

J. R. Schaefer, M. Herzum, B. Maisch

Prävention der koronaren Herzerkrankung durch Cholesterinsenkung – Ergebnisse der großen Lipidsenkerstudien.

Prevention of coronary artery disease by lowering cholesterol – results of the major lipidlowering interventional studies.

Philipps Universität Marburg, Klinik für Innere Medizin - Kardiologie (Direktor: Prof. Dr. B. Maisch) AG Präventive Kardiologie, Marburg

Zusammenfassung

Die Senkung erhöhter LDL-Cholesterinspiegel stellt heute, neben der Umstellung ungesunder Lebensgewohnheiten (wie körperliche Inaktivität, ungesunde Ernährung und Nikotinabusus), eine der wichtigsten präventiven Maßnahmen bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung dar. Im Gegensatz zu älteren Lipidsenkerstudien mit Fibraten, konnten neuere Studien mit 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzym A (HMG-CoA) Reduktasehemmer eindeutig eine Senkung der KHK- sowie der Gesamt-Mortalität belegen. Die Gabe von HMG-CoA Reduktasehemmern sollte heutzutage bei Patienten mit KHK und erhöhtem LDL-Cholesterin (> 100 mg/dl) ebenso selbstverständlich sein, wie die Aufgabe ungesunder Lebensgewohnheiten oder die Einnahme von Aspirin. In dieser Übersicht werden die Schlüssel-Studien zusammengefasst, die uns durch „evidence based medicine“ den Nutzen einer lipidsenkenden Therapie belegen. Die Studien erlauben uns eine Abschätzung durchzuführen, wieviele Patienten behandelt werden müssen, um ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern. So müssen im Rahmen der 4 S-Studie nur etwa 15 Personen behandelt werden, um ein Infarktereignis zu verhindern. Darüberhinaus wird auch das Apoplex- und TIA-Risiko durch HMG-CoA Reduktasehemmer gesenkt. Eine erste Pilot-Studie zeigte gar Behandlungsvorteile

einer alleinigen Hochdosis-Lipidsenkertherapie gegenüber interventionellen Revascularisationsverfahren. HMG-CoA Reduktasehemmer stellen heutzutage einen wesentlichen, nicht mehr wegzudenkenden Pfeiler präventiver Maßnahmen dar.

Schlüsselwörter: Koronare Herzerkrankung, KHK Prävention, Lipidsenkung, HMG-CoA Reduktasehemmer

Summary

Lowering of LDL-cholesterol is one of the most important interventions to reduce the risk of coronary artery disease (CAD) in man and should be listed next to life style changes (physical activity, diet, smoking) for CAD prevention. Unlike the older studies with fibrates, the most recent trials of cholesterol lowering therapies with the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMGCoA) reductase inhibitors have clearly shown that their use can reduce CAD and total mortality. In our days patients with CAD and elevated LDL cholesterol (> 100 mg/dl) should receive a HMG-CoA reductase inhibitor as well as they have to stop an unhealthy life style or have to take Aspirin. This report summarizes the key studies providing the data on „evidence based medicine“ in lipidology. In addi-

on these studies enable us to estimate the number needed to treat (nnt) to prevent one major cardiovascular event. By this we need to treat 15 patients in the 4 S study group to prevent one myocardial infarction. In addition, HMG-CoA reductase inhibition reduces the risk for cerebral ischemia. Furthermore a pilot study suggests beneficial effects of high dose lipidlowering drug treatment in comparison to invasive interventional procedures. HMG-CoA reductase inhibitors are one major therapeutical tool in CAD prevention.

Key words: coronary artery disease, CAD prevention, lipidlowering, HMG-CoA reductase inhibition

Einleitung

Die Therapie der Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention der KHK ist heutzutage unumstritten. Zahlreiche Interventionsstudien mit harten klinischen Endpunkten dienten als Nagelprobe im Sinne der „evidence based medicine“ zur Sicherung dieses Konzeptes. Die Problematik von Risikofaktoren-Konzepten macht es erforderlich, daß vor Durchführung von langjährigen, kostenintensiven und zum Teil lebensverändernden Maßnahmen der Nutzen dieser Interventionen überprüft wird [14]. Diese Übersicht stellt die Studien vor, dank derer die Lipidsenkertherapie zu einem wesentlichen und integralen Standbein der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen geworden ist. Für die Indikationsstellung sowie Therapieentscheidung, ebenso wie für die Bedeutung von Ernährungs- und Lebensstiländerungen sei auf andere Arbeiten verwiesen [4,13,15]. Dabei sollte die medikamentöse Lipidsenkertherapie im Grunde genommen erst nach einer ausführlichen Diätberatung und mehrwöchigen Diätphase erfolgen. Ernährungs- und Lebensstiländerungen wie z.B. bei der Lifestyle Studie [6] sind wohl theoretisch, - aber nicht immer unter Alltagsbedingungen durchführbar. Da alle bisherigen Daten für eine schnelle und aggressive Lipidsenkung sprechen, sollte unseres Erachtens ein fragwürdiger Diäterfolg eine effektive lipidsenkende Therapie insbesondere im Rahmen der Sekundärpräven-

tion nicht verzögern. Unter diesem Aspekt halten wir die frühzeitige Lipidsenkertherapie in der Sekundärprävention aus pragmatischen Gründen noch vor einer anzustrebenden Ernährungsumstellung für gerechtfertigt. Die medikamentöse Therapie sollte dessen unbenommen von einer diätetischen Beratung und Ernährungsumstellung begleitet werden, was dann in der Folge zur Dosisreduktion der medikamentösen Therapie führen kann. Im folgenden sind die wesentlichen Lipidsenkerstudien zusammengefaßt, die in den letzten Jahren den Nutzen einer Cholesterinsenkung belegen konnten.

