

## Aggressive Lipidsenkung

# Nutzen bei Risikopatienten ausser Frage

ATLANTA – Zwischen den von Experten empfohlenen LDL-Cholesterin-Zielwerten und den in der Praxis tatsächlich erreichten Werten klafft oft eine tiefe Kluft. Besonders notwendig erscheint das Erreichen dieser Ziele für Patienten mit einem hohen Risiko. Und das nicht nur im Hinblick auf die Wirksamkeit, sondern auch um die Therapie im Sinne der anfallenden Kosten zu optimieren. Eine effiziente Senkung des LDL-Cholesterins verspricht das neue Rosuvastatin.



Professor Dr. Evan Stein

Um sowohl die Kosten-Nutzen-Relation bestmöglich zu gestalten als auch die Patienten zu erkennen, die von einer lipidsenkenden Behandlung am meisten profitieren, bieten sich klare Empfehlungen wie die des National Cholesterol Education Program an: die Adult-Treatment-Panel III-Richtlinien. Insbesondere Hochrisikopatienten mit einer atherosklerotischen Erkrankung (sowohl KHK als auch zerebrovaskuläre oder periphere vaskuläre Erkrankungen), einem Diabetes oder einem globalen 10-Jahres-Risiko über 20% sollten medikamentös behandelt werden und zwar dann, wenn der LDL-Wert grösser als 3,4 mmol/l ist. Dies empfahl Professor Dr. Evan Stein, Metabolic and Atherosclerosis Research Center, Cincinnati, Ohio, anlässlich

eines Satellitensymposiums der Firma AstraZeneca an der 51. Jahrestagung des American College of Cardiology.

„Derzeit werden die angestrebten Ziele aber noch viel zu selten erreicht“, bedauerte der Experte. Im *Lipid Treatment Assessment Project*<sup>1</sup> (L-Tap) erreichten lediglich 18% der Patienten mit koronarer Herzerkrankung tatsächlich den angestrebten LDL-Cholesterinwert von unter 2,6 mmol/l. Dabei erhielten die meisten der Patienten noch nicht einmal eine hohe Dosis des verschriebenen Statins. Diese Ergebnisse werden von einer grossen Studie<sup>2</sup> mit 48 586 Patienten in etwa bestätigt: Nur 39% erhielten eine lipidsenkende Therapie und nur 25% erreichten das als Ziel definierte LDL-Cholesterin.

### Statine senken Cholesterin am besten

Die Statine dürfen als effizienteste Massnahme zur Cholesterinsenkung gelten. Bis auf das vom Markt genommene Cerivastatin haben sie sich als bemerkenswert sicher erwie-

sen, so der Experte. Ist die Monotherapie mit Statinen maximal ausgeschöpft, kann eine Kombination beispielsweise mit Austauschharzen weiterführen. Diese werden zwar in hoher Dosierung nicht mehr eingesetzt, aber in niedriger Dosierung sind sie verträglich und können das LDL-Cholesterin um bis zu 20% senken.

### Neues Statin sehr viel versprechend

Aber auch neue Behandlungsoptionen sind demnächst zu erwarten wie beispielsweise das Rosuvastatin der Firma AstraZeneca. In den bisherigen Studien<sup>3</sup> hat man in Abhängigkeit von der Dosierung LDL-Senkungen von bis zu 65% gesehen, „und das sind die grössten, die im Zusammenhang mit einem Statin berichtet wurden“, unterstrich Prof. Stein. Bei milder bis moderater Hypercholesterinämie haben unter Rosuvastatin in einer Dosierung von 5 und 10 mg mehr Patienten der Hochrisikogruppe ihr Behandlungsziel erreicht als unter Atorvastatin, Simvastatin oder Pravastatin, wie Prof. Stein berichtete (Tabelle).

In einer weiteren Studie<sup>4</sup> wurde bei insgesamt 622 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie die Wirksamkeit von jeweils 80 mg Rosuvastatin (n=435) oder Atorvastatin (n=187) verglichen. Das Rosuvastatin erwies sich günstiger als die Vergleichsubstanz: 24% der 134 Risikopatienten

### Hochrisikopatienten, die einen LDL-Wert von < 2,6 mmol/l erreicht haben (%) NCEP ATP III Guidelines

Wirkstoff (Dosis)	Davidson et al. <sup>8</sup>	Paoletti et al. <sup>9</sup>
Rosuvastatin 5 mg	50	36
Rosuvastatin 10 mg	42	63
Atorvastatin 10 mg	27	nicht untersucht
Simvastatin 20 mg	nicht untersucht	20
Pravastatin 20 mg	nicht untersucht	5

Tabelle nach Professor Evan Stein

Unter Rosuvastatin hat es ein deutlich grösserer Anteil der Hochrisikopatienten geschafft, das LDL-Cholesterin gemäss den Adult-Treatment-Panel III-Richtlinien unter 2,6 mmol/l zu senken.

konnten das definierte Ziel eines LDL-Cholesterins von kleiner als 2,6 mmol/l erreichen. In der Atorvastatin 80-mg-Gruppe erzielten von 63 Patienten mit hohem Risiko lediglich 3% ein entsprechendes Ergebnis.

