

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Stellenwert einer lipidsenkenden Therapie bei asymptomatischer Aortenstenose

Dichtl W

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2010; 17

(3-4), 97-101

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



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

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Stellenwert einer lipidsenkenden Therapie bei asymptomatischer Aortenstenose

W. Dichtl

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren wurde in mehreren Studien untersucht, ob eine lipidsenkende Therapie die Progression der Aortenstenose (AS) verzögern kann. Die Grundlagenforschung konnte eine der Atherosklerose verwandte Pathogenese der AS nachweisen: Im Tierexperiment reduzieren Statine die lokale Lipidakkumulation und Entzündungsreaktion in der Aortenklappe analog zu deren günstigen Effekte in der atherosklerotischen Gefäßplaque. Während retrospektive Studien wiederholt Hinweise ergaben, dass Statine die Progression der AS verlangsamen können, konnten die zuletzt publizierten großen prospektiven Studien SALTIRE und SEAS keinen positiven Effekt einer lipidsenkenden Therapie auf das Fortschreiten der mittel- bis hochgradigen AS bei Patienten mit einem LDL-C < 140 mg/dl zeigen. SEAS, mit 1873 rekrutierten Patienten die bisher größte randomisierte Herzklappenfehlerstudie, bestätigte, dass eine aggressive LDL-C-Senkung (< 70 mg/dl) mittels der Kombination Simvastatin/Ezetimib koronare Ereignisse reduzieren kann. Ein klinischer Benefit schlägt sich hauptsächlich in der signifikanten Reduktion einer begleitenden Bypassoperation durch, wenn ein Aortenklappenersatz durchgeführt werden muss. Ein möglicher prokanzerogener Effekt durch Ezetimib sollte aber zur Vorsicht im Einsatz dieser Substanz mahnen, bis diesbezüglich Daten anderer Studien vorliegen. Die einzige posi-

tive prospektive Studie (RAAVE) wurde dagegen bei Patienten mit Hyperlipidämie (LDL-C ~ 160 mg/dl) durchgeführt, im offenen Vergleich zu normolipidämischen Patienten ohne lipidsenkende Medikation.

Der derzeitigen Datenlage folgend sollte eine lipidsenkende Therapie bei AS in Erwägung gezogen werden, wenn 1.) eine begleitenden KHK vorliegt – dies betrifft ca. 50 % aller Patienten. 2.) Unabhängig vom Koronarstatus sollte eine Hyperlipidämie (LDL-C > 160 mg/dl) behandelt werden, denn dadurch kann vielleicht eine gewisse Verlangsamung der AS-Progression erreicht werden. Allerdings bedarf es neuer medikamentöser Ansätze, um diese häufige Erkrankung in Zukunft bereits im asymptomatischen Stadium effektiver behandeln zu können.

Abstract: Lipid-Lowering Therapy in Asymptomatic Aortic Stenosis. During the last decade, several investigators have studied whether a lipid-lowering therapy can halt the progression of degenerative aortic stenosis (AS). Basic scientists have detected pathogenetic similarities between atherosclerotic diseases and AS. Statins reduce lipid accumulation and inflammation not only in the vascular wall but in the aortic valve as well. Whereas several retrospective studies showed that statin treatment (initiated

because of other indications) halts progression of concomitant AS, recently published prospective clinical trials such as SALTIRE or SEAS could not prove such an effect in patients with LDL-C levels below 140 mg/dl and moderate to severe asymptomatic AS. However, SEAS (with 1873 enrolled patients the largest RCT on heart valve disease ever conducted) could confirm that aggressive LDL-C lowering (< 70 mg/dl) with a combination of simvastatin/ezetimibe can reduce coronary events, in particular the need of additional bypass grafting in case of aortic valve replacement. A possible procancerogenic adverse effect of ezetimibe raises major concern. The only positive prospective study (RAAVE) so far was conducted in patients with hyperlipidemia (LDL-C ~ 160 mg/dl), in an open non-randomised design in comparison with normolipidemic patients without lipid-lowering therapy.

