

### Eli Lilly zieht den Stecker für den CETP Hemmer Evacetrapib

Eli Lilly verkündet, dass es die Weiterentwicklung des Cholesterin-Esterase-Transfer-Protein (CETP) Hemmers Evacetrapib aufgeben wird. Die Wirkung von Evacetrapib wurde in der ACCELERATE Studie, einer Phase 3 randomisierten Studie an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht. Der Grund für die Aufgabe des Medikaments ist ungenügende Wirksamkeit. Die Studie wurde nicht wegen Sicherheitsproblemen abgebrochen, wie die Firma mitteilte.

Der Misserfolg von Evacetrapib reiht sich in die Reihe anderer CETP Inhibitoren wie Torcetrapib (Pfizer) und Dalcetrapib (Roche) ein. Torcetrapib wurde in der ILLUMINATE Studie, an über 15000 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko geprüft. In der Interimsanalyse zeigte sich eine Zunahme der Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse trotz Verdoppelung der HDL-Cholesterinwerte, weshalb die Studie frühzeitig abgebrochen wurde. Das gleiche Schicksal erfuhr Dalcetrapib, welches in der Interimsanalyse der dal-OUTCOMES Studie ebenfalls keinen Nutzen trotz 25%iger Steigerung von HDL-Cholesterin zeigte.

Das erneute Scheitern eines CETP-Hemmers wirft prinzipielle Fragen nach dem Prinzip der HDL-Cholesterinerhöhung durch Inhibition des CETP und ihrer Wirkung auf das kardiovaskuläre Risiko auf. Noch läuft eine Studie mit einem vierten Vertreter dieser Medikamentenklasse, Anacetrapib, welches in der Studie REVEAL weiter untersucht wird. Nach den Resultaten der bereits veröffentlichten Phase 3 Studie REALIZE mit diesem CETP-Hemmer (Kastelin JJP et al Lancet 2015; 385:2153–2161), die eine erhöhte Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse mit Anacetrapib im Vergleich zu Placebo (2% vs 0%) ergab, ist dies zumindest zweifelhaft.

Quelle: Pressemitteilung Eli Lilly

### Dabigatran-Antidot erfolgreich getestet

Mit dem spezifischen Antidot Idarucizumab kann die antikoagulatorische Wirkung des oralen Thrombin-Inhibitors Dabigatran in klinischen Situationen realer Patienten innerhalb von Minuten komplett aufgehoben werden. So lauten die Interim-Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie, die kürzlich im New England Journal of Medicine berichtet wurden.

Idarucizumab ist ein monoklonales Antikörper-Fragment, welches für Dabigatran eine 350-fach höhere Affinität aufweist als Thrombin. Bei gesunden Freiwilligen hebt die Substanz sofort die antikoagulatorische Wirkung von Dabigatran auf.

Nun wurde das Antidot auch bei bisher 90 Patienten getestet, von denen 51 Patienten unter der Therapie eine ernste schwere Blutung aufwiesen und 39 Patienten unter Therapie akut operiert werden mussten. Idarucizumab verbesserte die Gerinnungsparameter sehr schnell. Bei den 36 operierten Patienten wurde in 33 Fällen eine normale intraoperative Hämostase registriert und in den übrigen Fällen eine leichte bis moderate Blutungsneigung.

Quelle: CV Pollack, et al. N Engl J Med 2015 ; 373 : 511-20

### Rauchverbote reduzieren Totgeburten und neonatale Sterblichkeit

Die gesetzlichen Verbote des öffentlichen Rauchens erweisen sich zunehmend als lebensrettende Massnahme. Nun zeigt eine Untersuchung aus Grossbritannien, dass selbst ungeborenes Leben davon profitiert: In den vier ersten Jahren nach Einführung des Rauchverbots an öffentlichen Plätzen verzeichneten Autoren einen abrupten Rückgang von Totgeburten um 7.8%, eine Rückgang der neonatalen Sterblichkeit sowie einen Rückgang der Rate von untergewichtigen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500g.

Hochgerechnet bedeutet dies, dass allein durch die Reduktion der Passivrauch-Exposition werdender Mütter in den vier Jahren in England 991 Totgeburten, 430 neonatale Todesfälle sowie 5470 Mangelgeburten verhindert werden konnten. Keinen Einfluss hatte die Einschränkung des öffentlichen Rauchens hingegen auf den plötzlichen Kindstod.

Quelle : F Zhao, et al.; Plant, Cell & Environment 2015, doi: 10.1111/pce.12601

### Empagliflozin senkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Typ 2 Diabetes

Typ 2 Diabetes ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheit, gemeinsam erhöhen sie das Mortalitätsrisiko. Wie weit eine Glukose-senkende Therapie diese beiden Probleme reduziert ist unklar, insbesondere der diesbezügliche Effekt von SGLT2-Inhibitoren in Kombination mit einer Standardtherapie.

In der von Boehringer Ingelheim und Eli Lilly finanzierten EMPAREG OUTCOME Multizenterstudie wurde der Effekt von Empagliflozin in der Dosis von 10 und 25 mg/d bei 7020 Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten und einer GFR  $\geq 30$  ml/Min/1.73m<sup>2</sup> als erste Glukose-senkende Therapie oder als Zusatz zu einer seit >12 Wochen stabilen Glukose-senkenden Therapie randomisiert mit Placebo verglichen. Kombiniertes Endpunkt war kardiovaskulärer Tod oder nichttödlicher Herzinfarkt oder nichttödlicher Schlaganfall. Die Behandlung dauerte median 2.6 Jahre, die Beobachtungszeit 3.1 Jahre.

490 von 4687 mit Empagliflozin behandelten Patienten und 282 von 2333 unter Placebo erreichten den kombinierten Endpunkt (10.5 vs. 12.1%, HR 0.86 p=0.04). Dabei unterschieden sich die Raten an Herzinfarkt und Schlaganfall nicht zwischen den Gruppen, wohl aber kardiovaskulärer Tod (3.7 vs. 5.9%, HR 0.62, p<0.001), Hospitalisation für Herzinsuffizienz (2.7 vs. 4.1%, HR 0.65, p=0.002) und Tod aller Ursachen (5.7 vs. 8.3%, HR 0.68, p<0.001). Der Effekt beginnt früh und wird in der Studie über 4 Jahre ausgewiesen. An Nebenwirkungen wurde eine erhöhte Rate an genitalen Infekten (bei Frauen 10 vs. 2.6%) gesehen.

Bei Patienten mit Diabetes Typ 2 und hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse war die Rate an kardiovaskulärem Tod und Tod aller Ursachen unter Zusatztherapie mit Empagliflozin zu Standardtherapie verglichen mit Placebo reduziert.

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess

Quelle: Zinman B. et al: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, NEJM, September 17, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720