

# Statine beim akuten ischämischen Schlaganfall nicht absetzen

Eine Vorbehandlung mit Statinen reduziert Gehirnschädigungen bei zerebraler Ischämie. In einer randomisierten kontrollierten Studie kamen spanische Wissenschaftler nun ausserdem zu dem Ergebnis, dass bereits eine dreitägige Unterbrechung der Statinbehandlung in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls mit einem erhöhten Risiko für Tod oder Behinderung assoziiert ist und die Statintherapie daher auch in diesem Zeitraum fortgesetzt werden sollte.

## NEUROLOGY

Schon früher zeigte die SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels)-Studie, dass die regelmässige Einnahme von hoch dosiertem Atorvastatin (Sortis®, 80 mg/Tag) bei Patienten, die ein bis sechs Monate vor Studienbeginn einen ischämischen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten, mit einer signifikanten Reduzierung des Risikos um 16 Prozent für einen (erneuten) Schlaganfall über einen Folgezeitraum von fünf Jahren verbunden war. Jüngere Untersuchungen weisen jetzt zudem darauf hin, dass Statine nicht nur

effektiv in der Schlaganfallprävention sind, sondern auch in der Akutphase eines Insults auf vielfältige Weise neuroprotektiv wirken. Zusätzlich zu einer stark cholesterinsenkenden Wirkung haben Statine einen direkten Einfluss auf die Endothelfunktion, die Entzündungsaktivität, die oxidative Belastung, die Blutgerinnung und die Thrombozytenfunktion. Ausserdem beeinflussen sie auch die zelluläre Proliferation, die Zelldifferenzierung und die Plaquestabilität sowie die Angiogenese und das Immunsystem.

Während der ersten Tage eines akuten Schlaganfalls wird die orale Einnahme von Medikamenten häufig unterbrochen, um eine Bronchoaspiration zu vermeiden. Kürzlich durchgeführte klinische Studien legen jedoch nahe, dass sich der Abbruch einer Statintherapie negativ auf die vaskuläre Funktion und das Ausmass der Gehirnschädigung auswirken könnte und daher sorgfältig überdacht werden sollte.

### Methodik

Die Autoren untersuchten in ihrer offenen kontrollierten randomisierten Studie den Einfluss der Vorbehandlung mit Statinen und die Auswirkungen einer Unterbrechung der Statintherapie auf das klinische Ergebnis von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall. Die an einem Zentrum durchgeführte Studie erfolgte im Zeitraum von Mai 2003 bis Mai 2005.

Von 215 Patienten (53% Männer), die innerhalb von 24 Stunden eines hemisphärischen ischämischen Schlaganfalls eingewiesen wurden, ordnete man 89 Teilnehmer mit kontinuierlicher Statinbehandlung vor dem Schlaganfall (mediane Dauer 8,7 Monate [2–34 M.]) randomisiert entweder einer Unterbrechung

der Statintherapie für drei Tage (n = 46) oder einer sofortigen Weiterbehandlung mit Atorvastatin (n = 43) mit 20 mg/Tag zu, ungeachtet der Dosis, die sie zuvor erhalten hatten. Patienten, die vor der Einweisung keine Statine erhalten hatten, wurden einer Referenzgruppe (n = 126) für die Sekundäranalyse zugeteilt. Ab dem vierten Tag erhielten dann sowohl alle randomisierten als auch die Patienten der Referenzgruppe eine Statintherapie mit 20 mg/Tag. Diese Behandlung wurde über mindestens drei Monate weiter fortgesetzt.

Primäre Endpunkte der Studie waren Tod oder Behinderung (Score > 2 nach der modifizierten Rankin-Skala) nach drei Monaten. Sekundäre Outcome-Variablen waren frühe neurologische Verschlechterungen (early neurologic deterioration, END) und das Infarktvolume der Tage 4 bis 7. In einer Sekundäranalyse wurden die Ergebnisvariablen mit den nicht randomisierten Patienten ohne vorherige Statintherapie verglichen.

### Resultate

Patienten, deren Statintherapie unterbrochen wurde, wiesen am Ende des Follow-up-Zeitraums häufiger Behinderungen nach der Rankin-Skala (mRS-Score > 2) auf als Patienten, deren

## Merksätze

- Eine Vorbehandlung mit Statinen reduziert Gehirnschädigungen bei zerebraler Ischämie und senkt das Risiko für einen erneuten Insult.
- Statine haben während der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls neuroprotektive Wirkungen.
- Bereits eine dreitägige Unterbrechung der Statinbehandlung in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls ist mit einem erhöhten Risiko für Tod oder Behinderung im Folgezeitraum von 90 Tagen verbunden.
- Eine Statintherapie sollte daher auch im akuten Stadium kontinuierlich fortgesetzt werden.





