DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 43, S. 91; Ausgabe 12 / 2009

Was tun bei Statin-Unverträglichkeit?

Zu diesem Thema erschien kürzlich ein ausführlicher und informativer Review-Artikel in den Ann. Intern. Med. (1). Statine haben die Behandlung atherosklerotisch verursachter Herz-Kreislauf-Erkrankungen sehr verbessert und deren Morbidität und Letalität gesenkt. Über die gesicherten Indikationen für Statine, gemessen an der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit und ohne Hyperlipidämie, bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, haben wir mehrfach berichtet. Statine sind umso wirksamer in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse, je höher das absolute Risiko für solche Ereignisse bei definierten Patientengruppen und beim individuellen Patienten ist.

Ein kleiner Teil der Patienten erleidet unter Statin-Behandlung Myopathien. Wenn ein solcher Patient das Statin absetzen muss, sein individuelles kardiovaskuläres Risiko aber sehr hoch ist, dann stellt sich die Frage nach alternativen Therapien. Die Statin-Myopathie ist leider nicht eindeutig definiert. Die *Statin-assoziierte Myopathie* (*Statin-Related Myopathy* = SRM) bezeichnet eine Muskelerkrankung mit Muskelschmerzen (meist Oberschenkel und/oder Waden oder generalisiert), Schwäche oder Krämpfen mit einer Erhöhung der Kreatinkinase (CK)-Konzentration im Blut um mehr als das 10-fache der oberen Referenzgrenze. Unter einer *Statin-Myalgie* versteht man Muskelschmerzen und/oder Schwäche ohne CK-Erhöhung. Auch *asymptomatische Patienten* können eine deutliche CK-Erhöhung haben, die nach Absetzen des Statins zurückgeht. Die gefährlichste Statin-Komplikation ist die *Rhabdomyolyse* mit Muskelsymptomen, exzessiver CK-Erhöhung (> 50facher Wert der oberen Referenzgrenze), oft mit Myoglobinurie (brauner Urin) und Anstieg des Serum-Kreatinins durch myoglobinurische Nephropathie. Diese schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) ist selten und tritt besonders bei sehr hoher Statin-Dosierung und bei Patienten mit meist identifizierbaren weiteren Risikofaktoren auf (weibliches Geschlecht, geringes Körpergewicht, hohes Alter, Multimorbidität, exzessive Muskelarbeit, Hypothyreose, Multimedikation, besonders Kombinationen mit Fibraten, Ciclosporin, Makrolid-Antibiotika, Amiodaron, Verapamil). Auch Myopathien oder Muskelschmerzen vor Beginn der Statin-Therapie sind ein Risikofaktor ebenso wie der häufige Genuss von Grapefruitsaft.

Die Pathophysiologie der Statin-Myopathie ist nicht geklärt. Diskutiert werden ein verminderter Cholesteringehalt der Myozytenmembranen, Depletion der Zellen an Isoprenoiden (Farnesylphosphat) oder Coenzym Q10 und eine Dysfunktion der Mitochondrien. Da Myopathien aber auch nach Einnahme von Fibraten mit ganz anderem Wirkungsmechanismus als die Hemmung der Cholesterinsynthese auftreten können, ist keine der Hypothesen überzeugend.

In randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) liegt die Inzidenz der Statin-Myopathie zwischen 1% und 5%, in Beobachtungsstudien um 5%. Der Unterschied dürfte durch Ausschluss von Patienten mit erheblichem Myopathie-Risiko in den RCT bedingt sein. In 30 RCT mit insgesamt 83 858 Patienten

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

wurde über sieben Fälle von Rhabdomyolyse unter Statinen und fünf Fälle unter Plazebo (!) berichtet (2). Außerhalb von Studien ist die Inzidenz wahrscheinlich höher.

Ein wichtiger Aspekt sind Arzneimittel-Interaktionen. So sollten Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin (Sortis®), die durch das hepatische CYP3A4 metabolisiert werden, nicht zusammen mit HIV-Protease-Inhibitoren eingenommen werden, da letztere das Zytochrom inhibieren. Weitere bedeutsame CYP3A4-Hemmer sind: Clarithromycin, Erythromycin, Cipro- und Norfloxacin, Itra-, Flu- und Ketoconazol, Fluvoxamin, Imatinib, Verapamil, Diltiazem, Cimetidin und Amiodaron (vgl. 3). Auch Ciclosporin und Gemfibrozil erhöhen das Risiko für eine Statin-Myopathie (4), während Fenofibrat mit einer nicht sehr hohen Dosis eines Statins kombiniert werden kann.

Wenn unter einem Statin Myalgien ohne Erhöhung der CK auftreten, muss der Patient entscheiden, ob er dieses Medikament weiter nimmt. Zunächst sollte die Dosis, wenn möglich, reduziert werden. Wird bei asymptomatischen Patienten eine leichte CK-Erhöhung feststellt (die Messung wird nicht routinemäßig empfohlen), dann sollte der CK-Wert öfter kontrolliert werden. Bei Myopathie mit CK-Erhöhung über das 10-fache der oberen Norm und selbstverständlich bei Rhabdomyolyse muss das Statin abgesetzt werden.

