

Auch bei niedrigem LDL-Cholesterin aggressiv therapieren

Aktueller Stellenwert der Statintherapie beim akuten Koronarsyndrom

W. März

Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik,
Medizinische Universität Graz
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. W. März)

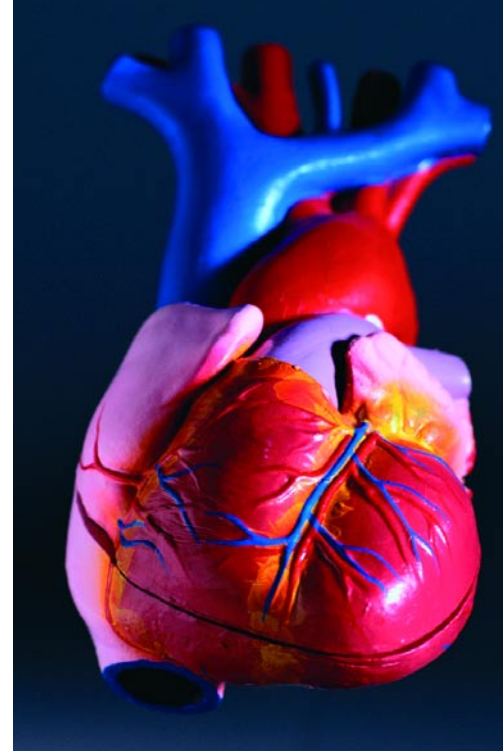
klinikarzt 2005; 34 (4): 108–112

Für Personen mit hohem Risiko und Patienten mit „stabiler“ koronarer Herzkrankheit ist die Absenkung des LDL-Cholesterins mit Statinen eine empirisch abgesicherte Strategie, um die Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle zu reduzieren. Nachdem es bereits Hinweise gibt, dass eine aggressive Senkung des LDL-Cholesterins die Funktion des Gefäßsystems sehr schnell verbessern könnte, wurde jüngst auch der Einsatz von Statinen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom evaluiert. In der MIRACL¹-Studie reduzierte die Behandlung mit 80 mg Atorvastatin täglich die Inzidenzrate vaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Einen erstmaligen direkten Vergleich der Wirkung zweier Statine lieferte PROVE-IT². Dabei war eine intensive Absenkung des LDL-Cholesterinspiegels mit 80 mg Atorvastatin einer moderaten LDL-Reduktion mit 40 mg Pravastatin signifikant überlegen. Entgegen den Erwartungen konnte jedoch eine frühe intensive Therapie mit Simvastatin im Vergleich zu einer verzögert einsetzenden, weniger intensiven Therapie (Studie „A to Z“³) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen dokumentieren. Gerade aufgrund des hohen absoluten Risikos der Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist dennoch eine aggressive Senkung des LDL-Cholesterins auch noch bei niedrigeren Werten vor der Behandlung gerechtfertigt. Die Wahl der Substanz sollte sich an der Studienlage orientieren.

Prospektive Interventionsstudien zeigen, dass HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) langfristig die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität senken. Dies gilt in gleichem Maße für Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (Sekundärprävention) wie auch für Personen mit erhöhtem Risiko (Primärprävention). Patienten, bei denen ein akutes Koronarsyndrom weniger als drei bis sechs Monate zurücklag, waren aus vielen Langzeitstudien mit Statinen ausgeschlossen (1, 8–10, 21, 23). Viele der positiven vaskulären Wirkungen der LDL-Senkung mit Statinen (Verbesserung der Endothelzell-

funktion, Verminderung entzündlicher Reaktionen der Gefäßwand, Plaquestabilisierung) werden jedoch schon wenige Wochen nach dem Beginn der Behandlung beobachtet. Es war daher zu vermuten, dass sich der frühe Einsatz dieser Substanzen auch kurzfristig auf klinische Ereignisse, unter anderem auch nach der Manifestation eines akuten Koronarsyndroms, auswirkt.