Lipidsenkerstudien

Die Studien mit Lipidsenkern lassen sich in die Zeit vor und die Zeit nach der Etablierung der HMG-CoA Reduktasehemmer

konnten (Überblick in [1]). Hingegen konnten alle bislang veröffentlichten Interventionsstudien mit HMG-CoA Reduktasehemmern beeindruckende klinische Erfolge vorweisen. Aus diesem Grunde wird sich diese Übersicht auf die Daten der HMG-CoA Reduktasehemmerstudien beschränken.

HMG-CoA Reduktasehemmer:

Die Gruppe der HMG-CoA Reduktasehemmer sind derzeit die einzigen zur Verfügung stehenden Lipidsenker, die in mehreren Studien sowohl einen günstigen Effekt bzgl. Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität im Rahmen von Primär- als auch Sekundär-Interventionsstudien zeigen konnte. Die Hemmung des Schlüssel-enzym der endogenen Cholesterinbiosynthese, der HMG CoA Reduktase, ist ein enorm effizienter Mechanismus zur

Senkung erhöhter Cholesterinwerte. Der Wirkansatz eines HMG-CoA Reduktasehemmers ist in der Abbildung 1 dargestellt.

Die cholesterinsenkende Wirkung der Muttersubstanz Compactin wurde bereits 1976 entdeckt. Unser Kenntnisstand über die Wirkung an einem einzelnen, gut definierten, enzymatisch vermittelten Stoffwechselschritt unterscheidet diese Sub-

stanzgruppe von allen anderen systemisch wirksamen Lipidsenkern. Es konnte gezeigt werden, daß die intrahepatische Cholesterinsynthesehemmung kompensatorisch zu einer verstärkten Aktivierung der LDL-Rezeptoren führt. Die heute verfügbaren HMG-CoA-Reduktasehemmer sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefaßt:

Wir unterscheiden zwischen den in der Natur in Pilzen vorkommenden und durch Fermentation hergestellten „natürlichen“ HMG-CoA Reduktasehemmern (Lovasta-

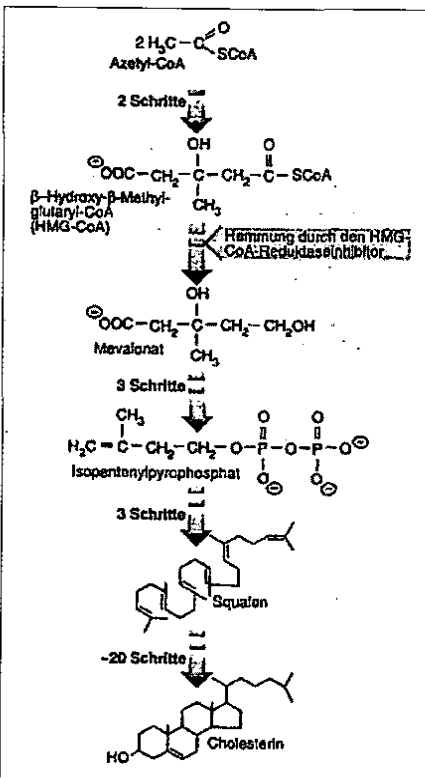


Abbildung 1: Ansatzpunkt der HMG-CoA Reduktasehemmung

einteilen. Grob vereinfacht läßt sich sagen, daß sämtliche Studien die mit „Nicht-HMG-CoA Reduktasehemmern“ durchgeführt worden sind (i.e. Fibrate, Nikotinsäure, Austauschharze) keine oder nur geringfügige Therapieerfolge verzeichnen

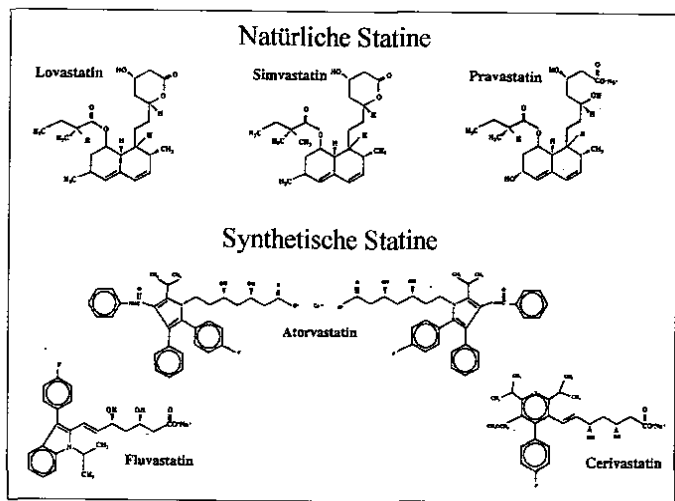


Abbildung 2: Strukturformel der unterschiedlichen HMG-CoA Reduktasehemmer

stanzgruppe (Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin) und den neuerdings vollsynthetisch hergestellten Substanzen (Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin). Die chemische Strukturformel der unterschiedlichen HMG-CoA Reduktasehemmer ist in der Abbildung 2 wiedergegeben.

