

## Zwei Fragen: Wie früh und wie tief soll man das LDL nach ACS senken?

# PROVE IT-TIMI 22 gibt die Antworten

**NEW ORLEANS – Lohnt sich die frühzeitige Statin-Behandlung direkt nach akutem Koronarsyndrom (ACS)? Und: Profitieren die Patienten davon, wenn man in der Sekundärprävention den derzeit gültigen Grenzwert von 100 mg/dl (2,6 mmol/l) unterbietet? Auf beide bislang ungeklärten Fragen hat die beim ACC-Kongress in New Orleans unter großem Aufsehen präsentierte PROVE IT-Studie nun eine Antwort gegeben.**

Beide Antworten waren selbst für Experten „eine grosse Überraschung“, konstatiert Professor Dr. Eric Topol, Cleveland, in einem Kommentar zu der zeitgleich zur Präsentation im „New England Journal of Medicine“ publizierten Studie. Denn zum einen beweist PROVE IT-TIMI 22, dass ACS-Patienten von der intensiven Cholesterinsenkung sehr rasch profitieren. Und zum anderen stellt die Studie die derzeit gültigen Zielwerte für die Sekundärprävention in Frage: Noch besser als bei der

Senkung des LDL-Cholesterins auf 95 mg/dl (2,46 mmol/l) waren nämlich in PROVE IT diejenigen ACS-Patienten vor einem erneuten kardiovaskulären Ereignis geschützt, bei denen durch eine hochdosierte aggressive Statintherapie LDL-Werte von im Mittel 62 mg/dl (1,6 mmol/l) erreicht wurden.

### Mit beiden Therapien in den Zielbereich

Randomisiert und kontrolliert haben in PROVE IT-TIMI 22

4162 Patienten, die wegen eines ACS hospitalisiert waren (je zu etwa einem Drittel wegen instabiler Angina pectoris, Non-Q-Wave-Infarkt oder ST-Streckenhebungsinfarkt), innerhalb der ersten zehn Tage nach dem Ereignis mit einer Standardtherapie mit 40 mg Pravastatin (Selipran®) oder einer Hochdosistherapie mit 80 mg Atorvastatin begonnen. Dadurch sank das LDL-Cholesterin, das zuvor im Mittel bei 106 mg/dl (2,74 mmol/l) lag, auf 95 bzw. 62 mg/dl.

Damit lagen beide Gruppen nach derzeit gültigen Therapieempfehlungen zwar im Zielbereich unter 100 mg/dl (<2,6 mmol/l). Doch wurde mit der aggressiveren Therapie der primäre Endpunkt (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Rehospitalisierung wegen instabiler Angina oder Revaskula-

risierung) um relativ 16 % signifikant stärker reduziert als dies unter der Standardtherapie erreicht wurde. Die Ereignisraten lagen während der zweijährigen Studie bei 26,3 % in der Standardtherapie- und 22,4 % in der Hochdosis-Gruppe, berichtete Studienleiter Professor Dr. Christopher Cannon, Boston, beim ACC-Kongress.

### Ebenbürtig bei Ausgangs-LDL unter 125 mg/dl

Auffallend war jedoch, dass in der zuvor definierten Subgruppe von Patienten mit einem post-ACS LDL von ausgangs weniger als 125 mg/dl (3,22 mmol/l) – dies waren immerhin knapp drei Viertel aller Studienteilnehmer – die Standard-Pravastatin-Behandlung der

Hochdosistherapie mit Atorvastatin statistisch gleichwertig war. Die relative Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen war in dieser Gruppe mit einer Differenz von lediglich 7 % zwischen den beiden Behandlungsstrategien nicht signifikant unterschiedlich. Mit 40 mg Pravastatin (Selipran®) wurde also in dieser grossen Teilgruppe eine ähnlich zuverlässige Reduktion der Sekundäreignisse erreicht wie mit der hochdosierten Cholesterinsenkung.

Gleichzeitig verursachte die Pravastatin-Behandlung signifikant weniger Leberenzym erhöhungen (ALT) als Atorvastatin – und dies obwohl in der Studie die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die Inhibitoren des CYP450 3A4 sind, über das auch Atorvastatin verstoffwechselt wird, ein Ausschlusskriterium war. Die Therapieabbruchquoten beider Behandlungen unterschieden sich in der Studie nicht.

