

Statines hebben een meervoudig gunstig effect bij zowel primaire als secundaire preventie van hart- en vaatziekten.

Statines bij acuut coronair syndroom

Niet per se vroeg, wel intensief

H.L. Wu
L.E. Nijssen
A. van der Salm
T.R. Denee
A. de Boer
O.H. Klungel

Statines hebben een belangrijke rol bij de secundaire preventie na een acuut coronair syndroom. Het is de vraag of een statine al in de acute fase nut heeft; de onderbouwing hiervoor is onvoldoende. Poliklinisch lijkt het dat een LDL-cholesterolwaarde beneden 2 mmol/l moet worden nagestreefd.

Statines zijn volgens de NHG-Standaard *Cholesterol* geïndiceerd bij personen met hart- en vaatziekten en een cholesterolconcentratie van ten minste 5 mmol/l, en bij personen zonder hart- en vaatziekten maar met een verhoogd risico op coronaire hartziekten [1]. Statines worden hierbij gebruikt om de concentratie LDL-cholesterol te verlagen. Door remming van het enzym cholesterol synthetase (HMG-CoA-reductase) in de lever worden uiteindelijk de LDL-receptoren gestimuleerd. De toename van het aantal LDL-receptoren zorgt voor een toegenomen opname van cholesterol uit de bloedbaan [2, 3].

Een duidelijk verband is aangetoond tussen de plasma-cholesterolconcentratie en de incidentie van hart- en vaatziekten, waaronder het acuut coronair syndroom. Statines verlagen op lange termijn (vanaf ongeveer 1 à 2 jaar) de incidentie van hart- en vaatziekten, bij zowel primaire als secundaire preventie, voornamelijk via verlaging van de plasma-LDL-concentratie [4]. Naast het gunstige effect op het lipidenprofiel blijken statines andere gunstige, zogenaamde pleiotrope effecten te hebben. Deze effecten zijn onafhankelijk van de verlaging van de LDL-cholesterolspiegel. Hierdoor is de hypothese ontstaan dat door de pleiotrope effecten de statines ook op de korte termijn de incidentie van een recidief acuut coronair syndroom kunnen verlagen [5, 6].

Acuut coronair syndroom

Acuut coronair syndroom omvat zowel acuut myocardinfarct als instabiele angina pectoris en is een veel voorkomende oorzaak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Naast de verhoogde cholesterolconcentratie spelen ook andere factoren een belangrijke rol bij de ontwikkeling van coronaire hartaandoeningen. Hierbij kan gedacht worden aan zaken als genetische predispositie, diabetes mellitus (vooral type 2), hypertensie en roken [7, 8].

Het ziekteproces dat aan acuut coronair syndroom ten grondslag ligt, is atherosclerose. Coronaire atherosclerose is een complex inflammatoir proces dat wordt gekarakteriseerd door stapeling van lipiden, monocyten, macrofagen en gladde spiercellen in plaques in de grote en middelgrote epicardiale coronaire vaten. Monocyten kunnen zich na adhesie aan het endotheel nestelen in de subendotheliale ruimte. Door de cytotoxiciteit van de grote hoeveelheden opgenomen geoxideerd LDL-cholesterol sterft de cel uiteindelijk af. Een aantal monocyten ontwikkelt zich tot schuimcellen en deze kunnen sterk in aantal toenemen, zodat het bovenliggende endotheel wordt opgetild. Deze laag endotheelcellen kan microscopische openingen (fissuren) vertonen, waardoor de onderliggende schuimcellen en bindweefselmatrix in contact kunnen komen met het bloed. Op deze microlaesies vindt bloedplaatjesadhe-

Kernpunten

- Er is een duidelijk verband tussen plasmacholesterolconcentratie en incidentie van acuut coronair syndroom.
- Naast een effect op de cholesterolspiegels hebben statines pleiotrope effecten, zoals het stabiliseren van atherosclerotische plaques en het verminderen van de activiteit van ontstekingscellen.
- Zowel preklinische als klinische studies tonen dat statines de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij acuut coronair syndroom kunnen verlagen.

sie en -aggregatie plaats, waarbij vasoactieve stoffen uit bloedplaatjes, monocyt en endotheelcellen vrijkomen. Deze actieve stoffen stimuleren de groei en de proliferatie van gladde spiercellen in de intima, die vervolgens naar de subendotheliale ruimte migreren. De intimale gladde spiercellen zijn in staat allerlei bindweefselcomponenten te produceren die de bovenlaag van de plaque vormen. Zo'n laesie wordt een *fatty streak* genoemd. Veel van deze *fatty streaks* maken een ontwikkeling door van fibreuze naar atheromateuze plaque. Dit gebeurt vooral bij personen met de genoemde risicofactoren [7, 8].

