

Statin-Wirkungen auf LDL-Cholesterin und C-reaktives Protein

REVERSAL: Statine nach ihren lipidsenkenden und entzündungshemmenden Wirkungen auswählen?

NEW ENGLAND JOURNAL OF
MEDICINE

Die bereits vor ihrer Publikation diskutierte REVERSAL-Studie ist Anfang des Jahres im «New England Journal of Medicine» erschienen. Sie zeigt, dass die intensive Statinbehandlung mit 80 mg Atorvastatin pro Tag das Fortschreiten der Atherosklerose bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verlangsamt. Dies ist vermutlich dem pleiotropen Effekt der Statine zu verdanken, welche nicht nur schädliche Lipoproteine senken, sondern auch den Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP).

Früher hielt man eine Statinbehandlung nur bei hohen Cholesterinwerten für angezeigt. Dann korrigierte man die LDL-Cholesterin-Normwerte nach unten und strebte Werte von unter 100 mg/dl an. Inzwischen weiss man, dass eine Statintherapie sogar bei Atherosklerose-Patienten mit normalen Cholesterinspiegeln Nutzen bringt. Statine können nämlich weit mehr, als nur schädliche Lipoproteine zu senken. Eine grosse Zahl von Studien hat gezeigt, dass die gesund erhaltenden biologischen Wirkungen von Statinen nicht allein mit der Verbesserung der Lipidsituation und dem dadurch bedingten antiatherogenen Effekt auf Gefässe in Herz und Hirn zu erklären ist, sondern dass sie vermutlich auch Entzündungsvorgänge und Apoptose beeinflussen. Doch je nach Statin können diese Wirkungen unterschiedlich sein. Für die Wahl des optimal geeigneten Statins könnte sich daher die Frage stellen, ob man neben den lipidsenkenden nicht auch noch die entzündungshemmenden Eigenschaften der diversen Statine beachten sollte.

REVERSAL geht der Forschungsfrage nach, ob eine aggressive Statintherapie deshalb grösseren Nutzen zeigt als die Standardtherapie, weil sie unabhängig von der Lipidsenkung auch noch Entzündungsvorgänge in den Arterien hemmt, was durch den Marker CRP angezeigt wird. JUPITER, die Nachfolgestudie von REVERSAL, wird Aussagen darüber liefern, ob bei Patienten mit niedrigem LDL-Cholesterin und hohem CRP eine wirksame Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen durch eine Rosuvastatin-Therapie bewirkt wird.

Das triumphierende Akronym REVERSAL steht für «Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering». Ebenfalls neckisch war das Kürzel der Vorgänger-

Merksätze

- Eine hochdosierte Statintherapie scheint das Fortschreiten der Atherosklerose bei KHK-Patienten zu bremsen.
- Dabei spielen wahrscheinlich entzündungshemmende Statinwirkungen eine Rolle, die durch ein Absinken des CRP zum Ausdruck kommen.
- Die Studienresultate reichen aber noch nicht aus, um eine Routinebestimmung von CRP zu empfehlen und entsprechend den Ergebnissen die Statintherapie anzupassen.
- In der Studie wurden Morbidität und Mortalität der Studienpopulation nicht evaluiert, weshalb der klinische Nutzen für KHK-Patienten sich aus dieser Studie nicht unmittelbar ableiten lässt.

studie «PROVE IT» (Pravastatin or Atorvastatin and Infection Therapy), die zeigte, dass der klinische Behandlungserfolg bei akuten Koronarsyndromen besser ist, wenn eine starke Lipidsenkung mit hochdosierten Statinen (Atorvastatin) erfolgte, was durch den Vergleich mit einer Kontrollgruppe von Patienten ausgetestet wurde, die eine moderate Lipidsenker-Therapie erhielten.

Auch bei REVERSAL gibt es eine randomisierte Kontrollgruppe von 249 Personen, die täglich lediglich die Standardtherapie von 40 mg Pravastatin oral einnahm,

Statin-Wirkungen auf LDL-Cholesterin und C-reaktives Protein

während 253 Patienten mit 80 mg Atorvastatin pro Tag aggressiv behandelt wurden. Die Atherosklerose-Parameter aller Studienteilnehmer wurden nach eineinhalb Jahren miteinander verglichen. Dabei wurden zweierlei Methoden eingesetzt: einerseits die Bildgebung für die Gefässwandbeschaffenheit und andererseits Labortests für den Lipidstatus. Ausserdem wurde ein einzelner Entzündungsmarker, das CRP, gemessen. Nicht evaluiert wurden jedoch Morbidität und Mortalität der Studienpopulation – eine klare Schwäche der Studie, auf die die Autoren jedoch selbst hinweisen.

