Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Statine bei instabiler Angina pectoris

Marschang G, Kirchmair R

Patsch JR

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 1999; 6 (5) 258-264

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
Member of the ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

ACVC Association for Acute CardioVascular Care
In Kooperation mit der ACVC

Indexed in ESCI part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
Kardiologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Kardiologie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/kardiologie

Statine bei instabiler Angina pectoris

P. Marschang, R. Kirchmair, J. R. Patsch

Die Statine stellen die derzeit wirksamsten cholesterinsenkenden Medikamente dar, deren Effektivität und Verträglichkeit bereits durch große Primär- und Sekundärpräventionsstudien an zahlreichen Patienten gesichert ist. Subanalysen einiger dieser Interventionsstudien (AFCAPS/TexCAPS, 4S, CARE, LIPID) haben eine signifikante Reduktion von Episoden instabiler Angina pectoris und damit verbundener Krankenhausaufenthalte ergeben. In der LIPID-Studie wurde weiters gezeigt, daß Patienten mit einer Anamnese von instabiler Angina pectoris mindestens ebenso wie Postinfarktpatienten von einer Therapie mit einem Statin profitieren. Von zwei derzeit noch nicht publizierten Studien (AVERT, MIRACL) wird die Klärung weiterer Fragestellungen (hochdosierte Statintherapie im Vergeich zu Angioplastie, aggressive Cholesterinsenkung als Akuttherapie der instabilen Angina pectoris) erwartet.

Statins in unstable angina pectoris

Statins are currently the most potent cholesterol-lowering drugs, whose efficacy and tolerability was demonstrated in many patients enrolled in large primary and secondary prevention studies. Subanalyses of some of these intervention studies (AFCAPS/TexCAPS, 4S, CARE, LIPID) have revealed a significant reduction of episodes of unstable angina pectoris and related hospital admissions. Furthermore, in the LIPID study it was shown that patients suffering from unstable angina pectoris had at least the same benefit from therapy with a statin as did patients after myocardial infarction. Two other studies (AVERT, MIRACL) that are not published yet are expected to answer further questions (high dose statin therapy versus catheter-based revascularization, aggressive cholesterol lowering in acute unstable angina pectoris). ***J Kardiol 1999; 6: 258–64.***

Der Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten und dem Risiko für das Auftreten einer ischämischen Herzkrankheit ist durch große epidemiologische Studien (Framingham Heart Study [1], Multiple Risk Factor Intervention trial (MRFIT) [2]) untermauert. Interventionsstudien mit bereits länger verwendeten Lipidsenkern [3, 4, 5], chirurgische Interventionen [6] sowie diätetische Maßnahmen [7, 8, 9] bieten unabhängig von der Wirkungsmodalität einzelner Substanzen Beweise für die Möglichkeit einer therapeutischen Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch eine Senkung der Cholesterinwerte. Den überzeugendsten Beweis für den Nutzen einer Senkung des Low density Lipoprotein-(LDL-) Cholesterins haben jedoch die großen prospektiven Interventionsstudien mit Statinen selbst erbracht, wobei ihre Wirksamkeit sowohl in der Primär- (WOSCOPS [10], AFCAPS/TexCAPS [11]) als auch der Sekundärprophylaxe (4S [12], CARE [13], LIPID [14]) kardiovaskulärer Ereignisse heute als gesichert gilt.

