

## Entwarnung für Cholesterinresorptionshemmer „Krebsalarm“ war Fehllarm

— Die Zielwerte für das LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl etwa bei Diabetikern oder sogar unter 70 bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom sind mit einem Statin allein meist nicht zu schaffen. Die Kombination mit einem Cholesterinresorptionshemmer wie Ezetimib hilft hier weiter. Dass unter Ezetimib vermehrt Krebsfälle auftreten sollen, ist eine aus der SEAS-Studie abgeleitete Hypothese, die sich in weiteren Megastudien nicht erhärten ließ, betonte Prof. R. Willenheimer, Malmö.

Etwa die Hälfte der Patienten, die wegen Infarktverdachts hospitalisiert werden, haben ein LDL < 100 mg/dl. Das führt, so Willenheimer, zu der Frage, ob unsere Zielwerte nicht doch zu hoch angesetzt sind. Regressionen von atherosklerotischen Plaques beginnen nach Studienlage erst bei < 77 mg/dl.

Kein Experte ließ auf dem Symposium einen Zweifel daran zu, dass die Statingabe der richtige Ansatz zur LDL-Senkung sei. Vielmehr betonten alle, Statine müssten die Basis sein und bleiben. Die

Frage sei jedoch, ob durch eine Zusatztherapie das kardiovaskuläre Risiko weiter gesenkt werden kann. Hier kommt Ezetimib ins Spiel. Mit dem Cholesterinresorptionshemmer können Verdopplungen der Statindosierung vermieden werden und damit auch mögliche Nebenwirkungen durch hohe Statingaben.

### Aufregung nach der SEAS-Studie

Die SEAS-Studie (n = 1873) wollte prüfen, ob die Kombination in der Lage ist, Aortenstenosen zu verhindern (primärer Endpunkt). Das war nicht nachzuweisen, allerdings nahmen die ischämischen Ereignisse, ein sekundärer Endpunkt, erwartungsgemäß ab. Im Mittelpunkt der Diskussion stand jedoch das Krebsignal: In der Kombinationsgruppe traten im Vergleich zur Placebogruppe deutlich mehr neue Malignome auf (101 versus 65).

Eine Oxforder Gruppe um R. Peto bekam Einblick in alle bisherigen und laufenden Ezetimibstudien und gab daraufhin Entwarnung. Auch eine Post-Marketing-Analyse, in der alle onkologischen

Nebenwirkungsmeldungen an die amerikanische Zulassungsbehörde FDA von Juli 2004 bis März 2008 ausgewertet wurden, fand keine Auffälligkeiten. Für Ezetimib allein oder in Kombination mit Simvastatin wurden 2,9 bzw. 1,3 krebsbezogene Nebenwirkungen pro Million Verschreibungen gemeldet, verglichen mit 3,1 bzw. 5,1 pro Million für andere lipidsenkende Medikamente. Die Schlussfolgerung: kein Hinweis auf eine Häufung von Malignomen unter Ezetimib.

Willenheimer empfahl deshalb die Kombination aus Statin und Ezetimib bei Patienten, die ihre Therapieziele mit einem Statin allein nicht erreichen. Das Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit seien gut. Weitere Endpunktstudien werden zeigen, wie stark die kardiovaskulären Endpunkte unter der Kombination gesenkt werden (SHARP, IMPROVE-IT).

### ■ Dr. med. Jochen Aumiller

Quelle: Satellitensymposium „Lipidsenkung bei Risikopatienten“, Tagung der Dt. Gesellschaft für Kardiologie, Dresden, 9. Oktober 2009 (Veranstalter: MSD)

## Rheumatoide Arthritis

### Weniger Morgensteifigkeit durch Tempus-Tablette

— Für Patienten mit rheumatoider Arthritis und ausgeprägter Morgensteifigkeit bietet sich die sog. Tempus-Tablette mit niedrig dosiertem Prednison an. Dank der besonderen Galenik wird der Wirkstoff genau dann freigesetzt, wenn die Kaskade der Entzündungsmediatoren, vor allem Interleukin 6 (IL-6), ins Rollen kommt, und das ist nachts um 2 Uhr. Gegenüber der Therapie mit einem Standardprednison wird die Morgensteifigkeit dadurch signifikant verkürzt.

Innerhalb von zwölf Wochen ging sie in der CAPRA-1-Studie um 43 Minuten (23%) gegenüber dem Ausgangswert der bereits vorbehandelten Patienten zurück. In der Studie hatten 288

Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis entweder um 22 Uhr Prednison MR (Lodotra®) oder morgens ein Standardprednison erhalten. Alle Patienten hatten zuvor seit mindestens drei Monaten in niedriger Dosis Kortikoide erhalten und durften die Therapie mit NSAR und Basistherapeutika in stabiler Dosis fortsetzen.

Nach der randomisierten Studienphase erhielten alle Patienten für weitere neun Monate die Tempus-Tablette. Sechs Monate nach Studienbeginn war dadurch bei allen Patienten die Dauer der Morgensteifigkeit auf die Hälfte des Ausgangswertes zurückgegangen und blieb auf diesem Wert bis zum Ende der Studie nach einem Jahr.

Dies entsprach einer Reduktion um 84 Minuten. Während der Doppelblindphase sanken unter Prednison MR die IL-6-Spiegel um 29%; ein ähnlicher Rückgang wurde in der Vergleichsgruppe nach Umstellung auf die zirkadian adaptierte Therapie beobachtet.

Laut Prof. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim, waren 50% seiner Patienten begeistert, weil der Effekt größer war als der der Standardtherapie, 25% spürten keinen großen Unterschied und 25% konnten die Prednisondosis schneller von 5 auf 3 mg reduzieren.

### ■ Wiebke Kathmann

Meet the Expert, DGRh-Jahrestagung, Köln, 25. September 2009 (Veranstalter: Merck Pharma GmbH)