

Frühe Lipidsenkung bei akutem Koronarsyndrom

Statine als „Akutmedikament“?

STOCKHOLM – Statine schützen den Infarkt-patienten vor koronaren Komplikationen, indem sie rupturgefährdete Plaques stabilisieren. Dies haben in den letzten Jahren zahlreiche Interventionsstudien eindrucksvoll belegt. Die Frage, welche Rolle die Lipidsen-

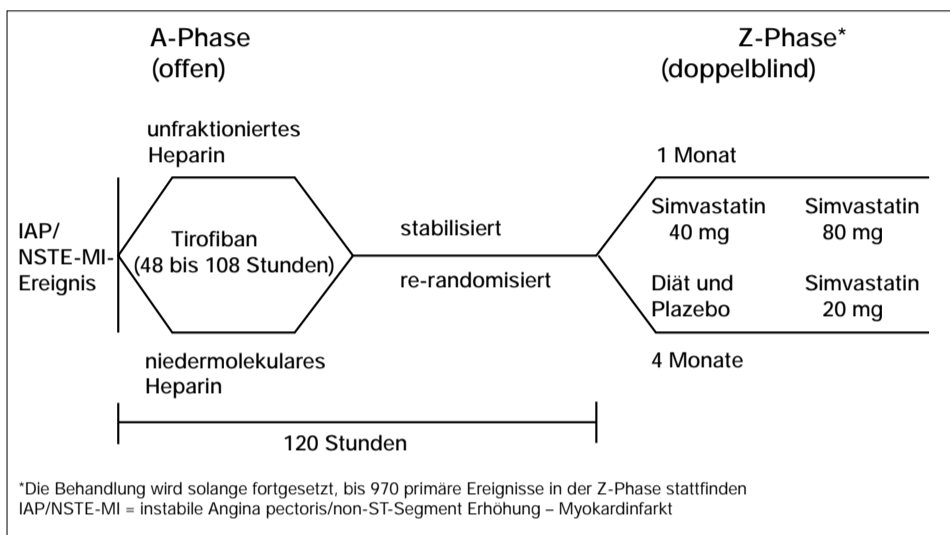
ker in der Akuttherapie des Herzinfarkts spielen könnten, ist dagegen noch offen, stellte Professor Dr. Keith Fox, Edinburgh, am MSD-Symposium im Rahmen des 12th International Symposium on Atherosclerosis in Stockholm fest.

In jüngster Zeit mehren sich Hinweise darauf, dass der Nutzen der Statine keineswegs allein auf eine Normalisierung der Dyslipidämie zurückzuführen ist. Neben der Stabilisierung vulnerabler Plaques durch eine Normalisierung der Dyslipidämie werden den Statinen heute auch positive Einflüsse auf Thrombozytenadhäsion, Gefässelastizität und Makrophagenaktivität zugesprochen. Darüber hinaus lassen experimentelle Untersuchungen auf antiinflammatorische Wirkungen der Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer in der Gefässwand schliessen, die für die Entstehung der Atherosklerose mitverantwortlich gemacht werden.

Diese Verbesserungen der Endothelfunktion konnten in vitro bereits nach einer kurzzeitigen Statinbehandlung beobachtet werden. Die theoretischen Voraussetzungen dafür, dass Statine als „Akutmedikamente“ beim Herzinfarkt eingesetzt werden, sind damit gegeben. Was fehlt, sind valide Daten über den therapeutischen Effekt einer frühzeitigen aggressiven Lipidsenkung beim akutem Koronarsyndrom.

Antworten auf diese Frage erwartet Prof. Fox von der „A to Z

lich) oder eine sofortige intensive Lipidsenkung, bei der in den



Grafik 1

Study“, einer Zwei-Phasen-Studie, an der 5200 Patienten mit akutem Koronarsyndrom teilnehmen. Ziel der Studie ist es, zunächst in Phase A (Aggrastat®) die effektivste antithrombotische Akutbehandlung zu ermitteln. Dazu werden der Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonist Tirofiban und Acetylsalicylsäure entweder mit unfractioniertem oder mit niedermolekularem Heparin kombiniert verabreicht. In Phase Z (Zocor®) erhalten die stabilisierten Patienten dann entweder ein konventionelles Lipidmanagement (vier Monate Diät und Placebo, anschliessend 20 mg Simvastatin täg-

ersten 30 Tagen 40 mg und später 80 mg Simvastatin pro Tag gegeben werden (Grafik 1).