Bis vor kurzem gab es hierzu nur retrospektive Untersuchungen. In den Studien GUSTO⁴ IIb und PURSUIT⁵ war die Gesamtmortalität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mit einer Statintherapie aus der Klinik entlassen wurden,



nach 30 Tagen und nach sechs Monaten um mehr als die Hälfte niedriger als bei Patienten, die bei Entlassung kein Statin erhielten (3). Von 19 599 Patienten mit akutem Koronarsyndrom des Schwedischen Koronarregisters erhielten 5 528 bei der Entlassung ein Statin, 14 071 Patienten wurden ohne Statin entlassen. Die Gesamtmortalität nach einem Jahr betrug bei Patienten ohne Statine 5,0%, bei Patienten mit Statinen 3,7%, dies entspricht einer relativen Reduktion der Sterblichkeit um 26% (26).

Auch kleinere prospektive Studien sprechen dafür, dass die frühzeitige Gabe von Statinen beim akuten Koronarsyndrom von Vorteil ist (2, 11). Allerdings konnte die FLORIDA⁶-Studie, an der immerhin 540 Patienten mit akutem Myokardinfarkt teilnahmen, nach einem Jahr keinen wesentlichen Unterschied zwischen der zweimaligen Gabe von 40 mg Fluvastatin täglich und Placebo nachweisen – vermutlich, weil die Ereignisrate während der Nachbeobachtung gering war (13).

Wert der aggressiven Cholesterinsenkung

Die erste sehr große prospektive Studie, die den Einsatz von Statinen beim akuten Koronarsyndrom un-

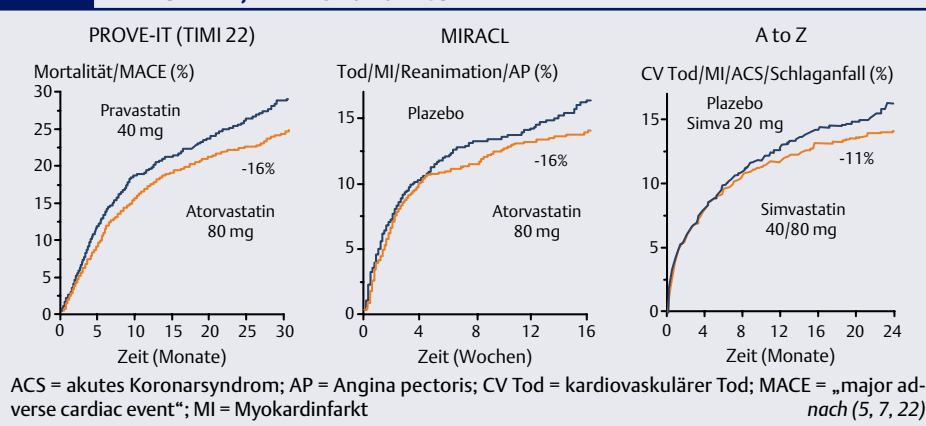
tersuchte, war MIRACL⁷. Hier erhielten 3 086 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (47% instabile Angina pectoris und 53% Non-Q-Wave-Infarkt) 24–96 Stunden nach Symptombeginn entweder 80 mg Atorvastatin oder Placebo. Unter der Atorvastatintherapie reduzierte sich der kombinierte primäre Endpunkt (Tod, nichttödlicher Infarkt, Herzstillstand mit Wiederbelebung, Krankenhausaufnahme wegen erneuter Ischämie) nach nur vier Monaten um 16% gegenüber der Placebogruppe (14,8 versus 17,4%, $p = 0,048$; Abb. 1). Zurückzuführen war dies auf die selteneren Krankenhausaufnahmen aufgrund einer erneuten Ischämie (6,2 versus 8,4%, $p = 0,02$), während sich bei den anderen Komponenten des primären Endpunkts keine nennenswerten Unterschiede zeigten (22).

Aggressiv oder moderat therapieren?

PROVE-IT⁸ verglich erstmals die Wirkung zweier Statine auf kardiovaskuläre Endpunkte (5). Auch an dieser Untersuchung nahmen Patienten mit akutem Koronarsyndrom teil: Jeweils etwa ein Drittel litt an einer instabilen Angina pectoris bzw. an einem Herzinfarkt ohne oder mit Erhöhung der ST-Strecke. Die Gesamtcholesterinwerte der insgesamt 4 162 Patienten lagen zu Studienbeginn über 240 mg/dl (6,2 mmol/l) – oder, wenn sie zuvor bereits Lipidsenker eingenommen hatten, über 200 mg/dl (5,16 mmol/l).