Derzeit sind fünf Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA) Reduktasehemmer in Österreich zugelassen (siehe Tabelle 1). Eine weitere Substanz (Cerivastatin), welche in wesentlich geringerer Dosierung wirksam ist, wird bereits im Ausland verwendet und wird voraussichtlich bald auf den österreichischen Markt kommen [15]. Obwohl die chemische Struktur der Statine gemeinsame Grundzüge aufweist, gibt es zwischen den einzelnen Substanzen doch erhebliche Unterschiede. Lovastatin und Simvastatin liegen als inaktive Laktone vor, welche in der Leber zu den aktiven Metaboliten hydrolysiert werden [16]. Fluvastatin, das erste vollsynthetische Statin, ist ein Razemat, während die jüngsten Substanzen Atorvastatin und Cerivastatin als reine Enantiomere vorliegen [15]. Pravastatin ist im Vergleich zu den anderen Statinen hydrophiler, was sich auch in einer geringeren Plasmaeiweißbindung auswirkt [17]. Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin sind Substrate des Zytochrom P450 3A4, wodurch sich Interaktionen mit anderen Pharmaka (Erythromycin, Cyclosporin, Nikotinsäure) zum Teil erklären könnten [17].

Gemeinsam ist allen Statinen der Wirkmechanismus, nämlich die kompetitive Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinsynthese, der HMG-CoA Reduktase. Durch eine Feedback-Regulation wird dadurch kompensatorisch die Zahl der LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche erhöht, wodurch es zu einer vermehrten zellulären Aufnahme von LDL und aller anderen apo-B 100-haltigen Lipoproteine, wie IDL [19], und in der Folge zum Absinken des LDL-Plasmaspiegels kommt [18].

Die empfohlene Dosierung der derzeit klinisch in Verwendung stehenden Statine reicht von 5 mg bis 80 mg täg-

Tabelle 1: Einige Eigenschaften der Statine

Substanz	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin
Struktur	Lakton (inaktiv) von Aspergillus terreus	ß-Hydroxysäure, halbsynthetisch	Lakton (inaktiv), halbsynthetisch	Vollsynthetisch (Razemat)	Vollsynthetisch (aktives Enantiomer)
Bioverfügbarkeit	30 %	34 %	60–85 %	90 %	90 %
Plasmahalbwertszeit	2 h	3 h	2 h	1,2 h	14 h
Plasmaeiweißbindung	95 %	50 %	98 %	> 99 %	98 %
Cytochrom P 450 3A4 Substrat	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Renale Elimination	10 %	20 %	13 %	6 %	< 5 %
Dosierung	20–80 mg	10–40 mg	10–40 mg	20–80 mg	10–80 mg
LDL-Cholesterin-Senkung (bei maximaler Dosierung)	40 %	30 %	40 %	25 %	55 %

Von der Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck
Korrespondenzadresse: Dr. med. Peter Marschang, Universitätsklinik für Innere Medizin, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, e-mail: Peter.Marschang@uibk.ac.at

lich, wobei Atorvastatin der stärkste LDL-Cholesterin-senkende Effekt zugeschrieben wird [20]. Ob Atorvastatin die Triglyzeride wirksamer als die anderen Statine senken kann [19], bedarf noch entsprechender Vergleichsstudien. Eine derartige Eigenschaft wäre im klinischen Alltag bei der häufig anzutreffenden kombinierten Hyperlipidämie von Bedeutung. Durch die Therapie mit Statinen läßt sich eine Senkung des LDL-Cholesterins um 20–60 % erreichen, bei gleichzeitiger geringgradiger Erhöhung des High density Lipoprotein-(HDL-) Cholesterins (5–15 %) sowie einer mäßiggradigen Senkung der Triglyzeride (5–30 %) [20, 21].

Die Statine zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit bei geringer Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen aus, was durch die großen durchgeführten Interventionsstudien bestätigt wird. Die durch Nebenwirkungen bedingte Zahl der Therapieabbrüche liegt mit 1–4,8 % im Bereich von Placebo [18]. Zu den am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen zählen unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome (Diarrhoe, Obstipation, Meteorismus, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Völlegefühl) und flüchtige Exantheme. In den ersten Wochen der Therapie kann es zu einem vorübergehenden Anstieg der Transaminasen kommen (Häufigkeit bei Lovastatin 0,1–1,5%), welcher dosisabhängig zu sein scheint und sich nach dem Absetzen wieder zurückbildet [17, 18]. Als schwerwiegendste Nebenwirkung der Statine gilt die Myopathie mit Erhöhung der Creatinkinase (CK) auf mehr als das 10fache des Normalwertes, welche zur Rhabdomyolyse mit Ausbildung eines akuten Nierenversagens führen kann. Die Häufigkeit der Myopathie wird mit maximal 0,2 % angegeben, wobei das Risiko bei einer gleichzeitigen Therapie mit Erythromycin, Cyclosporin, Nikotinsäure und Fibraten um ein Vielfaches erhöht sein soll [18].