Therefore, lipid-lowering therapy should be considered in asymptomatic patients with AS when there is concomitant coronary artery disease (> 50 % of all cases). Severe hyperlipidemia (LDL-C > 160 mg/dl) should be treated even in the absence of concomitant atherosclerotic diseases, as lipid lowering might delay AS progression in such patients. There is a great need for the development of new drugs to treat this common and progressive disease at the early asymptomatic stage. **J Kardiologie 2010; 17: 97–101.**

■ Degenerative Aortenstenose – eine atherosklerotische Erkrankung?

Nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankung ist die Aortenstenose mit einer Prävalenz von 2–5 % bei über 65-Jährigen die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung [1]. Lange Zeit wurde die progressive Verdickung, Sklerosierung und Verkalkung der Klappentaschen als ein passiver, degenerativer Prozess angesehen. In den vergangenen Jahren wurde dagegen vermehrt auf die der Atherosklerose verwandte Pathogenese der Aortenstenose hingewiesen, spielen doch auch hier durch mechanischen Stress verursachte „early lesions“ ebenso eine Rolle wie lokale Inflammation bedingt durch Retention von Lipoproteinen wie dem oxidierten LDL. Im Gegensatz zur Atherosklerose und Restenose nach Stentimplantation kommt dagegen der Proliferation und

Migration glatter Muskelzellen keine Bedeutung zu [2]. Wichtige Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

■ Retrospektive Studien gaben Grund zur Hoffnung (Tab. 2)

Alle 6 bislang publizierten retrospektiven Studien zeigten in der einen oder anderen Form einen günstigen Effekt der Statintherapie in Bezug auf die Progression der AS. Von besonderem Interesse ist die rezent veröffentlichte Studie an 1046 Patienten [22]. Hierbei wurde durch die Verabreichung von Statinen eine Verlangsamung der Progression in Abhängigkeit vom Schweregrad der Aortenstenose nachgewiesen. Die Patienten waren in 3 Krankheitsstadien – Aortensklerose, gering- (AS I°) und mittelgradige (AS II°) Aortenstenose – eingeteilt. Während bei einer Aortensklerose eine gewisse Verzögerung der hämodynamischen Progression durch Statintherapie nachweisbar war ($p = 0,01$), zeigte sich in der Gruppe der geringgradigen Aortenstenose ein hochsignifikanter Effekt ($p = 0,001$). Kein signifikanter Unterschied wurde in der Gruppe der mittelgradigen Aortenstenose ($p = 0,7$) verzeichnet (hauptsächlich dieses Patientengut wurde in den prospektiven Studien SEAS und SALTIRE untersucht, siehe unten). Eine prospektiv durchgeführte Studie bei Patienten im frühen Krankheitsstadium (AS I°) wäre daher von Interesse.

Eingelangt am 17. April 2009; angenommen am 20. April 2009.

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Doz. DDr. med. Wolfgang Dichtl, Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: wolfgang.dichtl@uki.at

Tabelle 1: Grundlagenforschung zur Pathogenese der kalzifizierten AS

Autoren	Zitat(e)	Hauptaussage
Olsson M et al.	[3–5]	Ähnlich wie in der atherosklerotischen Plaque finden sich in der kalzifizierten AS apoB-hältige Lipoproteine die oxidiert werden und eine lokale Entzündungsreaktion begünstigen (Expression von HLA-DR-Antigen, Rekrutierung von T-Lymphozyten)
Rajamannan NM et al.	[6–8]	Atorvastatin reduziert eine durch Hyperlipidämie bedingte Zellproliferation/Osteoblastenbildung
Osman L et al.	[10, 11]	Expression von Knochenmatrixproteinen (z. B. Osteopontin) im Bereich der Aortenklappe
Drolet MC et al.	[12]	Hypercholesterinämie führt zur Entwicklung einer kalzifizierten Aortenstenose bei älteren Versuchstieren (Kaninchen, apoB-KO-Mäuse)
Weiss RM et al.	[13]	Versuchstieren (Kaninchen, apoB-KO-Mäuse)
Kaden J et al.	[14, 15]	Charakterisierung bestimmter Signaltransduktionswege (RANKL, Osteoprotegerin, TNF) im Zusammenhang mit der valvulären Kalzifikation
Skowasch D et al.	[16]	Lokale CRP-Expression an der Aortenklappenstenose wird durch Statine beeinflusst und korreliert mit dem systemischen CRP-Wert