Im Mittel wurden die Patienten sieben Tage nach Auftreten der klinischen Symptome randomisiert und erhielten entweder 40 mg Pravastatin oder 80 mg Atorvastatin täglich. Alle Patienten bekamen die übliche Basistherapie. Außerdem wurde in einem 2x2-faktoriellen Design jeweils die Hälfte der Studienteilnehmer mit Gatifloxacin oder Placebo behandelt. Die Beobachtungsdauer betrug zwei Jahre. Der primäre Endpunkt der Studie war die Kombination aus Tod, Herzinfarkt, dokumentierter instabiler Angina pectoris mit Hospitalisierung, Revaskularisierung oder Schlaganfall mehr als 30 Tage nach Randomisierung.

Abb. 1 Kumulierte Inzidenzraten der primären Endpunkte in PROVE-IT, MIRACL und A to Z



Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug das mittlere LDL-Cholesterin 106 mg/dl (2,73 mmol/l). Unter Behandlung mit Atorvastatin sank das LDL-Cholesterin auf 62 mg/dl (1,6 mmol/l, -49%), unter Pravastatin auf 95 mg/dl (2,45 mmol/l, -21%) (Abb. 2). Bei Patienten, die zuvor noch kein Statin erhalten hatten, verringerte sich das LDL-Cholesterin unter Pravastatin um 22% und unter Atorvastatin um 51% innerhalb von 30 Tagen. Waren die Patienten bereits vorbehandelt, blieben die Werte unter Pravastatin nahezu unverändert; Atorvastatin dagegen brachte eine zusätzliche Reduktion um 32%.

Durch Atorvastatin reduzierte sich der primäre Endpunkt der Studie um 16% ($p = 0,005$) im Vergleich zu Pravastatin (Abb. 1). Die Überle-

genheit der intensiven Cholesterinsenkung zeigte sich auch für einzelne Komponenten des primären Endpunkts: So waren unter Atorvastatin signifikant weniger Revaskularisierungen (-14%, $p = 0,04$) nötig, und es traten weniger Fälle von Angina pectoris auf (-29%, $p = 0,02$). Zudem wurden die Gesamt mortalität (-28%, $p = 0,07$) und die Inzidenzrate tödlicher Herzinfarkte (-18%, $p = 0,06$) vermindert, die Veränderungen waren statistisch jedoch gerade nicht signifikant. In beiden Behandlungsgruppen waren nur wenige Schlaganfälle zu verzeichnen, ein Unterschied war daher nicht nachzuweisen (Abb. 3). Der Unterschied zwischen Atorvastatin und Pravastatin war bereits nach 30 Tagen (!) zu erkennen und blieb

Abb. 2 Verläufe des LDL-Cholesterins in den Behandlungsgruppen von PROVE-IT und A to Z

