

## Analyse aus der Heart Protection Study<sup>1</sup> beweist:

# Statintherapie rettet Diabetiker-Leben

**ORLANDO – Typ-2-Diabetes ist eine potenziell fatale kardiovaskuläre Erkrankung. Um das Risiko zu senken, reicht es nicht aus, den Blutzucker zu normalisieren. Gefragt ist eine Intervention, die nachweislich die Prognose der Hochrisikopatienten verbessert. Diesen Anspruch erfüllt die Therapie mit Simvastatin. Die Heart Protection Study mit beinahe 6'000 Diabetikern hat dies bewiesen<sup>1</sup>.**

Diabetische Spätschäden wie Nierenversagen, Retinopathie mit konsekutiver Erblindung, periphere Durchblutungsstörungen und Myokardinfarkt schränken die Lebensqualität und -erwartung des Typ-2-Diabetikers dramatisch ein. Die Mehrheit aller Typ-2-Diabetiker stirbt an einem kardiovaskulären Ereignis. 43 % der Typ-2-Diabetiker überleben den ersten Myokardinfarkt nicht. Zum Ver-

gleich: Bei Nicht-Diabetikern trifft dies nur für 30 % zu. An einer mangelhaften Glukosekontrolle allein liegt das nicht, denn grosse klinische Studien wie die UKPDS zeigten, dass das bei Typ-2-Diabetes massiv erhöhte kardiovaskuläre Risiko einzig durch Blutzuckersenkung nicht ausreichend reduziert werden kann. Eine entscheidende Rolle spielt die Verknüpfung des Typ-2-Diabetes mit weiteren kar-

diovaskulären Risikofaktoren, vor allem der Dyslipidämie. Letztere ist gekennzeichnet durch erhöhte Triglyzeridspiegel, erniedrigtes HDL-Cholesterin und eine Zunahme der kleinen, dichten LDL-Partikel. Diese sind besonders oxidationsgefährdet und damit sehr viel atherogener als die grossen Partikel. Das könnte erklären, warum Typ-2-Diabetiker einen besonders hohen Nutzen aus einer Statintherapie ziehen.

### Jedes vierte ernste kardiovaskuläre Ereignis konnte verhindert werden

Eine Analyse der Heart Protection Study (HPS)<sup>5</sup> untermauert es. Sie umfasste 20 536 Patienten im Alter zwischen 40 und 80 Jahren, die alle ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Die Einnahme von täglich 40 mg Simvastatin (ZOCOR<sup>®</sup>) verhinderte im Verlauf der durchschnittlich fünfjährigen Behandlung jedes vierte kardiovaskuläre Ereignis<sup>1</sup>. Bei 5 963 der Studienteilnehmer bestand ein Diabetes mellitus. 90 % davon waren Typ-2-Diabetiker. Fast die Hälfte (49 %) hatte bei Studienbeginn keine vaskuläre Erkrankung. Ähnlich wie bei den Patienten ohne Diabetes mellitus führte Simvastatin auch bei den Diabetikern zu einer hoch signifikanten Verminderung von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen um 22 % ( $p < 0,0001$  gegenüber Placebo). Alle Diabetiker profitierten dabei von der Therapie mit 40 mg Simvastatin, d.h. der Nutzen der Statintherapie war unabhängig von

### Die wichtigsten Ergebnisse der HPS-Studie<sup>1,5</sup>

- Simvastatin 40 mg reduzierte bei allen Risikopatienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte und Schlaganfälle um ein Viertel.
- Unabhängig von den Cholesterinausgangswerten profitierten alle Risikopatienten von der Simvastatin-Therapie.
- Bei Diabetikern war der Nutzen unabhängig von Diabetes-Typ, Blutzuckerwerten, Cholesterinausgangswerten und vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung.
- Frauen hatten denselben Nutzen wie Männer.
- Es gab keine Altersgrenze für den Nutzen der Lipidsenkung: Auch über 70-jährige Patienten profitierten.

Alter und Blutdruck sowie von Dauer, Typ und Einstellung der Zuckerkrankheit.

Besonders ausgeprägt war der protektive Effekt der Statintherapie bei den Diabetikern mit geringen „Vorschäden“, d.h. ohne manifeste vaskuläre Erkrankung. Die Therapie mit täglich 40 mg Simvastatin senkte in dieser Subgruppe den LDL-Spiegel im Schnitt um 1,16 mmol/l (45 mg/dl), die Triglyzeride fielen um durchschnittlich 0,4 mmol/l (35 mg/dl). Das verbesserte Lipidprofil spiegelte sich in einer deutlichen Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate wider: Das Risiko von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder der Notwendigkeit einer Revaskularisation nahm um ein Drittel (-33 %;  $p = 0,0003$ ) ab.