Für die „natürlichen“ HMG-CoA Reduktasehemmer Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin liegen bereits zahlreiche Stu-

HMG-CoA Reduktase Hemmer	Handelsname	Dosis (in mg)
Atorvastatin	Sortis®	10-80
Cerivastatin	Lipobay®	0,1-0,3
Fluvastatin	Locol® Cranoc®	20-40
Lovastatin	Mevinacor®	20-80
Pravastatin	Pravasin® Liprevil® Mevalotin®	10-40
Simvastatin	Zocor® Denan®	10-40

Tabelle 1: Derzeit erhältliche HMG-CoA Reduktasehemmer

ÜBERSICHTEN

Studie	Präparat	Dosis (mg/d)	Probanden	LDL-Senkung (%)	kardiovaskuläre Ereignisse %
LIPID	Pravastatin	40	9014	25	28
WOS	Pravastatin	40	6595	26	31
CARE	Pravastatin	40	4159	28	24
Multinational	Pravastatin	20	1062	26	92
REGRESS	Pravastatin	40	885	28	42
KAPS	Pravastatin	40	447	29	62
PLAC I	Pravastatin	20-40	408	26	60
PLAC II	Pravastatin	20-40	151	27	60
4 S	Simvastatin	20-40	4444	34	34
MAAS	Simvastatin	20	381	31	24
AFCAPS/TexCAPS	Lovastatin	20-40	6605	25	37
Post-CABG	Lovastatin	80	1351	60	12
ACAPS	Lovastatin	20-40	919	28	64
CCAIT	Lovastatin	40-80	331	29	25
MARS	Lovastatin	80	270	38	24

Tabelle 2: Übersicht der HMG-CoA Reduktasehemmer Studien

dienergebnisse vor, die in der folgenden Tabelle 2 zusammengefaßt sind. Für die neueren, vollsynthetischen Präparate laufen derzeit zum Teil größere Studien an. Die wichtigsten Interventionsstudien (WOS, AFCAPS/TexCAPS, CARE, LIPID, 4S) sowie die vor kurzem veröffentlichte Vergleichsstudie „Lipidsenkung gegen PTCA“ (AVERT) sind im folgenden ausführlicher beschrieben.

Kleines 1 x 1 klinischer Studien:

Bevor wir auf die einzelnen Studien eingehen, möchten wir ein „kleines 1x1“ zum besseren Verständnis klinischer Studien

lichen Studiendaten mit den Angaben von relativen und absoluten Werten zu fordern. So interessiert uns im klinischen Alltag vor allem die Effektivität einer präventiven Maßnahme, - im Grunde genommen die Frage, wieviele Patienten müssen wir behandeln, um ein Ereignis zu verhindern. Diese Frage ist nicht nur aus ökonomischen Überlegungen bei begrenzter werdenden Ressourcen wichtig, sondern auch um unseren Patienten eine Vorstellung von dem Nutzen der empfohlenen Maßnahmen geben zu können. Wir können die Frage nach der Effektivität einer präventiven Maßnahme mittlerweile aufgrund der uns vorliegenden Daten der Li-

Ereignisrate unter Plazebo	P
Ereignisrate unter Verum	V
Relative Risikoreduktion	$(P - V) / P$
Absolute Risikoreduktion	$P - V$
Zahl der zu Behandelnden um ein Ereignis (z.B. Infarkt) zu verhindern	$1 / (P - V)$

Tabelle 3: Eckdaten klinischer Studien

voranstellen. Ein Beitrag im „Arzneimittelbrief“ wies kürzlich auf die Problematik großer Studien hin und legte Wert auf die Feststellung, daß „für die Arbeit im Feld die traditionellen Vorgehensweisen der Prästudienära weiterhin Bedeutung haben, - modifiziert im Schlaglicht der punktuellen Erkenntnisse, die uns die großen Studien vermitteln“ [2]. So gesehen liegt es an uns die „Schlaglichter“ der Studien kritisch herauszulesen und die wesent-

pidsenkerstudien erarbeiten. Hierfür sind die in Tabelle 3 zusammengefaßten Eckdaten von Bedeutung.

Es ist klar, daß die Angaben zur „relativen Risikoreduktion“ beeindruckender erscheinen, als die Angaben zur „absoluten Risikoreduktion“. Erkrankten zum Beispiel von 100 Probanden unter Plazebo 2 an einer seltenen Störung, - und können wir von 100 Probanden unter einer präventiven Therapie 1 Patienten vor dieser

Störung bewahren, so hätten wir eine „relative Risikoreduktion“ von $(2 - 1) / 2$ entsprechend 50 %, - dagegen eine „absolute Risikoreduktion“ von gerade 1 %. Wir müßten also 100 Patienten behandeln, um eine Erkrankung zu verhindern. Im folgenden sind die Eckdaten für das Auftreten eines Infarktereignisses bei den entsprechenden Studien zur schnelleren Orientierung angegeben.

Primärpräventionsstudien mit HMG-CoA Reduktasehemmer

West of Scotland Coronary Prevention Study (WOS)

Die Studie der „West of Scotland Coronary Prevention Study Group“ (WOS) ist eine Primärpräventions-Studie. Insgesamt wurden 6595 Männer im Alter von 45 bis 64 Jahren mit einem mittleren Cholesterinwert von 272 ± 23 mg/dl mit 40 mg Pravastatin beziehungsweise Plazebo behandelt und über einen Zeitraum von 4.9 Jahre beobachtet. Die Studienteilnehmer hatten bei Studienbeginn noch keinerlei Zeichen einer manifesten koronaren Herzkrankung. Das Gesamtcholesterin wurde um 20%, das LDL-Cholesterin um 26% und die Triglyceride um 12% gesenkt. Das HDL stieg dagegen unter Pravastatin um 5% an. Während der Studie trat bei 248 Personen der Plazebogruppe, aber nur bei 174 Personen der Pravastatin-Gruppe ein kardiovaskuläres Ereignis auf (tödlicher oder nicht-tödlicher Infarkt). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 31% ($p < 0.001$). Die tödlichen Infarkte (-28%; Pravastatin 38 KHK-Tote, Plazebo 52 KHK-Tote) und die nicht-tödlichen Infarkte (-31%; Pravastatin 143 Infarkte, Plazebo 204 Infarkte) konnten durch Pravastatin gleichermaßen reduziert werden. Insbesondere kam es zu keiner Zunahme der „nicht kardiovaskulär bedingten“ Todesereignisse, im Gegenteil, - es zeigte sich eine 22%ige Senkung aller tödlichen Ereignisse (Pravastatin 106 Todesfälle; Plazebo 135 Tote) [16]. Weitere Analysen zur WOS Studie wurden vor kurzem veröffentlicht [18].Überraschenderweise zeigte sich, daß Patienten, die eine durchschnittliche Senkung des LDL-Cholesterins von 24% aufwiesen die gleiche Risikoreduktion erfuhr wie Patienten, die durchschnittlich

