

Statine in der Sekundärprävention

Therapie möglichst früh beginnen

LAUSANNE – Statine haben eine wichtige Bedeutung in der Primär- und Sekundärprophylaxe atherosklerotischer Komplikationen; dies nicht nur wegen ihrer lipidsenkenden Eigenschaften, sondern auch wegen einer ganzen Reihe von sogenannten pleiotropen Effekte, die plaquestabi-

lisierend wirken. Die neuesten Erkenntnisse hierzu wurden im Rahmen eines *Satellitensymposiums am Internistenkongress in Lausanne* vorgestellt. Diese Veranstaltung wurde freundlicherweise unterstützt von der Firma Bristol-Myers Squibb.

Die Ergebnisse der Primärpräventionsstudie WOSCOPS¹⁾ 1995 zeigten, dass unter Behandlung mit Pravastatin (Selipran[®]) nicht nur die Lipidwerte als Risikofaktor für eine Atherosklerose günstig beeinflusst werden konnten; signifikant gesenkt wurde auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität. Über eine Hemmung der HMG-CoA-Reduktase blockieren Statine die Cholesterinsynthese und senken damit das LDL-Cholesterin, je nach Substanz in unterschiedlichem Ausmass. Statine stabilisieren Plaques, hierfür verantwortlich ist nicht nur die lipidsenkende Wirkung, sondern auch ihre sogenannten pleiotropen Effekte, wie **Professor Dr. Walter Riesen** vom Kantonsspital St. Gallen erläuterte:

- Verbesserung der Endothelfunktion über eine erhöhte endothelabhängige Dilatation.
- Antiinflammatorischer Effekt über Senkung des C-reaktiven Proteins (CRP).



Prof. Dr. Walter Riesen

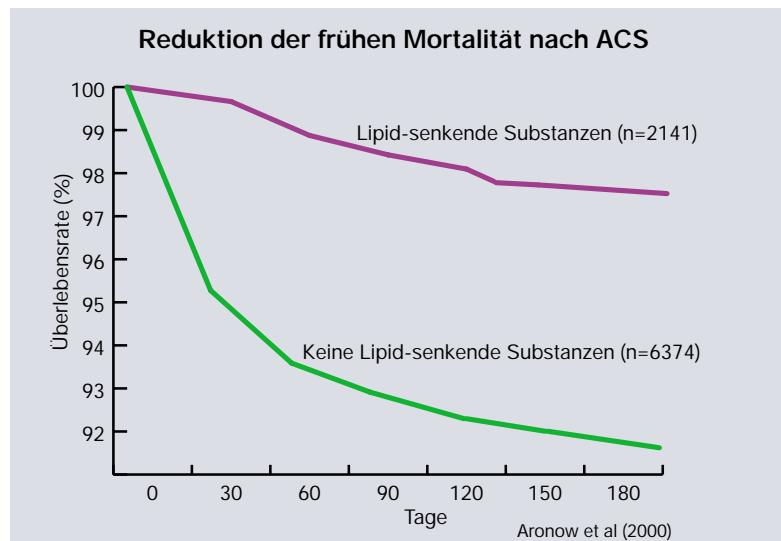


Abbildung 1: Mit lipidsenkenden Substanzen kann die frühe Mortalität nach akutem Koronarsyndrom (ACS) gesenkt werden.

- Antithrombotische Wirkung über eine veränderte Plättchenaktivität und Aktivierung eines hämostatischen Faktors. Pravastatin senkt zusätzlich die Plasmaviskosität.
- Einige Statine (Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin) haben antioxidative Eigenschaften und wirken damit der Atherosklerose entgegen.

Über eine lokale Hemmung der Isoprenoid-Synthese wirken Statine direkt auf die Arterienwand. Isoprenoide sind wichtig für verschiedene Zellfunktionen, wie zum Beispiel die Cholesterinsynthese. Auch die antithrombotischen und antiinflammatori-

schen Eigenschaften kommen über diesen Mechanismus zustande. Effizient sind Statine damit nicht nur bei kardiovaskulären, sondern auch bei zerebrovaskulären Problemen wie Apoplex und Demenz und möglicherweise auch bei der Prävention der Osteoporose.