Instabile Angina pectoris als Endpunkt in Primärpräventionsstudien

Der Einfluß von Statinen auf die Inzidenz koronarer Ereignisse bei Patienten ohne bekannte koronare Herzkrankheit (KHK) wurde im Rahmen von 2 großen placebokontrollierten Doppelblindstudien untersucht. Während die West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) [10] als primären Endpunkt lediglich einen Myokardinfarkt oder einen plötzlichen Herztod untersuchte, wurde in der kürzlich erschienenen Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) [11] zusätzlich die instabile Angina pectoris als sekundärer Endpunkt aufgenommen. Weitere wesentliche Unterschiede zwischen diesen zwei großen Primärpräventionsstudien war die Aufnahme von Frauen sowie von Patienten mit durchschnittlich hohen Cholesterinspiegeln in die AFCAPS/TexCAPS-Studie. In diese Studie wurden 5608 Männer und 997 Frauen ohne anamnestische Hinweise auf eine KHK, eine periphere arterielle Verschlußkrankheit (PAVK) oder auf ein durchgemachtes zerebrovaskuläres Ereignis eingeschlossen (siehe Tabelle 2). Weitere Einschlußkriterien waren ein Gesamtcholesterinspiegel zwischen 180 und 264 mg/dl, ein LDL-Cholesterin zwischen 130 und 190 mg/dl, ein HDL-Cholesterin unter 45 (Männer) bzw. 47 (Frauen) mg/dl sowie Triglyzeridwerte unter 400 mg/dl. Die Teilnehmer erhielten Lovastatin (20 mg/d) oder Placebo, wobei die Dosierung nach 3 Monaten bei LDL-Cholesterinwerten über 110 mg/dl auf 40 mg/d erhöht wurde. Die Ergebnisse der AFCAPS/TexCAPS-Studie, die aufgrund einer Zwischenanalyse vorzeitig beendet wurde, zeigen eine bemerkenswerte Übereinstimmung mit den Ergebnissen der zuvor publizierten WOSCOPS-Studie. In beiden Studien war eine Reduktion des LDL-Cholesterins um 25 % unter Therapie von einer Reduktion des Auftretens von schwerwiegenden koronaren Ereignissen von 31 % (WOSCOPS) bzw. 37 % (AFCAPS/TexCAPS) im Vergleich zur Placebogruppe begleitet [22]. Die Analyse der sekundären Endpunkte ergab in der AFCAPS/TexCAPS-Studie eine Reduktion des Risikos des Auftretens einer instabilen Angina pectoris von 32 %. Eine instabile Angina pectoris wurde dabei etwa gleich häufig wie ein Myokardinfarkt als erste Manifestation einer KHK beobachtet. Diese Daten unterstreichen die Wichtigkeit der Aufnahme der instabilen Angina als Endpunkt in Primärpräventionsstudien [23].

Instabile Angina pectoris als Endpunkt in Sekundärpräventionsstudien

Patienten, bei denen bereits eine KHK diagnostiziert wurde, haben statistisch gesehen ein wesentlich höheres Risiko, eine erneute Episode kardialer Ischämie zu erleiden als Individuen ohne KHK-Anamnese. In einer kürzlich publizierten, in Finnland durchgeführten Studie war das Risiko von 45–64 Jahre alten Nichtdiabetikern, einen Herzinfarkt zu erleiden, 6mal höher bei den Patienten, welche bereits früher einen Infarkt durchgemacht hatten (18,8 versus 3,5 %) [24]. Aufgrund dieser Zusammenhänge wurde bei der Therapie von KHK-Patienten eine Absenkung des LDL-Cholesterins auf Werte um 100 mg/dl gemäß den Richtlinien der European Atherosclerosis Society und des National Cholesterol Education Program in den USA gefordert [25].

