

REVERSAL-Studie

Progression der Atherosklerose gestoppt

Durch eine intensive Lipidsenker-Therapie kann die Progression der Atherosklerose zum Stillstand gebracht werden. Das hat eine Vergleichsstudie ergeben, in der die Patienten entweder 80 mg/d Atorvastatin oder 40 mg/d Pravastatin erhielten (jeweils die Maximaldosis) und das Plaquevolumen mittels intravaskulärem Ultraschall bestimmt wurde.

Wie intensiv muss eine Lipidsenker-Therapie sein bzw. bringt es einen Zusatznutzen, wenn das LDL-Cholesterin bei Risikopatienten unter den derzeit gültigen Zielwert von 2,6 mmol/l gesenkt wird? Auf diese Frage gibt u.a. die im letzten Jahr vorgestellte REVERSAL-Studie* Antwort. In dieser doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie wurde die Wirkung einer moderaten Cholesterinsenkung durch Pravastatin (in der Höchstdosis von 40 mg/d) mit einer intensiven Therapie durch Atorvastatin (ebenfalls in der Höchstdosis, d.h. 80 mg/d) auf das Volumen atherosklerotischer Plaques verglichen. Beurteilt wurde dies mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS).

Die 654 Patienten mit symptomatischer KHK, einer angiographisch gesicherten Koronarstenose von über 20 % und einem moderat erhöhten LDL-Wert erhielten für 18 Monate einen der beiden Lipidsenker. Für die IVUS-Untersuchung wurden zu Beginn und am Ende der Studie mindestens 30 IVUS-Bilder im Abstand von 1 mm eines zuvor festgelegten Koronargefäßes gemacht.

Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung des Gesamt-Plaquevolumens. Sekundäre End-

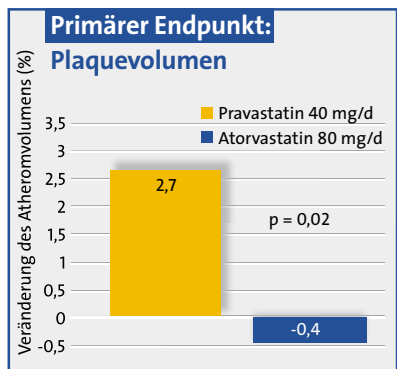


Abbildung 1: Die intravasale Ultraschalluntersuchung zeigte unter Atorvastatin eine tendenzielle Reduktion des Plaquevolumens um 0,4 %.

punkte waren die absolute Veränderung des Plaquevolumens, die prozentuale Veränderung des obstructiven Volumens (Verhältnis des Plaquevolumens zum Volumen der externen elastischen Membran) und der Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP).

Atherom-Progression gestoppt

Bei Untersuchungsende war das LDL-Cholesterin in der Atorvastatin-Gruppe um durchschnittlich 46,3 % auf 2,0 mmol/l gesunken, in der Pravastatin-Gruppe um 25,2 % auf 2,8 mmol/l. Der Unterschied war mit $p < 0,001$ hochsignifikant. Während das Atheromvolumen in

der Atorvastatin-Gruppe leicht, statistisch aber nicht signifikant abnahm, betrug die prozentuale Veränderung in der Pravastatin-Gruppe +2,7 %, d.h. es kam zu einer leichten Progression. Der Unterschied war signifikant ($p = 0,02$) (Abbildung 1). Für die sekundären Endpunkte ergab sich ein ähnliches Ergebnis. Das Gesamtvolumen der Atherome, sowie die prozentuale Veränderung des obstructiven Plaquevolumens, nahmen unter Atorvastatin leicht ab, unter Pravastatin dagegen leicht zu. Das CRP wurde unter Atorvastatin um 36,4 %, unter Pravastatin um 5,2 % gesenkt – ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

Der positive Effekt auf die Progression des obstructiven Volumens, die Lipidwerte und das CRP war unabhängig von Alter, Geschlecht und einer Statin-Prämedikation sowie unabhängig davon, ob die Studienteilnehmer einen Diabetes, ein metabolisches Syndrom oder eine Hypertonie aufwiesen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen; es traten keine Myopathien auf.

Der Studienleiter Professor Dr. Steven Nissen von der Cleveland Clinic in Cleveland/Ohio bezeichnete es als überraschend, dass auch bei jenen Patienten unter Pravastatin (67 %), die den LDL-Zielwert von unter 2,6 mmol/l erreichten (Mittelwert 2,3 mmol/l, eine weitere signifikante Progression der Atherosklerose beobachtet wurde.