Tabelle 2: Retrospektive Studien

Autoren	Jahr/Zitat	US	Pat./Statin	LDL-Cmg/dl	FU (Mo)	AS-Stad.	AS-Progression	p
Aronow WS et al.	2001 [17]	TTE	180/62	NA	33	NA	Statin: +3,4 ± 1,0 mmHg/a Nonstatin: +6,3 ± 1,4 mmHg/a	0,0001
Novaro GM et al.	2001 [18]	TTE	174/57	130	21	V _{max} = 2,7 m/s	Statin: -0,06 ± 0,16 cm ² /a Nonstatin: -0,11 ± 0,18 cm ² /a	0,03
Shavelle DM et al.	2002 [19]	EBCT	65/28	NA	30	NA	AVC Statin: +12 %/a Nonstatin: +32 %/a	0,006
Bellamy MF et al.	2004 [20]	TTE	156/38	143	44	V _{max} = 2,9 m/s	Statin: -0,04 ± 0,15 cm ² /a Nonstatin: -0,09 ± 0,17 cm ² /a	0,04
Rosenhek R et al.	2004 [21]	TTE	211/50	142	24	V _{max} = 4,0 m/s	Statin: +0,10 ± 0,41 m/s/a Nonstatin: +0,39 ± 0,42 m/s/a	0,0001
Antonini-Canterin F et al.	2008 [22]	TTE	1046/309	NA	67	V _{max} = 2,4 m/s	Aortensklerose (V _{max} < 2,0 m/s) Statin: +0,04 ± 0,09 m/s/a Nonstatin +0,07 ± 0,10 m/s/a	0,01
							AS I° (V _{max} 2,0–3,0 m/s) Statin: +0,09 ± 0,15 m/s/a Nonstatin: +0,15 ± 0,15 m/s/a	0,001
							AS II° (V _{max} 3,0–4,0 m/s) Statin: +0,21 ± 0,18 m/s/a Nonstatin: +0,22 ± 0,15 m/s/a	0,70

Tabelle 3: Prospektive Studien

Studie/ Autoren	Jahr/Zitat	US	Pat./Verum	Lipidstatus (LDL-C)/ Therapieeffekt	FU (Mo)	AS-Stad.	AS-Progression
SALTIRE Cowell SJ et al.	2005 [23]	TTE + CT	134/65	80 mg Atorvastatin: 137 ± 34 → 63 ± 23 mg/dl Placebo: 133 ± 30 → 130 ± 30 mg/dl	25	V _{max} = 3,4 m/s	AVC Statin: +22,3 %/a Nonstatin: +21,7 %/a V _{max} (m/s/a) Statin: +0,19 ± 0,21 Nonstatin: +0,20 ± 0,20
RAAVE Moura LM et al.	2006 [24]	TTE	121/61	20 mg Rosuvastatin: 160 ± 33 → 93 ± 21 mg/dl Keine lipidsenkende Therapie: 119 ± 37 → 118 29 mg/dl	18	V _{max} = 3,6 m/s	V _{max} (m/s/a) Statin: +0,04 ± 0,38 Nonstatin: +0,24 ± 0,30 p = 0,007
SEAS Rossebø AB et al.	2008 [25]	TTE	1873/943	40 mg Simvastatin/ 10 mg Ezetimib: 140 ± 36 → 53 ± 23 mg/dl Placebo: 139 ± 35 mg/dl → „unverändert“	52	V _{max} = 2,7 m/s	Statin: MACE 35,3 % AKE 28,3 % Nonstatin: MACE 38,2 % AKE 29,9 %
TASS Dichtl W et al.	2008 [26]	TTE + CT	35/19	20 mg Atorvastatin: 135 ± 39 → 89 ± 36 mg/dl Placebo: 144 ± 39 → 132 ± 38 mg/dl	24	DG _{mean} = 26 mmHg	AVC Statin: +12,6 %/a Nonstatin: +11,5 %/a mean DG (mmHg/a) Statin: 26 ± 9 → 30 ± 15 Nonstatin: 29 ± 9 → 31 ± 12

