

# Art und Häufigkeit schwerwiegender Risiken durch Statine

## I. Einführung

Der Eid des Hippokrates verpflichtet uns, Heilmittel nach bestem Wissen und Können nur zu Nutz und Frommen der Kranken und nie zum Verderben oder Schaden des Kranken zu verordnen.

Bei wirksamen und damit auch eingreifenden Arzneimitteln sind aber Risiken nie auszuschließen.

Wir müssen deshalb bei der Anwendung von Arzneimitteln immer eine Nutzen/Risiko-Abwägung vornehmen.

## II. Risiken

Die Risiken eines Arzneimittels bestehen in ihren Nebenwirkungen. Dabei müssen wir folgende Nebenwirkungen unterscheiden:

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
- Schwerwiegende UAW's

Unter unerwünschten Ereignissen verstehen wir alle während der Behandlung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome (einschließlich Laborwertveränderungen), interkurrente Krankheiten und Unfälle, und zwar unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels.

Bei der unerwünschten Arzneimittelwirkung geht man davon aus, daß durch das Arzneimittel das Ereignis verursacht oder mitverursacht wurde. Dabei sind Interaktionen, Überdosierungen, Mißbrauch und Abhängigkeitsentwicklungen eingeschlossen.

Schwerwiegend sind unerwünschte Ereignisse, wenn die Gewißheit oder der begründete Verdacht besteht, daß durch sie das Leben bedroht oder die Gesundheit schwer oder dauernd geschädigt wird. Dies trifft zu, wenn Nebenwirkungen tödlich oder lebensbedrohlich sind, zur dauerhaften Arbeitsunfähigkeit, zu erheblichen Behinderungen oder zur stationären Behandlung oder deren Verlängerung führen.

Bei der Anwendung von Statinen ergab sich bereits in den Zulassungsstudien, daß es zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kommen kann. Deshalb wurden auch in die Fachinformation bei den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen „Myopathien“ und „sekundäres akutes Nierenversagen“ und bei den Interaktionen solche mit „Gemfibrozil“ aufgenommen. Bei den Nebenwirkungen werden „erhöhte CPK-Werte“ und „Myalgie“ als häufig (>1,0% und < 10%), bei den plazebokontrollierten Studien selten (>0,1% und <1,0%) aufgeführt. Eine Erhöhung der CPK um das 3fache wurde in einem Jahr mit 1,78% und in 2 Jahren mit 2,1%, eine Erhöhung um das 10fache mit 0,26% angegeben.

Aus dem Spontanberichtssystem ergab sich sehr selten eine Häufigkeit von Rhabdomyolyse (einige mit sekundärem akutem Nierenversagen nach Myoglobinurie und Myositis) mit > 0,001% und < 0,01%.

Der FDA in USA wurden von Oktober 1997 bis Dezember 2000 772 Fälle mit Rhabdomyolyse gemeldet. Etwa die Hälfte entfiel auf Cerivastatin, allerdings waren es bei der Therapie ohne Fibrate nur etwas mehr als ein Drittel.

Der Anteil ohne Fibrate war unter Cerivastatin mit ca. 50% geringer als bei den anderen Statinen (ca. im Mittel 85%). Man könnte spekulieren, daß Rhabdomyolysen bei den anderen Statinen häufiger aufgetreten wären, wenn sie häufiger mit Fibraten kombiniert worden wären, andererseits könnte für eine größere Häufigkeit unter Cerivastatin sprechen, wenn die Kombination bei den anderen Statinen ohne Bedeutung ist. Todesfälle waren bei Simvastatin und Cerivastatin am häufigsten, auch bei der Monotherapie, wobei wiederum der geringere Anteil ohne Fibrate bei Cerivastatin dafür sprechen könnte, daß bei und ohne Bedeutung der Kombination mit Fibraten bei den anderen Statinen Todesfälle unter Cerivastatin häufiger bzw. weniger häufig auftreten könnten.

Zur Bewertung der Zusammenhänge muß man jedoch die Probleme eines Spontanberichterfassungssystems berücksichtigen, wie sie durch Verordnungshäufigkeit, Schwere des Krankheitsbildes, Begleiterkrankungen, Begleittherapie, Bekanntheitsgrad und Marktdauer des Arzneimittels, Dosisniveau, Interaktionen, Kombinationen mit anderen Medikamenten, Unvollständigkeit und auch Differentialdiagnose einer Rhabdomyolyse gegeben sind.

