

Studie 1: PROVE IT

Hochdosiert gegen das akute Koronarsyndrom

NEW ORLEANS – Eine Statintherapie bei KHK ist sehr effektiv. Mit der PROVE IT-Studie wollte man herausfinden, ob sich auch eine frühzeitige Lipidsenkung nach akutem Koronarsyndrom (ACS) positiv auswirkt und darüber hinaus, ob eine intensive Lipidsenkung günstiger ist als eine „Standardtherapie“.



Dr. Christopher P. Cannon

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die wegen eines ACS hospitalisiert wurden, von einer frühzeitigen Statintherapie mit LDL-Cholesterinspiegeln weit unterhalb gewohnter Zielwerte profitieren“, sagte **Dr. Christopher P. Cannon**, Cardiovascular Division, Brigham Women’s Hospital und Harvard Medical School, am 53. Jahreskongress des American College of Cardiology¹. In PROVE IT-TIMI 22 reduzierte Atorvastatin (80 mg/d) das kardiovaskuläre Risiko um 16% verglichen mit Pravastatin 40 mg/d. „Der Nutzen der intensiven lipidsenkenden Therapie zeigte sich innert 30 Tagen und hielt über den gesamten zweieinhalb-jährigen Beobachtungszeitraum an“, fuhr der Experte fort.

In die Studie aufgenommen wurden 4162 Patienten mit einem ACS, das nicht mehr als 10 Tage zurücklag, und einem Gesamtcholesterin von

≤ 6,2 mmol/l (240 mg/dl). Die Patienten erhielten entweder 40 mg/d Pravastatin oder 80 mg/d Atorvastatin zusätzlich zu ASS und Standardtherapie. Der primäre Endpunkt war definiert als Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris mit Hospitalisation, Revaskularisation mehr als 30 Tage nach Randomisierung oder Schlaganfall. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit Lebererkrankung oder erhöhter CK sowie Patienten unter Medikamenten, die als starke Hemmer des Cytochrom P 450 3A4 gelten, sowie Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

NEW ORLEANS/ANN ARBOR – Anlässlich des 53. Jahreskongresses des American College of Cardiology und eines Besuches der Pfizer Forschungslaboratorien in Ann Arbor hatte Medical Tribune die Gelegenheit, den State-of-the-Art der intensiven Lipidsenkung mit Atorvastatin zu recherchieren. Atorvastatin gehört zu den stärksten Lipidsenkern überhaupt, mit einem hohen Sicherheitsprofil und Evidenz. Dass die aggressive Lipidsenkung mit Atorvastatin gerechtfertigt ist, belegen drei neue und aktuelle Studien:

- Beweis 1: PROVE IT**
- Beweis 2: ALLIANCE**
- Beweis 3: REVERSAL**

25% der Patienten wurden bereits mit Statinen vorbehandelt, 22% waren Frauen, mehr als ein Drittel Raucher, mehr als ein Drittel hatten eine bekannte KHK und 18% hatten einen Diabetes mellitus.

Nach 30 Tagen war im Pravastatin-Arm das LDL-Cholesterin um 21%,

Fortsetzung auf Seite 2

Endpunkt	Risikoreduktion	Atorvastatin	Pravastatin
Tod beliebiger Ursache	28 %	2,2 %	3,2 %
Tod durch KHK	30 %	1,1 %	1,4 %
Tod anderer Ursache	27 %	1,2 %	1,8 %
MI	13 %	6,6 %	7,4 %
Tod oder MI	18 %	8,3 %	10,0 %
Tod durch MI oder KHK	16 %	7,2 %	8,3 %
Revaskularisation	14 %	16,3 %	18,8 %
MI, Revaskularisation, oder Tod durch KHK	14 %	19,7 %	22,3 %
Instabile AP mit Spitaleinweisung	29 %	3,8 %	5,1 %
Schlaganfall	-9 %	1,0 %	1,0 %

MI = Myokardinfarkt; AP = Angina pectoris; Revaskularisation mindestens 30 Tage nach Randomisierung

Übersicht über die 2-Jahres-Ereignisse der PROVE IT, in der Atorvastatin (80 mg/d) mit Pravastatin (40 mg/d) nach akutem Koronarsyndrom verglichen wurde.

Cannon CP et al., NEJM 2004; 350(15): 1495–1504

Studie 2: ALLIANCE

Bei KHK intensiv Lipide senken

NEW ORLEANS – Scheuen Sie sich davor, bei Ihren KHK-Patienten das LDL-Cholesterin auf unter 2,0 mmol/l zu senken? In der ALLIANCE-Studie, die von Professor Dr. Donald Hunninghake, University of Minnesota, Minneapolis, am 53. Jahreskongress des American College of Cardiology präsentiert wurde², konnte mit intensiver LDL-Senkung das relative Risiko für einen nicht tödlichen Herzinfarkt um 47 % gesenkt werden, ohne einen einzigen Fall von Rhabdomyolyse oder Myopathie.

