

Intensive Atorvastatin-Therapie vs. moderate Simvastatin-Therapie

IDEAL bestärkt den Nutzen einer intensiven LDL-Senkung

DALLAS – Wer bisher noch am Nutzen einer intensiven Lipidsenkung zweifelte, für den wurde am Jahreskongress der American Heart Association dieses Thema erneut aufgegriffen. Die hier erstmals vorgestellten Resultate der IDEAL-Studie zeigen auf: je tiefer die LDL-Cholesterin-Spiegel, desto stärker die Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse.

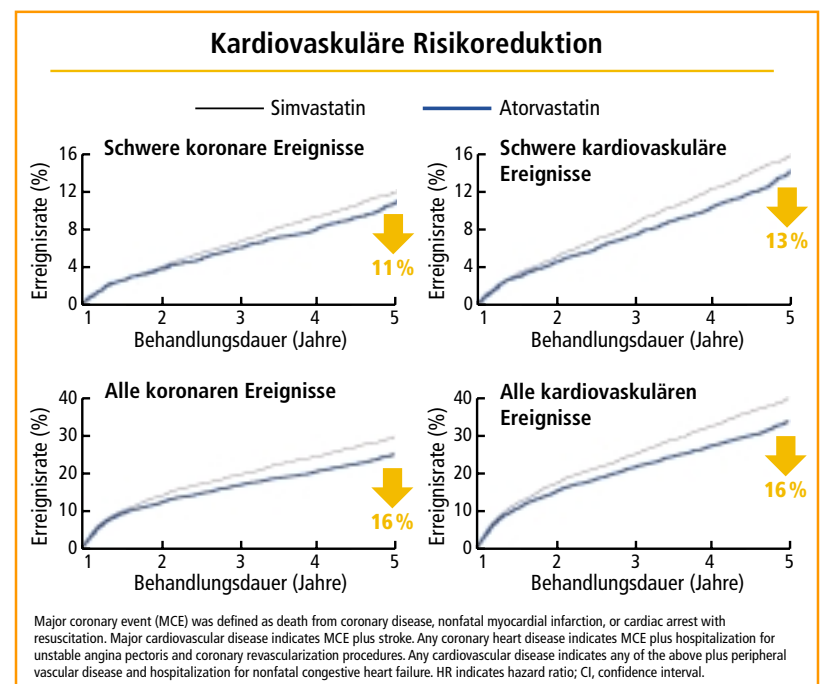
„Die Ergebnisse von IDEAL zeigen, dass eine intensive lipidsenkende Therapie mit Atorvastatin die Wahrscheinlichkeit, ein weiteres vernichtendes Ereignis wie Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden oder die Notwendigkeit einer Bypass-Operation, im Vergleich zu einer Standard-Behandlung mit Simvastatin signifikant verringern kann.“ Diese Aussage machte Studienleiter Professor

Terje R. Pedersen, Oslo. Die Resultate lassen weiterhin die Aussage zu, dass Patienten mit einem Herzinfarkt von einer intensiven LDL-Senkung profitieren, ohne einen Anstieg der nicht-kardiovaskulären Mortalität oder anderer schwerwiegender Nebenwirkungen zu riskieren.

IDEAL steht für „Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering.“ Mit

der grossangelegten prospektiven Multizenterstudie sollten zwei Therapiestrategien im Hinblick auf eine Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten nach einem Herzinfarkt miteinander verglichen werden. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 8888 Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder mit Simvastatin in Standard-Dosierung (20 bis 40 mg täglich) oder mit Atorvastatin in hoher Dosierung (80 mg täglich) behandelt. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,8 Jahre.

Wie Prof. Pedersen in Dallas berichtete, wurde das LDL-Cholesterin in der Simvastatin-Gruppe während der Studie auf im Mittel 104 mg/dl (2,7 mmol/l), durch



Atorvastatin auf durchschnittlich 81 mg/dl (2,1 mmol/l) gesenkt. Diese unterschiedliche LDL-Senkung korrespondiert mit der unter Atorvastatin geringeren Rate an kardiovaskulären Ereignissen am Ende der Beobachtungsdauer.

Zusätzliche Reduktion durch Atorvastatin

Die unter dem Stichwort „primärer Endpunkt“ definierten Ereignisse – Koronartod, nicht-tödlicher Infarkt und überlebter Herzstillstand – wurden durch Atorvastatin um 11 % gesenkt ($p=0,07$) (siehe Tabelle 1). Die Inzidenz nicht-tödlicher Myokardinfarkte wurde, für sich betrachtet, um signifikante 17 % reduziert ($p=0,02$). Auch die Analyse aller koronaren respektive aller kardiovaskulären Ereignisse (definierte sekundäre Endpunkte) verlief zugunsten der intensiveren Therapiestrategie: jeweils 16 % relative Risikoreduktion unter Atorvastatin verglichen mit Simvastatin ($p<0,001$).

Der Vorteil der Atorvastatin-Therapie zeigte sich im Hinblick auf die sekundären Endpunkte. So ergibt sich im kombinierten Endpunkt schwere kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Schlaganfall ein statistisch signifikanter Unterschied zu Simvastatin: 13 % relative Risiko-Reduktion ($p=0,02$).

Gemäss den Resultaten der IDEAL-Studie lassen sich – als Zusatz zur Standardtherapie – durch intensive LDL-Senkung mit Atorvastatin während fünf Jahren bei 1000 Patienten mit stattgehabtem Infarkt 68 kardiovaskuläre Folgeereignisse verhindern.

