

Pleiotrope Effekte der Statine

Aktuelle Fragen der Lipidtherapie (1. Teil)

Die Statine haben, über ihre bekannte lipidsenkende Wirkung hinaus, noch andere Effekte, die ihnen in verschiedenen Pathomechanismen und Krankheitsbildern – diskutiert werden beispielsweise multiple Sklerose, rheumatische Erkrankungen, Osteoporose sowie neurodegenerative Leiden – einen zusätzlichen Stellenwert verleihen könnten.

WALTER F. RIESEN

In zahlreichen klinischen Studien wurde gezeigt, dass Statine das Risiko für Mortalität und Herzinfarkte sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention reduzieren. Diese Resultate gingen mit einer nur geringen morphologischen Veränderung an den Koronarstenosen einher. Subgruppenanalysen der WOSCOP- und der CARE-Studie ergaben, dass mit Statinen behandelte Patienten trotz ähnlicher Cholesterinwerte ein niedrigeres koronares Risiko als die vergleichbaren mit Placebo behandelten Personen hatten. Diese Beobachtungen legen nahe, dass der protektive Effekt der Statine nicht allein auf die Senkung des LDL-Cholesterins, sondern zusätzlich auf nicht lipidbedingte sogenannte pleiotrope Effekte zurückzuführen ist. Statine blockieren die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase und dadurch die Umwandlung von Acetoacetyl-CoA in Mevalonat. Mevalonat ist nicht nur ein Vorläufer von Cholesterin, sondern auch von verschiedenen Isoprenoidderivaten, die eine massgebliche Rolle bei der zellulären Signalübertragung und Proliferation spielen (*Abbildung 1*).

Sowohl lipidsenkende als auch nicht lipidbedingte, pleiotrope Wirkungen sind für die Schutzeffekte der Statine im vaskulären Endothel verantwortlich (*Abbildung 2*). Die verminderte Cholesterinbiosynthese und die entsprechende Senkung der Cholesterinkonzentration erklären vermutlich ihren Langzeitnutzen, während die frühen gefässschützenden Wirkungen auf

Merksätze

- Die Verminderung koronarer Ereignisse durch Statine tritt rascher ein und ist ausgeprägter als aufgrund der erzielten LDL-Senkung zu erwarten wäre. Dies wird auf nicht lipidbedingte, sogenannte pleiotrope Effekte der Statine zurückgeführt.
- Mögliche Ansatzpunkte sind die Beeinflussung der Hämostase, der Endothelfunktion sowie der diversen Prozesse der Atherogenese.
- Darüber hinaus weisen nicht kardiologische Daten auf Effekte der Statine bei Immunkrankheiten, Osteoporose und anderen Störungen hin.
- Die vielfältigen pleiotropen Effekte könnten durch die Hemmung der Proteinprenylierung und der damit verbundenen Beeinflussung der zellulären Signalübertragung und Proliferation erklärt werden.
- Demzufolge ist anzunehmen, dass pleiotrope Wirkungen bei allen Statinen auftreten.
- Dennoch bestehen zwischen den einzelnen Substanzen erhebliche Differenzen, vor allem weil sie sich wegen unterschiedlicher Hydro-/Lipophilie anders in den Geweben verteilen.

pleiotrope Effekte zurückgeführt werden könnten. Zu diesen gehören antiinflammatorische, antithrombotische, immunomodulatorische und direkt antiatherosklerotische Wirkungen.