Die bisher publizierten Sekundärpräventionsstudien mit Statinen (4S [12], CARE [13], LIPID [14]) inkludierten als Endpunkte neben der Gesamtmortalität, dem Tod an KHK und dem nichttödlichen Herzinfarkt jeweils auch die instabile Angina pectoris (siehe Tabelle 2). In die Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-Studie) [12] wurden 4444 Patienten zwischen 35 und 70 Jahren mit einer Anamnese von KHK und erhöhten Cholesterinwerten (im Mittel 261 mg/dl) eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten über einen durchschnittlichen Zeitraum von 5,4 Jahren Simvastatin (20–40 mg/d) beziehungsweise Placebo, wobei die Dosierung gemäß einem Zielwert für das Gesamtcholesterin (116–200 mg/dl) titriert wurde. In der Therapiegruppe wurde eine 35 %ige Reduktion der LDL-Cholesterinwerte von einer signifikanten Senkung der Gesamt- und Koronarmortalität um 30 % bzw. 42 % begleitet. Das als einer der tertiären Endpunkte ausgewertete Auftreten einer instabilen Angina pectoris („non MI acute CHD“) zeigte einen Trend zur Abnahme unter Simvastatin (13,3 % versus 14,9 %), welcher aber nicht statistische Signifikanz erreichte. Diese 1994 publizierte Studie zeigte erstmals, daß eine Reduktion der Gesamtmortalität bei Koronarpatienten durch eine effektive lipidsenkende Therapie mit einem Statin möglich ist, nachdem in früheren Interventionsstudien mit anderen Lipidsenkern sowie diätetischen Maßnahmen eine Zunahme an nicht kardial bedingten Todesfällen in der Verumgruppe aufgefallen war [26].

Die zwei Jahre später publizierte Cholesterol and Recurrent Events-(CARE-) Studie [13] untersuchte die Frage, ob eine cholesterinsenkende Therapie auch bei Patienten mit durchschnittlich hohen oder geringgradig erhöhten Cholesterinwerten, wie sie bei der Mehrzahl der Patienten mit KHK vorliegen, zu einer meßbaren Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. Dazu wurden 4159 Patienten zwischen 21 und 75 Jahren über durchschnittlich 5 Jahre mit 40 mg Pravastatin bzw. Placebo behandelt. Die Einschlußkriterien erforderten einen durchgemachten akuten

Myokardinfarkt 3 bis 20 Monate vor der Randomisierung, ein Gesamtcholesterin unter 240 mg/dl (durchschnittlicher Wert 209 mg/dl), LDL-Cholesterin zwischen 115 und 174 mg/dl sowie Triglyzeride unter 350 mg/dl. In der mit Pravastatin behandelten Gruppe von Patienten wurde eine Reduktion des LDL-Cholesterins um durchschnittlich 32 % beobachtet. Die Inzidenz des kombinierten primären Endpunktes (Tod an KHK oder gesicherter Myokardinfarkt) war in der Therapiegruppe signifikant geringer (risk reduction 24 %), wobei das Ausmaß des Benefits durch Pravastatin von dem Ausgangswert des LDL-Cholesterins abhing und umso größer war, je höher der LDL-Cholesterinwert ursprünglich war. Kein Effekt der Therapie mit Pravastatin wurde bei den Patienten gesehen, welche einen Ausgangs-LDL-Cholesterinwert unter 125 mg/dl aufwiesen. Ähnlich wie in der 4S Studie zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Trend zu einer verminderten Häufigkeit von instabiler Angina pectoris in der Therapiegruppe (15,2 % versus 17,3 %).