CARDS: Signifikanter Nutzen mit niedrigster Dosis

Selbst bei moderat erhöhtem LDL-Cholesterin und bevor erste klinische Symptome kardio- oder zerebrovaskulärer Schäden aufgetreten sind, profitieren Typ-2-Diabetiker von einer Therapie mit Atorvastatin. Denn die Rate bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse konnte in der CARDS*-Studie eindrucksvoll um 37 % reduziert werden.

Im Rahmen von CARDS wurden 2 838 Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und einem weiteren vaskulären Risikofaktor (Rauchen, Hypertonie, Retinopathie, Makro- oder Mikroalbuminurie), aber ohne manifeste KHK und mit nur gering bis mäßig erhöhtem Cholesterin (im Mittel knapp unter 3,1 mmol/l LDL-Cholesterin) mit 10 mg/d Atorvastatin oder Placebo behandelt. Ziel der kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie war es, den Einfluss des Statins auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse zu prüfen. Als primärer Endpunkt wurde das kombinierte Auftreten aus Herzinfarkt, stationärer Einweisung wegen instabiler Angina pectoris, Revaskularisation, kardialer Wiederbelebung, Herztod und Schlaganfall gewählt, als sekundärer Endpunkt die Gesamtmortalität.

Wegen des klinisch bedeutsamen Erfolges der Therapie wurde die Studie zwei Jahre vor Ende der geplanten Laufzeit beendet. Bereits in der Zwischenbilanz nach 3,9 Jahren ergab sich für die Therapie mit dem Lipidsenker Atorvastatin eine statistisch hochsignifikante ($p = 0,001$) relative Risikoreduktion des primären Endpunktes um 37 % (Abbildung 3). Konkret traten unter Atorvastatin 83 schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf, unter Placebo dagegen 127. Diese Risikoreduktion war durch die Reduktion besonders schwerer Komponenten bestimmt: Während unter Atorvastatin 51 akute Koronarereignisse auftraten, waren es unter Placebo 77. Schlaganfälle gab es unter dem Lipidsenker in 21 Fällen, unter

Placebo in 39 Fällen, was einer statistisch hochsignifikanten Risikoreduktion um 48 % entspricht. Werden also 1 000 CARDS-Patienten über vier Jahre mit 10 mg/d Atorvastatin behandelt, können 37 erste kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden. Die Gesamtmortalität innerhalb der nur 3,9 Jahre konnte unter Atorvastatin-Gabe um 27 % gesenkt werden.

Die Reduktion klinischer Endpunkte ging mit einer deutlichen Senkung der Cholesterin-Spiegel einher. Das Gesamtcholesterin sank unter nur 10 mg Atorvastatin pro Tag um 26 %, das LDL-Cholesterin um 40 %. Damit konnte der Anteil der Diabetiker, die unter der Therapie den LDL-Zielwert von 2,6 mmol/l erreichten, von anfänglich 25 % auf 80 % gesteigert werden.

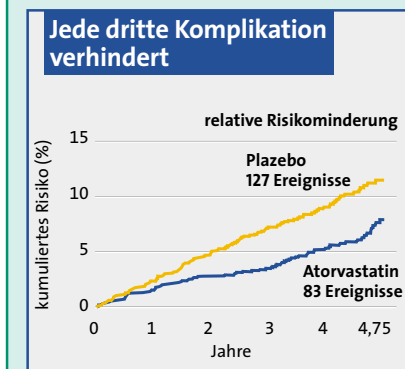


Abbildung 3: Die Behandlung mit 10 mg/d Atorvastatin zeigt eine deutliche Risikoreduktion (-37 %) des primären Endpunktes bei Diabetikern.

Professor Dr. Helen Colhoun et al. kommen in der im *Lancet* publizierten Studie zu dem Schluss, dass nicht so sehr gefragt werden sollte, ob jeder Typ-2-Diabetiker ein Statin erhalten muss, sondern ob es überhaupt Patienten gibt, die ein so niedriges Risiko haben, dass ihnen diese hocheffiziente und sichere Therapie verweigert werden kann.

*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study. *Lancet* 2004; 364: 685–696

Als mögliche Gründe für den Stillstand der Atherosklerose-Progression unter Atorvastatin führte Prof. Nissen neben der effektiveren Senkung des LDL-Cholesterins die stärkere Abnahme des CRP an.

Er empfahl insbesondere für Patienten mit manifester KHK und Risikopatienten eine intensive Lipidsenker-Therapie mit Atorvastatin.

