

Über Statine

von Robert L. Leibowitz, M.D., April 2004

übersetzt von Ralf-Rainer Damm, 3.5.2004

Im *New England Journal of Medicine*, Ausgabe vom 8. April 2004, befasste sich ein Leitartikel mit der Geschichte des Gebrauchs von Statin-Medikamenten und ihrem Nutzen beim Verringern des Cholesterinspiegels und beim Verbessern des Überlebens. Der Artikel beschrieb eine Studie aus dem Jahr 2002, die eine 25-prozentige Verringerung bei koronaren Geschehnissen feststellte, wenn Patienten mit einem "normalen Ausgangs-LDL-Cholesterinspiegel unter 100" mit Statinen behandelt wurden. Typischerweise fiel ihr LDL-Cholesterinspiegel um durchschnittlich 40 mg. Patienten mit "normalen Ausgangs-LDL-Spiegeln" hatten einen genau so großen Nutzen davon wie solche, die bei hohen LDL-Cholesterinspiegeln angefangen hatten.

Der Leitartikel machte klar, dass der Nutzen von Statinen sich nicht nur auf das Verringern des Cholesterinspiegels beschränkt. Von Statinen nimmt man an, dass sie bei einer ganzen Anzahl von Krankheiten günstige Wirkungen haben, einschließlich neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer, Multipler Sklerose und nicht-ischämischer Kardiomyopathie (einer Form von Herzmuskelschwäche). Sie helfen auch beim Vorbeugen vor Knochenfrakturen, und es wird von ihnen berichtet, dass sie die Inzidenz einiger Krebsarten verringern. Man glaubt, dass günstige entzündungshemmende Wirkungen der Statine diese zusätzlichen Nutzen erklären. Der Artikel zieht den Schluss, dass es nicht mehr sachgemäß ist, nur den LDL-Spiegel auf unter 100 zu drücken. Vielmehr ist es erforderlich, viel höhere Statindosierungen anzuwenden. Als wirksamstes Statinpräparat wurde Lipitor mit der Dosierung 80 mg täglich festgestellt. Dies erbrachte den maximalen Nutzen. Dies ist die Dosis, die wir von Compassionate Oncology empfehlen.

Diese gleiche Studie war auf der Tagung des American College of Cardiology im März 2004 vorgestellt worden. Die Verfasser fassten Ihre Ergebnisse wie folgt zusammen: "**So etwas wie einen zu niedrigen Cholesterinspiegel gibt es nicht.**" Das ist die Hauptschlussfolgerung, die man sich merken muss. Aufgrund dieser neuen Feststellungen sollten fast ausnahmslos alle 64 Millionen Amerikaner mit Herzkrankheiten Statine einnehmen. Diese Studie erfasste 4.162 Herzinfarkttopfer an 349 Krankenhäusern in acht Ländern, die randomisiert und entweder mit Lipitor oder mit Pravachol, jeweils in voller Dosierung, behandelt worden waren.

Zu den Statinen zählen Lipitor, Crestor, Zocor, Mevacor, Pravachol und Lescol.

Auf dieser Kardiologentagung im März erwähnten die Verfasser, dass Statine, zusätzlich zum Verringern des Cholesteronspiegels, Entzündungen in Herzkranzgefäßen verringern, gegen Schwächerwerden der Herzkammern schützen und Überaktivität des sympathischen Nervensystems vermindern; jede dieser günstigen Wirkungen verringert die Wahrscheinlichkeit eines nachträglichen Herzinfarkts. Am wesentlichsten aber ist, dass Statine sogar bei Patienten, die vor Behandlungsbeginn **keine** erhöhten Cholesteronspiegel hatten, das Risiko von Herzinfarkten und Schlaganfällen verringerten. Aus diesem Grunde zogen sie den Schluss, dass nahezu jeder mit einer Herzkrankheit Statine einnehmen sollte.

