

Myopathie bei schwerer koronarer Herzkrankheit

Lektoren: Prof. Dr. Thomas Hohlfeld, Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
PD Dr. Frank C. Schoebel, Kardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

ABSTRACT: In some instances coronary artery disease (CAD) occurs at a young age. We describe a 49 year old patient with a 12 year history of CAD. He underwent coronary artery bypass surgery and had several intracoronary interventions (PTCA). After a decade of uneventful pharmacotherapy he developed severe symptoms of myopathy, joint swellings and pain and Raynaud-like circulatory problems in response to drugs such as statins, ezetimib, nicotinic acid, ACE-inhibitors, angiotensin I receptor blockers and the calcium antagonist manidipin. His current medication is not sufficient to treat his CAD, his hyperlipidemia and his hypertension. We discuss how his pharmacotherapy might be changed to circumvent these problems and to allow guideline-conforming therapy.

Fallbeschreibung

Seit einigen Jahren wird der 49-jährige männliche Patient G.G. von mir ambulant medizinisch betreut. Herr G.G. musste sich bereits im Alter von 36 Jahren nach Diagnose einer schweren koronaren 3-Gefäß-Erkrankung einer Bypassoperation am Herzen unterziehen. Auch danach waren weitere koronare Interventionen einschließlich mehrfacher koronarer Versorgung mit Stents (metallische intraluminale Gefäßstütze) erforderlich. Herr G.G. weist darüber hinaus mehrere weitere Begleiterkrankungen und Risiken auf, die die koronare Herzkrankheit (KHK) verschlimmern. Derzeit besteht eine Hypercholesterolemie mit einer LDL-Plasmakonzentration von 118–141 mg/dl sowie einer Vermehrung atherogener Lipidfraktionen [z.B. LP(a)]. Hinzu kommt eine therapiebedürftige Hypertonie. Darüber hinaus liegt ein erhöhtes arterielles und venöses Thromboserisiko vor, welches sich als Folge einer genetischen Disposition manifestiert (**Tabelle 1**). Nach den derzeit gültigen Richtlinien (1) ist bei Herrn G.G. eine kombinierte Pharmakotherapie erforderlich, die ein Statin, einen β -Blocker, niedrig dosierte Acetylsalicylsäure und einen ACE-Hemmer umfassen sollte.

Bei Herrn G.G. besteht allerdings eine starke Neigung zur Entwicklung von Myopathien mit starken subjektiven Beschwerden, jedoch ohne Erhöhung der Kreatinkinase. So kam es nach Umstellung einer 12-jährigen Behandlung mit Simvastatin (infolge der Vertriebeinstellung von Denan) auf Atorvastatin zu Muskel- und Thoraxschmerzen. Ähnliche Symptome traten auch unter anderen Statinen, Niacin und nach Gabe der Kombination Ezetimib/Simvastatin auf. Teilweise zeigten sich Gelenkschwellungen und Gelenkschmerzen (unter Manidipin und Candesartan) und Raynaud-ähnliche Symptome (Manidipin, Ramipril). Unter Niacin trat eine Flush-Symptomatik auf. Dies alles macht die praktische Umsetzung der **Leitlinien** zur Pharmakotherapie der KHK schwierig. Die aktuelle Medikation von Herrn G. G. (**Tabelle 2**) reicht nicht aus, die Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zu kontrollieren.

Frage

Kann eine die Metabolisierung der Arzneimittel verändernde Leberfunktionsstörung der Myopathieneigung speziell und den vielfachen

Arzneimittelunverträglichkeiten im allgemeinen zugrunde liegen? Lässt sich die Pharmakotherapie bei dem Patienten G. G. verbessern?

Antwort

Leberfunktionsstörung

Die Mehrzahl der von Herrn G.G. nicht tolerierten Arzneimittel (CSE-Hemmer, Calciumantagonisten, AT₁-Antagonisten, Clopidogrel) unterliegen wenigstens teilweise einer hepatischen Metabolisierung, so dass grundsätzlich eine relative Überdosierung infolge verzögerter Metabolisierung in Betracht gezogen werden könnte (2,3). Ein Anhaltspunkt für eine herabgesetzte Leberfunktion (z.B. pathologisch erhöhte Leberenzyme) besteht aber offenbar nicht. Falls eine genauere Beurteilung der hepatischen Metabolisierungsfunktion dennoch benötigt wird, gäbe es Methoden zur Messung. Dies kann z.B. mit dem Aminopyrin-Atemtest geschehen, der das mikrosomale Monooxygenasesystem der Leber prüft und in der Hepatologie verwendet wird.