Therapie fortgesetzt wurde (60% vs. 39%). Zudem wurden in der Unterbrechergruppe auch mehr Patienten mit frühen neurologischen Verschlechterungen (65,2% vs. 20,9%) und mit grösserem Infarktolumen (74 [45–126] ml vs. 26 [12–70] ml) beobachtet als in der Patientengruppe, deren Statinbehandlung nicht abgebrochen worden war. Die Unterbrechung der Statintherapie war nach Adjustierung von Alter und Schwere des Schlaganfalls mit einer 4,66 (1,46–14,91)-fachen Zunahme des Risikos für Tod oder Behinderung sowie einem 8,67 (3,05–24,63)-fachen Risiko für frühe

neurologische Verschlechterungen und einer Zunahme des mittleren Infarktolumens um 37,63 ml assoziiert.

Im Vergleich zu Patienten ohne Vorbehandlung mit Statinen war die Unterbrechung der Statinbehandlung mit einer 19,01-fachen (1,96–184,09) Erhöhung des Risikos für frühe neurologische Verschlechterungen und einer Zunahme des mittleren Infarktolumens von 43,51 ml verbunden.

#### Fazit

Die Unterbrechung der Statinbehandlung in der akuten Phase eines ischämischen

Schlaganfalls ist mit einem erhöhten Risiko für Tod oder neurologische Behinderungen innerhalb von 90 Tagen verbunden. Daher sollte die Statintherapie auch im akuten Stadium kontinuierlich fortgesetzt werden. ■

Blanco M, Nombela F et al.: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke – A controlled randomized study, *Neurology*, 2007, 69, 904–910.

Interessenkonflikte: Drei der zwölf Autoren arbeiten als wissenschaftliche Berater für Pfizer. Einer dieser Autoren ist Mitglied des SPARCL-Writing-Committee. Bei den restlichen Autoren bestehen keine Interessenkonflikte.

Petra Stöltzing

## Triglyzeride und KHK-Risiko

Welche Zusammenhänge gibt es?

Seit einiger Zeit gehen Lipidexperten davon aus, dass erhöhte Triglyzeridwerte mit einem erhöhten Arterioskleroserisiko einhergehen. Eine prospektive Kohortenstudie, an der rund 14 000 Personen aus der Kopenhagener Bevölkerung teilnahmen, scheint diese Hypothese zu bestätigen.

#### JAMA

Der Beginn der Studie liegt nun schon 30 Jahre zurück. Zwischen 1976 und 1978 rekrutierten Mediziner in Kopenhagen rund 14 000 Männer und Frauen im Alter zwischen 20 und 93 Jahren. Sie

verfolgten den gesundheitlichen Werdegang dieser Kohorte dann bis ins Jahr 2004. Inzwischen ist die Studie im «Journal of the American Medical Association» (JAMA) publiziert worden. Die Hauptbotschaft lautet: Triglyzeride, die im nichtnüchternen Zustand bestimmt werden, lassen eindeutiger Rückschlüsse auf das zu erwartende KHK-Risiko zu, als dies bei der üblichen Nüchternblutbestimmung der Fall ist. Die Autoren favorisieren die Hypothese, dass Atherosklerose ein postprandiales Phänomen ist, bei dem Remnantlipoproteine die Hauptrolle spielen. Erhöhte postprandiale Triglyzeride zeigen letztlich eben diese Remnantlipoproteine an. Triglyzeriderhöhungen treten also nicht etwa isoliert auf, sondern sind Teil eines gestörten Lipidmetabolismus, wie er auch im Gefolge anderer KHK-Risikofaktoren wie Adipositas oder Diabetes mellitus beobachtet wird. Zudem bildet die Hypertriglyzeridämie ein Tandem

mit niedrigen HDL-Cholesterinwerten. Die Beziehung erstaunt die Fachleute nicht: Normale HDL-Cholesterinpartikel werden bei der Umwandlung von triglyzeridreichen Lipoproteinen in LDL-Cholesterin gebildet – sofern sich die Triglyzeride in den normalen Grenzen befinden. Bei hohen Triglyzeridwerten werden hingegen LDL- und HDL-Cholesterinpartikel klein und sehr dicht – und damit atherogen. Die Frage, ob hohe Triglyzeridwerte selbst oder die

#### Merksätze

- Erhöhte postprandiale Triglyzeridwerte sollen sich besonders gut zur Vorhersage eines KHK-Risikos eignen.
- Es werden aber Zweifel angemeldet, ob die routinemässige Bestimmung von Triglyzeriden im Nichtnüchternblut in der Praxis sinnvoll ist.
- Dessen ungeachtet fordern heute Lipidexperten (auch) die Behandlung einer Hypertriglyzeridämie. Ob eine Kombinationstherapie, die auf HDL/LDL-Cholesterin und Triglyzeride abzielt, klinischen Erfolg verspricht, ist aber noch nicht bewiesen.

Risikofaktoren, die zum Anstieg führten, ausschlaggebend sind, bleibt damit aber unbeantwortet, meint JAMA-Kommentator Patrick E. McBride.