Die vor kurzem publizierte Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease-(LIPID-) Studie [14] schloß im Gegensatz zu den bisher genannten Studien ausdrücklich Patienten mit einer Anamnese von instabiler Angina pectoris ein (siehe nächster Abschnitt). Diese zwischen 1989 und 1997 in Australien und Neuseeland durchgeführte Studie rekrutierte insgesamt 9014 Patienten zwischen 31 und 75 Jahren mit einem akuten Myokardinfarkt oder einem Krankenhausaufenthalt mit der Entlassungsdiagnose „instabile Angina pectoris" 3 bis 36 Monate vor Studieneintritt (Tabelle 2). Die geforderten Gesamtcholesterinwerte lagen zwischen 155 und 271 (im Mittel 218 mg/dl), die Triglyzeride mußten unterhalb von 445 mg/dl liegen. Die Therapie mit 40 mg Pravastatin pro Tag bzw. Placebo wurde über eine durchschnittlichen Zeitraum von 6,1 Jahren durchgeführt und führte zu einer Abnahme der LDL-Cholesterinwerte um 25 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das Studienergebnis brachte eine statistisch signifikante Reduktion der totalen und koronar bedingten Mortalität (22 % bzw. 24 % risk reduction), welche auch in den durchgeführten Subanalysen erhalten blieb. Die Notwendigkeit eines stationären Krankenhausaufenthaltes wegen instabiler Angina pectoris konnte ebenfalls signifikant gesenkt werden (12 % risk reduction), ebenso die Zahl der durchgeführten Interventionen (perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) und Bypassoperationen). Insgesamt errechnete sich in der Studienpopulation eine Vermeidung von 82 Krankenhauseinweisungen mit instabiler Angina. Im Vergleich zu den anderen Studien waren Patienten mit einer breiten Verteilung von Lipidwerten zugelassen, insbesondere auch Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie, wie sie in der Praxis bei KHK-Patienten häufig gesehen wird.

Die vor kurzem durchgeführte AVERT-Studie (Agressive Lipid Lowering With Atorvastatin versus Revascularization Treatments [27]) untersuchte die Frage, ob eine aggressive cholesterinsenkende Therapie mit Atorvastatin 80 mg täglich im Vergleich zur Angioplastie (PTCA mit oder ohne

Tabelle 2: Instabile Angina pectoris in Interventionsstudien mit Statinen

Studie	**4S**	**CARE**	**AFCAPS/ TexCAPS**	**LIPID**	**AVERT**	**MIRACL**
Design	Sekundärprävention	Sekundärprävention	Primärprävention	Sekundärprävention	Vergleich mit Angioplastie	Frühe Intervention
Publikation	1994	1996	1998	1998	–	–
Patientenzahl	4444	4159	6605	9014	341	2100
Einschlußkriterium	Stabile AP, MI vor ≥ 6 Monaten	MI vor 3–20 Monaten	Keine KHK	MI oder instabile AP vor 3–36 Monaten	Stenose ≥ 50 %, CCS Stadium 0–II	Instabile AP, non Q-wave-MI
Wichtige Ausschlußkriterien	Instabile AP, geplante Intervention	Diabetes mellitus	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus		Instabile AP u. MI vor ≤ 2 Wochen, PTCA vor ≤6 Mon.	Geplante oder rezente Intervention, Q wave MI vor ≤ 4 Wochen
Lipide (Mittelwerte) bei Studieneintritt in mg/dl	GC 219–309 (261) TG < 221	GC < 240 (209) LDL-C 115–174 TG < 350	GC 180–264 (221) LDL-C 130–190 HDL-C < 45/< 47 [1] TG < 400	GC 155–271 (218) TG < 445	LDL-C ≥ 115 (152) TG ≤ 500	GC ≤ 270
Beobachtungszeit (mittl.)	5,4 Jahre	5 Jahre	5,2 Jahre	6,1 Jahre	18 Monate	16 Wochen
Statin	Simvastatin 10–40 mg	Pravastatin 40 mg	Lovastatin 20–40 mg	Pravastatin 40 mg	Atorvastatin 80 mg	Atorvastatin 80mg
LDL-C-Senkung	35 %	32 %	25 %	25 %	?	?
Primärer Endpunkt	Gesamtmortalität	Tod an KHK oder nichttödlicher MI	MI, instabile AP, plötzlicher Herztod	Tod an KHK	Ischämisches Ereignis[2]	Ischämisches Ereignis[3]
Ergebnis (Risikoreduktion)	Mortalität (30 %), Mortalität an KHK (42 %)	Tod an KHK oder nichttödlicher MI (24 %)	MI, instabile AP, plötzlicher Herztod (37 %)	Mortalität (22 %), Mortalität an KHK (24 %)	?	?
Instabile AP	Tertiärer Endpunkt	Tertiärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt
(Risikoreduktion)	(ns)	(ns)	(32 %)	(12 %)	(?)	(?)