■ Prospektive Studien brachten Ermüchterung (Tab. 3)

SALTIRE (Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression)

Eine Hochdosis-Atorvastatintherapie (80 mg tgl.) konnte die hämodynamische Verschlechterung nicht verlangsamen: Die maximale Flussgeschwindigkeit $V_{\max}$ bzw. der systolische Spitzendruckgradient nahmen in der Verumgruppe um $0,199 \pm 0,210$ m/s bzw. um $6,48 \pm 7,43$ mmHg pro Jahr zu. Fast idente Werte fanden sich in der Placebogruppe: $0,203 \pm 0,208$ m/s bzw. $6,56 \pm 7,10$ mmHg. Analog verkleinerte sich die Klappenöffnungsfläche ($-0,079 \pm 0,107$ cm²/Jahr bzw. $-0,083 \pm 0,107$ cm²/Jahr). Ausgesprochen fortgeschritten war auch die valvuläre Kalzifikation, die mittels CT quantifiziert wurde und deren Fortschreiten durch intensivierte Lipidsenkung ebenso nicht beeinflusst werden konnte: Der modifizierte Agatston-Score betrug zu Studienbeginn 5424 (2750–9689) in der Atorvastatingruppe und 6221 (3037–9575) in der Placebogruppe. Der Verkalkungsgrad nahm jeweils um $22,3 \pm 21,0$ % (Atorvastatin-Arm) bzw. um $21,7 \pm 19,8$ % (Placeboarm) pro Jahr zu.

RAAVE (Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium to Slow the Progression of Aortic Stenosis)

Diese Studie fällt durch ein spezielles Design auf: es wurden hyperlipidämische ohne bisherige lipidsenkende Therapien und normolipidämische Patienten (LDL-C < 130 mg/dl) offen verglichen. Nur die hyperlipidämischen Patienten erhielten eine Rosuvastatin-Medikation (20 mg tgl.), unter der eine ausgeprägte LDL-C-Erhöhung von durchschnittlich 160 mg/dl auf 93 mg/dl gesenkt wurde. Die Vergleichsgruppe hatte dagegen durchgehende LDL-C-Werte von 119 mg/dl. RAAVE ist einerseits die bislang einzige prospektiv durchgeführte Studie, die einen positiven Effekt einer lipidsenkenden Therapie auf die hämodynamische Progression der Erkrankung nachweisen konnte. Ein wesentlicher Kritikpunkt ist allerdings die fehlende Verblindung, welche gerade bei der relativ untersucherabhängigen Quantifizierung der hämodynamischen Parameter mittels TTE hätte durchgeführt werden müssen. Auch die Studiendauer war mit 18 Monaten eher zu kurz bemessen.

SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis)

In dieser Studie wurde eine intensivierte Lipidsenkung mittels der Kombination Simvastatin (40 mg tgl.)/Ezetimib (10 mg tgl.) durchgeführt. Der primäre Endpunkt (Kombination verschiedener kardiovaskulärer Ereignisse, inklusive kardiovaskulär bedingter Mortalität, Aortenklappenersatz, Hospitalisation aufgrund instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation etc.) wurde trotz einer LDL-C-Reduktion um 60 % (< 60 mg/dl) nicht beeinflusst (35,3 % in der Verum- vs. 38,2 % in der Placebogruppe). Allerdings wurde die Notwendigkeit einer koronaren Bypassoperation signifikant reduziert (7,3 % in der Verum- vs. 10,8 % in der Placebogruppe; $p = 0,02$). Ähnlich der Hochdosis-Statintherapie in SALTIRE (80 mg Atorvastatin tgl.) konnte die Kombinationstherapie die hämodynamische Verschlechterung der AS nicht verlangsamen: Die maximale Fluss-

