

Lipidsenker in der Primärprävention erfolgreich

RICHARD ALTORFER

Die Studie ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) mit über 10 000 Patienten konnte nachweisen, dass Patienten mit einer Hypertonie und mindestens drei zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren, jedoch ohne Hypercholesterinämie, von einer primärpräventiven Therapie mit dem Lipidsenker Atorvastatin profitieren. Das kardiovaskuläre Risiko unter Atorvastatin war bereits vor dem geplanten Ende der Studie statistisch signifikant gesenkt worden.

Einleitung

Dass die Senkung der Lipidspiegel bei Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko die Gefahr von kardiovaskulären Ereignissen senkt, ist durch zahlreiche Studien bewiesen. Nicht gesichert war bisher hingegen, ob eine lipidsenkende Therapie in der Primärprävention bei hypertensiven Patienten ohne Hyperlipidämie eine positive Wirkung entfaltet. Der ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) sollte hier eine Klärung bringen.

Die Studie

19 342 Patienten zwischen 40 und 79 Jahren mit einer Hypertonie und mindestens drei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wurden in die ursprüngliche Studie aufgenommen. Als weitere Risikofaktoren galten: linksventrikuläre Hypertrophie, Diabetes mellitus Typ 2, periphere arterielle Verschlusskrankheit, vorangegangener zerebrovaskulärer Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke, Alter über 55 Jahre, Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Rauchen, ein Total-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Index über 6 sowie eine positive Familienanamnese.

Die Studienpopulation wurde anschließend aufgeteilt in einen blutdrucksenkenden und einen lipidsenkenden Arm. Bedingung für die Aufnahme war ein Total-Cholesterin von unter 6,5 mmol/l; darüber hinaus durften die Probanden nicht mit Statinen behandelt worden sein. Als hypertensive Grenzwerte galten systolisch mindestens 160 mmHg und diastolisch mindestens 100 mmHg bei unbehandelten beziehungsweise 140 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch bei antihypertensiv behandelten Patienten.

Merkpunkt

- In der plazebokontrollierten ASCOT-LLA-Studie zur Primärprävention bei Risikopatienten mit durchschnittlichen oder unterdurchschnittlichen Cholesterinwerten sank das kardiovaskuläre Risiko unter dem Lipidsenker Atorvastatin.

Die insgesamt 10 305 dem lipidsenkenden Arm (LLA) zugeordneten Patienten wurden randomisiert eingeteilt in eine Gruppe mit 10 mg Atorvastatin (Sortis®) und eine mit Plazebo.

Die Studie war auf eine Dauer von fünf Jahren geplant. Als primäre Endpunkte galten nichttödlicher Herzinfarkt und tödliche kardiovaskuläre Ereignisse. Das Ethikkomitee empfahl allerdings bereits nach zwei Jahren, den lipidsenkenden Arm zu stoppen, weil sich in der Atorvastatin-Gruppe eine signifikante Reduktion der primären Endpunkte und eine signifikante Reduktion der Schlaganfallinzidenz zeigte.

Resultate

Beim vorzeitigen Studienende, nach insgesamt 33 041 Patientenjahren, liessen sich die Resultate von 10 186 Patienten des lipidsenkenden Arms auswerten.

Es zeigte sich, dass in der Atorvastatin-Gruppe das Cholesterin nach einem Jahr um 1,3 mmol/l und das LDL-Cholesterin um 1,2 mmol/l und am Ende der Studie noch um 1,0 mmol/l (entsprechend 19% bzw. 29%) gesenkt worden war.

Lipidsenker in der Primärprävention erfolgreich

Auch die Triglyzeride waren verglichen mit Placebo bis Studienende um 14 Prozent gesunken. Die Blutdruckwerte waren in beiden Gruppen vergleichbar (im Durchschnitt um 138/80 mmHg).

