



Statinintoleranz und statinassoziierte Muskelschmerzen

Paulina Elena Stürzebecher¹ · Friederike Schumann² · Ursula Kassner² · Ulrich Laufs¹

¹ Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

² Medizinische Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin – Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung

Statine gehören zu den bestuntersuchten Medikamenten. Aufgrund der umfangreichen Evidenz in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit gehören sie zur Basis der lipidsenkenden Therapie. Während die Verträglichkeit von Statinen in den großen verblindeten Studien auf Placeboniveau liegt, stellt die sogenannte Statinintoleranz (SI) im klinischen Alltag ein häufiges und komplexes Problem dar. Am häufigsten werden statinassoziierte muskuläre Schmerzen (SAMS) berichtet. SI ist in vielen Fällen mit einer unzureichenden Senkung des LDL („low-density lipoprotein“-Cholesterins (LDL-C) assoziiert und erhöht damit das kardiovaskuläre Risiko. Die Diagnose von SAMS basiert auf dem Ausschluss möglicher alternativer Ursachen für Muskelsymptome und dem Ausschluss von Noceboeffekten durch eine diagnostische Strategie des Absetzens der Statinbehandlung, der Beobachtung und Bewertung der Symptome, gefolgt von einer erneuten Verabreichung eines anderen, zunächst niedrig dosierten Statins mit nachfolgender Dosissteigerung. Ein Großteil der Patienten mit SI und SAMS kann durch dieses Vorgehen Statine dauerhaft und ohne Beschwerden einnehmen. Bei unzureichender LDL-C-Senkung kommen frühzeitig Kombinationstherapien zum Einsatz. Es ist eine wichtige Aufgabe der verschreibenden Ärzte und aller an der Behandlung Beteiligten, durch eine geeignete Kommunikation die Einnahmetreue von Statinen zu erhöhen. Zahlreiche Fragen zu SI sind noch offen und werden u. a. in einem laufenden Register adressiert.

Schlüsselwörter

LDL-Cholesterin · Lipidsenkende Therapie · Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase-Inhibitoren · Unverträglichkeit · Kombinationstherapie

Einleitung

Statine reduzieren durch Senkung des Serum LDL („low-density lipoprotein“-Cholesterins (LDL-C) kardiovaskuläre Erkrankungen. Aufgrund des hervorragenden Wirkungs- und Sicherheitsprofils dieser Medikamentenklasse werden Statine auf dem Boden von Lebensstilempfehlungen in allen Leitlinien als Erstlinientherapie in der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit hohem Evidenz- und Empfehlungsgrad bewertet [26].

Im Unterschied zu den randomisierten Studien gibt ein relevanter Anteil der Patienten im Alltag Beschwerden, insbesondere

re Muskelschmerzen, unter Statintherapie an. Nach aktueller Datenlage sind diese Beschwerden zu einem großen Teil, aber nicht alle, als Noceboeffekt zu werten. Die hohe Relevanz des Problems ergibt sich aus der Häufigkeit der berichteten Beschwerden sowie der assoziierten Reduktion der Einnahmetreue und der unzureichenden LDL-C-Senkung mit der Konsequenz eines höheren Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse [8].

Statine

Die Ära der Statine begann in den 1970er-Jahren. Die Arbeitsgruppe um den japanischen Mikrobiologen A. Endo erforschte

Tab. 1 Vergleich verschiedener Statinpräparate in Bezug auf ihre prozentuale LDL-C („low-density lipoprotein cholesterol“)-senkende Potenz und ihre pharmakologischen Eigenschaften [24, 26]

–	Rosuvastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Fluvastatin
Prozentuale LDL-C-Senkung	–	–	–	–	–	–
10–20 %	–	–	5 mg	10 mg	10 mg	20 mg
20–30 %	–	–	10 mg	20 mg	20 mg	40 mg
30–40 %	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	40 mg	80 mg
40–45 %	5–10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	80 mg	–
45–50 %	10–20 mg	40 mg	*80 mg (nicht empfohlen)	–	–	–
50–55 %	20 mg	80 mg	–	–	–	–
56–60 %	40 mg	–	–	–	–	–
Herkunft	Synthetisch	Synthetisch	Fungal	Fungal	Fungal	Synthetisch
Metabolismus: CYP	2C9 + 2C19	3A4	3A4	3A4	–	2C9
Halbwertszeit bis Elimination	20 h	14 h	3 h	1,1 h	1,8 h	3 h

CYP Cytochrome P450, primär abbauendes Cytochromsystem der Leber

Pilze, welche cholesterinhemmende Stoffe zum Schutz vor Mikroben produzieren. Ihnen gelang 1976 die Isolation des ersten HMG(Hydroxy-3-Methylglutaryl)-CoA(Coenzym A)-Reduktase-Hemmers namens Mevastatin (ML-236B) aus dem Schimmelpilz *Penicillium citrinum*. Aufgrund hepatozellulärer Toxizität wurde Mevastatin jedoch nicht weiter verfolgt [10]. Hofmann und Kollegen konnten schließlich 1979 aus *Aspergillus terreus* das Präparat Lovastatin isolieren, welches dann 1987 als erstes Statin auf dem US-amerikanischen Markt zugelassen wurde [25].

Statine inhibieren die HMG-CoA-Reduktase, welche den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterinsynthese vermittelt. Statine binden reversibel und kompetitiv an die HMG-CoA-Reduktase und blockieren hierdurch kompetitiv die Andockstelle für HMG-CoA [25]. In der Folge werden die Umwandlung von HMG-CoA in Mevalonat und damit die endogene Cholesterinbiosynthese reduziert. In den Leberzellen führt dies zu einer Steigerung der Expression des LDL-C-Rezeptors. Hierdurch wird die Cholesterinaufnahme aus dem Blut erhöht.