AP Angina pectoris; MI Myokardinfarkt; CCS Canadian Cardiovascular Society; GC Gesamtcholesterin; LDL-C Low density Lipoprotein Cholesterin; HDL-C High density Lipoprotein Cholesterin; TG Triglyzeride; KHK koronare Herzkrankheit; ns nicht signifikant

[1] HDL-Cholesterin bei Männern < 45, bei Frauen < 47; [2] Ischämisches Ereignis definiert als Herztod, Herzstillstand, nichttödlicher Myokardinfarkt, Notwendigkeit einer Bypassoperation oder PTCA, objektive Verschlechterung einer Angina pectoris inklusive das Auftreten einer instabilen Angina; [3] Ischämisches Ereignis definiert als Tod, nichttödlicher Herzinfarkt, Herzstillstand mit Reanimation sowie rezidivierende symptomatische Koronarischämie, welche eine notfallmäßige Krankenhausaufnahme erfordert

Stent) zu einer Reduktion von ischämischen Ereignissen führt (Tabelle 2). In diese Studie wurden 341 Patienten mit einer Ein- oder Zweigefäßerkrankung (mindestens 50%ige Stenose), LDL-Cholesterinwerten über 115 mg/dl und Triglyzeridwerten unter 500 mg/dl und mit nur geringer klinischer Symptomatik (Canadian Cardiovascular Society-(CCS-)Stadien I–II) eingeschlossen. Hauptausschlußkriterien waren Hauptstammbefall, instabile Angina pectoris oder ein frischer Myokardinfarkt in den vorausgegangenen 2 Wochen, PTCA in den letzten 6 Monaten und eine höhergradige Herzinsuffizienz. Die Patienten wurden daraufhin randomisiert den 2 Behandlungsarmen (Atorvastatin 80 mg/d versus Angioplastie inklusive Standardmedikation, welche auch Lipidsenker umfassen konnte) zugeteilt. Nach 18 Monaten wurden bis dahin aufgetretene ischämische Ereignisse (Herztod, Herzstillstand, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Notwendigkeit einer Bypassoperation oder PTCA, objektive Verschlechterung einer Angina pectoris inklusive Auftreten einer instabilen Angina) ausgewertet. Die ersten Ergebnisse der bisher noch nicht publizierten Studie wurden bei der 71. Scientific Session der American Heart Association in Dallas im November 1998 vorgestellt und zeigten ein signifikant späteres Auftreten der ersten ischämischen Ereignisse in der mit Atorvastatin behandelten Gruppe [28].