Hoewel er meestal sprake is van meerdere coronaire plaques, raakt waarschijnlijk een kleine subgroep van deze plaques ontstoken en kwetsbaar. In de meeste gevallen speelt inflammatie een belangrijke rol bij de kwetsbare plaque. Een andere vorm van kwetsbare plaques wordt gekarakteriseerd door uitgebreide proliferatie van gladde spiercellen, zonder inflammatie. Het eerste type plaque is met name gevoelig voor een ruptuur en de daaropvolgende vrijzetting van de trombogene inhoud, waardoor er snelle thrombusvorming optreedt. Afhankelijk van de mate van afsluiting van een coronair vat, kan dit uiteindelijk leiden tot ischemie en/of eventuele necrose (infarct) van het weefsel in het verzorgingsgebied van de desbetreffende arterie [7, 8].

Pleiotrope effecten van statines

Plaquedestabilisatie is de oorzaak van acuut coronair syndroom. Plaquestabilisatie is een mogelijk mechanisme om cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij acuut coronair syndroom te verminderen. Er is *evidence* vanuit zowel preklinische als klinische studies dat statines de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij acuut coronair syndroom kunnen verlagen. Het werkingsmechanisme hierachter is nog niet geheel duidelijk. Er zijn hypothesen dat statines pleiotrope effecten hebben op vasculaire en cardiale cellen, waaronder het bevorderen van de endotheelfunctie, het reduceren van de activiteit van de ontstekingscellen en het verminderen van de thrombosevorming [5, 6].

Endotheeldisfunctie is het beginstadium van de destabilisatie van de plaques. Statines stabiliseren plaques via verschillende mechanismen. Door veranderingen aan te brengen in de lipidenkern worden de spiegels geoxideerd LDL en de hoeveelheid macrofagen verlaagd en het aantal collageen- en gladde spiercellen verhoogd. Daarnaast verminderen statines de expressie van adhesiemoleculen zoals E-selectine en *intracellular cell adhesion molecule 1* op de oppervlakte van de endotheelcellen. Verminderde expres-

sie van deze moleculen resulteert in verminderde binding van de inflammatoire cellen aan het geactiveerde endotheel. Verder hebben enkele studies laten zien dat statines gunstige effecten hebben op de endotheelfunctie. Deze effecten werden binnen enkele dagen na het starten met de behandeling aangetoond. Dit directe, lipidenonafhankelijk effect wordt waarschijnlijk veroorzaakt door up-regulatie en activatie van stikstofoxidesynthase in het endotheel, waardoor meer NO wordt afgegeven. Statines kunnen ook de productie van superoxide-anionen in endotheelcellen verlagen. Deze anionen zijn verantwoordelijk voor de inactivatie van NO. De beschikbaarheid van NO zou bij het gebruik van een statine toenemen, waardoor NO meer bescherming kan bieden tegen vasculaire schade, inflammatie en trombose. Daarnaast kan NO voor vasodilatatie zorgen. Op de lange termijn zouden de statines ook via verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie voor meer NO-afgifte kunnen zorgen. Statines kunnen via de genoemde mechanismen voor stabilisatie van plaques zorgen [5, 6].