Der Wirkmechanismus ist bei allen Statinen gleich, wobei die verschiedenen Statinpräparate aufgrund ihrer chemischen Struktur unterschiedliche pharmakologische und pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen (■ Tab. 1). Diese Unterschiede bestehen u.a. hinsichtlich Metabolisierung, Wasserlöslichkeit und LDL-senkender Potenz [24].

Die neuen synthetischen Statine Atorvastatin und Rosuvastatin haben die höchste Anzahl an Bindungsstellen an der HMG-CoA-Reduktase und damit eine hohe Bindungsaffinität [25]. Zudem haben sie eine lange Halbwertszeit. Sie senken daher das LDL-C effektiver und sind potenter als andere Statine. Der Metabolisierungsweg von Atorvastatin, Simvastatin und Lovastatin über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) sollte in Bezug auf Medikamenteninteraktionen berücksichtigt werden. Inhibitoren von CYP3A4, wie manche Antimykotika, Antibiotika und Immunsuppressiva, erhöhen die Bioverfügbarkeit und damit das Nebenwirkungspotenzial dieser Statine [24]. Mittlerweile sind alle Statine als Generika erhältlich.

Studienlage zur Wirksamkeit von Statinen

Es gibt viele randomisierte, kontrollierte Studien zu Statinen mit großen Fallzahlen und langer Nachbeobachtungsphase. Insgesamt kann auf über 30 Jahre Studienerfahrung zurückgegriffen werden. Die durch die Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration durchgeführte Metaanalyse von 14 dieser Studien mit einer Fallzahl von 90.056 und einem Follow-up von 5 Jahren zeigte, dass eine Statintherapie das Risiko für schwerwiegende vaskuläre Ereignisse um etwa 25 % pro 1 mmol/l (~40 mg/dl) Senkung des LDL-C pro Jahr verringert [4]. Der absolute Nutzen einer Statintherapie hängt vom kardiovaskulären Risiko der Person, von der absoluten LDL-C-Senkung und der

Therapiedauer ab. Eine Senkung des LDL-C um 2 mmol/l mit einem Statin (z. B. Atorvastatin 40 mg täglich, derzeitige Kosten ca. 4 € pro Monat) über einen Zeitraum von 5 Jahren bei 10.000 Patienten verhindert im Mittel das Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei etwa 1000 Patienten, also bei 10 % (= absoluter Nutzen), in der Sekundärprävention und bei 500 (5%) in der Primärprävention [9]. Frauen und Männer sowie Patienten mit und ohne Diabetes profitieren gleichermaßen [16, 32]. Die Risikoreduktion für den einzelnen Patienten richtet sich nach dem individuellen vaskulären Risiko, der Höhe des Ausgangscholesterins, dem Ausmaß der LDL-C-Senkung und der Dauer der Therapie [24]. Auch bei Senioren und Hochbetagten reduzieren Statine das kardiovaskuläre Risiko analog zu Jüngeren [7, 12]. Die Risikoreduktion besteht auch dann, wenn Statine im höheren Alter neu verordnet werden [30]. Das Absetzen einer Statintherapie bei Patienten über 75 Jahre in der Primärprävention ist mit einem um 33 % höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert [13].

In Patientengruppen, die ein höheres Risiko haben, an einer nichtvaskulären Ursache zu sterben (z. B. Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz), reduzieren Statine ebenfalls vaskuläre Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkte und Schlaganfälle). Dies reicht aufgrund der Heterogenität der Todesursachen in diesen Studienkollektiven jedoch nicht aus, um einen Effekt auf die Gesamtmortalität zu sehen [11, 36].

Statine als Medikamentenklasse sind generell sicher und gut verträglich. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die auf eine Statintherapie zurückzuführen sind, sind Myopathien (definiert als Muskelschmerzen oder -schwäche in Verbindung mit einem starken Anstieg der CK(Kreatininkinase)-Konzentration im Blut; [2]). Das relative Risiko für einen Anstieg von Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) auf einen Wert über 6,5 ist bei Patienten mit Prädiabetes um 10% erhöht [33]. Bei einer Behandlung von 10.000 Patienten über 5 Jahre mit einem wirksamen Regime (z.B. Atorvastatin 40 mg täglich) treten etwa 5 Fälle von Myopathie (von denen 1 Fall bei Fortsetzung der Statintherapie zur Rhabdomyolyse fortschreitet) und 50 bis 100 neue Fälle von Diabetes mellitus (definiert als HbA_{1c} > 6,5%) auf. Das absolute Risiko von UAW bleibt im Vergleich zum absoluten Nutzen gering [9]. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Prädiabetes.

In der CTT-Metaanalyse traten mehr als 6000 nichtvaskuläre Todesfälle auf. Es gab keinen Hinweis, dass die Senkung der LDL-C-Konzentration durch eine Statintherapie eine Auswirkung auf nichtvaskuläre Todesursachen (z.B. Neoplasien) hatte [4, 9]. In Schwangerschaft und Stillzeit sind Statine nicht zugelassen, da sie hier nicht getestet wurden. Eine erhöhte Teratogenität ergibt sich aus experimentellen Studien, Registern oder Fallserien nicht [15].

Anhand der Studienlage gibt es keinen Anhalt für eine Auswirkung der Statintherapie auf Gedächtnisleistung/kognitive Funktion, Kataraktentwicklung und Nierenfunktion [19]. Die Daten zeigen keinen Hinweis auf relevante hepatotoxische Wirkungen von Statinen. Schwere Leberschädigungen treten nur sehr selten auf (ca. 1 von 100.000). Daher empfiehlt die aktuelle ESC(European Society of Cardiology)/EAS(European Atherosclerosis Society)-Leitlinie keine routinemäßige Kontrolle der Transaminasen [26]. Gerade Patienten mit metabolischem Syndrom und Steatosis hepatis, die häufig erhöhte Transaminasen aufweisen, profitieren von der Statintherapie [24]. Die umfangreichen Erkenntnisse aus randomisierten Studien aus einem Beobachtungszeitraum von über 3 Jahrzehnten machen es unwahrscheinlich, dass weitere schwer-

wiegende Nebenwirkungen von Statinen bisher unentdeckt geblieben sind [9].

Hinweise für die Praxis

Der erste Schritt der lipidsenkenden Therapie sind Lebensstilmaßnahmen, insbesondere Nichtrauchen, körperliche Aktivität und eine ausgewogene Ernährung. Aufgrund der klaren Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit stellen Statine die Eckpfeiler der medikamentösen Maßnahmen dar [24].

Vor Therapiebeginn ist die Bestimmung der Lipoproteine einschließlich einer einmaligen Bestimmung von Lipoprotein (a) (Lp(a)), CK und Alaninaminotransferase (ALT) zu empfehlen. Die Effekte der LDL-C-Senkung sind bereits nach 7 bis 10 Tagen zu beurteilen. Zur Kontrolle des Therapieansprechens ist eine LDL-C-Bestimmung etwa 3 bis 4 Monate nach Therapiebeginn sinnvoll. Eine Verlaufskontrolle der CK ist nur bei Myalgien indiziert [24].

Die hepatische Cholesterinsynthese ist bei Nahrungskarenz erhöht, sodass die abendliche Einnahme von Statinen etwas stärkere Effekte erzielen kann. Dies betrifft v.a. die Statine fungalen Ursprungs (Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin). Durch die lange Halbwertszeit der neuen synthetischen Statine Atorvastatin und Rosuvastatin rückt dieser Effekt in den Hintergrund. Der mit Abstand wichtigste Faktor für die LDL-C-Senkung ist die Medikamenteneinnahmetreue. Daher sollte derjenige Einnahmezeitpunkt gewählt werden, der die größtmögliche Einnahmetreue des Patienten ermöglicht [3]. Da im Mittel die Medikamenteneinnahmetreue morgens am besten ist, empfehlen die Autoren lang wirksame Statine mit morgendlicher Einnahme.

Eine hoch intensive Statintherapie kann das LDL-C um mehr als 50% senken. Eine Therapie mit mittlerer Intensität ist definiert als die Dosis, die den LDL-C-Wert voraussichtlich um 30–50% senkt. Zu beachten ist, dass es interindividuelle Unterschiede bei der LDL-C-Senkung mit der gleichen Dosis eines Medikaments gibt [26]. Personen mit einer hohen intestinalen Cholesterolabsorption sprechen weniger stark auf Statine an und profitieren frühzeitig von einer Ergänzung um Ezetimib.

Eine Dosisverdopplung von Statinen bringt aufgrund der kompetitiven Hemmung der HMG-CoA-Reduktase nur eine verhältnismäßig geringe weitere LDL-C-Senkung von etwa 6%. Aufgrund der synergistischen Wirkung ist daher die Kombination mit Ezetimib effektiver (weitere 20–30% LDL-C-Senkung) bei meist besserer Verträglichkeit. Der Trend geht hin zu einer individuell basierten Kombinationstherapie verschiedener lipidsenkender Medikamente in niedriger Dosierung [24]. Es sind keine schädlichen Wirkungen von sehr niedrigen LDL-C-Konzentrationen (z.B. < 1 mmol/l [40 mg/dl]) bekannt [26].

Statinintoleranz

Prävalenz, Definition SAMS

Ein Großteil der kardiovaskulären Hochrisikopatienten erreicht weiterhin nicht die LDL-C-Zielwerte [22]. Ursächlich hierfür sind in vielen Fällen ein frühzeitiges Absetzen der Statintherapie und eine geringe Therapieadhärenz aufgrund von statinassozierten Nebenwirkungen, insbesondere Muskelsymptomen [6]. Eine reduzierte Einnahmetreue von Statinen ist linear mit einer erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet und damit von großer Relevanz [8]. Die Definition von SI in der Literatur ist nicht einheitlich. Die National Lipid Association (NLA) definiert SI als die Unverträglichkeit von mindestens 2 Statinen entweder aufgrund von unerwünschten Symptomen oder auffälliger Laboranalysen, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Statinbehandlung stehen. Nach Absetzen des Statins sind die Symptome reversibel und durch einen erneuten Versuch reproduzierbar. Andere bekannte Faktoren sind auszuschließen [19]. Statinassozierte Muskelsymptome (SAMS) sind die häufigste Ursache bei statinintoleranten Patienten, sodass im Folgenden der Fokus hierauf gelegt wird.

Studienlage

In beobachtenden Registern und in der klinischen Praxis bestehen bei bis zu einem Drittel der Patienten SAMS. In großen randomisierten Studien dagegen liegt die Rate deutlich geringer und auf Placeboniveau [16, 28, 32].