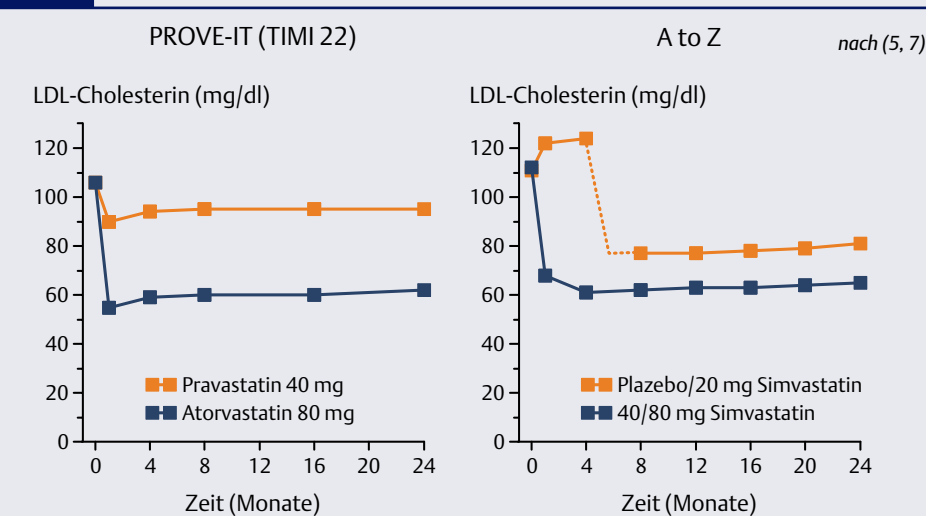
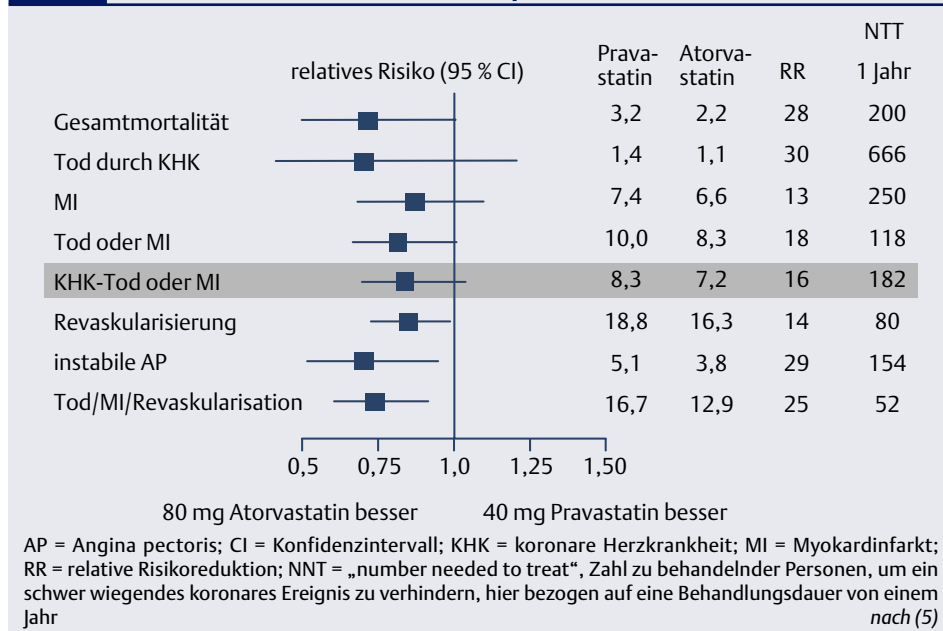


Abb. 3 Relative Risiken für einzelne Komponenten in der PROVE-IT-Studie



über die Gesamtdauer der Studie konstant (Abb. 4).

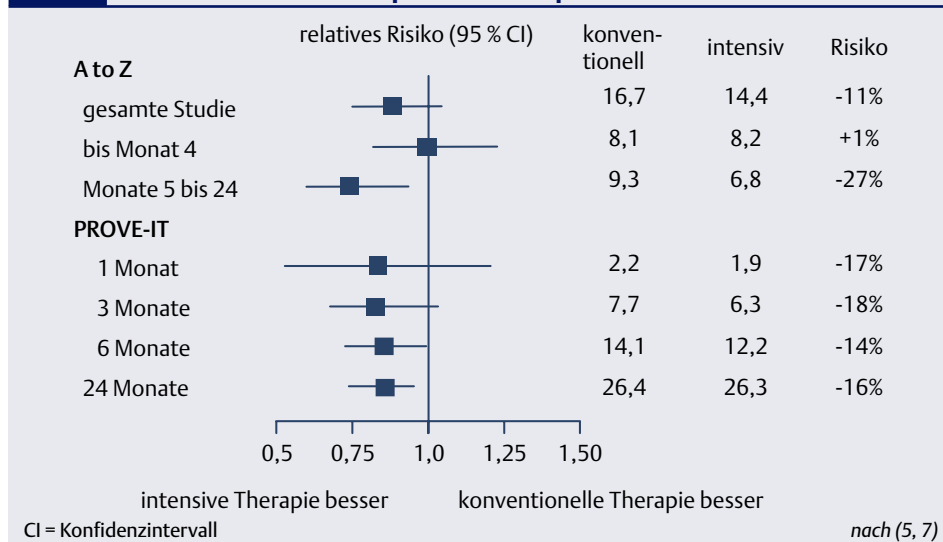
Die Behandlung mit Gatifloxacin hatte weder einen Effekt auf den primären noch auf die sekundären kardiovaskulären Endpunkte oder auf die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP).

Unerwarteter Ausgang: Die A-to-Z-Studie

Die A-to-Z-Studie (7) hat ebenfalls ein 2x2-faktorielles Design. Verglichen wurde hier zum einen Enoxaparin mit unfraktioniertem

Heparin (A-Phase), zum anderen eine frühe intensive Statintherapie mit einer verzögert beginnenden, weniger intensiven Therapie (Z-Phase) bei Patienten mit Myokardinfarkt ohne und mit ST-Hebung. In der intensiv therapierten Gruppe erhielten 2 265 Patienten einen Monat lang 40 mg, danach 80 mg Simvastatin. In der weniger intensiv behandelten Vergleichsgruppe nahmen die 2 232 Patienten über vier Monate Plazebo und danach 20 mg Simvastatin ein. Bei Aufnahme in die Z-Phase musste das Gesamtcholeste-

Abb. 4 Relative Risiken für die primären Endpunkte von A to Z und PROVE-IT



rin weniger als 250 mg/dl (6,45 mmol/l) betragen. Primärer Endpunkt der Studie war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt, Rehospitalisierung wegen akutem Koronarsyndrom oder Schlaganfall.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug das mittlere LDL-Cholesterin 111 mg/dl (2,86 mmol/l). Unter der intensiven Therapie ging es nach einem Monat auf 68 mg/dl (1,75 mmol/l), nach vier Monaten auf 62 mg/dl (1,6 mmol/l) und nach acht Monaten auf 63 mg/dl (1,62 mmol/l) zurück. In der Gruppe mit der weniger intensiven Therapie war der Rückgang etwas weniger stark ausgeprägt (Abb. 2).

Der primäre Endpunkt wurde nicht signifikant um 11% reduziert (Abb. 1). Hervorzuheben ist, dass innerhalb der ersten vier Monate, in denen Simvastatin mit Plazebo verglichen wurde, in einer Post-hoc-Analyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sichtbar war (Abb. 4). Danach reduzierte sich der primäre Endpunkt von 9,3 auf 6,8% signifikant (p = 0,02).

Der Anteil von Studienteilnehmern mit Erhöhungen der Leberenzyme (ALAT oder ASAT) auf über das Dreifache der oberen Referenzbereichsgrenze betrug in der Gruppe mit weniger intensiver Therapie 0,4%. Unter intensiver Therapie waren 0,9% der Patienten von einer Leberenzymerrhöhung betroffen (p = 0,05). Myopathien, also ein Anstieg der Kreatinkinase (CK) um mehr als das Zehnfache der oberen Referenzbereichsgrenze und Muskelschmerzen, traten unter intensiver Therapie bei neun Patienten auf (alle während der Einnahme von 80 mg Simvastatin), ein Fall mit Myopathie war in der Gruppe mit weniger intensiver Therapie während der Plazebo-Phase zu verzeichnen (p = 0,02). Drei der neun Patienten mit Myopathien hatten CK-Erhöhungen über 10 000 U/l, die damit als Rhabdomyolyse einzustufen waren.

Statin ist nicht gleich Statin

Im Vergleich zur PROVE-IT-Studie war der klinische Nutzen der intensiven Therapie in A to Z geringer. Dies mag dadurch zu erklären sein,

dass in der Gruppe mit weniger intensiver Therapie in A to Z ab dem vierten Monat schon ein LDL-Cholesterinspiegel um etwa 80 mg/dl (2,1 mmol/l) erreicht wurde (gegenüber 95 mg/dl [2,45 mmol/l] in der Pravastatingruppe von PROVE-IT), während in der Gruppe mit früher, aggressiver Therapie das LDL-Cholesterin auf 63 mg/dl (1,62 mmol/l) sank, was wiederum der Atorvastatingruppe in PROVE-IT recht genau entspricht. Der Unterschied im LDL-Cholesterin zwischen den Behandlungsgruppen war in A to Z (18% ab dem vierten Monat) damit geringer als in PROVE-IT (33%; Abb. 2).

