

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Atorvastatin:
SORTIS
(A, CH)

Pravastatin:
SELIPRAN
(A, CH)

perianalen oder rektovaginalen Fistel erhalten zunächst drei Infliximab-Infusionen innerhalb von sechs Wochen. Die Fisteln bestehen seit mindestens drei Monaten und sind antibiotisch oder immunsuppressiv vorbehandelt. Die Patienten, bei denen sowohl 10 als auch 14 Wochen nach der ersten Injektion eine mindestens 50%ige Reduktion der Anzahl sezernierender Fisteln nachweisbar ist (Responder), werden randomisiert. 195 Responder erhalten dann alle acht Wochen Infliximab (5 mg/kg Körpergewicht) oder Placebo über 40 Wochen. Auch die 87 Non-Responder werden randomisiert und getrennt ausgewertet. Nach 22 Wochen können die Patienten der Placebogruppe zu Infliximab wechseln, die der Verumgruppe ihre Dosis verdoppeln. Der primäre Endpunkt, der Zeitpunkt, zu dem kein Ansprechen mehr nachweisbar ist, wird in der Infliximab-Gruppe im Mittel signifikant später erreicht als unter Placebo (nach 40 versus 14 Wochen). Patienten, die initial nicht auf Infliximab ansprechen, haben auch bei fortgesetzter Behandlung keinen Nutzen.³

Die nicht kurative Therapie stellt keine befriedigende Lösung dar: Auch bei den Respondern sind nach einem Jahr unter Infliximab nur 46% erfolgreich behandelt, unter Placebo 23%. Nach radiologischen Untersuchungen in Beobachtungsstudien bleibt der Fisteltrakt unter Infliximab meist bestehen.⁴ Lediglich die entzündliche Aktivität wird vermindert. Vor diesem Hintergrund wiegen die häufigen gravierenden Störwirkungen und Langzeitriskiken schwer (a-t 1999; Nr. 1: 17-8, a-t 2002; 33: 24). Infusionsreaktionen treten in der Verum-Gruppe bei ca. 4% auf. Zwei Patienten sterben durch Sepsis bzw. Multiorganversagen. Bei 46% treten antinukleäre Antikörper auf, bei 23% Anti-Doppelstrang-DNA. Ein Patient entwickelt ein Lupus-ähnliches Syndrom. Bei einem weiteren Patienten wird Multiple Sklerose diagnostiziert. Antikörper gegen Infliximab werden bei 17% nachgewiesen. Bei diesen Patienten steigt das Risiko für Infusionsreaktionen deutlich an. Eine immunsuppressive Begleittherapie scheint die Antikörperbildung zu unterdrücken.

Anlass zur Sorge gibt auch das kanzerogene Risiko: Zwei 36 bzw. 42 Jahre alte Männer der Verumgruppe entwickeln ein Rektumkarzinom.³ Andere Berichte bestätigen die Gefährdung: In einer Langzeitbeobachtung von 500 Patienten, die im Mittel drei Infliximab-Infusionen erhalten haben, wird nach 17 Monaten bei fünf von zehn Todesfällen und drei von neun malignen Erkrankungen ein Zusammenhang mit der Antikörpertherapie vermutet.⁵

Entscheidende Fragen sind ungelöst: Optimale Infusionsabstände und Dauer der Behandlung bleiben zu bestimmen, ebenso, ab wann eventuell Standard-Immunsuppressiva weitere Infliximab-Infusionen ersetzen können. Vergleichsstudien mit diesen Mitteln fehlen.

■ **Patienten mit fistelndem M. CROHN, die auf eine Remissionsinduktion mit Infliximab (REMICADE) angesprochen haben, erleiden bei Fortsetzung der Behandlung später einen Rückfall als unter Placebo.**

■ **Nach einem Jahr profitiert nur noch weniger als die Hälfte der Patienten. Über ein Jahr hinausgehende Daten fehlen.**

■ **Schwerwiegende, zum Teil lebensbedrohliche Schadwirkungen sind häufig. Karzinogenes Potenzial und immunologische Erkrankungen sind dokumentiert. Das Risiko ist aber zur Zeit nicht abschätzbar.**

■ **Infliximab ist Mittel der letzten Reserve zur konservativen Behandlung von therapieresistenten Fisteln bei M. CROHN. Der begrenzte, auch zeitlich limitierte Nutzen sowie das hohe Gefährdungspotenzial erfordern Anwendungsbeschränkungen auf Ausnahmefälle und Zentren mit ausreichender Erfahrung sowie den befristeten Gebrauch.**

(R = randomisierte Studie)

- 1 STANGE, E.F. et al.: Z. Gastroenterol. 2003; 41: 19-68
- R 2 PRESENT, D.H. et al.: N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1398-1405
- R 3 SANDS, B.E. et al.: N. Engl. J. Med. 2004; 350: 876-85
- 4 RASUL, I. et al.: Am. J. Gastroenterol. 2004; 99: 82-9
- 5 COLOMBEL, J.F. et al.: Gastroenterology 2004; 126: 19-31

ATORVASTATIN VERSUS PRAVASTATIN: ÜBERLEGENHEIT BEWIESEN?