Antiinflammatorische Wirkung der Statine (1)

Zahlreiche Hinweise deuten darauf hin, dass Entzündungsprozesse eine wesentliche Rolle in der Atherogenese spielen. Die Adhärenz und anschliessende Migration von Entzündungszellen (zirkulierende Monozyten und T-Lymphozyten) durch das Endothel stehen am Anfang der Bildung atherosklerotischer Läsionen. Inflammatorische Zytokine, die von diesen Zellen sezerniert werden, können die Endothelfunktion, die Thrombusbildung und den Kollagenabbau modifizieren, wodurch die

Stabilität von Plaques beeinflusst wird. Zu den antiinflammatorischen Effekten der Statine zählen: die Reduktion der Plasmakonzentration des C-reaktiven Proteins (CRP), die Senkung von inflammatorischen und proinflammatorischen Zytokinen, wie zum Beispiel IL-6 und IL-8 sowie verschiedener Adhäsionsmoleküle (z.B. ICAM-1, VCAM-1) und anderer Akutphasen-Proteine (z.B. Serum-Amyloid A). Die Wirkung der Statine auf die CRP-Konzentration wurde in mehreren Post-hoc-Analysen untersucht. Die verschiedenen Statine waren alle wirksam, jedoch in unterschiedlichem Ausmass. Im Allgemeinen wurde eine von der LDL-Cholesterinreduktion unabhängige, aber vom CRP-Ausgangswert beeinflusste Senkung des CRP beobachtet. Die Senkung von CRP ist möglicherweise für den frühen Nutzen einer intensiven Statintherapie verantwortlich (2).

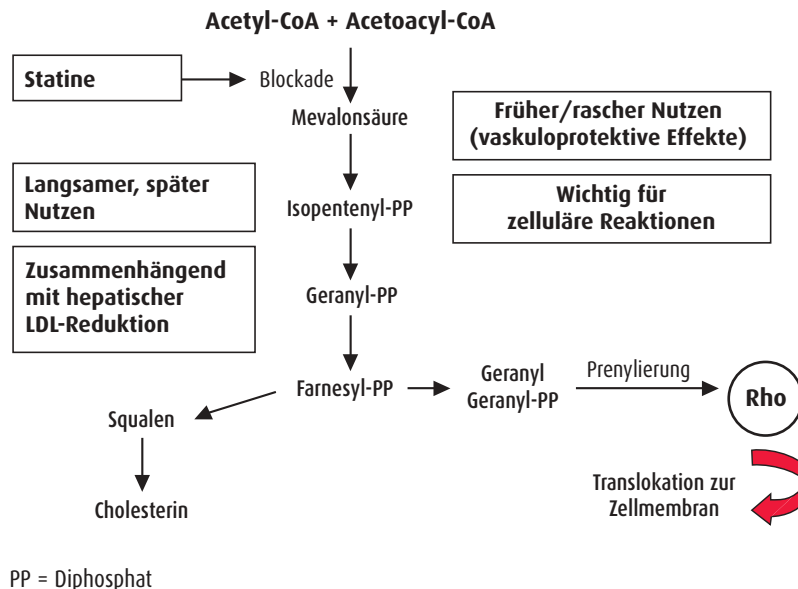


Abbildung 1: Wirkung der Statine auf die HMG-CoA-Inhibition

Wirkung der Statine auf Komponenten des Gerinnungssystems

Verschiedene Komponenten des Gerinnungssystems wie Fibrinogen, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und Gewebe-Plasminogen-Aktivator (tPA) wurden mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht. Darunter hat sich nur Fibrinogen als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor etabliert. Untersuchungen zur Wirkung der Statine auf Fibrinogen erbrachten keine konsistenten Ergebnisse. Sie fanden zum Teil bei Patienten mit besonders hohen Fibrinogenwerten (> 11,75 µmol/l) eine statistisch signifikante Reduktion von Fibrinogen durch Pravastatin (Mevalotin®, Selipran® oder Generika). Dieses Phänomen liess sich aber bei plazebokontrollierten Studien nicht nachweisen (Übersicht bei Lit. 3).

