

Diskussionen um PROVE IT

Bewährtes und Neues aus der Kardiologie (II)

RICHARD ALTORFER

Eine der vermutlich am meisten beachteten Studien, die am 52. wissenschaftlichen Jahreskongress des ACC vergangenen März in New Orleans vorgestellt wurde, war PROVE IT. Die Studie führte vor allem wegen ihrer doch eher überraschenden Resultate zu ausgedehnten Diskussionen, die noch immer anhalten. Was bedeuten die Resultate für die Statin-Behandlung in der Sekundärprävention von kardiovaskulären Risikopatienten?

Referate und Satellitensymposien anlässlich des ACC-Kongresses in New Orleans, Pressemitteilungen von Bristol-Myer Squibb, Pfizer und diversen Agenturen sowie Gespräche mit unabhängigen Fachleuten.

Angelegt war PROVE IT – TIMI 22 (*Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombosis in Myocardial Infarction 22*) als multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich der beiden Statine Pravastatin und Atorvastatin. Die zugrunde liegende Annahme war, dass die Standarddosierung von 40 mg Pravastatin in der Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom der hoch dosierten Behandlung mit 80 mg Atorvastatin ebenbürtig sei. Dies galt es zu beweisen.

Studienanlage

In PROVE IT eingeschlossen wurden 4126 Patienten innerhalb von zehn Tagen nach Auftreten eines akuten Koronarsyndroms. 78 Prozent der Probanden waren Männer; das Durchschnittsalter war 58 Jahre. Die Studiendauer betrug zwei Jahre. Die Patienten erhielten entweder 40 mg Pravastatin oder 80 mg Atorvastatin täglich. 80 mg Atorvastatin sind eine bei uns unüblich hohe Statindosis, die zu LDL-Werten von unter 2 mmol/l führt. Ziel waren in der Pravastatin-Gruppe LDL-Werte von 2,59 mmol/l (100 mg/dl), in der Atorvastatin-Gruppe 1,81 mmol/l (70 mg/dl). Primäre Endpunkte waren die Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris mit Hospitalisation, Revaskularisation (später als 30 Tage nach der Randomisierung) oder Schlaganfall. Der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, dass alle Patienten zusätzlich in eine Gruppe mit dem Chinolon Gatifloxacin (das in der Schweiz nicht im Handel ist) oder mit Placebo randomisiert wurden. Ziel dieses Teils der Studie war herauszufinden, ob eine antibiotische Therapie die Rate kardiovaskulärer Ereignisse zu reduzieren vermag oder nicht. Hintergrund ist die Hypothese, dass der koronaren Herzkrankheit eine bakterielle Infektion zugrunde liegt bezie-

hungsweise dass ein infektiöses Geschehen die Plaquebildung oder Plaqueruptur begünstigt. Die Resultate dieses Teils der Studie stehen noch aus und werden zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht.

Nicht ganz erwartete Resultate

Die Studienresultate erfüllten die Erwartungen der Verantwortlichen nicht ganz. Zwar liessen sich die Ziele bezüglich LDL-Werten sowohl in der Pravastatin- wie in der Atorvastatin-Gruppe erreichen. Beim kombinierten primären Endpunkt hingegen ergab sich ein Vorteil der hoch dosierten Therapie mit Atorvastatin im Vergleich zu 40 mg Pravastatin. Die relative Risikoreduktion betrug nach zwei Jahren 16 Prozent und war statistisch signifikant – was unter den Experten denn doch Erstaunen auslöste. Einige sahen Stunden nach der Präsentation der Resultate bereits das «Aus» für das so lange bewährte Pravastatin. Die genauere Analyse der Studienresultate führte dann allerdings bald zu vorsichtigeren Interpretationen. Betrachtet man nämlich statt der Gesamtheit der Studienpopulation nur jene immerhin 73 Prozent der Patienten, deren LDL-Werte zu Beginn unter 3,23 mmol/l (125 mg/dl) lagen, verschwand der Vorteil von Atorvastatin zwar nicht völlig, reduzierte sich jedoch auf einen statistisch nicht signifikanten kleinen Unterschied. Mit andern Worten: 80 mg Atorvastatin waren in erster Linie bei jenen Patientinnen und Patienten ein Vorteil, deren LDL über 3,23 mmol/l lag. In dieser Gruppe betrug die relative Risikoreduktion von Atorvastatin gegenüber Pravastatin deutliche 34,1 Prozent (20,1 vs. 28,2% Ereignisse innert zwei Jahren). Bei den Übrigen war zwischen den beiden Statinen kein signifikanter Unterschied auszumachen

Diskussionen um PROVE IT

(relative Risikoreduktion 7,0% bei 23,5 bzw. 25,6% Ereignisrate).