## PROVE IT-TIMI 22 prüft auch Antibiotika-Therapie

# Mit aggressivem Management über die gefährliche Zeit

**NEW ORLEANS – In den ersten 30 Tagen nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) ist die Gefährdung am höchsten. Nach drei Monaten gleicht sich das kardiovaskuläre Risiko wieder dem von Patienten mit stabiler KHK an. „Wahrscheinlich geht es primär darum, sicher über diese gefährliche Zeit zu kommen“, sagte Professor Dr. Eugen Braunwald, Harvard Medical School, bei einem Satellitensymposium während des ACC-Kongresses.**

Mehr als 80 % der ACS-Patienten haben mehr als eine aktive Plaque, erläuterte Prof. Christopher Cannon. Hinweise auf eine Vielzahl von vulnerablen Plaques bei ACS-Patienten haben nach seinen Angaben z.B. angioskopische Untersuchungen ergeben. Diese Befunde machten die Notwendigkeit eines „aggressiven Management“ in der Zeit direkt nach einem ACS deutlich.

In der PROVE IT-TIMI 22-Studie war bei etwa 70 % der Patienten das ACS invasiv mit perkutaner Koronarintervention (PCI) behandelt worden. Dass die konsequente LDL-Senkung direkt nach PCI noch weiteren prognostischen Benefit brachte, belege, dass es nicht reiche, nur die Verengung zu beseitigen, sondern dass auch die übrigen aktiven Läsionen in der Akutphase stabilisiert werden müssten, so Prof. Cannon.

Statine können über mehrere Mechanismen zu einer solchen Sta-

bilisierung beitragen. Zum einen können sie den Lipid-Pool der Plaques verkleinern, die fibrotische Kappe verstärken und die Endothelfunktion bessern, so Prof. Braunwald. Zum anderen beeinflussen die Statingabe aber auch Entzündungsprozesse.

Die Inflammation, ablesbar an erhöhten Entzündungsparametern wie CRP, gehört inzwischen zur Riege der etablierten Risikofaktoren bei kardiovaskulären Erkrankungen. Über die Ursache der Inflammation besteht aber noch Unklarheit. Diskutiert wird dabei auch immer wieder die „Infektions-Hypothese“. Ist eine Besiedlung durch Keime wie Chlamydia pneumoniae Auslöser der Entzündung?

Auch diese Hypothese soll PROVE IT-TIMI 22 prüfen. Erste Studien mit meist kurzfristiger Antibiotika-Gabe erbrachten inkonsistente Ergebnisse. In der Regel wurde das kardiovaskuläre Ereignisrisiko durch das Antibiotikum nicht signifikant gesenkt. Da C. pneumoniae einen biphasischen Lebenszyklus hat, besteht die Möglichkeit, dass der intrazelluläre Erreger in diesen Studien nicht wirklich eradiziert wurde. In PROVE IT-TIMI 22 wird das Chinolon Gatifloxacin (in der Schweiz nicht auf dem Markt) den ACS-Patienten langfristig in einer Intervalltherapie über zweieinhalb Jahre verabreicht. Die Ergebnisse dieses Studienteils sind noch nicht ausgewertet, werden aber mit Spannung erwartet.

## Die praktischen Konsequenzen von PROVE IT-TIMI 22

# Früh und intensiv ist der Benefit am grössten

**NEW ORLEANS – Nach akutem Koronarsyndrom, wie Infarkt oder instabiler Angina pectoris, sollte möglichst rasch – am besten noch in der Klinik – eine intensive Statintherapie begonnen werden, die dann in der Folgezeit auch konsequent fortgeführt wird. Diese Empfehlung ist die primäre Konsequenz für die Praxis aus PROVE IT-TIMI 22, waren sich Studienautoren und andere Teilnehmer des ACC-Kongresses in New Orleans nach der Studienpräsentation einig.**

