

## Erst recht bei niedrigem LDL-C-Cholesterin

## Patienten weitertherapieren bringt Vorteile

**ORLANDO – Die Senkung des LDL-Cholesterins unter die 2,59 mmol/l Marke verlangsamt das Plaquewachstum und stabilisiert bereits vorhandene. Dieser Zielwert ist die evidenzbasierte Forderung der amerikanischen NCEP ATP-III-Richtlinien<sup>1</sup>. Das Problem dabei: Studienerkenntnisse entsprechen oft nicht den in der alltäglichen Praxis erreichbaren Zielen. Zum einen bekommen Patienten, die ein Statin brauchen, keines. Zum anderen zeigen jene Patienten, die eines erhalten, eine ungenügende Compliance.**

Dabei haben doch die HPS<sup>2</sup>- sowie die ASCOT<sup>3</sup>-Studien gezeigt, dass eine Senkung des ohnehin nicht hohen LDL-Cholesterins (LDL-C) von 3,36 auf unter 2,59 mmol/l bei Hochrisikopatienten eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos bewirkt. „Es braucht also eine aggressive Therapie bei Patienten mit niedrigem LDL-C. Dieses nämlich weiter zu senken, ist die weit grössere Anstrengung, als hohe Werte zu therapieren“, meinte Professor Dr. Christie M. Ballantyne, Center for Cardiovascular Disease Prevention, Methodist DeBakey Heart Center, Houston, an einem Satellitensymposium von AstraZeneca anlässlich des 76. Jahreskongresses der American Heart Association. Denn verschiedene Studien haben auch gezeigt, dass viele Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit Hochrisikopatienten bleiben, selbst wenn ihre LDL-C-Zielwerte erreicht werden. Solche Patienten könnten von einer intensiveren LDL-C-Senkung profitieren, spekulierte Professor Dr. Peter H. Jones, Baylor College of Medicine, Houston. Mit dem neuen Rosuvastatin (CRESTOR®) gelingt das offenbar besser.

88% der Patienten in der kürzlich publizierten MERCURY-I-Studie<sup>4</sup> konnten mit Rosuvastatin 10 mg/d in acht Wochen die europäischen LDL-C-Zielwerte erreichen. Jene Patienten, die als Vergleichssubstanz Atorvastatin 10 und 20 mg/d erhalten hatten, erreichten sie in der angegebenen Zeit zu 76 bzw. 84%. Der Unterschied zwischen den beiden

10-mg-Dosierungen war signifikant ( $p < 0,001$ ).

Eine weitere Studie bestätigt diese Ergebnisse. Die STELLAR-Studie<sup>5</sup> verglich bei 2431 dyslipidämischen Patienten während sechs Wochen das Potenzial der LDL-C-Senkung von CRESTOR mit anderen Statinen in äquivalenter oder höherer Dosierung.

Bezüglich der LDL-C-Senkung vermochte Rosuvastatin nach sechs Wochen in den Dosierungen 10 bis 40 mg alle anderen Statine äquivalent oder höher dosiert zu übertreffen (Abb. 1). Ebenso zeigte die Studie, dass sich die meisten Patienten, die den europäischen LDL-C-Zielwert von  $< 3,0$  mmol/l erreichten, in den 20- und 40-mg-Rosuvastatin-Gruppen befanden (Abb. 2).

Über den Dosierungsbereich von 10–40 mg hatte Rosuvastatin im Gegensatz zu Atorvastatin einen konstant HDL-C-erhöhenden Effekt, der in den Dosierungen von Rosuvastatin 20 und 40 mg signifikant höher lag als derjenige mit der 40 mg Dosierung von Atorvastatin, Simvastatin und Pravastatin ( $p < 0,002$ ).

Die Studiendauer über sechs Wochen war einiges kürzer als bei den meisten vorherigen Statin-Wirksamkeitsstudien. „Statine beginnen ihre Wirkung in den ersten zwei Wochen zu entfalten, um nach vier bis sechs Wochen ihre Höchstleistung zu bringen. Daher reichen sechs Wochen völlig aus, um zu sehen, ob das Statin bringt, was es verspricht“, erläuterte Studienleiter Prof. Jones.