Bei aller Konkurrenz zwischen zwei potenten Statinen ist festzuhalten und wurde von allen Fachleuten auch immer wieder betont: Am wichtigsten bleibt die Tatsache, dass Statine in dieser (und nicht nur in dieser) Phase der koronaren Herzkrankheit unbedingt und in ausreichender Dosierung einzusetzen sind. Auf welches Präparat die Wahl am Ende fällt, ist in den meisten Fällen zweitrangig und hängt davon ab, welchen Eigenschaften der behandelnde Arzt mehr Bedeutung zumisst: der Wirkpotenz, der langjährigen Erfahrung, den potenziellen Nebenwirkungen und so weiter.

Unterschiede in der Verträglichkeit

Zweifellos und bekanntermassen lassen sich mit hoch dosiertem Atorvastatin stärkere Senkungen der Lipidspiegel erzielen als mit Pravastatin. Die Frage ist: Zu welchem Preis bei welchen Vorteilen? Auch diese Frage trieb die Fachleute in New Orleans um. Vor allem, weil unter der hohen Dosis Atorvastatin insgesamt zwar selten, aber statistisch häufiger als unter Pravastatin Leberenzym erhöhungen (Alanin-Transferase) auftraten, nämlich bei 3,3 gegenüber 1,1 Prozent der Behandelten. Und dies, obwohl das Studienprotokoll Patienten unter einer Medikation mit Präparaten ausschloss,

die das CYP450-System stark hemmen. Es ist das Argument nicht von der Hand zu weisen, dass in einem durchschnittlichen Patientenkollektiv ein gewisser Teil der Betroffenen Medikamente mit CYP450-Hemmung einnimmt, was das Interaktions- und in der Folge das Nebenwirkungsrisiko unter Atorvastatin erhöht. Nicht ganz geklärt ist andererseits, ob und welche klinische Bedeutung der Erhöhung der Leberenzyme zukommt. Immerhin kam es bei keinem Studienpatienten etwa zu einer Rhabdomyolyse, waren die Fälle von Myalgie und CK-Erhöhung nur geringfügig, jedenfalls statistisch nicht signifikant unterschiedlich und waren auch die Abbruchraten in beiden Gruppen völlig vergleichbar.

Diskussionen um PROVE IT

Bedeutung für den Allgemeinpraktiker

Im Grunde genommen ergibt sich als wichtigste Information für den Allgemein- arzt diese: Statine sind in der Sekundär- prävention unverzichtbar und werden noch immer zu wenig konsequent einge- setzt. Will heißen: Bei jedem Koronar-

Markennamen der erwähnten Wirkstoffe

Atorvastatin	Sortis®
Pravastatin	Selipran®

patienten sollte unmittelbar nach einem akuten Koronarsyndrom mit einer Statin- Therapie begonnen werden. Patienten mit LDL-Werten über 3,23 mmol/l beziehungsweise 125 mg/dl sollten das poten- teste Präparat – hier geprüft: Atorvastatin – erhalten. Bei allen andern Patienten darf die Wahl auch auf eines der anderen Sta- tine (hier: Pravastatin) fallen.

Anzufügen wäre noch dies: Für die Qua- lität von PROVE IT, ebenso wie allgemein für Studien, die nach EBM-Prinzipien durchgeführt werden, mag die Tatsache sprechen, dass das Resultat – zumindest auf den ersten Blick – ganz und gar nicht den Erwartungen der sponsernden Firma entsprach und dennoch in einem renom-

mierten Journal (New England Journal of Medicine) publiziert wurde. ●

Richard Altorfer

Interessenlage: Berichterstattung und Publika- tion des obigen wie auch des folgenden Bei- trags erfolgten ohne Unterstützung und unbe- einflusst von den interessierten Firmen.

Zwei in einer – kommt die «Poly-Pill»?

Bewährtes und Neues aus der Kardiologie (IIa)

RICHARD ALTORFER

Sie verspricht eine einfachere und wirksamere Therapie und eine bessere Compliance: die «Poly-Pill», das Medikament, das sowohl die Hypertonie als auch die Dyslipidämie und in der optimierten Form noch andere pathologische oder präpathologische Zustände behandelt. Anlässlich des Kongresses des ACC kam – selbstverständlich – auch sie zur Sprache, wenn auch zunächst in ihrer einfachsten Variante.

