Leitliniengerechte Lipidtherapie

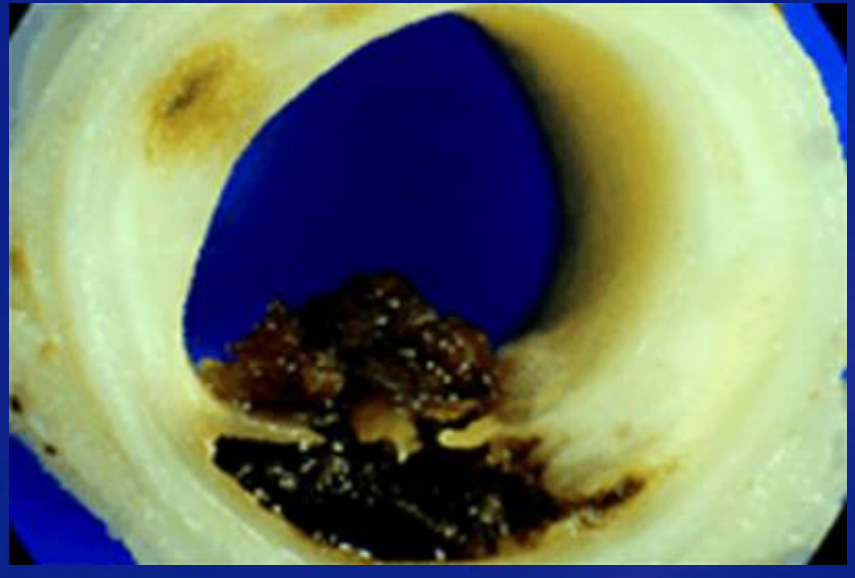
State of the Art

Thomas Wetzel

Gemeinschaftspraxis für Kardiologie, Dortmund

Dr. med. Walter Willgeroth

Dr. med. Thomas Wetzel

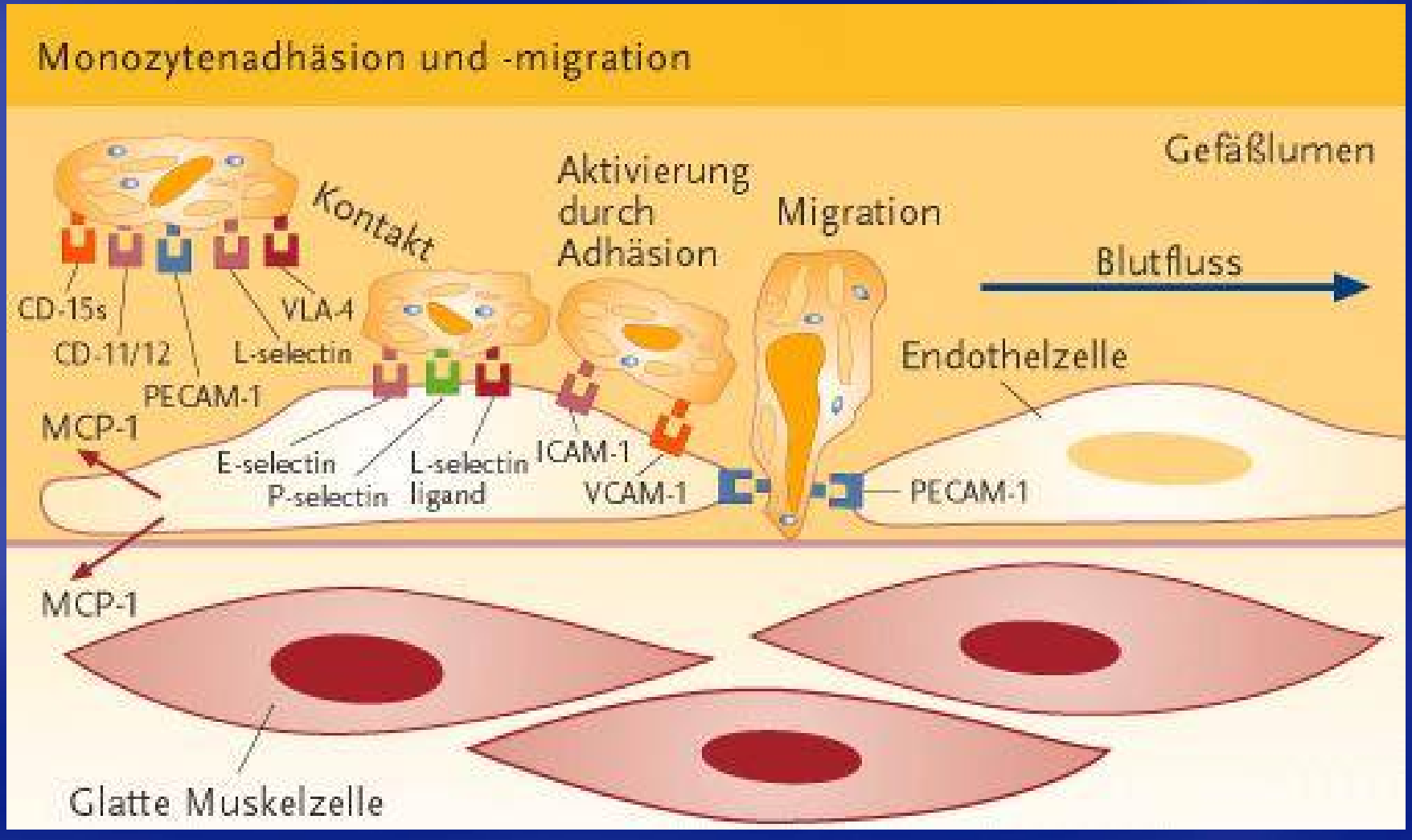


Castrop-Rauxel, 11. Februar 2009

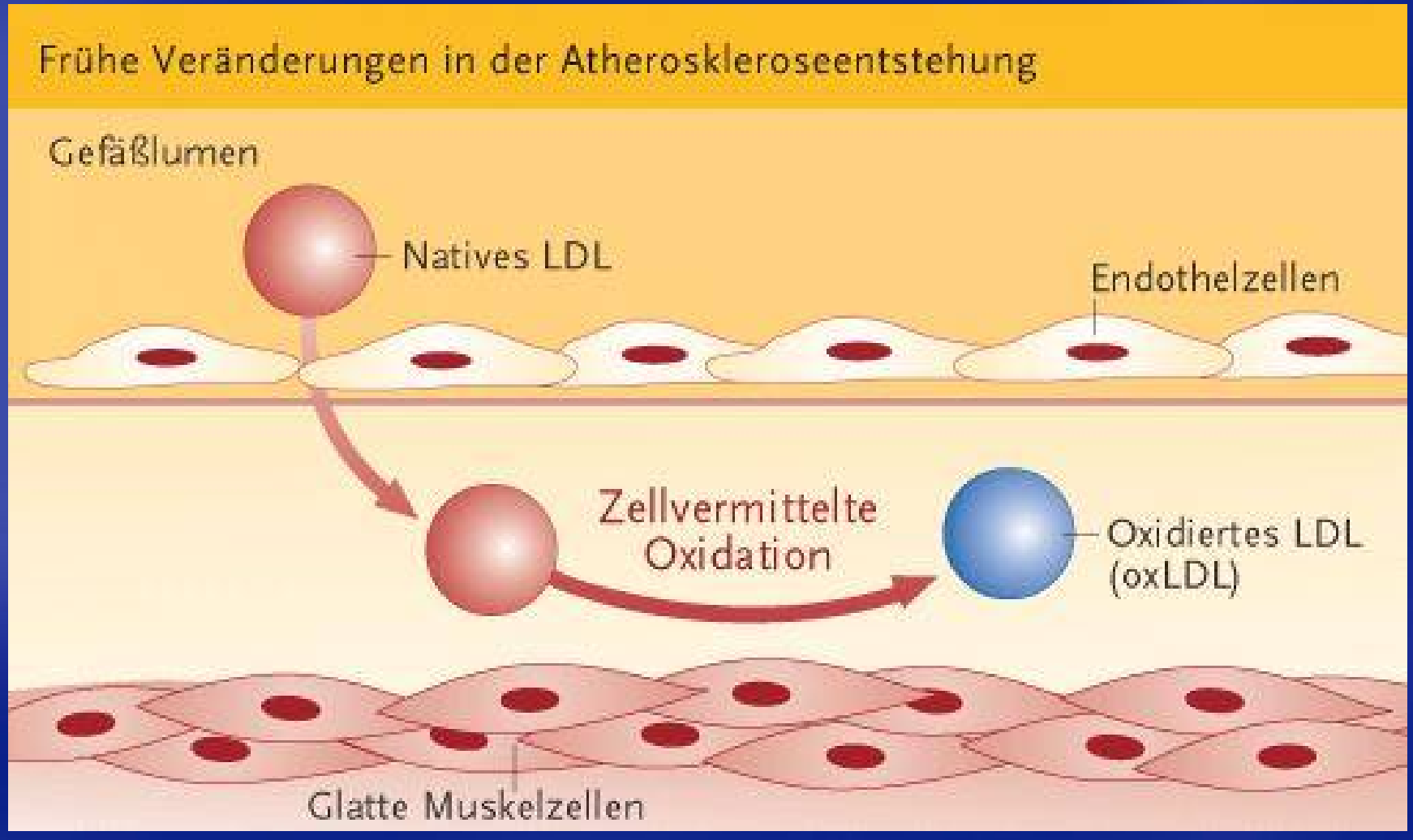
Gliederung

- Pathophysiologie der Atherosklerose
- Wie tief soll LDL-Cholesterin gesenkt werden?
  - aktuelle Leitlinien
  - Studienergebnisse
- Endpunktstudien mit Rosuvastatin
  - klinische Konsequenzen

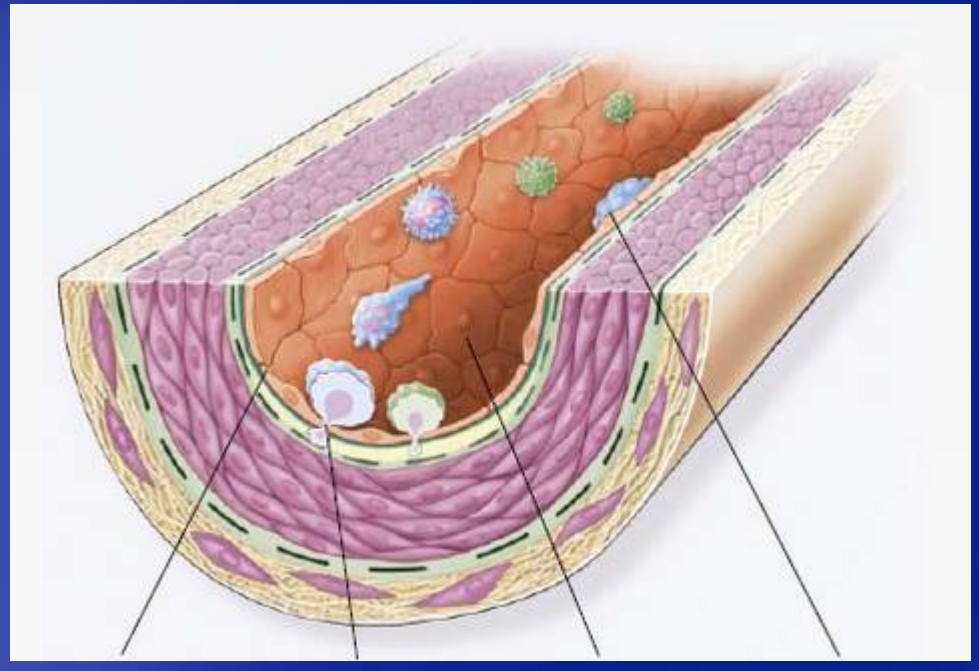
Stary I: Endotheliale Dysfunktion bei Atherosklerose



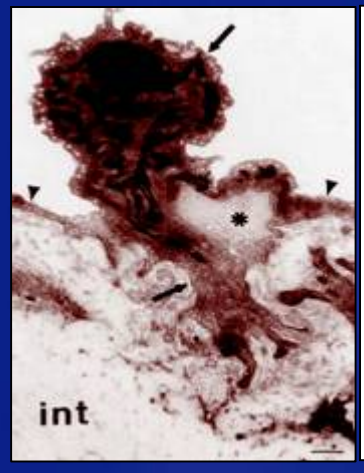
Stary I: Endotheliale Dysfunktion bei Atherosklerose

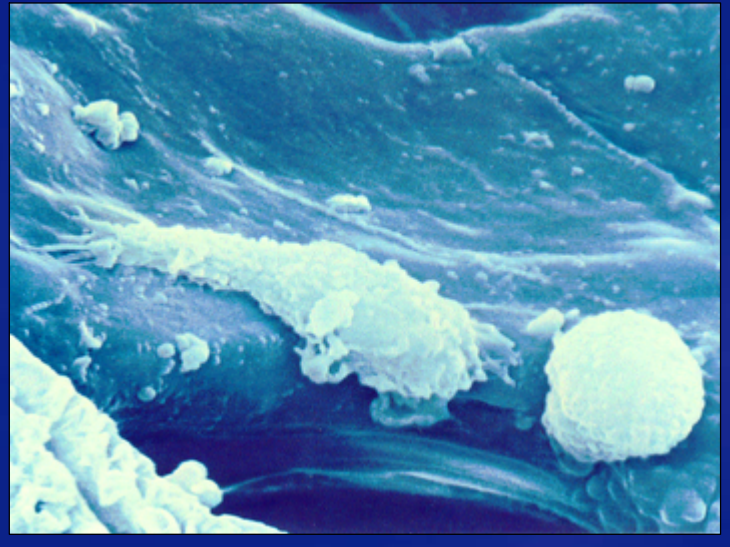


Stary I: Endotheliale Dysfunktion bei Atherosklerose



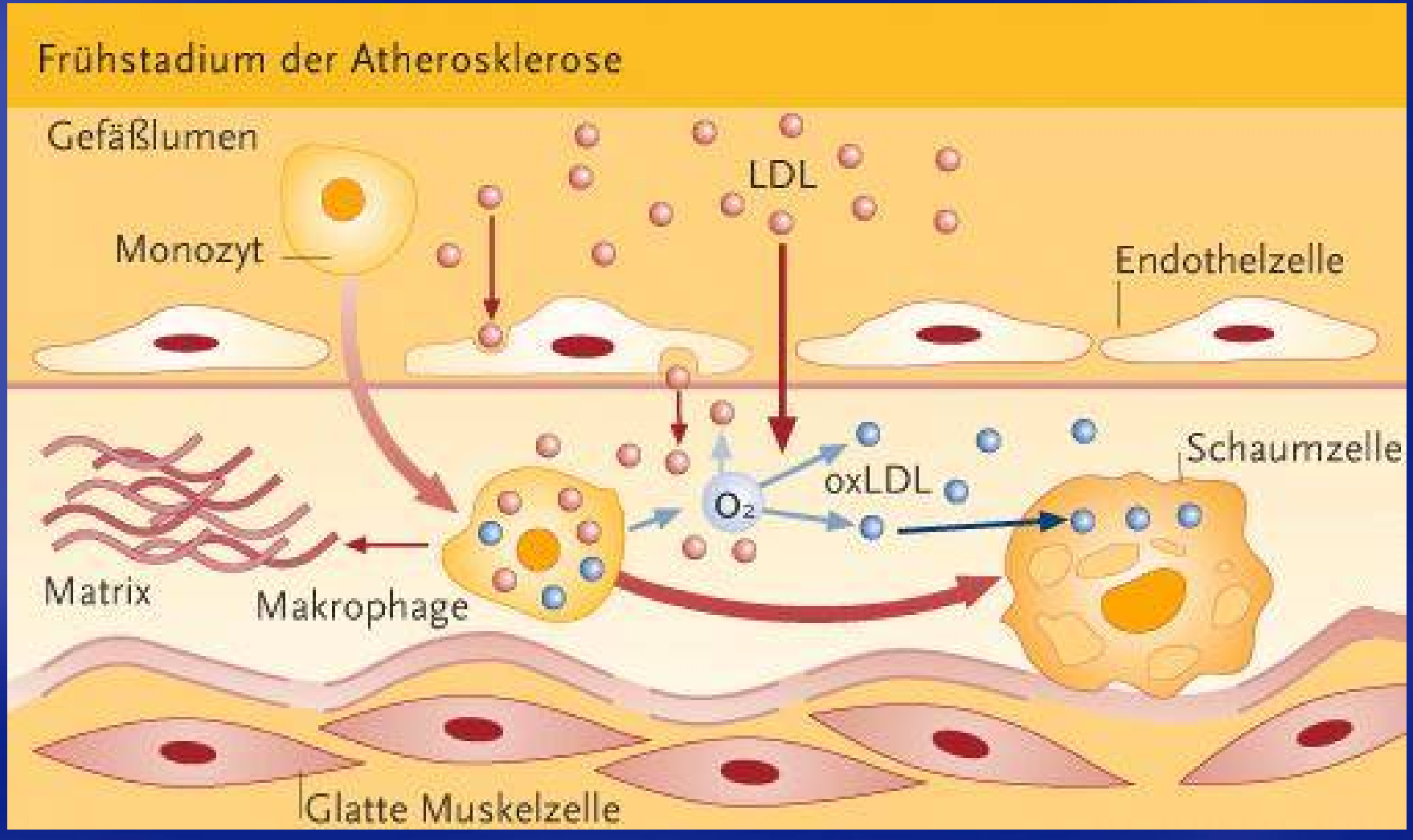
Endotheliale Permeabilität | Leukozyten Migration | Endotheliale Adhäsion | Leukozyten Adhäsion



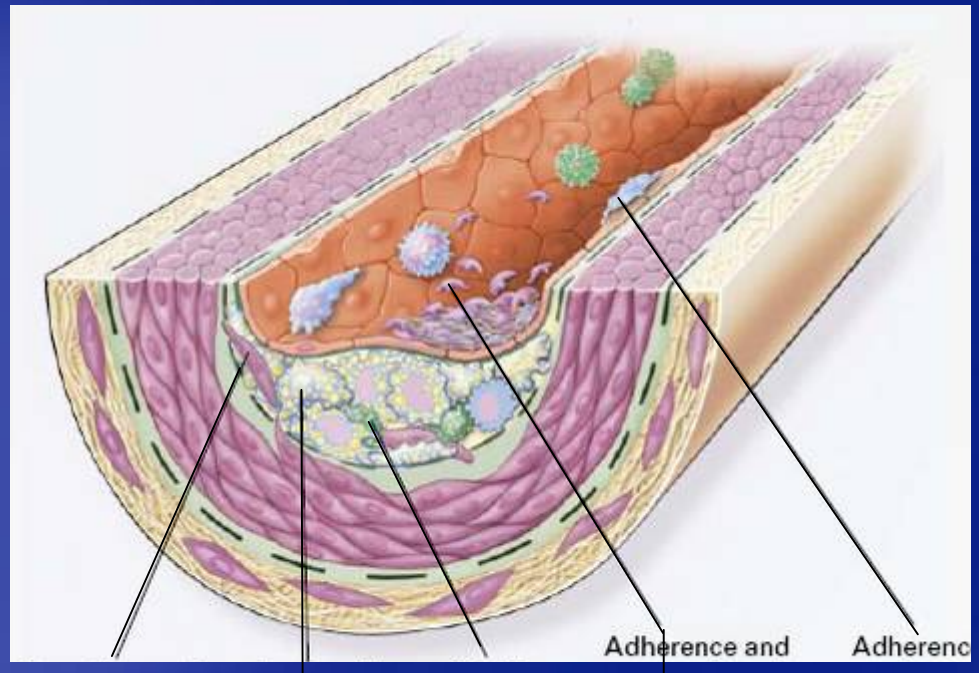


nach Ross R. et al. N Engl J Med 1999; 340: 115-26 und Lusis A.J. Nature 2000; 407: 233-41

Stary II: Bildung von endothelialen Fettstreifen bei Atherosklerose



Stary II: Bildung von endothelialen Fettstreifen bei Atherosklerose



Migration glatter Muskelzellen

Aktivierung von T-Zellen

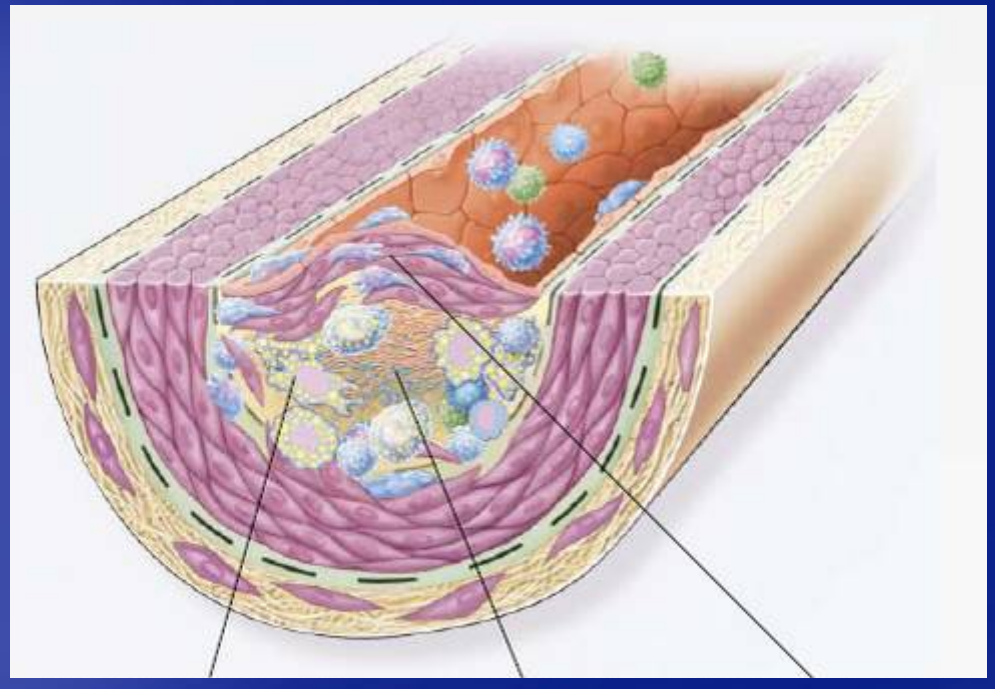
Anhaften und Aggregation von Leukozyten / Monozyten

