

# Erfolg der Statintherapie hängt nicht vom CRP ab

## Ergebnisse der Heart-Protection-Studie

Einzelne Studien haben in der Vergangenheit Anlass zu der Vermutung gegeben, Statine seien womöglich bei Patienten mit positiven Entzündungsparametern besonders stark wirksam, bei Patienten mit niedrigem CRP- und LDL-Cholesterinwert hingegen weitgehend nutzlos. Eine kürzlich im «Lancet» publizierte Auswertung der Heart-Protection-Studie (HPS) hat dies jedoch nicht bestätigen können.

### LANCET

Seit Längerem gehen die Forscher davon aus, dass Entzündungsvorgänge in der Pathogenese der koronaren Herzkrankheit eine wichtige Rolle spielen. Der am besten untersuchte systemische Entzündungsmarker ist das C-reaktive Protein (CRP), ein Akute-Phase-Protein, das in der Leber synthetisiert wird. Eine Metaanalyse von 54 prospektiven Beobachtungsstudien hat zeigen können, dass die CRP-Werte mit dem Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfall sowie vaskulärer und nicht vaskulärer Mortalität assoziiert waren. Allerdings konnte das kardiovaskuläre Risiko zum grössten Teil durch die konventionellen Risikofakto-

ren erklärt werden, sodass fraglich ist, ob CRP-Konzentrationen ursächlich beteiligt sind. Man findet eine CRP-Erhöhung auch bei Rauchern, bei Diabetikern, bei Adipösen und bei Menschen mit Bewegungsmangel. Gleichwohl bietet die CRP-Bestimmung nach Meinung der Experten die Möglichkeit, das vaskuläre Risiko zu bestimmen, also Personen ausfindig zu machen, die besonders von einer risikosenkenden Therapie profitieren könnten.

In den letzten Jahren sind mehrere Subgruppenanalysen aus randomisierten Therapiestudien mit Statinen zu dem Resultat gekommen, dass die Wirkung ausgeprägter bei Patienten ist, deren CRP erhöht ist. Sie lassen es gar möglich erscheinen, dass Patienten mit geringen CRP- und LDL-Werten überhaupt nicht von den Statinen profitieren. Allerdings war die Zahl der Ereignisse zu gering, um statistisch verlässliche Aussagen zu machen. Besondere Aufmerksamkeit hat die randomisierte und plazebokontrollierte JUPITER-Studie gefunden. An ihr nahmen mehr als 17 000 augenscheinlich gesunde Männer und Frauen teil, deren LDL-Cholesterinwerte unter 130 mg/l (3–4 mmol/l) betragen, deren CRP-Konzentrationen aber über 2 mg/l lagen. Die Probanden in der Verumgruppe nahmen täglich 20 mg Rosuvastatin ein, mit dem Effekt, dass das LDL nach einem Jahr um durchschnittlich etwa 50 Prozent, das CRP um 40 Prozent zurückgegangen war. Nach zwei Jahren war das Risiko für die mit Statin behandelten Teilnehmer um 44 Prozent geringer, den primären Endpunkt zu erreichen. Dieser war eine vordefinierte Kombination aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, arterieller Revaskularisation, Klinikeinweisung wegen instabiler KHK und kardiovaskulärem Tod. Die Risikoreduktion, so schien es, fiel deutlich grösser aus als durch die LDL-Senkung allein zu erwarten gewesen wäre. Denkbar wäre, so lautete eine

Erklärung, dass die Wirksamkeit des Cholesterinsenkers bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten grösser ist.

Sekundäre Analysen konnten den Zusammenhang dann zwar nicht belegen, allerdings war es aufgrund der Einschlusskriterien nicht möglich, einen Vergleich mit Personen zu ziehen, deren CRP-Wert unter 2 mg/l lag.

### HPS lässt Berechnungen zu

Das allerdings ist nun anhand der Heart-Protection-Studie (HPS) nachgeholt worden. Bei der HPS handelt es sich um die bis heute grösste randomisierte Statinstudie. An ihr nahmen 20 536 Hochrisikopatienten teil, die mehr als fünf Jahre mit Simvastatin behandelt wurden. In der Studie wurde getestet, inwieweit sich die Basiswerte von CRP und LDL durch die Statintherapie beeinflussen lassen.

Die Auswertungen ergaben, dass das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse unter Simvastatin um 24 Prozent geringer war als unter Plazebo. Insgesamt wurden mehr als 4500 Ereignisse registriert, eine grosse Zahl also, die es den Autoren ermöglichte, die Fragestellung zu beantworten. Das Ergebnis fiel eindeutig aus: Der CRP-Wert beeinflusst die Wirksamkeit des Statins nicht. Selbst in der Gruppe der Patienten mit einem niedrigen CRP-Wert unter 1,25 mg/l konnte durch Simvastatin das kardiovaskuläre Risiko um 20 Prozent gesenkt werden. Auch Patienten, die gleichzeitig geringe CRP- und LDL-Cholesterinwerte aufwiesen, profitierten eindeutig von der Statintherapie.

Die Autoren schliessen daraus, dass der Nutzen einer Statintherapie nicht vom Vorhandensein einer Entzündung abhängt. Vielmehr bemisst sich die Risikoreduktion daran, wie stark das LDL-Cholesterin gesenkt wird. Die «Lancet»-Autoren vertreten die Meinung, dass diese Erkenntnis wahrscheinlich auf alle anderen Statine übertragbar ist. ❖

### Uwe Beise

Heart Protection Study Collaborative Group: C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20 536 patients in the Heart Protection Study. Lancet 2011; 377: 469–476.

Interessenlage: Die Studie wurde finanziert vom UK Medical Research Council, der British Heart Foundation sowie von Merck und Roche Vitamins. Die CRP-Assays wurden von GlaxoSmithKline bereitgestellt.

## Merksätze

- ❖ Einige Studien haben den Verdacht aufkommen lassen, dass die Wirkung von Statinen vom Entzündungsstatus abhängt, namentlich von der Höhe des gemessenen CRP-Werts.
- ❖ Die Heart-Protection-Studie hat diese Hypothese nicht bestärken können. Vielmehr scheint die Statinwirkung unabhängig vom CRP-Wert zu sein.