„Da in den grossen Interventionsstudien wie 4S* oder LIPID** die Patienten erst vier Monate nach dem akuten Ereignis in die Studie aufgenommen wurden, erwarten wir die Auswertung der A to Z Studie mit Spannung“, stellte Prof. Fox in Stockholm fest. Sie kann endlich Aufklärung darüber geben, ob sich mit einer frühen aggressiven Lipidsenkung eine signifikante Reduzierung der kardiovaskulären Ereignisse in den ersten Monaten nach der akuten Herzattacke erzielen lässt.

*Scandinavian Simvastatin Survival Study

**Longterm Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease

Kardiovaskuläre Prävention:

Simvastatin erhöht HDL und senkt C-reaktives Protein

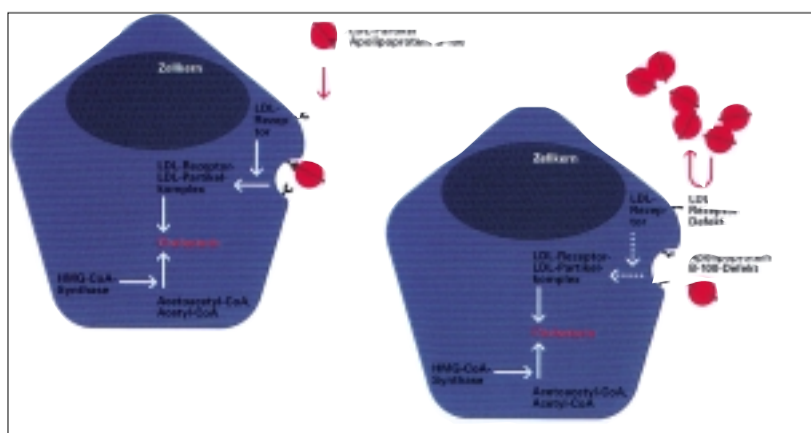
Die isolierte Betrachtung des LDL-Cholesterins reicht zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos nicht aus, stellte Professor Dr. Leif Erhardt, Malmö, am 12. Atherosklerose-Mee-

ting in Stockholm fest. Stattdessen rücken Parameter wie das HDL-Cholesterin und das C-reaktive Protein in den Blickpunkt des Interesses.

Simvastatin senkt bei Patienten mit Hypercholesterinämie nicht nur das LDL-Cholesterin und die Triglyzeride signifikant, es erhöht auch das HDL-Cholesterin um 7,6%. Dies sind die Ergebnisse einer 36 Wochen dauernden doppelblinden Vergleichsstudie zwischen zwei Statinen, die in Stockholm präsentiert wurde. Die Resultate sind von grosser Bedeutung, da man bisher davon ausging, dass Statine in erster Linie das LDL-Cholesterin beeinflussen, während niedrige HDL-Werte vor allem auf eine Therapie mit Fibraten ansprechen. Der positive Effekt von Simvastatin in dieser Studie

scheint allerdings kein klassen-spezifischer sondern ein substanzspezifischer Effekt zu sein, da der zweite CSE-

Hemmer mit einer HDL-Steigerung von 3,1% signifikant schlechter abschnitt.



MED-PED-Programm

Auf der Suche nach dem vererbten Risiko

STOCKHOLM – MED-PED (Make Early Diagnoses – Prevent Early Deaths), ein weltweit verknüpftes Projekt unter der Schirmherrschaft der WHO, hat sich zum Ziel gesetzt, Personen mit einer genetisch bedingten Hypercholesterinämie aufzuspüren und sie einer adäquaten Therapie zuzuführen. Seit 1994 ist auch die Schweiz dem MED-PED-Programm angeschlossen, erklärte Dr. André R. Miserez, Koordinator der Human-genetik-Forschungsgruppen und Leiter der Forschungsgruppe Genetik des Lipid-Metabolismus & Atherosklerose am Kantonsspital Basel.