Vor diesem Bericht vom März empfahlen die Richtlinien, dass LDL-Spiegel auf Werte von unter 100 mg/dl verringert werden sollten. Die Verfasser erläuterten, dass diese früheren Richtlinien schlicht eine "beste Annahme" auf der Grundlage begrenzter wissenschaftlicher Erkenntnisse waren. Die vorgelegten Daten zeigten, dass, wenn Patienten mit der höchsten von der FDA¹ zugelassenen Dosis von 40 mg pro Tag behandelt wurden, sich die Cholesterinspiegel um etwa 25 % auf durchschnittlich 95 verringerten. Wenn Lipitor in der maximalen von der FDA zugelassenen Dosierung verwendet wurde, fielen die LDL-Spiegel auf durchschnittlich 62. Über einen Zeitraum von 2½ Jahren hatten Patienten, denen Lipitor verabreicht worden war, eine um 16 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, an Brustschmerzen zu leiden, einen Herzinfarkt zu bekommen, eine Angioplastie oder einen Bypass zu benötigen oder zu sterben. Das Sterbensrisiko aus irgendeinem Grund war bei Patienten, die Lipitor nahmen, gegenüber Patienten, die mit Pravachol behandelt wurden, um 28 % niedriger. Frauen hatten von den Medikamenten

1 Food and Drug Administration (US-Gesundheitsbehörde) [Anm. d. Übers.]

einen noch höheren Nutzen als Männer. Bemerkenswerterweise machte sich der Nutzen bereits innerhalb der ersten 30 Tage der Studie bemerkbar. Diese extrem kurze Zeitspanne, um einen statistisch signifikanten Nutzen zu erzielen, ist bei früheren Studien zu den Statinen nie beobachtet worden. Dies zeigt, dass diese Behandlung bemerkenswert wirksamer war, als zuvor für möglich gehalten worden war. Darüber hinaus blieb der Nutzen über die gesamte Dauer der Studie erhalten, was beweist, dass der im ersten Monat beobachtete Nutzen keine Anomalie gewesen war. Die beobachteten Nebenwirkungen waren auch bei diesen höheren Dosierungen minimal. Etwa 3 % der Patienten mussten die Medikamente absetzen, hauptsächlich wegen erhöhter Leberwerte. Wenn man Statine absetzt, kehren die abnormalen Leberwerte prompt in den Normalbereich zurück. Bei Compassionate Oncology haben wir bei keinem Patienten gesehen, dass er durch die Einnahme von Lipitor permanent abnormale Leberwerte entwickelt hätte. Denken Sie daran, dass die Leber das einzige Körperorgan ist, das sich wie eine Kaulquappe benimmt. Man kann bis zu 85 % der Leber entfernen, und die restlichen 15 % werden sich erholen und die Leber komplett wieder herstellen. Denken Sie nur immer daran, regelmäßig ein Blutbild machen zu lassen. Obwohl niedrige Dosen von Lipitor den LDL-Spiegel unter 100 reduzieren können, wird die Dosierung mit 80 mg jetzt empfohlen. **"So etwas wie einen zu niedrigen Cholesterinspiegel gibt es nicht."**

Die am häufigsten verschriebenen Statine sind Lipitor (Atorvastatin), Zocor (Simvastatin), Mecavor (Lovastatin), Pravachol (Provastatin) und Lescol (Fluvastatin). Im Oktober 2003 kam ein neues Statin, Crestor (Rosuvastatin) auf den Markt. Zahlreiche weitere medizinische Artikel haben schlüssig gezeigt, dass Statine Leben retten.

Andere Artikel beschreiben, wie Statine dabei helfen können, Krebs unter Kontrolle zu halten. Im *Journal of the National Cancer Institute*, Volume 95, Number 12, vom 18. Juni 2003, S. 844-846 berichten die Verfasser, dass Statine einen Nutzen gegen Krebs haben, der auf einer zweiten vollkommen unabhängigen Wirkung neben dem der Cholesterinsenkung beruht. Statine senken Cholesterinspiegel, indem sie ein Enzym reduzieren, HMG-CoA-Reduktase. Dieser Prozess setzt voraus, dass ein Statin von einer inaktiven Form in seine aktive Form umgewandelt wird. Allerdings wird nicht alles Statin, das man im Blut hat, in seine aktive Form umgewandelt. Die verbleibende, nicht umgewandelte Statinmenge hemmt Krebswachstum. Ein Mechanismus bezieht die Aktivierung von Proteosom mit ein. Wenn es aktiviert wird, scheint Proteosom ungehemmtes Zellwachstum anzuhalten, das für Krebszellen charakteristisch ist. Statine verhindern die Proteosomaktivierung. Ohne Proteosom lässt die Wirkung der "Bremsen" des Zellzyklus (p21 und p27) nicht nach. Mit ihrem Verbleib in der Zelle helfen p21 und p27, das ungehemmte Wachstum von Krebszellen anzuhalten.

