

Was tun, wenn die Muskeln schmerzen?

Massnahmen bei Statinunverträglichkeit

Der häufigste Grund für eine Statinunverträglichkeit sind Muskelschmerzen. Um sie in den Griff zu bekommen, können ein Wechsel des Statins und eine Dosisreduktion hilfreich sein.

Grosse klinische Studien haben in den letzten Jahren den Nutzen der Statinbehandlung sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen gezeigt (1). Die LDL-Cholesterinsenkung mit Hilfe von Statinen hat die klinische Kardiologie revolutioniert. Diese Medikamente werden generell gut vertragen, sind einfach einzunehmen und haben eine gute Akzeptanz bei den Patienten.

Statine gelten als sehr sichere Medikamente. Unerwünschte Nebenwirkungen sind relativ selten (bis zu 10%) und führen kaum zum Abbruch der Therapie. Der häufigste Grund für ein Statinunverträglichkeit und für den Therapieabbruch sind Muskelbeschwerden.

Statinbedingte Muskelprobleme

Statin-bedingte Muskelbeschwerden reichen von benignen Myalgien, wie unspezifische Muskel- oder Gelenkschmerzen ohne Erhöhung der Creatinkinase bis zu richtiger Myositis mit mehr als 10-facher Erhöhung der Creatinasewerte. Die Inzidenz von Muskelschmerzen unter Statinmonotherapie ist in der Grössenordnung von 1 bis 7%. Asymptomatische Erhöhungen der CK (CK > xULN) sind Dosis-abhängig und betreffen 0.5-1% der Patienten in klinischen Studien. Myopathien (CK > 10 x ULN und Symptome) sind Dosis-abhängig und kommen in klinischen Studien bei ca 0.5% der Patienten vor. Rhabdomyolysen sind sehr selten (0.15 pro 1 Mio Verordnungen) (2).

Die Mortalität bei Rhabdomyolysen beträgt 20%. Muskelbeschwerden sind abhängig von der Pharmakokinetik des Statins, von Patientencharakteristika und von der Interaktion mit anderen Medikamenten.

Mechanismen der Muskelschädigung

- ▶ Statin induzierte Coenzym Q10 Defizienz (abnormale mitochondriale Funktion)
 - ▶ Reduzierte Isoprenoid Spiegel:
- Statine blockieren die Produktion von Farnesylpyrophosphat und hemmen dadurch die Prenylierung der GTP-bindenden Proteine Ras, Rac und Rho, die das Zellwachstum induzieren und die Apoptose inhibieren. Reduktion der prenylierten Proteine führt zu erhöhter zytosolischer Calciumkonzentration mit nachfolgender Aktivierung von Caspase 3 und 9, die eine zentrale Rolle beim Zelltod spielen.
- ▶ Beeinträchtigung der intrazellulären Ca-Homöostase durch Interferenz mit der mitochondrialen Atmungskette und Beeinflussung des Ryanodinrezeptors 1 (RYR1), welcher Calcium in das Zytoplasma pumpt.



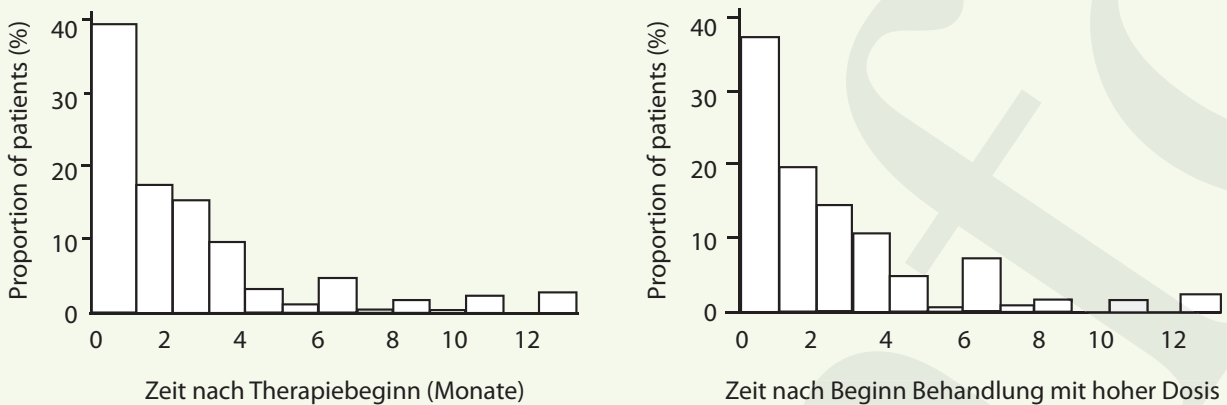
Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