Betrachtet man allerdings LDL-Cholesterin und Ereignisse in den frühen Phasen der Studien, so ergibt sich ein anderes Bild. In MIRACL (22) und A to Z (7) war der Unterschied im LDL-Cholesterinspiegel zwischen den Behandlungsgruppen in den ersten vier Monaten ähnlich (63 und 62 mg/dl [1,6 und 1,62 mmol/l] bzw. 47 und 50%) – beide Studien vergleichen jeweils eine aktive Therapie mit Placebo. Dennoch liegen in A to Z die Ereigniskurven eng beieinander, in MIRACL divergieren sie schon nach vier Wochen (Abb. 1).

Einschränkend sei aber auch erwähnt, dass an MIRACL keine Patienten teilnahmen, bei denen eine Revaskularisierung durchgeführt wurde oder geplant war. In A to Z dagegen erfolgte bei immerhin etwa der Hälfte der Patienten eine frühe Revaskularisierung, sodass die absoluten Ereignisraten niedriger waren als in MIRACL. In PROVE-IT (13) betrug der Unterschied der LDL-Cholesterinwerte auch in der frühen Phase nur 33 mg/dl (0,85 mmol/l, 35%), zudem entspricht die absolute Ereignisrate in der Placebogruppe etwa derjenigen in A to Z. Trotzdem war bereits nach vier Wochen ein positiver Trend, nach sechs Monaten eine signifikante Ereignisreduktion zu beobachten.

Atorvastatin und Simvastatin könnten sich damit wenigstens beim akuten Koronarsyndrom hinsichtlich der Fähigkeit unterscheiden, kardiovaskuläre Ereignisse zu vermindern. Womöglich ist beim akuten Koronarsyndrom die Bezie-

hung zwischen dem LDL-Cholesterin und der klinischen Wirksamkeit der Statine weniger ausgeprägt als beim klinisch stabilen Koronarpatienten: Möglicherweise beruhen die unterschiedlichen Ergebnisse der drei Studien darauf, dass das C-reaktive Protein – ein Marker für systemische Entzündungsreaktionen – unterschiedlich stark abgesenkt wurde: In MIRACL und PROVE-IT betrug der Unterschied im CRP zwischen den Behandlungsgruppen am Ende der Studie 34 und 38%, in A to Z nur 17%.

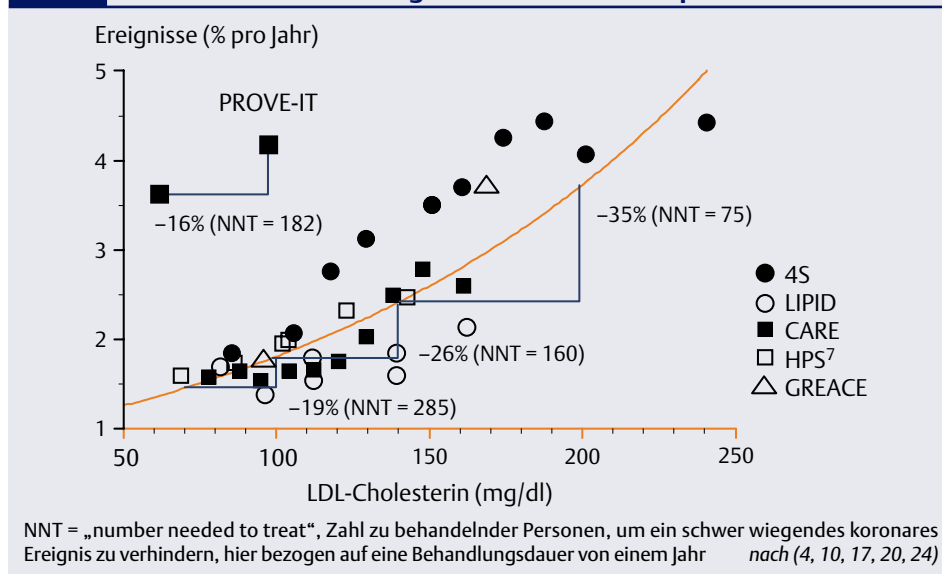
Es sei allerdings davor gewarnt, die Absenkung des C-reaktiven Proteins unreflektiert als Indiz für eine „antiinflammatorische“ Aktivität der Statine zu werten. Unserer Ansicht nach kommt diese CRP-Reduktion dadurch zustande, dass die Produktion des C-reaktiven Proteins in der Leber gehemmt wird. Hierfür spricht die klinische Beobachtung, dass der Abfall des C-reaktiven Proteins unter einer Statintherapie oft nicht von einem ähnlichen Abfall des Interleukin 6, dem wesentlichen Stimulus für die CRP-Produktion in der Leber, begleitet wird (14) und Statine direkt die Freisetzung von C-reaktivem Protein aus kultivierten Hepatozyten hemmen (12). Dennoch könnte die Absenkung des C-reaktiven Proteins zum klinischen Nutzen der Statintherapie beitragen, denn der Entzündungsmarker spielt vielleicht