Statine haben in plazebokontrollierten Studien den Nachweis erbracht, dass sie die Mortalität und Morbidität günstig beeinflussen. Die unterschiedlichen Strategien, Lipide zu senken, sind unter Praxisbedingungen bisher nicht prospektiv untersucht worden. Prof. Hunninghake vermutet auch, dass viele Ärzte noch zurückhaltend sind, Statine hoch zu dosieren, aus Angst vor unerwünschten Nebenwirkungen. Vor diesem Hintergrund wurde 1995 die ALLIANCE-Studie gestartet, bei der die intensive Lipidsenkung mittels Atorvastatin (10-80 mg/d) mit herkömmlicher Therapie verglichen wurde. Erreicht werden sollte in der Atorvastatin-Gruppe ein LDL-Cholesterin von unter 2,0 mmol/l (80 mg/dl). Atorvastatin konnte nach Bedarf zwischen 10 und 80 mg/d dosiert werden.

In die Studie wurden 2442 KHK-Patienten aufgenommen, die ent-

weder bereits einen akuten Herzinfarkt durchgemacht hatten, an instabiler Angina pectoris litten oder eine PTCA oder einen Bypass erhalten hatten.

Das LDL-Cholesterin durfte zu Studienbeginn zwischen 3,36 und 6,46 mmol/l (130 bis 250 mg/dl) bei Patienten ohne Lipidtherapie liegen und bei Patienten, die bereits einen Lipidsenker erhielten, zwischen 2,84 und 5,17 mmol/l (110 bis 200 mg/dl). Im Schnitt waren die Studienteilnehmer über 60-jährig, der Frauenanteil betrug immerhin 18 %. Als übliche Behandlung galt die vom Hausarzt veranlasste Therapie und konnte Diät, Verhaltensänderung und antihyperlipidämische Massnahmen beinhalten, ab 1997 übrigens auch die Verordnung von Atorvastatin. Zwei Drittel erhielten bereits zu Studienbeginn einen Lipidsenker. Der primäre Endpunkt war definiert als Zeit bis zum Auftreten des kombinierten Endpunktes Herztod, nichttödlicher

Herzinfarkt, Wiederbelebung nach Herzstillstand, koronare Revaskularisation oder instabile Angina pectoris. Als sekundärer Endpunkt waren die Gesamtmortalität, die periphere Revaskularisation, die Hospitalisation aufgrund einer KHK sowie ein Schlaganfall bestimmt.

In der Atorvastatin-Gruppe wurde der Zielwert mit entsprechender Dosierung (40,5 mg/d im Mittel) erreicht. Die Datenerhebung wurde 2002 abgeschlossen.

Das LDL-Cholesterin konnte im Mittel von 3,8 mmol/l (147 mg/dl) zu Studienbeginn auf 2,45 mmol/l respektive 94,59 mg/dl (vs. 2,87 mmol/l respektive 111 mg/dl) beim Studienende in der Atorvastatin-Gruppe gesenkt werden. Das Gesamtcholesterin konnte im Atorvastatin-Arm von 5,87 mmol/l (226,6 mg/dl) auf 4,4 mmol/l respektive 170 mg/dl (vs. 4,94 mmol/l respektive 190,6 mg/dl), die Triglyzeride von 2,26 mmol/l (198 mg/dl) auf 1,95 mmol/l respektive 171 mg/dl (vs. 2,09 mmol/l respektive 183 mg/dl) gesenkt werden, das HDL-Cholesterin blieb unverändert. In der Atorvastatin-Gruppe konnte das relative Risiko für den primären Endpunkt um 17 %, dasjenige für nichttödlichen Herzinfarkt um 47 % gesenkt werden. Nebenwirkungen traten in beiden Studienarmen gleich häufig auf. Erhöhte Leberwerte traten in der Atorvastatin-Gruppe für AST (> 3 x ULN) 8mal (0,7 %) und für ALT 16mal (1,3 %) auf.

In der Atorvastatin-Gruppe erreichten immerhin 72 % den LDL-Zielwert, verglichen mit nur 40 % der Patienten, die wie üblich behandelt wurden.

Fortsetzung von Seite 1

im Atorvastatin-Arm um 49 % ($p < 0,001$) gesunken. Unter Pravastatin wurde ein LDL-Cholesterin von 2,46 mmol/l (95 mg/dl) und unter Atorvastatin 1,6 mmol/l (62 mg/dl) erzielt.