Was aber ist zu tun, wenn das Statin abgesetzt werden muss bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko? Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die aber nicht alle hinsichtlich ihrer Wirksamkeit evaluiert sind:

· Versuch mit einem anderen Statin oder Einnahme nur jeden zweiten bis dritten Tag. Bisher sind keine Rhabdomyolysen unter Fluvastatin berichtet worden. In einer Studie erhielten 199 Patienten mit symptomatischer Myopathie unter anderen Statinen entweder 80 mg/d retardiertes Fluvastatin oder 10 mg/d Ezetimib (Ezetrol®) oder beides 12 Wochen lang. Zwischen 14% und 24% der Patienten in den drei Gruppen entwickelten wieder Muskelsymptome, aber bei nur 3%-8% musste das Präparat oder die Kombination wieder abgesetzt werden (5). Niedrig dosiertes Rosuvastatin (5-10 mg/d), das durch CYP2C9 metabolisiert wird, scheint bei Patienten mit Myopathie und notwendiger Multi-Komedikation günstiger zu sein. In einer offenen Studie war nur bei einem von 61 Patienten nach Umsetzen auch Rosuvastatin (Crestor®) unverträglich (6). Für Rosuvastatin gibt es eine Studie an 51 Patienten, die unter diesem Statin eine Myopathie hatten. Unter 5-10 mg des gleichen Statins nur jeden zweiten Tag trat innerhalb von 4-5 Monaten angeblich kein Rezidiv der Myopathie auf (7).

· Ezetimib. 10 mg/d Ezetimib senken das LDL-Cholesterin (LDL-C) um ca. 18% und verstärken den Effekt niedriger Dosen von Statinen. Bei Patienten mit Statin-Myopathie tritt nach Ersatz durch Ezetimib die Myopathie fast nie wieder auf, aber es ist weiterhin unbewiesen, ob durch Ezetimib, das die Cholesterinresorption im Darm hemmt, das kardiovaskuläre Risiko überhaupt reduziert wird (8). Wir halten deshalb einen Therapieversuch mit Ezetimib nur bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko und unzureichender Wirkung von Statinen oder bei Statin-Intoleranz für indiziert.

· Gallensäurebinder: Colestipol, Colestyramin und Colesevelam unterbrechen den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäure im Dünndarm und senken indirekt das LDL-C. Colestyramin war der erste

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Cholesterinsenker, mit dem schon vor 25 Jahren ein Rückgang der Koronaren Herzkrankheit bei Männern mit Hypercholesterinämie nachgewiesen wurde. Es muss dreimal täglich eingenommen werden, verursacht keine Myopathien, aber andere UAW, wie Magen-Darm-Beschwerden, hyperchlorämische Azidose und Hypovitaminosen (D, K). Diese Arzneimittel können als Statinersatz eingenommen werden, jedoch liegen keine kontrollierten Studien bei Patienten mit Statin-Myopathie vor. Außerdem wird die Resorption vieler anderer Arzneimittel durch Gallensäurebinder gehemmt.

· Coenzym-Q10-Supplementierung. Coenzym Q10 ist am Elektronentransport in den Mitochondrien beteiligt. Die Ergebnisse verschiedener Studien zu der Frage, ob Statine zu einer Verarmung der Zellen an Coenzym Q10 führen, sind widersprüchlich. Ebenso widersprüchlich sind die Ergebnisse kleinerer Studien mit Coenzym-Q10-Supplementierung (100 oder 200 mg/d im Vergleich mit Vitamin A) bei Patienten mit Statin-Myopathie hinsichtlich der Besserung der Symptome. In einem 2007 erschienenen systematischen Review wird von der routinemäßigen Anwendung von Coenzym Q10 bei Statin-Myopathie abgeraten (9).

Fazit: Das Wichtigste, um eine Statin-Myopathie zu vermeiden, ist die vorsichtige Dosierung des Statins, vor allem bei alten Menschen und bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht. Jede Ko-Medikation sollte hinsichtlich möglicher Interaktionen überprüft und gegebenenfalls umgestellt werden. Bei einer milden Statin-Myopathie sollte zunächst die Dosis gesenkt und die Begleitmedikation überprüft werden. Wenn die Myopathie zum Absetzen des Statins zwingt, kann bei weiterhin dringlicher Behandlungsindikation durch Umsetzen auf ein anderes Statin in niedriger Dosis, durch die Einnahme bestimmter Statine nur jeden zweiten oder dritten Tag oder durch Rückgriff auf einen Gallensäurebinder eine erneute Myopathie-Symptomatik oft vermieden werden.

Literatur

1. Joy, T.R., und Hegele, R.A.: Ann. Intern. Med. 2009, **150**, 858. Link zur Quelle
2. Thompson,P.D., et al.: JAMA 2003, **289**, 1681. Link zur Quelle
3. AMB 2008, **42**, 92a. Link zur Quelle
4. Jones, P.H., und Davidson, M.H., Am. J. Cardiol. 2005, **95**, 120. Link zur Quelle
5. Stein, E.A., et al.: Am. J. Cardiol. 2008, **101**, 490. Link zur Quelle
6. Glueck, C.J., et al.: Clin. Ther. 2006, **28**, 933. Link zur Quelle
7. Backes, J.M., et al.: Ann. Pharmacother. 2008, **42**, 341. Link zur Quelle
8. AMB 2008, **42**, 31. Link zur Quelle
9. Marcoff, L., und Thompson, P.D.: J. Am. Coll. Cardiol. 2007, **49**, 2231. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.