Bildung von Schaumzellen

Anhaften und Aggregation von Thrombozyten

nach Ross R. et al. N Engl J Med 1999; 340: 115-26

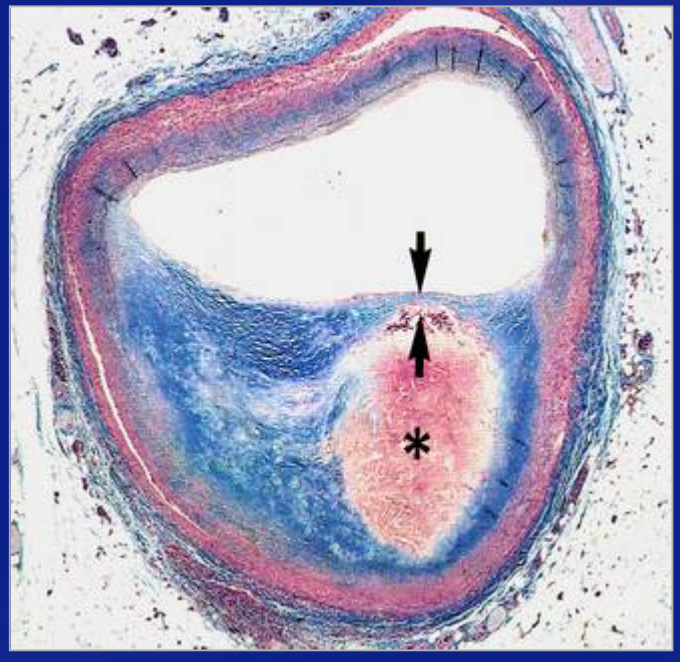
Stary IV und V: Bildung fortgeschrittener, komplexer Läsionen bei Atherosklerose



Makrophagen Akkumulation

Bildung eines Nekrotischen Lipidkerns

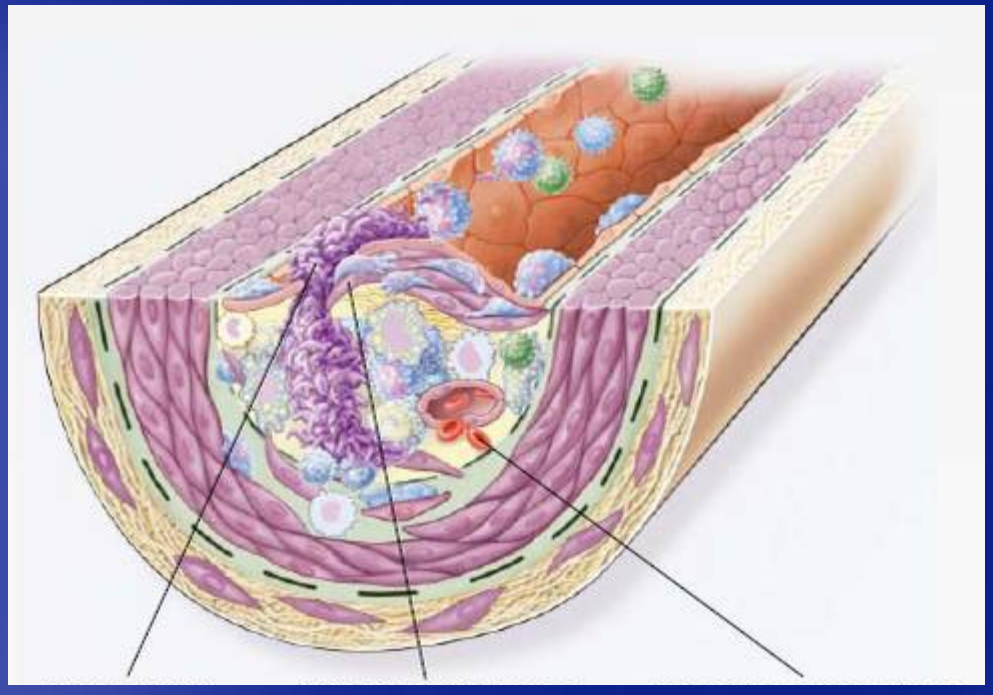
Bildung einer fibrösen Deckplatte



<u>Beispiel Herz</u>
Erstes Symptom: belastungsinduzierte Ischämie

nach Ross R. et al. N Engl J Med 1999; 340: 115-26

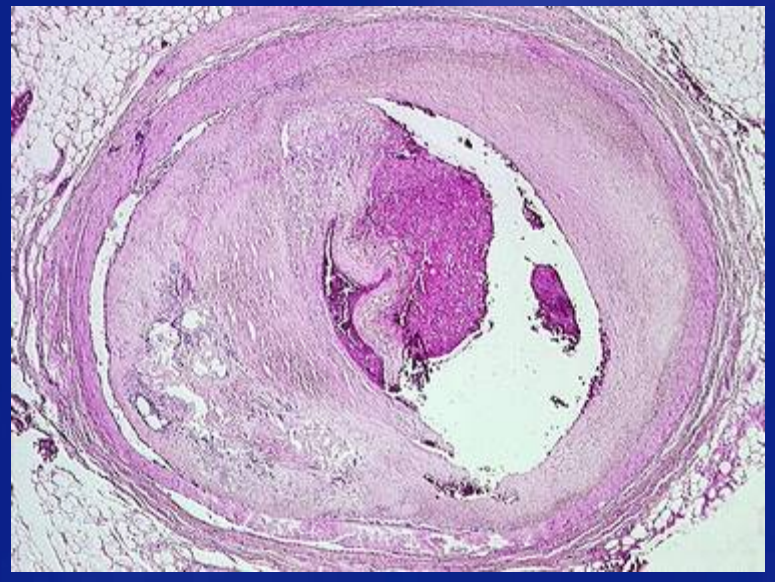
Stary VI: Instabiler fibröser Plaque bei Atherosklerose



Plaque Ruptur

Verdünnung der fibrösen Kappe

Blutung aus einer Kapillare im Plaque



<u>Beispiel Herz</u>

- Akuter Herzinfarkt
- Mikroembolisation: Arrhythmien (plötzlicher Herztod), Mikroinfarkte (CK-Erhöhung), eingeschränkte kontraktile Funktion

nach Ross R. et al. N Engl J Med 1999; 340: 115-26

Gliederung

- Pathophysiologie der Atherosklerose
- Wie tief soll LDL-Cholesterin gesenkt werden?
  - aktuelle Leitlinien
  - Studienergebnisse
- Endpunktstudien mit Rosuvastatin
  - klinische Konsequenzen

Physiologische Konzentration von LDL-Cholesterin

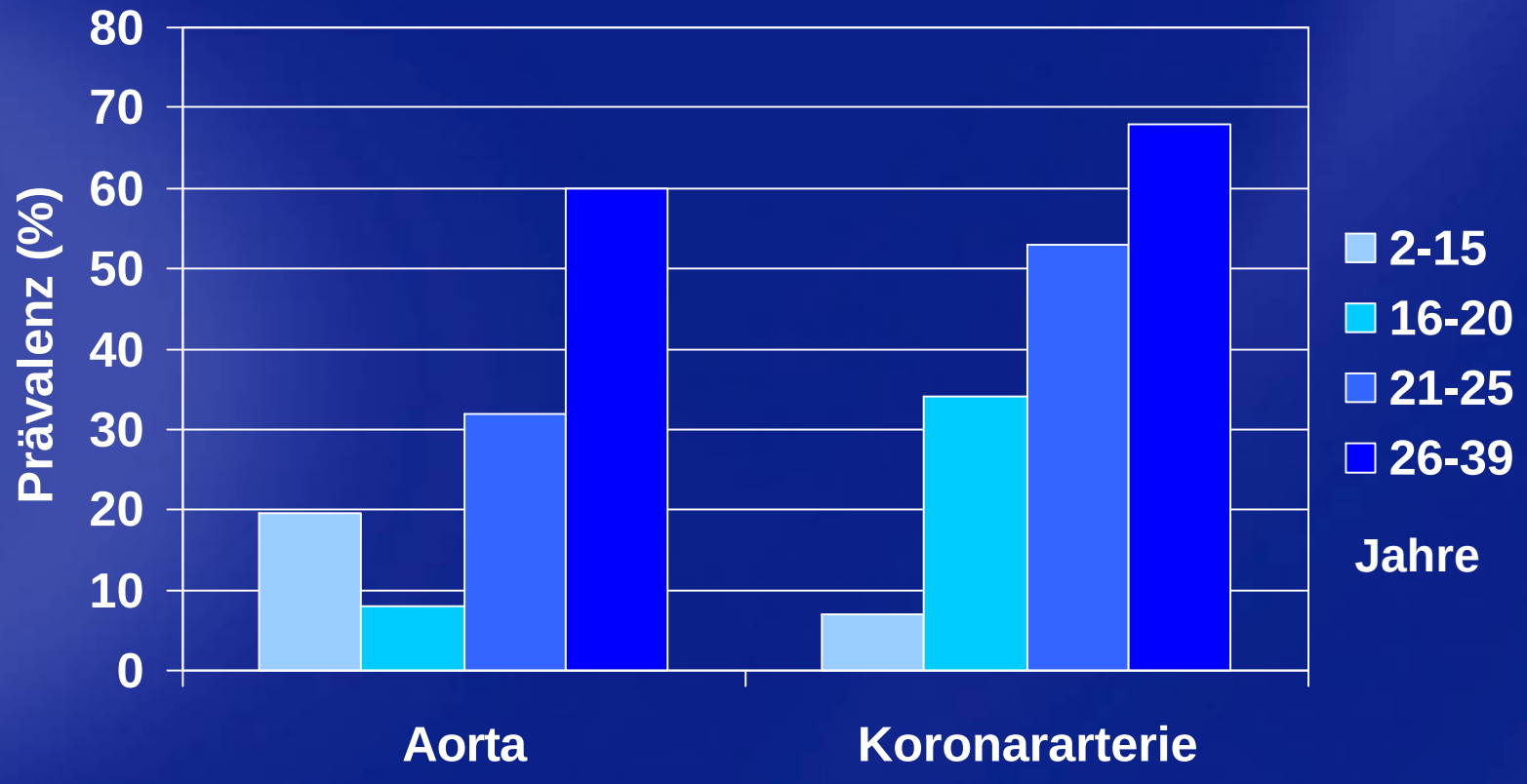
- Neugeborene haben eine Serum LDL-Cholesterin-Konzentration von 40 mg/dl (1 mmol/L)[1]
- Bei Menschen mit schwerer körperlicher Anstrengung und einer Mindestkalorienzufuhr beträgt die Serum LDL-Cholesterin-Konzentration 40-80 mg/dl (1-2 mmol/L)[2]
- Menschen mit verkürztem Apolipoprotein B (Hypobetalipoproteinämie) haben LDL-Cholesterinwerte um 40-80 mg/dl (1-2-mmol/L)[3]

1 Ginsburg und Zetterström Acta Paediatr Scand 1980; 69(5):581-5

2 Brown und Goldstein Science 1986; 232: 34-47

3 Schonfeld G Lipid Res. 2003; 44(5): 878-83

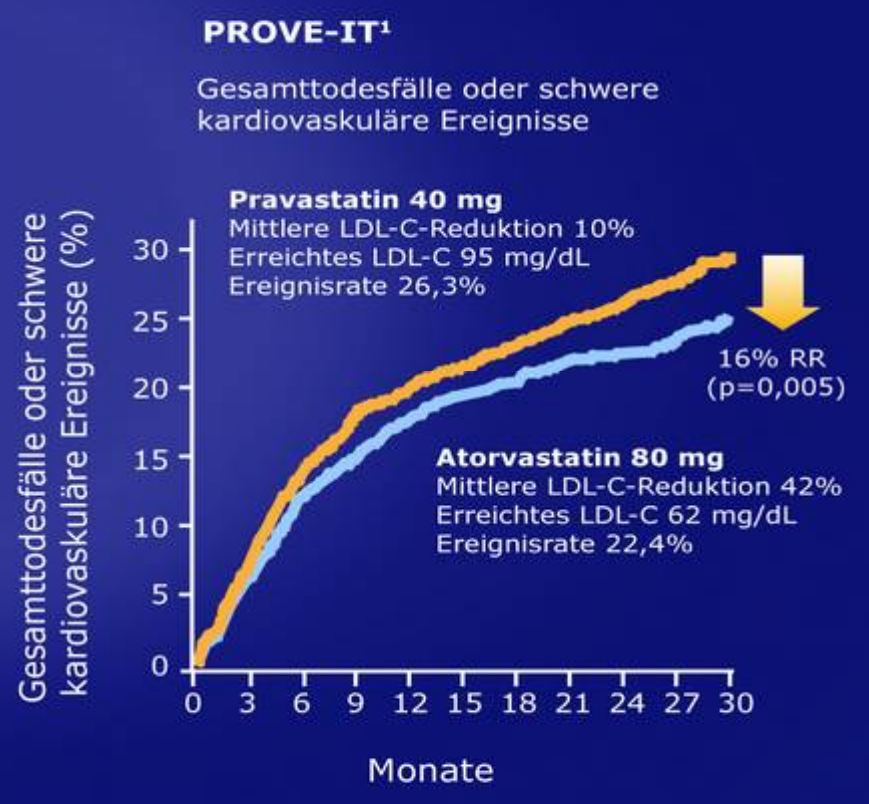
Atherosklerose beginnt bereits in der Kindheit

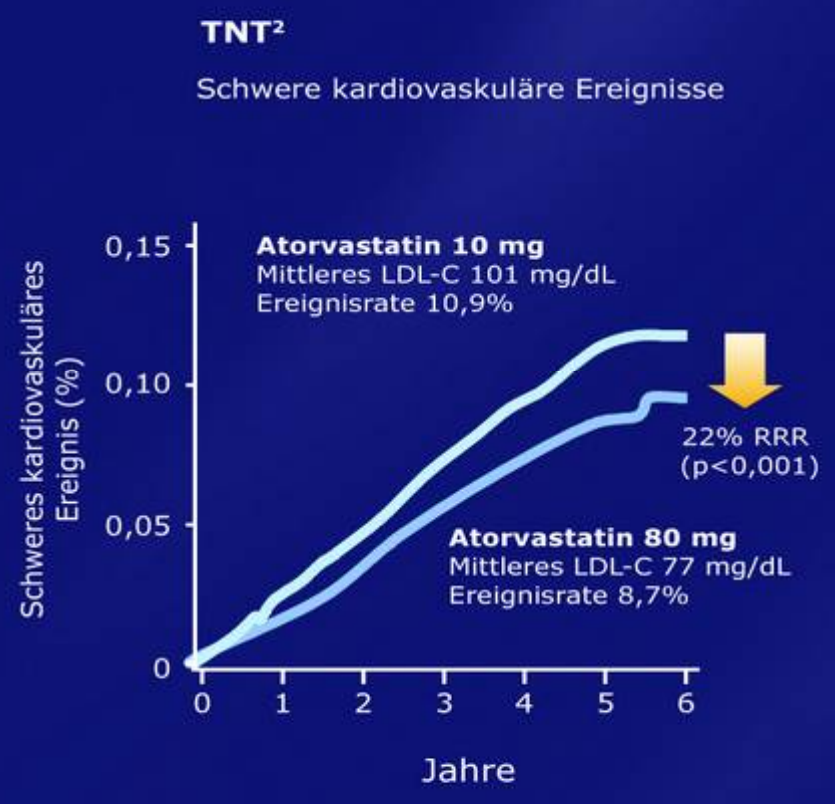


Prävalenz von fibrösen Plaque Läsionen in der Aorta und den Koronararterien:
- 204 Kinder und junge Erwachsene (nach Alterklassen)
- Trend hin zu mehr Läsionen mit steigendem Alter (P = 0.001)

Berenson G.S. et al. N Engl J Med 1998; 338: 1650-6

Intensive LDL-Cholesterin-Reduktion reduziert die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

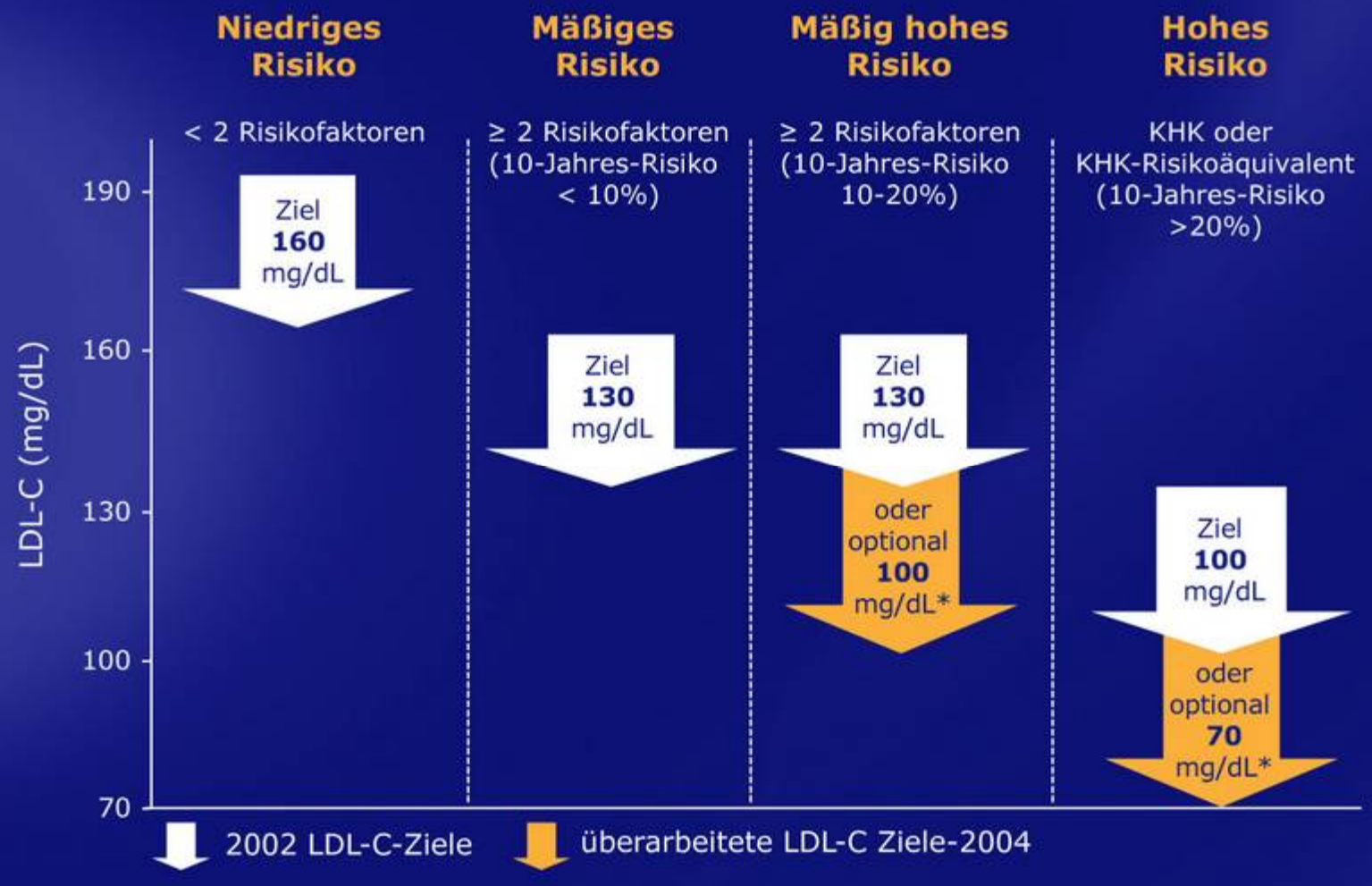




„The lower, the better"

1. Mod. nach Cannon C et al. N Engl J Med 2004; 350: 1495-1504
2. Mod. nach LaRosa JC et al. N Engl J Med 2005; 352: 1425-1435

NCEP ATP III: Risikoabhängige LDL-C-Zielwerte



*Therapeutische Option

70 mg/dL=1,8 mmol/L; 100 mg/dL=2,6 mmol/L; 130 mg/dL=3,4 mmol/L; 160 mg/dL=4,1 mmol/L

Grundy SM et al. Circulation 2004; 110: 227-239

Rosuvastatin Lipid-Studien

STUDIE	Behandlung	Patienten	Outcome
STELLAR	RSV 10 - 40 mg ATV 10 - 80 mg SIM 10 - 80 mg PRA 10 - 40 mg	2268 Patienten mit Primärer Hypercholesterinämie[1]	% Änderung des LDL-C und anderer Lipiden
MERCURY I	RSV 10/20 mg ATV 10/20 mg SIM 20 mg PRA 40 mg	3161 Patienten mit 10-Jahre-KHK-Risiko >20%; KHK[2]	% Patienten, die die Guideline-Ziele erreichen
COMETS	RSV 10/20 mg ATV 10/20 mg RSV 20 mg	401 Patienten mit Metabolischem Syndrom[3]	% Änderung des LDL-C und anderer Lipide

1. Mod. nach Jones P et al. Am J Cardiol 2003; 92: 152-160
2. Mod. nach Schuster H et al. Am Heart J 2004; 147:705–712
3. Mod. nach Stalenhoef AF et al. Eur Heart J 2005; 26(24): 2664-72

STELLAR

Statin Therapies for Elevated Lipid Levels
Compared Across Dose Ranges to Rosuvastatin

Ziel:

Vergleich der LDL-C-reduzierenden Wirksamkeit verschiedener Dosierungen Rosuvastatins mit denjenigen von Atorvastatin, Simvastatin und Pravastatin – bei Erwachsenen mit Hypercholesterinämie.