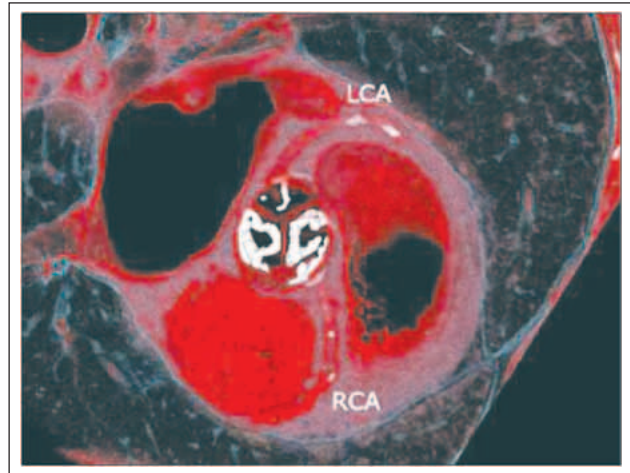


Abbildung 1: Kardiale MSCT – Nachweis einer begleitenden Koronarsklerose/stenosierenden koronaren Herzerkrankung bei einem Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose

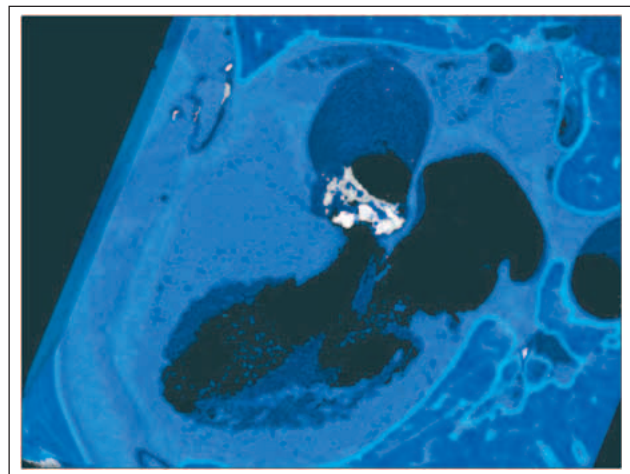


Abbildung 2: Kardiale MSCT – verschiedene Projektionen können wichtige anatomische Informationen liefern. Dies wird zunehmend interessant in der Abklärung von Herzklappenerkrankungen (z. B. vor TAVI [„transcatheter aortic valve implantation“])

geschwindigkeit $V_{\max}$ stieg bei einem Ausgangswert von $3,69 \pm 0,78$ m/s um $0,61 \pm 0,59$ m/s in der Verumgruppe bzw. von $3,71 \pm 0,76$ m/s um $0,62 \pm 0,61$ m/s in der Placebogruppe. Analog nahm der gemittelte systolische Druckgradient in der Verumgruppe von $22,2 \pm 8,5$ mmHg auf $34,0 \pm 15,1$ mmHg und in der Placebogruppe von $22,5 \pm 8,5$ mmHg auf $34,4 \pm 14,9$ mmHg zu. Eine Quantifizierung der Aortenklappenverkalkung mittels CT wurde in SEAS nicht durchgeführt. Aggressive LDL-C-Senkung (< 70 mg/dl) mittels der Kombination Simvastatin/Ezetimib konnte wie erwartet koronare Ereignisse reduzieren. Ein klinischer Benefit schlägt sich hauptsächlich in der signifikanten Reduktion einer begleitenden Bypassoperation durch, wenn ein Aortenklappenersatz durchgeführt werden muss. Dies ist auch im Hinblick des neuen KHK-Risikofaktors Aortensklerose zu sehen, welche *per se* mit einem erhöhten Infarktrisiko assoziiert ist [27].

Besonders beunruhigend ist, dass eine Zunahme der Karzino-me in der Verumgruppe registriert wurde. Da für Statine sogar ein tumorprotektiver Effekt beschrieben worden ist [28], wird hierfür das noch unzureichend getestete Ezetimib verdächtigt. Daher sollte Ezetimib vorerst mit großer Zurückhaltung ein-

gesetzt werden, auch im Hinblick auf die ENHANCE-Studie: diese konnte keine Überlegenheit einer Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Hochdosis-Statintherapie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie nachweisen [29].

