

SICHERHEIT VON KOMBINATIONEN MIT SIMVASTATIN



Über vier Prozent der bayerischen GKV-Versicherten werden aktuell mit Simvastatin behandelt. Nicht nur bei Neueinstellungen und Dosisänderungen, sondern auch bei neuer oder veränderter Begleitmedikation ist es wichtig, auf die bekannten Nebenwirkungs- und Wechselwirkungspotenziale zu achten.

Bei koronarer Herzkrankheit stellt die lipidsenkende Therapie mit einem HMG-CoA-(3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Co-enzym A) Reduktasehemmer (Statin) eine der tragenden Säulen der medikamentösen Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse dar. Aufgrund der überzeugenden Datenlage gilt Simvastatin als das Mittel der Wahl. So hat schon 1994 die 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study) gezeigt, dass die Therapie von Hochrisikopatienten (80 Prozent Myokardinfarkt in der Vorgeschichte) mit 20 bis 40 mg Simvastatin über etwas mehr als fünf Jahre die Sterblichkeit um absolut zirka 3,3 Prozent senken konnte [1]. Die HPS-Studie untersuchte an über 20.000 kardiovaskulär oder diabetisch vorerkrankten Patienten den Einfluss von täglich 40 mg Simvastatin über fünf Jahre auf die Sterblichkeit. Es fand sich hierfür eine absolute Risikoreduktion von 1,8 Prozent [2]. Über vier Prozent der bayerischen GKV-Versicherten werden aktuell mit Simvastatin behandelt. Trotz der generell sehr guten Verträglichkeit trägt Simvastatin wie alle anderen Statine auch das Risiko für muskuläre Ereignisse in sich. Die muskulären Ereignisse können sich klinisch als Myopathie mit Muskel-

schmerz, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe und/oder Druckempfindlichkeit bei Kreatinkinasewerten (CK-Werten) größer als dem zehnfachen des maximalen Normwertes darstellen. Die Myopathie kann sich auch bis hin zur lebensbedrohlichen Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen entwickeln. Klinisch finden sich dann CK-Werte über dem 40-fachen des oberen Normwertes im Blut. Das Risiko scheint für folgende Patientengruppen höher zu sein: Patienten mit Multimorbidität, insbesondere mit Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus, ältere Patienten und Frauen. Stark vermutet wird auch, dass eine unterschiedliche genetische Ausstattung, ein sogenannter Polymorphismus in dem Gen, das das organische Anionen Transporter Polypeptid 1B1 (OAT-P1B) kodiert und die Aufnahme von Simvastatin in die Hepatozyten vermittelt, unterschiedlich hohe Simvastatin-Blutkonzentrationen bewirkt und die muskuläre Gefährdung mitbestimmt. Bei Kaukasiern soll die entsprechende Genmutation bei 15 Prozent der Bevölkerung vorliegen [3]. Aktuell ist auch von einem erhöhten Risiko für Muskelrupturen berichtet worden [4]. Die Ereignisse rund um die Marktrücknahme von Cerivastatin (Lipobay®)

2001 haben gezeigt, dass neben einem rasanten Aufdosieren hin zu maximalen Höchstdosen vor allem Interaktionen das bekannte Risiko erhöhen oder auch die gefürchteten Ereignisse auslösen. Da bei den Wirkstoffen Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin diese Interaktionen hauptsächlich über Cytochrom P450 3A4 vermittelt werden und dieses Isoenzym verantwortlich für den Abbau unzähliger Pharmaka ist, bewährt sich hier die Anwendung einer elektronischen Unterstützung bei der Auswahl zusätzlicher Medikation.

Simvastatin und Amlodipin

Nichtsdestotrotz wollen wir in diesem Beitrag auf eine sehr häufige Interaktion mit einem Wirkstoff aufmerksam machen, der aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung und seinem breiten Einsatz fast schon regelhaft als Kombinationspartner in Betracht kommt. Nach der deutschen Fachinformation von Simvastatin-Präparaten ist die gleichzeitige Behandlung mit dem Calcium-Kanal-Blocker Amlodipin zwar nicht grundsätzlich kontraindiziert, jedoch wird empfohlen, unter der Kombination mit Amlodipin die tägliche Simvastatin-Dosis auf 40 mg zu beschränken. Die US-



Was ist bei der Kombination von Simvastatin mit anderen Präparaten zu beachten?