### Profit auch bei niedrigen Cholesterinausgangswerten

Auch Diabetiker mit niedrigen Cholesterinausgangswerten (LDL-Cholesterin  $< 3,0$  mmol/l [116 mg/dl]) profitierten deutlich von der Statintherapie. Bei diesen Patienten

verminderte Simvastatin das Risiko eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (tödlicher und nichttödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall und Revaskularisation) um 27 % ( $p = 0,007$ ).

In allen Subgruppen der HPS erwies sich Simvastatin als exzellent verträglich. Das Sicherheitsprofil war vergleichbar mit demjenigen von Placebo; Simvastatin musste nicht signifikant häufiger als Placebo aufgrund von Leber- oder Muskelproblemen abgesetzt werden<sup>5</sup>.

### Erfreuliches Fazit

Fünf Jahre Behandlung mit Simvastatin 40 mg konnte bei 45 von 1000 behandelten Diabetikern ohne manifeste Gefässerkrankung mindestens ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis verhindern. Bei Diabetikern ist die Therapie mit Simvastatin nicht als rein cholesterinsenkende Behandlung zu betrachten, sondern als eine Intervention zur Senkung des massiv erhöhten kardiovaskulären Risikos.

### Referenzen:

- <sup>1</sup> Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 individuals with diabetes; A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
- <sup>2</sup> Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: Harris MI et al, eds. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1995:223-257.
- <sup>3</sup> Miettinen H, Lehto S, Salomaa V et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
- <sup>4</sup> United Kingdom Prospective Diabetes Study. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- <sup>5</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>6</sup> Corti R et al. Effects of aggressive vs. Conventional lipid lowering by simvastatin. *Abstract Circulation* 2003; 108 (17):698. AHA Orlando
- <sup>7</sup> Briggs A et al. Economic Evaluation of the Heart Protection Study. *Abstract, Circulation* 2003; 108 (17): 776. AHA Orlando

### Drastische LDL-Senkung drängt Plaques zurück<sup>6</sup>

ORLANDO – Je stärker das LDL-Cholesterin gesenkt wird, umso schneller bilden sich atherosklerotische Plaques zurück. Zu diesem Schluss kommt eine aktuelle Studie, die die antiatherosklerotischen Effekte einer hoch- und einer niedrigdosierten cholesterinsenkenden Simvastatin-Therapie verglich.

An der anlässlich der Jahrestagung der American Heart Association präsentierten Doppelblindstudie nahmen 45 asymptomatische Patienten mit Hypercholesterinämie und gesicherter Atherosklerose in Aorta und/oder Karotiden teil. Bei der Basisuntersuchung fanden sich insgesamt 93 Plaques in der Aorta und 57 in den Karotiden. Für die Dauer von 24 Monaten erhielten die Studienteilnehmer entweder hochdosiert täglich 80 mg Simvastatin ( $n = 20$ ) oder eine Standarddosis von 20 mg Simvastatin ( $n = 25$ ). Der Effekt auf die Atherosklerose wurde mittels sequentieller Magnetresonanztomographie (MRI) anhand der Veränderungen von Gefässlumen und -wandparametern gemessen.

Das Ergebnis: Simvastatin senkte in beiden Dosierungen signifikant den Gesamt- und den LDL-Cholesterinspiegel. Erstaunlicherweise unterschied sich das erreichte Ausmass der Cholesterinsenkung nur geringfügig: Unter 20 mg Simvastatin hatte das Gesamtcholesterin um 26 % abgenommen, unter 80 mg Simvastatin um 33 %. Ähnlich vergleichbar stellten sich auch die Effekte auf die Gefässwand dar. Erst eine weitere Analyse zeigte, dass es nicht auf die Statindosierung, sondern auf das Ausmass der LDL-Senkung ankommt: Je stärker ausgeprägt diese war, umso rascher liessen sich vaskuläre Veränderungen im Sinne einer Plaque-Regression nachweisen. Mit welcher der beiden Simvastatin-Dosierungen die LDL-Senkung erreicht wurde, spielte dabei keine Rolle.