Schätzungsweise weltweit 250 Millionen Menschen sind Träger eines oder mehrerer Gendefekte, die die Entstehung von erblichen Fettstoffwechselstörungen begünstigen. Sie haben ein stark erhöhtes Risiko, in jungen Jahren an kardiovaskulären Krankheiten zu sterben. Da diese Störungen bei der Mehrzahl der betroffenen Personen bisher entweder nicht diagnostiziert oder nur unzureichend therapiert worden sind, unterstützt die WHO alle Massnahmen, die zur Identifizierung, Behandlung und Langzeitbetreuung dieser Patienten beitragen. Die Bestrebungen des MED-PED-Programms gehen dahin, in den einzelnen Ländern lokale Register von Patienten mit familiären Formen der Hypercholesterinämie (FFH) aufzubauen, die über die Landesgrenzen hinaus mit anderen Zentren kooperieren. Dazu wird unter anderem in Zusammenarbeit mit Hausärzten versucht, Familienmitglieder von betroffenen Patienten mit Verdacht auf eine FFH aufzuspüren und die FFH mittels molekulargenetischen Untersuchungen zu bestätigen, damit frühzeitig eine Behandlung eingeleitet werden kann.

„1989 haben wir in der Schweiz begonnen, Patienten mit einer FFH systematisch zu erfassen und bei ihnen und ihren Familienangehörigen Gendefekte im Cholesterinstoffwechsel auf molekularer Ebene nachzuweisen oder auszuschliessen“, berichtete Dr. Miserez. „Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, dass in der Durchschnittsbevölkerung bei 1 von 210 Personen eine Mutation im Apolipoprotein B-100-Gen vorliegt. Damit hat die Schweiz weltweit die höchste Prävalenz für diesen Gendefekt. Heute werden unsere Patienten routinemässig auf die schwerste Form der vererbten Fettstoffwechselstörungen, die FFH mit einem Defekt im LDL-Rezeptor, das familiär-defektive Apolipoprotein B-100 und die familiäre Dysbetalipoproteinämie mit einem Defekt im Apolipoprotein E, untersucht. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind mehr als 7 100 Personen, davon rund 2 000 Personen von Familien mit FFH, sowie über 5 100 Kontrollpersonen, registriert. Wenn man bedenkt, dass heute moderne Lipidsenker wie die Statine in der Lage sind, die Lipidwerte dieser Patienten wirksam zu senken und sie somit vor frühzeitigen Infarkten oder Schlaganfällen zu schützen, dann versteht man die grosse Bedeutung, die das MED-PED-Programm für die betroffenen Patienten, aber auch längerfristig für die Gesellschaft haben kann“, stellte Dr. Miserez abschliessend fest.

Hohes CRP = hohes Risiko

Neben dem Lipidprofil scheinen auch die Plasmaspiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) Hinweise auf das kardiovaskuläre Risiko geben zu können. Dafür sprechen Untersuchungen, in denen Patienten mit hohem CRP-Spiegel ein dreifaches Herzinfarkt- und ein doppeltes Apoplexie-Risiko aufweisen. Bekanntlich ist das C-reaktive Protein ein sensibler Marker für Entzündungen. Dass sich bei diesen „Entzündungspatienten“ durch die Gabe von Statinen eine signifikante Risikosenkung erreichen lässt, hat Professor Dr. Andreas Zeiher, Frankfurt, in eigenen Untersuchungen beobachten können. Bei Patienten mit erhöhtem CRP, die nach einer Stent-Implantation eine Statintherapie erhalten hatten, konnte eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Studien-Endpunkte (Tod, Myokardinfarkt und TVR***) erreicht werden. Das Risiko lässt sich nach Angaben von Prof. Zeiher bei diesen Patien-

ten durch die Statinbehandlung auf das Niveau von „Nichtentzündungspatienten“ senken. Ob es sich bei diesen therapeutischen Erfolgen um die antiinflammatorischen Effekte der Statine handelt oder ob andere Pathomechanismen dafür verantwortlich sind, muss noch geklärt werden.

***TVR Target vessel restenosis, die Zahl der Stenosen nach Stent-Operation

Risikofaktor C-reaktives Protein

- <0,5 Normalwert
 - 0,5 – 1,5 fast doppeltes Risiko
 - >0,5 vielfach erhöhtes Risiko
- (Nach Zeiher)