Mod. nach Jones-PH et al. for the STELLAR study group Am J Cardiol 2003; 93:152-160

Rosuvastatin vs andere Statine: LDL-C Wirksamkeit über verschiedene Dosisbereiche: Die STELLAR Studie

Einschlußkriterien:

250 ♋ LDL-Ch. ♍ 160

TG < 400mg/dl

Patienten (n=2268)

Hypercholesterinämie

≥ 18 Jahre

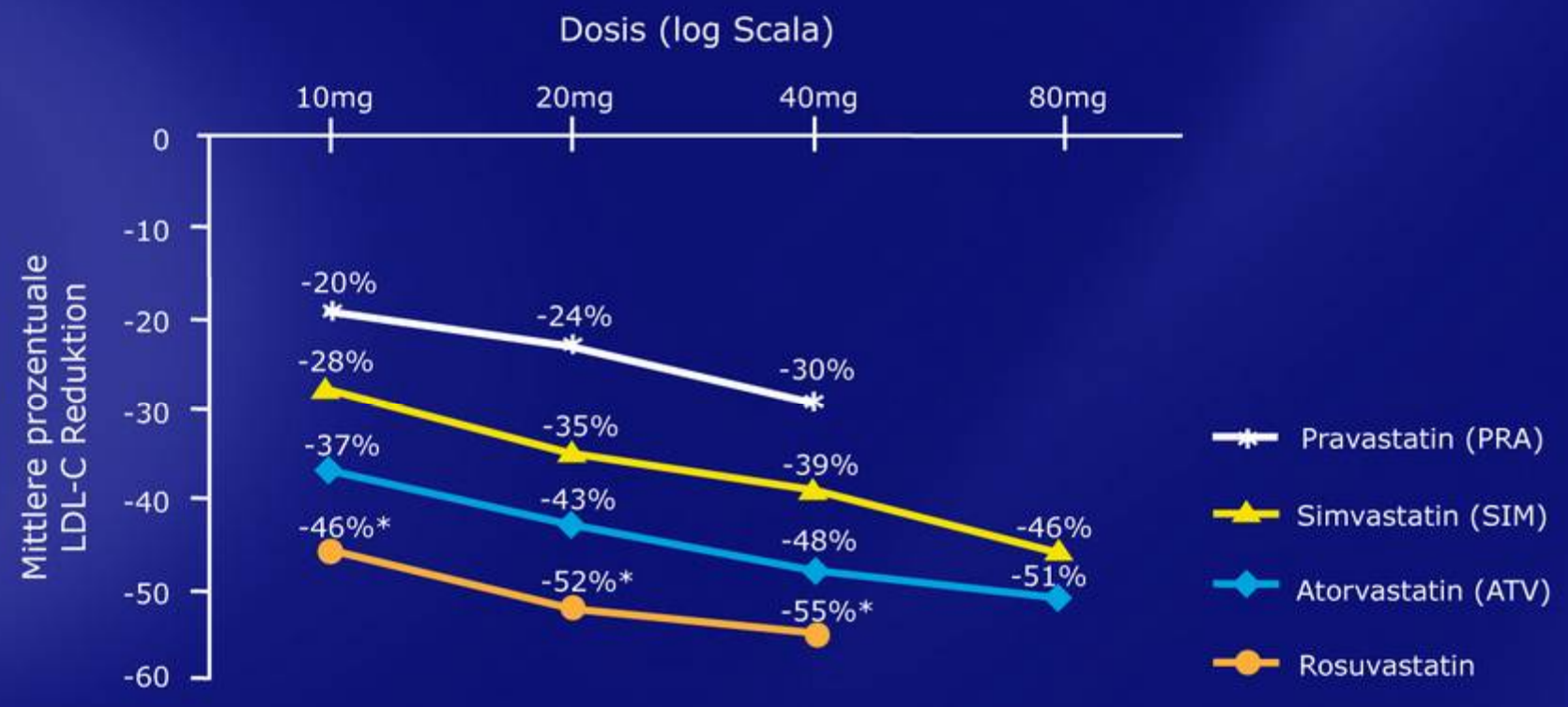
LDL = 188 mg/dl

- Rosuvastatin 10 mg (n=158)
- Rosuvastatin 20 mg (n=164)
- Rosuvastatin 40 mg (n=158)
- Atorvastatin 10 mg (n=158)
- Atorvastatin 20 mg (n=156)
- Atorvastatin 40 mg (n=160)
- Atorvastatin 80 mg (n=167)
- Simvastatin 10 mg (n=167)
- Simvastatin 20 mg (n=164)
- Simvastatin 40 mg (n=159)
- Simvastatin 80 mg (n=165)
- Pravastatin 10 mg (n=162)
- Pravastatin 20 mg (n=166)
- Pravastatin 40 mg (n=164)

Behandlung:	1	2	3	4	5	6
Woche:	−6	−2	−1	0	4	6
	Diätische Lead-in Phase/ Einschlusskriterien			Lipide Sicherheit	Lipide Sicherheit	Lipide Sicherheit

Mod. nach Jones PH et al. *Am J Cardiol* 2003;92:152–160

Rosuvastatin erreicht signifikant größere LDL-C-Reduktion als andere Statine (STELLAR)



*p<0,002
Rosuvastatin 10 mg vs ATV 10 mg, SIM 10, 20 & 40 mg, PRA 10, 20 & 40 mg;
Rosuvastatin 20 mg vs ATV 20 & 40 mg, SIM 20, 40 & 80 mg, PRA 20 & 40 mg;
Rosuvastatin 40 mg vs ATV 40 mg, SIM 40 & 80 mg, PRA 40 mg

Mod. nach Jones-PH et al. für die STELLAR-Studiengruppe Am J Cardiol 2003; 93:152-160

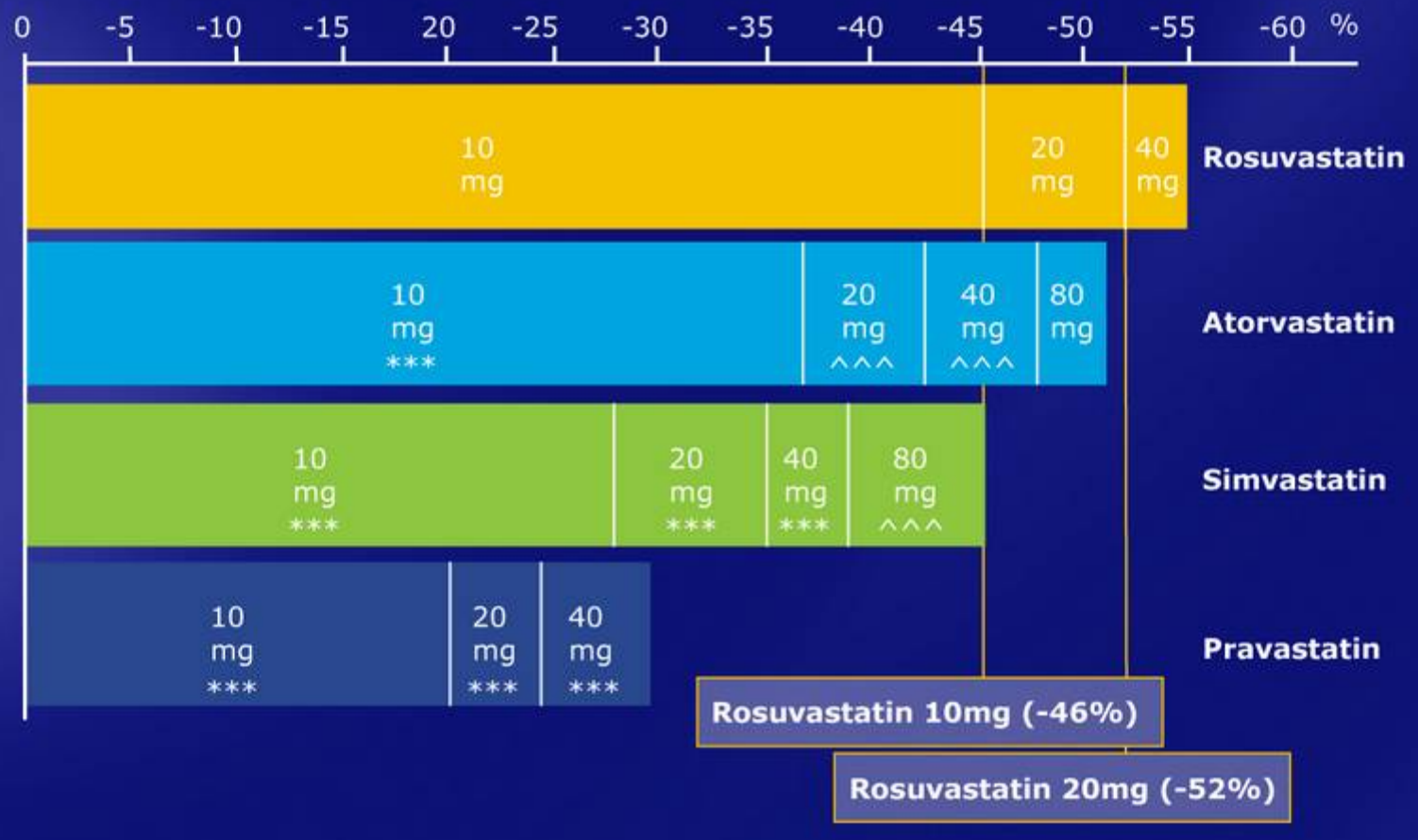
„Rule of six“

Jede Verdopplung der Statindosis senkt das LDL-Cholesterin lediglich um weitere 6%.

Metaanalyse von 164 Studien (RCT)

Law M. R. et al., British Medical Journal 2003, 326: 1423 - 1429

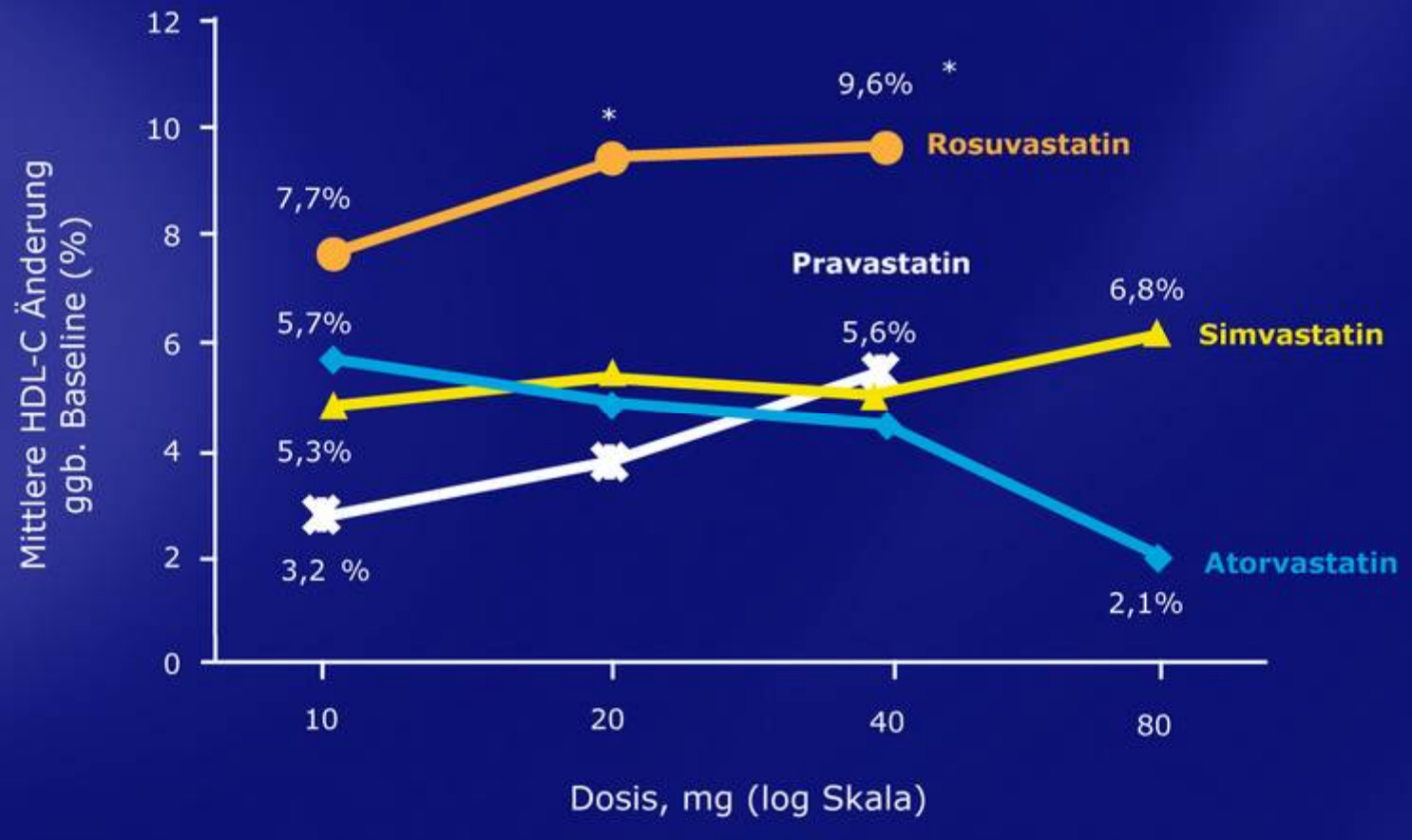
Rosuvastatin erreicht signifikant größere LDL-C-Reduktion als andere Statine (STELLAR)



***$p<0{,}001$ vs Rosuvastatin 10 mg
^^^$p<0{,}002$ vs Rosuvastatin 20 mg

Mod. nach Jones-PH et al. für die STELLAR Studien-Gruppe Am J Cardiol 2003; 93: 152-160

Rosuvastatin erreicht signifikant größeren Anstieg von HDL-C als andere Statine (STELLAR)



*P<0,002 RSV 20 mg vs ATV 20, 40 & 80 mg; RSV 40 mg vs ATV 40 & 80 mg

Mod. nach Jones P.H. et al. Am J Cardiol 2003; 92: 152–160

MERCURY I

Measuring Effective Reductions in Cholesterol
Using Rosuvastatin therapY

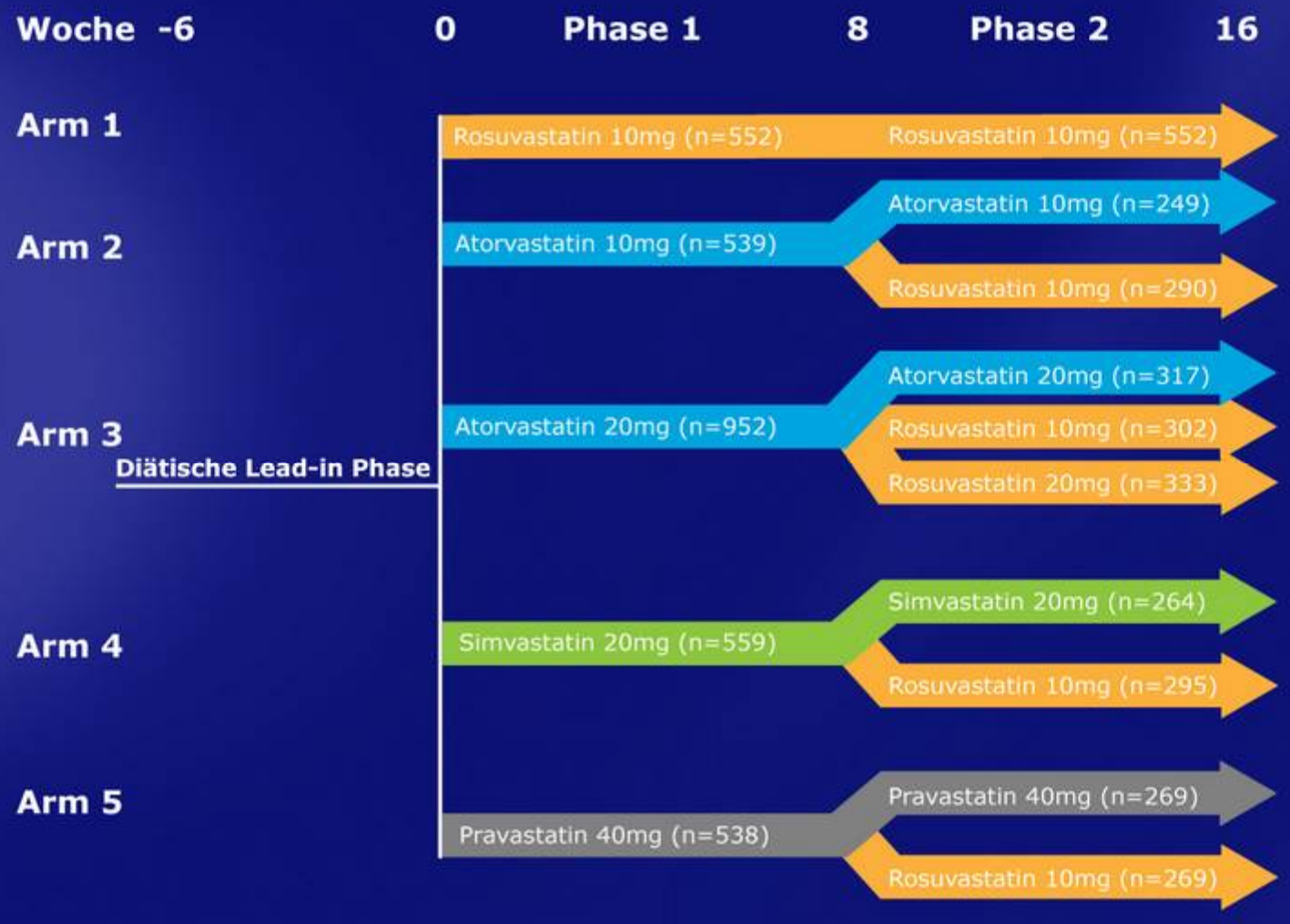
Ziel:

Vergleich der Wirksamkeit von Rosuvastatin mit derjenigen von Atorvastatin, Simvastatin und Pravastatin hinsichtlich des Erreichens von LDL-C-Zielwerten nach europäischen und amerikanischen Leitlinien.

3140 Patienten mit einer Hypercholesterinämie und einer CHD oder Diabetes

Mod. nach Schuster H et al. for the MERCURY I study group Am Heart J 2004; 147:705-712

MERCURY I Studien-Design



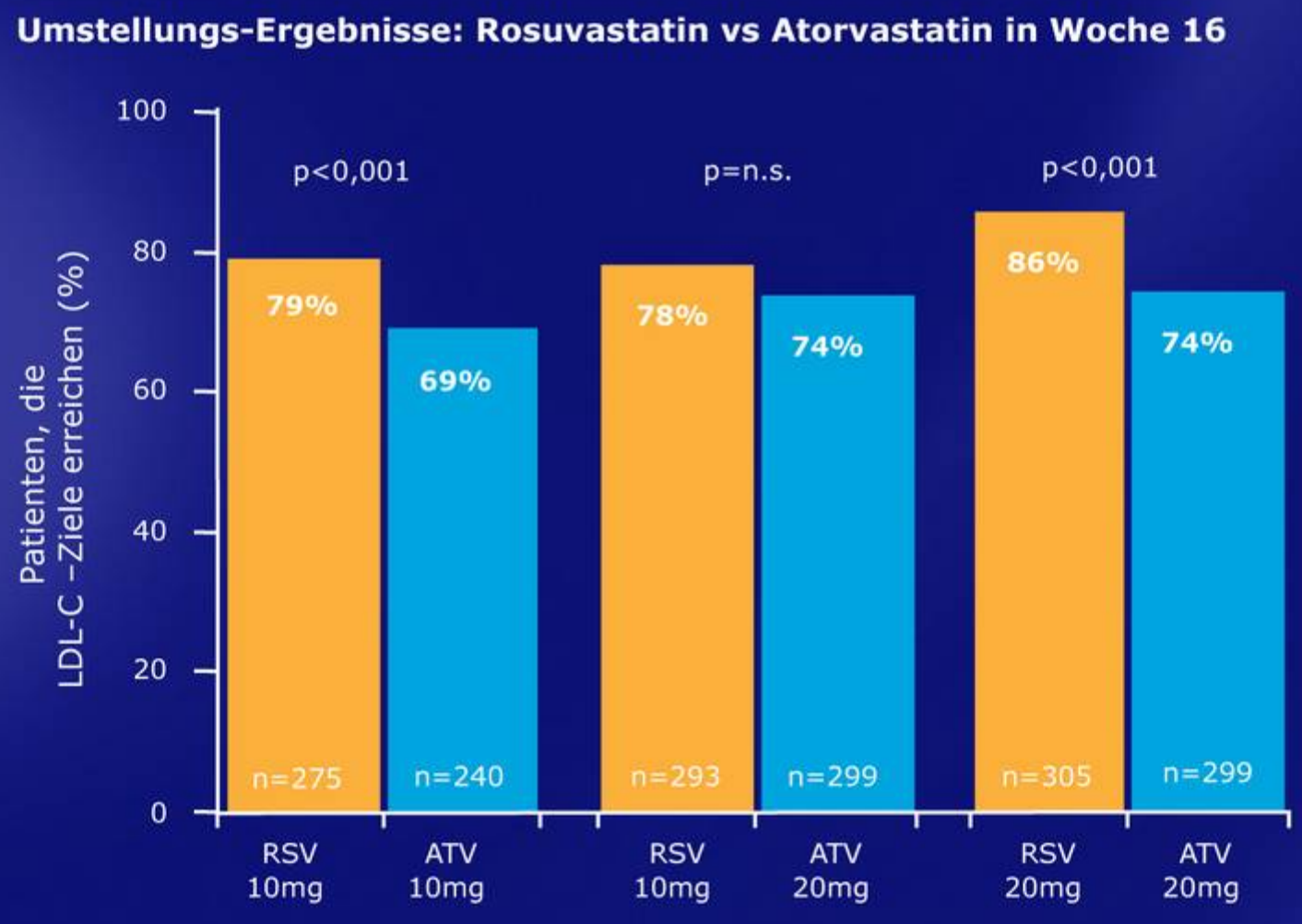
Einschlußkriterien:

LDL-Ch. ♍ 115 mg/dl

TG < 400 mg/dl

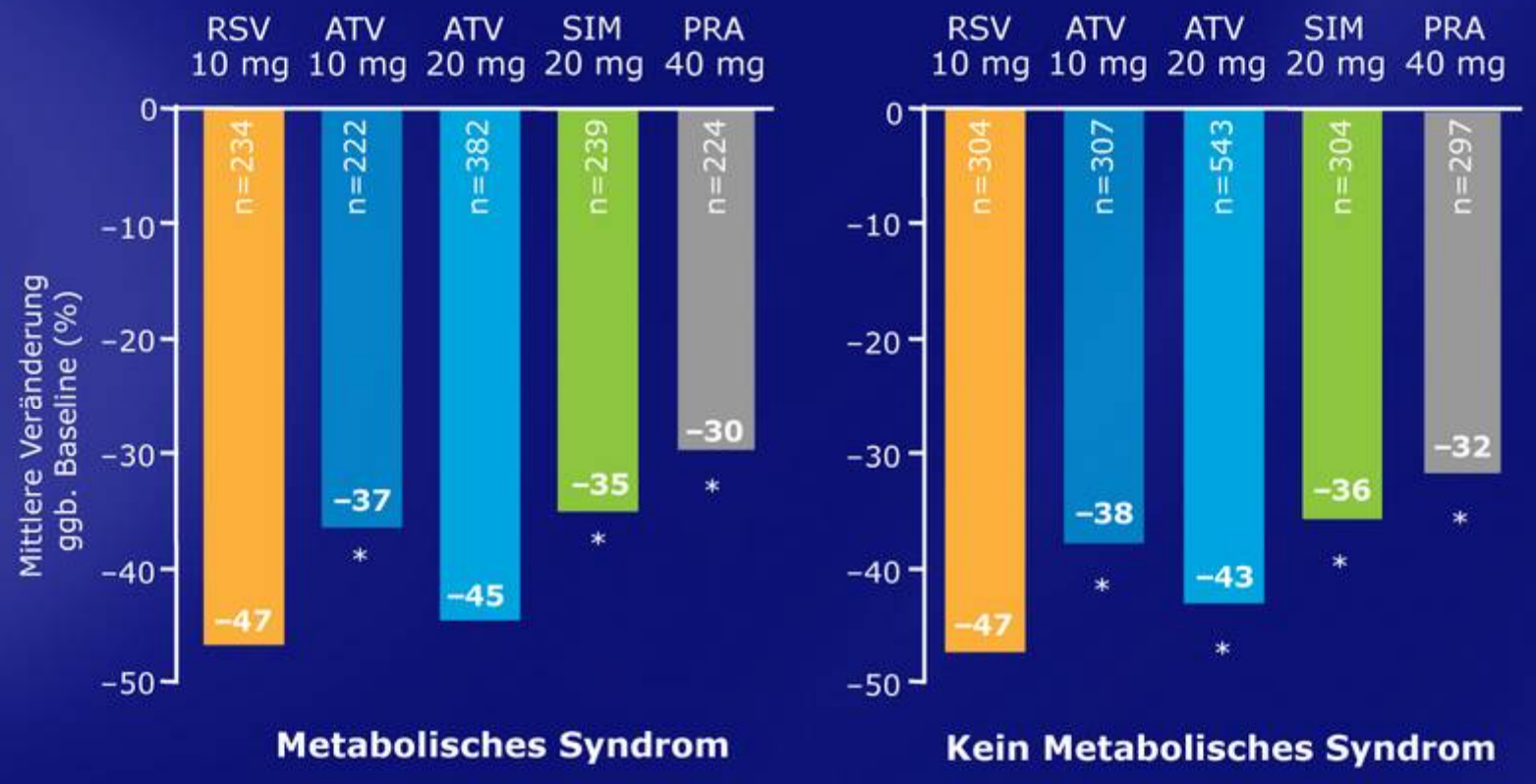
Mod. nach Schuster H et al. for the MERCURY I study group Am Heart J 2004; 147:705-712

