

ALERT-Studie zeigt kardiovaskulären Benefit

Fluvastatin nach Nierentransplantation: wirksam mit hervorragendem Sicherheitsprofil

WASHINGTON – Kardiovaskuläre Krankheiten stellen die Haupttodesursache bei Nierentransplantatempfängern dar. Mit der kürzlich publizierten ALERT-Studie konnte nun erstmals der Beweis dafür erbracht werden, dass mit einer Statintherapie auch bei diesen Empfängern von Nierentransplantaten das kardiovaskuläre Risiko reduziert werden kann.

Die lange erwarteten Resultate der prospektiven ALERT-Studie wurden am diesjährigen *American Transplant Congress* in Washington, DC, von Professor Hallvard Holdaas, Oslo, erstmals vorgestellt. Im Vergleich zu Placebo konnte nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5,1 Jahren für Fluvastatin (40 bis 80 mg täglich) eine signifikante Senkung des LDL-Cholesterins um 32 % dokumentiert werden. Während des Studienverlaufs erzielten 66,3 % der Patienten unter Fluvastatin Gesamtcholesterinwerte unter 5,0 mmol/l. 74,2 % der Patienten erzielten LDL-Spiegel unter 3,0 mmol/l, wie in aktuellen Therapierichtlinien zur Prävention der koronaren Herzkrankheit gefordert wird.

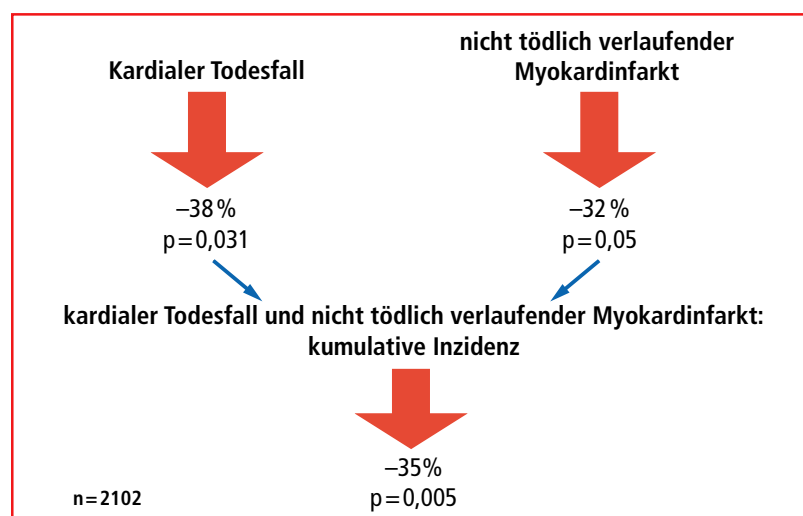
Während der gesamten Studie wurde eine Netto-LDL-Differenz von 1,0 mmol/l zwischen den beiden bei Therapiebeginn vergleichbaren Behandlungsgruppen dokumentiert. Wie eine Risikofaktorenanalyse des Ausgangs-LDL-

Wertes in der Placebogruppe ergab, war hier jeder LDL-Anstieg um 1,0 mmol/l mit einer Steigerung des Risikos für relevante kardiale Ereignisse um 41 % assoziiert.

Die Verbesserung des Lipidprofils in der Fluvastatingruppe ging mit einer Reduktion der Fälle von

Herztod um 38 % und der Fälle von nichttödlichem Myokardinfarkt um 32 % einher (siehe Grafik).

Die Behandlung mit Fluvastatin zeigte bei diesem Hochrisiko-Patientenkollektiv ein hervorragendes Sicherheitsprofil. Die Rate der Nebenwirkungen war in der Verum- und in der Placebogruppe vergleichbar; das Gleiche gilt für die Therapieabbruchrate (15 versus 16 %). Die Inzidenz maligner Prozesse – ein wesentlicher Parameter des Langzeitüberlebens bei Nierentransplantierten – wurde durch Fluvastatin nicht beeinflusst.



Reduktion der Fälle von Herztod und nichttödlichen Myokardinfarkt in der Fluvastatingruppe.

Vorteil von Fluvastatin: das geringe Interaktionspotential

Einer der Hauptvorteile von Fluvastatin ist das geringe Interaktionspotential mit anderen Arzneistoffen. Die Patienten in der ALERT-Studie standen unter ständiger (lebenslanger) immunsuppressiver Therapie mit Ciclosporin. Bemerkenswerterweise wurden keinerlei Wechselwirkungen dokumentiert.

Die Resultate dieser ersten prospektiven Studie zur Erfassung des Effektes einer langzeitigen Fluvastatintherapie bei Patienten nach Nierentransplantation stehen im Einklang mit den Ergebnissen grosser Statinstudien in der Allgemeinbevölkerung. Sie dürften das Therapiemanagement dieses Patientenkollektivs nachhaltig beeinflussen. Empfänger von Nierentransplantaten haben bekanntlich ein erhöhtes Risiko für vorzeitige kardiovaskuläre Krankheiten und eine dadurch bedingte, deutlich verringerte Lebenserwartung. Besonders häufig kommt es zu einem Posttransplantations-Diabetes, teilweise gefördert durch gewisse Immunsuppressiva. Die Lipidsenkung mit einem Statin reduziert das kardiovaskuläre Risiko signifikant.