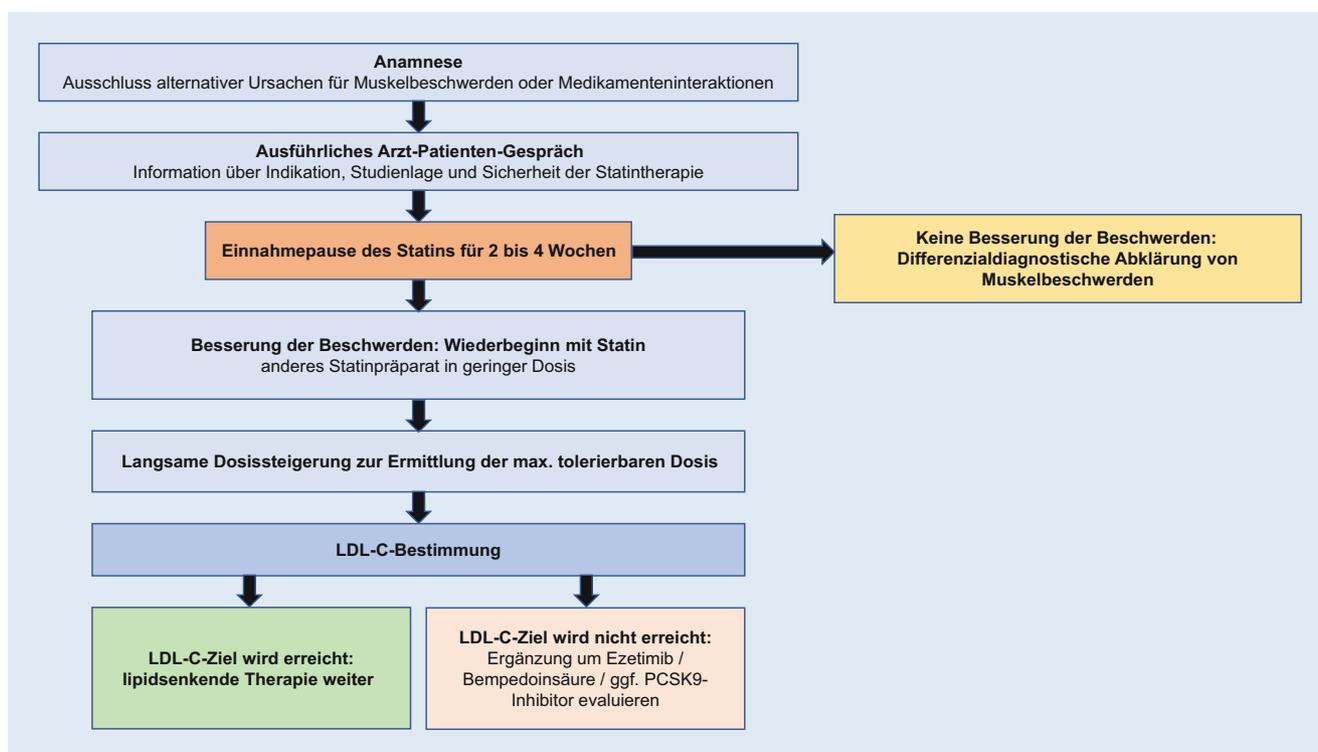


Abb. 1 ▲ Vorgehen in der Praxis bei statinassozierten Muskelsymptomen (LDL-C „low-density lipoprotein cholesterol“, PCSK9 Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; [23, 24, 35])

Es gibt damit eine auffällige Diskrepanz zwischen der Inzidenz von SAMS im klinischen Alltag oder in Beobachtungsstudien und den Ergebnissen randomisierter, placebokontrollierter Studien (RCT). Gründe hierfür sind u. a. das Fehlen einer Kontrollgruppe bei Beobachtungsstudien und die Tatsache, dass Muskelschmerzen nicht systematisch erfasst wurden, sodass die Inzidenz tendenziell in Registern überschätzt wird [9]. Es ist zu betonen, dass durch die hohe Anzahl von RCT mit vielen verschiedenen Patienten und unterschiedlichen Einschlusskriterien zuverlässige und valide Daten erhoben wurden, die in den klinischen Alltag übertragen werden können. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen RCT macht es unwahrscheinlich, dass in der veröffentlichten Literatur eine wesentliche Verzerrung vorliegt [9].

Die STOMP (Effects of Statins on Muscle Performance)-Studie, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, prospektive Studie, die speziell zur Untersuchung der Wirkung von Statinen auf die Skelettmuskulatur konzipiert wurde, ergab keinen Anhalt für eine Schädigung der Muskulatur durch Statine. Nach 6 Monaten

Therapie mit hoch dosiertem Atorvastatin (80 mg) wurden Muskelschmerzen bei 9,4% der Statinbehandelten und bei 4,6% der Kontrollprobanden detektiert. Ein Unterschied bei der Messung der Muskelkraft oder der körperlichen Leistungsfähigkeit zwischen mit Statin und mit Placebo behandelten Patienten wurde nicht festgestellt [31].

In der SAMSON-Studie (Design: $n = 1$ [Einzelpatientenstudie]) wurden statintolerante Patienten jeweils 4 Monate mit einem Statin und 4 Monate mit einem Placebo behandelt und blieben 4 Monate ohne Therapie. Beschwerden innerhalb dieses Jahres wurden von den Patienten täglich dokumentiert. 90% der vom Patienten angegebenen SAMS konnten nicht kausal auf das Statin zurückgeführt werden und wurden durch das reine Einnehmen einer Tablette ausgelöst, d. h. stellten einen Noceboeffekt dar. Bei rund 10% der dokumentierten Beschwerden gab es eine Korrelation mit der Statintherapie [18]. Muskuläre Beschwerden sind häufig, und die Daten sprechen dafür, dass in den meisten Fällen die Statineinnahme nicht ursächlich für die muskulären Beschwerden ist. Die Daten zeigen jedoch auch,

dass bei einem geringen Prozentanteil eine statinassoziierte Beschwerdesymptomatik besteht. Die Größenordnung von 90% Nocebo- und 10% statininduzierten SAMS deckt sich mit den Ergebnissen weiterer Studien (ASCOT, StatinWISE; [14, 17]). Eine aktuelle Metaanalyse von 176 Studien mit 4 Mio. Personen bestätigt eine Prävalenzrate der SI von etwa 9% [5]. Bei einer übereinstimmend geschätzten Prävalenz der SAMS von 5–10% betrifft diese Thematik bei der weiten Verbreitung der Statintherapie mehrere 100.000 Patienten allein in Deutschland [23]. Es handelt sich also um ein relevantes klinisches Problem.

