

Dreifach gegen das kardiovaskuläre Risiko

Rosuvastatin nicht nur für die LDL-Senkung gut

CHICAGO – Von allen Statinen, die die Phase-III-Studien passiert haben, dreht Rosuvastatin (CRESTOR)* am kräftigsten an der LDL-Cholesterin-Schraube. Das ist schön, aber noch nicht alles. An einem AstraZeneca-Satellitensymposium des Kongresses der American Heart Association

stellte Dr. H. Bryan Brewer, National Heart, Lung, and Blood Institute in Bethesda/Maryland, Fakten zur Bedeutung des HDL-Cholesterins bei koronarer Herzkrankheit zusammen. Dieser Schutzfaktor nimmt – nicht unerwünscht – unter Rosuvastatin zu.

Von diesem neuesten Statin dürfen Patient und Arzt nicht nur ein Absenken des LDL-Cholesterinspiegels um mehr als 60 % unter der 40-mg-Dosierung erwarten, sondern auch einen Anstieg des HDL-Cholesterins¹. Die Studie 0033 ergab einen Anstieg des HDL-Spiegels um 12,5 % innerhalb von sechs Wochen unter 40 mg Rosuvastatin täglich (Grafik 1). Die LDL-Blutspiegel allein zu betrachten, wird der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos bei weitem nicht gerecht. Dr. Brewer nannte die folgenden Anhaltspunkte:

- «Wird der LDL-Spiegel um 1 mg/dl (0,025 mmol/l) gesenkt, nimmt das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um 1 % ab.
- Wird der HDL-Spiegel um 1 mg/dl (0,025 mmol/l) angehoben, sinkt das KHK-Risiko um 3 %.»

Es ist also zu kurz gedacht, wenn man in der Risikostrategie nur das LDL-Cholesterin im Auge behält. Der Schutz durch HDL-Cholesterin kommt über mindestens drei Wege zustande: über die Umkehr des Cholesterintransportes, sodass er aus dem Blut in die Leber gerichtet ist, über den Schutz vor Oxidation des LDL-Cholesterins und über die antiinflammatorische Wirkung des HDL-Cholesterins.

Nicht nur Patienten mit zu hohem LDL-Cholesterinspiegel sind also gefährdet, sondern auch solche mit völlig normalem LDL, aber erniedrigtem HDL-Spiegel. Die koronare Herzkrankheit ist durch ein erniedrigtes HDL ebenso oft oder sogar noch häufiger (mit)verursacht als

durch einen zu hohen LDL-Spiegel. Dr. Brewer forderte dazu auf, diese Risikopatienten exakter als bisher zu identifizieren und schärfer zu therapieren. Besonders unter Diabetikern und Menschen mit metabolischem Syndrom sowie bei Fettstoffwechselstörungen in der Familie ist eine erniedrigte HDL-Konzentration zu finden, meist mit gleichzeitig erhöhtem Triglyceridspiegel.

C-reaktives Protein wichtiger als LDL-Cholesterin

Professor Dr. Paul M. Ridker von der Harvard Medical School in Boston knüpfte an die jüngsten Untersuchungen zum Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) und dem kardiovaskulären Risiko an. Dem heutigen Kenntnisstand stellte er wie folgt vor:

- CRP ist ein stärkerer Prädiktor für spätere kardiovaskuläre Ereignisse als der LDL-Spiegel.
- Darüber hinaus ist CRP ein Prädiktor für einen späteren Diabetes mellitus Typ 2 und erweitert die prognostische Information über das Gefässrisiko beim metabolischen Syndrom.
- Die Risikogruppen „hoher CRP-Spiegel“ und „hoher LDL-Spiegel“ überschneiden sich nicht unbedingt.
- Patienten mit einem hohen CRP-, aber niedrigem LDL-Spiegel haben ein höheres Risiko, später kardiovaskuläre Ereignisse zu entwickeln als Patienten mit einem hohen LDL-, aber niedrigem CRP-Spiegel.

Unter Pravastatin sank der CRP-Spiegel innerhalb von fünf Jahren um 21,6 %, wogegen er unter Plazebo anstieg.

Alles schlimmer als befürchtet

Hohe Risiken beherzter angehen

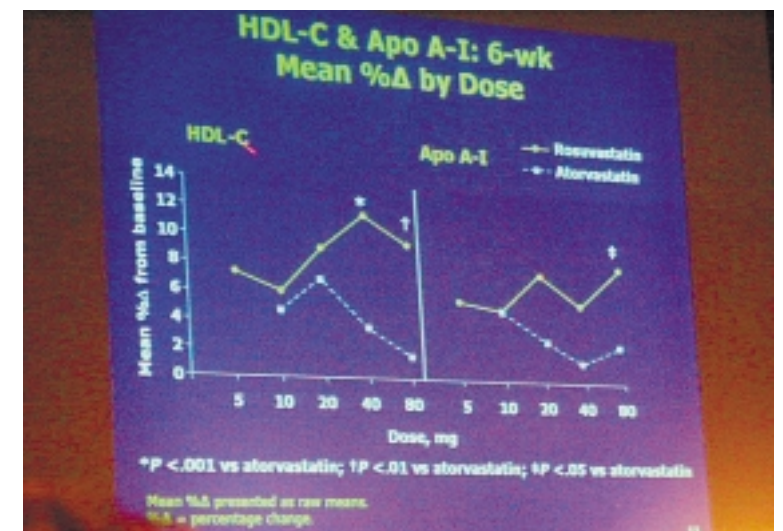
CHICAGO – Den Overkill an Hiobsbotschaften zum Herz-Kreislauf-Risiko mag schon kaum mehr jemand hören.