Eine zweite Konsequenz ist, die bisherige Empfehlung, das LDL-Cholesterin in der Sekundärprävention auf einen Wert von unter 100 mg/dl (2,6 mmol/l) zu senken, nun „ernsthaft in Frage zu stellen“, kommentiert Professor Dr. Eric Topol, das Ergebnis der Studie\*. PROVE IT-TIMI 22-Studienleiter Professor Dr. Christopher Cannon, betonte, dass die Studie vor allem als Vergleich unterschiedlicher Grenzwerte und nicht zweier verschiedener Statine zu interpretieren sei. Die relative Risikoreduktion von 16 % in PROVE IT-TIMI 22 liege in dem Bereich, der aufgrund von anderen grossen Statin-Studien, etwa HPS (Heart Protection Study), bei der erzielten LDL-Differenz von 33 mmol/l (mg/dl) zu erwarten war, so Prof. Cannon. Der Benefit sei

demnach wohl vor allem der stärkeren Cholesterinsenkung zuzuschreiben und nicht spezifischen Eigenschaften eines der beiden Statine.

Das Ergebnis von PROVE IT-TIMI 22 belege dementsprechend vor allem, dass ACS-Patienten früh und kontinuierlich eine intensive LDL-senkende Therapie erhalten sollten. Damit sieht Prof. Cannon auch das pathophysiologische Konzept bestätigt, nach dem bei solchen Patienten neben der Läsion, die Ursache des ACS war, eine Vielzahl weiterer vulnerabler Plaques vorliegen, die es durch eine intensive LDL-Reduktion zu stabilisieren gelte.

### Ähnlich gute Wirkung der verglichenen Statine

Dies ist bei vielen Patienten aber mit Pravastatin (Selipran®) ähnlich gut möglich wie mit hochdosiertem Atorvastatin. Die Ergebnisse der vordefinierten Subgruppe von Patienten mit einem post-ACS LDL unter 125 mg/dl (3,22 mmol/l) zeigen dies. In dieser Gruppe, die 73 % der Studienpopulation ausmachte, waren die Ereignisraten unter Pravastatin und Atorvastatin nicht signifikant unterschiedlich.

Dass Pravastatin in einer Dosis von 40 mg eine gute Option für die Primär- und Sekundärprävention der KHK ist, belegen zudem zahlreiche große klinische Studien wie CARE, LIPID oder WOSCOPS. Mit mehr als 20 000 Teilnehmern in diesen plazebo-kontrollierten Studien gehört Pravastatin zu den

bestuntersuchten Wirkstoffen bei dieser Indikation.

### Nutzen und Risiko sind im Einzelfall abzuwägen

Sind die Ergebnisse von PROVE IT-TIMI 22 ohne weiteres auf die Praxis übertragbar? Prof. Cannon wies in New Orleans darauf hin, dass es sich um ein sorgfältig selektiertes und eng überwachtes Patientenkontingent handelte. Und obwohl beide Strategien allgemein gut vertragen wurden, kam es doch unter Atorvastatin zu dreimal mehr Leberenzym erhöhungen (obwohl die gleichzeitige Einnahme starker CYP450 3A4-Inhibitoren explizit ausgeschlossen war). Im klinischen Alltag habe man es mit Patienten mit mehr Komorbiditäten zu tun, so der Wissenschaftler. Diese vertragen möglicherweise eine Hochdosistherapie nicht so gut wie die Patienten in der Studie. So sei das Nebenwirkungs- und Interaktionsrisiko der Behandlung in der Praxis individuell stets gegen den Nutzen abzuwägen.

Prof. Topol und Prof. Cannon betonten in New Orleans auch, dass heute weltweit erst etwa ein Zehntel der Patienten, die nach den derzeitigen Leitlinien Kandidaten dafür wären, auch tatsächlich ein Statin erhalten. Selbst in den USA bekommt nur jeder dritte, der es eigentlich bräuchte, eine solche Therapie. Oft würden die Kosten als Argument angeführt. Es wäre schon viel gewonnen, so meinten die Kardiologen, wenn PROVE IT-TIMI 22 dazu beitrage, dass solche Patienten in Zukunft häufiger eine konsequente langfristige Statintherapie erhalten.