*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080

Intensive Statintherapie in PROVE-IT: Kardiale Ereignisrate gesenkt

Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom erlitten haben, profitieren von einer intensiven Statin-Therapie. Gegenüber einer nur moderaten Lipidsenkung durch Pravastatin lassen sich durch die Gabe von Atorvastatin die Todesrate und das Risiko eines erneuten kardialen Ereignisses signifikant reduzieren, wie die aktuelle PROVE-IT-Studie ergab.

Die internationale, multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie PROVE-IT/TIMI 22* ist der erste Direktvergleich zweier Statine hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte. Geprüft werden sollte, ob bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom eine intensive Cholesterinsenkung auf Zielwerte von

1,7 mmol/l (Atorvastatin-Arm) das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wirksamer verhindern kann als eine moderate Cholesterinsenkung auf Zielwerte von 2,5 mmol/l (Pravastatin-Arm). Die primäre Studienhypothese lautete, dass die moderate Cholesterinsenkung mit Pravastatin hinsichtlich der Endpunktrate einer intensiven Therapie mit Atorvastatin nicht unterlegen sei.

Frühe, signifikante Wirkung von Atorvastatin

Die 4 162 Patienten mit stabilisiertem akutem Koronarsyndrom und einem Cholesterinwert von 6,2 mmol/l, bzw. 5,2 mmol/l bei lipidsenkender Vorbehandlung, erhielten – zusätzlich zur Basistherapie aus ASS, Warfarin oder Clopidogrel u.a. – für zwei Jahre entweder 80 mg/d Atorvastatin oder 40 mg/d Pravastatin. Die LDL-Cholesterin-

Werte konnten von anfangs 2,7 mmol/l auf 1,6 mmol/l (minus 49 %) in der Atorvastatin-Gruppe und auf 2,5 mmol/l (minus 21 %) in der Pravastatin-Gruppe gesenkt werden. Die Gesamtmortalität und die Inzidenz bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse (Todesfälle, Herzinfarkte, dokumentierte instabile Angina pectoris mit Hospitalisierung, Revaskularisierungsmaßnahmen nach mehr als 30 Tagen und Schlaganfälle) konnten in der Atorvastatin-Gruppe signifi-

kant ($p = 0,005$) um 16 % gegenüber der Pravastatin-Gruppe gesenkt werden. Im Einzelnen gab es unter Atorvastatin (Abbildung 2):

- 29 % weniger Angina-pectoris-Episoden,
- 14 % weniger Revaskularisierungen,
- eine um 28 % niedrigere Gesamtmortalität und
- eine um 16 % niedrigere kardiale Mortalität.

Entgegen der Studienhypothese erwies sich damit die intensivier-

Therapie mit Atorvastatin als überlegen. Die Unterschiede waren bereits nach 30 Tagen deutlich und blieben über den gesamten Studienzeitraum konstant. Dieser frühe Wirkeintritt ist klinisch relevant und unterscheidet Atorvastatin von anderen Statinen.

Laut Studienleiter Professor Dr. Christopher Cannon, Boston, Massachusetts, sollten die Ergebnisse von PROVE-IT ein Weckruf sein. Eine intensive Behandlung erhöhter Cholesterinwerte sei für alle Patienten mit KHK unbedingt erforderlich, um erneute Herzinfarkte und Todesfälle zu vermeiden.

*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy/Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504

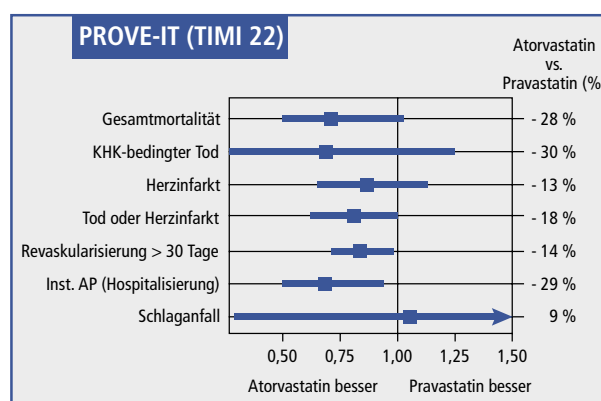


Abbildung 2: Veränderungen innerhalb der zweijährigen Behandlung mit Atorvastatin (80 mg) und Pravastatin (40 mg) bei 4 162 Patienten nach akutem Koronarsyndrom.

nach Cannon et al., ACC, 2004