Vasculaire inflammatie kan acuut coronair syndroom veroorzaken. Uit studies is gebleken dat hoge bloedspiegels van inflammatoire markers, circulerende pro-inflammatoire cytokinen en CD40-ligand (sCD40L) zijn geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met acuut coronair syndroom [9]. Voor de inflammatoire markers C-reactieve proteïne (CRP) en serumamyloid A (SAA) is een relatie aangetoond tussen de marker en de kans op coronaire gebeurtenissen. Daarbij geldt: hoe hoger de CRP- en de SAA-spiegels, hoe hoger het risico [5, 6, 10]. Verder is in klinische studies met statinetherapie verlaging van de CRP-spiegels aangetoond. Dit effect was onafhankelijk van de lipidenverlaging. Statinetherapie kan de expressie, de productie en de circulatie van pro-inflammatoire cytokinen verlagen. Dit betreft de cytokinen IL-6, IL-1 β en

Tabel 1**Klinische studies met statines bij acuut coronair syndroom**

Studie	Start therapie	Duur	Behandeling
PROVE-IT-TIMI-22 [10]	< 10 dagen	24 maanden	atorvastatine 80 mg (n = 2063) versus pravastatine 40 mg (n = 2099)
MIRACL [11]	1-4 dagen	16 weken	atorvastatine 80 mg (n = 1538) versus placebo (n = 1548)
Phase Z of the A to Z trial [12]	< 5 dagen	6-24 maanden	simvastatine 40 mg (1 maand) en daarna 80 mg (n = 2265) versus placebo (4 maanden) en daarna simvastatine 20 mg (n = 2232)
PACT [9]	< 24 uur	30 dagen	pravastatine 20 mg (n = 720) of pravastatine 40 mg (n = 990) versus placebo (n = 1698)

TNF- α . Deze cytokinen reguleren de hepatische synthese van CRP. Vermindering van deze cytokinen geeft minder CRP, waardoor de kans op het optreden van acuut coronaair syndroom afneemt [5, 6, 10].

Thrombusvorming kan het gevolg zijn van plaqueruptuur. Thrombusvorming wordt op gang gebracht door contact tussen weefselfactor en bloed. Weefselfactor activeert vervolgens de extrinsieke stollingsroute en zet de trombogene respons op gang. Uit onderzoeken is gebleken dat de concentratie en de activiteit van weefselfactor hoger zijn in plaques van patiënten met acuut coronaair syndroom dan in plaques van patiënten met een stabiele coronaire ziekte. Deze bevindingen suggereren dat expressie van weefselfactor de trombogene respons na een plaqueruptuur zou kunnen moduleren. Het gebruik van statines zou de expressie van weefselfactor verminderen, waarbij het proces van de thrombusvorming wordt beïnvloed. Behalve de expressie van weefselfactor zouden de statines ook een aantal stollingsfactoren remmen, zoals de factoren V, VII en XIII. Deze effecten leiden uiteindelijk tot een verminderde thrombusvorming [5, 6].

Samenvattend hebben de statines verschillende pleiotrope effecten die bij de behandeling van acuut coronaair syndroom het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zouden kunnen verlagen.

Statines bij acuut coronaair syndroom

Er zijn enkele klinische studies gedaan naar de effecten van statines na een recent acuut coronaair syndroom. Tabel 1 geeft de resultaten weer van vier grote gerandomiseerde klinische onderzoeken op klinisch relevante eindpunten, zoals sterfte en cardiovasculaire morbiditeit.

Uit de PROVE-IT-TIMI-22-studie is gebleken dat intensieve lipidenverlaging gedurende een gemiddelde follow-up van 2 jaar met atorvastatine 80 mg het risico op nieuwe grote cardiovasculaire gebeurtenissen of dood

verlaagt met 16% in vergelijking met behandeling met pravastatine 40 mg [10]. Na 30 dagen follow-up bleek de risicoreductie 17% (niet significant).

Uit de MIRACL-studie, waarin atorvastatine 80 mg/dag is vergeleken met placebo, bleek het primaire eindpunt tevens met 16% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 30-0%, $p = 0,048$) gereduceerd te worden in vergelijking met de placebogroep [11].

In de Phase Z of the A to Z trial werd een positieve tendens richting reductie van grote cardiovasculaire gebeurtenissen door agressieve simvastatinetherapie vergeleken met de normale behandeling met simvastatine [12]. Uit een aparte analyse van de gegevens gedurende de eerste vier maanden van de studie (simvastatine 40 mg/80 mg versus placebo) en gedurende de periode 4-24 maanden (simvastatine 40 mg/80 mg versus placebo/simvastatine 20 mg) blijkt dat de risicoreductie met name ná vier maanden optreedt.

In de PACT-studie werd geen verschil in risico op de primaire uitkomst gevonden tussen pravastatine (20/40 mg) en placebo. Vergelijking tussen pravastatine 40 mg en placebo liet een niet-significante risicoreductie van 10% zien [9].