Vorgehen bei Statintoleranz in der Praxis

Ein belastbarer laborchemischer, genetischer oder bildmorphologischer Test, der zur Diagnosestellung und Quantifizierung von SAMS angewendet werden kann, steht nicht zur Verfügung. Daher ist eine operationale Diagnostik erforderlich, die auf einer ausführlichen Anamnese und dem zeitlichen Zusammenhang der Beschwerden mit Beginn, Pause und Reexposition von Statinen beruht. Die CK-Aktivität ist

Tab. 2 Risikofaktoren für Statintoleranz [5, 35]	
Risikofaktoren	
Anthropometrisch	Alter > 80 Jahre
	Weibliches Geschlecht
	Untergewicht/Übergewicht
	Hohe sportliche Aktivität
Komorbiditäten	Akute Infektion/Trauma
	Endokrinologische Ursachen (z. B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen)
	Renale/hepatische Funktionsstörungen
	HIV
	Depression
Genetik	Genetische Faktoren wie Polymorphismen, die für Cytochrom-P450-Isoenzyme oder Medikamententransporter kodieren (eine genetische Diagnostik aufgrund fehlender klinischer Relevanz wird derzeit nicht empfohlen)
Entsprechende Anamnese	Unerklärte Muskelschmerzen/CK-Erhöhung in der Vergangenheit
	Statinassoziierte Muskelsymptome unter anderem Statin
	Neuromuskuläre Erkrankung
Pharmakokinetik	Hochdosisstatintherapie
	Polypharmazie
	Medikamenteninteraktion
	Ausgeprägter Alkohol- bzw. Pampelmusensaftkonsum, Drogen
HIV humanes Immundefizienzvirus, CK Kreatinin kinase	

nicht sensitiv und spezifisch für SAMS [26]. Zudem ist zu beachten, dass eine erhöhte CK-Konzentration *per se* nicht schmerzhaft ist [20]. Rosenson und Kollegen haben einen Score zur Unterstützung der Erkennung von SAMS (Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index [SAMS-CI]) entwickelt [34]. Die klinische Präsentation von SAMS ist jedoch ausgesprochen heterogen und reicht von Verspannung und Steifheit über Schmerzen bis hin zu Krämpfen. Eine einheitliche Definition gibt es nicht. SAMS gehen typischerweise ohne oder nur mit einer geringen CK-Erhöhung einher, sind symmetrisch in den proximalen Extremitäten lokalisiert und beginnen etwa 4 bis 6 Wochen nach Beginn der Therapie. Typisch ist eine Besserung der Beschwerden innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen des Statins [35]. Mögliche Risikofaktoren für SAMS sind u. a. weibliches Geschlecht, hohes Alter, verschiedene Komorbiditäten und Polypharmazie (■ Tab. 2, [5]).

Das konkrete Vorgehen in der Praxis ist in ■ Abb. 1 dargestellt.

Der Schlüssel im Umgang mit SI ist, sich Zeit für die Patienten zu nehmen. Durch eine umfangreiche Anamnese können die meisten alternativen und sekundären Ursachen der berichteten Beschwerden ausgeschlossen werden.

Eine Einnahmepause von 2 bis 4 Wochen sollte zum „washout“ des Statins erfolgen. Bei Persistenz der Beschwerden sind differenzialdiagnostische Ursachen wie orthopädische Erkrankungen zu klären. Auch neurologische, endokrinologische und systemische inflammatorische Ursachen oder Durchblutungsprobleme sollten bei entsprechender Klinik bedacht werden [23].

Kommt es in der Einnahmepause zu einer Verbesserung der Beschwerden, sollte ein anderes Statin in einer zunächst niedrigen Dosis etabliert werden. Eine Möglichkeit ist, auch ein lang wirksames Statin zunächst umtätig einzunehmen. Bei Nichterreichen des LDL-C-Zielbereichs kommen Kombinationstherapien mit der maximal verträglichen Statindosis (Ezetimib, Bempedoinsäure) und/oder alternative LDL-C-senkende Therapeutika (PCSK9[Proteinkinase Subtilisin/Kexin Typ 9]-Hemmer) zum Einsatz. Eine frühzeitige Kombinationstherapie, z. B. mit Ezetimib, kann gute Ergebnisse bei guter Verträglichkeit erzielen [35]. Zusätzlich ist mit Bempedoinsäure ein weiteres orales Medikament zur Lipidsenkung auf dem deutschen Markt erhältlich. Pharmakologisch wird die Substanz als Prodrug eingenommen, welches in der Muskulatur

nicht wirksam ist, da das aktivierende Enzym nur in der Leber exprimiert wird [21]. Sollte mit einer oralen Kombinationstherapie keine ausreichende Senkung erreicht werden, ist die Indikation für eine PCSK9-Inhibitor-Therapie mittels monoklonaler Antikörper oder der neuen siRNA („small inhibiting ribonucleic acid“) Inclisiran zu evaluieren [26].

Für Nahrungsergänzungsmittel zur Linderung von Muskelsymptomen (Vitamin D, Coenzym Q10) existiert kein randomisierter Wirksamkeitsbeleg. Bei berichteten positiven Effekten in Einzelfällen könnte es sich um Placeboeffekte handeln, daher werden Nahrungsergänzungsmittel von den Fachgesellschaften nicht empfohlen [35]. Dagegen konnte in einer aktuellen Studie gezeigt werden, dass Patienten mit und ohne Beschwerden unter Statintherapie gleichermaßen von körperlicher Betätigung profitierten. Sport erhöhte nicht die Rate an Muskelschmerzen, sondern steigerte die Lebensqualität der Teilnehmer [1].

