

## LDL gesenkt, HDL angehoben

# Rosuvastatin zeigt potente Wirkung

**BERLIN** – Nachdem unter Rosuvastatin\* bereits eine stärkere LDL-Cholesterin senkende Wirkung als unter Simvastatin und Pravastatin belegt worden war<sup>1</sup>, wurde mit Spannung erwartet, wie das neue Statin im Vergleich mit Atorvastatin, dem bisher potentesten HMG-CoA-Reduktasehemmer, abschneidet. Am **Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie** gab Dr. Robert Knopp, Direktor des Northwest Lipid Research Clinic in Seattle, die Ergebnisse der Studie-0033 bekannt, die genau diese Frage gestellt hatte.

Untersucht wurde das Verhalten des Gesamt- und des LDL-Cholesterinspiegels sowie des Apolipoproteins B (Apo B), des HDL-Cholesterinspiegels und des Apolipoprotein A1 (Apo A1) unter einer sechswöchigen Behandlung mit Rosuvastatin (5 bis 80 mg) oder Atorvastatin (10 bis 80 mg)<sup>2</sup>. Eingeschlossen wurden 374 Patienten

mit LDL-Cholesterinspiegeln zwischen 4,14 und 6,47 mmol/l (160 bis < 250 mg/dl). Die Studie folgte einem randomisierten Doppelblind-Design.

Als Endpunkt war die Differenz des LDL-C und des Apo B zwischen Baseline und nach sechswöchiger Einnahme des jeweiligen Statins definiert. Rosuvastatin senkte über

alle Dosierungen den Ausgangscholesterinspiegel um 8,4 % stärker als Atorvastatin, nämlich um 46,6 bis 61,9 % vom Ausgangswert, Atorvastatin dagegen um 38,2 bis 53,5% vom Ausgangswert (siehe Grafik).

Ein ähnliches Bild ergab sich für die Senkung des Apo B, die unter Rosuvastatin um 6,3 % stärker ausfiel als unter Atorvastatin. Entsprechend sanken auch die Quotienten wie der LDL-/HDL-Quotient, der Gesamtcholesterin/HDL-Quotient und der non-HDL/HDL-Quotient unter Rosuvastatin stärker als unter Atorvastatin (-9,5 %, -6,9 % bzw. -8,4 %).

Etwas anders dagegen das Verhalten des HDL-Cholesterins: Diese Gefäss schützende Lipidfraktion stieg unter der Rosuvastatin-Behandlung markant an. Bei Rosuvastatin war ein nicht-linearer Anstieg über alle Dosierungen zu beobachten. Unter 40 mg Rosuvastatin lag der HDL-C-Spiegel um 12,3 % höher als bei Studienbeginn (signifikant vs. Atorvastatin 4,1 %, p<0,001), unter 80 mg um 9,6 % höher (signifikant vs. Atorvastatin 2,1 %, p<0,01). Auch der Spiegel des Apo A1, der im Prinzip die Fraktion mehrerer Gefäss schützender Lipide anzeigt, stieg nicht-linear an.

„Insgesamt sind die Resultate für Rosuvastatin mindestens vergleichbar mit der jeweils doppelten

Dosierung von Atorvastatin, des bislang potentesten Statins“, resümierte Dr. Knopp.

### Unerwünschte Wirkungen vergleichbar gering

Ist die Wirkung auf atherogene Lipide über sechs Wochen bei

Rosuvastatin offensichtlich stärker ausgeprägt als beim Vergleichsstatin, so gilt das nicht für die Nebenwirkungen. Die Sicherheit im Hinblick auf Leberenzyme, Muskelenzyme und Abbruchraten lag zwischen beiden Statinen im vergleichbaren Rahmen.

\* In der Schweiz noch nicht zugelassen

## Gesamtcholesterin, LDL und HDL

# Grenzwerte im freien Fall und andere Neuigkeiten

**BERLIN** – Wird heute überhaupt der richtige Parameter gemessen, um das atherogene Risiko einer Fettstoffwechselstörung zu bestimmen? Und sind die angepeilten Zielwerte für den LDL-Cholesterinspiegel überhaupt richtig? Diese Fragen fanden interessante Antworten an einem Satellitensymposium anlässlich des **Kongresses der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie**.