Voor fluvastatine en rosuvastatine zijn tot op heden nog geen studies gedaan naar de effecten bij acuut coronaair syndroom.

Conclusie

Uit verschillende studies blijkt dat statines pleiotrope effecten hebben, zoals het stabiliseren van atherosclerotische plaques en het verminderen van de activiteit van ontstekingscellen. Hierdoor zou een ruptuur van een plaque voorkomen kunnen worden. Bij een acuut coronaair syndroom remmen statines mogelijk thrombusvorming en gehele of gedeeltelijke afsluiting van een bloedvat. Het bewijs dat deze effecten op korte termijn ook klinisch relevant zijn bij de behandeling van acuut coronaair syndroom, is echter beperkt. De meeste studies laten een tendens richting risicoreductie zien.

Statines verlagen op de langere termijn de incidentie van hart- en vaatziekten door verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie en hebben een belangrijke rol bij de secundaire preventie van acuut coronaair syndroom. Hoewel enerzijds de gunstige kortetermijneffecten van het zo snel mogelijk starten met een statine na een acuut coronaair syndroom, onvoldoende zijn onderbouwd, kan het anderzijds geen kwaad snel te starten met een statine. Het nastreven van een LDL-cholesterolwaarde beneden 2 mmol/l kan op basis van de Phase Z of the A to Z-studie en de PROVE-IT-TIMI-22-studie aanbevolen worden [10, 12] ●

VERANTWOORDING

Alle auteurs zijn verbonden aan de Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht.

Dit artikel is een bewerking van een opdracht die is uitgevoerd aan de Faculteit Farmaceutische Wetenschappen in het kader van het vak Medicatiebeleid.

LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

Uitkomsten ◊

Primair eindpunt: dood, myocardinfarct, instabiele angina pectoris met opname, revascularisatie, beroerte

Risico primair eindpunt: atorvastatine 22,4%, pravastatine 26,3%; RR = 0,84 (BI95 0,74-0,95). Na 30 dagen follow-up RR = 0,83 ($p > 0,05$).

Primair eindpunt: dood, niet-fataal myocardinfarct, hartstilstand, herhaalde symptomatische myocardischeemie

Risico primair eindpunt: atorvastatine 14,8%, placebo 17,4%; RR = 0,84 (BI95 0,70-1,0; $p = 0,048$)

Primair eindpunt: dood, niet-fataal myocardinfarct, heropname voor acuut coronaair syndroom, beroerte

Risico primair eindpunt: simvastatine 40 mg (1 maand) en 80 mg 14,4%, placebo (4 maanden) en simvastatine 20 mg 16,7%; RR = 0,89 (BI95 0,76-1,04, $p = 0,14$); binnen 4 maanden RR = 1,01 (BI95 0,83-1,25); 4-24 maanden RR = 0,75 (BI95 0,60-0,95)

Primair eindpunt: dood, myocardinfarct, heropname met instabiele angina pectoris

Risico primair eindpunt: pravastatine 20 mg 12,3%, pravastatine 40 mg 11,1%, placebo 12,4%; pravastatine (20 en 40 mg) RR = 0,94 (BI95 0,72-1,13); pravastatine 40 mg t.o.v. placebo RR = 0,90 ($p > 0,05$).

◊ BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; RR: relatief risico.

LITERATUUR

- 1 NHG-Standaard Cholesterol. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 1999, laatste update: 2003. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M20/svk.htm>, geraadpleegd op 5 juli 2005.
- 2 Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med.* 1999;341(7):498-511.
- 3 Ray KK, Cannon CP. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes: clinical benefits and vascular biology. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(6):637-43.
- 4 Singh S, Bahl VK. Plaque passivation: role of statins in acute coronary syndromes. *Indian Heart J.* 2003;55(6):605-10.
- 5 Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1524-34.
- 6 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
- 7 Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:1716-8.
- 8 Rosenson RS, Brown AS. Statin use in acute coronary syndromes: cellular mechanisms and clinical evidence. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(6):625-30.
- 9 Thompson PL, Meredith I, Amerena J, et al. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J.* 2004;148(1):e2.
- 10 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504.
- 11 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(13):1711-8.
- 12 de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004;292(11):1307-16.