So können Rhabdomyolysen durch verschiedenste physikalische Einflüsse wie Traumen, Kompressionen, Gefäßverschlüsse, starke körperliche Anstrengungen wie z.B. auch bei Muskelkrämpfen oder übertriebenes Body building, Elektrokonversionen und Hyperthermie z.B. bei einer Sepsis, aber auch nicht-physikalisch durch metabolische Myopathien, Enzymdefekte, Medikamente wie z.B. Cortikosteroide, Diuretika, Laxantien, durch Toxine z.B. von Fischen, Insekten, Wachteln, durch Infektionen, Elektrolytstörungen wie z.B. Hypokaliämien, endokrine Störungen wie z.B. Hypothyreose, Coma diabetikum, Poly- und Dermatomyositiden, Herzinfarkt und durch akute Vergiftungen entstehen.

In unserer gemeinsamen Datenbank von BfArM und AkdÄ fiel uns die deutliche Zunahme auf 52 Fälle von Rhabdomyolysen und im Monat April von 11 Fällen auf.

Bei unserer Auswertung waren Myalgien, CPK-Erhöhungen und Muskelnekrosen unter Cerivastatin signifikant häufiger gemeldet worden als unter den anderen Statinen.

Bei akutem Nierenversagen war die größere Häufigkeit nicht so eindeutig. Wenn man mit der durchschnittlichen täglichen Erhaltungsdosis (DDD) korreliert, traten Rhabdomyolysen unter Cerivastatin etwa 10mal häufiger auf als bei den anderen Statinen.

Bei einem Treffen des australischen Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) im Mai dieses Jahres fielen wiederum unter Cerivastatin häufigere Meldungen von Rhabdomyolysen auch bei der Monotherapie auf. Allerdings konnte dies nicht für die Monotherapie der Daten der mit einer Videokonferenz zugeschalteten Länder USA und Kanada bestätigt werden.

Es bleibt somit offen, ob wirklich auch Cerivastatin ohne Fibrat eindeutig häufiger zu Rhabdomyolysen führt.

Eine noch nicht publizierte und nicht freigegebene Studie der Fa. Bayer Vital ergab bei den Verordnungen von 3,5 Millionen Patienten, die mit Statinen behandelt worden waren, daß bei etwa 133 000 Patienten Myopathien vorlagen, wobei die Prävalenz mit 0,2% bis 0,4% nicht unterschiedlich häufig war bei den verschiedenen Statinen, jedoch die Kombination von Cerivastatin mit Gemfibrozil mit einigen Prozenten signifikant häufiger zu Myopathien geführt hatte als die anderen Statine. Dies dürfte mitentscheidend gewesen sein für die Rücknahme von Cerivastatin vom Markt.

Wir haben in unserer Datenbank (BfArM und AkdÄ) 19 Todesfälle im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen.

Die Ermittlung eines Kausalzusammenhangs bei Spontanmeldungen ist jedoch äußerst schwierig. In keinem Fall konnte gesichert oder wahrscheinlich gemacht werden, daß ein Kausalzusammenhang besteht.

Gesichert ist ein kausaler Zusammenhang, wenn bei einem zeitlichen Zusammenhang keine andere Ursache in Frage kommt, die Reaktion als solche bekannt ist, eine pathologische Erklärung möglich ist und ein positiver Reexpositionsvorversuch besteht, der medizinisch und ethisch nicht immer und besonders bei Statinen nicht vertretbar ist.

Wahrscheinlich ist ein kausaler Zusammenhang, wenn die gesamten Kriterien mit Ausnahme des Reexpositionsvorversuchs zutreffen.

Möglich ist ein kausaler Zusammenhang, wenn bei zeitlichem Zusammenhang auch andere Ursachen möglich sind.

Von den 10 Todesfällen unter Cerivastatin trifft bei 4 Patienten „möglich“ und bei je 3 Todesfällen unter Simvastatin und Atorvastatin je 1mal „möglich“ zu.

Welche Maßnahmen zur Abwehr von Arzneimittelrisiken wurden getroffen?