IDEAL setzt an, wo 4S aufhörte

Wie Prof. Pedersen erklärte, setzt IDEAL dort an, wo 4S seinerzeit aufhörte.² 4S steht für *Scandinavian Simvastatin Survival Study*. Insgesamt 4444 Patienten mit

koronarer Herzkrankheit wurden mit entweder 20 bis 40 mg Simvastatin täglich oder Placebo behandelt. Das Resultat nach fünf Jahren: signifikante Senkung der Gesamtmortalität um 30 %. Dabei ist der stark unterschiedliche mittlere Ausgangs-LDL-Wert der Studienteilnehmer zu bedenken: 189 mg/dl (4,9 mmol/l) in 4S gegenüber 122 mg/dl (3,2 mmol/l) in IDEAL.

Anders als in der 4S-Studie war die grosse Mehrzahl der Patienten der IDEAL-Studie optimal vorbehandelt. Gut drei Viertel der Studienteilnehmer nahmen Statine ein, 80 % Aspirin, 74 % Betablocker, 30 % ACE-Hemmer und 19 % Kalziumantagonisten.

Werden diese Resultate die Standardbehandlung von Patienten mit Herzinfarkt nachhaltig beeinflussen? „Wir haben jetzt den Beleg dafür, dass die intensive LDL-Senkung sicher und dass ein tiefer Wert besser ist“, betonte Pedersen.

Die IDEAL-Studie wurde im Anschluss an die Präsentation durch den Studienleiter Professor Dr. Scott M. Grundy diskutiert. Der Kardiologe aus Dallas verwies unter anderem auf die wichtige Erkenntnis, dass die nichtkardiovaskuläre Mortalität in IDEAL durch intensive Statintherapie nicht erhöht wurde. Nach seiner Meinung dürften sehr tiefe LDL-Zielwerte (um 70 mg/dl = 1,8 mmol/l) nun auch in der Praxis zunehmend akzeptiert werden.

Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse – Resultate der IDEAL-Studie¹

Ausgangs-Parameter	Simvastatin (n=4449)	Atorvastatin (n=4439)	Hazard-Ratio (95% CI)	p-Wert
Schwere koronare Ereignisse (Primärer Endpunkt)	10,4 %	9,3 %	0,89	0,07
KHK-Tod	4,0 %	3,9 %	0,99	0,90
Nicht-tödl. MI	7,2 %	6,0 %	0,83	0,02
Überl. Herzstillstand	0,2 %	0,2 %		
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	13,7 %	12,0 %	0,87	0,2
Alle koronaren Ereignisse	23,8 %	20,2 %	0,84	<0,001
Alle kardiovaskulären Ereignisse	30,8 %	26,5 %	0,84	<0,001
Schlaganfall	3,9 %	3,4 %	0,87	0,20
Gesamt-Mortalität	8,4 %	8,2 %	0,98	0,81
kardiovaskuläre Mortalität	4,9 %	5,0 %	1,03	0,78
nichtkardiovaskuläre Mortalität	3,5 %	3,2 %	0,92	0,47

MI = Myokardinfarkt; KHK = koronare Herzkrankheit

Tabelle 1

Wann ist der LDL-Wert ideal?

Nach 4S, Heart Protection und New Target der tiefe Schlusspunkt

DALLAS – Die Resultate der IDEAL-Studie liefern einen weiteren Evidenz-Nachweis, Cholesterinwerte so tief wie möglich zu senken. „Das letzte Wort darüber, ob eine intensivere Lipidsenkung von Nutzen ist, ist nun gesprochen“, meinte Professor Christopher P. Cannon in einem die Publikation der Studie begleitenden Editorial³.

In einer Vielzahl von klinischen Studien wurde der kardiovaskuläre Nutzen der Cholesterinsenkung dokumentiert. Erst mit der 4S-Studie jedoch konnte erstmals auch eine Reduktion der Mortalität gezeigt werden. Die direkte Assoziation von LDL-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion ist seit nunmehr einem Jahrzehnt

unumstritten. Offen war (und ist) bisher nur die Frage, wie tief das LDL-Cholesterin gesenkt werden soll, und was als tief genug bei welchem Patienten gilt.

Antworten auf diese Fragen gaben in jüngster Zeit unter anderem die HPS⁴, die CARDS⁵- und kürzlich die TNT⁶. In letzterer wurde der kardiovaskuläre Vorteil einer intensiven Therapie, verglichen mit der Standard-Dosis von Atorvastatin, dokumentiert.

„Zusammen betrachtet, bestätigen die verschiedenen Studien die zentrale Rolle der LDL-Senkung als primären Parameter zur Morbiditäts- und Mortalitäts-Reduktion bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko“, resümierte Prof. Cannon.

Quelle: *Scientific Sessions of the American Heart Association*, 13. bis 16. November 2005, Dallas/Texas.

Referenzen:

¹ Pedersen, T. R. et al.: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294 (19): 2437–2445.

² Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4444 Patients with Coronary Heart Disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389

³ Cannon, C.P.: The IDEAL cholesterol. Lower is better. *Editorial JAMA* 2005; 294 (19): 2492–2494.

⁴ HPS collaborative group MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with simvastatin in 20536 High-risk Individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22

⁵ Colhoun HM et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Atorvastatin in Type 2 Diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696

⁶ LaRosa JC et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease *NEJM* 2005; 352:1425–1435