Sekundärprävention so früh wie möglich

Studien haben gezeigt, dass Statine in der Sekundärprophylaxe die kardiovaskulären Ereignisse und die Gesamtmortalität um rund einen Drittel reduzieren, wie

PD Dr. Rubino Mordasini von der Klinik Sonnenhof in Bern berichtete. Dabei profitierten Männer und Frauen, alte und junge Patienten gleichermaßen von einer präventiven Statintherapie. Immer wichtiger wird dabei der frühzeitige Einsatz von Statinen:

Werden Statine nach einem akuten Myokardinfarkt bereits in der Klinik gegeben, sinkt das Mortalitätsrisiko im ersten Jahr um 34 %, nach Revascularisation um 36 %. Kombiniert man beide Therapien, wird das Risiko um mehr als 60 % reduziert. Mittlerweile liegen auch die Ergebnisse der prospektiven MIRACL²⁾-Studie vor: Insgesamt 3000 Patienten wurden nach einem akuten koronaren Ereignis innerhalb der ersten 96 Stunden entweder hochdosiert mit Statinen oder mit Placebo behandelt. Eine deutliche Lipidsenkung sowie eine Abnahme von anginösen Beschwerden und Apoplexen konnte hier beobachtet werden. Patienten mit einem akuten Koronar-



PD Dr. Rubino Mordasini

syndrom (instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, non-Q-wave-Myokardinfarkt) sollten daher möglichst früh eine Statintherapie erhalten (Abb. 1), auch bei normalen oder nur leicht erhöhten Cholesterinwerten. Damit werden zum Zeitpunkt des grössten Risikos die Plaques stabilisiert, die Endothelfunktion wird verbessert. In der Sekundärprävention sind Statine mindestens ebenso wichtig wie Aspirin oder Betablocker, betont Dr. Mordasini.

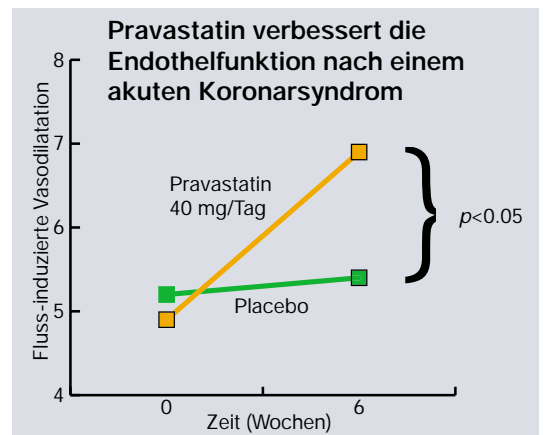


Abbildung 2: Patienten nach Myokardinfarkt oder instabiler Angina wurden mit Pravastatin 40mg oder Placebo behandelt. Mit Hilfe spezieller Ultraschallmessungen an der A. brachialis konnte eine verbesserte Endothelfunktion unter Pravastatin (Selipran[®]) nachgewiesen werden.

Statine und Osteoporose

Statine haben einen starken, aufbauenden Effekt auf die Osteoblasten. In Tierversuchen, und auch beim Menschen, konnte eine Zunahme der Knochendichte gemessen werden. Damit würde eine Substanzklasse zur Verfügung stehen, die nicht nur die Osteoklasten und damit den Knochenabbau hemmt, sondern auch zu einem Knochenaufbau führen kann, erläuterte **Dr. Christoph Meier**, Abteilung für Pharmakoepidemiologie, Basel. Der Zusammenhang zwischen Statintherapie und Osteoporose ist mittlerweile mehrfach untersucht: Drei voneinander unabhängige epidemiologische Studien kamen zum Ergebnis, dass Statine das Frakturrisiko, vor allem für Femurfrakturen, reduzieren. Daneben gibt es jedoch Auswertungen, die keine Anhaltspunkte für eine klinisch relevante Osteoporoseprävention zeigen. Somit gibt es zwar gute biologische Evidenz aus Tier- und Menschenstudien, dass Statine tatsächlich eine Wirkung auf die Knochendichte haben; aus den vorhandenen Daten aber eine Indikation für die primäre oder sekundäre Osteoporoseprophylaxe abzuleiten, wäre sicher verfrüht, schlussfolgerte Dr. Meier.

