

News aus New Orleans – Teil 2

AHA-Jahrestagung 2016

Bei niedrigem kardiovaskulärem Risiko

COX-2-Hemmer Celecoxib ebenso sicher wie Ibuprofen oder Naproxen

Die langerwarteten Ergebnisse der grossen PRECISION-Studie zeigen bei Patienten mit mässigem kardiovaskulärem Risiko für den COX-2-Hemmer Celecoxib keine erhöhten kardialen Risiken gegenüber Ibuprofen oder Naproxen. Bezüglich Blutungen und Nierenschäden war Celecoxib das sicherste Medikament.

2004 war das Jahr des sog. Vioxx®-Skandals. Das COX-2-selektive Rofecoxib hatte in einer Placebo-kontrollierten Studie in der Indikation Chemoprävention kolorektaler Karzinome (Bresalier RS, et al.; N Engl J Med 2005; 352: 1092–1102) eine Verdopplung des Herzinfarkt-Risikos verursacht. Das Medikament verschwand daraufhin vom Markt, ein Riesenaufschrei ging durch die Presse, Patienten in den USA klagten auf Schadenersatz. Zurück blieb der Eindruck, dass COX-2-Hemmer zwar weniger gastrointestinale Nebenwirkungen verursachen wie unselektive NSAR, aber dafür mit einem höheren kardiovaskulären Risiko einhergehen. Allerdings waren die kardiovaskulären Risiken von NSAR nie systematisch mit denjenigen von COX-2-Hemmern verglichen worden.

Endlich eine prospektive Vergleichsstudie NSAR versus COX-2-Hemmer

Eine solche Studie hatte damals aber die US-Zulassungsbehörde FDA vom Hersteller des in den USA auf dem Markt verbliebenen COX-2-Hemmers Celecoxib (Celebrex®) verlangt. Über 10 Jahre später, anlässlich des Jahresmeetings der American Heart Association AHA 2016, wurden die Ergebnisse dieser Studie namens PRECISION vorgestellt und zudem im New England Journal of Medicine publiziert.

Celecoxib kardiovaskulär ebenso sicher

Die Ergebnisse zeigen keine Unterschiede bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit zwischen Celecoxib, Ibuprofen oder Naproxen. Der COX-2-Hemmer erwies sich sowohl in der Intention-to-Treat- als auch in der On-Treatment-Analyse als nicht unterlegen – das war der primäre Endpunkt. Nach durchschnittlich 34monatigem Follow-up hatten 188 Patienten (Celecoxib), 201 (Naproxen) und 218 Patienten (Ibuprofen) schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Tod wegen Blutung oder kardiovaskulärer Ursache, Herzinfarkt, Schlaganfall) erlitten. In der OT-Analyse waren es 134, 144 und 155 Patienten. In sekundären On-Treat-

ment-Analysen schien Celecoxib bei einigen kardiovaskulären Endpunkten sogar sicherer als Ibuprofen.

Weniger gastrointestinale und renale Nebenwirkungen unter Celecoxib

Patienten der Celecoxib-Gruppe erlitten jedoch signifikant weniger gastrointestinale Blutungen als die beiden Vergleichssubstanzen – obwohl alle Patienten begleitend Protonenpumpen-Hemmer einnahmen. Gleichzeitig wurden unter Celecoxib weniger renale Komplikationen beobachtet als unter Naproxen, berichtete Studienleiter Prof. Steven Nissen von der Cleveland Clinic. Diese Ergebnisse stellen laut Nissen die allgemeine Wahrnehmung in Frage, Naproxen habe unter den Antirheumatika eine überlegene kardiovaskuläre Sicherheit.

Deutliche Schwachpunkte der Studie

Die Studie hatte aber Schwachpunkte. Kritisiert wurde das Patientenkollektiv mit leicht bis mässig erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Was wir eigentlich wissen wollen ist, wie wir unsere Herzpatienten behandeln sollen, wenn sie Antirheumatika benötigen, monierte der Diskutant, Prof. Elliot Antman, Brigham and Women's Hospital in Boston.

Auf Kritik stiess auch die hohe Drop-Out-Rate von 69% der Patienten sowie der Umstand, dass 27% nicht nachverfolgt werden konnten. Das scheint doch über der Schwelle zu liegen, bei der wir noch von akzeptablen Daten sprechen, hiess es.

Antman verwies darauf, dass 45% der Patienten ASS einnahmen. Naproxen und Ibuprofen können den plättchenhemmenden Effekt von ASS hemmen. Das könnte eine systematische Verschiebung der Ergebnisse zugunsten von Celecoxib bedeutet haben, so Antman. Zudem sei Celecoxib mit einer mittleren Tagesdosis von etwas über 200 mg sehr niedrig dosiert worden.