Für Hochrisikopatienten ist eine adäquate LDL-C-Senkung Pflicht. Die Wahl des Therapeutikums

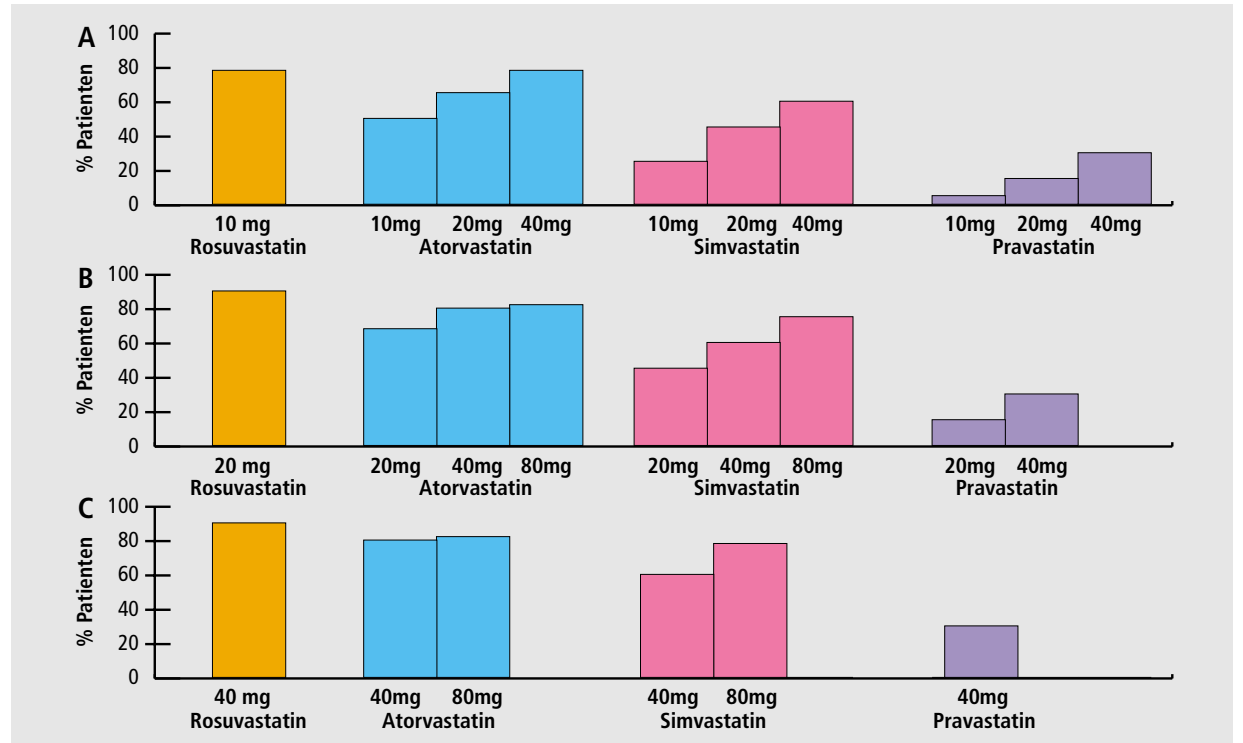


Abb. 2: Prozentualer Anteil der Patienten, die nach Studienende unter das Europäische LDL-Ziel von 3,0 mmol/l gekommen sind.

sollte sich deshalb nach dessen Effizienz richten, so die Schlussfolgerung von Prof. Jones.

## Referenzen:

<sup>1</sup> Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel, ATP III). JAMA 2001; 285: 2486–97

<sup>2</sup> Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360:7–22

<sup>3</sup> Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised con-

trolled trial, Lancet 2003; 361: 1149–1158

<sup>4</sup> Schuster H et al.: Effects of switching to rosuvastatin from atorvastatin or other statins on achievement of international low-density lipoprotein cholesterol goals: MERCURY I trial. J Am Coll Cardiol 2003; 41(6, Suppl A): Abstract 1010–149

<sup>5</sup> Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al.: Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin versus Atorvastatin, Simvastatin and Pravastatin across Doses (STELLAR Trial), Am J Cardiol 2003; 92: 152–160

## Statine mit gutem Gewissen geben?

## Mehr Vor- als Nachteile

**ORLANDO – Gemessen an der grossen Anzahl an Statinverreibungen sind gravierende unerwünschte Wirkungen rar. Dennoch haben die schweren Myopathiefälle aufgeschreckt und zu einer gewissen Zurückhaltung geführt. Statine sind für die Prävention von Herz-Kreislaufkrankheiten eine wichtige Medikamentenklasse. Beachtet man gewisse Punkte, lassen sich die Vorteile der Therapie ausschöpfen.**

„Ja, man kann Statine mit gutem Gewissen einsetzen, vorausgesetzt man hält sich an ein paar Vorsichtsmassnahmen“, sagte Professor Dr. Peter Jones, Baylor College of Medicine, Houston, am Satellitensymposium von AstraZeneca anlässlich des 76. Jahreskongresses der American Heart Association. Die American Heart Association und das American College of Cardiology haben zusammen mit dem amerikanischen National Heart, Lung, and Blood Institute Vorsichtsmassnahmen<sup>1</sup> formuliert, mit deren Hilfe eine Statintherapie möglichst problemlos über die Bühne gehen sollte.