Unerwünschte Wirkungen der Statine

Auf Interaktionen achten

LAUSANNE – Die Sicherheit der Statine ist gut belegt. In seltenen Fällen kann es jedoch zu schweren Nebenwirkungen kommen, die häufig durch Interaktionen anderen Arzneistoffen verursacht werden.

Statine sind in der Regel lipophil und werden über Cytochrom P450-(CYP450)-Iso-Enzyme abgebaut. Einzige Ausnahme ist das hydrophile Pravastatin, das nur konjugiert und nicht über Cytochrom verstoffwechselt wird, wie **Professor Dr. Stephan Krähenbühl**, Abteilung Klinische Pharmakologie, Kantonsspital Basel, berichtete. Vor allem die lipophilen Statine sind gut ZNS-gängig. Studien haben gezeigt, dass sie weder sedierend noch depressionsauslösend wirken; kognitive Funktionen werden eher verbessert. Folgende unerwünschte Wirkungen sind jedoch möglich:

- Polyneuropathien können nach einem längeren Behandlungszeitraum – zwischen einem und sieben Jahren – auftreten. Sie sind zum Teil irreversibel. Über einen ungeklärten Mechanismus kommt es zu axonalen Schäden an peripheren Nerven, und damit zu motorischen und sensiblen Störungen. Erste Symptome sind oft Parästhesien.
- Bei 0,6 % bis 3,1 % der behandelten Patienten kommt es dosisabhängig zu einer Erhöhung der Transaminasen. Auch hier ist der Mechanismus unklar. Daneben sind symptomatische Hepatopathien beschrieben, die mit einer Dosisänderung nicht beeinflusst werden können.
- Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist die CK-Erhöpfung mit nachfolgender Rhabdomyolyse: Nach einer Therapie von mehreren Monaten kommt es zu ersten Sympto-

men wie Muskelschmerzen und Muskelschwäche. Ausgelöst wird diese unerwünschte Wirkung oft iatrogen nach Dosiserhöhung oder nach Beginn einer anderen Therapie, die mit dem Abbau oder dem Transport des Statins interferiert.

Metabolismus ist entscheidend

Interaktionen betreffen vor allem die lipophilen Statine, die hepatisch über die CYP450-Isoenzyme 3A4 und 2C8/9 metabolisiert oder über P-Glykoprotein transportiert werden. Hemmen nun andere Arzneistoffe die Cytochrom-Isoenzyme, steigt der Plasmaspiegel der Statine und damit die Inzidenz für unerwünschte Nebenwirkungen:

- Hemmer des CYP450 3A4 sind: **Amiodaron, Azole** (Ketoconazol, Itraconazol, Diflu-

can), **Erythromycin** und Derivate, **Diltiazem**. Über dieses Cytochrom werden Lovastatin, Simvastatin, Cerivastatin und Atorvastatin metabolisiert.

- Hemmer des CYP450 2C8/9 sind **Tolbutamid, Phenytoin, Losartan, Diclofenac, Ibuprofen**. Über dieses Cytochrom werden Fluvastatin und Cerivastatin abgebaut.

Auch die Hemmung des Transportproteins P-Glycoprotein (z.B. durch Cyclosporin, Digoxin, Gemfibrozol) kann Interaktionen auslösen und damit zu einem Anstieg der Statinkonzentration im Blut führen. Über P-Glycoprotein werden Atorvastatin, Simvastatin und Lovastatin transportiert.

Statine sind also sichere Medikamente, wenn die Kombination mit anderen Arzneistoffen beachtet wird. Als sicherstes Statin kann Pravastatin angesehen werden, da hier keine Interaktionen zu erwarten sind, so Prof. Krähenbühl.

- 1) WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study
- 2) Myocardial Ischemi Reduction with Aggressive Lipid Lowering