Die von dem Patienten nicht vertragenen Arzneimittel werden über unterschiedliche Metabolisierungswege in der Leber verstoffwechselt (s.u.), was gegen einen genetischen Polymorphismus eines bestimmten Leberenzym spricht (Fluvastatin: CYP2C9, Atorvastatin: CYP3A4, Pravastatin CYP-unabhängig, Ezetimib: Glucuronyltransferasen in Darm und Leber).

Es wäre in diesem Zusammenhang interessant zu wissen, ob neben den beschriebenen Muskel- und Gelenkschmerzen auch überschießende therapeutische Effekte auftreten, wie z.B. Orthostasebeschwerden/Hypotension unter Antihypertensiva. Dies wäre ein Hinweis für erhöhte Wirkstoffspiegel infolge pharmakokinetischer Ursachen.

CSE-Hemmer: Myopathien, wie sie für CSE-Hemmer gut bekannt sind, sind für sehr viele Pharmaka beschrieben, wobei zumeist die biochemischen Mechanismen nicht geklärt sind. Es ist auch möglich, dass vorbestehende, subklinisch verlaufende Muskelerkrankungen erst unter Statinen oder anderen Pharmaka symptomatisch werden. Literaturangaben dazu sind leider spärlich. Insofern wäre die Abklärung einer möglichen neuromuskulären Störung sinnvoll.

Es fällt auf, dass Simvastatin, welches im wesentlichen in der Leber (via CYP3A4) metabolisiert wird, von diesem Patienten über lange Zeit gut vertragen wurde, bis dann auf einen anderen CSE-Hemmer umgestellt wurde. Vielleicht wäre es ganz pragmatisch den Versuch wert, noch einmal eine Monotherapie mit Simvastatin zu versuchen. Hierfür stehen verschiedene Simvastatin-Fertigarzneimittel zur Verfügung. Zu achten wäre dabei darauf, dass manche andere Arzneimittel den Metabolismus von Simvastatin über CYP3A4 hemmen und damit Nebenwirkungen provozieren können. Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp, Diltiazem, einige Makrolidantibiotika, Azolantimykotika und Serotoninwiederaufnahmehemmer gehören dazu. Vorsicht auch bei Grapefruitsaft, dessen Inhaltsstoffe ebenfalls diesen Stoffwechselweg hemmen können.

Niacin: Myopathien, teils in Kombination mit Statinen, sind auch hier bekannt. Anamnestisches bzw. familiäres Auftreten von Muskelerkrankungen wird vom Hersteller ausdrücklich als prädisponierender Faktor genannt. Flush ist ebenfalls eine häufige Nebenwirkung (geringer bei einschleichender Dosierung, verliert sich meist bei Langzeittherapie, tritt aber nach Therapiepausen wieder auf). Eine etwas besser verträgliche Alternative soll Acipimox sein.

ACE-Hemmer: Muskelkrämpfe und Geschmacksstörungen sind bekannte Nebenwirkungen, Muskelschwäche weniger. Die meisten ACE-Hemmer werden überwiegend renal eliminiert (Ausnahme Fosinopril), so dass eine Leberstoffwechselstörung als Ursache der Nebenwirkungen eher unwahrscheinlich ist. Verstärkung oder Auslösung von Raynaud-Symptomen wurden unter ACE-Hemmern beschrieben, der Mechanismus ist unklar. Raynaud-ähnliche Symptome sind für β -Blocker bekannt, auch bei den β_1 -selektiven β -Blockern (inclusive Bisoprolol), hier infolge Blockade der dilatierenden vaskulären Betarezeptoren.

Candesartan: Myopathien, wie bei den Statinen, sind hier weniger typisch. ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten begünstigen bei disponierenden Faktoren (K⁺-reiche Ernährung, Analgetika/Antiphlogistika, Nierenfunktionsstörungen) Hyperkaliämien, die sich u.U. als Muskelschwäche, Kribbeln und Geschmacksstörungen äußern können.

Clopidogrel: Miktionsstörungen sind bislang nicht bekannt. Arthritiden und Myalgien können vorkommen, allerdings sehr selten. Für Miktionsstörungen könnte im Rahmen der aktuellen Medikation