Nach 2 Jahren lag der primäre Endpunkt (alle Todesfälle und grössere kardiovaskuläre Ereignisse) bei 26,3 % im Pravastatin-Arm und bei 22,4 % im Atorvastatin-Arm, was einer relativen Risikoreduktion von 16 % entspricht ($p = 0,005$).

Der frühe Therapiebeginn mit einem hochdosierten Lipidsenker lohnt sich, die Risikoreduktion wurde bereits nach 30 Tagen erreicht und blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

¹ Late-Breaking Clinical Trials I, 8. März 2004, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) – Statin Comparison Official Press Conference of the American College of Cardiology, 8. März 2004 und Cannon CP et al., NEJM 2004; 350(15): 1495–1504

² Late-Breaking Clinical Trials I, 8. März 2004, Comparison in Clinical Outcomes in Managed Care Patients With Coronary Heart Disease Treated in Aggressive Lipid Lowering Programs Using Atorvastatin Therapy Versus Usual Care: The ALLIANCE Study Official Press Conference of the American College of Cardiology, 8. März 2004

Studie 3: REVERSAL-Studie zeigt: Intensive Therapie lohnt sich

ANN ARBOR – Ein weiterer Beweis zugunsten einer intensiven lipidsenkenden Therapie ist die REVERSAL-Studie, die Studienleiter Professor Dr. Steve Nissen, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, an einer Pfizer-Pressekonferenz¹, vorstellte.

Pravastatin 40 mg ist eines der am besten untersuchten Medikamente in der Primär- und Sekundärprävention. Es ist indiziert, um die Atherosklerose-Progression zu verlangsamen. Atorvastatin 80 mg gehört zu den wirksamsten Statinen, mit dem LDL-Zielwerte erreicht werden können.

654 Patienten in 34 Zentren mit symptomatischer KHK, nachgewiesener Stenose in der Angiographie und mit einem LDL-Cholesterin von 125 bis 210 mg/dl wurden in die Studie aufgenommen.

Mit einer 30 MHz-Ultraschall-Sonde, die an der Spitze eines hauchdünnen Herzkatheters sitzt, wurde die betroffene Koronararterie in 1-mm-Schritten auf einer Länge von 30 mm geschallt. Das Verfahren nennt sich IVUS (Intravascular Ultra Sound).

Dann wurden die Patienten für die Dauer von 18 Monaten in zwei Gruppen randomisiert: Entweder erhielten sie 40 mg/d Pravastatin oder 80 mg/d Atorvastatin. 249 Patienten in der Pravastatin-Gruppe und 253 Patienten in der Atorvastatin-Gruppe beendeten die Studie. Am Studienende wurde nochmals mit IVUS nachkontrolliert.

Die Patienten waren im Mittel 56,6 (Pravastatin) und 55,8 (Atorvastatin) Jahre alt. Mehr als 70 % waren

Männer, 87 % weisser Hautfarbe. In beiden Gruppen rauchte fast ein Drittel, 74 % waren Ex-Raucher. Mehr als zwei Drittel waren



Prof. Dr. Steve Nissen

Hypertoniker. Das Gesamtcholesterin war zu Anfang in der Pravastatin-Gruppe 6,01 mmol/l (232,6 +/- 34,1 mg/dl) und in der Atorvastatin-Gruppe 5,99 mmol/l (231,8 +/- 34,2 mg/dl). Das LDL-Cholesterin lag zu Studienbeginn bei 3,9 mmol/l (150,2 mg/dl) in beiden Gruppen.

Das Plaque-Volumen hat am Ende der Studie in der Pravastatin-Gruppe um 2,7 % zugenommen, in der Atorvastatin-Gruppe dagegen um 0,4 % abgenommen. „Erstaunlich war für mich das CRP“, meinte Prof. Nissen, „in der Atorvastatin-Gruppe konnten wir es um 36,4 % senken, unter Pravastatin lediglich um 5,2 %. Das heisst, dass Atorvastatin die Entzündung dramatisch senkt.“

In beiden Gruppen gab es je einen Todesfall, einige Herzinfarkte (7 unter

Pravastatin, 4 unter Atorvastatin) und je einen Schlaganfall. Die Leberwerte waren in beiden Gruppen bis auf einige wenige Fälle unauffällig ohne signifikante Unterschiede.

Die Daten der REVERSAL-Studie zeigen, dass zwischen der Progression der Atherosklerose und vaskulären Ereignissen eine enge Beziehung besteht.