Als die Zunahme der Rhabdomyolysen Anfang dieses Jahres auffiel, wurden bereits Maßnahmen eingeleitet, die Kombination von Cerivastatin und Gemfibrozil zur Kontraindikation oder Gegenanzeige in die Fachinformation aufzunehmen. Durch ein beschleunigtes Verfahren konnte dies Ende Juni d.J. erreicht werden. Mitte August wurde ein Verfahren zur Abwehr von Arzneimittelrisiken Stufe I des BfArM eingeleitet, sodaß wir demnächst über mehr Informationen zur Arzneimittelsicherheit der Statine verfügen werden.

### III. Nutzen

Ein Arzneimittel darf nicht nur nach seinen Nebenwirkungen, sondern muß auch nach seiner Wirksamkeit für bestimmte Indikationen beurteilt werden.

Statine gehören zu der Medikamentengruppe, die nicht nur eindeutig Blutfettwerte, einen Surrogat-Endpunkt, sondern auch den wahren Endpunkt, die Prognose von Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, ja sogar mit und ohne erhöhte Fettwerte im Blut, verbessert.

In vier plazebokontrollierten Studien (4S-, WOSCOP-, CARE- und LIPID-Studie) konnte die Gesamt-, kardiovaskuläre und koronare Mortalität, aber auch die Morbidität (z.B. Herzinfarkte, Schlaganfälle) und therapeutische Maßnahmen (z.B. operative und invasive Revaskularisationsmaßnahmen) signifikant reduziert werden.

### IV. Nutzen/Risiko-Relation

Setzt man die Reduktion der Mortalität als Ausdruck einer verbesserten Nutzen/Risiko-Relation, dann wird die Mortalität absolut um etwa 2%, relativ um etwa 20%, gesenkt und 69 Patienten in 5 ½ Jahren, bzw. etwa 400 Patienten in 1 Jahr müssen behandelt werden, um 1 Menschenleben zu retten.

Damit besteht ein eindeutig positives Nutzen/Risiko-Verhältnis, und es erscheint sehr fraglich, ob durch kausale Todesfälle durch Statine dieses positive Verhältnis in eine negative Nutzen/Risiko-Relation verschoben werden kann.

Dazu kommt noch, daß es Hinweise dafür gibt, daß sich Statine auch bei der Behandlung von dementen Patienten, Patienten mit Maculadegeneration und Alzheimerkrankheit günstig auswirken könnten.

## V. Zusammenfassung

- Der Eid des Hippokrates verpflichtet uns bei Verordnungen, Schaden zu verhindern.
- Statine sind mit schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW's) verbunden, wie Myopathien, Rhabdomyolysen und sekundärem Nierenversagen sowie Interaktionen (Gemfibrazil), wie sich bei den Studien zur Zulassung zeigte und in der Fach- und Gebrauchsinformation beschrieben ist.
- Der FDA wurden vom Oktober 1997 bis Dezember 2000 bei Cerivastatin am häufigsten Rhabdomyolysen gemeldet, wobei bei Cerivastatin weniger häufig mit Gemfibrozil kombiniert wurde. Todesfälle traten am häufigsten unter Simvastatin und Cerivastatin auf, wobei eine Kombinationsbehandlung bei Cerivastatin weniger häufig war als bei Simvastatin und den anderen Statinen.
- In der gemeinsamen Datenbank des BfArM und der AkdÄ fielen vermehrt diese UAW's insbesondere mit Cerivastatin auf.
- Die ADRAC ergaben signifikant häufiger diese UAW's in Australien auch bei der Monotherapie mit Cerivastatin, die jedoch bezüglich der Monotherapie durch Daten von USA und Kanada nicht bestätigt werden konnten.
- Die Cerivastatin-Studie ergab eine signifikant höhere Myopathie-Rate unter der Kombination von Cerivastatin und Gemfibrozil gegenüber den anderen Statinen, jedoch nicht bei der Monotherapie von Cerivastatin.
- Bei 6 von 19 tödlichen Fällen, die mit Statinen behandelt wurden, ist ein Zusammenhang möglich.
- Ein USR-Verfahren bewirkte eine Gegenanzeige von Cerivastatin in Kombination mit Gemfibrozil (26. und 28. 6. 2001)
- Rückruf von Cerivastatin (Fa. Bayer Vital) am 8. 8. 2001
- Pressemitteilung der AkdÄ am 9. 8. 2001
- Stufenplan I des BfArM am 15. 8. 2001, der weitere Erkenntnisse erwarten läßt
- Nutzen/Risiko-Relation der Statine wird nicht durch die zu erwartenden Inzidenzen der sUAW's erschüttert ( ? )