Vertriebsstopp für Tredaptive®

Ist HDL-Anhebung der falsche Ansatz?

MSD stoppt weltweit den Vertrieb des Lipidsenkers Tredaptive® (retardiertes Niacin/Laropirant). Die HPS 2-THRIVE-Studie hatte nicht den erhofften Ausgang genommen. Nun wächst die Skepsis, mittels HDL-Cholesterin-Erhöhung überhaupt einen kardioprotektiven Effekt zu erzielen.

Die düsteren Wolken waren schon im Dezember 2012 aufgezo- gen, als MSD überraschenderweise eine Pressemitteilung zur HPS 2-THRIVE-Studie (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) herausgab. Der Hersteller teilte mit, dass es durch die Behandlung nicht gelungen sei, schwere kardiovaskuläre Endpunkte zu verhindern. Gleichzeitig wurden signifikant mehr schwerwiegende, aber nicht tödliche Nebenwirkungen in der Verumgruppe beobachtet. Die Daten sind preliminär, genaue Angaben über Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen machte MSD nicht. In einer Pressemitteilung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA ist von Blutungen, Muskelschwäche, Infektionen und Diabetes die Rede. MSD empfahl Ärzten, keine Neueinstellungen vorzunehmen. Die EMA kündigte eine Neubewertung von Wirksamkeit und Sicherheit an. Das „Pharmacovigilance Risk Assessment Committee“ hat diese nun vorgelegt: Die Risiken der Arznei übersteigen eindeutig den Nutzen, so das Votum. Die Voraussetzungen für eine EU-Zulassung liegen nicht mehr vor. MSD kündigte sofort den Vertriebsstopp an. Die Firma empfiehlt Ärzten und Patienten, alternative Therapien zu erwägen.

Großstudie mit über 25 000 Patienten

Die HPS 2-THRIVE, eine Großstudie mit 25 673 kardiovaskulären Risiko-Patienten, untersuchte im Doppelblindtest über fast 4 Jahre die Wirksamkeit von retardierter Nikotinsäure/Laropirant. Die Studie wurde von der „Clinical Trial Service Unit der Oxford University“ realisiert. Die Probanden nahmen zusätzlich Statine ein.

Für den Hersteller MSD, einem ausgewiesenen Spezialisten auf dem Gebiet der Lipidsenker, ist das ein schwerer Schlag. Tredaptive® war weltweit in 40 Ländern auf dem Markt, nicht jedoch in den USA. Die Umsätze

© Getty Images/Stockphoto

Tredaptive®: Nutzen-Risiko-Bilanz nicht mehr positiv.

betrugen nach MSD-Angaben 13 Millionen US-Dollar in den ersten 9 Monaten des Jahres 2012. Allein die HPS 2-THRIVE-Studie dürfte ein Vielfaches gekostet haben. Arzneimittelforschung ist demnach ein Geschäft mit beträchtlichen Risiken.

Der Sargnagel für die Nikotinsäure

Die Therapie mit Nikotinsäure ist komplex und mit Nebenwirkungen verbunden. Besonders störend ist eine Flush-Symptomatik, die oft zum Therapieabbruch oder zur Dosisreduktion veranlasst. Schon vor 38 Jahren fand mit dem „Coronary Drug Project“ die erste randomisierte Langzeitstudie mit einer hohen Dosis einen gewissen Langzeitschutz vor kardiovaskulären Komplikationen. Eine Renaissance erfuhr das Medikament, nachdem es 2004 gelungen war, eine retardierte, langsam anflutende Form herzustellen (NIASPAN, Fa. Merck), die besser verträglich war. Seit 2009 bietet MSD retardierte Nikotinsäure kombiniert mit Laropirant an, das die Flush-Symptomatik weiter abmildert.

Unklar war, ob die retardierte Nikotinsäure einen klinischen Effekt bei Patienten haben würde, die auf Statine eingestellt sind. Die AIM-HIGH-Studie testete ihre Wirksamkeit – ohne Laropirant – bei 3400 kardiovaskulären Risikopatienten, die auf Statine eingestellt

waren. Die Studie war wegen mangelnder Wirksamkeit frühzeitig abgebrochen worden. AIM-HIGH war jedoch viel zu klein, um die sprichwörtlich hochgesteckten Ziele mit statistischer Aussagekraft nachzuweisen. Zwischen Verum- und Placebogruppe war nur ein Unterschied von 4 mg/dl im HDL-Cholesterin erzielt worden – viel zu wenig für eine kardiale Protektion. Bei HPS 2-THRIVE besteht angesichts der Größe und Laufzeit kaum ein Zweifel, dass die Ergebnisse aussagekräftig sind.

HDL-Anhebung der falsche Ansatz?

Nach dem negativen Studienausgang sowie dem Scheitern der ersten Vertreter der CETP-Hemmer Torcetrapib und Dalcetrapib sinkt die Hoffnung, dass sich mit einem Ansatz am HDL-Cholesterin eine weitere Risikosenkung erzielen lässt. „Nach allem was wir über HDL bisher gelernt haben, ist es wohl nicht ausreichend, nur über die HDL-Veränderung etwas erreichen zu wollen“, erklärte Prof. Klaus Parhofer, München, im Gespräch mit Springer Medizin. Ohne genaue Datenkenntnis könne man über die Ursachen des Scheiterns nur spekulieren, so Parhofer. Man sieht aber an geringen Umsätzen, dass die Nikotinsäure ein kompliziertes Medikament ist und dass die Ärzte wohl erst die Daten abgewartet haben, ehe sie die Substanz breit einsetzten. Diese Strategie sei richtig gewesen, so Parhofer.

Zwei hochpotente CETP-Hemmer

Derzeit werden zwei CETP-Hemmer in großen klinischen Studien mit harten Endpunkten getestet: Anacetrapib und Evacetrapib, hochpotente Substanzen, die die HDL-Fraktion massiv erhöhen und das LDL additiv zu Statinen senken. Wie sind die Chancen? Parhofer: „Ich bin skeptisch, weil wir in der großen Dalcetrapib-Studie (dal-OUTCOME) keine Wirkung sahen. Dalcetrapib war deutlich schwächer wirksam, aber es hebt das HDL um ca. 30% an, da hätte man sich zumindest einen positiven Trend erwartet.“ Die Studien werden zeigen, ob die deutlich stärkere Wirkung von Anacetrapib oder Evacetrapib für die erhoffte additive Risikosenkung ausreicht.

Dr. med. Dirk Einecke ■

■ Quelle: springermedizin.de