

## Gefahr für Herz und Kreislauf sinkt um 22% Atorvastatin in Hochdosis bringt Vorteil

Eine besonders intensive Senkung des LDL-Cholesterins ist nach den nationalen und internationalen Leitlinien vor allem bei Patienten mit einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko angezeigt. Der zusätzliche Nutzen einer Hochdosisbehandlung mit Atorvastatin wird deutlich in der TNT-Studie („Treating to New Targets“)<sup>1</sup>, in der zum ersten Mal die Wirkung einer niedrigen Dosis eines Statins in einer Endpunktstudie mit einer hohen Dosis der gleichen Substanz verglichen wurde.

In dieser Untersuchung wurde geprüft, ob bei Patienten mit manifester, stabiler KHK und Hypercholesterinämie durch die intensive Senkung von LDL-Cholesterin mit 80 mg Atorvastatin auf eine mittlere LDL-Cholesterin-Konzentration von ungefähr 75 mg/dl die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu 10 mg Atorvastatin und einer mittleren LDL-Cholesterin-Konzentration von etwa 100 mg/dl weiter reduziert werden kann. Dazu wurden 10.001 Patienten, die mit Atorvastatin 10 mg vorbehandelt waren, randomisiert und doppelblind mit 10 mg oder 80 mg Atorvastatin über einen medianen Beobachtungszeitraum von 4,9 Jahre behandelt.

### LDL sank unter 80 mg/dl

Die LDL-Cholesterin-Ausgangswerte waren bereits durch die achtwöchige Vorbehandlung mit 10 mg Atorvastatin auf unter 100 mg/dl gesenkt worden und lagen im Schnitt bei 98 mg/dl bzw. 97 mg/dl. In der Doppelblindphase wurde durch die Behandlung mit 80 mg Atorvastatin Gesamt- und LDL-Cholesterin nochmals signifikant reduziert. Die mittleren LDL-Cholesterin-Werte im Studienverlauf betrugen in der 80-mg-Gruppe 77 mg/dl, während in der 10-mg-Gruppe die Werte auf dem niedrigeren Niveau der Vorphase blieben.

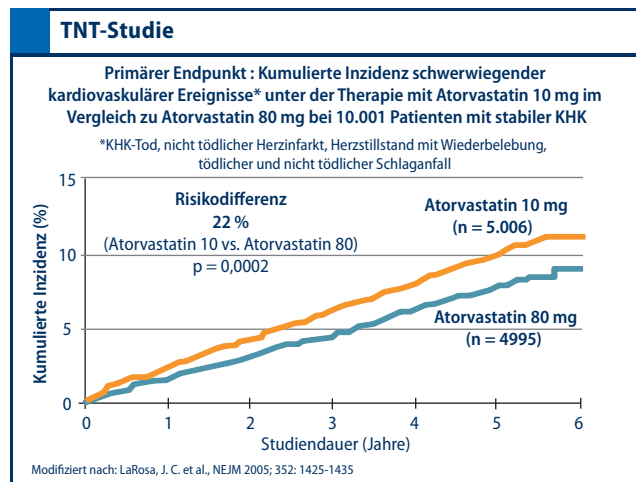
Der primäre Endpunkt der Studie (tödliche KHK, nicht tödlicher Herzinfarkt, Wiederbelebung nach Herzstillstand, tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall) konnte durch die intensive Behandlung statistisch hochsignifikant um 22%

reduziert werden. Im Verlauf der Studie traten unter der Behandlung mit 10 mg Atorvastatin insgesamt 548 erstmalige Ereignisse auf, während unter 80 mg 434 Ereignisse registriert wurden. Dieses Ergebnis ist primär durch die Reduktion der Herzinfarkt- und der Schlaganfallhäufigkeit bestimmt. In der 10-mg-Gruppe kam es zu 308 Herzinfarkten und 155 Schlaganfällen, in der 80-mg-Gruppe lediglich zu 243 Herzinfarkten und 117 Schlaganfällen. Die Verträglichkeit von Atorvastatin war in beiden Gruppen gut und vergleichbar mit den Ergebnissen aus anderen Studien mit Atorvastatin. Auch die beobachteten muskulären Nebenwirkungen lagen in der auch in anderen Studien beobachteten Größenordnung.

### Hochdosis reduziert Herzinsuffizienzrate

Eine Subgruppenanalyse der TNT-Studie<sup>2</sup> zeigte, dass durch die Hochdosisbehandlung auch das Risiko für eine Herzinsuffizienz – gemessen an der Zahl der Hospitalisierungen – reduziert werden konnte. In der Gruppe der Patienten, die mit Atorvastatin 80 mg behandelt wurden, wurden im Verlauf der Studie 122 wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert, verglichen mit 164 Patienten, die Atorvastatin 10 mg erhalten hatten – ein statistisch signifikanter Unterschied von 26%.

Analysiert man die 781 Patienten, bei denen bereits zu Beginn der Studie eine Herzinsuffizienz diagnostiziert worden war, wurde der Nutzen einer intensiven



Statinbehandlung noch deutlicher. In der 10-mg-Gruppe wurden 17,3% der Patienten wegen einer Herzinsuffizienz stationär behandelt. Im Vergleich dazu lag in der Gruppe, die eine Behandlung mit 80 mg Atorvastatin erhalten hatte, die Hospitalisierungsrate mit 10,6% signifikant um 41% niedriger.

Um auch den Langzeitnutzen einer Behandlung bewerten zu können, wurde in einer weiteren Post-hoc-Analyse der TNT-Studie<sup>3</sup> untersucht, ob auch hinsichtlich des Auftretens wiederholter Ereignisse ein Unterschied zwischen den beiden Therapien bestand. Während der Studiendauer trat bei 1.516 Patienten ein zweites kardiovaskuläres Ereignis auf. Dabei zeigte sich, dass die mit 80 mg behandelten Patienten gegenüber den mit 10 mg behandelten Patienten ein um 21% signifikant geringeres relatives Risiko für das Auftreten eines solchen zweiten kardiovaskulären Ereignisses aufwiesen (p < 0,0001). Auch für das Auftreten eines dritten, vierten und fünften kardiovaskulären Ereignisses waren die Inzidenzraten der intensiv behandelten Patienten signifikant um 24–29% geringer.

<sup>1</sup>LaRosa, J. C. et al., NEJM 2005, 352:1425;

<sup>2</sup>Khush, K. K. et al., Circulation 2007, 115:576;

<sup>3</sup>LaRosa, J. C. et al., Am J Cardiol 2010, 105:283