

Und anderswo ...?

Senkung des LDL-Cholesterins: die Waffe schlechthin?

Fragestellung

Oftmals gelingt es bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko trotz einer hochdosierten Statinbehandlung nicht, den LDL-Wert ausreichend zu senken. Denn das Protein «Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9» (PCSK9) trägt zur Degradation der LDL-Rezeptoren bei. Je höher die Aktivität von PCSK9, desto stärker die Degradation der Membranrezeptoren für das LDL, wodurch die LDL-Metabolisierung verhindert wird und der Serum-LDL-Wert steigt. AMG 145 ist ein humaner, monoklonaler Antikörper, der PCSK9 bindet und so dessen Wirkung neutralisiert. Dies müsste zu einer Senkung des LDL-Spiegels führen. Stimmt diese Vermutung?

Methode

LAPLACE-TIMI 57 ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen unter Statinen einen LDL-Wert von $>2,2$ mmol/l auf. Sie wurden auf zwei Gruppen mit je 4 Untergruppen randomisiert: 1) zweiwöchig subkutan AMG 145 in einer Dosis von 70, 105 oder 140 mg oder Placebo, 2) vierwöchig subkutan AMG 145 in einer Dosis von 80, 350 oder 420 mg oder Placebo. Die Zahl der Patienten pro Gruppe betrug 78 bzw. 79. Primärer Endpunkt war die Senkung des LDL-Werts zwischen Woche 0 und 12 in %. Ferner wurde die Zahl der Patienten mit einem LDL-Wert $<1,8$ mmol/l erfasst.

Resultate

Der durchschnittliche LDL-Wert betrug 3,2 mmol/l. In allen Verumgruppen sank der LDL-Wert im Vergleich zu Placebo bei zweiwöchiger

Gabe um 41,8–66,1% und bei vierwöchiger Gabe um 41,8–50,3%. Die absolute Verringerung betrug, je nach AMG-Dosis, 1,3–2 mmol/l ($p < 0,001$). 49–94% der Patienten erreichten einen LDL-Wert von $<1,8$ mmol/l. Nebenwirkungen traten unter AMG bei 58% im Vergleich zu 46% unter Placebo auf. Dabei handelte es sich hauptsächlich um Nasopharyngitis, Husten und Übelkeit. Ein Zusammenhang mit AMG 145 ist jedoch unwahrscheinlich.

Probleme

Die Studiendauer war kurz. Bei einer längeren Behandlungsdauer ist eine Bildung von Autoantikörpern gegen AMG 145 möglich, die jedoch in der Studie nicht beobachtet wurde. Die subkutane Applikation ist natürlich unvorteilhaft. Die Studie wurde von Amgen finanziert.

Kommentar

Die Ergebnisse sind beeindruckend, umso mehr, als sie durch eine andere Studie in derselben Ausgabe des *Lancet* (S. 1995) untermauert werden. Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie scheint dieser Therapieansatz besonders vielversprechend zu sein. Aber Zahlen sind nun einmal nur Zahlen, und es bedarf weiterer Studien, in denen auch die Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse bestätigt wird. Das Ideal der Zukunft wäre eine orale Behandlung mit einem Wirkstoff, der PCSK9 inhibiert. Dies dürfte sicherlich bald Wirklichkeit werden.

Giugliano RP et al. *Lancet*. 2012;380:2007–17. / AdT

Otitis media und entzündliche Darmerkrankungen

Eine Hypothese besagt, dass durch die Gabe von Antibiotika im Kindesalter die mikrobielle Darmflora verändert und das Auftreten entzündlicher Darmerkrankungen begünstigt wird. Dies wurde nun indirekt bestätigt: Kinder, bei denen vor dem Alter von 5 Jahren eine Otitis media diagnostiziert wurde, litten 2,8-mal häufiger an Morbus Crohn und dreimal häufiger an Colitis ulcerosa. Penicillin war dabei das am häufigsten verwendete Antibiotikum. Was also tun bei einem schreienden Kind mit bestätigter Otitis media? Trotzdem mit Antibiotika behandeln und diese dafür bei einfachen Erkältungen weglassen.

Shaw SY, et al. *J Pediatr*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.08.037>. / AdT

Bio oder konventionell?

In den USA ist der Absatz von Biolebensmitteln explosionsartig gestiegen: von 3,7 Milliarden \$ im Jahr 1997 auf 27 Milliarden im Jahr 2010. Bei Analysen konnten keine Unterschiede im Vitamin- und Schwermetallgehalt festgestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit, in Hühner- oder Schweinefleisch Bakterien zu finden, die gegen >3 Antibiotikaarten resistent waren, war jedoch bei konventioneller Haltung um das Dreifache erhöht. Wenn man die Haltungsbedingungen der Tiere in den USA, die berüchtigten «Feedlots» kennt, ist dies nicht weiter verwunderlich. Und in der EU?

Journal Watch General Medicine. October 9, 2012. / AdT

PPI, Metformin und Vitamin-B₁₂-Wert

Zahlreiche Studien beweisen, dass die Einnahme von Metformin die Vitamin-B₁₂-Konzentration im Blut senkt. Ca. 10–30% der Patienten unter Metformin entwickeln langfristig einen Vitamin-B₁₂-Mangel. Auch bei der Einnahme von Protonenpumpenhemmern ist die Vitamin-B₁₂-Absorption verringert. Nun wurde festgestellt, dass der Vitamin-B₁₂-Spiegel bei einer kombinierten Einnahme von PPI und Metformin besonders stark sinkt (bei 34% der behandelten Patienten). Also: Bevor Sie an eine Biermer-Anämie denken, erst einmal die vom Patienten eingenommenen Medikamente prüfen!

Diabetes Care. 2012;35(12):e84. Online letters: Long Amanda N. / GW

Herzfrequenz bei Vorhofflimmern

An 60 Patienten mit Vorhofflimmern wurden 3 Wochen lang 4 Medikamente getestet. Die durchschnittliche Herzfrequenz bei Studieneinschluss betrug 96/min. Nachfolgend die Wirksamkeit der Medikamente in absteigender Reihenfolge: Diltiazem (Dilzem®) 360 mg/Tag, Herzfrequenz 75/min, Verapamil (Isoptin®) 81/min, Metoprolol (Beloc®) 100 mg/Tag 82/min, Carvedilol (Dilatrend®) 25 mg/Tag 84/min. Die Studie war zwar klein, nichtsdestotrotz scheint Diltiazem eindeutig die beste Wahl zu sein.

Journal Watch Cardiology. 30. Januar 2013. / AdT

Autoren in dieser Ausgabe: Antoine de Torrenté (AdT), Gérard Waerber (GW)