Die molekularen Ursachen vom SAMS sind weitgehend unverstanden. Diskutiert werden eine Verminderung der mitochondrialen Funktion sowie eine Veränderung des Muskelproteinabbaus und des zellulären Energiestoffwechsels. Es besteht eine Assoziation zwischen Polymorphismen im Gen des hepatischen Transporters SLCO1B1 („solute carrier organic anion transporter family member 1B1“) und simvastatininduzierten SAMS. Diese genetische Variante führt zu einer erhöhten Konzentration von Statinen im Blut und bedingt ein erhöhtes Risiko für Muskelschmerzen. Der Einfluss der Genvariante auf die Plasmakonzentration verschiedener Statine ist sehr heterogen und in abnehmender Reihenfolge wie folgt verteilt [23]: Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin.

Aufgrund fehlender klinischer Konsequenz ist eine genetische Untersuchung bei SAMS nicht indiziert. Hohe Dosierungen von Simvastatin sind generell nicht zu empfehlen.

Essenziell im Umgang mit statintoleranten Patienten ist ein ausführliches Gespräch. Viele Patienten sind durch mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen, die in den Medien diskutiert werden, verunsichert. Gleichzeitig sind all diejenigen

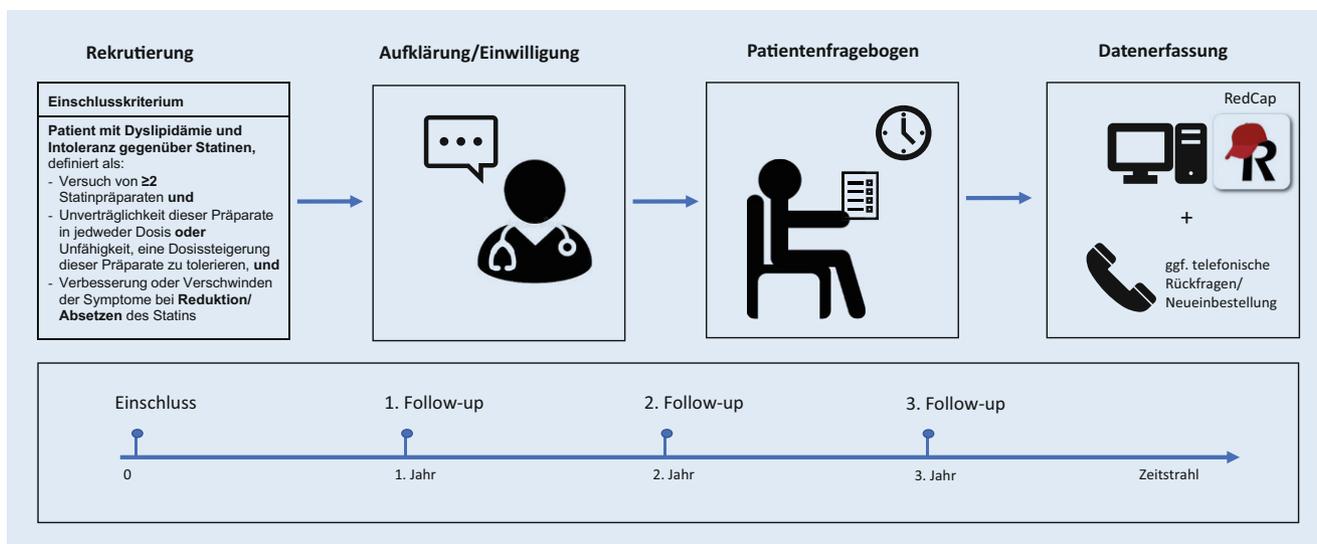


Abb. 2 ▲ Aufbau des Statinintoleranzregisters (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04975594)

Personen, bei denen eine Statintherapie ein kardiovaskuläres Ereignis verhindert hat, nicht präsent in der Berichterstattung, sodass eine verzerrte Wahrnehmung entsteht. In einer dänischen Studie wurde eine Assoziation zwischen negativer Berichterstattung und frühzeitigem Abbruch der Statintherapie berichtet [29]. Ein gutes Arzt-Patienten-Gespräch zur Indikation der Statintherapie, zum Nutzen und zu einem möglichen Noceoeffekt kann die Therapieadhärenz steigern. Mögliche Nebenwirkungen von Statinen sind reversibel, die Folgen eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls hingegen nicht. Jeder Patient, der SAMS angibt, benötigt Aufmerksamkeit und Zeit – nicht aus Sicherheitsgründen, sondern um die Therapietreue zu unterstützen und die LDL-C-Ziele zu erreichen.

Große Fallserien zeigen, dass über 90% der Patienten mit SAMS langfristig doch ein Statin tolerieren [27, 37]. Auch in der oben erwähnten Einzelpatientenstudie (SAMSON) konnten 50% der initial als statinintolerant beschriebenen Patienten ein Statin dauerhaft einnehmen, was die Notwendigkeit einer guten Aufklärung betont [18]. Es ist eine wichtige ärztliche Aufgabe, die Einnahmetreue von Statinen zu verbessern, um die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Es verbleiben weiterhin viele offene Fragen in Bezug auf das Patientenkollektiv mit statinassozierten Nebenwirkungen. Sowohl die Ursachen als auch Möglichkei-

ten zur Prävention und zur Behandlung sowie der klinische Verlauf sind weitgehend unbekannt. Hier bedarf es u. a. beobachtender Studien, um Charakteristika, Versorgung und Prognose prospektiv zu untersuchen. Ein prospektives multizentrisches Register soll daher systematisch und prospektiv Patienten mit SI in Deutschland untersuchen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04975594). Neben klinischen Daten werden auch Informationen zum psychosozialen Hintergrund und zur Medikamentenwahrnehmung der Patienten erhoben. Eine Nachverfolgung ist für 3 Jahre vorgesehen (▣ Abb. 2). Ziel ist es, langfristig optimierte Strategien für die betroffenen Patienten aufzeigen zu können.

