

IMMUUNMODULATIE DOOR STATINES: EEN NIEUWE STRATEGIE IN DE BEHANDELING VAN ATOPISCHE AANDOENINGEN?

Auteurs C. Izci en M.O. Hoekstra

Trefwoorden allergisch astma, atopische aandoeningen, immuunmodulatie, statines

Samenvatting

De prevalentie van atopische aandoeningen is de laatste decennia toegenomen in landen met een Westerse levensstijl. Aangezien de huidige behandelstrategieën geen curatief effect hebben, moeten alternatieven ontwikkeld worden ter behandeling en preventie van deze aandoeningen.

Er is steeds meer bewijs dat statines naast cholesterolverlagende effecten ook anti-inflammatoire eigenschappen hebben. Dit suggereert dat statines mogelijk toegepast

kunnen worden bij de behandeling van inflammatoire aandoeningen in het algemeen, waaronder atopische aandoeningen.

In dit artikel worden de anti-inflammatoire eigenschappen van statines in het kader van cardiovasculaire aandoeningen en een aantal andere inflammatoire aandoeningen besproken. Ten slotte wordt op basis van deze bevindingen een conclusie getrokken over de mogelijke toepassing van statines als immuunmodulator bij de behandeling van atopische aandoeningen.

(Ned Tijdschr Allergie 2007;7:49-53)

Inleiding

Atopische aandoeningen, zoals allergisch astma, allergische rhinitis en atopisch eczeem, behoren tot de voornaamste oorzaken van chronische ziekten en zijn de laatste decennia opmerkelijk toegenomen in prevalentie in landen met een Westerse levensstijl. Een recente studie onder schoolkinderen in Groot-Brittannië laat bijvoorbeeld zien dat de prevalentie van allergisch astma is gestegen van 12,9% in 1991 naar 17,8% in 2002.¹ Hiermee dragen atopische ziekten aanzienlijk bij aan de belasting van de gezondheidszorg. Dit stimuleert de wetenschap om onderzoek te doen naar de mogelijke oorzaken van deze toename in prevalentie en nieuwe strategieën voor de preventie en de behandeling van atopische aandoeningen te ontwikkelen.

De huidige (farmacologische) strategieën, die bij de behandeling van atopische aandoeningen toegepast worden, hebben vooralsnog geen curatief effect. Bovendien kunnen de toegepaste methoden gepaard gaan met vervelende bijwerkingen (met name van corticosteroiden). Ook is er nogal eens sprake van langdurige therapieafhankelijkheid en zijn de kos-

ten van de behandeling aanzienlijk. Daarom moeten er alternatieve, effectievere strategieën ontwikkeld worden voor de behandeling en preventie van atopische aandoeningen.

De laatste tijd wordt er steeds meer bewijs geleverd voor het feit dat statines, die wereldwijd gebruikt worden bij de behandeling van hypercholesterolemie, ook anti-inflammatoire en immuunmodulerende eigenschappen hebben. Dit suggereert dat statines een gunstig therapeutisch effect kunnen hebben op inflammatoire aandoeningen in het algemeen. De vraag is nu of statines ook als immuunmodulator gebruikt kunnen worden bij de behandeling van atopische aandoeningen.

In dit artikel worden allereerst de effecten van statines op atherosclerose beschreven. Hoewel er verschillende effecten van statines bekend zijn, worden hier voornamelijk de anti-inflammatoire en immuunmodulerende effecten belicht. Vervolgens worden de in vitro en in vivo aangetoonde immuunmodulerende eigenschappen van statines in het kader van verscheidene inflammatoire aandoeningen besproken, in het bijzonder bij atopische aandoeningen.

De rol van statines bij cardiovasculaire aandoeningen

Immuunmodulerende effecten van statines bij atherosclerose

3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzym A (HMG-CoA)-reductaseremmers of wel statines, zijn potente remmers van de cholesterolbiosynthese en worden toegepast bij de behandeling van hypercholesterolemie, wat beschouwd wordt als een belangrijke factor in de pathogenese van atherosclerose. Statines zijn competitieve remmers van het enzym HMG-CoA-reductase, dat verantwoordelijk is voor de eerste stap in de cholesterolbiosynthese. De beschikbare hoeveelheid L-mevalonaat neemt hierdoor af en daarmee ook de cholesterolbiosynthese.²