allerdings Opipramol verantwortlich sein. Dieses den trizyklischen Antidepressiva verwandte Mittel hat eine anticholinerge Wirkung. Die Elimination von Opipramol erfolgt in der Leber über CYP2D6, für das genetische Polymorphismen bekannt sind. Etwa 10% der Bevölkerung hat eine beträchtlich reduzierte Aktivität dieses Stoffwechselwegs („Langsammetabolisierer“) mit entsprechend erhöhter Empfindlichkeit für Nebenwirkungen (4,5). Auch einige Betablocker und Antiarrhythmika unterliegen diesem Abbauweg. Es wäre zu prüfen, ob auf die Behandlung mit Opipramol evtl. verzichtet werden kann. **Manidipin:** Arthralgien wurden in seltenen Fällen unter Kalziumantagonisten, z.B. Amlodipin, beschrieben und sind damit auch bei Manidipin denkbar, auch wenn in dessen Fachinformation nicht aufgeführt. Überraschend ist hier allerdings das Auftreten von Raynaud-Syndrom, denn Dihydropyridine werden als periphere Vasodilatoren bei der Behandlung des Raynaud-Syndroms eingesetzt. Im Koronarsystem wurden bei schnell anflutenden Dihydropyridinen Steal-Phänome diskutiert. Ob so etwas auch peripher vorkommen kann ist schwer zu sagen. Ohne Anhaltspunkte für eine fortgeschrittene periphere AVK in der oberen Extremität wohl eher nicht. Zu denken wäre auch daran, ob das Raynaud-Problem durch zeitgleich gegebene Betablocker erklärt werden könnte.

Antihypertensive Therapie

Generell wäre zu raten, eine 2- oder 3-fach-Kombination einzusetzen, damit Nebenwirkungen gering gehalten werden. Da die beschriebenen Nebenwirkungen keineswegs alle klassenspezifisch sind, kann auch der Wechsel auf einen anderen Wirkstoff derselben Gruppe erfolgreich sein.

Sofern Concor (Bisoprolol) vertragen wird, sollte es beibehalten werden, wobei allerdings die in der aktuellen Medikation angegebene Dosis (1 x 0,6) für eine effektive Blutdruckkontrolle bei Monotherapie zu gering erscheint (vorsichtiges Hochtitrieren möglich?). Alternativ könnte man sich vorstellen, dass vasodilatatorische β -Blocker (z.B. Carvedilol) in Frage kommen, da hier mehrere synergistische Wirkprinzipien (α - und β -Blockade) zusammenkommen und Myopathien im engeren Sinne in der Literatur nicht auftauchen (jedoch „Gliederschmerzen“). Auch sind kleine Dosierungen für den Einstieg verfügbar. Unter Carvedilol sollen Raynaud-Symptome (wohl wegen der α -Blockade) bisher nicht vorgekommen sein. Ein ungünstiger Einfluss auf die Lipide scheint auch nicht zu bestehen. ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten sind bei diesem Patienten wahrscheinlich wegen der Myalgien, die bei diesen Mitteln wiederholt beschrieben wurden, problematisch.

Empfehlenswerte Kombinationspartner für Betablocker sind die Diuretika. Sofern keine Nierenfunktionsstörungen vorhanden sind, wäre z.B. Hydrochlorothiazid in kleiner Dosis (12,5 mg) vorzuschlagen, wo die bei Thiaziden beschriebenen ungünstigen Wirkungen auf den Lipidstoffwechsel keine Rolle spielen dürften. Schleifendiuretika (retardiertes Furosemid, Torasemid) kommen alternativ in Frage. Bei Diuretika ist bei diesem Patienten besonders auf eine gute Hydrierung (Hypovolämie \rightarrow Thrombose) und einen ausgeglichenen Kaliumhaushalt (Hypokaliämie \rightarrow Fettstoffwechselstörungen, Muskelprobleme) zu achten.

Polymorphismus	Bedeutung
homozygoter MTHFR-Polymorphismus (C677T, Homozystein normal)	vaskulär bedingte erhöhte Thrombogenität
Polymorphismus im PAI-1-Gen (4G/5G)	verminderte endogene Thrombolyse
heterozygoter Polymorphismus GP Ia (C807T)	verstärkte Thrombozytenaggregation
heterozygoter Polymorphismus GPIIa beta3 (T33C)	verstärkte Thrombozytenaggregation

(MTHFR = Metylen-Tetra-Hydro-Folat-Reduktase, PAI = Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, GP = Glykoprotein)

Tabelle 1

Arzneistoff	Dosierung
Isosorbiddinitrat, retard	20mg, morgens
Opipramol	50mg, morgens
Omega-3-Säurenethylester (Fischölextrakt)	1000mg, abends
Phenprocoumon	nach INR
Bisoprolol	0,6mg, morgens
Zopiclon	3,25mg, zur Nacht

Tabelle 2

Lieraturhinweise

1. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiologie 2003;92:501-521.
2. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. Lancet 2002;360:1155-1162.
3. Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. Br J Clin Pharmacol 2004;57:540-544.
4. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med 2003;348:538-549.
5. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med 2003;348:529-537.