

# Was belegt PROVE-IT?

Mit PROVE-IT (PRavastatin Or AtorVastatin Evaluation and Infection Study) wurde kürzlich der erste Langzeitvergleich zweier Statine veröffentlicht. Leider sind die Ergebnisse wegen eines zweifelhaften Studienkonzeptes von geringer praktischer Relevanz.

In die multizentrische, multinationale vom Pravastatin-Hersteller gesponserten Studie werden 4162 Patienten (Durchschnittsalter 58 Jahre, 22 Prozent Frauen) innerhalb von 10 Tagen nach akutem Koronareignis (akuter Myokardinfarkt mit und ohne ST-Hebungen, instabile Angina pectoris) eingeschlossen und erhalten randomisiert Atorvastatin 80 mg oder Pravastatin 40 mg. Die mittlere Behandlungsdauer beträgt zwei Jahre.

Das Gesamtcholesterin darf initial maximal 240 mg/dl betragen, bei Vorbehandlung mit Statinen 200 mg/dl. Die bestehende medikamentöse Behandlung der koronaren Erkrankung mit ASS (93 Prozent), Warfarin (8 Prozent) Clopidogrel oder Ticlopidin (72 Prozent), Beta-Blockern (85 Prozent), ACE-Hemmern (69 Prozent) und AT-1-

Blockern (14 Prozent) wird fortgesetzt. Neben den Statinen sind weitere lipidsenkende Medikamente nicht erlaubt.

Zielkriterium ist ein 5-fach kombinierter primärer Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität und schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, stationär behandlungsbedürftige Angina pectoris, sowie Schlaganfall. Ziel ist es, die Nichtunterlegenheit von Pravastatin in üblicher Dosierung im Vergleich mit Atorvastatin in hoher Dosierung und stärkerer Lipidsenkung zu belegen.

Dies gelingt nicht. Innerhalb von zwei Jahren treten Todesfälle und vaskuläre Komplikationen nach Anwendung von Atorvastatin seltener auf (22,4 Prozent vs. 26,3 Prozent): NNT = 26. Allerdings werden nur die Komponenten „koronare Revaskularisation“ (16,3 Prozent vs. 18,8 Prozent) und „Notwendigkeit einer stationär behandlungsbedürftigen Angina pectoris“ (3,8 Prozent vs. 5,1 Prozent) günstig beeinflusst. Beide Endpunkte sind klinisch unscharf definiert. Bedingt durch vermehrte nicht-koronare Todesfälle in der Pravastatin-Gruppe ist die Gesamtmortalität in der mit Atorvastatin behandelten Gruppe in der Tendenz niedriger (2,2 Prozent vs. 3,2 Prozent).

Nach Subgruppenanalysen bringt eine Behandlung mit Atorvastatin einen Vorteil nur für Patienten, die jünger als 65 Jahre, keine


Diabetiker sind, nicht mit Statinen vorbehandelt wurden und ein LDL-Cholesterin > 125 mg/dl haben. Die Ergebnisse gelten zudem nur für Patienten mit akutem Koronareignis. Ob sie auf eine chronisch stabile koronare Herzerkrankung übertragen werden können, bleibt unbewiesen.

Schwere unerwünschte Wirkungen werden nicht berichtet. Die Transaminasen (3 Prozent vs. 1 Prozent) und die CK (3,3 Prozent vs. 2,7 Prozent) steigen zwar häufiger unter Atorvastatin, Rhabdomyolysen treten jedoch nicht auf.

Die Studie erscheint valide durchgeführt worden zu sein. Die Ergebnisse werden publiziert, obwohl der Sponsor nicht der Hersteller des besser abschneidenden Präparates ist.

Anders als die Überschrift der Publikation suggeriert, lässt das Konzept der Studie allerdings keine Aussagen darüber zu, ob die unterschiedliche Lipidsenkung oder die bei den Wirkstoffen unterschiedlich ausgeprägten pleiotropen Effekte für die Ergebnisse verantwortlich sind.

Auch weitere Fragen bleiben offen. So ist die Sicherheit einer hochdosierten Atorvastatin-Therapie unter den Bedingungen der alltäglichen Praxis unklar. Da 80 mg Atorvastatin über vier Monate nach akutem Koronar-Syndrom bereits das Risiko von Koronareignissen nachweislich senkt, bleibt unbewiesen, ob eine Behandlung über zwei Jahre notwendig ist. Von hohem Interesse wäre die Frage der Übertragbarkeit auf die chronische KHK, bei der der Nutzen von Simvastatin am besten dokumentiert ist. In den nächsten Jahren sind die Ergebnisse weiterer Direktvergleiche von Statinen zu erwarten, die hoffentlich einen Teil der Fragen beantworten.

Ein neuer Standard wird durch die Ergebnisse von PROVE-IT nicht etabliert. Hochdosiertes Atorvastatin über 2 Jahre scheint allenfalls bei unvorbehandelten, unter 65-jährigen Nicht-Diabetikern mit einem akuten Koronar-Syndrom sinnvoll. 

Dr. Kerstin Boomgaarden-Brandes,  
Dr. Isabel Püntmann, Dr. Hans Wille, Institut  
für Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte

## Buchmarkt

Peter Reuter  
**Springer Lexikon Medizin**

Das Nachschlagewerk vermittelt aktuelles medizinisches Wissen für Beruf und Ausbildung. Mit mehr als 80.000 Stichwörtern auf 2.800 Seiten und 44 Essays werden Informationen zu wichtigen gesundheitlichen Fragen geboten. Zielgruppe des Springer Lexikon Medizin sind sowohl Patienten als auch deren Angehörige sowie Ärzte, Medizinstudenten und medizinisches Hilfspersonal.

Springer Verlag,  
2004, 2.400 Seiten, 29,95 €  
ISBN 3-540-20412-1