Statine sind nicht nur zytostatisch. Das heißt, dass sie Krebszellen nicht einfach am Wachsen hindern, sondern sie können sie zum Absterben bringen. Sie scheinen auch Metastasen vorzubeugen, und helfen dabei, das Eindringen von Krebszellen in normales Gewebe zu verhindern. Hohe Statindosen können programmierten Zelltod auslösen, auch als Apoptose bezeichnet. Krebszellen werden abgetötet, nicht nur zeitweilig zum Stillstand gebracht. Statine haben im Labor unmittelbare hemmende Wirkungen auf Zelllinien von Brustkrebs, Zellen von akuter myeloider Leukämie, multiplern Myelom, Adenokarzinom, Lungenkrebs, Lymphom, Melanom und Darmkrebs. Einige dieser Antikrebs-Nutzeffekte sind bereits "in vivo" nachgewiesen worden, was heißt, bei Tieren. Die Wirkungen von Statinen werden verstärkt, wenn sie mit Chemotherapie, Bestrahlung oder bestimmten Produkten kombiniert werden, die andere Wachstumsfaktoren oder Wachstumsrezeptoren beeinflussen.

In der *Urology Times* vom August 2003 gibt es auf Seite 26 einen Bericht über eine niederländische Studie, die im Mai 2003 auf der Tagung der American Society of Clinical Oncology vorgestellt worden war. Die Studie ging über 13 Jahre und verglich die Anwendung von Statinen bei 3.219 Krebspatienten und 16.976 Patienten ohne Krebs. Die 13 Jahre gingen von 1985 bis 1998. Nachdem auf alle prognostischen Faktoren hin untersucht worden war, stellte man fest, dass cholesterinsenkende Statine die Häufigkeit von Prostata- und Nierenkrebs um 20 % senken können. Insgesamt betrug die Verringerung des Risikos, irgendeine Art von Krebs zu entwickeln, 36 %. Die Forscher stellten auch fest, dass das Risiko eines Patienten, Krebs zu entwickeln, sechs Monate nach dem Absetzen der Statine wieder auf die Ausgangswerte zurückgekehrt war. Das heißt, dass man ständig Statine einnehmen muss, oder der Antikrebsnutzen hört auf.

Auf einer Tagung der American Society of Clinical Oncology Anfang 2001 berichtete Dr. Jane Couley, dass Statine das Risiko für Brustkrebs zu verringern scheinen. In einem Artikel, der in der Ausgabe des *Journal of Women's Health* vom Oktober 2003 erschien, beschrieb Dr. Cauley die Studie, in die 7500 weiße Frauen aus vier Städten eingebunden gewesen waren, mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren. Ein höheres Alter bringt Frauen in eine Gruppe, in der das Risiko, Brustkrebs zu bekommen, höher ist. Nach sieben Jahren stellte die Studie fest, dass Frauen, die Statine nahmen, im Vergleich zu Frauen, die diese Medikamente nicht nahmen, ein um 68 % niedrigeres Risiko hatten, Brustkrebs zu bekommen. Die Verfasser führten aus, dass noch viel Arbeit nötig sein werde, um diese Ergebnisse zu bestätigen, aber die Indizien sind bestimmt provokativ und könnten jemandem zusätzliche Motivation geben, gegen erhöhten Cholesterinspiegel ein Statin einzunehmen. Bis jetzt empfehlen Ärzte Statine noch nicht **ausschließlich**, um das Krebsrisiko zu senken, aber es ist sicher ein wunderbarer zusätzlicher Gewinn. Wie alle Medikamentengaben haben auch Statine wohlbekannte Nebenwirkungen, und Sie sollten wegen ergänzender Informationen Ihren Arzt vor Ort fragen.

Eine kleine Untersuchung an Patienten mit refraktärem Blutkrebs hat beim Verwenden von Statinen als der einzigen Behandlung tatsächlich einige Anzeichen für eine günstigen Anti-krebswirkung gezeigt. Die Behandlung nur mit einem Statin hat bei einigen dieser Patienten zu einer messbaren klinischen Verbesserung geführt.