Statine in der Langzeitherapie der instabilen Angina pectoris

Die bereits im vorausgegangenen Abschnitt erwähnte LIPID-Studie war die erste große prospektive Multicenterstudie, in die Patienten mit instabiler Angina pectoris als qualifizierendes Ereignis dezidiert eingeschlossen wurden. Dabei traten in die Pravastatin- und Placebogruppe jeweils ca. 1630 Patienten mit einer Episode von instabiler Angina pectoris 3–36 Monate vor Studienbeginn ein (36% der insgesamt rekrutierten Patienten). Die Subanalyse dieser Patienten ergab ebenso wie in der Gesamtkohorte eine eindeutige, statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und der Mortalität an KHK, entprechend einem um 26% geringeren Risiko unter Therapie mit Pravastatin.

Statine in der Akuttherapie der instabilen Angina pectoris

Die derzeit laufende Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering-(MIRACL-) Studie [29] untersucht die Frage, ob eine früh einsetzende aggressive Cholesterinsenkung bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Non-Q-wave-Infarkten die Häufigkeit von neuerlichen ischämischen Ereignissen verringern kann. In diese placebokontrollierte Doppelblindstudie sollen 2100 Patienten 1 bis 4 Tage nach Krankenhausaufnahme wegen einer instabilen Angina oder eines nicht transmuralen Myokardinfarktes, bei denen primär keine Interventionen zur Revaskularisation (PTCA, Bypass-Chirurgie) geplant sind, aufgenommen werden (siehe Tabelle 2). Wesentliche Ausschlußkriterien sind ein Gesamtcholesterinwert über 270 mg/dl, Vorbehandlung mit einem Lipidsenker, rezente Bypassoperation oder PTCA, transmuraler Herzinfarkt in den letzten 4 Wochen, höhergradige Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz (New York Heart Association III und IV). Die Patienten erhalten 80 mg/d Atorvastatin oder Placebo über eine Beobachtungszeit von 16 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie ist der Zeitpunkt des Auftretens eines ischämischen Ereignisses, definiert als Tod, nichttödlicher Herzinfarkt, Herzstillstand mit Reanimation sowie rezidivierende symptomatische Koronarischämie, welche eine notfallmäßige Krankenhausaufnahme erfordert.

Es bleibt abzuwarten, inwiefern sich in dieser Studie ein meßbarer klinischer Vorteil einer frühzeitig einsetzenden aggressiven cholesterinsenkenden Therapie zeigen läßt. Bedingt durch das Studiendesign und den kurzen Beobachtungszeitraum (16 Wochen) könnten aber auch direkte, nicht über die Serumlipide mediierte Effekte der Statine eine Rolle spielen. Da die Statine einen sehr frühen Schritt der Cholesterinbiosynthese blockieren, kann es zu einer verminderten Produktion anderer Endprodukte der Mevalonsäure, wie der Isoprenoide Haem A, Ubichinon, Isopentenyl Adenin sowie farnesylierter Proteine (wie beispielsweise die $p21^{ras}$ G-Proteine) kommen [30]. Die beschriebenen direkten antiatherogenen Effekte der Statine umfassen die Hemmung der Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen [31], die Reduktion der Cholesterinaufnahme in Makrophagen [31], die Hemmung des durch oxidierte LDL induzierten Wachstums von Makrophagen [32], antithrombotische Eigenschaften (Hemmung der Expression von Tissue factor, der Plättchenaggregation und der Expression von Plasminogen Aktivator Inhibitor I [33]) sowie die Inhibition der Matrix Metalloproteinase MMP-9 [34]. Ein Teil dieser Wirkungen ist auf bestimmte Statine beschränkt, wobei der Grad der Lipophilie der einzelnen Präparate eine Rolle spielen dürfte.

Ausblick

In Anbetracht der vorliegenden Studien kann heute die Wirksamkeit der Statine in der Primär- und Sekundärprophylaxe koronarer Ereignisse als gesichert angesehen werden. Dies gilt auch für Patienten mit instabiler Angina pectoris, wie Subanalysen der großen Sekundärpräventionsstudien gezeigt haben. Durch die Therapie mit Statinen kann ein Teil der wegen instabiler Angina pectoris oder anderer kardialer Ereignisse notwendigen Spitalsaufenthalte vermieden werden und die Zahl der notwendigen koronaren Interventionen (PTCA, Bypasschirurgie) reduziert oder zumindest hinauszögert werden. Zur Beantwortung der Frage, ob die Akuttherapie der instabilen Angina pectoris um eine aggressive Cholesterinsenkung erweitert werden sollte, sind derzeit noch entsprechende Studienergebnisse abzuwarten.