Die gesamte Aktivität des fibrinolytischen Systems wird im Wesentlichen durch tPA (Aktivierung der Fibrinolyse) und durch PAI-1 (Inhibition) reguliert. Die Wirkung auf tPA wurde mit verschiedenen Statinen untersucht. Pravastatin senkte tPA gegenüber Plazebo um 18 Prozent. Die übrigen Statine zeigten keine signifikante Wirkung auf tPA. Studien zur Wirkung der Statine auf PAI-1 ergaben keine konsistenten Resultate. In einigen senkte Pravastatin PAI-1. Diese Ergebnisse liessen sich indessen nicht bestätigen.

Ähnlich wie bei den Komponenten des Gerinnungssystems ergaben Studien zur Wirkung der Statine auf die Plättchenaggregation keine konsistenten Resultate. Die meisten Berichte, insbesondere eine plazebokontrollierte Studie mit Simvastatin (Zocor® und Generika) (4), zeigten allerdings eine Abnahme der Plättchenaggregation unter Statinbehandlung. Die Analysen aus Primär- und Sekundärpräventionsstudien weisen aber insgesamt darauf hin, dass Statine die Rate von Thrombusbildungen verringern und zu einer Verbesserung des fibrinolytischen Profils führen.

Wirkung der Statine auf Proliferation und Apoptose von glatten Muskelzellen

Im Rahmen der Atherogenese und Restenose spielen Proliferation, Migration und Apoptose (programmierter Zelltod) der glatten Muskelzellen eine wichtige Rolle. Vermehrte Apoptose von Endothelzellen kann die Atherosklerose initiieren. Zudem kann die Apoptose von glatten Muskelzellen und Makrophagen Plaquerupturen begünstigen. Hydrophobe Statine hemmen die Replikation und die Migration glatter Muskelzellen (5). Darüber hinaus können sie – wie In-vivo- und In-vitro-Studien gezeigt haben – die Apoptose von Gefäßmuskelzellen induzieren. Statine können somit die Neointimabildung durch Modulation von Proliferation und Apoptose beeinflussen, was bei der Restenosierung nach vaskulären Interventionen von Bedeutung sein kann. Statine hemmen im Weiteren die Sekretion verschiedener Matrixmetalloproteinasen (MMP) aus glatten Muskelzellen. MMP spielen eine wichtige Rolle bei Atherosklerose und Restenose nach Angioplastie im Rahmen des Remodelings der extrazellulären Matrix. Überexpression von MMP-1, MMP-3 und MMP-9 wurde in tierischen und humanen atherosklerotischen Plaques gezeigt, wo sie mit morphologischen und mechanischen Determinanten der Plaqueruptur einherging. MMP können die Zerstörung des gesamten, interstitiellen Kollagens katalysieren. Kollagenverlust führt zur Verringerung der fibrösen Kappe und zu struktureller Schwäche, die letztlich zur Plaqueruptur führt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Statine die Sekretion von MMP-1, -2, -3 und -9 aus glatten Muskelzellen und Makrophagen hemmen (6). Diese Effekte können zur vermehrten Stabilität der Plaques beitragen.

Wirkung der Statine auf Immunmechanismen

Statine vermögen die Expression von MHC-Klasse-II-Genen, insbesondere die Transkription von CIITA (ein MHC-Klasse-II-Aktivator), zu inhibieren. Lovastatin und Simvastatin



Abbildung 2: Gefäßschützende Wirkung der Statine

verhindern zudem selektiv die Adhäsion und Kostimulation von Lymphozyten durch LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1, auch bekannt als CD11a/CD18, ein Protein der Beta-2-Integrin-Familie) (7). Sie blockieren damit die Interaktion von T-Zellen. Pravastatin bindet nicht an LFA-1. Immunomodulatorische Effekte der Statine wurden auch in vivo beobachtet (8). Atorvastatin (Sortis®) bewirkte eine signifikante Verminderung der Expression von HLA-DR und eine reduzierte Aktivierung von CD38 auf peripheren Zellen, während Simvastatin eine Aufregulierung dieser beiden Moleküle zeigte. Dies könnte bedeuten, dass Atorvastatin bei der Behandlung der chronischen Transplantatabstossung eine Bedeutung zukommen könnte, während die durch Superantigen vermittelte Inhibition der T-Zellaktivierung durch Simvastatin die reduzierte Mortalität von Patienten mit Staphylokokken-Bakteriämie bei Simvastatin-Behandlung erklären könnte (9).