Professor Dr. Steven E. Nissen, Cleveland School of Medicine, gelang es trotz dieser Situation, am Satellitensymposium von AstraZeneca mit einigermaßen erschreckenden Zahlen zur Bedrohlichkeit der Arteriosklerose zum Nachdenken anzuregen.

Professor Dr. Nissen drehte einfach die bekannten Zahlen um. Wie viele Todesfälle wurden trotz einer Statintherapie nicht verhindert? In 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID und AFCAPS waren das zwischen 70 und 80 % der fatalen Ereignisse! Und es sind nicht die hochgradigen Verkalkungen von mindestens 70 % des Koronarlumens, die die meisten Infarkte verursachen, sondern die „harmlosen“ unter 50 %igen Einengungen, die für 68 % der Herzinfarkte verantwortlich zeichnen (>70 %ige Stenose: 14 % der Infarkte)⁶. Trotz aller heu-

tigen diagnostischen Möglichkeiten der koronaren Herzkrankheit kommt die Diagnose in der Regel ausserdem reichlich spät: Als ersten Hinweis darauf präsentieren 62 % der koronarkranken Männer einen nichtletalen oder sogar letalen Herzinfarkt.

Koronarangiografien können den behandelnden Arzt lange in falscher Sicherheit wiegen. Wenn sie ein normal durchgängiges Lumen zeigen, mag das darüber hinwegtäuschen, dass sich darum herum ein dicker Plaque aufgebaut hat. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS) bietet hier eine bessere Einsicht. Noch präzisere Kenntnisse werden heute aus Untersuchungen



Grafik 1

Die JUPITER-Studie** wird die Wirksamkeit von 20 mg Rosuvastatin im Vergleich zu Plazebo in der Primärprävention von Gefässkrankheiten bei 15 000 Patienten mit niedrigem LDL-Spiegel (<130 mg/dl = 3,35 mmol/l) und hoher CRP-Konzentration (>2 mg/dl = 0,05 mmol/l) untersuchen. Die Autoren dieser Studie wollen beweisen, was bisherige Populationsstudien nahe legen – dass nämlich das mit dem hohen CRP-Spiegel einhergehende Risiko höher ist als das mit dem LDL-Spiegel verknüpfte Risiko.

Referenzen:

1. A.G. Olsson et al. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2001;88:504-508
2. D.W. Schneck et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their

dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease. Am J Cardiol 2003 ;91:33-41

3. R. Paoletti et al. Rosuvastatin demonstrates greater reduction of low-density lipoprotein cholesterol compared with pravastatin and simvastatin in hypercholesterolaemic patients: a randomised, double-blind study. J Cardiol Risk 2001, 8:383-390

4. H.M. Davidson et al. Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002;89:268-275

5. J. Shepherd et al. A review of the safety profile of rosuvastatin in an international phase II/III clinical trial programme. Int J Clin Pract 2001 (Suppl. 124):15

6. St. Nissen. Coronary angiography and intravascular ultrasound. Am J Cardiol 2001;87 (suppl):15A-20C

* Rosuvastatin in der Schweiz noch nicht, in Holland unter dem Markennamen CRESTOR™, zugelassen.

** JUPITER-Studie: „A randomized trial of rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular events among individuals with low levels of LDL-C- and elevated levels of CRP.“

Die Therapiemöglichkeiten sind da, aber sie werden nicht ausreichend genutzt. Professor Dr. Christie Ballantyne, Baylor College of Medicine, Houston, fasste den Status quo zusammen: Zu wenige Hochrisikopatienten erhalten ein Statin, bei zu wenigen Patienten erreicht bereits die Initialdosis das LDL-Ziel (von unter 100 mg/dl = 2,6 mmol/l), zu oft wird dann das Statin nicht bis zur optimalen Dosis titriert, zu selten werden weitere fettstoffwechselaktive Medikamente versucht.

Die Datenlage zur Sicherheit der Statine ist umfassend. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung der Statine schneidet beispielsweise im Vergleich zum Einsatz von Acetylsalicylsäure gut ab, und sie sollte auch im Kontext mit dem Risiko einer koronaren Intervention oder Bypass-Operation gesehen werden. Bei diesen Eingriffen werden vergleichsweise hohe Risiken in Kauf genommen. Bei einem Vergleich in der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen zwischen Rosuvastatin und allen anderen Statinen schneidet der neueste HMG-CoA-Hemmer günstig ab (Tabelle 1).

Steckbrief Rosuvastatin

Verglichen mit Pravastatin, Simvastatin und Atorvastatin, erreicht Rosuvastatin die stärkste Senkung des LDL-Cholesterinspiegels innerhalb von sechs Wochen^{3,4}. Der HDL-Anstieg unter CRESTOR (Rosuvastatin) war bei 40mg und 80mg signifikant höher als unter Atorvastatin (p < 0,001 und p < 0,001)².

Veränderungen von Leber- und Muskelenzymen sowie Abbruchraten wegen unerwünschter Wirkungen lagen bei den untersuchten Statinen im vergleichbaren Rahmen. Die Sicherheit wird generell als gut eingeschätzt⁵.

UAW-Kategorie (%)	Rosuvastatin (n=2579)	alle anderen Statine (n=1275)
Alle UAW	63,6	64,9
Nichttödliche ernste UAW	3,4	3,2
Letale UAW	0,2	0,2
UAW, die zu Absetzen führten	3,9	4,5
Als statinverursacht eingeschätzte UAW	20,2	22,7

Tabelle 1: Sicherheitsdaten aus Phase-II- und Phase-III-Studien⁵. UAW=Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, jeweils in Prozent.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: AstraZeneca AG
Redaktion: Dr. Ulrike Novotny, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Stachniss

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