Die intensive Behandlung mit 80 mg/d Atorvastatin stoppt die Progression der koronaren Atherosklerose. Die Behandlung mit Pravastatin (40 mg/d) konnte die Progression nicht verhindern. Der Unterschied zur Atorvastatin-Gruppe war hochsignifikant. Das konnten die IVUS-Untersuchungen zeigen (p=0,02 bis 0,0002). Selbst bei den Probanden der Pravastatin-Gruppe, die den Zielwert <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) LDL-Cholesterin erreicht hatten, und das waren 67 % (Median 2,3 mmol/l [88 mg/dl]), kam es zu einer Atherosklerose-Progression. „Den Unterschied zwischen den beiden Statinen muss man wahrscheinlich beim CRP suchen“, erklärte Prof. Nissen. Bezüglich Sicherheit gibt es keinerlei Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten.

Prof. Nissen empfiehlt, Patienten in der Sekundärtherapie Atorvastatin zu verordnen, besonders wenn sie zur Hochrisikogruppe gehören.

¹ Pfizer-Pressekonferenz, Pfizer Global Research and Development Michigan Labors, Ann Arbor, 11. Februar 2004

Cholesterinwerte und Änderung

Lipidwert (mmol/l)	Pravastatin		Atorvastatin		p-Wert
	Endwert	Änderung (%)	Endwert	Änderung (%)	
Gesamtchol.	4,87 +/- 0,8	- 18,4	3,91 +/- 1,0	- 34,1	< 0,0001
LDL-C	2,85 +/- 0,6	-25,2	2,04 +/- 0,7	-46,3	< 0,0001
HDL-C	1,16 +/- 0,3	+ 5,6	1,11 +/- 0,3	+ 2,9	0,006
Triglyzeride	1,89 +/- 1,0	- 6,8	1,67 +/- 1,0	-20,0	0,0009

Interview mit Professor Noll

Was bedeuten die neuen Studien für die Praxis?

Drei neue Studien mit neuen Ergebnissen, doch welche Schlüsse kann man daraus ziehen? Wirken sich die Resultate von ALLIANCE, PROVE IT und REVERSAL direkt auf die ärztliche Praxis aus? Professor Dr. Georg Noll, Universitätsklinik Zürich, bewertete gegenüber Medical Tribune die Studien und zeigte, dass sich weniger die Therapieschemata ändern, sondern dass die Evidenz für die propagierten tiefen Cholesterinwerte nun noch besser ist.



Prof. Dr.
Georg Noll

Herr Prof. Noll, wie beurteilen Sie die ALLIANCE-Studie?

Prof. Noll: Die ALLIANCE-Studie ist nicht einfach zu bewerten. Es gab einige Schwierigkeiten bei der Durchführung und Auswertung.

Die Studie kam schon 2002 zum Abschluss, die Resultate wurden aber erst jetzt publiziert. Die Studie ist nicht randomisiert und bewertet eine „Praxissituation“, „usual care“ wird nicht weiter differenziert. Die Patienten hatten ganz unterschiedliche medikamentöse Therapien, so dass sie kaum miteinander zu vergleichen sind.

Und wie verhält es sich mit der REVERSAL-Studie?

Prof. Noll: Diese Studie hat gezeigt, dass es bei massiver Lipidsenkung



Die beeindruckenden Pfizer Global Research and Development Michigan Laboratories in Ann Arbor.

Neues Kombi-Präparat in Phase III

ANN ARBOR – Derzeit kann mit Atorvastatin auf 60 Millionen Patientenjahre Erfahrung zurückgeblickt werden. Aber die Entwicklung geht weiter. In diesem Jahr starten die Phase-III-Tests mit einer Kombination aus Atorvastatin und Torcetrapib, wie **David Canter**, Senior Vice President, Pfizer Global Research and Development, Director, Michigan Laboratories, an einer *Presseveranstaltung* mitteilte. Torcetrapib ist ein Hemmer des Cholesterylester-Transportproteins (CETP). In Kombination mit Atorvastatin steigt das HDL-Cholesterin um mehr als 50 %, LDL wird um 60 % gesenkt.

zwar nicht – wie erhofft – zu einer Reduktion der Atherosklerose kommt. Aber, die Atherosklerose kann gestoppt werden. Relevant für die Praxis ist, dass der Nutzen der massiven Lipidsenkung bei Hochrisikopatienten erneut gezeigt wurde.

Die jüngste Studie mit Atorvastatin ist PROVE IT. Ist diese Studie wegweisend?

Prof. Noll: Eigentlich hat diese Studie die Diskussion um die massive Lipidsenkung abgeschlossen. Heute gilt beim Risikopatienten für das Cholesterin: „je tiefer, desto besser“. Es sind weniger die pleiotropen Effekte als vielmehr die erreichten Zielwerte, die den Nutzen für den Patienten definieren. Und mit 80 mg Atorvastatin wurde in der Studie der tiefere Cholesterinwert erreicht als mit Pravastatin.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Redaktion: Winfried Powollik, Dr. Ana Marija Grozaj
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Hunziker

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.