Statines blijken zowel in primaire als secundaire interventiestudies de incidentie van coronaire hartaandoeningen bij patiënten met hypercholesterolemie en atherosclerose te verlagen.^{3,4} Daarnaast is aangetoond dat atherosclerose een aandoening is met een belangrijke inflammatoire component.⁵ Recente studies laten zien dat statines de ontwikkeling van atherosclerose op diverse manieren kunnen beïnvloeden. Verschillende in-vitrostudies hebben aangetoond dat statines belangrijke effecten op cellulair niveau hebben. Zo blijken statines de productie van inflammatoire cytokines te verlagen, de adhesie van leukocyten te verhinderen en remmen ze de activering van T-lymfocyten door de functie van dendritische cellen te beïnvloeden.⁶⁻⁸ Voor de activering van T-lymfocyten is interactie met antigeenpresenterende cellen, zoals macrofagen of dendritische cellen, vereist.⁵ In vitro is tevens aangetoond dat statines de interferon- γ -geïnduceerde 'major histocompatibility complex' (MHC)-klasse II-expressie en de daaropvolgende T-lymfocytactivering, onderdrukken.⁹⁻¹¹

Inmiddels zijn de anti-inflammatoire eigenschappen van statines ook in een aantal klinische studies aangetoond. Een belangrijke marker van inflammatie is het acute fase-eiwit C-reactieve proteïne (CRP), wat in de lever wordt geproduceerd in respons op pro-inflammatoire cytokines. Verhoogde CRP-spiegels zijn geassocieerd met een toegenomen risico op cardiovasculaire aandoeningen.¹² Ridker et al. hebben aangetoond dat statines de CRP-spiegels bij patiënten met hypercholesterolemie verlagen en daarmee dus ook de kans op een coronair event verkleinen.¹³ Ansell et al. hebben vervolgens aangetoond dat statines in staat zijn om de CRP-spiegels al na een behandeling van een week te verlagen, terwijl er op dat moment nog geen veranderingen meetbaar zijn in de cholesterolspiegels.¹⁴ Dit suggereert dat het

CRP-verlagende effect van statines door een ander mechanisme wordt geïnduceerd dan het cholesterolverlagende effect. Ridker et al. hebben in een recente studie gekeken naar het verband tussen de CRP- en cholesterolspiegels na behandeling met statines en het risico op een recidiefmyocardinfarct of overlijden als gevolg van een coronair event.¹⁵ Deze studie laat zien dat statines CRP-spiegels verlagen, wat samen blijkt te gaan met een betere klinische uitkomst, onafhankelijk van de cholesterolspiegels.¹⁵ Een andere studie laat tevens zien dat statines de progressie van atherosclerose tegengaan, wat samengaat met een daling in CRP-spiegels.¹⁶ De anti-inflammatoire eigenschappen van statines blijken dus minstens zo belangrijk te zijn als de cholesterolverlagende eigenschappen bij de behandeling en follow-up van cardiovasculaire aandoeningen.

De rol van statines bij inflammatoire aandoeningen

Immuunmodulerende effecten van statines bij auto-immuunziekten

Toen eenmaal duidelijk werd dat statines anti-inflammatoire effecten zouden hebben, leidde dit tot de vraag of statines ook gebruikt konden worden voor de behandeling van auto-immuunziekten. In 1997 is dit concept voor het eerst getest in het kader van neuro-inflammatoire aandoeningen. Pahan et al. hebben laten zien dat de in-vitrobehandeling van macrofagen en antigeenpresenterende cellen (afkomstig van het centrale zenuwstelsel van ratten) met een statine de expressie van pro-inflammatoire mediators, zoals tumornecrosefactor (TNF)- α en interleukine(IL)- 1β , remt zodat er minder ontstekingsinfiltraat wordt gevormd in het centrale zenuwstelsel.¹⁷ Vervolgens zijn verscheidene in-vivostudies gepubliceerd, waarin is aangetoond dat statines daadwerkelijk de mononucleaire celfiltratie in het centrale zenuwstelsel remmen en daarnaast de klinische verschijnselen van experimentele auto-immuunencefalomyelitis (EAE), het diermodel voor multipale sclerose, verminderen.^{18,19}

Een andere auto-immuunziekte waar veel onderzoek naar gedaan wordt, is reumatoïde artritis. Het eerste in-vivobewijs voor anti-inflammatoire effecten door het gebruik van statines bij de behandeling van reumatoïde artritis kwam van Leung et al. Zij toonden met behulp van een diermodel voor reumatoïde artritis aan dat behandeling met een statine resulteerde in een reductie van de ernst van de inflammatie.²⁰ In een recente klinische studie is inmiddels ook aangetoond dat statines klinisch duidelijk anti-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Statines worden wereldwijd toegepast bij de behandeling van hypercholesterolemie en hebben een snel en gunstig effect.
2. Statines blijken ook anti-inflammatoire en immuunmodulerende effecten te hebben.
3. Mogelijk kunnen statines in de toekomst gebruikt worden als immuunmodulator bij de behandeling van atopische aandoeningen.