„Wir akzeptieren ein recht hohes Risiko bei interventionellen Eingriffen zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Aber die Atherosklerose therapieren wir nicht allzu aggressiv“, beklagte sich Dr. Christie M. Ballantyne, Baylor College of Medicine, Houston. Tatsächlich werden die gesteckten Ziele der LDL-Senkung noch viel zu oft nicht erreicht, was ein unnötig hohes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten bedeutet.

Nur auf den LDL-Spiegel zu starren, verbessert bei Auftreten der Lipid-Triade (HDL niedrig, LDL und Triglyzeride hoch) noch nicht viel. Um an der Atherosklerose-Schraube zu drehen, lohnt es sich auch, die HDL-Konzentration anzuheben. Hier hob Dr. Ballantyne heraus, dass die einzelnen Statine eine deutlich unterschiedliche Potenz zur HDL-Steigerung haben<sup>4</sup>.

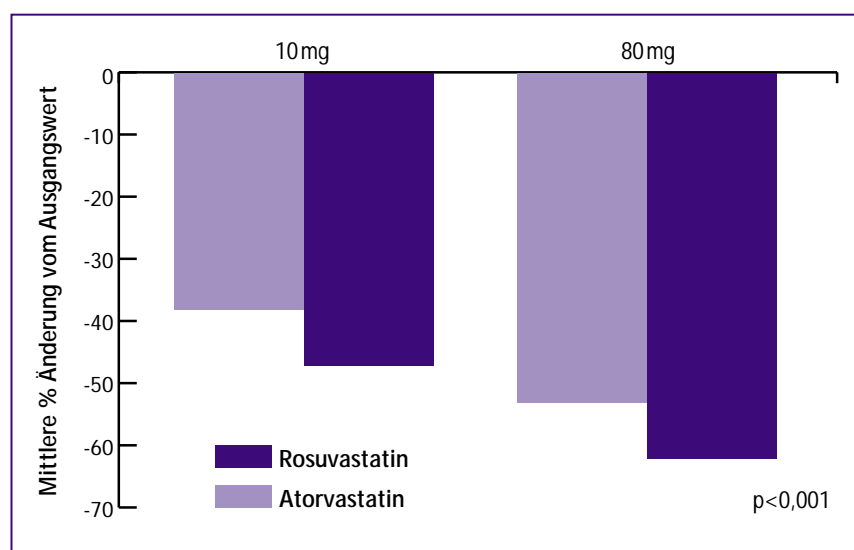
Protektive Effekte sind aber nicht allein an das HDL-Cholesterin geknüpft. Weitere Lipide, die durch Apolipoprotein A1 transportiert werden, entfalten ebenfalls eine Schutzwirkung. Daher findet Professor Dr. Chris J. Packard, Glasgow Royal Infirmary, es nur für konsequent, durch Bestimmung des Apolipoproteins A1 die gesamte protektive Lipidfraktion zu erfassen. Umgekehrt hält er den LDL-Cholesterinspiegel für einen alten Hut. „Eine extrem gute Alternative zur non-HDL-Bestimmung ist die Beurteilung des Apolipo-

protein-B-Spiegels“, urteilte Prof. Packard. Die Assays sind heute präziser als die HDL-, LDL- und Gesamtcholesterinbestimmung – und sogar preiswerter. Vor allem bei gleichzeitig hohen Triglyzeridspiegeln ist die Beurteilung des atherogenen Risikos durch die Apo B-Bestimmung bzw. den Quotienten aus Apo B und A1 zuverlässiger<sup>5</sup>.