Die Autoren der PRECISION-Studie hatten 24081 Patienten mit Osteoarthritis (90%) oder Rheumatoider Arthritis (10%) rekrutiert. Alle wiesen kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, 25% waren herzkrank. Behandelt wurde mit durchschnittlichen Tagesdosen von 209 mg/d Celecoxib, 2045 mg/d Ibuprofen und 852 mg/d Naproxen.

▼ WFR

Quelle: Jahrestagung der American Heart Association AHA 2016, New Orleans, 12.-16. November 2016; Nissen SE, et al.; N Engl J Med 2016; doi: 10.105/NEJ-Moa1611593

GLAGOV-Studie:

PCSK9-Hemmer lässt Koronarplaques schrumpfen

In der GLAGOV-Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass ein PCSK9-Inhibitor zu einer signifikanten Koronarplaque-Verkleinerung führt, wenn er zusätzlich zu einem Statin verabreicht wird.

Bis zur Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC) im Frühjahr 2017 müssen wir uns noch gedulden. Dann wird die Frage beantwortet werden, ob sich die starke LDL-Senkung mit PCSK9-Hemmer prognostisch positiv auswirkt.

Einstweilen wissen wir, dass die monoklonalen Antikörper das LDL-Cholesterin in einem bisher nicht bekannten Ausmass reduzieren: Zusätzlich zu einem Statin verabreicht sind sie in der Lage, weitgehend unabhängig vom Ausgangswert den LDL-Wert um 50-60% zu reduzieren. LDL-Werte von 20 bis 40 mg/dl sind somit möglich, und nach der bisherigen Datenlage sind solche Werte für den Patienten sicher. Alle bisherigen präliminären Daten deuten zudem darauf hin, dass in den PCSK9-Gruppen weniger klinische Ereignisse auftreten als in den Kontrollgruppen.

Nun fügt sich ein weiterer Puzzle-Stein positiv ins Bild. Mit der GLAGOV-Studie wurden die Ergebnisse der ersten Studie mit einem PCSK9-Hemmer vorgelegt, die mit intrakoronarem Ultraschall Effekte auf die Plaque-Grösse mass.

LDL-Senkung auf ganz niedrige Werte

An der Studie hatten 968 KHK-Patienten teilgenommen, die unter Statinen (60% intensive, 40 moderate Therapie) ein Ausgangs-LDL von 92,5 mg/dl aufwiesen. Die Hälfte der Patienten wurde zusätzlich mit Evolocumab (420 mg/Monat) behandelt. Nach 18 Monaten

zeigte sich: Der Antikörper hatte das LDL auf im Schnitt 37 mg/dl abgesetzt, das LDL in der Kontrollgruppe lag weiterhin bei 93 mg/dl. Primärer Endpunkt war der Parameter percent atheroma Volume PAV. Nach 18 Monaten zeigte sich zwischen den Gruppen eine hochsignifikante Differenz von 1%, berichtete Studienautor Prof. Steven Nissen von der Cleveland Clinic. Dies mag klein erscheinen. Erfahrungen aus den Statinstudien hatten jedoch gezeigt, dass bereits Differenzen von 0,5% klinisch einen deutlichen Unterschied machten.

Zwei Drittel der Patienten reagieren mit einer Plaqueregression

Auch beim sekundären Endpunkt, dem total atheroma volume (TAV) bestand mit 4,9 mm³ eine deutliche Differenz. 64% der Patienten unter Evolocumab zeigten eine Plaqueregression, aber nur 47% der Patienten in der Kontrollgruppe.

Interessant ist ein Blick in die Subgruppe jener Patienten, die bereits mit LDL-Werten unter 70 mg/dl die Studie begannen. Unter diesen Patienten senkte der PCSK9-Hemmer das LDL auf im Schnitt 24 mg/dl ab, der niedrigste gemessene Wert lag bei 15 mg/dl. Die Differenz im PAV-Wert versus Plazebo betrug in dieser Gruppe 2%. Bei 81% der Patienten schrumpften die koronaren Plaques. Die Verträglichkeit der Therapie war generell gut, auch in der Gruppe mit besonders niedrigen LDL-Werten.

▼ WFR

Quelle: Jahrestagung der American Heart Association AHA 2016, New Orleans, 12.-16. November 2016; Nicholls SJ, et al.; JAMA 2016, doi: 10.1001/jama.2016.16951