Vor der Statinverschreibung sollen ALT/AST und CK gemessen werden. Erhöhungen der Transaminase

$< 3$ fach der oberen Normgrenze (ULN, upper limit of normal) stellen meist keine Kontraindikation für eine Initial- oder Weiterbehandlung dar, solange die Parameter sorgfältig überwacht werden. Sollten Muskelsymptome auftreten, ist eine CK-Messung erforderlich. Falls eine Myositis diagnostiziert wird oder ein Verdacht darauf besteht, muss die Statintherapie sofort abgebrochen werden. In der Praxis müssen folgende Punkte beachtet werden. Ergibt sich in der Messung eine Erhöhung von  $< 3$ fach ULN der CK, kann die Therapie mit einem Statin fortgesetzt werden. Eine sorgfältige Symptomüberwachung und ev. eine Dosisreduktion müssen ins Auge gefasst werden. Steigt das CK  $> 10$ fach ULN, muss das Statin abgesetzt werden.

Bleibt der Patient trotz moderatem CK-Anstieg asymptomatisch, kann man mit dem Statin weiterbehandelt werden. Der Wert sowie allfällige Symptome sind periodisch zu kontrollieren.

Die auf dem Markt erhältlichen Statine zeigen alles in allem eine geringe Inzidenz (0,5 bis 2%) für hepatische Transaminaseerhöhungen, erläuterte Prof. Jones weiter die amerikanische Stellungnahme. Diese Transaminaseerhöhungen sind reversibel und dosisabhängig.

Das Risiko einer signifikanten Myositis ist insgesamt sehr klein, jenes für eine schwere Myositis liegt unter 0,1%. Bei einer alleinigen Fibrattherapie ist die Chance für eine Myositis eher klein. Kombinationen von Fibraten mit Statinen schlugen in kontrollierten klinischen Studien mit einem Myositisrisiko von 1% zu Buche, Rhabdomyolyse-Fälle traten dabei keine auf.

„Was genau bei Statinen zu einer Myopathie führt, ist noch immer nicht bekannt“, beklagt Prof. Jones. Gewisse Mechanismen seien aber denkbar: Eine zu starke Cholesterinsynthesehemmung könnte zu einer Reduktion der Zellmembranstabilität führen. Eine weitere Theorie vermutet, dass die durch Statineinnahme reduzierten Ubiquinonspiegel (Coenzym Q10) die mitochondriale Oxidation beeinträchtigen und zu einem Energiemangel führen kann. Eine Steigerung der Apoptose von Skelettmuskelzellen ist dann die Folge.

<sup>1</sup> Pasternak RC, Smith SC et al.: ACC/ AHA/ NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. J Coll Am Cardiol 2002; 40: 567–572

Rosuvastatin ist in der Schweiz noch nicht zugelassen. Rosuvastatin ist unter dem Markennamen CRESTOR® bereits auf drei Kontinenten (Amerika, Europa, Asien) auf dem Markt.

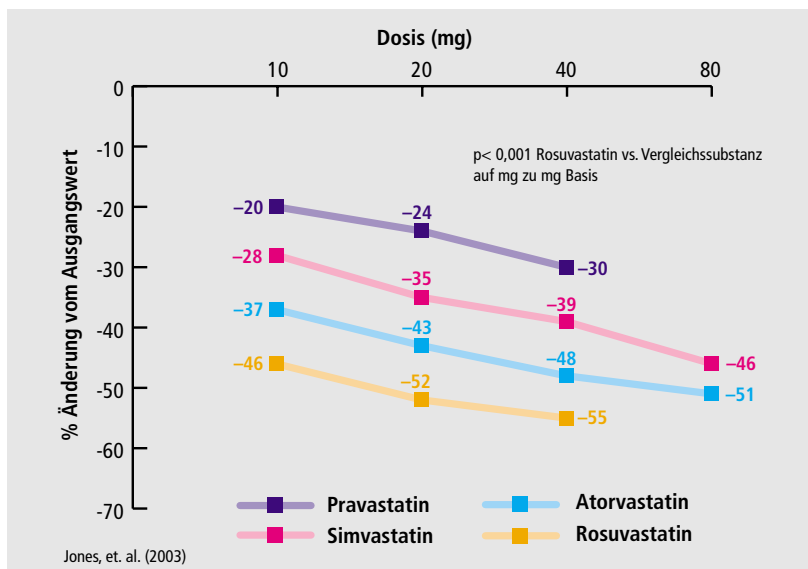


Abb. 1: Änderung vom Ausgangswert (Woche 6) Rosuvastatin 10–40 mg vs Vergleichssubstanz.