Umstellung auf Rosuvastatin ermöglicht mehr Patienten das Erreichen der NCEP ATP-III LDL-C-Ziele



Mod. nach Schuster H et al. for the MERCURY I study group Am Heart J 2004; 147:705-712

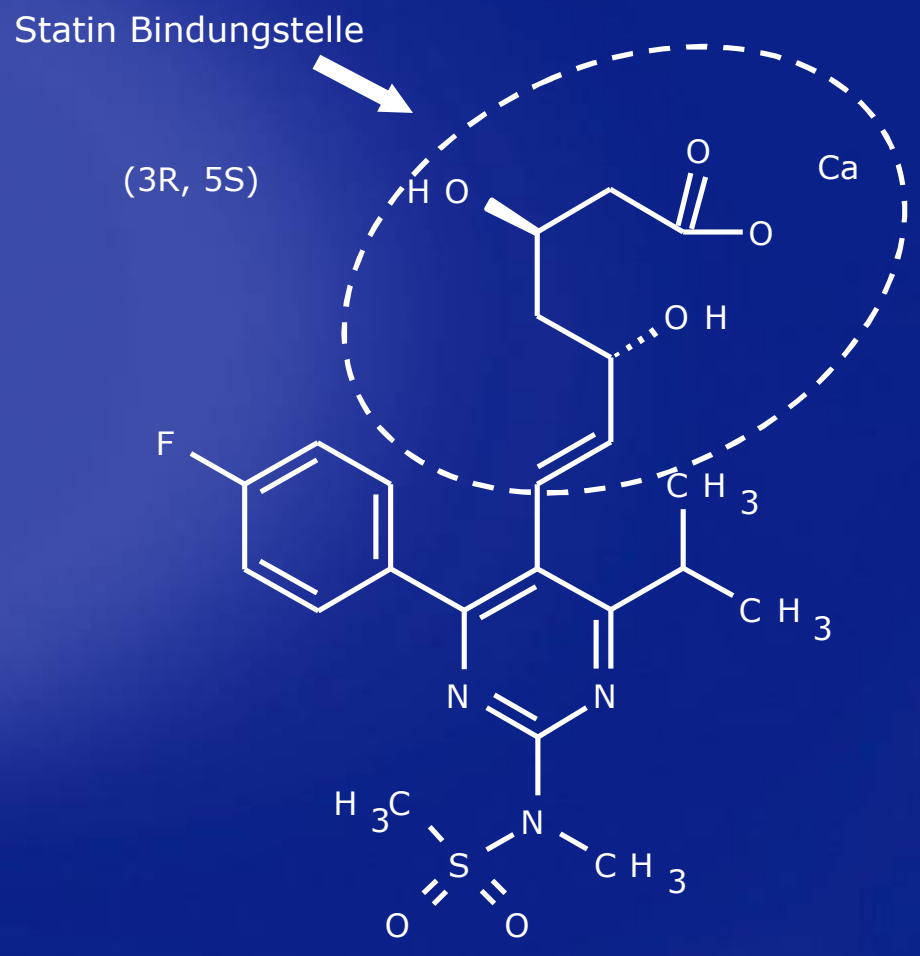
MERCURY I – wirksame LDL-C Reduktion bei Patienten mit und ohne Metabolischem Syndrom

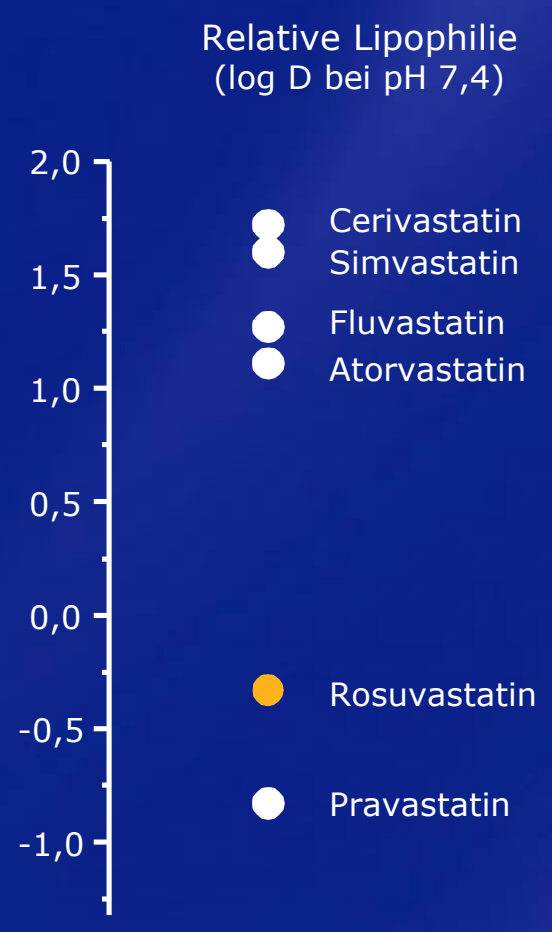


MERCURY=**M**easuring **E**ffective **R**eductions in **C**holesterol **U**sing **R**osuvastatin Therap**Y**; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; RSV=Rosuvastatin; ATV=Atorvastatin; SIM=Simvastatin; PRA=Pravastatin *p<0,0001 vs RSV 10 mg

Mod. nach Stender S et al. Diabetes Obes Metabol 2005; 7: 430–438

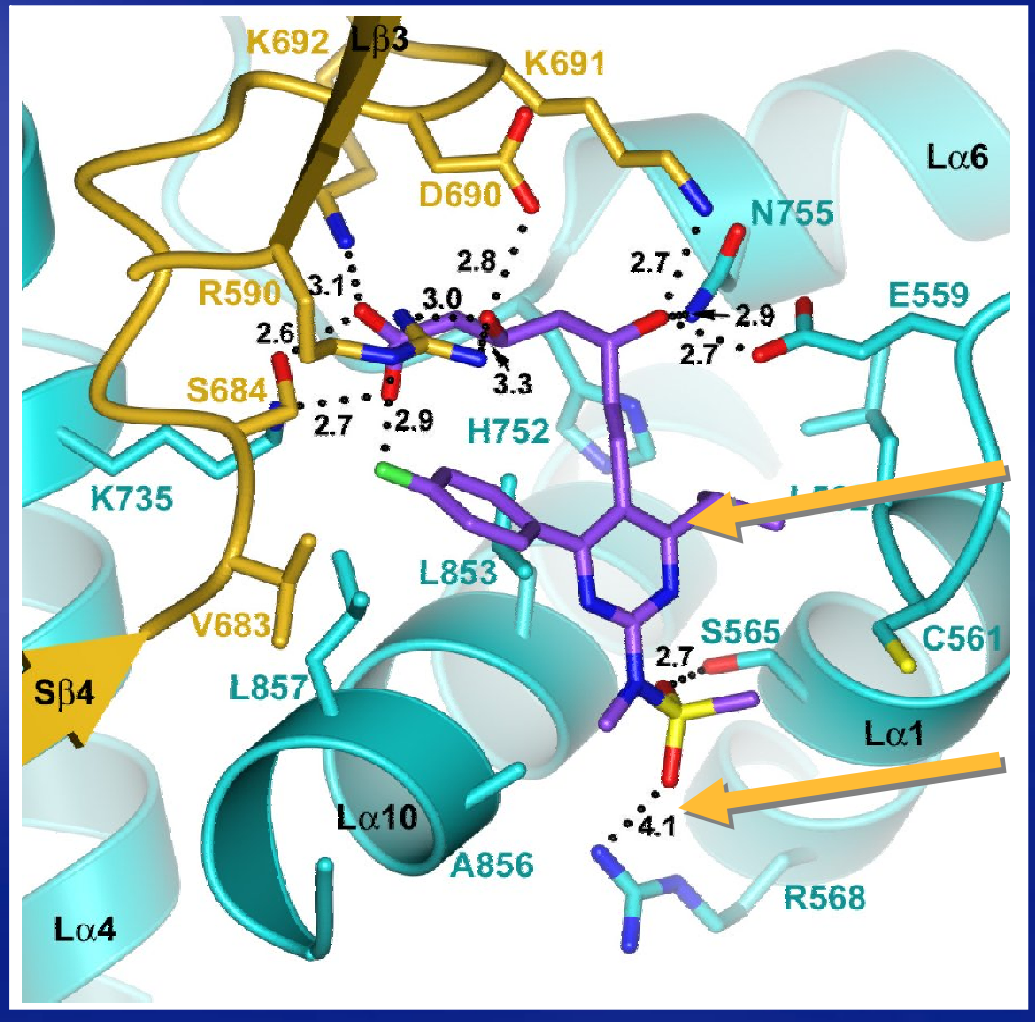
Rosuvastatin: Ein hydrophiles Statin





Mod. nach McTaggart et al. Am J Cardiol 2001; 87: 28B–32B

Rosuvastatin: Zusätzliche Bindungsstelle mit dem Zielmolekül HMG-CoA-Reduktase

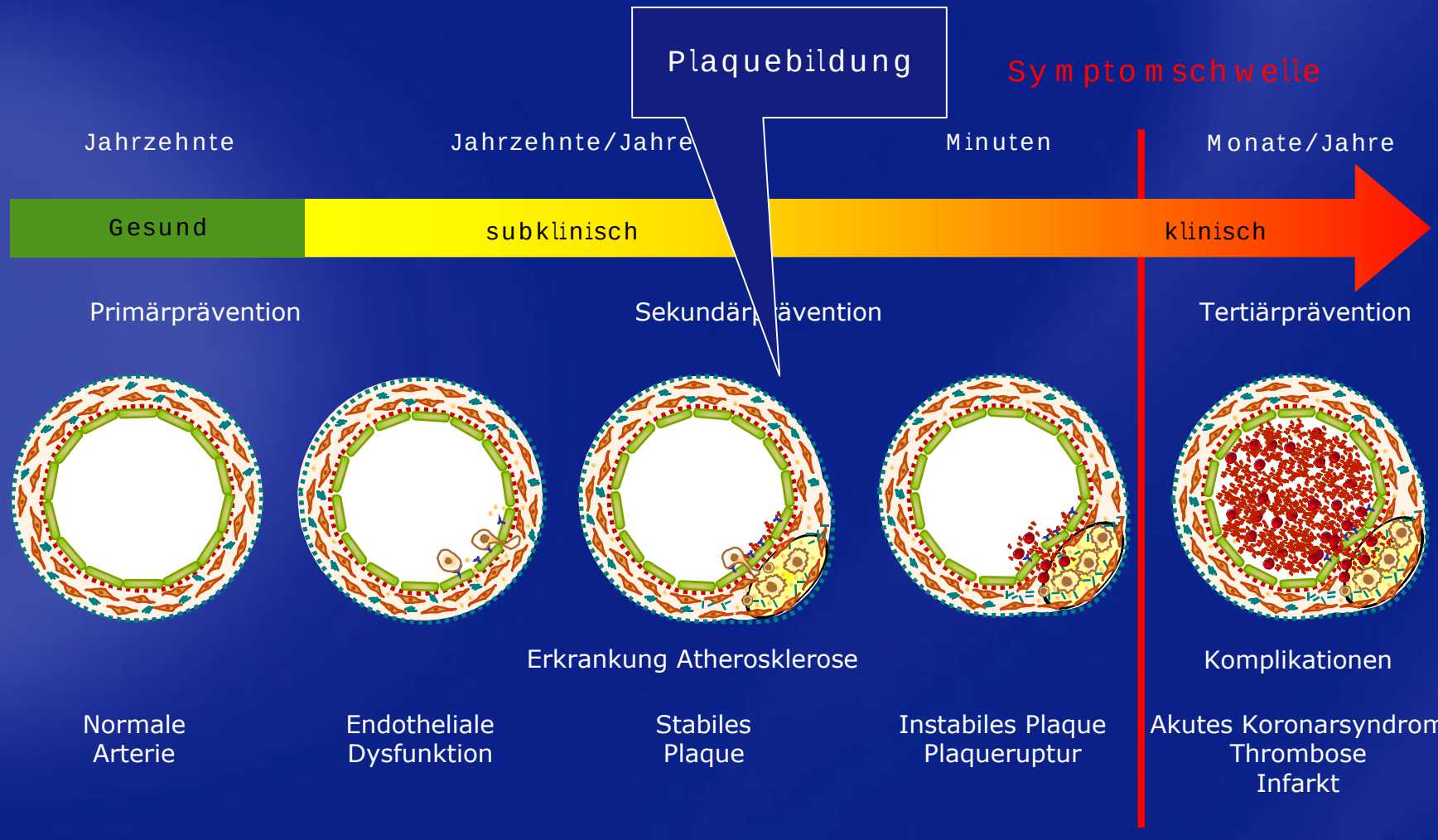


Rosuvastatin

Zusätzliche Sulfon-Bindungsstelle Arg[568]

Mod. nach Istvan and Deisenhofer Science 2001; 292: 1160-1164

Aktuelles Konzept der Atherosklerose entstehung (Stadien und Schweregrade)



Mod. nach Ross R. N Engl J Med 1999; 362: 115–126

Rosuvastatin Atherosklerose-Studien

STUDIE	Behandlung	Patienten	Studienziel
METEOR	Rosuvastatin 40 mg versus Placebo	984 Patienten mit geringem KHK-Risiko (<10 % 10-Jahres-Risiko) Messung der Carotis IMT mittels B-Ultrasonographie[1]	Veränderungen der IMT
ASTEROID	Rosuvastatin 40 mg	507 Patienten mit Angiographisch nachgewiesener KHK IVUS und QCA[2]	Veränderung des Atherom-volumens

1. Mod. nach Crouse JR 3rd et al. JAMA 2007; 297(12): 1344-53
2. Mod. nach Nissen S. et al. JAMA 2006; 295(13): 1556-1565

METEOR

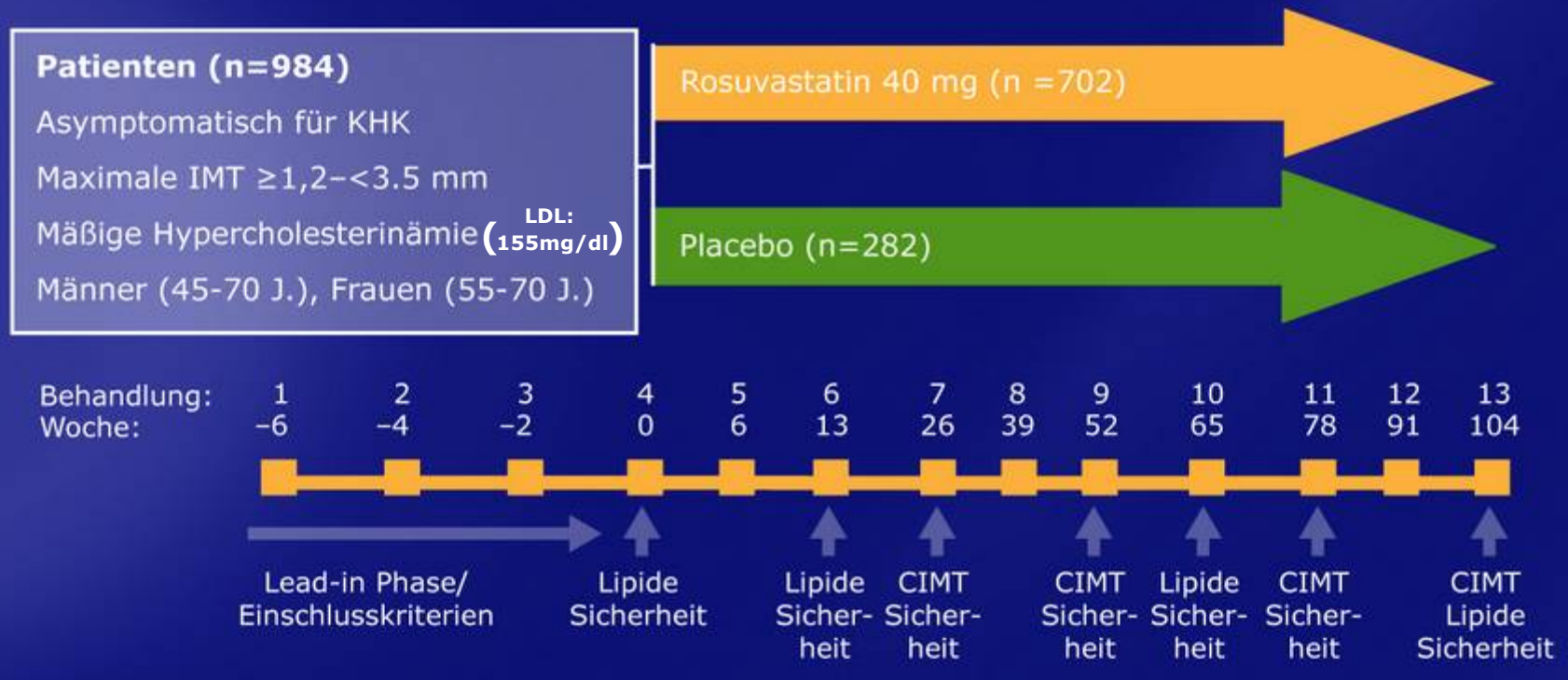
Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin

Ziel:

Bewertung der Wirkung von Rosuvastatin 40 mg auf die Progression und /oder Regression einer subklinischen Atherosklerose bei asymptomatischen Patienten mit niedrigem KHK-Risiko

Mod. nach Crouse JR 3rd, et al. JAMA 2007; 297(12): 1344-53

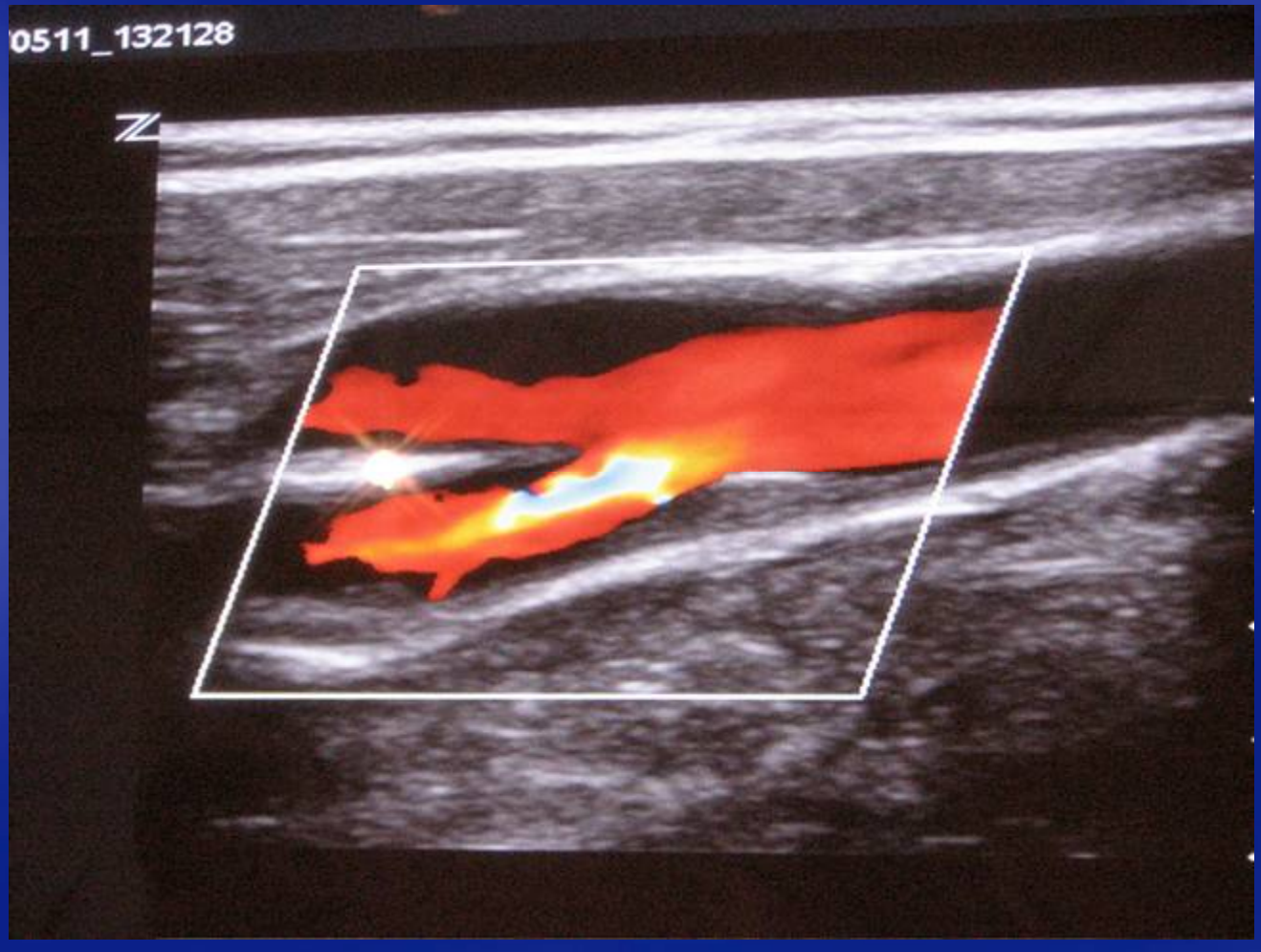
METEOR – Wirksamkeit von Rosuvastatin auf die IMT der Carotis, gemessen mittels B-Modus Ultrasonographie



