastatin geprüft; unter Atorvastatin allein musste das LDL-Cholesterin bereits unter 100 mg/dl abgesenkt sein. Nach einem Jahr werden die LDL-Werte unter zusätzlicher Gabe von Torcetrapib um weitere 25 Prozent gesenkt, das HDL-Cholesterin steigt um 72 Prozent an. Die Studie musste dennoch vorzeitig beendet werden, da der kombinierte Endpunkt aus koronaren Todesfällen, Infarkten, Insulten und Hospitalisationen wegen instabiler Angina (primärer Endpunkt) sowie Todesfälle insgesamt unter Torcetrapib plus Atorvastatin signifikant häufiger waren als unter Atorvastatin allein (um 1,2 Prozent bzw. 0,4 Prozent). Als Ursache wird ein unerwarteter Anstieg von Aldosteron unter Torcetrapib diskutiert, aber auch Effekte auf den Lipidstoffwechsel selbst. Die weitere Entwicklung von Torcetrapib wurde gestoppt.

HbA1c-Werte

Beim Diabetes Mellitus Typ II wird zur Erfolgskontrolle der Therapie mit Antidiabetika häufig eine normnahe Einstellung der Blutzucker- und HbA1c-Werte gefordert. Der Einfluss einer solchen Strategie auf mikrovaskuläre Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie) ist nach bisherigen Studien aber allenfalls gering. Makrovaskuläre Komplikationen, die wesentlich die Übersterblichkeit von Diabetespatienten begründen, werden nicht verhindert. Einzige Ausnahme ist Metformin, das bei übergewichtigen Typ-II-Diabetikern sowohl kardiovaskuläre

Ereignisse als auch die Mortalität reduziert. Hierbei ist jedoch von einem substanzspezifischen Effekt auszugehen, der nicht nur durch die Blutzuckersenkung erklärt werden kann.

In der ACCORD-Studie wird eine strenge Blutzuckereinstellung (Ziel-HbA1c unter 6 Prozent) mit einer konventionellen (Ziel-HbA1c 7,0-7,9 Prozent) verglichen. Die Auswahl der Antidiabetika bleibt den behandelnden Ärzten überlassen. Aufgenommen werden 10.251 Typ II-Diabetiker, die seit mehr als zehn Jahren erkrankt sind und ein hohes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen. Die Hälfte der Patienten erreicht im konventionellen Studienarm einen HbA1c unter 7,5 Prozent und im Intensivtherapiearm einen HbA1c unter 6,4 Prozent. Dennoch versterben innerhalb von vier Jahren mehr Patienten unter der intensiven Strategie als unter konventioneller Einstellung (5 Prozent vs. 4 Prozent). Weder Unterzuckerung noch Medikamentenauswahl können dafür verantwortlich gemacht werden. Tödlich verlaufende Herzinfarkte und unerwartete plötzliche Todesfälle waren unter intensiver Therapie häufiger. Der Intensivtherapiearm der Studie wurde gestoppt.

Fazit

Die Daten weisen erneut auf die sehr begrenzte Aussagekraft von Surrogatparametern hin. Gerade bei präventiven Maßnahmen sind Langzeitstudien mit patientenrelevanten Endpunkten zu fördern.

Dr. Anne Jackisch-Riemann,
Dr. Hans Wille,
Institut für Pharmakologie,
Klinikum Bremen-Mitte

Das Institut veranstaltet seinen nächsten Grundkurs für EbM vom 4. - 6. Juli 2008. Nähere Informationen unter www.klinpharm-bremen.de