**Was ist neu in der medikamentösen Therapie?
Wir halten Sie auf dem Laufenden mit Berichten von Kongressen und Symposien der pharmazeutischen Industrie.**

CETP-Hemmung

Neuer Ansatz in der Lipidforschung

— In ihrem Bemühen, die kardiovaskuläre Prävention zu verbessern, hat die Lipidforschung das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) als neuen Ansatzpunkt entdeckt. CETP ist eine zentrale Schaltstelle im Lipidmetabolismus. Seine Hauptaufgabe besteht darin, Cholesterinester von High Density Lipoproteinen (HDL) auf (Very) Low Density Lipoproteine (VLDL/LDL) zu übertragen. Diese Aktivität läuft auf eine Förderung der Plaquebildung hinaus, weshalb eine Hemmung in diesem Fall antiatherogene Effekte verspricht.

Andererseits ist CETP auch an Prozessen des reversen Cholesterintransports, also am Cholesterin-Efflux aus Makrophagen und am Abtransport aus den Gefäßen beteiligt und somit potenziell antiatherogen wirksam. Angesichts dieser Ambivalenz sei fraglich, ob eine komplette Hemmung der

CETP-Aktivität der richtige Weg ist, gab Prof. Ulrich Lauf, Homburg/Saar zu bedenken.

Inzwischen sind mehrere Wirkstoffe in der klinischen Entwicklungen, mit denen sich die CETP-Aktivität beeinflussen lässt. Enttäuscht hat als erster CETP-Hemmer der Wirkstoff Torcetrapib, der zwar das HDL-Cholesterin in beeindruckendem Maße erhöhte, in einer großen Studie aber auch – wohl als Folge einer Blutdruckerhöhung – die Gesamtmortalität erhöhte.

Weniger kann am Ende mehr sein

Erfreulicher verläuft dagegen die Entwicklung des Wirkstoffs Dalcetrapib. Im Unterschied zu Torcetrapib sei Dalcetrapib ein CETP-Modulator, der die CETP-Aktivität nicht komplett, sondern nur selektiv inhibiert, erläuterte Lauf. Numerisch sei die

damit zu erzielende HDL-Erhöhung zwar geringer – ein Nachteil müsse das aber nicht sein. Es könnte sich nämlich erweisen, dass es entscheidend auf den spezifischen Mechanismus der Hemmung ankommt.

Studienergebnissen zufolge erhöht Dalcetrapib das HDL-Cholesterin um rund 30%. Unerwünschte Effekte wie Blutdruckerhöhung wurden nicht beobachtet. Die Verträglichkeit entsprach der von Placebo. Seinen klinischen Nutzen muss der CETP-Modulator in einer laufenden großen Endpunktstudie (dal-OUTCOMES) unter Beweis stellen.

■ Peter Overbeck

Quelle: Pressekonferenz „Innovative HDL-Erhöhung durch CETP-Modulation – Erste Ergebnisse aus dem dal-HEART-Studienprogramm“, Düsseldorf, Oktober 2011 (Veranstalter: Roche)

Typ-2-Diabetiker mit Nierenfunktionsstörung

Wie Sie den HbA_{1c} trotzdem sicher senken

— Einen HbA_{1c}-Wert von 6,5% – ohne häufigere Hypoglykämien und eine Gewichtszunahme – zu erreichen, ist ein wesentliches Therapieziel bei Typ-2-Diabetes, auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Doch noch immer werden nicht bei allen Patienten diese Therapieziele erreicht, beklagte Prof. Stephan Matthaei, Quakenbrück. In einem Register lag 2009 der HbA_{1c}-Wert bei 40% der erfassten Patienten nicht unter 7% (Schütt M et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010; 118: 490–495).

Als erstes Gliptin wurde Saxagliptin (Onglyza®) speziell für Typ-2-Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion zugelassen. Basis war eine Studie, an der 170 Patienten mit schlecht kontrolliertem Blutzucker (HbA_{1c} zwischen 7 und 11%) und einer Kreatininclearance von unter 50 ml/min teilnahmen, berichtete Prof. Baptist Gallwitz, Tübingen (Nowicki M et al. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 523–532; Nowicki M et al. Int J Clin Pract 2011; 65: 1230–1239). Unter Weiterführung der bisherigen Therapie erhielt randomisiert die Hälfte

der Patienten einmal täglich 2,5 mg Saxagliptin, die andere Hälfte Placebo. Im Saxagliptinarm sank in den ersten zwölf Wochen der HbA_{1c}-Wert signifikant stärker als im Placeboarm (–0,86 vs. –0,44%, p = 0,007), wobei Patienten mit einer moderaten Schwere der Nierenfunktionsstörung über die gesamte Beobachtungszeit besonders profitierten.

Die Sicherheitsdaten zeigten laut Gallwitz keine wesentlichen spezifischen Signale, und auch die Hypoglykämien waren bei der mit Saxagliptin intensi-