

## Neuer CETP-Inhibitor schürt Hoffnungen DEFINE: HDL verdoppelt, LDL halbiert

**Nach dem Debakel mit dem CETP-Hemmer Torcetrapib, der zwar das HDL erhöhte, aber dafür auch den Blutdruck, war es sehr still geworden um diesen Ansatz. Mit DEFINE kam nun ein neuer CETP-Hemmer ins Rampenlicht, der mit überraschenden Eigenschaften aufwartet: Verdoppelung der HDL-Spiegel bei gleichzeitiger Halbierung der LDL-Werte. Das Sicherheitsprofil ist bislang noch unbefleckt.**

■■■■ Die Anhebung des HDL-Spiegels ist zwar in Maßen auf konservativem Weg durch körperliche Aktivität und Alkohol möglich, dies funktioniert jedoch nicht immer zuverlässig. Mit Nikotinsäure geht es auch, aber die häufige lästige Nebenwirkung (Flush) ist nicht jedermanns Sache. Mit anderen Worten: Die Möglichkeiten, die kardiovaskulären Risiken durch HDL-Stimulation zu schmälern, werden kaum genutzt. Deshalb suchen die Wissenschaftler seit Jahrzehnten nach Wegen im Lipidmechanismus, die HDL-Synthese anzukurbeln, und zwar jene Fraktionen des HDL, die funktionell protektiv wirken.

### Prinzip zu früh verworfen?

Im Mittelpunkt stand das Cholesterylester-Transferprotein (CETP), das die Weichen in Richtung HDL-Synthese und LDL-Abbau stellt. In der ILLUMINATE-Studie machte der erste klinisch erprobte CETP-Hemmer von sich reden, allerdings mit verheerenden Folgen: Torcetrapib hebt zwar den HDL-Spiegel, gleichzeitig aber auch den Blutdruck und damit die Rate an kardiovaskulären Komplikationen und Todesfällen. Die weitere Entwicklung wurde eingestellt.

### Neuer Hoffnungsträger

Der CETP-Hemmer Anacetrapib überwand zunächst die tierexperimentellen und dann die Phase-1-Hürden ohne Signale in die falsche Richtung. Die erste Probe aufs Exempel war nun DEFINE (Determining the Efficacy and Tolerability of CETP Inhibition with AnacEtrapib), eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie über 18 Monate an 153 Zentren in 20 Ländern.



© Jochen Aumiller

„Kein Blutdruckanstieg, keine Elektrolytveränderungen, Aldosteronspiegel auf Placeboniveau.“

Prof. Christopher P. Cannon, Brigham and Women's Hospital, Boston, Studienleiter DEFINE

1623 Patienten mit KHK oder einschlägigem Risikoprofil, die unter der lipidsenkenden Therapie zumeist mit einem Statin ihren LDL-Zielwert erreichten, erhielten entweder 100 mg Anacetrapib oder Placebo. Der primäre Endpunkt war der LDL-Spiegel nach 24 Wochen sowie das Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil von Anacetrapib im Verlauf von 76 Wochen. Die Veränderung des HDL-Spiegels war ein sekundärer Endpunkt.

### HDL von 101 ist möglich

Die Resultate waren eindeutig. Der LDL-Spiegel war nach 24 Wochen vom Ausgangswert 81 mg/dl auf 45 mg/dl gesunken, in der Placebogruppe von 82 auf 77 mg/dl; eine hochsignifikante Reduktion von 39,8% jenseits des Placeboeffekts. Das HDL schnellte im gleichen Zeitraum von 41 auf 101 mg/dl hoch, unter Placebo gab es eine leichte Zunahme von 40 auf 46 mg/dl. Das Plus betrug 138,1% ( $p \leq 0,001$ ).

Die Sicherheitsparameter blieben im Verlauf der 76 Follow-up-Wochen unverändert: kein Blutdruckanstieg, keine Elektrolytveränderungen, auch die Aldosteronspiegel blieben auf Placeboniveau.

Kardiovaskuläre Ereignisse traten bei 16 Patienten (2%) in der Anacetrapibgruppe und bei 21 Patienten im Placeboarm auf. Eine statistische Wahrscheinlichkeitsanalyse nach dem Bayes-Theorem kam zu dem Schluss, dass mit einer 94%igen Wahrscheinlichkeit Anacetrapib nicht mit einer 25%-igen Zunahme kardiovaskulärer Ereignissen assoziiert ist, wie es mit Torcetrapib der Fall war.

Wie nicht anders zu erwarten, konnte Studienleiter Christopher P. Cannon, Boston, eine große Phase-3-Studie ankündigen, die

REVEAL-HPS-3-TIMI-55 Studie, eine Kooperation der Harvard- und Oxford-Wissenschaftler, die an etwa 30 000 KHK-Patienten den klinischen Stellenwert von Anacetrapib nach allen Regeln der statistischen Kunst definieren wollen.

### Neues Target: Apolipoprotein A1

Weniger überzeugend als DEFINE fiel ASSERT aus (ApoA-1 Synthesis Stimulation Evaluation in Patients Requiring Treatment for Coronary Artery Disease). Dabei wurde eine neue Substanz (RVX-208) geprüft, von der man annimmt, dass sie den Apolipoprotein-A1-Spiegel erhöhen kann. Dieses Transportprotein wird mit HDL bepackt und ist antiatherosklerotisch wirksam. Allerdings war in ASSERT das Prüfpräparat dem Placebo hinsichtlich der Apo-A1-Spiegel nicht überlegen. Die gute Nachricht jedoch: Es kam zu einer HDL-Zunahme, und vor allem wurden mehr große HDL-Partikel gebildet, die funktional wirksamer sind als kleinere Partikel.

In die 12-Wochen-Studie, randomisiert und doppelblind sowie placebokontrolliert, wurden 299 KHK-Patienten aufgenommen, alle nahmen bereits ein Statin ein. In dieser rein amerikanischen Studie waren 25% der Teilnehmer Frauen; 93 Teilnehmer waren Kaukasier. Vier Gruppen waren nötig, um die drei vorgesehenen Dosierungen von RVX-208 (100, 200, 300 mg) sowie das Placebo zu prüfen. In der 300-mg-Gruppe kam es zu einem signifikanten HDL-Anstieg um 8,3%.

Nun soll in einer Folgestudie mit intravasalem Ultraschall getestet werden, inwieweit diese Substanz in der Lage ist, atherosklerotische Plaques zu minimieren.

Dr. med. Jochen Aumiller ■