Diese Befunde deuten darauf hin, dass Statine neue therapeutische Wirkstoffe auf dem Gebiet der Immunsuppression, der Bekämpfung von Entzündungen und immunologischen Störungen wie Autoimmunkrankheiten werden könnten (10). In Übereinstimmung mit diesen Spekulationen stehen neuere Publikationen, welche Statine als therapeutische Option bei multipler Sklerose beschreiben (11).

Direkte Wirkungen der Statine auf das Endothel

Statine können durch Verbesserung der Endothelfunktion über eine Erhöhung der NO-Produktion durch Aktivierung der endothelialen NO-Synthase (eNOS) oder wegen ihrer antioxidativen

Eigenschaften direkt antiatherosklerotisch wirken (12). Ein anderer Weg, den Blutfluss zu verbessern, ist die Inhibition der Produktion des potenten Vasokonstriktors Endothelin-1. Sowohl Simvastatin als auch Atorvastatin reduzieren in einer dosisabhängigen Art die Prä-pro-Expression von Endothelin-1-RNS und die Endothelin-1-Synthese in Aortazellen von Rindern in vitro (13). Die Oxidierung von LDL-Cholesterin ist eine Voraussetzung für dessen Aufnahme durch Makrophagen. Diese mutieren dadurch zu Schaumzellen, die einen wesentlichen Bestandteil atherosklerotischer Läsionen bilden. Oxidiertes LDL ist zudem zytotoxisch und stimuliert thrombotische und inflammatorische Prozesse. Statine reduzieren die Aufnahme von oxidiertem LDL-Cholesterin, indem sie den Scavenger-Rezeptor der Makrophagen herunterregulieren.

Effekte der Statine auf die Knochenbildung

Statine steigern die Aktivität des «bone morphogenic protein-2» (BMP-2) (14). BMP sind multifunktionelle Wachstumsfaktoren, die zur Transforming-Growth-Factor-Beta-Superfamilie gehören und die Aktivität von Osteoblasten steigern, die in die Knochensynthese involviert sind. Die Wirkung auf BMP-2 wurde nur bei lipophilen Statinen beobachtet, während das hydrophile Pravastatin keine Wirkung hatte (14). Dieselben Statine vermehren auch die Expression des endothelialen Wachstumsfaktors in Osteoblasten (15), was darauf hindeutet, dass lipophile Statine einen anabolen Effekt auf Knochen haben können, was sie potenziell für die Behandlung der Osteoporose interessant machen könnte. Beobachtungsstudien, die allerdings nicht konsistent waren, ergaben eine Abnahme des Frakturrisikos durch Statine von beinahe 50 Prozent. Die Reanalyse von randomisierten Studien konnte aber kein reduziertes Frakturrisiko bei Statintherapien nachweisen (16). Eine entsprechende Metaanalyse mit acht Beobachtungsstudien und zwei klinischen Interventionsstudien und eine Analyse von vier prospektiven Studien zeigte einen Trend zu weniger Hüftfrakturen (Relative Hazards 0,19–0,62) und zu einem geringeren Anteil von Nichtwirbelfrakturen (Relative Hazards 0,49–0,95) unter den Statinbehandelten (17). Die Metaanalyse von klinischen Studien ergab keine schützende Wirkung der Statine bei Hüftfrakturen (OR 0,87; 95% CI 0,48–1,58).

Klinische Bedeutung der pleiotropen Effekte der Statinen

Die pleiotropen Effekte werden für die nützlichen Wirkungen der Statine bei einer ganzen Reihe von Krankheiten wie multipler Sklerose, rheumatische Erkrankungen und Osteoporose sowie auch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit verantwortlich gemacht. Bei Alzheimer

und Demenz ist die Lage ebenso kontrovers wie bei den Knochenkrankungen (18).