TASS (Tyrolean Aortic Stenosis Study)

Eine an unserer Abteilung durchgeführte prospektive Studie hatte das Ziel, Prognose, Risikofaktoren und deren mögliche Beeinflussung durch eine neubegonnene lipidsenkende Therapie mit 20 mg Atorvastatin tgl. prospektiv und placebo-kontrolliert zu untersuchen [26]. Obwohl die Fallzahl bei einer Einzelzentrumsstudie naturgemäß sehr klein ausfiel, konnte kein Effekt einer lipidsenkenden Therapie bezüglich der hämodynamischen Progression der AS bzw. der zunehmenden Klappenverkalkung detektiert werden. Diese Daten sind mit den größeren und im Design ähnlichen Studien SALTIRE und SEAS gut in Übereinstimmung zu bringen. Darüber hinaus wurden der insgesamt progressive und bereits mittelfristig klinisch ungünstige Verlauf der asymptomatischen Aortenstenose und dessen „neue“ Risikofaktoren valvuläre Kalzifikation, Plasma-NTproBNP bzw. CRP klar bestätigt [30–34].

ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin Trial)

Daten dieser placebokontrollierten Doppelblindstudie [35] sind noch nicht publiziert. In dieser kanadischen Studie werden derzeit 272 Patienten mit gering- bis mittelgradiger AS untersucht. Im Vergleich zu SALTIRE oder SEAS sind diese jünger ($58,1 \pm 13,6$ a) und werden in einem früheren Krankheitsstadium behandelt ($3,2 \pm 0,4$ m/s), der Anteil von Patienten mit bikuspiden Aortenklappen ist sehr hoch (48,9 %).

■ Klinische Routine 2009: Wer benötigt eine lipidsenkende Therapie? Welche Rolle könnte der kardialen Multi-Slice-Computertomographie zufallen?

Bei manchen Patienten ist die Durchführung einer kardialen CT-Untersuchung hilfreich, da hierbei der Kalzifizierungsgrad der Aortenklappe untersucherunabhängig und genauer als in der Echokardiographie quantifiziert werden kann (Abb. 1, 2). Ein Score > 3000 AU ist mit einer schlechten 2-Jahres-Prognose assoziiert und als entsprechendes Warnsignal zu werten. Zusätzlich konnten wir 2006 erstmalig publizieren, dass eine Planimetrie der Aortenklappenöffnungsfläche auch mittels MSCT möglich ist [36]. Darüberhinaus liefert die MSCT bei Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose den Nachweis bzw. den Ausschluss einer begleitenden Koronarsklerose. Sollten sich in der MSCT Hinweise auf eine KHK finden, sollte dieses Patientengut eher eine lipidsenkende Therapie erhalten. Unabhängig vom Koronarstatus sollte eine fortgeschrittene Hyperlipidämie (LDL-C > 160 mg/dl) behandelt werden, denn dadurch kann unter Umständen eine gewisse Verlangsamung der AS-Progression erreicht werden, bevorzugt im sehr frühen Krankheitsstadium.

Literatur:

- Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262–70.
- Rajamannan NM. Calcific aortic stenosis: lessons learned from experimental and clinical studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 162–8.
- Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Rydén L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1162–70.
- Olsson M, Rosenqvist M, Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1164–71.
- Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in non-rheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1218–22.
- Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, Sebo TC, Niekraz M, McConnell JP, Singh RJ, Stone NJ, Bonow RO, Spelsberg TC. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation* 2002; 105: 2660–5.
- Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock SR, Stone NJ, Springett M, Ignatiev KI, McConnell JP, Singh RJ, Bonow RO, Spelsberg TC. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart* 2005; 91: 806–10.
- Rajamannan NM, Subramaniam M, Caira F, Stock SR, Spelsberg TC. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway. *Circulation* 2005; 112 (9 Suppl): I229–I234.
- Wu B, Elmiah S, Kaplan FS, Cheng G, Mohler ER III. Paradoxical effects of statins on aortic valve myofibroblasts and osteoblasts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 592–7.
- Osman L, Chester AH, Amrani M, Yacoub MH, Smolenski RT. A novel role of extracellular nucleotides in valve calcification: a potential target for atorvastatin. *Circulation* 2006; 114 (Suppl I): I566–I572.
- Osman L, Yacoub MH, Latif N, Amrani M, Chester AH. Role of human valve interstitial cells in valve calcification and their response to atorvastatin. *Circulation* 2006; 114 (Suppl I): I547–52.
- Drolet MC, Arseneault A, Couet J. Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1211–7.
- Weiss RM, Ohashi M, Miller JD, Young SG, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis in old hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2006; 114: 2065–9.
- Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Haase KK, Sarikoç A, Kiliç R, Brueckmann M, Lang S, Zahn I, Vahl C, Hagl S, Dempfle CE, Borggreffe M. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36: 57–66.
- Kaden JJ, Kiliç R, Sarikoç A, Hagl S, Lang S, Hoffmann U, Brueckmann M, Borggreffe M. Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification. *Int J Mol Med* 2005; 16: 869–72.
- Skowasch D, Schrempf S, Preusse CJ, Likungu JA, Welz A, Luderitz B, Bauriedel G. Tissue resident C reactive protein in degenerative aortic valves: correlation with serum C reactive protein concentrations and modification by statins. *Heart* 2006; 92: 495–8.
- Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001; 88: 693–5.
- Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001; 104: 2205–9.
- Shaville DM, Takasu J, Budoff. HMG-CoA reductase inhibitors (statin) and aortic valve calcification. *Lancet* 2002; 369: 1125–6.
- Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol level, HMG-CoA reductase inhibitor treatment and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1723–30.
- Rosenhek R, Rader F, Lohö N, Gabriel H, Heger M, Klar U, Schemper M, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110: 1291–5.
- Antonini-Canterin F, Hirsu M, Popescu BA, Leiballi E, Piazza R, Pavan D, Gingham C, Nicolosi GL. Stage-related effect of statin treatment on the progression of aortic valve sclerosis and stenosis. *Am J Cardiol* 2008; 102: 738–42.
- Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA, for the Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2389–97.
- Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Goncalves F, Rajamannan NM. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 554–61.
- Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–56.
- Dichtl W, Alber HF, Feuchtnner GM, Hintringer F, Reinthaler M, Bartel T, Süssenbacher A, Grander W, Ulmer H, Pachinger O, Müller S. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *Am J Cardiol* 2008; 102: 743–8.
- Shah SJ, Ristow B, Ali S, Ya Na B, Schiller NB, Whooley MA. Acute myocardial infarction in patients with versus without aortic valve sclerosis and effect of statin therapy (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2007; 99: 1128–33.
- Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almagor R, Bonner JD, Rennert HS, Low M, Greenston JK, Rennett G. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2184–92.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431–43.
- Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142–7.

31. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611–7.
32. Rosenhek R, Klaat U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 2004; 25: 199–205.
33. Bergler-Klein J, Klaat U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109: 2302–8.
34. Feuchtnr GM, Müller S, Grander W, Alber H, Reinthaler M, Friedrich G, Pachinger O, zur Nedden D, Dichtl W. Aortic valve calcification assessed by MSCT predicts short-term prognosis in patients with asymptomatic aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006; 15: 494–8.
35. Chan KL, Teo K, Tam J, Dumesnil JG; Astronomer Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized trial to assess the effect of cholesterol lowering on the progression of aortic stenosis: the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Am Heart J* 2007; 153: 925–31.
36. Feuchtnr GM, Dichtl W, Friedrich GJ, Frick M, Alber H, Schachner T, Bonatti J, Mallouhi A, Frede T, Pachinger O, zur Nedden D, Müller S. Multislice computed tomography for detection of patients with aortic valve stenosis and quantification of severity. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1410–7.
37. Skolnick AH, Osranek M, Formica P, Kronzon I. Osteoporosis treatment and progression of aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009; 104: 122–4.

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