### Vielfältiger Nutzen

Die Notwendigkeit eines aggressiven Managements erhöhter LDL-Werte unterstrich auch Professor Dr. Virgil Brown, Direktor der Abteilung für Atherosklerose und Lipidstoffwechsel der Emory University School of Medicine in Atlanta, Georgia. „Multiple Risikofaktoren erfordern eine aggressivere Behandlung. Die Patienten profitieren davon auf vielfältige Weise, wie wir aus den verschiedenen Studien gelernt haben.“ MIRACL<sup>5</sup> hat gezeigt, dass der Beginn einer solchen Therapie noch in der akuten Phase der instabilen Angina oder des Non-Q-Wave-Infarktes die Rezidivrate ischämischer Ereignisse senken kann. Bei Patienten mit stabiler Angina können durch ein entsprechendes Lipidmanagement Hospitalisationen im Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereig-

nissen reduziert werden (AVERT<sup>6</sup>) und auch die venösen Bypässe werden postoperativ davon geschützt (Post CABG Study<sup>7</sup>).

- 1 T. A. Pearson et al., The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to Evaluate the Percentages of Dyslipidemic Patients Receiving Lipid-Lowering Therapy and Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals. Arch Intern Med 2000; 160 (4): 459-467
- 2 C. A. Sueta, et al., Analysis of the Degree of Undertreatment of Hyperlipidemia and Congestive Heart Failure Secondary to Coronary Artery Disease. Am J Cardiol 1999; 83: 1303-1307
- 3 M. H. Davidson, Rosuvastatin: a Highly Efficacious Statin for the Treatment of Dyslipidaemia. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11(1): 125-41
- 4 E. Stein, et al., ZD4522 Is Superior to Atorvastatin in the Treatment of Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2001; 37 (Suppl a): 292A, Abstract 126-176
- 5 G. G. Schwartz, et al., Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. JAMA 2001; 285 (13), 1711-1718
- 6 B. Pitt, et al., Aggressive Lipid-Lowering Therapy Compared with Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease. NEJM 1999; 341 (2): 70-76
- 7 L. Campeau, et al., Aggressive cholesterol Lowering Delays Saphenous Vein Graft Atherosclerosis in Woman, the Elderly, and Patients With Associated Risk Factors Circulation. 1999; 99: 3241-3247
- 8 M. H. Davidson, et al., Comparison of Effects on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and High-Density Lipoprotein Cholesterol With Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Type IIa or IIb Hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002; 89: 268-275
- 9 R. Paoletti, et al., Rosuvastatin Demonstrates Greater Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Compared With Pravastatin and Simvastatin in Hypercholesterolaemic Patients: a Randomized, Doubleblind study. J Cardiovasc Risk 2001; 8: 383-390

## Rosuvastatin im Überblick

# Ein neues Statin stellt sich vor

ATLANTA – Das neu entwickelte Rosuvastatin verspricht eine erfolgreiche Senkung der LDL-Cholesterinwerte. Professor Dr. James McKenney, National Clinical Research Inc., stellte einige Daten zur Pharmakokinetik des HMG-CoA-Reduktasehemmers vor.

- Es ist ein potenter HMG-CoA-Reduktasehemmer.
- Es senkt das LDL- sowie das non-HDL-Cholesterin und erhöht das HDL-Cholesterin.
- Es ist konzentriert am Wirkort in der Leber.
- Die pharmakokinetischen Eigenschaften sind optimal.
- Geringes Potenzial für Medikamenteninteraktionen.

Schaut man unter diesen Aspekten das Rosuvastatin genauer an, so kann es punkten. Es ist hochpotent und hemmt selektiv die hepatische Cholesterinsynthese. Die HDL-Level stiegen in einer Studie von Olsson<sup>1</sup> unter Rosuvastatin dosis-

Die pharmakokinetischen Unterschiede können durchaus Implikationen für den klinischen Einsatz mit sich bringen. Das ideale Statin beschreibt der Experte wie folgt:

### Pharmakologische Eigenschaften der Statine

	Zellspezifität (Log-Verhältnis)	Bioverfügbarkeit	Eliminationshalbwertszeit (h)	Hepatischer Metabolismus über CYP 3A4
Rosuvastatin	3,3	etwa 20%	20	Nein
Atorvastatin	2,2	etwa 14%	14	Ja
Cerivastatin	-0,14	60%	2 bis 3	Ja
Simvastatin	0,54	<5%	1 bis 2	Ja
Fluvastatin	-0,04	24%	1 bis 2	Nein
Pravastatin	3,3	17%	1 bis 2	Nein

F. Mc Taggart et al., Am J Cardiol. 2001; 87 (suppl): 28B-32B; R. H. Knopp, N Engl J Med 1999; 341: 498-511  
Tabelle nach Prof. James McKenney

Pharmakologische Eigenschaften der Statine im Überblick.

abhängig zwischen 9,3 und 14,4% an. Der stärkste Anstieg war unter der 10-mg-Dosierung zu sehen.

Aber auch die Halbwertszeit spielt eine Rolle, wenn es um die Wirksamkeit geht, betonte der Pharmakologe. „Derzeit variieren die Halbwertszeiten der Statine von 1 bis 2 bis hin zu 20 Stunden für das Rosuvastatin. Je länger sie ist, desto stärker fällt die LDL-Cholesterinsenkung aus.“

### Geringes Potenzial für Wechselwirkungen

In den meisten Fällen ist beim Abbau von Medikamenten das Cytochrom P450 Enzym mit seinen Isoenzymen wie z.B. dem 3A4 involviert. Nicht so beim Rosuvastatin. Dadurch hat es nur ein geringes Wechselwirkungspotenzial, was es für den Einsatz auch bei der Behandlung multimorbi-

der Patienten günstig erscheinen lässt.

- 1 A. G. Olsson, et al., Effect of Rosuvastatin on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Hypercholesterolemia. Am J Card 2001; 88: 504-508

Idee und Konzeption:  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: AstraZeneca AG  
Redaktion: Dr. Christine Mücke, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Stachniss  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.