### Ökonomische Analyse der Heart Protection Study zeigt<sup>7</sup>:

## Therapie mit Simvastatin entlastet das Gesundheitssystem

**ORLANDO – Die Therapie mit Simvastatin reduziert die Kosten bei kardiovaskulären Risikopatienten. Zu diesem Schluss kommt eine an der Jahrestagung der American Heart Association präsentierte ökonomische Analyse der Heart Protection Study, mit mehr als 20 000 kardiovaskulären Risikopatienten eine der grössten Studien zur lipidsenkenden Therapie<sup>7</sup>.**

Kardiovaskuläre Erkrankungen bilden nicht nur eine grosse medizinische Herausforderung, sondern stel-

len zudem eine immense sozio-ökonomische Belastung dar. Ins Gewicht fallen hier vor allem die stationären Behandlungskosten nach ersten Ereignissen. In der Heart Protection Study (HPS) reduzierte die Therapie mit Simvastatin 40 mg bei Risikopatienten die Gesamtmortalität sowie die Rate der Hospitalisierungen aufgrund von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Notwendigkeit zur Revaskularisation um rund ein Viertel. Vor diesem Hintergrund prüfte eine aktuelle ökonomische Analyse der HPS die Kosten-Nutzen-Relation der fünf-jährigen Simvastatin-Therapie. Dazu wurden die während der Studie angefallenen Medikamenten-

kosten (Simvastatin sowie andere notwendige Arzneimittel) den Ausgaben für die stationäre Behandlung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse gegenübergestellt.

### Eindeutiger Kostenvorteil

Das Ergebnis sprach eindeutig für die Simvastatin-Therapie: Etwa ein Drittel der Aufwendungen für das Statin wurden durch die niedrigere Ereignisrate wieder wett gemacht. Da die mit Simvastatin behandelten Patienten insgesamt, also auch aufgrund nichtkardiovaskulärer Ursachen, seltener stationär aufgenommen werden mussten als die

Placebo-Patienten, fielen auch geringere Behandlungskosten aufgrund anderweitig indizierter Hospitalaufenthalte an. Hinzu kam die geringere kardiovaskuläre Sterblichkeit der Simvastatin-Patienten. Auch hier lagen die Pro-Kopf-Kosten für die Statintherapie bei weitem unter den Ausgaben, die bei Todesfall zu erwarten gewesen wären.

Je länger die Simvastatin-Therapie fortgesetzt wird, umso ausgeprägter dürfte sich der Kostenvorteil darstellen. Weitere Analysen sollen diese Annahme erhärten sowie detailliert Aufschluss über den Kosten-Nutzen-Benefit in den verschiedenen Subgruppen geben.

Konsultieren Sie bitte vor der Verschreibung die vollständige Fachinformation wie im Arzneimittel-Kompodium der Schweiz, publiziert.

ZOCOR<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg (Simvastatin, MSD). HMG-CoA Reduktase-Hemmer. Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten: Primäre Hypercholesterinämie, Mischformen der Hyperlipidämie und bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Koronare Herzkrankheit bei Patienten mit Hypercholesterinämie. Erhöhung des HDL-Cholesterins bei mässig erhöhtem Gesamtcholesterin. Dosierung/Anwendung: Die Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag (eine 1/2 Tablette ZOCOR 20 mg/Tag) als Einzeldosis am Abend; Maximaldosis 80 mg/Tag. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wird die Behandlung mit 20 mg/Tag eingeleitet. Kontraindikationen: Ueberempfindlichkeit gegen eine der Komponenten des Medikaments. Aktive Lebererkrankung oder unerklärte persistierende Erhöhung der Serumtransaminasen. Schwangerschaft und Stillperiode (Schwangerschaftskategorie X). Nicht bei Kindern anwenden. Vorsichtsmassnahmen: Vor Therapiebeginn und später in periodischen Abständen Leberfunktionsprüfungen während des ersten Behandlungsjahres oder bis zu einem Jahr nach der letzten Dosiserhöhung. Die Behandlung absetzen bei Myopathie. Unerwünschte Wirkungen: Am häufigsten: Abdominalschmerzen, Konstipation, Flatulenz und Nausea. Andere: Asthenie, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Hautausschläge, Dyspepsie. Selten: Hepatitis, Ueberempfindlichkeits-Syndrom und Myopathie. Interaktionen: Cumarin-Derivate: Antikoagulatorischer Effekt mässig erhöht. Das Myopathierisiko wird erhöht durch die gleichzeitige Verabreichung von Fibratderivaten, Nikotinsäure, HIV-Protease-Inhibitoren, Cyclosporin, Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Nefazodon. Grössere Mengen von Grapefruitsaft. Präsentation: Packungen zu 28\* und 98\* Tabletten: Verkaufskategorie B. \*Kassenpflichtig. © Eingetragenes Warenzeichen. MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET AG, Schaffhauserstr. 136, 8152 Glattbrugg. 12-2004-ZCR 2003-CH-54 0

### Idee und Konzeption:

INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel  
Redaktion: Kirsten Westphal, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Hunziker

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