amerikanische und auch die britische summary of product characteristics demgegenüber begrenzen seit 2011/2012 die Simvastatin-Höchstdosis in Kombination mit 5 oder 10 mg Amlodipin auf nur 20 mg täglich. Hintergrund für die Begrenzung waren Analysen der FDA (food and drug administration, US-amerikanische Zulassungsbehörde) auf der Grundlage von Daten des US-amerikanischen Spontanmeldesystems zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Kombination mit Auswertungen der Patientendaten der klinischen Simvastatin-Studien [5]. Die AERS-Datenbank (adverse event reporting system) enthielt zum damaligen Zeitpunkt 243 gemeldete Rhabdomyolyse-Fälle bei Patienten, die zeitgleich Simvastatin und Amlodipin eingenommen hatten. Leider war bei jedem zweiten Fall keine Dosisangabe durch den Melder mitgeteilt worden. Für die Fälle mit Dosisangabe zeigte sich ein klarer Trend zu mehr Fällen bei höherer Simvastatin-Dosierung: Während 20 Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten gemeldet wurden, die mit 20 mg Simvastatin behandelt wurden, waren es bei den Patienten unter Behandlung mit 40 mg Sim-

vastatin 42 solcher Fälle und bei Therapie mit 80 mg sogar 53 Fälle. Diese absoluten Zahlen ohne Bezugnahme auf eine Grundgesamtheit sollten gemeinsam mit den Fallwerten aus Studien zu einer Risikoabschätzung herangezogen werden.

So fand sich in der HPS-Studie eine Ereignisrate für CK-Erhöhungen über das 40-fache des oberen Normwertes bei 0,2 Prozent der Patienten, die Simvastatin 40 mg gleichzeitig mit Amlodipin einnahmen, während dies ohne Amlodipin nur bei 0,06 Prozent der Patienten gemessen wurde. Das heißt, einer von 500 Patienten mit dieser Kombination hatte klinische Hinweise für eine Rhabdomyolyse.

In der 4S-Studie fanden sich sowohl für die Simvastatin-Monotherapie als auch für die Kombination mit einem Calcium-Kanal-Blocker keine entsprechend hohen CK-Wert-Erhöhungen, sondern nur leicht differierende Werte für CK-Erhöhungen über dem Fünffachen des oberen Normwertes: Bei 0,6 Prozent der Patienten mit Simvastatin 40 mg gegenüber zwei Prozent der Patienten mit der Kombination aus

Simvastatin 40 mg und einem Calcium-Kanal-Blocker.

In der SEARCH-Studie (Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) waren zirka 12.000 Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte einer Therapie mit 20 mg oder 80 mg Simvastatin mit oder ohne begleitende Vitamin B12/Folsäure Supplementierung im Hinblick auf einen kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität untersucht worden [6]. Fast 30 Prozent der Studienteilnehmer waren zuvor schon mit einem Calcium-Kanal-Blocker behandelt worden. Während sich bei den Patienten, die 20 mg Simvastatin zusätzlich zu Amlodipin einnahmen, kein Unterschied bei den CK-Erhöhungen zeigte, stiegen die Patientenzahlen mit erhöhten und sehr hohen CK-Werten proportional an, wenn Amlodipin zusätzlich zu 80 mg Simvastatin täglich eingenommen wurde. Zwar war die hohe Dosis von 80 mg Simvastatin (0,9 Prozent Rhabdomyolysen) gegenüber der niedrigen 20 mg Dosis (0,03 Prozent Rhabdomyolysen) ohnehin mit einer deutlichen Fallzunahme

verbunden, jedoch scheint auch der Calcium-Kanal-Blocker Amlodipin neben anderen üblichen Komedikationen (Amiodaron, Diltiazem) die Situation zu verschärfen.

Bayerische Verordnungsdaten

Von den über 475.000 Simvastatin-Patienten in Bayern im vierten Quartal 2015 erhielten etwas über 90.000 Patienten in demselben Quartal eine Amlodipin-Verordnung. 41.276 von diesen Patienten erhielten Verordnungen mit insgesamt mehr als 120 DDD Simvastatin, entsprechend mehr als 40 mg täglich. Für sieben dieser Patienten wurde innerhalb des Quartals ein Muskelriss diagnostiziert, für 241 Patienten (0,6 Prozent) eine idiopathische Rhabdomyolyse und für weitere 290 Patienten (0,9 Prozent) eine arzneimittelinduzierte Myopathie. Erstaunlich ist, dass im Vergleich zu den Patienten mit geringeren Simvastatin-Dosierungen, nämlich weniger als oder genau 120 DDD (40 mg täglich oder weniger), die genannten Diagnosen nur im Fall der Muskelrisse (zwei Fälle) weniger auftauchten. Ansonsten fanden sich auch hier 0,6 Prozent Rhabdomyolysen beziehungsweise sogar ein Prozent Myopathien. Dieses Bild ändert sich auch nicht, wenn man auf diejenigen eingrenzt, die 20 mg täglich oder weniger Simvastatin verordnet bekamen.