CIMT= carotid intima media thickness
Mod. nach Crouse JR et al. Cardiovasc Drugs Ther 2004; 18:231–238

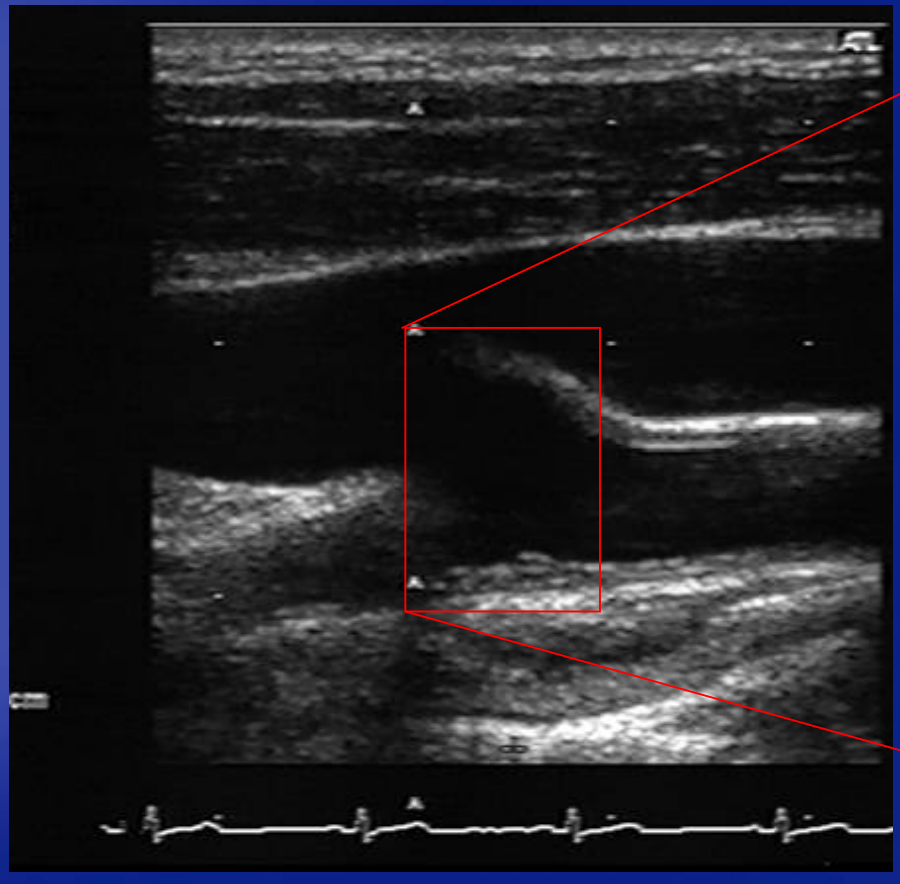
1. Mod. nach Crouse JR et al. JAMA 2007; 297: 1344-1353

Atherosklerose kann durch Sonographie der Arteria Carotis identifiziert werden

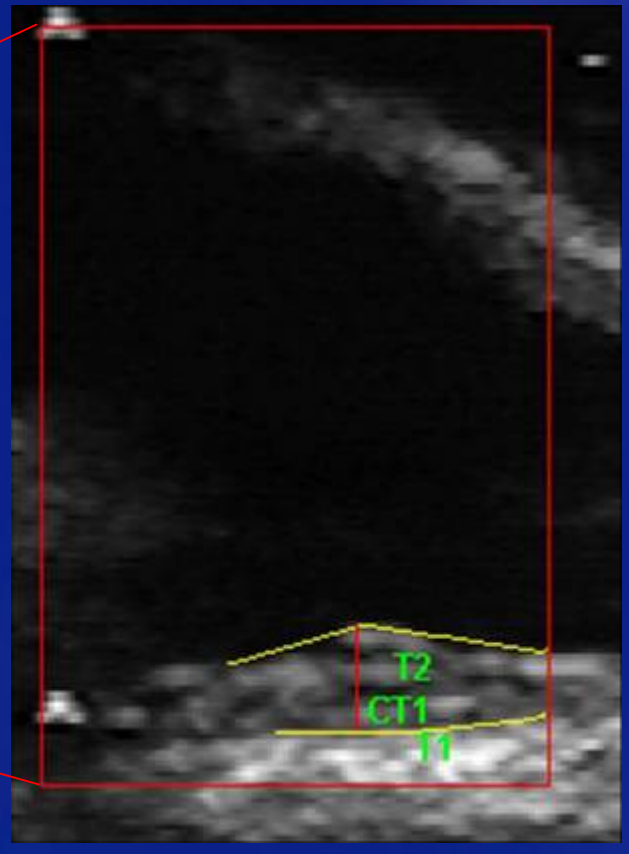


personal communication H. Schuster 2007

CIMT gemessen mittels Ultraschall



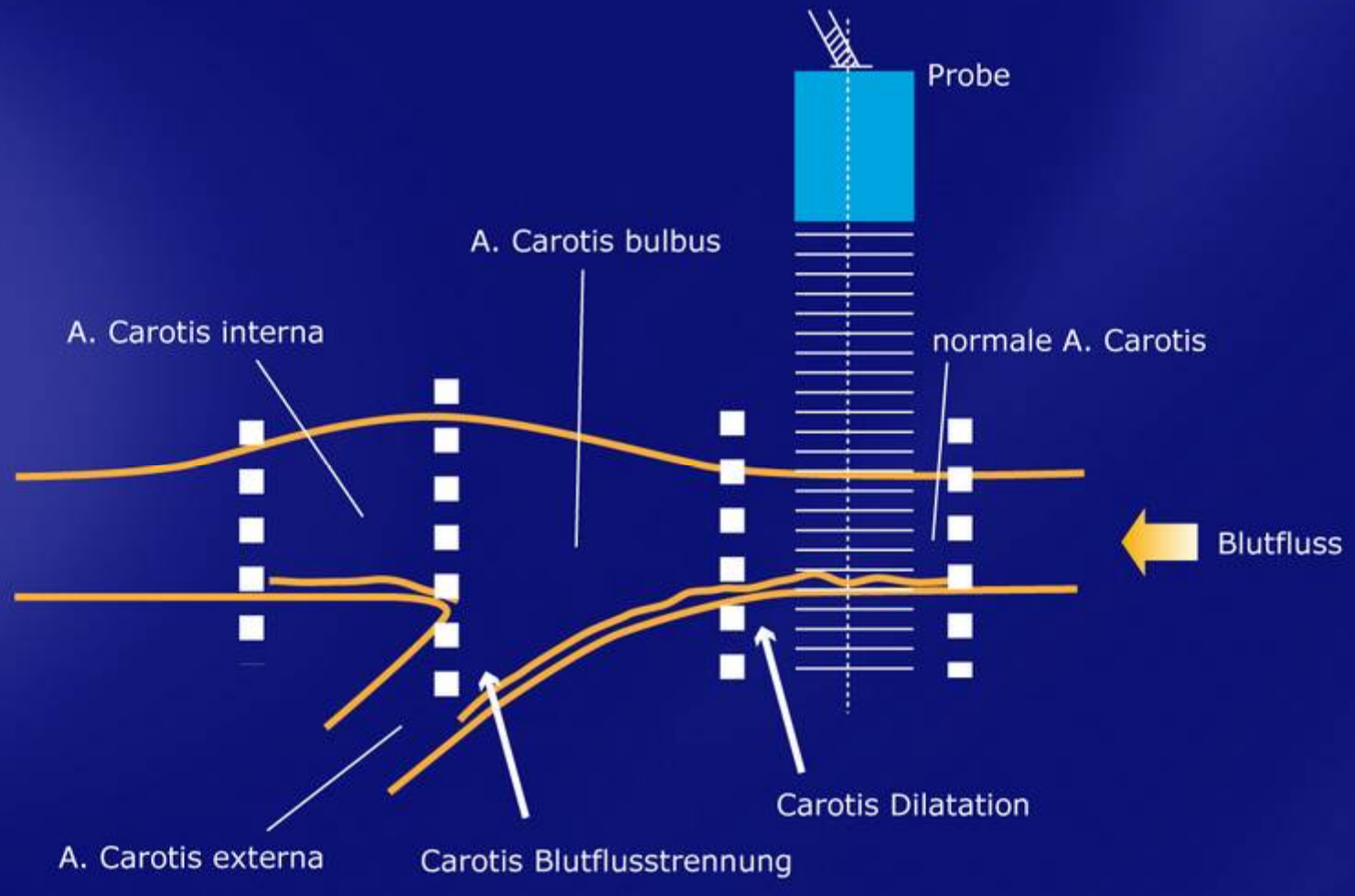
Ultraschallbild der A. carotis



Detail, sichtbar durch IMT-Messung

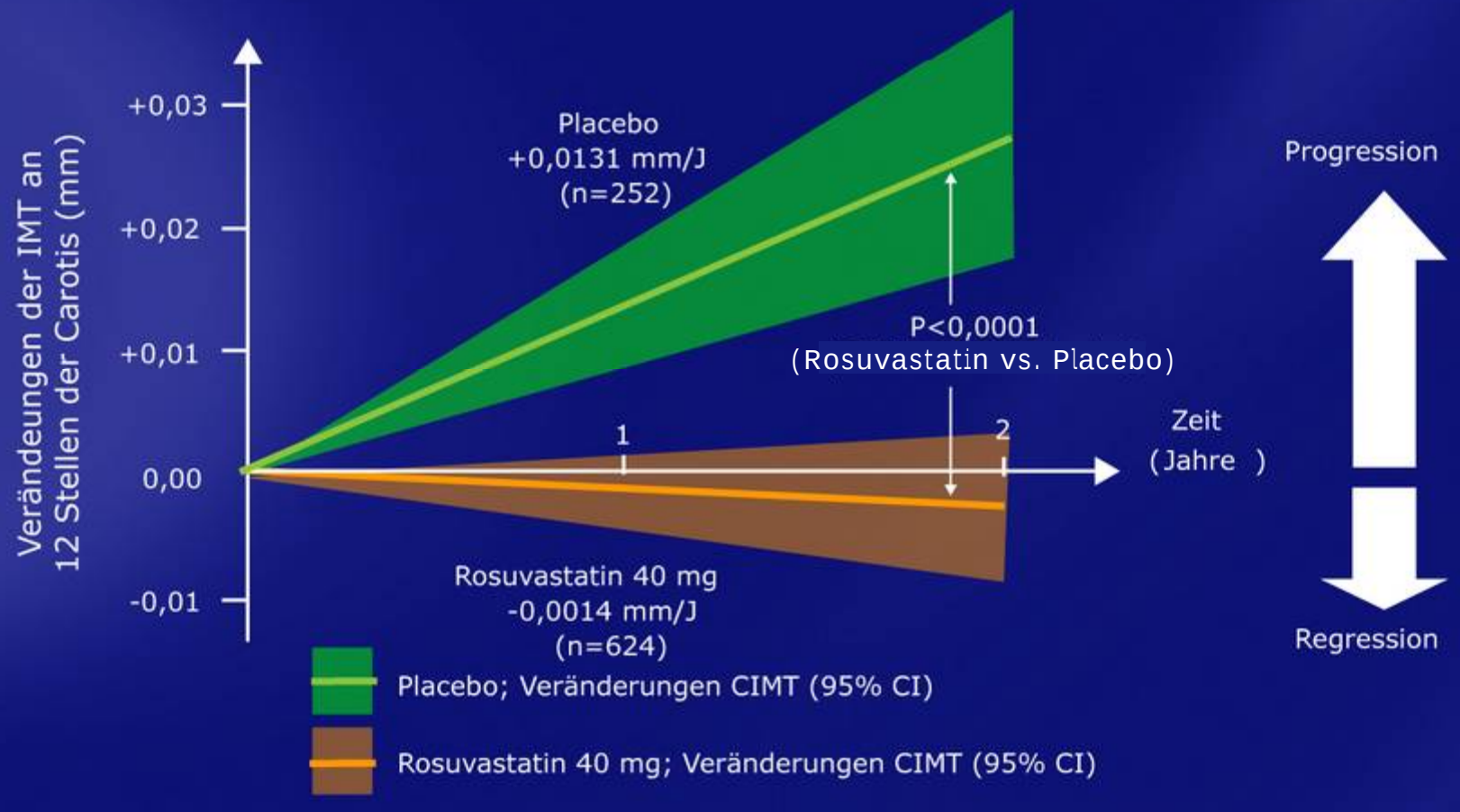
Mod. nach Crouse JR 3rd et al. JAMA 2007; 297(12): 1344-53

Messen der Intima Media Dicke (IMT) mittels Sonographie an der Arteria Carotis



Mod. nach Crouse JR 3rd et al. JAMA 2007; 297(12): 1344-53

Rosuvastatin vs Placebo – Veränderung der maximalen Intima-Media-Dicke an 12 Stellen der Carotis (IMT)



Mod. nach Crouse JR 3rd et al. JAMA 2007; 297(12): 1344-53

ASTEROID

A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden

Ziel: Beurteilung der Frage, ob eine Behandlung mit Rosuvastatin 40 mg über 24 Monate zu einer mittels IVUS gemessenen Regression des Atheromvolumens in Koronararterien führt.

IVUS=intravascular ultrasound
Mod. nach Nissen S, Yock P. *Circulation 2001*; 103: 604–616

ASTEROID : Studien Design

Patienten
KHK, durchgeführte Koronar-Angiographie
Ziel-Koronararterie:
≤ 50% Reduktion des Lumendurchmessers in einem Segment ≥ 40 mm
Keine Cholesterin-Einschlusskriterien
≥18 years

Rosuvastatin 40 mg
(n=349 evaluierte aufeinanderfolgende IVUS Untersuchungen)

Untersuchung:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Woche:	−6	0	13	26	39	52	65	78	91	104
	IVUS Lipide	Einschluss-kriterien	Lipide	Lipide Sicherheit	Sicherheit	Lipide Verträglichkeit	Sicherheit	Sicherheit	Sicherheit	IVUS Lipide Sicherheit

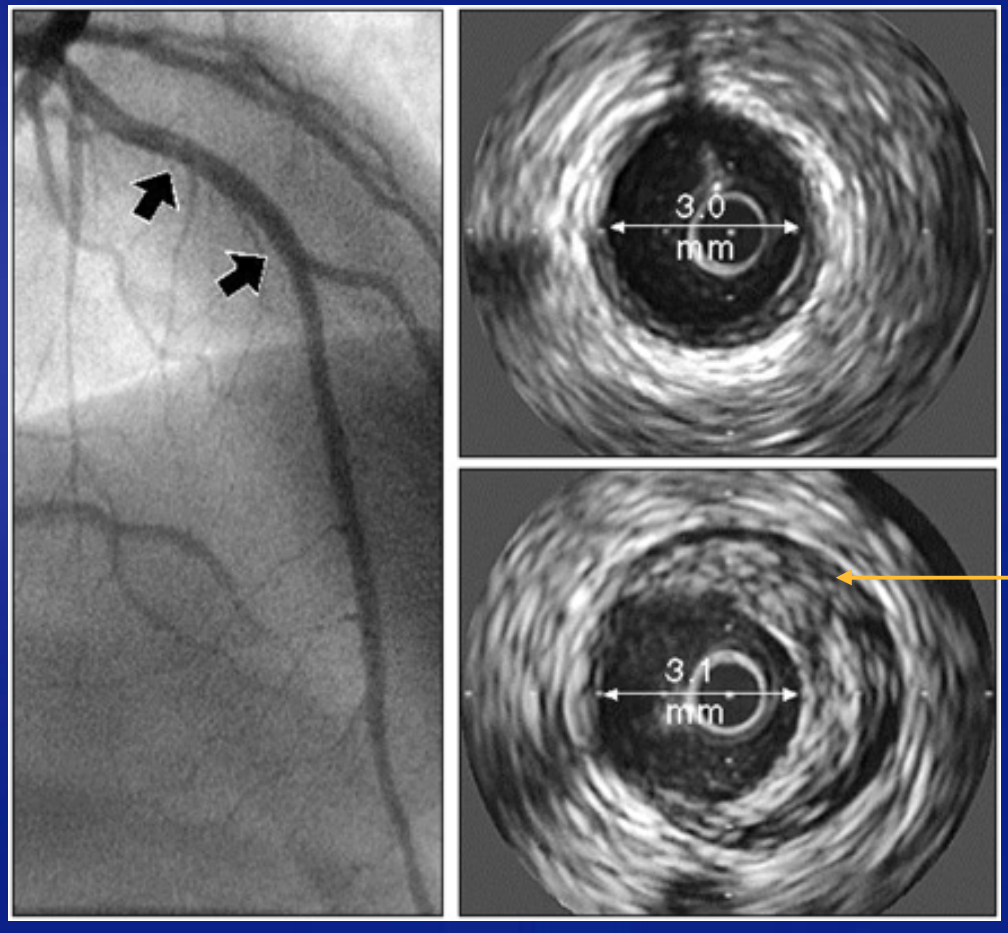
KHK= Koronare Herzkrankheit

1 Mod. nach Nissen S et al. JAMA 2006; 295(13): 1556-1565

Die IVUS-Technik erfasst auch angiographisch nicht darstellbare Atherome

Angiogramm

Kein Hinweis auf eine Erkrankung



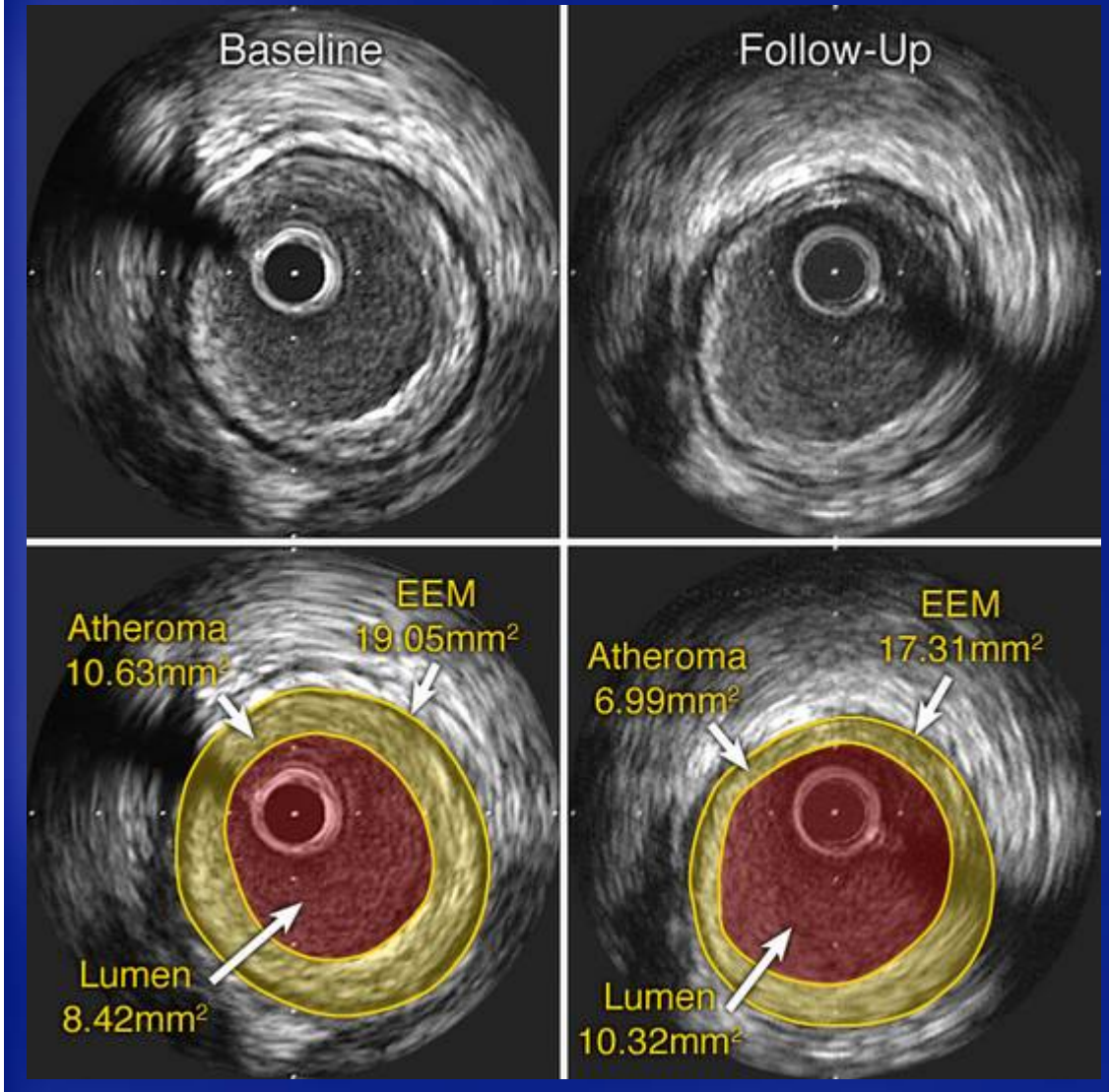
IVUS

Geringer Hinweis auf eine Erkrankung

Atheroma

Mod. nach Nissen S, Yock P. Circulation 2001; 103: 604–616

ASTEROID – Beispiel einer IVUS-Darstellung mit Regression der Atherosklerose unter Rosuvastatin



Reproduziert mit Erlaubnis der Cleveland Clinic Foundation.

Copyright 2006. Cleveland Clinic Foundation. Alle Rechte vorbehalten.

Mod. Nach Sipahi I, Nicholls S, Tuzcu E, Nissen S. Interpreting the ASTEROID trial: Coronary atherosclerosis can regress with very intensive statin therapy. Cleve Clin J Med, 2006; 73:937-944.