ALERT im Profil

Bei ALERT* handelt es sich um eine doppelblind angelegte, randomisierte, placebokontrollierte Multizenterstudie zur Prüfung der Wirkung von Fluvastatin auf kardiale und renale Endpunkte bei Patienten nach Nierentransplantation. Insgesamt 2102 statinnaive Patienten im mittleren Alter von 50 Jahren erhielten entweder Fluvastatin (40 bis 80 mg täglich) oder Placebo. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 5,1 Jahre. Primärer Endpunkt war das erstmalige Auftreten relevanter kardialer Ereignisse, definiert als Herztod, nichtfatale Myokardinfarkt oder Revaskularisierung (koronarer Bypass oder Ballondilatation). Prädefinierte sekundäre Endpunkte waren kardiale Ereignisse, Herztod oder nichttödlicher Herzinfarkt, kombinierte zerebrovaskuläre Ereignisse, nichtkardiovaskulär bedingter Todesfall, Gesamtmortalität, Nierenversagen und Transplantatverlust oder Verdoppelung des Serumkreatinins. Zusätzlich wurden der lipidsenkende Effekt sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation geprüft.

* Assessment of Lescol in Renal Transplantation

Dieser Benefit wurde mit der ALERT-Studie und mit Fluvastatin nun auch für die Empfänger von Nierentransplantaten bestätigt.

ALERT-Studie

Interview mit PD Dr. Patrice Ambühl

Abteilung für Nephrologie, Universitätsspital Zürich

Welche Konsequenzen hat diese Studie für die Behandlung der transplantierten Patienten?



PD Dr. Patrice Ambühl

Der Benefit einer Behandlung mit Statinen bei nichttransplantierten Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen war seit langem bekannt. Nun belegt die ALERT-Studie zum ersten Mal, dass Statine auch in der (bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität) Hochrisikogruppe nieren-transplantierten Patienten einen protektiven Effekt hat. Dies wird die allgemeine Aufmerksamkeit, was die

Primär- und Sekundärprophylaxe von Herz- und Gefässkomplikationen bei nieren-transplantierten Patienten anbelangt, weiter steigern. Im Einzelfall wird natürlich insbesondere der Einsatz von Statinen individuell geprüft werden müssen. Bei der ALERT-Studienpopulation handelt es sich um eine vergleichsweise „gesunde“ Gruppe von Patienten. Der Umstand, dass auch diese Patienten von einer Behandlung mit Statinen profitiert haben, lässt erhoffen, dass Transplantierte mit einem kardiovaskulär ungünstigeren Risikoprofil erst recht einen Benefit haben. Allerdings wird man die vorhandenen Daten spezifischer analysieren müssen, um diejenigen Patienten mit dem potenziell grössten Nutzen einer Statinbehandlung zu identifizieren. Kurzfristig muss die Empfehlung aber lauten, dass nieren-transplantierte Patienten mit bereits etablierter

kardiovaskulärer Pathologie auf jeden Fall ein Statin erhalten sollten. Bei denjenigen Patienten mit „isoliert“ erhöhtem Serumcholesterin empfiehlt sich aufgrund der aktuellen Datenlage (mit gutem Nutzen/Risikoverhältnis einer Behandlung) der Einsatz eines Statins vorläufig sicherlich ebenso.

Gelten diese Resultate für alle Statine?

Wie bei anderen Medikamentenstudien lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, inwiefern es sich bei dem in der ALERT-Studie beobachteten Ergebnis um einen Klasseneffekt handelt, und inwiefern sich somit von anderen Statinen ein vergleichbarer Nutzen erwarten lässt. Es ist davon auszugehen, dass weitere Studien mit ähnlichen Fragestellungen und anderen Statinen folgen werden.

Im Moment ist es vernünftig, Fluvastatin (Lescol) für den Einsatz bei (nieren-)transplantierten Patienten zu empfehlen, da diese Substanz neben dem dokumentierten Nutzen bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte auch ein günstiges Profil hinsichtlich Interaktionen mit gewissen Immunsuppressiva besitzt.

Es wurde des öfteren auf Sicherheitsprobleme bei der Therapie mit Statinen hingewiesen. Wie erklären Sie die hervorragende Verträglichkeit von Fluvastatin bei Patienten, die nebenher viele Medikamente einnehmen müssen?

Einerseits ist die hohe Sicherheit auf das erwähnte günstige Interaktionsprofil von Fluvastatin (Lescol) mit anderen Medikamenten, die bei nieren-transplantierten Patienten eingesetzt werden, zurückzuführen. Im Gegensatz zu den meisten anderen Statinen wird Fluvastatin nicht über das Cytochrom P450 CYP3A4 abgebaut, wie dies beispielsweise für Ciclosporin A (Sandimmun Neoral) und viele andere Medikamente der

Fall ist. Andererseits werden (nieren-)transplantierte, immunsupprimierte Patienten relativ engmaschig klinisch und laborchemisch untersucht, gerade auch was mögliche Nebenwirkungen einer Statinbehandlung anbelangt. Diese beiden Faktoren erklären weitgehend das relativ seltene Auftreten relevanter Nebenwirkungen unter einer Statintherapie in dieser Patientenpopulation.

Haben Sie weitere Kommentare zu dieser Studie?

Die ALERT-Studie ist die grösste prospektive interventionelle Studie, die bisher bei nieren-transplantierten Patienten durchgeführt worden ist. Dies gilt sowohl bezüglich Anzahl eingeschlossener Patienten, wie auch hinsichtlich der Verlaufs-dauer. Neben den publizierten Erkenntnissen was die untersuchte kardiovaskuläre Risikointervention anbelangt, wird diese Studie auch als Grundlage für weitere Analysen zu relevanten Problemen bei Patienten mit chronischer Nierensatztherapie dienen.