Ob Apolipoprotein oder LDL-Cholesterin: Professor Dr. Ole Fergeman, Universität Aarhus, hält die bisherigen Zielwerte ohnehin für viel zu lasch. Welcher LDL-Spiegel überhaupt physiologisch ist, weiss man nicht so genau. 0,5 bis 1,5 mmol/L hält Prof. Fergeman für „normal“. Da die Heart Protection Study bereits mit einem moderat effektiven Statin einen deutlichen Benefit, auch bei „normalem“ (Richtlinien konformen) LDL, gebracht habe, verspricht er sich viel von einem stärker wirksamen Statin.

### Referenzen:

- Paoletti R et al, Rosuvastatin demonstrates greater reduction of low-density lipoprotein cholesterol compared with pravastatin and simvastatin in hypercholesterolaemic patients: a randomised, double-blind study, *Journal of Cardiovascular Risk* 2001, 8:1-8
- Knopp R et al, Comparing rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia, *Eur Heart Journal* Vol 4, Abstr. Suppl. August 2002, page 19
- EUROASPIRE II Study group, Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries, *Eur Heart J* 2001;22:554-572
- Asztalos BF et al, Comparing the effect of five different statins on the HDL subpopulation profiles of coronary heart disease patients, *Atherosclerosis* 2002;1-9
- Wallius G et al, High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study, *Lancet* 2001; 358:2026-2033



## Rosuvastatin auf dem wissenschaftlichen Prüfstand

# GALAXY – Ehrgeiziges Studienprogramm schliesst 80 000 Patienten ein

**BERLIN** – Mit der Ausgangshypothese, dass das Statin mit den stärksten Effekten auf atherogene Lipide und Entzündungsmarker auch zur deutlichsten Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führen sollte, traut sich AstraZeneca zu, mit Rosuvastatin in neue Galaxien aufzubrechen. Ein Forschungsprogramm mit zehn bereits gestarteten und sechs weiteren in Planung befindlichen Studien soll in über 30 Ländern an mehr als 80 000 Patienten die formulierte Hypothese prüfen.

### Prüfung von drei Schwerpunkten

Drei Schwerpunkte liegen den Studien zugrunde: Untersuchungen zur Wirkung von Rosuvastatin auf das Profil atherogener Lipide und auf Entzündungsmarker (auch verglichen mit anderen Statinen), Studien zur Progression der Athe-

rosklerose (ebenfalls mit anderen Statinen verglichen) und schliesslich die Auswirkungen der Behandlung mit Rosuvastatin auf die kar-

diovaskuläre Morbidität und Mortalität. Hierzu sind vier Studien geplant: AURORA, CORONA, JUPITER und SATURN.

### Warum ein neues Statin?

Das Behandlungsziel für den LDL-Cholesterinspiegel ist in den verschiedenen Richtlinien exakt definiert. Erreicht wird es jedoch noch viel zu selten, meinte Dr. Knopp. In Europa dokumentierte die EuroASPIRE-II-Studie<sup>3</sup>, dass 59 % der Patienten, die mit Statinen behandelt werden, ihr LDL-Cholesterinziel nicht erreichen. Vor allem bei einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen ist das eindeutig zu wenig. In der Praxis wird zudem die meistens notwendige Dosis nicht vorgenommen – gerade einmal bei geschätzten 4 % der Patienten. In mehreren Studien wurde bereits belegt, dass mehr Patienten unter Rosuvastatin als unter anderen Statinen ihr LDL-Ziel erreichten. Dabei war es seltener als bei Verwendung anderer Statine notwendig, zu höheren Dosen zu titrieren<sup>1,2</sup>.

### Schutz durch HDL-Cholesterin verbessert

Einen neuen interessanten Aspekt bringt Rosuvastatin aber auch aufgrund der Tatsache, dass es nicht nur den LDL-C-Spiegel senkt, sondern dass es darüber hinaus den HDL-Spiegel anhebt: Die gesamte Familie der atherogenen Lipide, und weitere atherogene Lipide, repräsentiert durch die Werte des Apolipoproteins B, lässt sich durch Rosuvastatin nach unten korrigieren, wie auch die gesamte Familie der Gefäss schützenden Lipide, repräsentiert durch Apo A1, in ihrer Konzentration gesteigert wird<sup>1,2</sup>.