selbst eine aktive Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose (19).

Schließlich sind die in den drei Studien verwendeten Statine auch pharmakologisch unterschiedlich. Atorvastatin ist ein vollsynthetisches Statin mit langer Halbwertszeit, Simvastatin und Pravastatin dagegen sind semisynthetische Statine mit Halbwertszeiten von wenigen Stunden. Die mit 0,4% recht hohe Rate an Myopathien in A to Z bezeichnete Nissen als alarmierend (15). Sie deckt sich aber mit den Ergebnissen einer Metaanalyse zur Sicherheit von Simvastatin 80 mg, nach der von einer Inzidenzrate von 0,6% auszugehen ist (6). Da in A to Z unter 80 mg Simvastatin neun Myopathien auftraten und absolut gesehen 32 primäre Endpunkte verhindert wurden, lässt sich abschätzen, dass bei einer Anhebung der Dosierung von 20 auf 80 mg mit einer Myopathie bei drei zusätzlich verhinderten Ereignissen zu rechnen ist. Demgegenüber ist in sechs Studien mit 10 000 randomisierten Patienten unter der höchsten Dosierung von Atorvastatin (80 mg) keine einzige Myopathie aufgetreten (5, 16, 18, 22, 25).

Die unterschiedlichen Ergebnisse von MIRACL, PROVE-IT und A to Z zeigen einmal mehr, dass nicht stillschweigend von einem „Klasseneffekt“ der Statintherapie ausgegangen werden kann. Vielmehr sind

Abb. 5 LDL-Cholesterin und Ereignisse in der Sekundärprävention



Nutzen und Risiken für jedes der Statine individuell zu bewerten.

Wann ist die frühe Statintherapie indiziert?

Die Ergebnisse von PROVE-IT zeigen, dass sich durch eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels weit unter den bisher angestrebten Zielwert von 100 mg/dl (2,58 mmol/l) klinische Vorteile erreichen lassen. Andererseits ist die relative Verminderung des primären Endpunkts um 16% wesentlich geringer als die relativen Ereignisreduktionen (25–55%) in den meisten plazebokontrollierten Endpunktstudien mit Statinen. Damit stellt sich die Frage, ob eine relative Verminderung des Risikos um 16% wirklich klinisch relevant ist.

Um dies zu beantworten, seien die Ergebnisse von PROVE-IT orientierend in Relation zu Sekundärpräventionsstudien bei stabilen Patienten mit koronarer Herzkrankheit gesetzt (Abb. 5). Senkt man ausgehend von 200 mg/dl (5,16 mmol/l) das LDL-Cholesterin um rund 30%, so resultieren daraus 140 mg/dl (3,61 mmol/l). Startet man aber von einem Ausgangswert von 140 oder 100 mg/dl (3,61 oder 2,58 mmol/l), erhält man unter den gleichen Voraussetzungen einen Wert um 100 bzw. 70 mg/dl (2,58 bzw. 1,81 mmol/l). Dies entspricht relativen Risikoverminderungen von 35, 26 und 19%, die Zahlen der zu behandelnden Personen (pro Jahr!) betragen demnach 75, 160 und 285.

