Kommentar von Prof. Wolfgang Koenig

Hypothese bestätigt: Atherosklerose durch Entzündung

Mit CANTOS gelang erstmals der Nachweis, dass inflammatorische Vorgänge im Rahmen der Atherogenese eine kausale Rolle spielen und ihnen eine eigenständige Bedeutung neben den lange bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere dem erhöhten LDL-Cholesterin, zukommt. Nach einigen Fehlschlägen in den letzten Jahren wie z.B. SOLID und STABILITY (Lp-PLA2 Inhibitor) und LATITUDE-TIMI 60 (Losmapimod) scheint nun mit IL-1 β ein Molekül gefunden worden zu sein, das einerseits eine wesentliche Rolle in der Vermittlung entzündlicher Prozesse spielt, andererseits die körpereigene Abwehr nicht entscheidend schwächt.

CANTOS stellt eine wichtige Studie auf dem Weg zu einer personalisierten Medizin dar. Es ist gelungen, Patienten mithilfe des hochsensitiven CRP zu identifizieren, die ein deutlich erhöhtes Risiko für einen weiteren Myokardinfarkt aufweisen. Ungefähr 25 bis 30 % der Postinfarktpatienten weisen ein erhöhtes CRP (≥ 2 mg/l) auf trotz einer optimierten leitliniengerechten Therapie einschließlich einer hochdosierten Statingabe.

Der klinisch relevanteste kardiovaskuläre Endpunkt, die Kombination aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod, ließ sich um 15 % senken – ein Wirkmechanismus, der mit der aus der FOURIER-Studie (LDL-Cholesterinsenkung auf 30 mg/dl unter einem PCSK9-Hemmer) vergleichbar ist. Zusätzlich fand sich eine 36%ige Reduktion der Notwendigkeit zu einer Revascularisation. Kardiovaskuläre Todesfälle wurden nicht signifikant reduziert, ein Phänomen das sich auch in der FOURIER-Studie zeigte und vor dem Hintergrund einer bereits sehr effektiven Polypharmakotherapie in beiden Studien nachvollziehbar ist.

Bezüglich der Gesamtsterblichkeit ergab sich ein Trend in die richtige Richtung, jedoch war CANTOS nicht dafür gepowert. Zur Beurteilung des Gesamtnutzens einer antientzündlichen Therapie mit Canakinumab ist es wichtig, eine Reihe anderer klinischer Endpunkte, die mit einer Entzündung einhergehen und ebenfalls signifikant reduziert wurden, zu berücksichtigen, wie Arthri-

tis, Osteoarthritis und Gicht. Weitere Analysen von CANTOS werden zeigen, ob z.B. auch die Diabeteshäufigkeit, tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, Arrhythmien oder Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz gesenkt werden können. Dazu existieren plausible Hypothesen. Eine Reduktion dieser Endpunkte würde das Gesamtprofil von Canakinumab nochmals entscheidend verbessern.

Als relevanteste Nebenwirkung fand sich eine geringe Zunahme fataler Infektionen von 0,18 % in der Placebo-Gruppe auf 0,28 % pro 100 Personenjahre unter 150 mg Canakinumab. Ein zusätzlicher Benefit von Canakinumab ergab sich in einer überraschend klaren Reduktion der Krebssterblichkeit, insbesondere der tödlichen Bronchialkarzinome, die unter der 300-mg-Dosis um 50 % reduziert wurden. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Rolle von IL-1 β in der Tumorgenese, dem invasiven Wachstum von Tumoren und der Metastasierung verständlich und klinisch bedeutungsvoll. Sie machen zudem deutlich, dass eine Substanz, die immunmodulierend ist und auf diese Weise wesentliche Atheroskleroseendpunkte reduziert hat, keine Schwächung des Immunsystems mit sich bringt.

CANTOS ist somit die erste Studie, die bei einem großen Kollektiv von Hochrisikopatienten den Nachweis erbracht hat, dass eine antiinflammatorische Therapie klinisch relevante kardiovaskuläre Endpunkte reduziert. Der Zulassungsprozess wird sicher eine gewisse Zeit in Anspruch nehmen. Diese sollte dazu genutzt werden, die Ärzte breit über das neue Therapiekonzept zu informieren. Natürlich werden pharmakoökonomische Gesichtspunkte letztlich mitentscheiden, inwieweit die Therapie in die Klinik Eingang finden wird.

Prof. Wolfgang Koenig, FRCP, FACC, FAHA, FESC
Klinik für Herz- & Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München
Technische Universität München
Lazarettstr. 36, 80636 München
koenig@dhm.mhn.de

Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz: Katheterablation senkt Sterberisiko

Die Katheterablation von Vorhofflimmern könnte bei bestehender Herzinsuffizienz zur Standardtherapie werden. Wie sich in der CASTLE-AF-Studie herausstellte, sinkt das Sterberisiko der Patienten nach der Prozedur im Vergleich zur medikamentösen Therapie deutlich.

Die Katheterablation könnte sich auch für Patienten mit Vorhofflimmern

und Herzinsuffizienz als Standardtherapie etablieren. In der beim ESC-Kon-

gress präsentierten randomisierten CASTLE-AF-Studie mit knapp 400 Patienten ließ sich durch eine Pulmonalvenenisolation nicht nur die Vorhofflimmern-Last wirksam reduzieren. Auch das Sterberisiko der Patienten und die Rate an herzinsuffizienzbedingten Klinikeinweisungen gingen in der Folge deutlich zurück.

„Die Studie hat das Potenzial, das Management von Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz zu verän-