- Erhöhte zytoplasmatische Calciumspiegel führen zu Krämpfen, Myalgien und Apoptose
- ▶ Statin-induzierte immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (3). In diesen Fällen findet man Anti-200/100 Antikörper, ein neuer Autoantikörper, der mit nekrotisierender Myositis assoziiert ist (4). Dieser Antikörper persistiert auch nach Absetzen des Medikaments. Diese Form einer Statin-induzierten Myopathie reagiert auf Immunsuppressiva (5)

Die Tatsache, dass die Konzentration von Q10 durch Statine gesenkt wird, hat zu Studien mit Q10-Supplementierung geführt. Die Resultate sind dabei nicht konsistent. Young JM et al verglichen eine Simvastatin (40mg/Tag) Monotherapie mit der Kombination Simvastatin/Q10 (6). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl Patienten, die Simvastatin 40mg/d + Co Q10 tolerierten (16/22, 73%) gegenüber Simvastatin/Placebo (13 von 2, 59%, p=0.34) festgestellt. 16 von 22 (73%) unter CoQ10 verblieben auf der Therapie vs 18 von 22 (82%) unter Placebo (p=0.47).

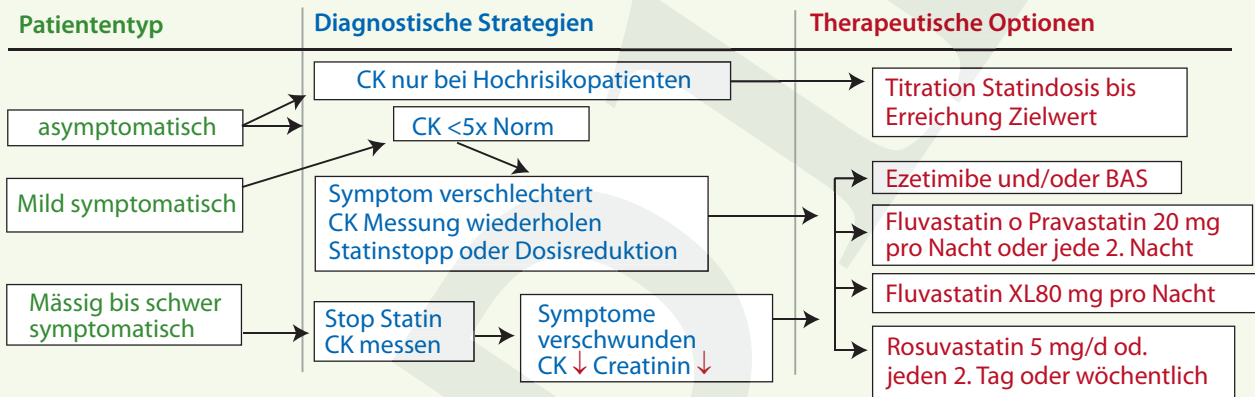
TAB. 1 Potentielle Risikofaktoren für Myopathie	
Endogene Risiken	Exogene Risiken
Fortgeschrittenes Alter (> 80 J) Hypertonie Diabetes mellitus	Alkoholismus Starke körperliche Aktivität Chirurgische Eingriffe mit schweren metabolischen Anforderungen
Geringer BMI	Medikamente, die den Statin-metabolismus beeinflussen
Nierenerkrankungen Lebererkrankungen Hypothyreose	Fibrate (Gemfibrozil) Warfarin, Cyclosporin
Genetischer Polymorphismus der CYP 450 Isoenzyme	Grapefruit Saft (> ¼ l/d) Amiodarone
Metabolische Muskelkrankheit	Azol antifungizide (Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol)
McArdle Disease (Glykogenspeicherkrankheiten)	Macrolidantibiotika (Erythromycin, Clarithromycin)
Carnitin Palmityl Transferase II Def.	Protease Inhibitoren (Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir)
Myadenylat Desaminase Defizienz	Nefazodon, Verapamil

ABB.1 Einsetzen von Muskelsymptomen nach Beginn einer Statintherapie bzw Erhöhung der Dosis



(nach Jacobsen (9))

ABB.2 Diagnostische und therapeutische Strategien bei Statinunverträglichkeit



(nach: (11))

Die Coenzym Q10 Supplementation verbesserte weder die Statintoleranz noch die Myalgie-Rate. In einer weiteren Studie wurde eine nicht-konsistente zwischen einzelnen Patienten unterschiedliche Senkung des Pain Severity Scores festgestellt (7)

Die SLCO1B1 Mutante und Statin-induzierte Myopathie

Das SLCO1B1 Gen kodiert für den hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1, welcher an der Resorption von Statinen beteiligt ist. Genetische Varianten von SLCO1B1, die die Transportfunktion hemmen, führen zu geringerer hepatischer Aufnahme, Steigerung der Bioverfügbarkeit von Statinen und Erhöhung des Risikos für Myopathien bis hin zur Rhabdomyolyse.