Primäre Endpunkte traten in der Atorvastatin-Gruppe 100 auf (dies entspricht 6 je 1000 Patientenjahre), während es in der Placebogruppe deren 154 (9,4 je 1000 Patientenjahre) waren. Die relative Risikoreduktion betrug dementsprechend 36 Prozent. Auch bei 4 der 7 sekundären Endpunkte ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atorvastatin, unter anderem bei der Inzidenz tödlicher und nichttödlicher Schlaganfälle. Relevante Nebenwirkungen waren unter 10 mg Atorvastatin nicht zu verzeichnen. Auch die Leberenzyme blieben im Vergleich zu Placebo unverändert. Ein Fall von Rhabdomyolyse trat in der Atorvastatin-Gruppe auf, doch waren dafür vermutlich andere Ursache verantwortlich. Marginale Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erreichten keine statistische Signifikanz beziehungsweise wiesen keinen sicheren Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. Beispielsweise traten von den 13 lebensbedrohlichen Arrhythmien deren 10 in der Atorvastatin-Gruppe auf, jedoch hatten lediglich 6 beziehungsweise 2 Patienten im Lauf der vorangehenden sechs Monate ihre zugeordneten Medikamente eingenommen. Eine gewisse Bedeutung hat im Hinblick auf entsprechende Befunde in der PROSPER-Studie die Tatsache, dass – in Übereinstimmung mit allen andern Statin-Grossstudien – keine erhöhte Krebsrate beobachtet wurde. Das unterstützt die Vermutung, dass bei PROSPER besondere Umstände für die erhöhte Inzidenz von Krebserkrankungen in derjenigen Grup-

pe, die Pravastatin (Mevalotin®, Selipran®) erhielt, verantwortlich waren.

Beurteilung

Die Resultate von ASCOT bestätigen hinsichtlich der Lipidsenkung die Ergebnisse früherer Grossstudien mit Statinen wie WOSCOPS und AFCAPS/TextCAPS. Die Autoren gehen davon aus, dass der Effekt auf die relative Risikoreduktion gar grösser gewesen wäre, wenn die Studie wie vorgesehen fünf Jahre gedauert hätte oder wenn eine höhere Atorvastatin-Dosis gewählt worden wäre. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die absolute Differenz zwischen Atorvastatin und Placebo bezüglich Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse (primäre Endpunkte) lediglich 3,4 pro 1000 Patientenjahre betrug. Anders gesagt: Die Wahrscheinlichkeit, als gut eingestellter Hypertoniker innerhalb der nächsten fünf Jahre keinen Herzinfarkt zu erleiden, steigt somit unter einer lipidsenkenden Statinbehandlung lediglich von 95 auf 97 Prozent. Statistisch gesehen ein kleiner Erfolg, für die Betroffenen ein entscheidender.

Auffällig war, dass bei der Subgruppenanalyse Diabetiker und vor allem Frauen hinsichtlich der primären Endpunkte weniger bis gar nicht von Atorvastatin profitierten. Allerdings ist dieses Ergebnis möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in diesen Gruppen die absolute Zahl der Ereignisse klein war und die statistische Signifikanz aus diesem Grund fehlte. Immerhin konzidieren die Studienverantwortlichen, dass die relativ kleine Zahl in der Studie eingeschlossener Frauen ein Mangel ist – so wie übrigens auch bei anderen Grossstudien. Der Nutzen von lipidsenkenden Massnah-

men, speziell einer Statin-Therapie, ist in Populationen, bei denen die koronare Herzkrankheit häufiger ist als der Schlaganfall, grundsätzlich grösser als der Nutzen einer antihypertensiven Therapie. ASCOT zeigt aber, dass die Lipidsenkung zur optimalen Blutdruckeinstellung einen Zusatznutzen bringt, und zwar auch bei jenen Patienten, die normale oder gar erniedrigte Lipidwerte aufweisen. Zweifellos müssen aber beide Risikofaktoren berücksichtigt werden. Ob es zu – positiven oder negativen – Interaktionen zwischen den blutdrucksenkenden Therapien von ASCOT und der Statin-Therapie gekommen ist, wird am Ende der gesamten Studie noch zu evaluieren sein. ●

Peter S. Sever et al.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–58, published online April 2, 2003.
Lars H. Lindholm and Ola Samuelsson: What are the odds at ASCOT today? (Commentary). Lancet 2003; 361: 1144–45.

Richard Altorfer

Die Berichterstattung über ASCOT-LLA wurde angeregt und finanziell unterstützt von Pfizer (Schweiz) AG. Auf den Text nahm die Firma keinerlei Einfluss.