Statine verringern Entzündungen an den Wänden von Blutgefäßen. Cholesterin-Plaques sammeln sich nicht in arteriellen Blutgefäßen an, wenn sich in der Gefäßwand nicht bereits eine Komponente einer lokalen Entzündung befindet. Es ist möglich, dass Lipitor das einzige Statin ist, an dem diese entzündungshemmende Eigenschaft nachgewiesen wurde. (Weder Dr. Tucker, noch ich noch unsere Familien besitzen Anteile an Pfizer, dem Hersteller von Lipitor).

Wir haben einmal geglaubt, dass Cholesterin sich an die Wände von Arterien anheftet und die Hauptursache für Arterienverschlüsse ist. Wir verstehen jetzt, dass sich erst eine entzündliche Reaktion einstellt und sich später Cholesterin an diesen Entzündungsherd anheftet. Dies verursacht schließlich einen Arterienverschluss, der zu einem Herzinfarkt, Schlaganfall oder anderem gefäßbedingten Vorfall führt. Uns allen ist gesagt worden, dass eine Aspirin täglich (wir raten zu einer "Baby-Aspirin" Ecotrin mit Nahrung) hilft, einem Herzinfarkt vorzubeugen. Sie tut es, indem sie die Entzündungsreaktion an der Wand des Blutgefäßes blockiert.

Wir von Compassionate Oncology vertreten die Meinung, dass Patienten mit erhöhten Cholesterinspiegeln, auch wenn sie keine bekannte Herzerkrankung oder einen früheren Herzinfarkt haben, ernsthaft diese neuen LDL-Richtlinien beachten sollten, in denen es heißt: "So etwas wie einen zu niedrigen Cholesterinspiegel gibt es nicht." Wir raten nie zu einer höheren Statindosierung, als von der FDA zugelassen ist.

Neben dem Absenken des Gesamt- und des LDL-Spiegels erhöht Lipitor das so genannte "gute Cholesterin" (HDL), und verringert im Allgemeinen auch die Triglyzeridspiegel. Jede dieser Wirkungen ist ebenso gewinnbringend, und sie verringern spätere Herzgeschichten.

Alle Patienten, die mit irgendeinem Statin behandelt werden, sollten umgehend ihren Arzt informieren, wenn sie Muskelschmerzen und/oder -schwäche bekommen. Sie sollten ebenso umgehend ihr Statin absetzen.

Während der Behandlung müssen die Blutwerte der Leber- und Nierenfunktionen durch den Arzt vor Ort ständig überwacht werden.

Hoffentlich macht diese Abhandlung deutlich, warum Experten zu dem Schluss kommen, dass wir jetzt in ein neues Zeitalter intensiver Behandlungen mit Statinen eingetreten sind, und dass wir uns dieser Empfehlung anschließen. Dr. Tucker und Dr. Bob glauben, dass ähnliche Nutzeffekte auch an Patienten mit geringfügigeren Erkrankungen nachgewiesen werden. Obwohl die Studie des *New England Journal of Medicine* sich auf Patienten mit bekannten Erkrankungen der Herzkranzgefäße beschränkte, glauben wir, dass, wenn eine Medikamentierung bei fortgeschrittenen Erkrankungen gut wirkt, sie bei praktisch allen weniger fortgeschrittenen Erkrankungen noch weitaus besser wirkt. Darum würden wir nicht warten, bis ein Patient einen Herzinfarkt hat, bevor wir unseren Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße und/oder erhöhten LDL-Cholesterin-Werten empfehlen, mit Lipitor (Atorvastatin) behandelt zu werden, in einer Dosierung von 80 mg täglich.

Diese Abhandlung stellt unsere Auffassung dar, wie wir sie am 21. April 2004 hatten. Diese Auffassung mag sich von Zeit zu Zeit ändern und weiterentwickeln, wenn zusätzliche Information verfügbar wird. Nichts in dieser Abhandlung ist als medizinischer Rat für irgendeinen Patienten gedacht. Alle Patienten müssen mit ihrem Hausarzt und/oder Kardiologen die Risiken, den Nutzen und alternative Behandlungsmöglichkeiten für das Behandeln medizinischer Gegebenheiten besprechen, die in dieser Abhandlung erörtert werden. Nur Ihr Hausarzt und/oder Kardiologe ist dafür verantwortlich, Ihren Gesundheitszustand und Ihr Ansprechen auf eine Behandlung zu überwachen.