inflammatoire effecten hebben bij patiënten met reumatoïde artritis.^{21,22} Ten slotte verscheen in 2004 een casus van een jongen met systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA). Hierin werd voor het eerst de succesvolle behandeling met statines bij een jonge patiënt met sJIA beschreven.²³

Immuunmodulerende effecten van statines bij andere inflammatoire aandoeningen

Onlangs is een studie gepubliceerd waarin beschreven wordt dat statines mogelijk ook gunstige effecten hebben bij de behandeling van de ziekte van Crohn.²⁴ In deze studie is de anti-inflammatoire werking van een statine ex vivo bepaald, door de meting van de hoeveelheid inflammatoire markers in het plasma en in de periferebloedmonocyten (PBMC's) van patiënten met de ziekte van Crohn. Bij deze patiënten zijn de 'monocyte chemoattractant protein 1' (MCP-1)- en TNF- α -plasmaspiegels normaliter verhoogd. Tevens is de MCP-1-secretie door PBMC's toegenomen terwijl de 'macrophage migration inhibitory factor' (MIF)-secretie gewoonlijk is verlaagd. Incubatie van PBMC's met een statine resulteert in suppressie van de MCP-1- en TNF- α -secretie, waardoor de inflammatoire respons afzwakt.

Verder is gebleken dat statines mogelijk ook gebruikt kunnen worden bij de behandeling van een graft-versus-host (GVH)-reactie. Hori et al. evalueerden in een recent prospectief onderzoek de effectiviteit en veiligheid van een statine bij de behandeling van een refractaire chronische GVH-reactie.²⁵ Behandeling met statine bleek zowel effectief als veilig te zijn.

De rol van statines bij atopische aandoeningen

Immuunmodulerende effecten van statines bij atopische aandoeningen

Tot op heden is er redelijk veel aandacht geweest voor de mogelijke rol van statines bij de behande-

ling van T-helper 1 (Th1) dominante ziekten. Er is daarentegen geen informatie beschikbaar over de mogelijke immuunmodulerende effecten van statines bij Th2 dominante ziekten, zoals atopische aandoeningen.

Om de mogelijke rol van statines bij de behandeling van atopische luchtwegaandoeningen te bepalen, hebben McKay et al. aan de hand van een muismodel voor allergisch astma de effecten van een statine (simvastatine) onderzocht. Zij concludeerden dat simvastatine de acute eosinofiele luchtweginflammatie en de type Th2-cytokinesecretie in vivo effectief kan onderdrukken.²⁶

Vrijwel gelijk met de studie van McKay et al. werd een andere studie gepubliceerd waarin de effecten van cholesterol (uit het dieet) en pravastatine op allergische pulmonale inflammatie zijn onderzocht.²⁷ De onderzoekers lieten aan de hand van een muismodel voor astma zien dat cholesterol, afkomstig uit het dieet, de allergische ontsteking versterkt door de spiegels van de inflammatoire mediators IL-4, prostaglandine E₂ (PGE₂) en MCP-1 te verhogen. De toevoeging van pravastatine aan het dieet (drinkwater) resulteerde echter in suppressie van de allergische pulmonale inflammatie. Dit gegeven bevestigt dat statines anti-inflammatoire effecten bewerkstelligen.

Recent is een studie gepubliceerd waarin Samson et al. hebben gekeken naar de effecten van fluvastatine op de cytokine- en chemokineproductie door PBMC's van patiënten met allergisch astma.²⁸ Het is belangrijk te vermelden dat dit het eerste in-vitro-experiment is, waarin humane cellen van astmapatiënten zijn gebruikt om de effecten van statines te onderzoeken. De studie laat zien dat fluvastatine de proliferatie van allergeengestimuleerde PBMC's remt. Bovendien verminderde fluvastatine de productie van zowel type Th1- als type Th2-cytokines en chemokines door deze PBMC's. De meeste

inhiberende effecten van fluvastatine worden deels opgeheven door toevoeging van mevalonaat, wat laat zien dat de mevalonaatpathway mogelijk een belangrijke rol speelt in celproliferatie en cytokineproductie. Bovendien is in deze studie aangetoond dat fluvastatine ook inhiberende effecten heeft op steroidresistente T-cellen. Deze in-vitrobevindingen suggereren dus dat statines zelfs gebruikt zouden kunnen worden bij de behandeling van ernstig astma.