eine LDL-Cholesterinsenkung von 41% hatten. Sollten sich die obigen Befunde

Lovastatin: 116, Plazebo: 183), weniger tödliche und nichttödliche Herzinfarkte

Ereignisrate unter Plazebo (P)	7,9 %
Ereignisrate unter Verum (Pravastatin) (V):	5,4 %
Relative Risikoreduktion [(P-V)/P]:	31,7 %
Absolute Risikoreduktion (P-V) :	2,5 %
Zahl der zu Behandelnden um ein Ereignis zu verhindern [1/(P-V)]:	40

Tabelle 4: Eckdaten zur WOS Studie

der WOS Studie in weiteren Studien bestätigen, dann wäre ein Umdenken im Bereich der lipidsenkenden Therapie notwendig.

Air Force / Texas Coronary Artery Prevention Study (AFCAPS / TexCAPS)

Die Air Force / Texas Coronary Artery Prevention Studie ist eine Primärpräventionsstudie. Es wurden insgesamt 6 605 bislang herzgesunde Probanden, 5608 Männer und 997 Frauen, in diese Studie aufgenommen. Eingangsvoraussetzung waren ein erniedrigtes HDL-Cholesterin bei normalem Gesamtcholesterin. Das Gesamtcholesterin der Studienteilnehmer lag bei 221 mg/dl, das LDL bei 150 mg/dl und das HDL betrug 36 mg/dl bei den Männern und 40 mg/dl bei den Frauen. Es wurde mit 20 mg beziehungsweise 40 mg Lovastatin gegen Plazebo behandelt, wodurch in der Verumgruppe das LDL-Cholesterin um 25% gesenkt und das HDL um 6% angehoben wurde. Als Endpunkte galten schwerwiegende Koronareignisse, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris oder plötzlicher Herztod. Die Gesamtmortalität war keine Zielgröße und zeigte auch keine signifikante Änderung. Die Studie wurde aufgrund der günstigen

(-41,4%; Lovastatin: 57, Plazebo: 95), weniger instabile Angina pectoris Ereignisse (-32%; Lovastatin: 60, Plazebo: 87) und eine geringere Rate an ACVB-Operationen (-33%; Lovastatin: 106, Plazebo: 157).

Sekundärpräventionsstudien

Cholesterol and Recurrent Event (CARE)

Die CARE Studie untersuchte die Wirkung des HMG-CoA Reduktasehemmers Prava-

Ereignisrate unter Plazebo (P):	13,2 %
Ereignisrate unter Verum (Pravastatin)(V):	10,0 %
Relative Risikoreduktion [(P-V)/P]:	24,2 %
Absolute Risikoreduktion (P-V):	3,2 %
Zahl der zu Behandelnden um ein Ereignis zu verhindern [1/(P-V)]:	31

Tabelle 6: Eckdaten zur CARE Studie

statin auf die koronare Ereignisrate bei Patienten mit durchgemachtem Myokardinfarkt aber normalen Blutfettwerten. Hierzu wurde bei insgesamt 4159 Postinfarkt-Patienten (3583 Männern, 576 Frauen) mit einem mittleren Cholesterinwert von 209 mg/dl (Einschlusskriterium:

einem Lipidsenker behandelt wurden. Die Studie lief über 5 Jahre. Durch die Pravastatin-Einnahme konnte eine 24%ige Risikoreduktion bzgl eines Herzinfarktes erreicht werden (212 Ereignisse (= 10.2%) in der Pravastatin-Gruppe, gegenüber 274 Ereignisse (= 13.2%) in der Plazebo-Gruppe). Im Vergleich zur Plazebo-Gruppe mußten in der Pravastatin-Gruppe 23% weniger PTCA's durchgeführt werden und 26% weniger ACVB-Operationen. Die Schlaganfallhäufigkeit konnte um 31% gesenkt werden. Diese überraschenden Behandlungserfolge wurden mit einem Lipidsenker bei normolipämischen Infarktpatienten erreicht. Durch diese Studie müssen die Grenzwerte neu überdacht werden. Die Subgruppenanalyse zeigt einen deutlichen Benefit bei Patienten mit Ausgangs - LDL-Werten von 150 bis 175 mg/dl (Risikoreduktion von 35%) und auch noch bei Patienten mit Ausgangs - LDL-Werten zwischen 125 bis 150 mg/dl (Risikoreduktion von 26%). Patienten mit einem Ausgangs - LDL-Wert von weniger als 125 mg/dl zeigten allerdings auch von

einer noch weiteren LDL-Senkung keinen zusätzlichen Benefit. Dementsprechend lassen sich auf dem Boden dieser Studie weitreichende Therapieempfehlungen für die Sekundärprävention ableiten [10,11]. Eine Nachanalyse der CARE-Daten zeigte ein deutlich erhöhtes Infarkttrisiko bei den Patienten mit erhöhtem C-reaktiven Protein [9]. Die Therapie mit Pravastatin hatte in dieser Gruppe einen zusätzlich günstigen Effekt.

Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)

Die „Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease“ (-LIPID) Studie ist die größte bislang durchgeführte Lipidsenker-Studie mit dem HMG-CoA Reduktasehemmer Pravastatin [17]. Die LIPID Studie wurde in Australien und Neu-

Ereignisrate unter Plazebo (P):	2,9 %
Ereignisrate unter Verum (Lovastatin) (V):	1,7 %
Relative Risikoreduktion [(P-V)/P]:	41,4 %
Absolute Risikoreduktion (P-V):	1,2 %
Zahl der zu Behandelnden um ein Ereignis zu verhindern [1/(P-V)]:	83

Tabelle 5: Eckdaten zur AFCAPS /TexCAPS Studie

Ergebnisse im Behandlungsarm nach 4,8 Jahren vorzeitig abgebrochen. Die Lovastatin-Gruppe hatte signifikant weniger schwerwiegende Koronareignisse (-37%

Cholesterin <240 mg/dl) doppelblind entweder mit Plazebo oder 40 mg Pravastatin behandelt. Bemerkenswert ist, daß hier Patienten mit „normalen“ Blutfetten mit

seeland durchgeführt und schließt 9 014 Patienten mit durchgemachtem Myokardinfarkt oder Angina pectoris Beschwerden ein. Der mittlere Cholesterinspiegel lag bei 218 mg/dl, der mittlere LDL Cholesterin Spiegel betrug 150 mg/dl. Nach einer Zwischenanalyse wurde im Mai 1997 die LIPID Studie aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen, da der Pravastatin Behandlungsarm einen deutlichen Vorteil für die definierten Endpunkte erbrachte. Die Daten dieser weltweit größten HMG-CoA Reduktasehemmer Studie wurden im November 1998 im New England Journal of Medicine veröffentlicht.

Ereignisrate unter Plazebo (P):	10,3 %
Ereignisrate unter Verum (Pravastatin)(V):	7,4 %
Relative Risikoreduktion [(P-V)/P]:	28,2 %
Absolute Risikoreduktion (P-V):	2,9 %
Zahl der zu Behandelnden um ein Ereignis zu verhindern [1/(P-V)]:	35

Tabelle 7: Eckdaten zur LIPID Studie

Die Therapie mit Pravastatin führte zu einer signifikanten Senkung der Gesamtmortalität (-24%; Pravastatingruppe: 498, Plazebogruppe: 633), der KHK-Mortalität (-24%; Pravastatingruppe: 287, Plazebogruppe: 373), der Herzinfarktrate (-28,2%; Pravastatingruppe: 336, Plazebogruppe: 463), und verringerte die Notwendigkeit einer ACVB-Op beziehungsweise PTCA (-20%; Pravastatingruppe: 585, Plazebogruppe: 708). Darüberhinaus konnte im Rahmen der LIPID Studie die Schlaganfallrate signifikant gesenkt werden (-19%; Pravastatingruppe: 169, Plazebogruppe: 204).

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)

Im Rahmen der „Scandinavian Simvastatin Survival Study“ (4S-Studie) wurde bei insgesamt 4444 hypercholesterinämischen Patienten mit koronarer Herzerkrankung (Angina pectoris oder abgelaufener Infarkt) der Effekt von 10 bis 40 mg Simvastatin (Ziel: Cholesterinsenkung unter 200 mg/dl) auf die Morbidität und Mortalität über 5,4 Jahre hinweg untersucht. Einschlusskriterium waren bei der 4S Studie erhöhte Cholesterinwerte zwischen 210 und 310 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). Unter Simvastatin Therapie wurden die Cholesterin Spiegel um 25% und

die LDL-Cholesterin Spiegel um 35% gesenkt. Die HDL Spiegel stiegen um 8% an. Erstmals konnte im Rahmen einer Lipidsenkerstudie eine eindeutige Reduktion der Gesamtmortalität um 30% nachgewiesen werden, sowie eine Senkung der KHK-Mortalität um 42% (Simvastatin: n = 111; Plazebo: n = 189). Im einzelnen starben in der Simvastatin-Gruppe 182 Patienten (=8%), gegenüber 256 Todesfällen in der Plazebo-Gruppe (=12%). In der Simvastatin Gruppe erlitten 431 Patienten (=19%) einen Herzinfarkt, gegenüber 622 in der Plazebo-Gruppe (=28%). Die ACVB Rate konnte bei den Patienten mit Simva-

statin um 37% gesenkt werden [12]. Insgesamt zeigt die 4S Studie eine bis dahin ungeahnte Prognoseverbesserung bei dieser Risikopopulation herzkranker, hypercholesterinämischer Patienten. In einer Nachanalyse der 4 S Studie konnte *Pedersen et al* zeigen, daß es zudem zu einer signifikanten Senkung der Schlaganfälle und TIA's in der Simvastatin-Gruppe kam. Die Rate an Schlaganfällen und TIA's konnte im Rahmen der 4S-Studie um 28% gesenkt werden (Simvastatingruppe: 75 Ereignisse, Plazebo: 102 Ereignisse). Darüberhinaus konnte im Rahmen der 4S Studie gezeigt werden, daß die Untergruppe der 202 Diabetiker (105 in der Simvastatin

Ereignisrate unter Plazebo (P):	22,6 %
Ereignisrate unter Verum (Simvastatin)(V):	15,9 %
Relative Risikoreduktion [(P-V)/P]:	30,0 %
Absolute Risikoreduktion (P-V):	6,7 %
Zahl der zu Behandelnden um ein Ereignis zu verhindern [1/(P-V)]:	15

Tabelle 8: Eckdaten zur 4S Studie

Gruppe, 97 in der Plazebo Gruppe) mit Abstand den größten Gewinn aus einer lipidsenkenden Therapie zogen [8]. Die kardiovaskuläre Ereignisrate konnte hier um 55% gesenkt werden, - ein Therapie-Erfolg der in den Diabetiker Studien zur Optimierung der Blutzuckereinstellung bislang noch nicht gesehen wurde.