Alle Patienten wiesen eine klinische Indikation für eine Koronarografie auf, bei welcher dann eine Stenose von mindestens 20 Prozent gefunden wurde. Wurde nach einer Statin-Medikations-Karenz von vier bis zehn Wochen wieder ein erhöhter LDL-Cholesterinspiegel von 125 bis 210 mg/dL (3,23–5,43 mmol/L) gemessen, konnten sie der Studie zugeführt werden. Bei Beginn der Studie und nach 18 Monaten Therapie wurde bei ihnen mittels intravasculärem Ultraschall in einem Gefäss die Beschaffenheit der Gefässwand und die Atherom-Ausdehnung gemessen, ausserdem wurden Gesamtcholesterin, LDL-, HDL-, Nicht-HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Apo-B-100-Lipoprotein und das C-reaktive Protein bestimmt.

CRP ist nicht nur der zuverlässigste und stabilste Indikator von systemischen Entzündungsvorgängen, sondern eine Reihe von Beobachtungen weist auch noch darauf hin, dass ein erhöhtes CRP in der Pathogenese der Atherosklerose eine Schlüsselrolle spielt. CRP erleichtert die Aufnahme von oxidiertem Low-density-Lipoprotein durch Makrophagen, es induziert die Expression von Adhäsionsmolekülen der Gefässzelle, es stimuliert die

Produktion von Gewebefaktor und hemmt die Produktion von Stickstoffmonoxid. Bei sonst gesunden Kindern, die erhöhte CRP-Spiegel hatten, wurden ungünstige Veränderungen der Arterien wie verdickte Karotiswände und verminderte Vasodilatation gemessen.

Doppelter Nutzen

Die Ergebnisse der Studie bestätigen die Hypothese, dass Statine einen doppelten Nutzen haben: sowohl durch die Lipidsenkung wie auch durch die Hemmung von Entzündungsvorgängen verlangsamten sie das Fortschreiten der Atherosklerose. Durch das Studiendesign konnte zwischen der Auswirkung der Statine auf die Lipoproteine einerseits und auf die Entzündungsvorgänge andererseits differenziert werden. Das LDL-Cholesterin wurde bei der gesamten Studienpopulation vom Anfangs-Durchschnittswert von 3,88 mmol/L zu Beginn der Studie auf 2,44 mmol/L gesenkt, wobei Atorvastatin es stärker reduzierte. Das geometrische Mittel des CRP sank in der gesamten Studienpopulation von 2,9 mg/L auf 2,3 mg/L, wobei es in der Pravastatin-Gruppe unverändert 2,9 mg/L blieb, in der Atorvastatin-Gruppe aber auf 1,8 mg/L sank. Die Korrelation zwischen der Reduktion der LDL-Cholesterin- und CRP-Werte war in den einzelnen Gruppen nicht signifikant, aber in der gesamten Studienpopulation mit einem p von 0,005 noch knapp signifikant. Die univariate Analyse ergab eine Relation zwischen dem Fortschreiten der Atherosklerose und den prozentualen Werten von LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B-100, Non-High-Density-Cholesterin und CRP. Nachdem für die Lipidreduktion korrigiert worden war, zeigte sich, dass das Absinken der CRP-Werte signifikant mit dem langsame-

ren Fortschreiten der Atherosklerose korreliert war – und zwar unabhängig von der Lipidsenkung! Die Patienten, bei denen die Senkung der beiden Parameter LDL-Cholesterin und CRP grösser als der Median war, hatten eine signifikant ($p = 0,001$) langsamere Progression der Gefässveränderungen als die Patienten, bei denen die Reduktion beider Biomarker weniger als der Medianwert betrug.

Die Autoren der sorgfältig konzipierten Studie räumen ein, dass ihre Resultate nicht dazu ausreichen, um die Routinebestimmung von CRP zu empfehlen und entsprechend den Ergebnissen die Statintherapie anzupassen, doch sie liefern ein weiteres Indiz dafür, dass den Entzündungsvorgängen bei der Atherosklerose mehr Beachtung geschenkt werden sollte und dass das präventive Potenzial von Statinen grösser ist, als angenommen wurde. Zudem haben verschiedene Statine je nach Struktur recht unterschiedliche Wirkprofile. All dies könnte die Diagnose- und Therapieempfehlungen der Atherosklerose nachhaltig beeinflussen. ●

Annette Thommen

Nissen SE et al: Statin therapy, LDL-cholesterol, C-reactive protein and coronary artery disease. NEJM 2005; 352: 29–38.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von Pfizer finanziert. Einige der Autoren haben diverse Forschungs-, Beratungs- und Lehraufträge für unterschiedliche Pharmaunternehmen gegen Entgelt ausgeführt oder besitzen Aktien dieser Unternehmen, einige der Autoren sind Angestellte von Pfizer.