Die SEARCH-Studie (8), eine Studie über genetische Polymorphismen des SLCO1B1 Gens an 12000 Patienten unter 80mg Simvastatin zeigte, dass 60% der Fälle einer Statin-induzierten Myopathie dem rs4149056 C-Allel des SLCO1B1 Gens zugeordnet werden konnten:

- ▶ Die OR für Myopathie war 4.5 pro Kopie des C-Allels, und 16.9 bei CC Homozygoten verglichen mit TT Homozygoten.
- ▶ Die Prävalenz des rs4149056C-Allels in der Gesamtbevölkerung war 15%
- ▶ Allelträger mit einer Kopie des rs4149056 C-Allels haben ein 4 mal höheres Risiko für Myopathie
- ▶ Allelträger mit beiden C- Kopien haben ein 16-mal höheres Risiko als solche die das Allel nicht besitzen.
- ▶ Das Vermeiden von hochdosiertem Simvastatin bei homozygoten oder heterozygoten Trägern dieses Allels könnte die Myopathie-Inzidenz um 60% reduzieren.

Muskelsymptome als Folge einer Statintherapie treten gewöhnlich relativ früh nach Beginn der Therapie auf. Deshalb lohnt es sich zu Beginn der Therapie oder bei einer Intensivierung die Creatinkinase periodisch zu bestimmen und den Patienten auf Symptome aufmerksam zu machen. Das Auftreten einer Muskelsymptomatik mehr als ein halbes Jahr nach Therapiebeginn oder Dosiserhöhung ist relativ selten (Abb. 1). Unerwünschte Nebenwirkungen

gen der Statintherapie, insbesondere Muskelprobleme müssen nicht zwangsweise zu einem Therapieabbruch führen.

Strategien bei Patienten mit Statinunverträglichkeit

Die unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften und der unterschiedliche Metabolismus der Statine erlauben bei Patienten, die für ein bestimmtes Statin intolerant sind, die Umstellung und den Versuch mit einem andern Statin. Ein geringes Risiko für Myopathie wird gewöhnlich bei Fluvastatin und bei Rosuvastatin in niedriger Dosierung beobachtet (10). Fluvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin sind hydrophil und weisen deshalb eine geringe Verteilung im Muskel auf. Diese Statine werden zudem nicht über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. Über diesen Abbauweg wird die Mehrzahl von Medikamenten abgebaut, was ein grosses Potential für Interaktionen beinhaltet.

Eine Alternative ist die Kombination eines Statins in niedriger Dosierung mit Ezetimibe. Die Wirkung auf LDL-Cholesterin entspricht einer dreifachen Verdoppelung der Statindosis. Mit der SHARP-Studie (Study of Heart And Renal Protection), einer Studie an Patienten mit Niereninsuffizienz hat Ezetimibe nun auch seine klinische Wirksamkeit bewiesen (12). Die Kombination von Ezetimibe und Statin ergab einen gleichen Nutzen bezüglich Senkung des Risikos für schwerwiegende vaskuläre Ereignisse wie die entsprechende LDL-Cholesterin-Senkung mit hochdosiertem Statin bewirkt (auch bei Patienten ohne Nierenversagen).

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Literatur

1. Brugts JJ, et al BMJ. 2009 Jun 30;338:b2376
2. Staffa JA et al NEJM 2002;346:539-40
3. Needham M et al. Neuromuscul Disord 2007;17:194-200
4. Christopher-Stine L, et al Arthritis Rheum. 2010;62:2757-66.
5. Grable-Esposito P, et al. Muscle Nerve. 2010 ;41:185-90.
6. Young JM et al. Am J Cardiol. 2007 Nov 1;100(9):1400-3.
7. Caso et al. Am J Cardiol 2007;99:1409-12
8. The SEARCH Collab. Group .N Engl J Med 2008; 359:789-99
9. Jacobsen TA. Mayo Clin Proc 2008;83:687-700
10. Glueck CI et al. Clin Ther. 2006;28:933-42
11. RH Eckel. J Clin Endocrinol Metab, 2010 ;95:2015–2022

Take-Home Message

- ◆ Statine sind hoch wirksame und zumeist gut verträgliche Medikamente. Der häufigste Grund für Unverträglichkeit sind Myopathien
- ◆ höhere Statindosierungen, Statin Zytochrom Metabolismus und Polypharmazie erhöhen das Risiko für Myopathie
- ◆ Unter den genetischen Risikofaktoren ist insbesondere der Nucleotid-polymorphismus SLO1B1 zu erwähnen
- ◆ Unterschiedliche Pharmakokinetik und Metabolismus der einzelnen Statine schaffen die pharmakologische Grundlage für Versuche mit andern Statinen bei Patienten, die für ein bestimmtes Statin intolerant sind
- ◆ Zur Vermeidung einer Myopathie sollte vor allem bei älteren Menschen und bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht vorsichtig dosiert werden