Wegen unterschiedlich ausgeprägter Cholesterin-unabhängiger („pleiotroper“) Effekte auf Gerinnung, Entzündungsvorgänge und Endothel, deren klinische Relevanz allerdings offen ist, gelten Statine untereinander als nicht austauschbar. Deshalb sollen nur solche verwendet werden, für die ein Nutzen anhand klinischer Endpunkte belegt ist. Jetzt wird erstmals ein direkter Langzeitvergleich zweier Statine über zwei Jahre veröffentlicht. In der PROVE IT*-Studie¹ erhalten 4.162 Patienten innerhalb von zehn Tagen nach stationärer Aufnahme wegen instabiler Angina pectoris (29%) oder Infarkt mit (36%) und ohne (36%) ST-Hebung doppelblind und randomisiert täglich 40 mg Pravastatin (MEVALOTIN, PRAVASIN) oder 80 mg Atorvastatin (SORTIS). Das Gesamtcholesterin darf eingangs maximal 240 mg/dl, bei Vorbehandlung mit einem Statin (25%) nur 200 mg/dl betragen. Primärer Endpunkt ist die Kombination aus Gesamtmortalität und vaskulären Ereignissen (Infarkt, stationär behandlungsbedürftige instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation oder Insult). Nachgewiesen werden soll die Nicht-unterlegenheit der Behandlung mit der üblichen Dosierung von Pravastatin gegenüber stärkerer Lipidsenkung mit hoher Dosierung von Atorvastatin.

Dies gelingt jedoch nicht. Nach durchschnittlich zwei Jahren sind Todesfälle oder vaskuläre Komplikationen unter Atorvastatin signifikant seltener als unter Pravastatin (22,4% vs. 26,3%; relative Risikoreduktion 16%; 95% Konfidenzintervall 5-26%). Atorvastatin beeinflusst vor allem die Komponenten des primären Endpunktes günstig, die klinisch unscharf definiert sind: koronare Revaskularisationen (16,3% vs. 18,8%) und instabile Angina pectoris (3,8% vs. 5,1%). Für Insulte oder Infarkte ergibt sich kein signifikanter Vorteil gegenüber Pravastatin. Die Gesamtmortalität liegt mit 2,2% vs. 3,2% in der Tendenz niedriger, vorwiegend durch weniger nicht-koronare Todesfälle (1,2% vs. 1,8%).

Nach Subgruppenanalysen bringt Atorvastatin keinen Vorteil für Patienten mit vorheriger Statintherapie, LDL-Cholesterin unter 125 mg/dl, ST-Hebungsinfarkt sowie für über 65-Jährige. Das LDL-Cholesterin sinkt unter Atorvastatin von durchschnittlich 106 mg/dl auf 62 mg/dl, unter Pravastatin auf 95 mg/dl. Transaminasen steigen häufiger unter Atorvastatin an (3% vs. 1%), Muskelbeschwerden und/oder CK-Anstiege treten etwa gleich häufig auf (3,3% vs. 2,7%). Rhabdomyolysen werden nicht beobachtet.

Die von einer TIMI**-Arbeitsgruppe geleitete und durch die Pravastatin-Hersteller unterstützte Studie erscheint valide durchgeführt. Die Ergebnisse werfen jedoch Fragen auf. Die Arbeit kann auf Grund ihres Konzeptes nicht differenzieren, ob die stärkere Cholesterinsenkung durch die hohe Atorvastatin-Dosis oder besondere „pleiotrope“ Eigenschaften von Atorvastatin zu den positiven Resultaten führen. In einem 2 x 2-faktoriellen Design (vgl. a-t 2003; 34: 100) wird außerdem gleichzeitig Gatifloxacin (BONOQ; jeden Monat für zehn Tage) gegen Placebo verglichen. Ergebnisse hierfür sind nicht publiziert, wären aber von Bedeutung, um Interferenzen des Chinolons mit den Statinen auszuschließen.

Übertragbar sind die Ergebnisse nur auf unter 65-jährige Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Infarkt ohne ST-Hebung, die gemäß Subgruppenauswertungen profitieren. Ein akutes Koronarsyndrom stellt eine Krankheitsentität mit eigenen Pathomechanismen dar. In dieser Indikation ist Atorvastatin bisher als einziges Statin geprüft. Es reduziert in einer Dosierung von 80 mg pro Tag über 16 Wochen stationär behandlungsbedürftige Angina-pectoris-Anfälle (a-t 2001; 32: 50-1).² Ob eine Fortsetzung der Hochdosistherapie über diesen Zeitraum hinaus einen zusätzlichen Nutzen bringt oder der längerfristige Nutzen durch die initiale Behandlung bestimmt wird, lässt sich mit der PROVE IT-Studie nicht beantworten. Eine zweijährige Einnahme von 80 mg

* PROVE IT = Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy
** TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction