

PRIMO-Studie zeigt:

Muskelbeschwerden unter Statinen keine Seltenheit

ORLANDO – Muskelbeschwerden sind bei Patienten unter Statin-Therapie häufiger als bisher angenommen. Das ist das Resultat der kürzlich an der wissenschaftlichen Jahresversammlung des „American College of Cardiology“ im März in Orlando vorgestellten PRIMO-Studie. Die in Frankreich durchgeführte Praxis-Beobachtung belegt ausserdem, wie die Lebensqualität durch diese Nebenwirkung der lipidsenkenden Behandlung beeinträchtigt werden kann.

Dabei ist das Auftreten milder bis moderater Muskelbeschwerden nicht unter allen verwendeten Substanzen gleich häufig. Die Daten der PRIMO-Studie zeigen die Inzidenz von Muskel-Symptomen für die vier Prüfsubstanzen Atorvastatin, Fluvastatin Retard (Lescol® Retard), Pravastatin und Simvastatin: Das grösste Risiko für Muskelbeschwerden wurde Studienleiter Professor Dr. Eric Bruckert, Paris, zufolge unter Simvastatin dokumentiert, das geringste für Fluvastatin (siehe Tabelle 1).

Fluvastatin besteht den Praxis-Test

Von den vier in einer Praxis-Beobachtung hochdosiert eingesetzten Statinen hat sich an einem grossen, unselektierten Patientengut Fluvastatin Retard mit Abstand am wenigsten myotoxisch gezeigt. Ein wertvoller Hinweis für die therapeutische Entscheidung in der Praxis – möchte man den Patienten doch Muskelsymptome ersparen. Lipide senken, ja – möglichst jedoch ohne Beeinträchtigung eines gesunden Lebensstils und der Lebensqualität.

PRIMO steht für Prédiction du Risque Musculaire en Observationnel. Es handelt sich dabei um eine mit 2752 französischen Allgemeinpraktikern durchgeführte

Beobachtungsstudie zur Erfassung der Inzidenz von Muskelbeschwerden unter hochdosierter Statin-Therapie. Mit der PRIMO-Studie sollten ausserdem allfällige klinische Konsequenzen der mit Statinen assoziierten Myotoxizität beleuchtet werden. Patienten, die entsprechende Nebenwirkungen erleiden, setzen die Behandlung vermutlich häufiger ab und kommen folglich nicht in den Genuss der angestrebten Wirkung. Zudem wollten die Prüfer in Erfahrung bringen, ob diese Effekte unter Hochdosis-Statin-Therapie in der Praxis häufiger auftreten als in kontrollierten Studien. Aus Angst vor der mit Statinen assoziierten Myotoxizität werden diese Lipidsenker in der Praxis sehr viel seltener verordnet als indiziert.

Insgesamt 7924 Patienten mit Hyperlipidämie waren in die Studie einbezogen. Das Durchschnittsalter betrug 58,4 Jahre; rund zwei Drittel der Studienteilnehmer waren Männer. Die Patienten wurden in die Beobachtung eingeschlossen, wenn sie während mindestens drei Monaten Statine in hoher Dosis eingenommen oder diese Therapie wegen Muskelbeschwerden abgebrochen hatten. Mittels spezieller Fragebögen erfassten die Prüfer neben den demografischen Daten die klinische Muskel-Symptomatik der Patienten.

39,4% der Studienteilnehmer nahmen Fluvastatin Retard (80 mg/d),

24,0% Pravastatin (40 mg/d), 23,3% Atorvastatin (≥40 mg/d) und 13,0% erhielten Simvastatin (≥40 mg/d).

Muskelbeschwerden bei 10,6% der Patienten

Muskelbeschwerden wurden in der Erhebung von insgesamt 10,6% der Studienteilnehmer angegeben. Tabelle 2 gibt Auskunft über die unterschiedlichen Symptome. Die Beschwerden traten im Mittel gut einen Monat nach Behandlungsbeginn beziehungsweise Dosis-Titration in Erscheinung. Ein Viertel der Betroffenen klagte über Muskelschmerzen. 39% der von Muskelsymptomen Betroffenen griff zu Analgetika, um die Schmerzen zu lindern. 38% dokumentierten, dass die Symptome sie daran hinderten, ihren Tagesaktivitäten nachzukommen; 4% waren auf Grund der Symptomatik ans Bett gebunden oder arbeitsunfähig.

Muskelbeschwerden unter Statin-Therapie

Wirkstoff	Muskelbeschwerden	Odds Ratio	Signifikanz
Pravastatin	10,9 %	1,0 (Referenz)	
Fluvastatin	5,1 %	0,437	p<0,0001
Atorvastatin	14,9 %	1,42	p<0,0001
Simvastatin	18,2 %	1,81	p<0,0001

Tabelle 1

alle Tabellen nach Prof. E. Bruckert

Welche Patienten neigen zu Muskelbeschwerden?

Die Prüfer konnten unter den Studienteilnehmern verschiedene Risikofaktoren ausmachen (Tabelle 3). Besonders für Muskelsymptome gefährdet sind demgemäss Patienten mit hoher Kreatin-Kinase unter lipidsenkender Behandlung in der Anamnese sowie solche, die bereits unter anderen Lipidsenkern Muskelschmerzen entwickelt hatten.

Ein wichtiger Risikofaktor ist zudem hohe körperliche Aktivität. Auch wer unter häufigen Muskelkrämpfen leidet, oder Muskelsymptome in der Familien-Anamnese aufweist, ist den myotoxischen Effekten von Statinen offenbar stärker ausgesetzt.

Was triggert die Muskelbeschwerden?

Welche Faktoren zur Auslösung der Muskelbeschwerden beitragen, wollten die Prüfer von PRIMO natürlich wissen. Die Anwesenheit von Triggerfaktoren wurde für 40,1% der Betroffenen dokumentiert. Häufigster Auslöser war mit 53,2% eine ungewohnte oder übermässige körperliche Aktivität.

Quelle: Wissenschaftliche Jahresversammlung des American College of Cardiology, ACC '05, 6. bis 9. März 2005, Orlando/Florida. Präsentation 831-5: Bruckert, E. et al.: Risk of muscular symptoms with high dose statin therapy in 7924 hyperlipidemic patients in French clinical practice.

So äussern sich die Muskelbeschwerden

Ausgebreiteter Schmerz	60,1 %
Schweregefühl, Steifheit, Muskelkrämpfe	57,9 %
Schwächegefühl, vorzeitige Ermüdung bei Anstrengung	26,6 %

Tabelle 2

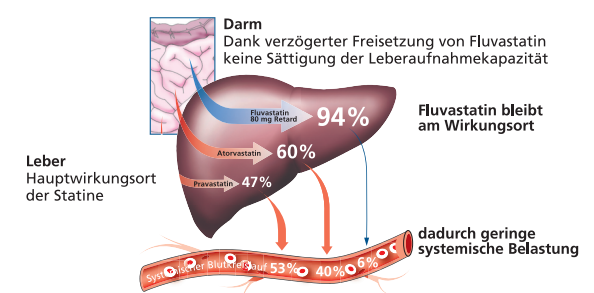
Statin ist nicht gleich Statin

Vorteil durch geringe systemische Belastung

ORLANDO – Die genauen Ursachen der Myotoxizität von Statinen sind bisher nicht bekannt. Vieles deutet auf einen möglichen Defekt der Betroffenen in der Oxydation von Fettsäuren, der von Statinen verstärkt wird¹. Da Myalgien und Rhabdomyolyse abhängig von der Plasmakonzentration des Statins zu sein scheinen, spielt auch die Pharmakokinetik des Arzneistoffs eine wichtige Rolle.

Hauptwirkungsort der Statine ist die Leber. Je geringer der Anteil des Wirkstoffs ist, der aus der Leber in den systemischen Kreislauf gelangt, desto geringer dürfte folglich das Risiko für myotoxische Effekte sein. Dank der verzögerten Wirkstofffreisetzung bewirkt Fluvastatin Retard (Lescol® Retard) keine Sättigung der Aufnahmekapazität der Leber. Das heisst, das Statin verbleibt zu 94% im Wirkungsorgan

Geringe systemische Belastung durch Retard-Formulierung



Praktisch keine Substanz in der Blutbahn.¹ Myalgien und Rhabdomyolysen sind plasmakonzentrationsabhängig.²

¹ De Angelis G. Statins: similarities and differences. Practicing Medicine 2002, 8.
² Sabia H, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of an Extended-Release Formulation of Fluvastatin Administered Once Daily to Patients with Primary Hypercholesterolemia. Journal of Cardiovascular Pharmacology 2001;37:2-11.

Abbildung 1: Ausmass der systemischen Belastung der verschiedenen Statine. Fluvastatin Retard verbleibt zu 94% in der Leber.

Leber, wo es über CYP2C9 (geringes Interaktionspotenzial) metabolisiert wird. Lediglich 6% der Dosis gelangen also in die Zirkulation. Dieser Anteil ist für andere Statine deutlich höher (Abbildung 1).

Referenzen:
¹ Phillips, P.S. et al.: Myotoxic reactions to lipid-lowering therapies are mediated by impaired oxidation of fats. Präsentation 831-8, ACC '05 Orlando, 8. März 2005.

Risikofaktoren für Muskelsymptome

Symptom	Odds Ratio
Schmerzen unter einer anderen lipidsenkenden Substanz	11,87
hohe Kreatin-Kinase in der Anamnese	6,01
häufige Muskelkrämpfe	5,62
Muskelsymptome in der Familien-Anamnese	4,08
Muskelsymptome in der persönlichen Anamnese	3,61
Fibromyalgie	3,12
Hypothyreose (während der Therapie)	1,74
normale körperliche Aktivität	1,38

Tabelle 3

Lescol®: Z: Kapseln zu 20 mg (mite), 40 mg sowie Retardtabletten zu 80 mg (Retard) Fluvastatin. I: Reduktion erhöhter Werte an totalem Cholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyceriden sowie Erhöhung des HDL-Cholesterins bei primärer Hypercholesterinämie und primär gemischter Dyslipidämie (Fredrickson Typ IIa/IIb), die auf eine Diät nicht genügend ansprechen. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zur Reduktion des Risikos einer erneuten koronaren Revaskularisationsmassnahme. D: Initialdosis 40 mg/d oder 80 mg/d (1 Kapsel Lescol oder 1 Retardtablette Lescol Retard). In milden Fällen: 1 Kapsel Lescol mite (20 mg) täglich. In Verbindung mit cholesterinsenkender Diät. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner koronarer Intervention: 80 mg/Tag. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff/einem der Hilfsstoffe. Aktive Lebererkrankungen oder ungeklärte, persistierende Erhöhung der Serumtransaminasen. Schwangerschaft, Stillzeit und kein wirksamer Konzeptionsschutz. VM: Anamnestisch bekannte Lebererkrankungen, Alkoholabusus, diffuse Muskelschmerzen unbekannter Genese, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskeln, Muskelstörungen in der persönl. oder fam. Anamnese, deutliche Erhöhung der CK-Werte, Nierenfunktionsstörungen, Neigung zu Rhabdomyolyse. UW: Häufig: Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Flatulenz, Diarrhö; Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel. Selten: Myalgie, Muskelüberempfindlichkeit, -schwäche, Myopathie, Hypersensitivitätsreaktionen (Rash, Urtikaria). Sehr selten: siehe Kompendium. IA: Ionenaustauscherharze (z. B. Cholestyramin), Warfarin, Phenytoin, Rifampicin. Kinetische Interaktionen mit Fibraten, Ciclosporin, Cimetidin, Ranitidin, Omeprazol oder Glibenclamid hatten in IA-Studien keine klin. Bedeutung. IA mit CYP 3A4-Inhibitoren sind nicht zu erwarten. P: Kapseln zu 20 mg (mite): 28* und 98*. Kapseln zu 40 mg: 28* und 98*. Retardtabletten zu 80 mg (Retard): 28* und 98*. Verkaufskategorie: B. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
Information: Novartis Pharma (Schweiz) AG
Redaktion: Dr. Brigitte Richter, Dr. med. Christine Mücke
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Lilli Stachniss

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.