Ein Versuch zur Beantwortung der Frage, ob pleiotrope Effekte der Statine tatsächlich existieren oder ob es sich bloss um durch die LDL-Senkung entstehende Effekte handelt, wurde durch eine gleich starke Senkung der LDL mithilfe von Simvastatin und Ezetimib (Inegy®) sowie Messung der flussabhängigen Dilatation der Vorderarmarterie angegangen (19). Nach vierwöchiger Behandlung war die Dilatation in der Simvastatin-Gruppe deutlich verbessert ($10,5 \pm 0,6\%$ vs. $5,1 \pm 0,6\%$; $p < 0,01$), nicht aber in der Gruppe unter Ezetimib ($5,6 \pm 0,5\%$ vs. $5,8 \pm 0,6\%$; $p = \text{NS}$). Die Aktivität der extrazellulären Superoxiddismutase, eines wichtigen vaskulären Antioxidations-systems, wurde durch Simvastatin um über 100 Prozent gesteigert ($p < 0,05$), nicht aber durch Ezetimib. Dies ist die erste Evidenz für eine Verbesserung der Endothelfunktion, unabhängig von der Cholesterinsenkung und damit für die Existenz von pleiotropen Wirkungen der Statine.

Die pleiotropen Effekte beruhen im Wesentlichen auf der Inhibition der Prenylierung der Proteine. Sie lassen sich durch Mevalonsäure rückgängig machen und müssen als Klasseneffekte der Statine angeschaut werden. Durch die relative Hydrophobizität und die unterschiedliche Bindungsavidität an die HMG-CoA-Reduktase können diese lipidunabhängigen Effekte innerhalb der Statine unterschiedlich ausgeprägt sein. ■

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Institut für Klinische Chemie und Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen

Interessenlage: Die Beiträge dieser Serie entstehen mit Unterstützung der Firma Pfizer AG.

Literatur

1. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Disco* 2005; 4: 977-987.
2. Ray KK, Cannon CP. Early time to benefit with intensive statin treatment: could it be the pleiotropic effects? *Am J Cardiol* 2005; 96 (suppl:54F-60F).
3. Balk EM, Lau J, Goudas LC, et al. Effects of statins on non-lipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139: 670-682.
4. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type II hypercholesterolemia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 247-251.
5. Gujjarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 2001; 83: 490-500.
6. Bellosta S, Via D, Canavasi M, et al. HMG CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1671-1678.
7. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statines selectively inhibit leukocyte function antigen-1 binding to a novel regulatory integrin. *Nature Med* 2001; 7: 687-692.
8. Fehr T, Kahlerl C, Fierz W, et al. Statin-induced immunomodulatory effects on human T cells in vivo. *Atherosclerosis* 2004; 175: 83-90.
9. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, et al. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1352-1357.
10. Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, et al. The HMG CoA reductase inhibitor atorvastatin promotes a TH2 bias and reverse paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002; 420: 78-84.
11. Neuhaus O, Hartung P. Evaluation of atorvastatin and simvastatin for treatment of multiple sclerosis. *Exp. Rev. Neurotherapeutics* 2007; 7: 547-556.
12. Laufs U, LaFata V, Plutzy JJ, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135.
13. Hernandez-Pereira O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-2719.
14. Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, et al. Compactin and simvastatin but not pravastatin, induce bone morphogenic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 271: 688-692.
15. Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial cell growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology* 2003; 144: 681-692.
16. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin M, et al. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000; 283: 3205-3210.
17. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 146-152.
18. Muldoon MF. Report on statins and dementia disputed. *Arch Neurol* 2001; 58: 1166-1167.
19. Landmesser U, Bahlmann T, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111: 2356-2263.