HMG-CoA Reduktasehemmer versus PTCA

Atorvastatin versus Revascularisation Treatments (AVERT)

Es erscheint folgerichtig, daß eine für die Sekundärprävention gesicherte nichtinvasive Therapie - wie die Lipidsenkertherapie - mit interventionellen Verfahren verglichen wird. Zu diesem Zwecke wurde die AVERT Studie in Europa, den USA und Kanada an insgesamt 37 Kliniken durchgeführt und gerade vor kurzem publiziert [7]. Die AVERT Studie hatte zum Ziel den klinischen Verlauf bei KHK-Patienten zu verfolgen, die entweder einer hochdosierten Atorvastatin Therapie (80 mg pro Tag) zugeführt wurden oder sich einer PTCA unterzogen. Einschlusskriterien für die Studie waren: Empfehlung einer PTCA, 1 natives Koronar-Segment mit >50% Stenose, LDL-Cholesterin >115 mg/dl, Triglyceride < 500 mg/dl, linksventrikuläre Ejektionsfraktion >40% und im Belastungs-EKG weniger als 2 mm ST-Strecken-senkung. Eine Hauptstammstenose sowie eine Dreifäß-KHK galt ebenso wie eine instabile Angina pectoris, ein Herzinfarkt in den letzten 2 Wochen oder auch eine EF < 40% als Ausschlusskriterium. Insgesamt wurden 341 Patienten in diese Studie aufgenommen, von denen 164 mit 80 mg Atorvastatin als Lipidsenker behandelt wurden und keine PTCA erhielten. 177 Patienten erhielten dagegen eine PTCA. Die mit einer PTCA behandelten Patienten bekamen eine vom Untersucher zu entscheidende Standardtherapie („usual care“), wobei auch - vergleichsweise niedrig do-

sierte - Lipidsenker eingesetzt wurden (73% der Patienten). In der mit 80 mg Atorvastatin behandelten Gruppe wurde das Gesamtcholesterin von 223 mg/dl auf 151 mg/dl gesenkt (-31%) und das LDL-Cholesterin von 145 mg/dl auf 77 mg/dl (-46%). In der PTCA Gruppe wurde das Gesamtcholesterin von 222 mg/dl auf 197

mg/dl gesenkt (-10%) und das LDL-Cholesterin von 147 mg/dl auf 119 mg/dl (-18%). Über die Laufzeit der Studie von 18 Monaten traten bei 22 Patienten der Atorvastatin Gruppe (=13%) und bei 37 Patienten der PTCA Gruppe (=21%) kardiale Ischämien auf. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 36% ($p = 0.048$) zu Gunsten der Atorvastatin Behandlung. Diese Daten müssen in größeren Kohorten noch verifiziert werden, da es sich um

raum einen Re-Infarkt erlitten ($p < 0.001$). Die Infarktrate innerhalb von sieben Jahren lag bei den scheinbar „herzgesunden“ Diabetikern bei 20.2% ! und bei den KHK-erkrankten Diabetikern sogar bei 45% ($p < 0.001$). Somit hatten die „herzgesunden“ Diabetiker mit 20.2 % ebenso viele Infarkte wie die an KHK erkrankten Nichtdiabetiker (kein signifikanter Unterschied). Die von *Haffner et al* erhobenen Daten stimmen mit denen aus der 4 S Stu-

beim Diabetiker jedoch wichtig und für den Verlauf der diabetischen Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie von grundlegender Bedeutung. Bezüglich der koronaren Makroangiopathie stellt die Lipidsenkung heutzutage jedoch die wesentliche Stütze im Therapiekonzept von Diabetikern dar, - und zwar bereits im Rahmen der „Primärprävention“.

Ereignisrate unter „PTCA & Standard-Therapie“ (P):	20,9 %
Ereignisrate unter Hochdosis-Lipidsenkung (80 mg Atorvastatin) (V):	13,4 %
Relative Risikoreduktion [(P-V)/P]:	35,8 %
Absolute Risikoreduktion (P-V):	7,5 %
Zahl der zu Behandelnden um ein Ereignis zu verhindern [1/(P-V)]:	13

Tabelle 8: Eckdaten zur AVERT Studie (bitte beachten: lediglich „ischämische Ereignisse“)

ein relativ kleines und vergleichsweise gesundes Patientenkollektiv handelte, das sich auf insgesamt 37 Kliniken verteilte. Dennoch ist die Beobachtung der AVERT Studie wichtig und wird unter Umständen unser weiteres therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit KHK weitreichend beeinflussen.

die überein. Die Autoren schlußfolgern aus dieser Studie, - und die Diabetes Fachgesellschaften schließen sich dieser Einschätzung an, - daß ein Diabetiker selbst ohne manifeste KHK bereits als Hochrisikopatient angesehen werden muß und die kardiovaskulären Risikofaktoren so aggressiv behandelt werden müssen wie im Rahmen der Sekundärprävention beim Nichtdiabetiker. Somit sollte das Ziel LDL-Cholesterin bei Patienten mit Diabetes mellitus - auch im Rahmen der „Primärprävention“ - unter 100 mg/dl liegen. Jeder Diabetiker muß nach den Kriterien der „Sekundärprävention“ behandelt werden. An dieser Stelle muß dringend davor gewarnt werden, eine notwendige Lipidsenkertherapie beim Diabetiker unter der Vorstellung zu verschieben, daß zunächst einmal der Blutzucker besser eingestellt werden müsse, bevor an eine medikamentöse Lipidsenkung gedacht werden könne. Wir wissen, daß die Güte der Blutzuckereinstellung für den Verlauf der koronaren Makroangiopathie keine wesentliche Rolle spielt und lediglich eine suffiziente Lipidsenkung die Infarktrate zu senken vermag. Im Rahmen der 4S Studie konnte durch die alleinige Gabe von Simvastatin die Infarktrate der Diabetiker in den Bereich der Nicht-Diabetiker zurückgeführt werden. Man kann daher sagen, daß die Lipidsenkung für den Verlauf der KHK beim Diabetiker wichtiger ist, als ein optimal eingestellter Blutzucker. Ein optimal eingestellter Blutzucker ist

Stellenwert der HMG-CoA Reduktasehemmer bei zerebralen Durchblutungsstörungen

Quasi als „Nebenprodukt“ der großen Lipidsenkerstudien konnte gezeigt werden, daß die Senkung des atherogenen LDL-Cholesterins auch zu einer Reduktion cerebrovaskulärer Ereignisse führt. Ereignisse wie Schlaganfall oder TIA konnten im Rahmen der 4S Studie um 28% reduziert werden, bei der CARE Studie um 31% und der LIPID Studie um 19%. Bei all diesen Studien waren cerebrovaskuläre Ereignisse nicht die primären Endpunkte oder gar Einschlusskriterium, so daß es sich bezüglich der cerebrovaskulären Ereignisse bei diesen Studien um „Primärpräventionsstudien“ handelt. In einer „Meta-Analyse“ von insgesamt 28 Studien mit insgesamt 49477 Patienten unter Therapie mit HMG-CoA Reduktasehemmer und 56636 Kontrollpersonen, sahen Bucher et al eine Senkung des Schlaganfallrisikos (tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall) im Sinne der Primärprävention von 24% [3]. Es ist davon auszugehen, daß der günstige Effekt, den die HMG-CoA Reduktasehemmer bezüglich der KHK bereits bewiesen haben, auch im Bereich der Schlaganfallprophylaxe zu sehen sein wird.

Stellenwert der HMG-CoA Reduktasehemmer bei Diabetes mellitus

Die Arbeitsgruppe um *S.M. Haffner* setzte die altbekannte Tatsache, daß Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ein deutlich erhöhtes KHK-Risiko haben, in Relation zum KHK-Risiko von Nicht-Diabetikern [5]. Dabei wurde die kardiovaskuläre Ereignisrate von scheinbar „Herzgesunden“ Diabetikern mit der Ereignisrate von bereits an KHK-erkrankten Diabetikern verglichen sowie die kardiovaskuläre Ereignisrate von „Herzgesunden“ sowie an KHK-erkrankten, nicht-diabetischen Patienten. *Haffner et al* erfaßten die Herzinfarktrate über sieben Jahre hinweg (tödliche und nicht-tödliche Infarkte) bei insgesamt 1373 nichtdiabetischen Personen sowie bei 1059 Diabetikern. Dabei hatten innerhalb von sieben Jahren 3,5% der nichtdiabetischen „Herzgesunden“ einen Infarkt, wohingegen 18,8% der nichtdiabetischen KHK-Patienten in diesem Zeit-

Schlußfolgerungen

Die lipidsenkende Therapie mit HMG-CoA Reduktasehemmern hat sich in zahlreichen Studien zur Primär- und Sekundärprävention der KHK bewährt. Die „natürlichen“ Reduktasehemmer (Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin) verfügen bereits über eine große Anzahl gut dokumentierter Studien. Aufgrund der späteren Entwicklung stehen große Interventionsstu-

dien im Sinne von „evidence based medicine“ für die neueren „synthetischen“ Reduktasehemmer noch aus. Die Ergebnisse erster kleinerer Studien, wie die oben vorgestellte AVERT-Studie, lassen auch für diese Substanzen auf günstige Studiendaten hoffen, - die allerdings im Gegensatz zu den älteren, gut dokumentierten „natürlichen“ Reduktasehemmern bislang noch ausstehen. Alleine für das Pravastatin können wir auf über 100 000 nach „good clinical practice“ Richtlinien verfolgte „Patientenjahre“ zurückblicken. Diese Substanzgruppe der Reduktasehemmer ist in der Lage, sowohl die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Gesamtmortalität günstig zu beeinflussen. Je größer das KHK-Risiko der zu behandelten Gruppe, um so günstiger ist der Einsatz eines Lipidsenkens. So müßten in einer Patientengruppe mit dem Hochrisikoprofil der 4S Studie (mit immerhin einer Ereignisrate von 22,6%) lediglich 15 Personen behandelt werden, um ein Infarktereignis zu verhindern. Die anderen Studienpopulationen hatten aufgrund der Einschlusskriterien gesündere Studienteilnehmer und folglich eine durchweg geringere Ereignisrate (Eignisraten aus der Placebogruppe: CARE: 13,2%; LIPID: 10,3%; WOS: 7,9%; AFCAPS / TexCAPS: 2,9%). Aufgrund der geringeren Zahl von Ereignissen, - als Ausdruck eines gesünderen Studienkollektives, nimmt die Zahl der zu Behandelnden um einen Infarkt zu verhindern beständig zu. So mußten um einen Infarkt zu verhindern bei der CARE Studie 31, bei der LIPID Studie 35, bei der WOS Studie 40 und bei der AFCAPS / TexCAPS 80 Personen behandelt werden. Eine lipidsenkende Therapie mit HMG-CoA Reduktasehemmern trägt zur Verhinderung eines Herzinfarktes bei, - und dies sowohl im Sinne der Sekundär- als auch (bei einem entsprechenden Risiko-Kollektiv) im Sinne der Primärprävention. Die Untergruppe der „Diabetiker“ hat bei allen HMG-CoA Reduktasehemmerstudien absolut gesehen den größten Nutzen einer Lipidsenkertherapie, so daß sich die Fachgesellschaften hier bereits für eine frühzeitige LDL Senkung unter 100 mg/dl aussprechen. Die derzeit gültigen Empfehlungen für präventivmedizinische Maßnahmen können unter der Adresse „<http://www.chd-taskforce.com>“ im Internet abgerufen werden. Der Einsatz von