Patienten mit akutem Koronarsyndrom haben in den Monaten nach dessen Auftreten zwei- bis viermal mehr Ereignisse als Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. Die jährlichen Inzidenzraten von Koronartod oder nichttödlichem Infarkt in der Plazebogruppe von PROVE-IT waren beispielsweise etwa doppelt so hoch wie im Pla-

zeboarm der CARE⁸-Studie, an der stabile Koronarpatienten mit niedrigem LDL-Cholesterinspiegel teilnahmen (21).

Legt man die in PROVE-IT beobachtete Verminderung schwer wiegender koronarer Ereignisse um 16% zugrunde, so ergibt sich, dass 182 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom und einem LDL-Cholesterin von 95 mg/dl (2,45 mmol/l) für ein Jahr auf ein LDL-Cholesterin von 62 mg/dl einzustellen wären, um ein Ereignis zu verhindern (Abb. 5). Diese Zahl zu behandelnder Personen entspricht etwa der Zahl stabiler Koronarpatienten, bei denen das LDL-Cholesterin für ein Jahr von 140 auf 100 mg/dl (3,61 auf 2,58 mmol/l) abzusenken wäre (Abb. 5).

Schließlich ist davon auszugehen, dass ein LDL-Cholesterinwert von 95 mg/dl (2,45 mmol/l) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne Lipidsenker kaum anzutreffen ist. Geht man von einem mittleren LDL-Cholesterin von 130 mg/dl (3,35 mmol/l) vor Manifestation des akuten Koronarsyndroms aus, so lässt sich abschätzen, dass bei 58 Patienten für ein Jahr das LDL-Cholesterin auf 62 mg/dl (1,6 mmol/l) zu senken ist, um ein schwer wiegendes koronares Ereignis zu verhindern. Das entspricht der therapeutischen Effizienz, wie sie in der 4S⁹-Studie (Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit und Hypercholesterinämie) beobachtet wurde.

Aufgrund des hohen absoluten Risikos des Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist damit eine aggressive Senkung des LDL-Cholesterins bei praktisch jedem Patienten mit akutem Koronarsyndrom gerechtfertigt – auch dann, wenn die Ausgangswerte um 100 mg/dl (2,58 mmol/l) liegen. Bei der Auswahl des Statins ist in jedem Fall die aktuelle Studienlage zu berücksichtigen.

Aggressive Therapy Already at Low LDL-Cholesterol-Levels – Current Value of Statin-Therapy in Acute Coronary Syndromes

Lowering LDL cholesterol with statins is an empirically supported strategy to reduce the incidence rate of cardiovascular events and deaths in individuals at high cardiovascular risk and in patients with stable coronary artery disease. As aggressive lowering of LDL may have immediate effects on the function of the vascular system, the use of statins has recently been evaluated in patients with acute coronary syndromes. In the MIRACL study, treatment with 80 mg atorvastatin daily reduced the incidence rate of vascular events compared to placebo in patients with acute coronary syndrome. The PROVE-IT study was the first trial to compare the effects of two statins directly: In this study, an intensive LDL-cholesterol lowering therapy with Atorvastatin (80 mg per day) could outplay a moderate LDL-lowering strategy (40 mg Pravastatin per day) significantly. In the A to Z study early intensive therapy with simvastatin was compared to a delayed less intensive therapy. Unexpectedly, there was no statistically significant difference between the two treatment groups. Given the high absolute risk of the patients with acute coronary syndrome, aggressive LDL lowering is justified in these patients. The choice of the statin should be guided by the evidence available from clinical trials.

Key Words

LDL cholesterol – statins – cardiovascular events – cardiovascular risk – coronary artery disease

Literatur bei der Redaktion / im Internet unter www.klinikerarzt.info

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. Winfried März
Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
A – 8036 Graz

¹ myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering

² pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy

³ aggrastat to zocor

⁴ global use of strategies to open occluded coronary arteries

⁵ platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy

⁶ fluvastatin on risk diminishing after acute myocardial infarction

⁷ heart protection study

⁸ cholesterol and recurrent events

⁹ scandinavian simvastatin survival study