Die weiter oben beschriebene unterschiedliche genetische Ausstattung der Patienten kann dazu beitragen, dass auch bei niedrigen Simvastatin-Dosierungen muskuläre Schwierigkeiten auftreten.

Es mag auch an der Unschärfe liegen, dass die Daten nur widerspiegeln, was verordnet wurde und nicht, was tatsächlich durch die Patienten eingenommen wurde. Dass die Einnahmetreue der Patienten über alle Krankheitsformen hinweg auch bei der lipidsenkenden Therapie eines der größten Versorgungsprobleme darstellt, ist bekannt [7]. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass im letzten Verordnungsquartal eines Kalenderjahres, wie hier im vierten Quartal 2015, die Arzneimittelverordnungen über alle Indikationen hinweg am höchsten sind. Demgegenüber sind sie zu Beginn eines Kalenderjahres am niedrigsten, was die Vermutung nahelegt, dass sich die Patienten gegen Jahresende gern Verordnungen für einen längeren Zeitraum als ein Quartal ausstellen lassen. Werden die ausgegebenen Medikamente in dem Bezugszeitraum nicht eingenommen, können Rückschlüsse auf Krankheitsdaten nur unter Vorbehalt getroffen werden. Zusätzlich wurde in dieser Querschnitts-Datenerhebung nicht nach weiteren Arzneimitteln und Komorbiditäten gefahndet, die die Diagnosen mitbedingt haben können. So finden sich beispielsweise

Falldarstellungen in der Literatur, die erst über die geschilderte Muskelsymptomatik berichten, wenn ein dritter oder zusätzlicher Arzneistoff bei Verschärfung einer gleichzeitig bestehenden Grunderkrankung eingenommen wird [8].

Fazit

Auch wenn das Nebenwirkungs- und Wechselwirkungspotenzial etablierter Wirkstoffe bekannt ist, verliert es nicht seine Bedeutung, gerade auch bei sehr häufig eingesetzten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen. Da nicht jede mögliche Wechselwirkung klinisch in Erscheinung treten muss, darf ihre Symptomatik bei zahlreichen unauffälligen Patienten nicht in Vergessenheit geraten. Bei Neueinstellungen und Dosisänderungen oder auch neuer, veränderter Begleitmedikation können kleine Packungsgrößen zu Beginn dazu beitragen, den Patientenkontakt zu verstärken und so frühzeitig Warnsignale zu erkennen.

Dr. rer. nat. Kerstin Behnke (KVB)

CK	Simvastatin 20 mg With amlopidine Without amlopidine N (%)	Simvastatin 80 mg With amlopidine Without amlopidine N (%)
CK > 5x ULN	4 (0,3) 4 (0,3)	22 (2,1) 13 (1,2)
CK > 10x ULN	1 (0,1) 1 (0,1)	10 (0,9) 3 (0,3)
CK > 40x ULN	0 (0) 0 (0)	3 (0,3) 2 (0,2)

Table 3: SEARCH: CK elevations – simvastatin 20 mg versus simvastatin 80 mg, with and without concomitant use of amlodipine (entnommen aus dem FDA-Bericht; Fußnote 5)

- [1] Pedersen T. R. et al., Lancet 1994, 344: 1383-89.
- [2] HPS Study collaborative group, Lancet 2002, 360: 7-22.
- [3] Wilke R.A. et al., Clin Pharmacol Ther 2012, 92 (1): 112-117.
- [4] Ekhardt C. et al, Br J Clin Pharmacol 2016, early view online, 16. May; DOI:10.1111/bcp.12973.
- [5] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm283137.htm>
- [6] SEARCH collaborative study group, Lancet 2010, 376; 9753:1658-69.
- [7] Schedlbauer A1, Davies P, Fahey T; Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;(3):CD004371.
- [8] Attaran-Bandarabadi M. et al., Internist 2016, online 11. Mai; DOI 10.1007/s00108-016-0060-8.; De Schryver N. et al., Case Rep Nephrol. 2015; 2015:761393. doi: 10.1155/2015/761393. Epub 2015 Mar 26.