Sicher ist, dass nicht alle triglyzeridreichen Lipoproteine atherogen sind. Ein gutes Beispiel dafür gibt die Typ-V-Hypertriglyzeridämie ab, bei der Serumspiegel bis zu 1000 mg/dl gemessen werden. Die Betroffenen müssen zwar mit einer Pankreatitis rechnen, kaum jedoch mit einem erhöhten KHK-Risiko; wahrscheinlich haben sie dies dem glücklichen Umstand zu verdanken, dass bei ihnen grosse Lipoproteinpartikel entstehen, die nicht so leicht in das Endothel eindringen können. Für McBride spricht einiges dafür, dass eben nicht die Höhe der Triglyzeridwerte an sich risikoentscheidend ist, sondern die jeweilige Lipidkonstellation. Der atherogene Lipoproteinphänotyp zeichnet sich nach Ansicht des amerikanischen Kardiologen durch eine Stammadipositas und eine Insulinresistenz aus, letztlich also durch Elemente des metabolischen Syndroms.

Für den Kommentator kommen die Ergebnisse der JAMA-Studie nicht überraschend. «Postprandiale Lipoproteine sind grundsätzlich triglyzeridreich, und bei insulinresistenten Patienten etwa können die kleinen, dichten LDL- und HDL-Partikel nur schwer abtransportiert oder erst verzögert abgebaut werden. Wird das Endothel vermehrt diesen triglyzeridreichen, atherogenen Remnantpartikeln ausgesetzt (...) könnte dies auch erklären, warum gerade postprandiale Triglyzeridspiegel in besonderem Masse ein KHK-Risiko anzeigen.»

Allerdings gibt es zu bedenken, dass die Studie nicht randomisiert war, dass Daten fehlen, die Aufschluss über den Risikofaktormechanismus geben könnten, dass eine mögliche Insulinresistenz nicht ermittelt wurde und dass die Ursachen der Hypertriglyzeridämie im Dunkeln bleiben.

Aus praktischen Gründen hält McBride, anders als die Studienautoren, die postprandiale Triglyzeridbestimmung für problematisch. Es wären nämlich um der Vergleichbarkeit willen bestimmte Standardisierungen erforderlich, was im Alltag auf Schwierigkeiten stossen dürfte.

McBride spricht sich für ein vereinfachtes Vorgehen aus, wie es auch das Third National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-AP III) getan hat. Demnach soll lediglich das Nicht-HDL-Cholesterin bestimmt werden, also das Gesamtcholesterin abzüglich des HDL. Dieser Wert könne auch zuverlässig im Serum von nicht nüchternen Patienten bestimmt werden. «Nicht-HDL-Cholesterin ist prädiktiver hinsichtlich des KHK-Risikos als das LDL-Cholesterin, wenn die Triglyzeride erhöht sind», schreibt McBride. Die NCEP-ATP-III-Richtlinien empfehlen diesen Parameter zur Risikoabschätzung, wenn die Triglyzeridwerte zwischen 200 und 500 mg/dl liegen.

#### «Erhöhte Triglyzeridwerte sollten behandelt werden»

Dass Triglyzeriderhöhungen jedenfalls behandelt gehören, davon ist der JAMA-Kommentator überzeugt. Immer mehr Untersuchungen sprächen für den Ein-

satz von Kombinationstherapien, etwa aus Statin und Fibrat. Als Hinweis für die Wirksamkeit der Triglyzeridsenkung führt McBride unter anderem die mehr als 15 Jahre zurückliegende Helsinki Heart Study an. Zur Erinnerung: An dieser Studie hatten Männer mittleren Alters teilgenommen, die erhöhte Triglyzeridwerte und geringe HDL-Cholesterinwerte aufwiesen. Unter Therapie mit Gemfibrozil sank die Inzidenz kardialer Ereignisse signifikant, wobei die Triglyzeride deutlich gesenkt werden konnten, das LDL hingegen kaum. Auf die anfängliche Euphorie folgte dann Jahre später aber die Ernüchterung: Eine Follow-up-Untersuchung ergab, dass in der Behandlungsgruppe insgesamt mehr Menschen gestorben waren. Momentan sind Studien im Gange, die den Nutzen von Kombinationstherapien unter die Lupe nehmen, unter ihnen auch der AIM-HIGH-Trial, der vom National Heart, Lung and Blood Institute finanziert wird. Bis zum Eintreffen der Ergebnisse wird man aber noch eine Weile warten müssen. ■

Børge G. Nordestgaard et al.: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298(3): 299-308.

Patrick E. McBride: Triglycerides and risk for coronary heart disease. *JAMA* 2007; 298(3): 336-338.

Interessenlage: Die Studie wurde von der Danish Heart Foundation finanziert. Der JAMA-Kommentator McBride deklariert Honorare von verschiedenen Firmen, die Lipidsenker vertreiben. Früher war er auch als Berater von Merck tätig.

*Uwe Beise*