Literatur:

1. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. JAMA 1987; 257: 2176–80.
2. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361.662 men. Lancet 1986; ii: 933–6.
3. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351–64.
4. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middleaged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987; 317: 1237–45.
5. Ericsson C-G, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, De Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. Lancet 1996; 347: 849–53.
6. Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterinemia. Report of the program on the surgical control of the hyperlipidemias (POSCH). N Engl J Med 1990; 323: 946–55.
7. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, Dixon WJ, Tomiyasu U. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. Circulation 1969; 39–40 (Suppl II): 1–63.
8. Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD et al. Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. N Engl J Med 1985; 312: 805–11.
9. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The lifestyle heart trial. Lancet 1990; 336: 129–33.

10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301–7.
11. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998; 279: 1615–22.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994, 344: 1383–9.
13. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335: 1001–9.
14. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349–57.
15. Bischoff H, Angerbauer R, Bender J et al. Cerivastatin: pharmacology of a novel synthetic and highly active HMG-CoA reductase inhibitor. Atherosclerosis 1997; 135: 119–30.
16. Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. Am J Cardiol 1994; 73: 3D–11D.
17. Kostner KM, Kostner GM. Cholesterinsenkung 1998. Cholesterin-synthese-Hemmer im Vergleich. Wien Klin Wochenschr 1998; 110: 625–30.
18. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. Am J Cariol 1998; 82: 3J–10J.
19. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. JAMA 1996; 275: 128–33.
20. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol 1998; 81: 582–7.
21. Richter WO, Schwandt P. Medikamentöse Therapie von Fettstoffwechselstörungen. In: Schwandt P, Richter WO (eds). Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Verlag Schattauer, 1996; 598–681.
22. Shepherd J. A tale of two trials. The West of Scotland Coronary Prevention study and the Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. Atherosclerosis 1998; 139: 223–9.
23. Whitney EJ, Shear CL, Mantell G, Lydick E, Wolf R. The case for unstable angina pectoris as a primary end point in primary prevention studies. Am J Cardiol 1992; 70: 738–43.
24. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339:229–34.
25. La Rosa JC, La Rosa JH, Rifkind BM, Richter WO, Schwandt P. Präventions- und Behandlungsstrategien bei Dyslipoproteinämien. In: Schwandt P, Richter WO (eds). Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Verlag Schattauer, 1996; 520–40.
26. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. Br Med J 1990; 301: 309–14.
27. McCormick LS, Black DM, Waters D, Brown WV, Pitt B, for the AVERT investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial comparing aggressive lipid lowering with atorvastatin versus revascularization treatments (AVERT). Am J Cardiol 1997; 80:1130–3.
28. Pitt B, Waters D, Brown WV et al. Results of the atorvatatin versus revascularization treatments (AVERT) study: An 18-month study of aggressive lipid lowering in patients with stable coronary artery disease indicated for a catheter-based revascularization (CR). Circulation 1998; 98 (Suppl I): 636 (Abstract).
29. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD et al. Rationale and design of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1998; 81: 578–81.
30. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. Nature 1990, 343: 425–30.
31. Bellosta S, Bernini F, Ferri N et al. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Atherosclerosis 1998; 137 (Suppl) S101–S109.
32. Sakai M, Kobori S, Matsumara T et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress macrophage growth induced by oxidized low density lipoprotein. Atherosclerosis 1997; 133: 51–9.
33. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. JAMA 1998; 279-. 1643–50.
34. Bellosta S, Via D, Canavesi M et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1671–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**