Conclusie

De aangetoonde in-vitro- en in-vivo-immunomodulerende effecten van statines zijn hier in het kort besproken. Aangezien er nog geen informatie beschikbaar is over de mogelijke rol van statines in vivo bij allergisch astma, zal vervolgonderzoek moeten uitwijzen of immunomodulatie door statines als een nieuwe strategie bij de behandeling van atopische aandoeningen in de toekomst toegepast kan worden.

Referenties

1. Butland BK, Strachan DP, Crawley-Boevey EE, Anderson HR. Childhood asthma in South London: trends in prevalence and use of medical services 1991-2002. *Thorax* 2006;61:383-7.
2. Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nature Rev Immunol* 2006;6:358-70.
3. Maron DJ, Fazio S, et al. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207-13.
4. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1-10.
5. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006;6:508-19.
6. Kwak BR, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis: anti-inflammatory and immunomodulatory activities of statins. *Autoimmun Rev* 2003;2:332-8.
7. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7:687-92.
8. Yilmaz A, Reiss C, Weng A, Cicha I, Stumpf C, Steinkasserer A, et al. Differential effects of statins on relevant functions of human monocyte-derived dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2006;79:529-38.
9. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-1402.
10. Kwak B, Mulhaupt F, Veillard N, Pelli G, Mach F. The HMG-coA reductase inhibitor simvastatin inhibits IFN-gamma induced MHC class II expression in human vascular endothelial cells. *Swiss Med Wkly* 2001;131:41-6.
11. Sadeghi MM, Tiglio A, Sadigh K, O'Donnell L, Collinge M, Pardi R, et al. Inhibition of interferon-gamma-mediated microvascular endothelial cell major histocompatibility complex class II gene activation by HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation* 2001;71:1262-8.
12. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
13. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-3.
14. Ansell BJ, Watson KE, Weiss RE, Fonarow GC. hsCRP and HDL effects of statins trial (CHEST): rapid effect of statin therapy on C-reactive protein and high-density lipoprotein levels A clinical investigation. *Heart Dis* 2003;5:2-7.
15. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
16. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
17. Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AMS, Singh I. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest* 1997;100:2671-9.
18. Stanislaus R, Singh AK, Singh I. Lovastatin treatment decreases mononuclear cell infiltration into the CNS of Lewis rats with experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurosci Res* 2001;66:155-62.
19. Aktas O, Waiczies S, Smorodchenko A, Dörr J, Seeger B, Prozorovski T, et al. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin. *J Exp Med* 2003;197:725-33.
20. Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003;170:1524-30.
21. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21.
22. McInnes IB, McCarey DW, Sattar N. Do statins offer therapeutic potential in inflammatory arthritis? *Ann Rheum Dis* 2004;63:1535-7.
23. Ten Cate R, Nibbering PH, Bredius RG. Therapy-refractory systemic juvenile idiopathic arthritis successfully treated with statins. *Rheumatology* 2004;43:934-5.
24. Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Circulating

monocytes and plasma inflammatory biomarkers in active Crohn's disease: elevated oxidized low-density lipoprotein and the anti-inflammatory effect of atorvastatin. Inflamm Bowel Dis 2004;10:193-200.

25. Hori A, Kanda Y, Goyama S, Onishi Y, Komeno Y, Mitani K, et al. A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation 2005;79:372-4.*

26. McKay A, Leung BP, McInnes IB, Thomson NC, Liew FY. A novel anti-inflammatory role of simvastatin in a murine model of allergic asthma. *J Immunol 2004;172:2903-8.*

27. Yeh YF, Huang SL. Enhancing effect of dietary cholesterol and inhibitory effect of pravastatin on allergic pulmonary inflammation. *J Biomed Sci 2004;11:599-606.*

28. Samson KTR, Minoguchi K, Tanaka A, Oda N, Yokoe T, Yamamoto Y, et al. Inhibitory effects of fluvastatin on cytokine and chemokine production by peripheral blood mononuclear cells in patients with allergic asthma. *Clin Exp Allergy 2006;36:475-82.*

Ontvangen 22 september 2006, geaccepteerd 21 november 2006.

Correspondentieadres

Mw. C. Izci, student

Universiteit Utrecht
School for Utrecht Medical Masters (SUMMA)
Faculteit Geneeskunde
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
E-mail: c.izci@students.uu.nl

Dr. M.O. Hoekstra, kinderarts

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Wilhelmina Kinderziekenhuis
Lundlaan 6
3584 AE Utrecht

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.