Fazit für die Praxis

- Statine sind sicher und gut verträglich.
- Sie erreichen durch eine Senkung des LDL („low-density lipoprotein“-Cholesterins (LDL-C) eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität – auch im hohen Alter.
- Statinintoleranz und speziell statinassozierte Muskelschmerzen (SAMS) führen zu niedriger Einnahmetreue, zur Einschränkung der Lebensqualität und erhöhen das kardiovaskuläre Risiko.
- Da die genauen molekularen Mechanismen von SAMS unbekannt sind, gibt es keinen spezifischen diagnostischen Nachweis. Die Bestimmung der Kreatinkinase (CK) ist nicht sensitiv oder spezifisch, da die überwiegende Mehrheit der SAMS nicht mit CK-Erhöhung einhergeht. In ei-

ner sorgfältigen Anamnese sollte neben Abklärung alternativer Ursachen auf die typische Präsentationsform, den zeitlichen Verlauf in Assoziation mit der Statineinnahme und das Auftreten von SAMS bei Reexposition nach Einnahmepause geachtet werden.

- Ein Großteil der statinintoleranten Patienten kann nach einer sorgfältigen Aufklärung und Anleitung langfristig mit Statinen behandelt werden.
- Durch eine individualisierte Kombinationstherapie ist es möglich die LDL-C-Zielwerte mit guter Verträglichkeit zu erreichen.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Paulina Elena Stürzebecher
Klinik und Poliklinik für Kardiologie,
Universitätsklinikum Leipzig
04103 Leipzig, Deutschland
Paulina.Stuerzebecher@medizin.uni-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P.E. Stürzebecher und F. Schumann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. U. Kassner hat Honorare von Fresenius Medical Care, Alexion, Daiichi Sankyo, Amgen erhalten. U. Laufs hat Honorare von Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis und Sanofi. Das SI-Register erhält Unterstützung von Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis erhalten.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung,

Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Allard NAE, Janssen L, Aussieker T et al (2021) Moderate intensity exercise training improves skeletal muscle performance in symptomatic and asymptomatic statin users. *J Am Coll Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.075>
- Armitage J (2007) The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60716-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60716-8)
- Awad K, Serban MC, Penson P et al (2017) Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.06.001>
- Baigent C, Keech A, Kearney PM et al (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
- Bytyci I, Penson PE, Mikhailidis DP et al (2022) Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>
- Chodick G, Shalev V, Gerber Y et al (2008) Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther*. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.11.012>
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (2019) Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1)
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al (2013) Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz295>
- Collins R, Reith C, Emberson J et al (2016) Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
- Endo A (2008) A gift from nature: the birth of the statins. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/nm1008-1050>
- Feinstein MJ, Jhund P, Kang J et al (2015) Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail*. <https://doi.org/10.1002/ehfj.247>
- Gencer B, Marston NA, Im K et al (2020) Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32332-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32332-1)
- Giral P, Neumann A, Weill A et al (2019) Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz458>
- Gupta A, Thompson D, Whitehouse A et al (2017) Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9)
- Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R et al (2019) Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.075>
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09327-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09327-3)
- Herrett E, Williamson E, Brack K et al (2021) Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n135>
- Howard JP, Wood FA, Finegold JA et al (2021) Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.022>
- Jacobson TA (2014) NLA task force on statin safety—2014 update. *J Clin Lipidol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.003>
- Kassner U, Grunwald S, Spira D et al (2021) Diagnostics and treatment of statin-associated muscle symptoms. *Internist (Berl)*. <https://doi.org/10.1007/s00108-021-01059-0>
- Katzmann J, Laufs U (2020) Bempedoinsäure – Wirkmechanismus und klinische Studien. *Aktuelle Kardiologie* 9(04):381–386
- Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstaeder E et al (2020) Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol*. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01740-8>
- Laufs U, Scharnagl H, Halle M et al (2015) Treatment options for statin-associated muscle symptoms. *Dtsch Arztebl Int*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0748>
- Laufs U, Weingartner O, Kassner U et al (2022) State of the art: statin therapy. *Dtsch Med Wochenschr*. <https://doi.org/10.1055/a-1516-2471>
- Liao JK, Laufs U (2005) Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748>
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al (2020) 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Mampuya WM, Frid D, Rocco M et al (2013) Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland clinic experience. *Am Heart J*. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.06.004>
- Newman CB, Tobert JA (2015) Statin intolerance: reconciling clinical trials and clinical experience. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1335>
- Nielsen SF, Nordestgaard BG (2016) Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv641>

Statin intolerance and statin-associated muscular pain

Statins are among the best studied drugs. Due to the extensive evidence regarding efficacy and safety, they are the cornerstone of lipid-lowering therapy. While the tolerability of statins in large blinded studies is at the placebo level, so-called statin intolerance (SI) is a frequent and complex problem in everyday clinical practice. Statin-associated muscular pain (SAMS) is most commonly reported. In many cases SI is associated with inadequate lowering of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (LDL-C), thereby increasing the cardiovascular risk. The diagnosis of SAMS is based on the exclusion of possible alternative causes of muscular symptoms and the exclusion of nocebo effects through a diagnostic strategy of discontinuation of statin treatment, observation and assessment of symptoms, followed by renewed administration of a different statin initially at a low dose with subsequent dose increase. A large proportion of patients with SI and SAMS can take statins permanently and without discomfort by this approach. If LDL-C lowering is insufficient, combination therapies are used. It is an important task of the prescribing physicians and all those involved in the treatment to increase the adherence to statins through appropriate communication. Numerous questions on SI remain open and are being addressed by an ongoing register.