Erst kürzlich wurde sie zugelassen, die Kombi-Pille, bestehend aus dem Kalziumantagonisten Amlodipin und dem Lipidsenker Atorvastatin. Sie wird als eine wirksame und einfache Medikation zur Behandlung von Hypertonie und gleichzeitig vorliegender Dyslipidämie propagiert. Einsatzbereich ist vornehmlich die Hausarztpraxis, wie eine anlässlich des 52. wissenschaftlichen Jahreskongresses des American Congress of Cardiology in New Orleans vorgestellte Studie nahe legt.

Die Amlodipin/Atorvastatin-Studie

Die von der Firma Pfizer gesponserte Studie mit Amlodipin und Atorvastatin war nicht mehr als ein erster Schritt zum Nachweis des Nutzens der «kleinen» Kombi-Pille. Es handelt sich um eine 14 Wochen dauernde, offene und nicht vergleichende Untersuchung an immerhin 1220 Patienten. Der durchschnittliche Blutdruck bei Studienbeginn betrug 147/88 mm Hg und der mittlere LDL-Wert war 153 mg/dl. Die Patienten wurden zur Änderung ihrer Lebensgewohnheiten angehalten (Gewichtsabnahme, körperliche Betätigung, Rauchstopp). Zusätzlich erhielten sie die Kombi-Pille, je nach Bedarf in folgenden Dosierungen: 5/10 mg, 10/10 mg, 5/20 mg, 10/20 mg, 5/40 mg, 10/40 mg, 5/80 mg oder 10/80 mg Amlodipin/Atorvastatin. Diese grosse Variation an Kombinationen erlaubte, so Roy Blank, Monroe (North Carolina), einer der Studienverantwortlichen, eine exakt auf die individuellen Bedürfnisse zugeschnittene Therapie. Wichtigste Erfolgsparameter waren die Erreichung des Ziel-Blutdrucks gemäss den Guidelines des Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure VI sowie des Ziel-Cholesterinspiegels gemäss National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III am Ende der Studie. 57,7 Prozent der Probanden erreichten beide Ziele. 58 Patienten (4,8%) brachen die Behandlung wegen verschiedener Nebenwirkungen ab.

Nicht nur medizinische Aspekte

Es versteht sich, dass die Kombination zweier Blockbuster (in der Schweiz: Norvasc® und Sortis®) nicht nur das Interesse

der Ärzteschaft, sondern auch der Industrie erregt, unter anderem auch deshalb, weil die Kombination bis zu einem gewissen Grad eine zeitliche Ausdehnung des Patentschutzes von Substanzen erlaubt, deren Patentschutz am Auslaufen ist.

Probleme der wirklichen «Poly-Pill»

Die wirkliche «Poly-pill» wird sich allerdings nicht auf die Behandlung von Hypertonie und Hyperlipidämie beschränken. Zumindest denkbar ist der Einbezug von antidiabetisch wirkenden Mitteln und Plättchenhemmern. Eines der sich daraus ergebenden Probleme: die mögliche Zahl an Dosisvariationen nimmt mit jedem zusätzlichen Bestandteil erheblich zu. Bereits zwei unterschiedliche Dosierungen von Antidiabetika machen 16 Formen nötig. Versucht man, noch stärker auf die individuellen Dosisbedürfnisse einzugehen und fügt man auch noch einen Plättchenhemmer (oder gar zwei verschiedene wie Aspirin oder Clopidogrel) hinzu, erreicht die Zahl der Formulierungen rasch 250. Es versteht sich, dass eine derartige Palette leicht zur Verwirrung von Ärzten und Patienten führen kann.

Ein Problem immerhin zeigte sich in der Amlodipin/Atorvastatin-Studie nicht: Es kam zwar zu einer Addition der Nebenwirkungen, nicht aber zu synergistischen Nebenwirkungen. Soweit die Dosierung der einzelnen Komponenten in Kombination niedriger gehalten werden kann, ist sogar eher mit weniger Nebenwirkungen zu rechnen. Wie dem auch sei: Die Zukunft wird zeigen müssen, ob die zweifellos attraktive Aussicht auf eine Beschränkung auf ein einziges Medikament realistisch ist.

Richard Altorfer