HMG-CoA Reduktasehemmern zur Prävention cerebrovaskulärer Erkrankungen scheint eine weitere sinnvolle Anwendung von HMG-CoA Reduktasehemmern zu sein, - wobei hier jedoch noch die definitiven Studien ausstehen. Die als KHK Studien konzipierten Untersuchungen lassen jedoch hoffen, das eine Lipidsenkung die Apoplexrate zu senken vermag. Hier dürfen wir insbesondere auf die noch ausstehenden Studien der „neueren“ HMG-CoA Reduktasehemmer gespannt sein. Trotz aller Euphorie soll an dieser Stelle nicht vergessen werden darauf hinzuweisen, daß die alleinige Senkung des LDL-Cholesterins für die KHK Prävention nicht ausreicht. Allgemeinmaßnahmen wie Aufgabe des Rauchens, Steigerung der körperlichen Aktivität, Normalisierung des Körpergewichtes, Einhalten einer „gesunden Ernährung und Lebensführung“ sind Faktoren, auf deren Stellenwert im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden konnte, deren Bedeutung für die Prävention der koronaren Herzkrankheit jedoch unbestritten sind.

Literatur

1. Allhof, P., Laaser, U., Heinrich, J.: Kompendium der Lipid-Studien, Springer Verlag, Berlin, 1991.
2. Anonymous: Was lehren uns die großen Studien? Der Arzneimittelbrief, 33 (1999) 25-27.
3. Bucher, H.C., Griffith, L.E., Guyatt, G.H.: Effect of HMG CoA reductase inhibitors on stroke. A metaanalysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med, 128 (1998) 89-95.
4. Grundy, S.M., Balady, G.J., Criqui, M.H., Fletcher, G., Greenland, P., Hiratzka, L.F., HoustonMiller, N., KrisEtherton, P., Krumholz, H.M., LaRosa, J., Ockene, I.S., Pearson, T.A., Reed, J., Washington, R., Smith, S.C.: AHA Science Advisory, Guide to Primary Prevention of Cardiovascular Diseases: A Statement for Healthcare Professionals From the Task Force on Risk Reduction. Circulation, 95 (1997) 2329-2331.
5. Haffner, S.M., Lehto, S., Ronnema, T., Pyörälä, K., Laakso, M.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction, N. Engl. J. Med, 339 (1998) 229-234.
6. Ornish, D., Brown, S.E., Scherwitz, L.W., Billings, J.H.: Can life style changes reverse coronary heart disease? Lancet, 336 (1990) 129-133.
7. Pitt, B., Waters, D., Brown, W.V., van Boven, A.J., Schwartz, L., Title, L.M., Eisenberg, D., Shurzinske, L., McCormick, L.S.: Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators (AVERT). Aggressive lipidlowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease, N. Engl. J. Med, 341 (1999) 70-76.
8. Pyörälä, K. et al.: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease, Diabetes Care, 4 (1997) 614-620.
9. Ridker, P.M., Rifai, N., Pfeffer, M.A., Sacks, F.M., Moye, L.A., Goldman, S., Flaker, G.C., Braunwald, E.: Inflammation, Pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation, 98 (1998) 839-844.
10. Sacks, F.M., Moye, L.A., Davis, B.R., Cole, T.G., Rouleau, J.L., Nash, D.T., Pfeffer, M.A., Braunwald, E.: Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with Pravastatin and recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events trial. Circulation, 97 (1998) 1446-1452.
11. Sacks, F.M., Pfeffer, M.A., Moye, L.A., Rouleau, J.L., Rutherford, J.D., Cole, T.G., Brown, L., Warnica, J.W., Arnold, J.M.O., Wun, C.C., Davis, B., Braunwald, E.: The Effect of Pravastatin on Coronary Events After Myocardial Infarction in Patients With Average Cholesterol Levels. N. Engl. J. Med, 335 (1996) 1001-1009.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet, 344 (1994) 1383-1389.
13. Schaefer, J.R.: Präventive Kardiologie. Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1998.
14. Schaefer, J.R., Herzum, M.: Arteriosklerose und koronare Herzerkrankung Stärken und Lücken im klassischen Risikofaktorenkonzept. Herz, 23 (1998) 153-162.
15. Schneider, J., Steinmetz, A., Schaefer, J.R.: Lipidtherapie. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1996.
16. Shepherd, J., Cobbe, S.M., Ford, I., Isles, C.G., Lorimer, A.R., MacFarlane, P.W., McKillop, J.H., Packard, C.J.: Prevention of Coronary Heart Disease With Pravastatin in Men With Hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med, 333 (1995) 1301-1307.
17. The LongTerm Intervention With Pravastatin In Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels, N. Engl. J. Med, 339 (1998) 1349-1357.
18. West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Influence of Pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). Circulation, 97 (1998) 1440-1445.

Anschrift des Autors:

PD Dr. Jürgen R. Schaefer

Oberarzt der Klinik und Leiter der

Arbeitsgruppe Präventive Kardiologie

Klinik für Innere Medizin - Kardiologie

Baldingerstr., D-35033 Marburg

Tel: 06421-286-6462

Fax: 06421-286-7019

e-mail:

schaefer@mail.uni-marburg.de