ASTEROID – Lipidwerte vor und nach Behandlung (n=349)

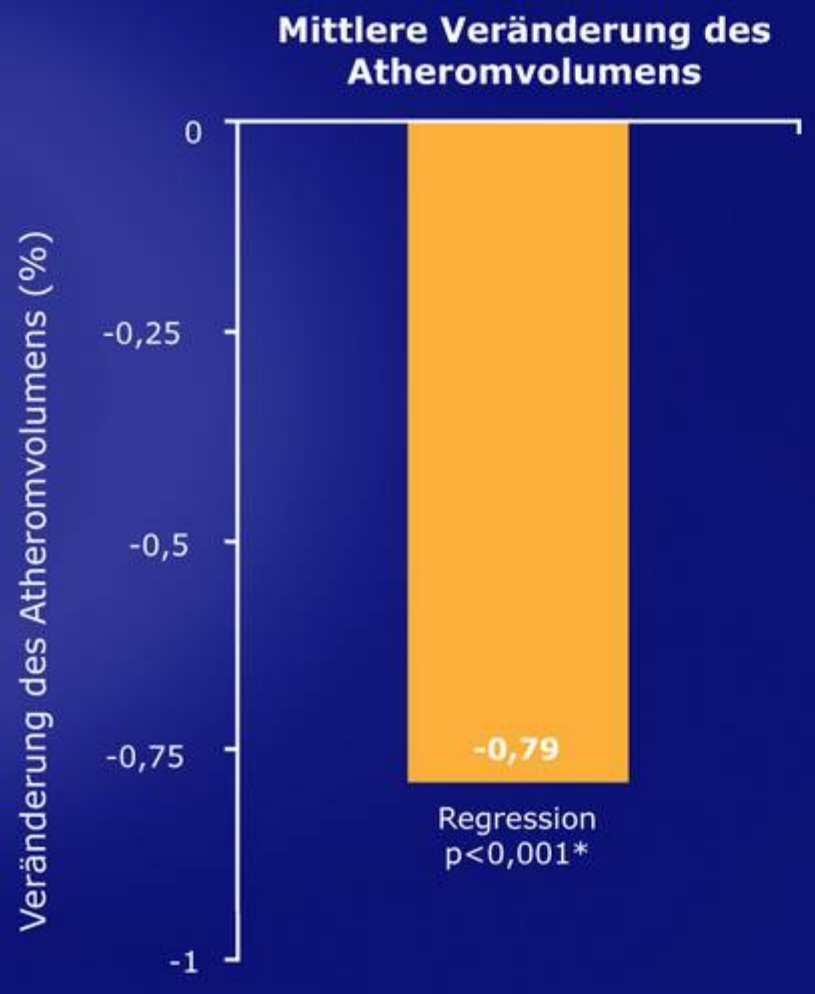
	Mittlerer Ausgangs-wert	Während Behandlung[1]	Veränderung [%] [2]	p-Wert
Gesamtcholesterin mg/dl (mmol/l)	204 (5,27)	133,8 (3,46)	-33,8	< 0,001
LDL-Cholesterin mg/dl (mmol/l)	130,4 (3,37)	60,8 (1,57)	-53,2	< 0,001
HDL-Cholesterin mg/dl (mmol/l)	43,1 (1,11)	49,0 (1,26)	+14,7	< 0,001
Triglyzeride mg/dl (mmol/l)	152,2 (1,73)	121,2 (1,38)	-14,5	< 0,001

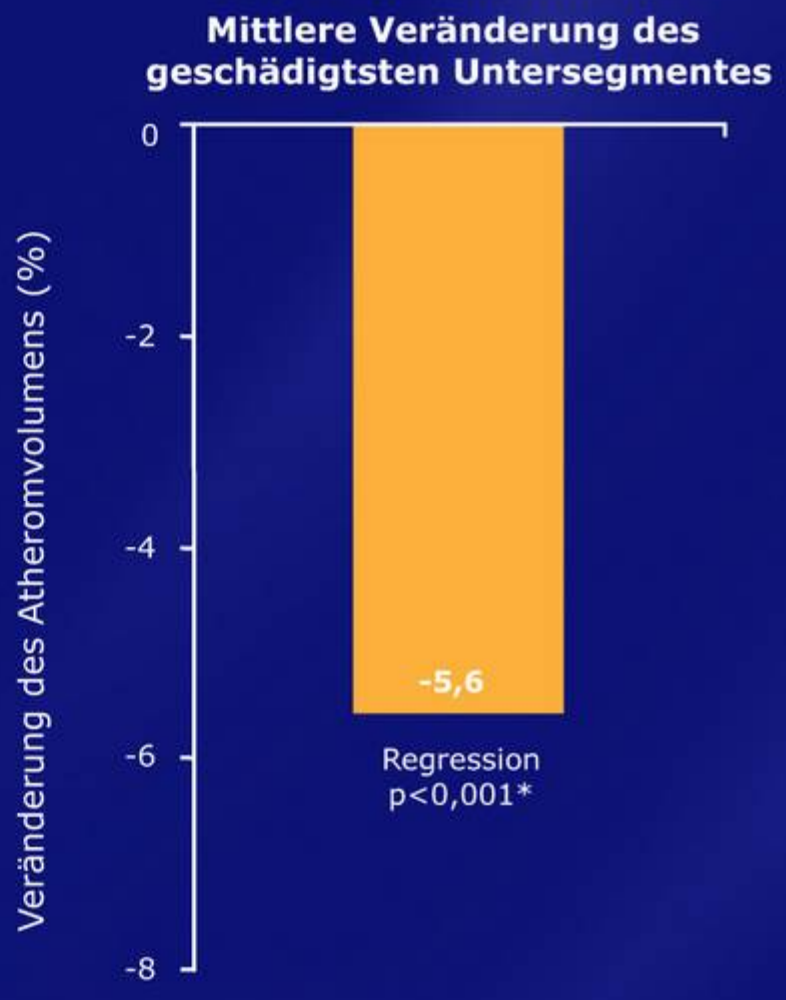
1 Zeitgewichteter Durchschnitt

2 Vom mittleren Durchschnitt

Mod. nach Nissen S. et al. JAMA 2006; 295(13): 1556-1565

ASTEROID:
Signifikante Regression des Atheromvolumens



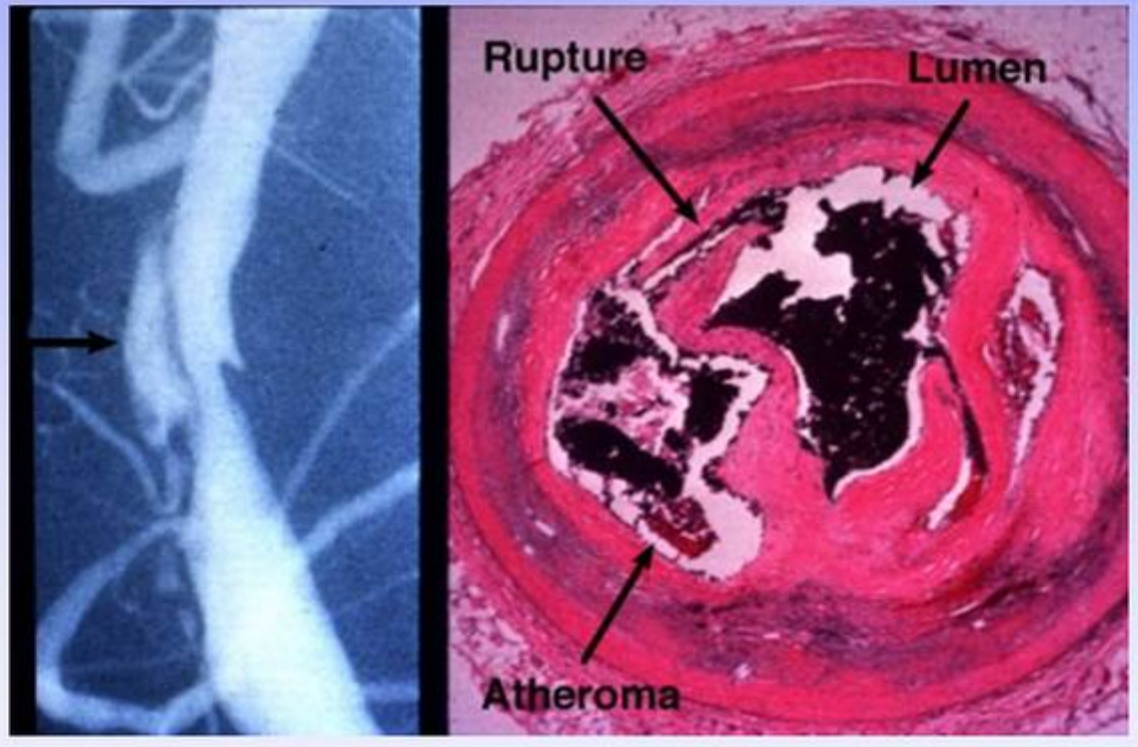


*Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für den Vergleich mit der Baseline

Mod. nach Nissen S. et al. JAMA 2006; 295(13): 1556-1565

Atherogenese und Atherothrombose

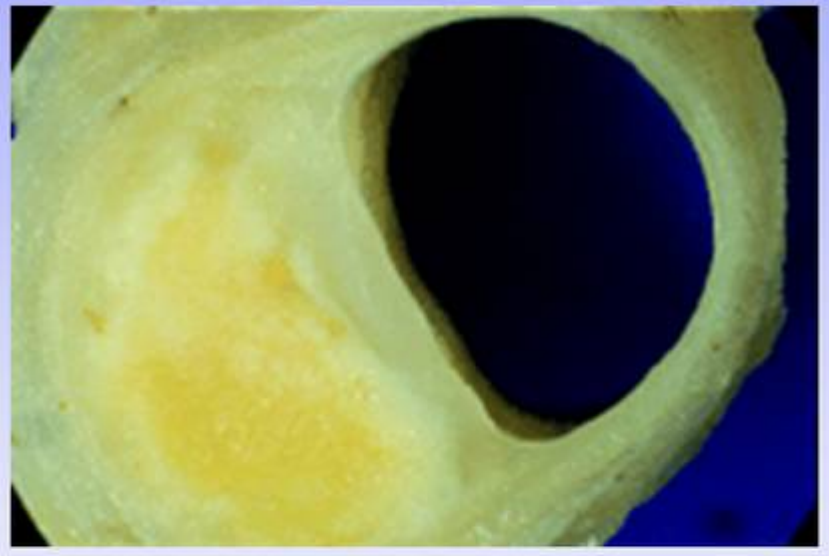
Plaque-Ruptur

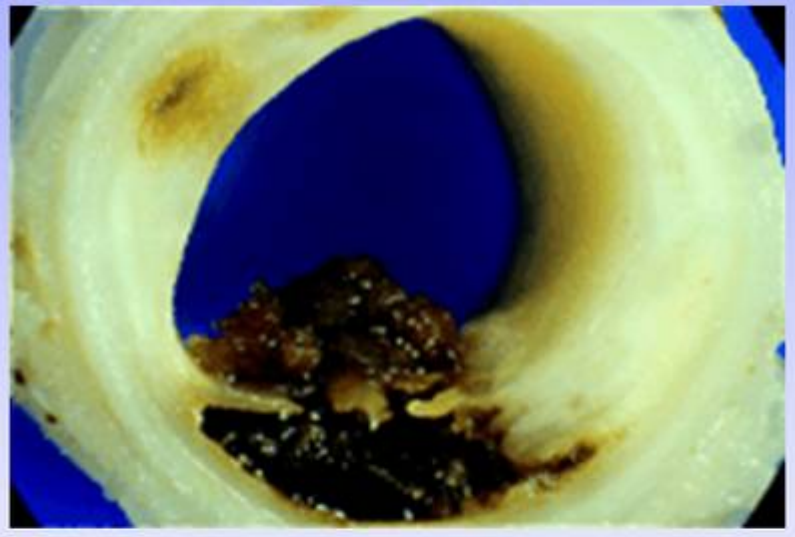


http://danilhammoudimd_1.tripod.com/cardio1/id57.htm

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Plaque-Ruptur



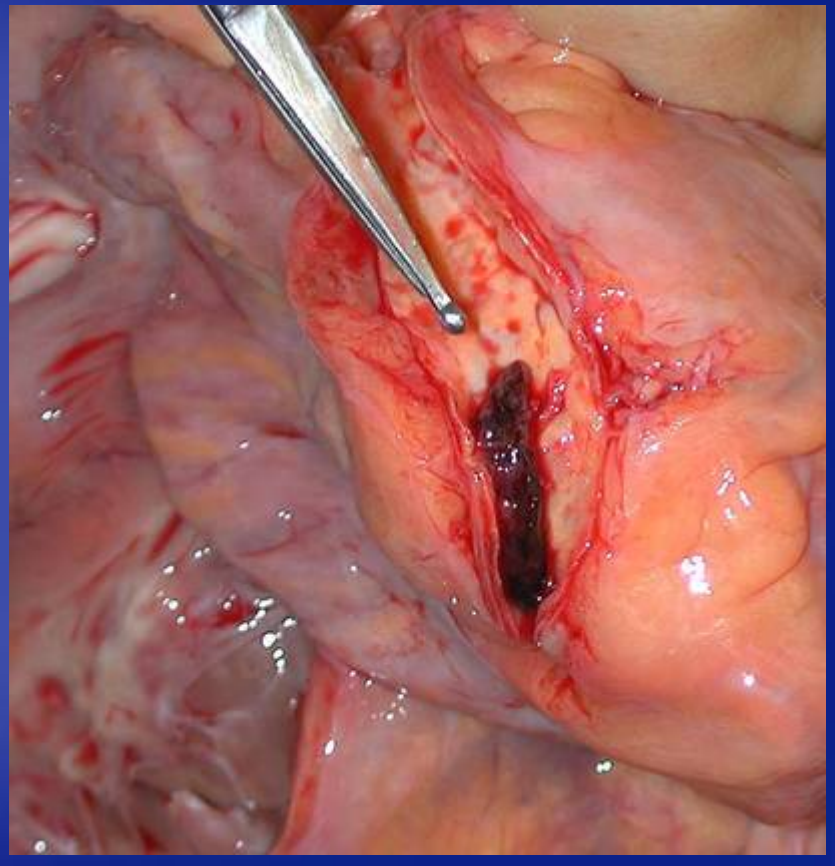


Ruptierter vulnerabler Plaque

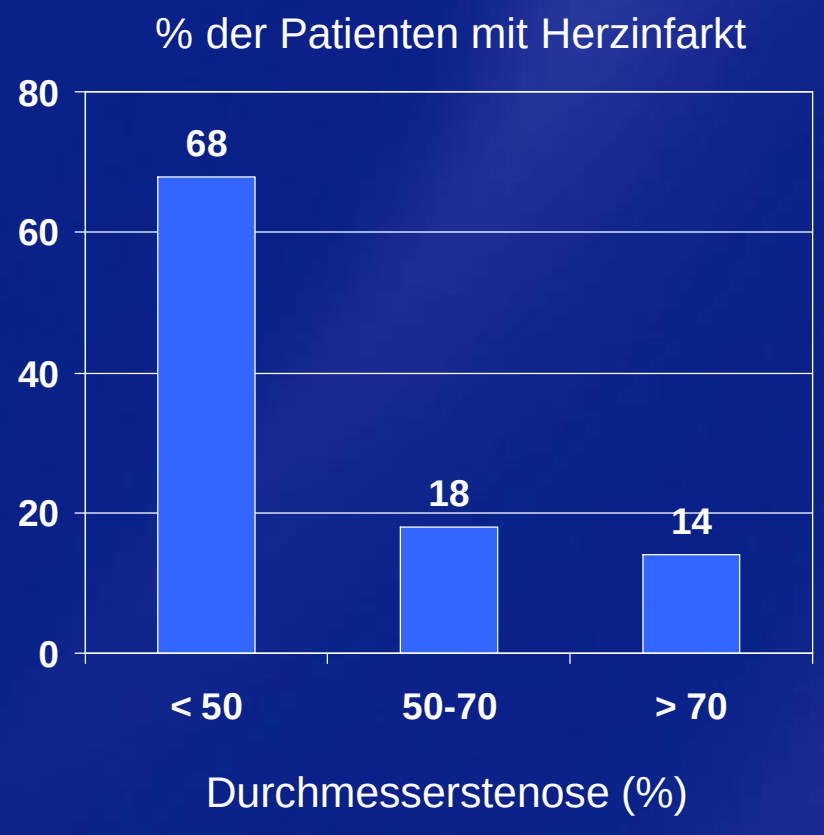
Dünne fibröse Kappe, grosses Lipiddepot, Schaumzellen

www.vp.org, 2002

Konsequenz der Atherosklerose



Verschlossenes Gefäß bei Myokardinfarkt



nach Falk E. et al. Circulation 1995; 92: 657-71

Gliederung

- Pathophysiologie der Atherosklerose
- Wie tief soll LDL-Cholesterin gesenkt werden?
  - aktuelle Leitlinien
  - Studienergebnisse
- Endpunktstudien mit Rosuvastatin
  - klinische Konsequenzen

Rosuvastatin Endpunkt - Studien

STUDIE	Behandlung	Patienten	Outcome
AURORA	Rosuvastatin 10 mg	2700 Patienten mit Endstadium Niereninsuffizienz chronische Hämodialysebehandlung[1,2]	Mortalität und größeres kardiovask. Ereignis
CORONA	Rosuvastatin 10 mg	4950 Patienten mit Chronischer Herzinsuffizienz ischämischer Ätiologie mit einer Standard-Behandlung[1]	Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse
GISSI-HF	Rosuvastatin 10 mg or n-3 PUFA (Fischöl)	7000 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz jeglicher Ätiologie mit einer Standard-Behandlung[4]	Mortalität und Morbidität

1. Mod. nach Schuster H & Fox J. Exp Opin Pharmacother 2004; 5: 1187-1200
2. Mod. nach Fellström B et al. Nephrol Dial Transplant 2003; 18(Suppl 4): 713
3. Mod. nach Ridker P. Circulation 2003; 108: 2292–2297
4. Mod. nach Tavazzi L et al. Eur J Heart Failure 2004; 6: 635-41

CORONA

COntrolled ROsuvastatin MultiNAtional Trial in Heart Failure

Ziel:

Bewertung der Effekte von Rosuvastatin auf die Mortalität und Morbidität von Patienten mit chronisch systolischer Herzinsuffizienz

Mod. nach Kjekshus J et al. N Eng J Med 2007; 357 doi 10.1056/NEJMoa0706201

CORONA - Studien-Design

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit Rosuvastatin bei Patienten mit chronisch symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz

Patienten (n=5011)

Chronische Herzinsuffizienz ischämischer Ätiologie mit optimierter Behandlung (Diuretika, ACE Hemmer, ARBs, Betablocker)

≤0,40 (NYHA Klasse III/IV)
or ≤0,35 (NYHA Klasse II)

≥60 Jahre

Rosuvastatin 10 mg (n=2514)

Placebo (n=2497)

Endpunkte:

Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nichttödlichen MI oder nichttödlichen Schlaganfall

Gesamtmortalität

Untersuchung:	1	2	3	4	5–21	Ende
Woche:	-8 bis -2	-4 bis -2	0	6	3 monatlich	~3 Jahre

Einschlusskriterien
Optimale Therapie
der Herzinsuffizienz

Placebo
run-in

Follow-up 2,7 Jahre

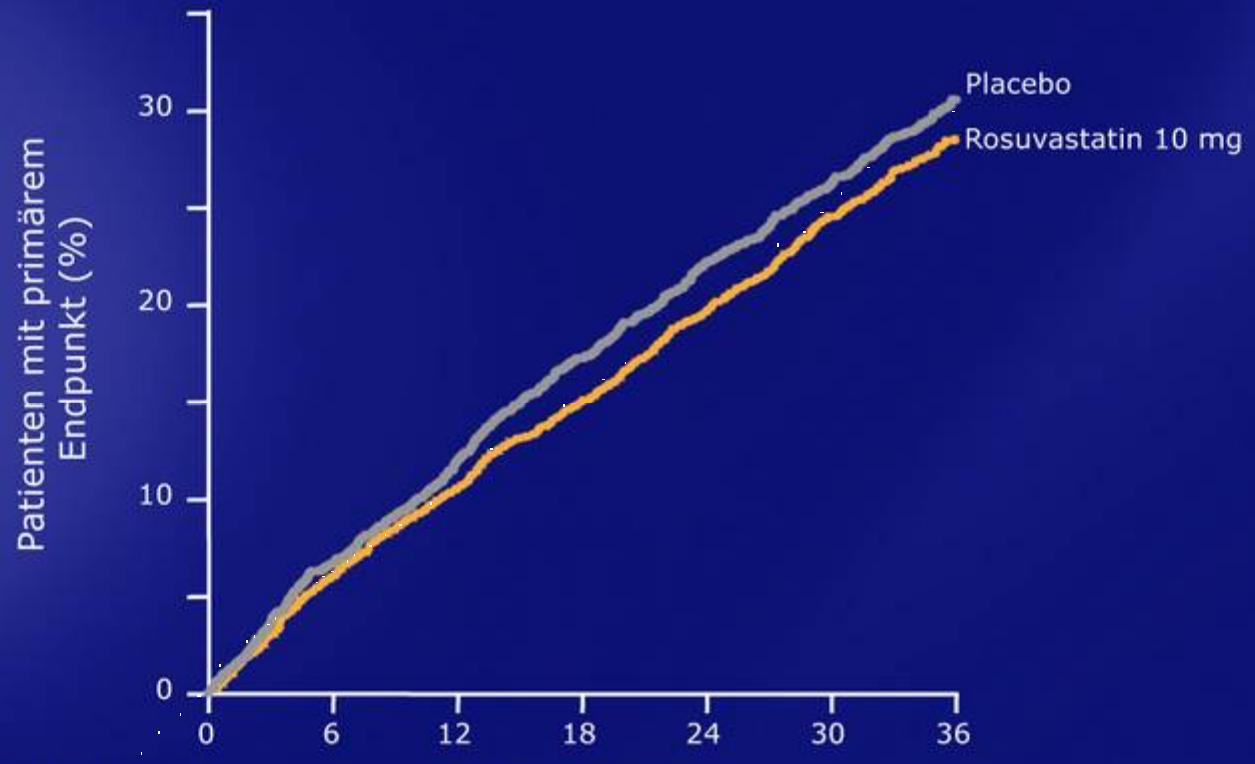
Mod. nach Kjekshus J et al. Eur J Heart Fail 2005; 7: 1059-1069

CORONA - Baseline Lipide

	Placebo (n=2497)	Rosuvastatin (n=2514)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	207	207
LDL-Cholesterin (mg/dl)	138	137
HDL-Cholesterin (mg/dl)	48	48
Triglyceride (mg/dl)	174	176

CORONA – Primärer Endpunkt

Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem MI oder nichttödlichem Schlaganfall (Zeit bis zum ersten Ereignis)



Anzahl mit Risiko							
Placebo	2497	2315	2156	2003	1851	1431	811
Rosuvastatin	2514	2345	2207	2068	1932	1484	855