Keywords

LDL cholesterol · Lipid-lowering therapy · Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors · Intolerance · Combination therapy

30. Orkaby AR, Driver JA, Ho YL et al (2020) Association of statin use with all-cause and cardiovascular mortality in US veterans 75 years and older. JAMA. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7848>
31. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS et al (2013) Effect of statins on skeletal muscle function. Circulation. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101>
32. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al (2008) Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>
33. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al (2012) Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61190-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61190-8)
34. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M et al (2017) The statin-associated muscle symptom clinical index (SAMS-Cl): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. Cardiovasc Drugs Ther. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6723-4>
35. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al (2015) Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European atherosclerosis society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. Eur Heart J. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
36. Wanner C, Krane V, Marz W et al (2005) Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043545>
37. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S et al (2013) Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. Ann Intern Med. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004>

Diabetes-Medikament aus der Gruppe der SGLT2-Hemmer normalisiert Insulinwirkung im Gehirn

Übergewicht, eine ungünstige Verteilung von Fett im Körper und Typ-2-Diabetes sind häufig mit einer verminderten Wirkung des Hormons Insulin in vielen Organen einschließlich des Gehirns verbunden. Bislang gibt es noch keine Therapie, um die Insulin-Empfindlichkeit im Gehirn wiederherzustellen, das eine Schlüsselrolle in der Stoffwechselkontrolle ausübt. Forschende des DZD, des Universitätsklinikums Tübingen und des Instituts für Diabetesforschung und metabolische Erkrankungen bei Helmholtz Munich konnten jetzt erstmals zeigen, dass mit dem SGLT2-Hemmer Empagliflozin die Insulin-Resistenz des Gehirns behandelt werden kann – mit positiven Effekten auf den Stoffwechsel des gesamten Körpers.

Das Gehirn hat einen entscheidenden Einfluss auf unser Essverhalten und damit auch auf das Körpergewicht sowie den Stoffwechsel. Reagiert das Gehirn empfindlich auf Insulin, isst man weniger, speichert Fett weniger stark am Bauch und die Insulin-Empfindlichkeit des ganzen Körpers verbessert sich. Bei Menschen mit Übergewicht bzw. Typ-2-Diabetes wirkt das Hormon im Gehirn jedoch nicht mehr. Diese Insulin-Resistenz führt zu einem gestörten Stoffwechsel. Bislang lässt sich Insulin-Resistenz im Gehirn nicht mit Medikamenten behandeln. Die Forschenden untersuchten, ob ein Diabetes-Medikament der Gruppe der SGLT2-Hemmer auch die Insulin-Resistenz im Gehirn aufheben kann. SGLT2-Hemmer senken den erhöhten Blutzucker bei Diabetes durch vermehrte Ausscheidung von Zucker mit dem Urin und haben einen günstigen Einfluss auf das Herz, den Kreislauf und die Nieren. Bei Studienteilnehmenden mit einer Vorstufe des Diabetes (Prädiabetes) wurde hierzu die Wirkung des SGLT2-Hemmers Empagliflozin auf die Insulin-Empfindlichkeit des Gehirns untersucht.

In einer prospektiven, randomisierten, verblindeten Studie erhielten 40 Menschen mit Prädiabetes (Alter: 60 ± 9 Jahre; BMI: $31,5 \pm 3,8$ kg/m²) acht Wochen das Medikament Empagliflozin oder ein Placebo. Mit einer funktionellen Magnetresonanztomographie (MRT) überprüften die Forschenden die Insulin-Empfindlichkeit des Gehirns vor und nach der Behandlung. Dazu bekamen die Untersuchten über ein Nasenspray Insulin. Wird das Hormon über die Nase aufgenommen, gelangt es direkt ins Gehirn. Außerdem wurde mit einer Ganzkörper-Kernspintomographie (MRT) die Fettverteilung bestimmt.

SGLT2-Hemmer erhöht die Insulin-Empfindlichkeit des Gehirns

„Während die Placebo-Gabe keinen Einfluss auf die Insulinwirkungen im Gehirn hatte, verbesserte die Empagliflozin-Behandlung die Wirkung des Hormons auf die Gehirnaktivität signifikant“, fasst die Erstautorin PD Dr. Stephanie Kullmann die Ergebnisse der Studie zusammen. Durch die Gabe von Empagliflozin verbesserte sich auch der Nüchternblutzucker-Wert und der Fettgehalt der Leber nahm ab. Obwohl der SGLT2-Hemmer das Gewicht nicht senkte, reduzierte sich der Körperfettgehalt.

Erster pharmakologische Ansatz zur Umkehr der Insulin-Resistenz im Gehirn

„Unsere Untersuchungen bestätigen die Insulin-Resistenz im Gehirn bei Menschen mit Prädiabetes“, sagt Letztautor Prof. Martin Heni vom Universitätsklinikum Tübingen. „Die Behandlung mit Empagliflozin konnte die Insulin-Empfindlichkeit wiederherstellen. Diese Ergebnisse positionieren SGLT2-Hemmer als ersten möglichen pharmakologischen Ansatz zur Behandlung einer Insulin-Resistenz im Gehirn. Die erhöhte Insulin-Sensitivität trägt auch zu einem verbesserten Stoffwechsel des Körpers bei.“

Im nächsten Schritt wollen die Forschenden untersuchen, ob die verbesserte Insulinwirkung im Gehirn auch an den günstigen Effekten von SGLT2-Inhibitoren an Herz und Niere beteiligt ist.

Quelle: www.dzd-ev.de