Hazard ratio = 0,92
95 % CI 0,83 bis 1,02
p=0,12

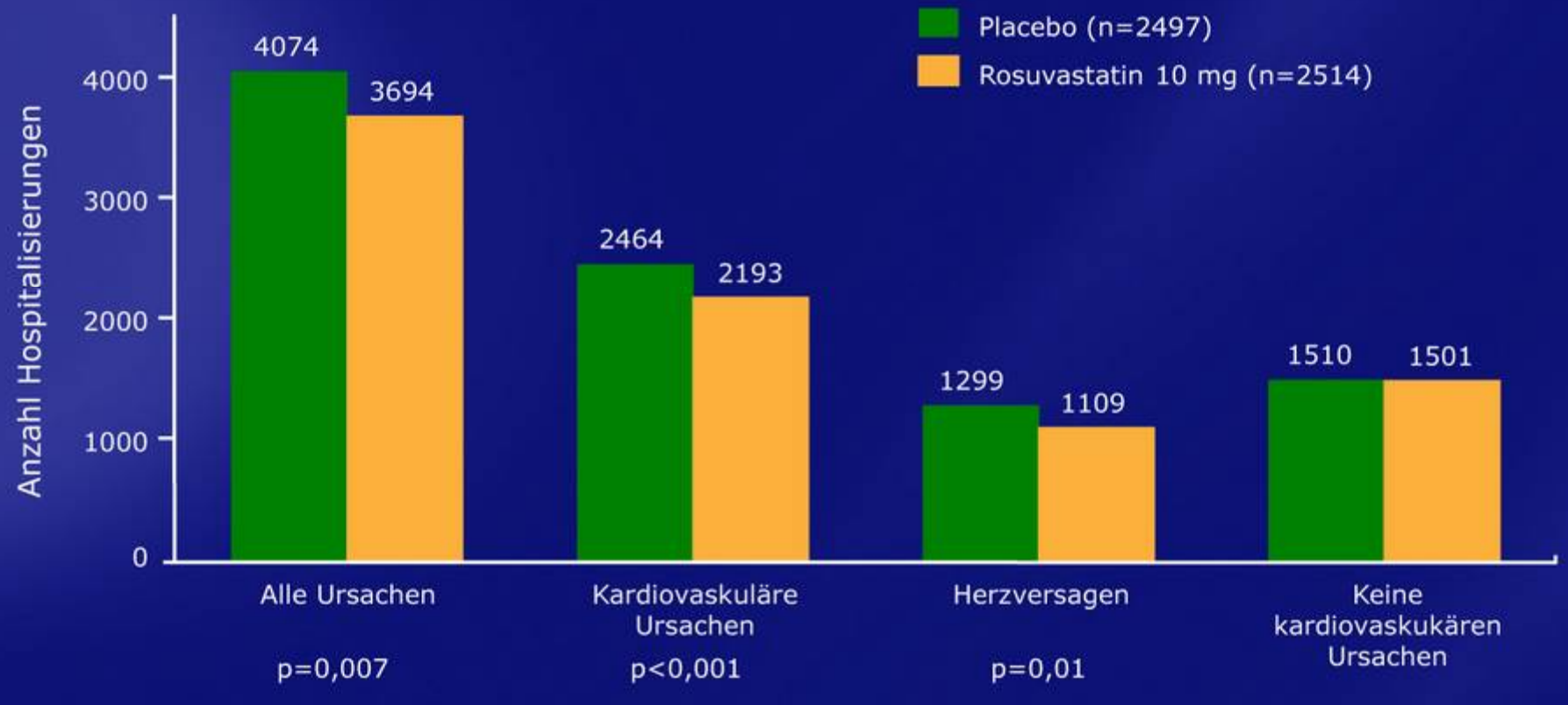
Mod. nach Kjekshus J et al. N Eng J Med 2007; 357 doi 10.1056/NEJMoa0706201

CORONA – Primärer Endpunkt

	Placebo [n=2497] n (Rate)[1]	Rosuvastatin [n=2514] n (Rate)[1]	HR	95% CI	p Wert
Primärer Endpunkt (*kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall*)	**732** (12,3)	**692** (11,4)	**0,92**	0,83-1,02	**0,12**
Kardiovaskuläre Todesfälle	**487**	**488**			
Plötzlicher Tod	284	284			
Verschlechterung Herzschwäche	157	161			
Myocard Infarkt	8	9			
Schlaganfall	11	14			
Lungenembolie	7	1			
Akutes Aneurysma	5	0			
Andere	15	19			
Nicht-tödliche MI	**141**	**115**			
Nicht-tödliche Schlaganfälle	**104**	**89**			

[1]Ereignisse pro 100 Patienten-Jahren des Follow-up
HR – Hazard Ratio; CI – Konfidenzintervall

CORONA – Sekundäre Endpunkte
Gesamtzahl von Hospitalisierungen



Mod. nach Kjekshus J et al. N Eng J Med 2007; 357 doi 10.1056/NEJMoa0706201

JUPITER

Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin

Ziel:

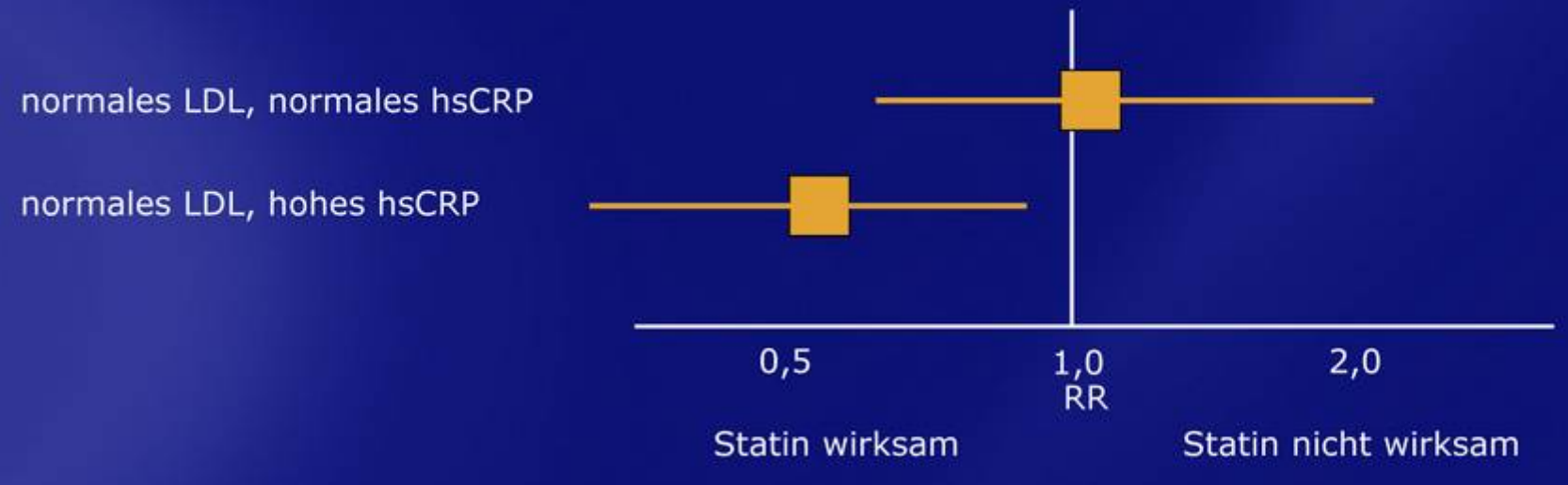
Randomisierte Studie mit Rosuvastatin in der Präverntion kardiovaskulärer Ereignisse in 17.802 gesunden Männern und Frauen mit erhöhtem C-reaktiven Protein (hsCRP)

Investigator initiated trial

Mod. nach Ridker et al, Circulation 2003;108: 2292-2297.

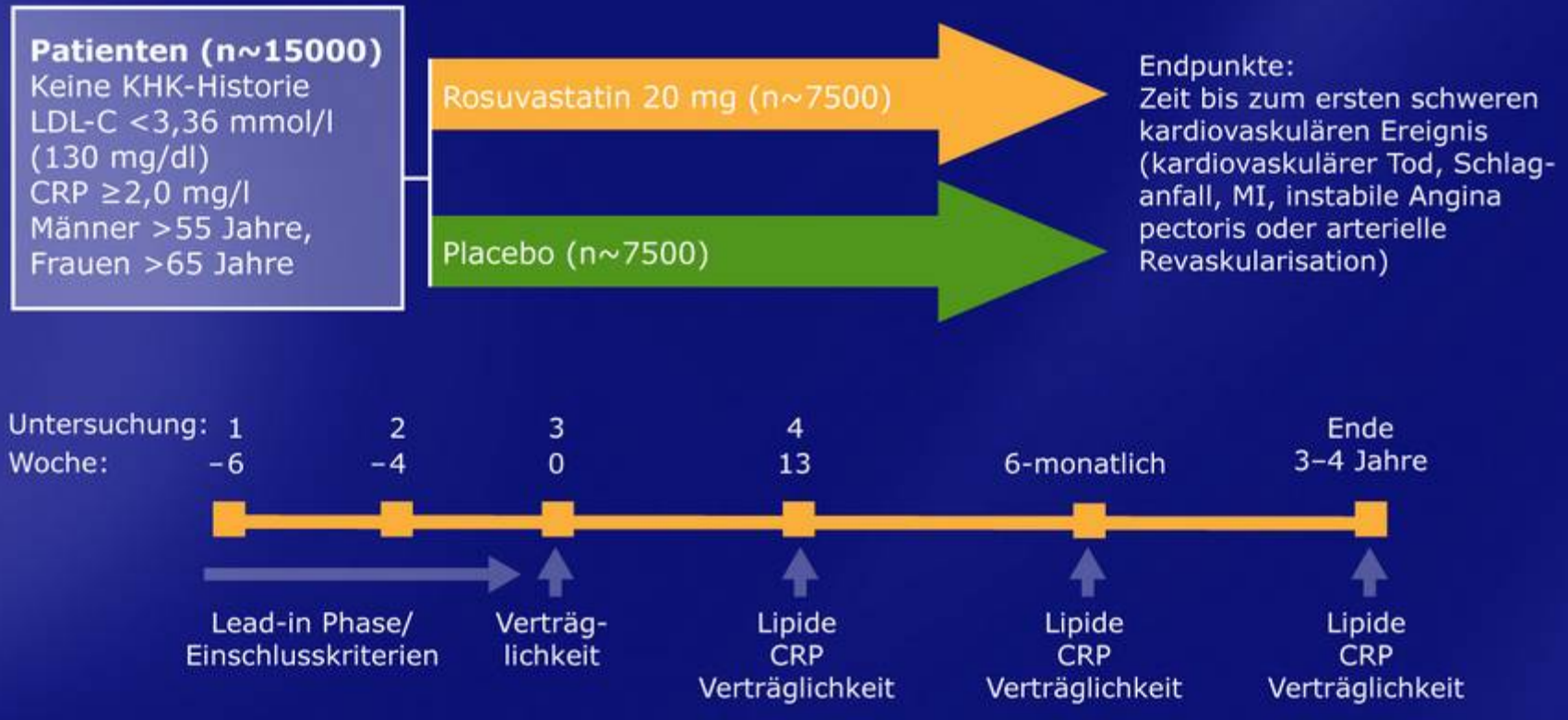
JUPITER – Warum sollten Statine für Patienten mit normalem LDL und hohem hsCRP erwogen werden?

AFCAPS/TexCAPS Untergruppen mit normalem LDL



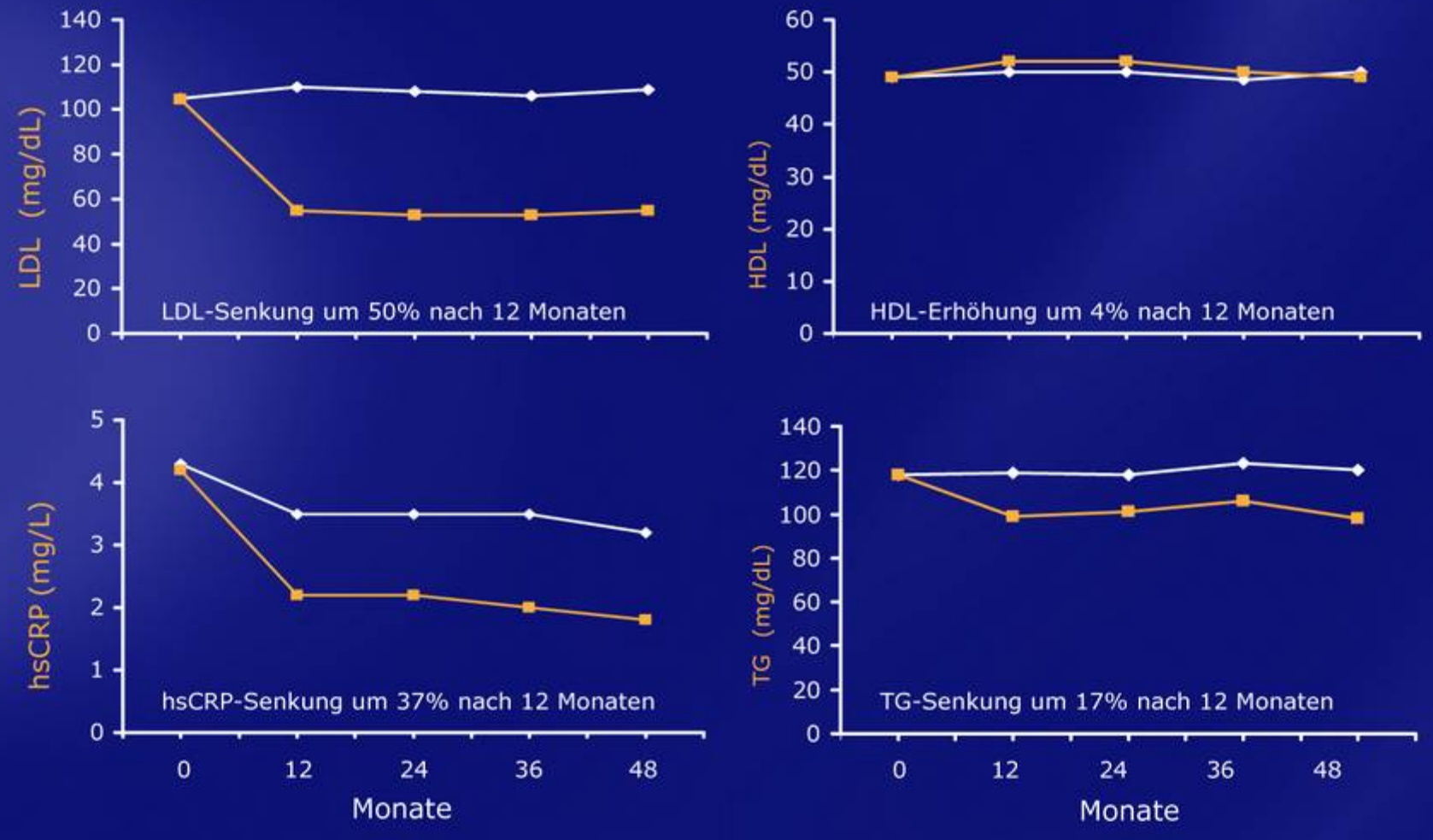
Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2001;344:1959-65

JUPITER – Studien-Design



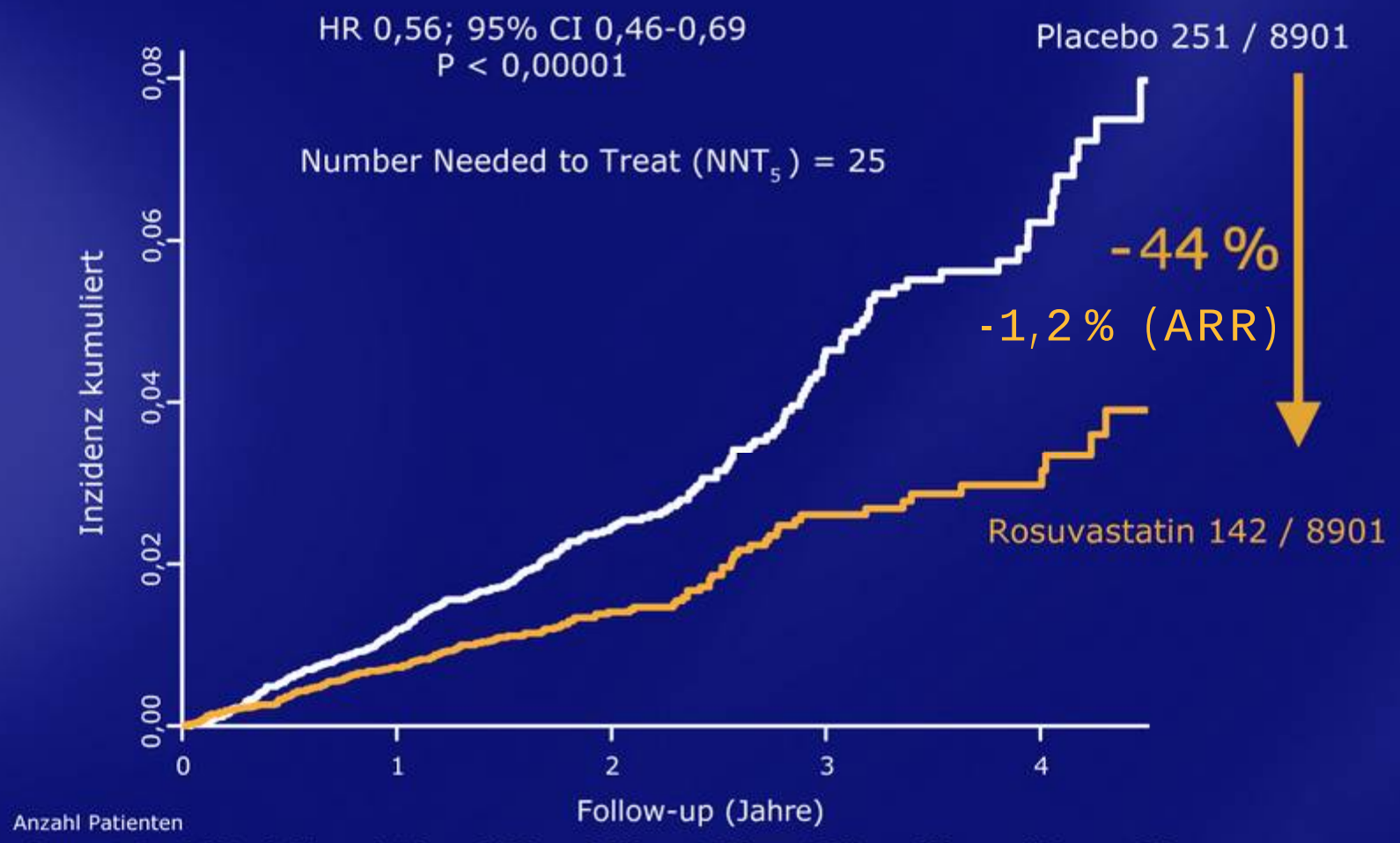
Mod. nach Ridker et al, Circulation 2003;108: 2292-2297.

JUPITER – Wirksamkeit von Rosuvastatin 20 mg auf LDL, HDL, TG und hsCRP



Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

JUPITER: Primärer Studienendpunkt : MI, Schlaganfall, Revaskularisation, Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris oder kardiovaskulärer Tod

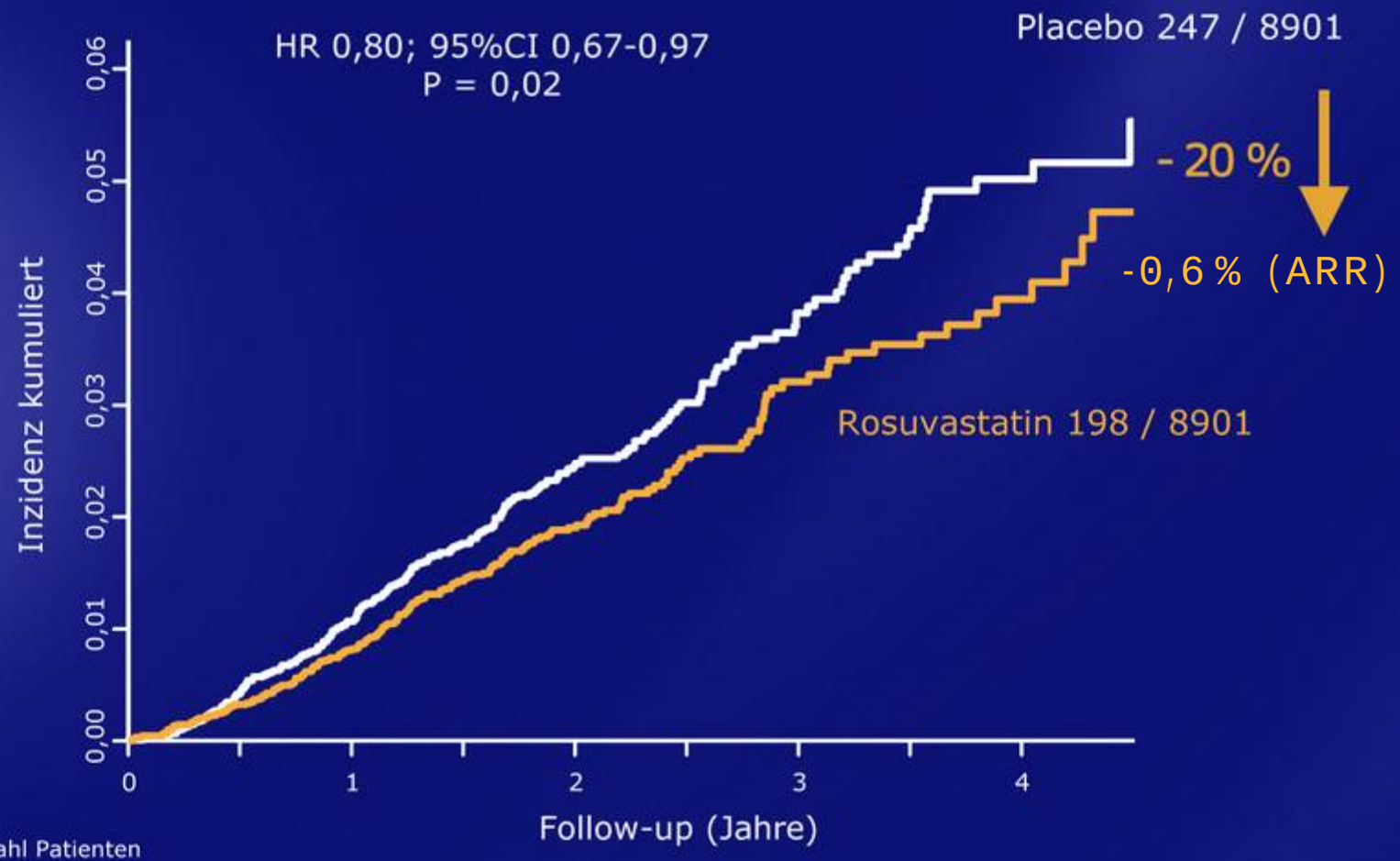


Anzahl Patienten

Rosuvastatin	8.901	8.631	8.412	6.540	3.893	1.958	1.353	983	544	157
Placebo	8.901	8.621	8.353	6.508	3.872	1.963	1.333	955	534	174

Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

JUPITER: Sekundäre Endpunkte – Gesamtmortalität



Anzahl Patienten

Rosuvastatin	8.901	8.847	8.787	6.999	4.312	2.268	1.602	1.192	683	227
Placebo	8.901	8.852	8.775	6.987	4.319	2.295	1.614	1.196	684	246

Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

JUPITER – Nebenwirkungen und gemessene Sicherheitsparameter

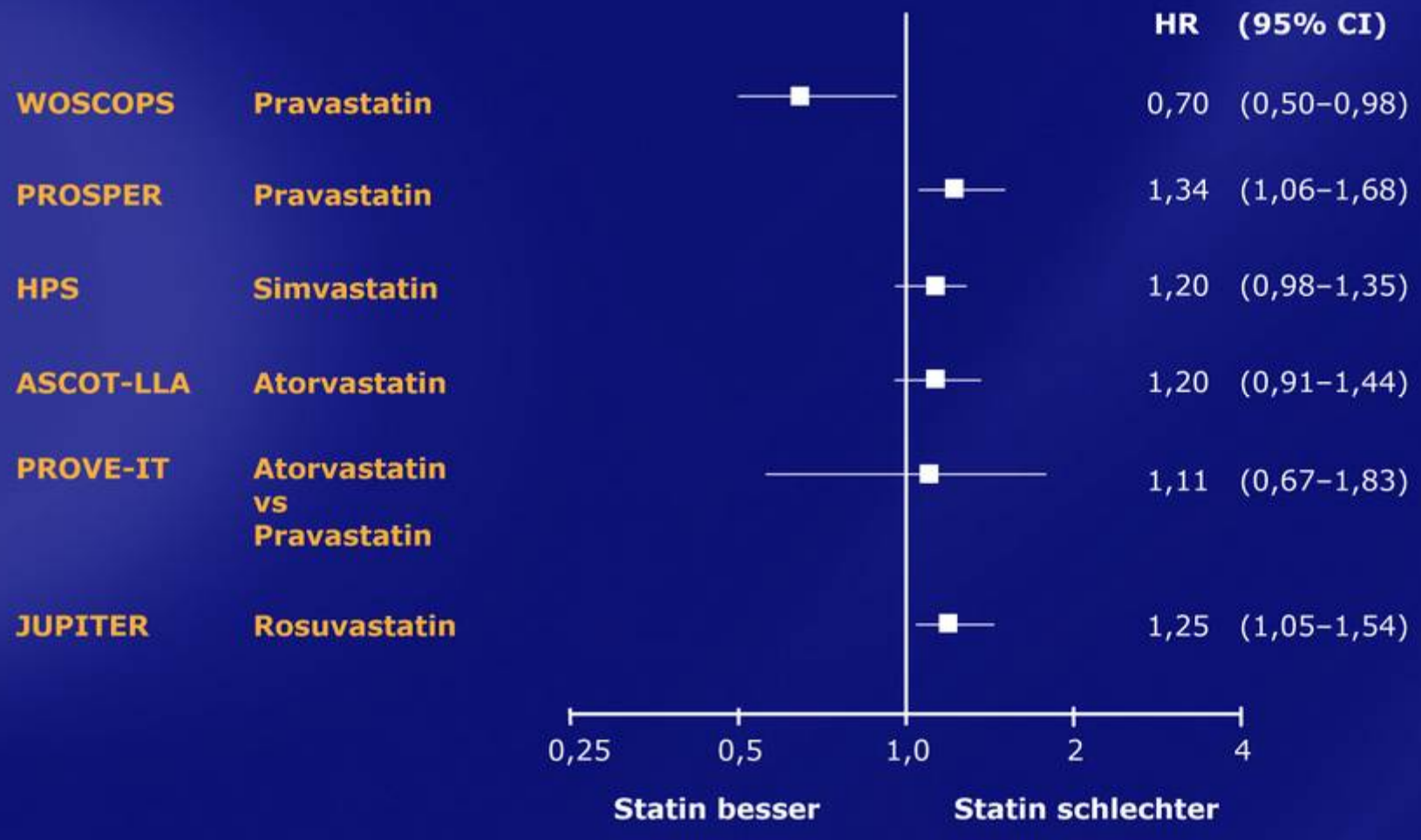
Ereignis	Rosuvastatin	Placebo	P
Jegl. ernsthafte NW	1.352 (15,2)	1.337 (15,5)	0,60
Muskelschwäche	1.421 (16,0)	1.375 (15,4)	0,34
Myopathie	10 (0,1)	9 (0,1)	0,82
Rhabdomyolyse	1 (0,01)*	0 (0,0)	--
Auftretender Krebs	298 (3,4)	314 (3,5)	0,51
Krebstod	35 (0,4)	58 (0,7)	0,02
Hämorrhagischer Schlaganfall	6 (0,1)	9 (0,1)	0,44
GFR (ml/min/1,73m² im 12. Mon.)	66,8 (59,1-76,5)	66,6 (58,8-76,2)	0,02
ALT > 3xULN	23 (0,3)	17 (0,2)	0,34
Nüchternglukose (24 Mon.)	98 (91-107)	98 (90-106)	0,12
HbA1c (% im 24. Mon.)	5,9 (5,7-6,1)	5,8 (5,6-6,1)	0,01
Glukosurie (12 Mon.)	36 (0,5)	32 (0,4)	0,64
Auftretende Diabetes**	270 (3,0)	216 (2,4)	0,01

Alle Werte sind Mediane (Interquartilbereich) oder N (%)

* Nach Abschluß der Studie aufgetreten, durch Trauma induziert

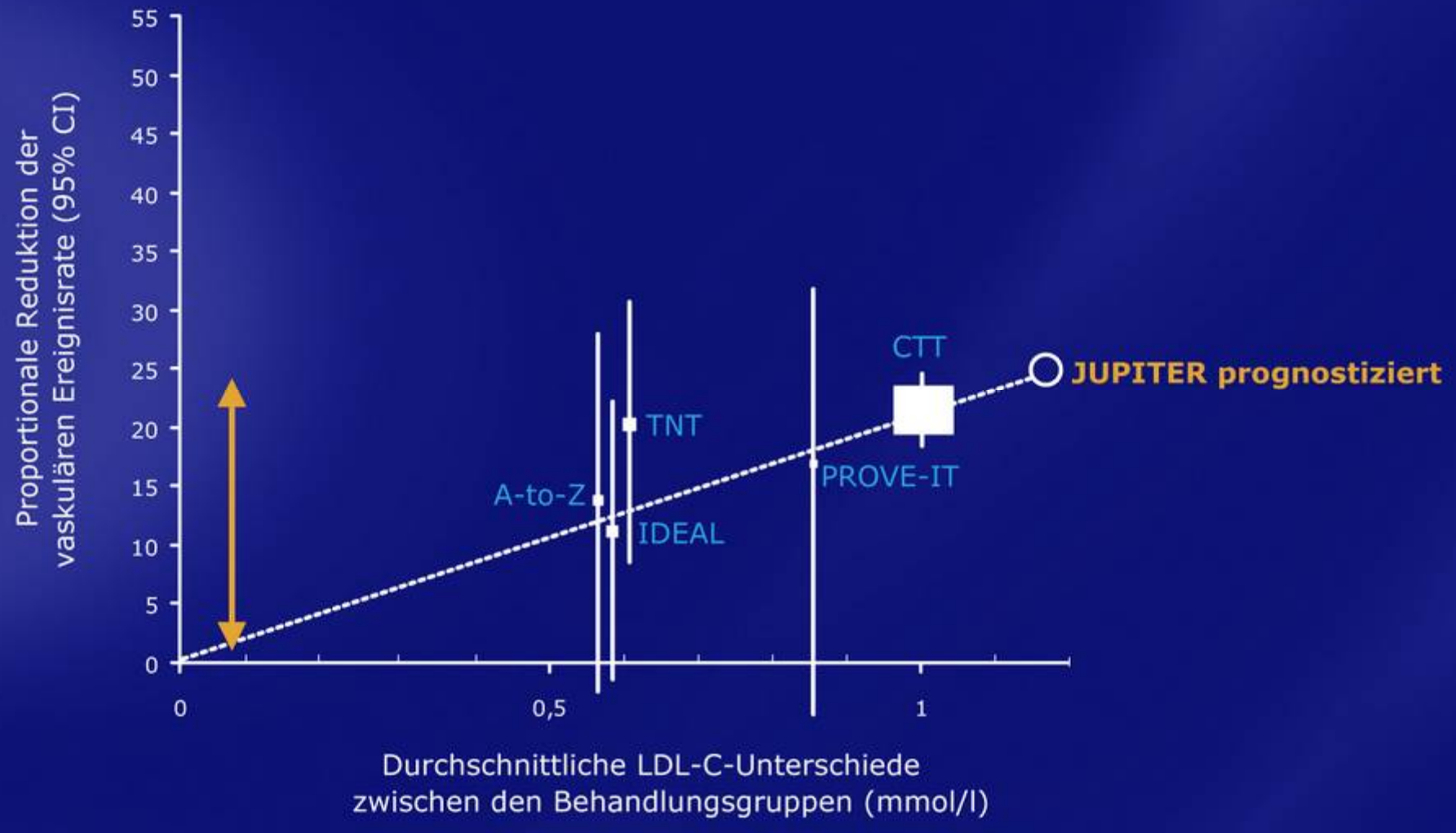
Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

JUPITER – Statine und Entwicklung von Diabetes



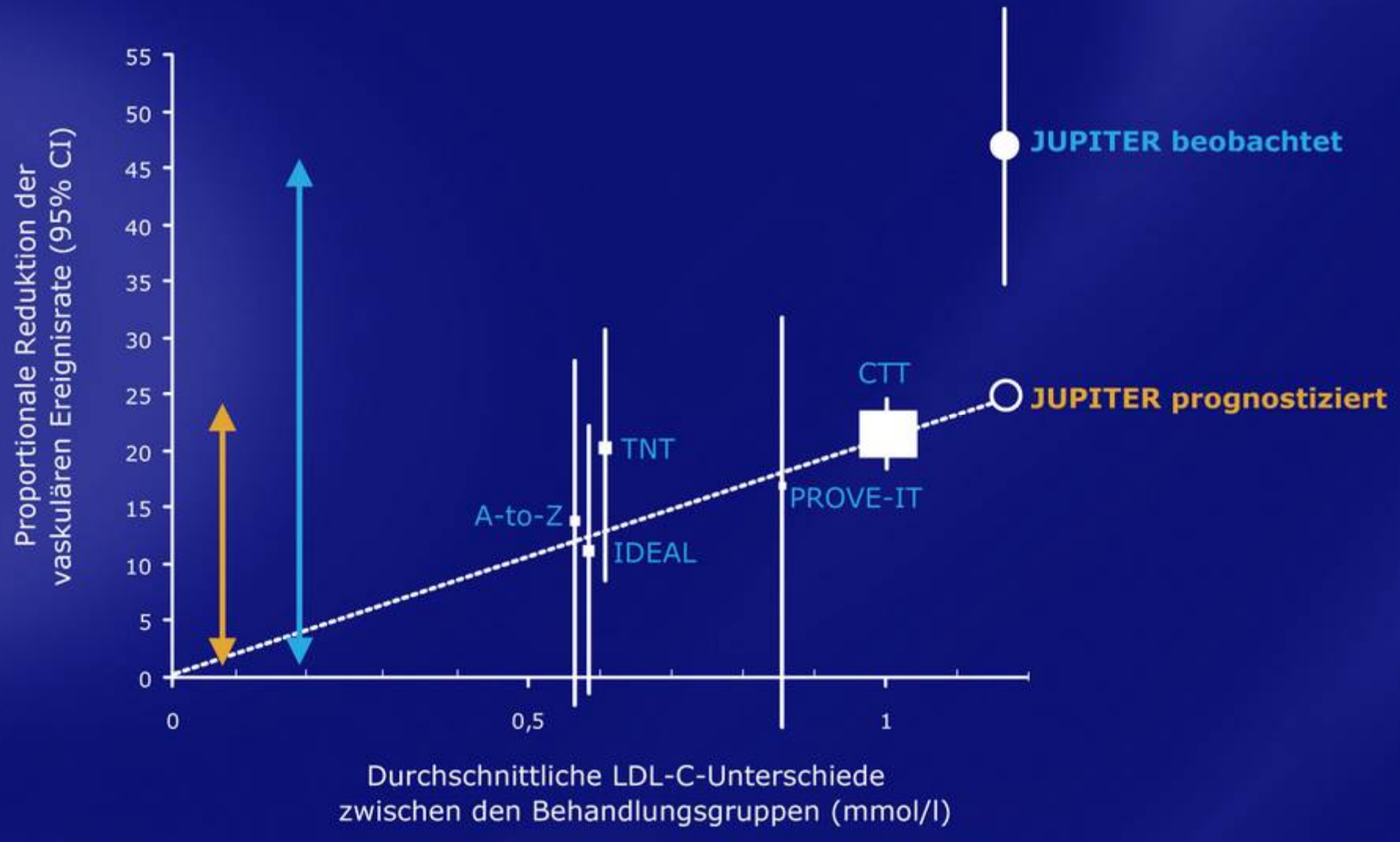
Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

JUPITER: Prognostizierter Nutzen aufgrund LDL-Reduktion vs tatsächlichem Nutzen



Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

JUPITER: Prognostizierter Nutzen aufgrund LDL-Reduktion vs tatsächlichem Nutzen



Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

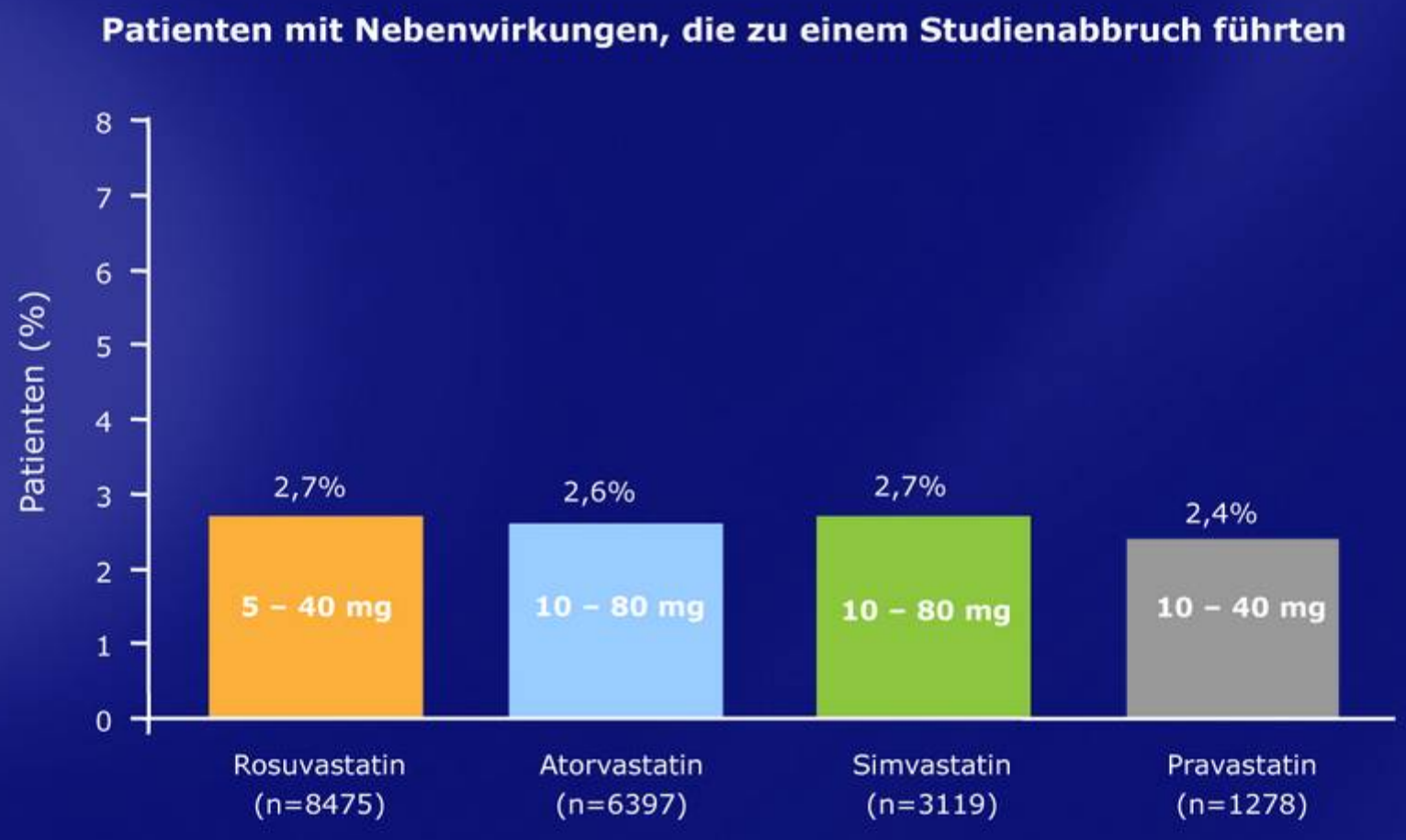
Hochsensitives C-Reaktives Protein (hsCRP):

- *Hochsensitiv*: Quantifizierung auch geringer Konzentrationen mit empfindlicheren immunologischen Tests
- Wahrscheinlich kein eigener (kausaler) *Risikofaktor*, sondern kardiovaskulärer *Risikomarker*, der die Entzündungsaktivität der Gefäßwand anzeigt.

Elevated C-Reactive Protein in Atherosclerosis – Chicken or Egg?
Schunkert et al., N Engl J Med 2008, 359: 1953-1955

- Zur Identifikation von Risikopatienten mit normalen/niedrigen Lipidwerten.

Rosuvastatin – Sicherheit und Nebenwirkungsprofil in kontrollierten klinischen Studien



Mod. nach Shepherd J et al. *Cardiology* 2007; 107: 433-443

Fazit

- Rosuvastatin ist bzgl. der LDL-C-Senkung den anderen Statinen überlegen
- Die Patienten können zusätzlich von einer deutlichen HDL-Erhöhung profitieren
- Rosuvastatin hat ein Nebenwirkungsprofil, das dem der anderen Statine ähnelt

Wichtiger Hinweis zu CORONA und JUPITER

Rosuvastatin ist nicht zugelassen zur Behandlung von Patienten mit normalen Lipidwerten und einer Herzinsuffizienz.

Rosuvastatin ist nicht zugelassen zur Behandlung von Patienten mit normalen Lipidwerten und erhöhten CRP-Werten.

Die Anwendungsgebiete von Rosuvastatin sind:

Primäre Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (TYP IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.

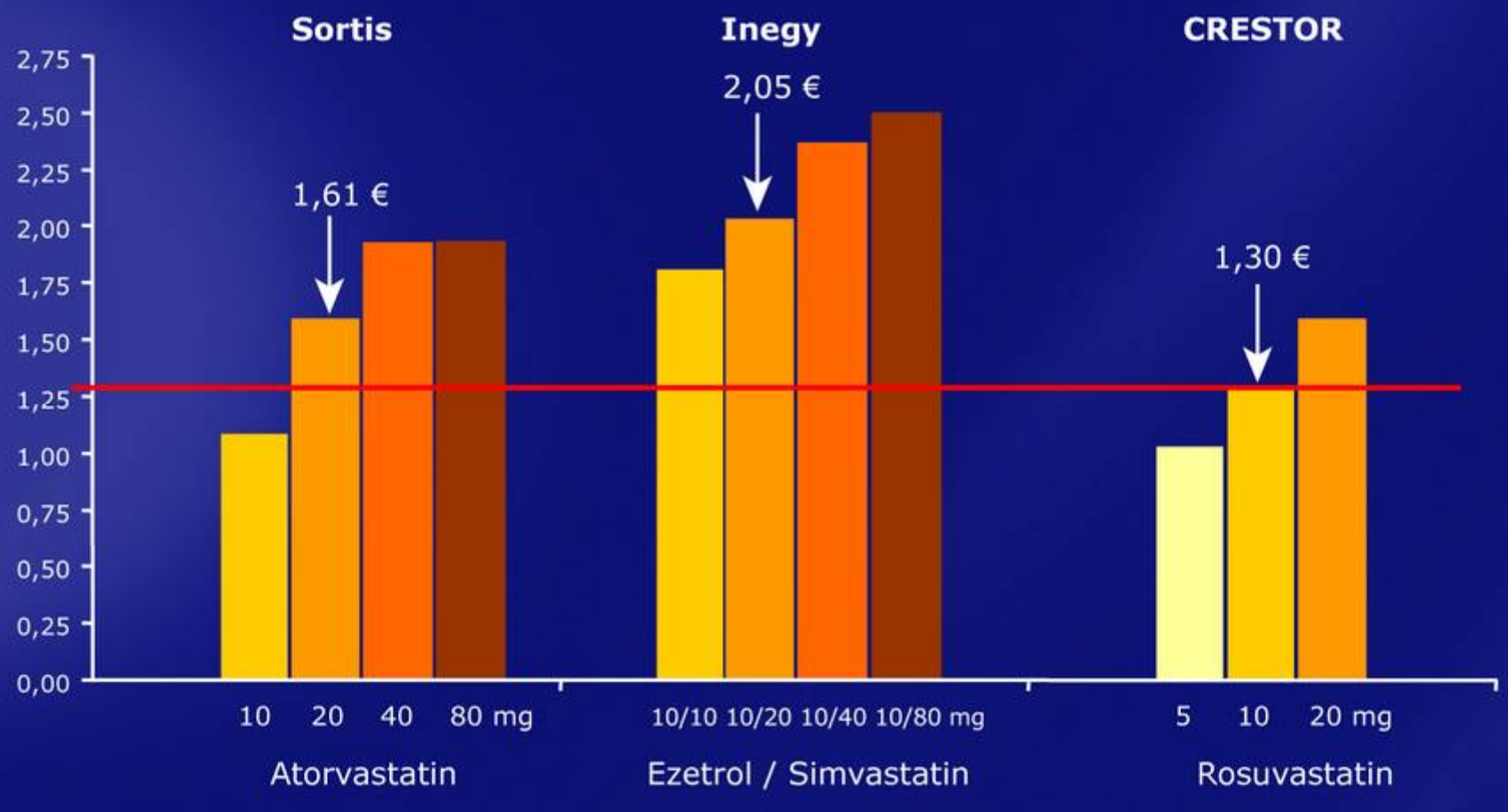
Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apharese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Rosuvastatin – Erfahrungen 2003 - 2008

Erfahrungen bis Ende Oktober 2008:

- Rosuvastatin ist in über 97 Ländern zugelassen
- > 15 Mio. behandelte Patienten
- Das Nutzen–Risiko–Profil aus der Anwendung stimmt mit dem des klinischen Entwicklungsprogramms überein

Tagestherapiekosten (1.1.2009)*



* Basis N3