

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
III. Medizinische Klinik

Direktor
Prof. Dr. med. Rolf A. K. Stahl

**CK-Erhöhungen unter Statintherapie und der Zusammenhang mit
dem Polymorphismus C34-T im AMPD1 Gen**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Johannes Gudjons
aus Hannover

Hamburg, 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am 20.01.2010

Veröffentlicht mit der Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. F. Ulrich Beil

Prüfungsausschuss 2. Gutachter: PD Dr. Jörg Heeren

Prüfungsausschuss 3. Gutachter: PD Dr. Dieter Flesch-Janys

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Überblick	4
1.2 Hyperlipoproteinämien und Dyslipoproteinämien	5
1.3 Lipoproteinstoffwechsel	6
1.3.1 Exogener Lipoproteinstoffwechsel	6
1.3.2 Endogener Lipoproteinstoffwechsel	7
1.3.3 Hyperlipoproteinämie	7
1.4 Therapie der Hyperlipoproteinämie	9
1.4.1 Entdeckung und Entwicklung der HMG-CoA-Reduktasehemmstoffe	9
1.5 Wirkungsweise und Nebenwirkungen der Statine	10
1.6 Entstehung der Myopathie unter Statintherapie	15
1.7 Muskelschmerzen CK-Erhöhungen anderer Genese	16
1.8 Myoadenylat-Desaminase	16
1.9 Fragestellung	18

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv	19
2.2 Ablauf der Behandlung	19
2.3 Erfassung der Patientendaten	20
2.4 Auswertung der Datenbank	24
2.5 Genetische Untersuchung der beiden Patientenkollektive	24
2.5.1 Geräte	24
2.5.2 Kleinmaterial	25
2.5.3 Reagenzien	25
2.5.4 Enzyme	25
2.6 Methoden zum Nachweis des Polymorphismus C34-T im AMPD1-Gen	26
2.6.1 DNA	26
2.6.2 Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR, polymerase chain reaction)	26
2.6.2.1 Prinzip der PCR	26
2.6.2.2 Amplifikation des AMPD1-Segmentes	28
2.6.3 Behandlung des Amplifikates mit Restriktionsenzymen	29

2.6.3.1 Restriktionsbehandlung des AMPD1 Amplifikates mit dem Enzym HpyCH4IV	29
2.6.4 Elektrophoretische Auftrennung und Darstellung der amplifizierten DNA-Fragmente	30
2.6.4.1 Prinzip der Gel-Elektrophorese	30
2.6.4.2 Durchführung der Gel-Elektrophorese	30
2.7 Auswertung der Dokumentation der experimentellen Ergebnisse	30

3. Ergebnisse

3.1 Verteilung des Patientenkollektivs auf die Art des eingenenen Statins	32
3.2 Vorkommen von Muskelschmerzen im Patientenkollektiv	34
3.3 Verteilung des Patientenkollektivs auf Männer und Frauen	35
3.4 Verteilung der Statineinnahme	36
3.4.1 Männern	36
3.4.2 Frauen	38
3.5 Zeitraum der CK-Wertbestimmung	40
3.6 Verteilung der Transaminasenerhöhungen im Patientenkollektiv	41
3.7 TSH-Wertverteilung im Patientenkollektiv	43

4. Unterscheidung des Patientenkollektivs auf den Polymorphismus C34T im AMPD1 Gen

4.1 Häufigkeit der Allelfrequenz von T im untersuchten Gen	47
4.2 Muskelschmerzen in dem Kollektiv mit CK-Erhöhungen	47

5. Diskussion

5. Diskussion	48
---------------	----

6. Zusammenfassung

6. Zusammenfassung	54
--------------------	----

7. Literaturverzeichnis

7. Literaturverzeichnis	55
7.1 Inhaltsverzeichnis der Tabellen	68

7.2 Inhaltsverzeichnis der Abbildungen	68
7.3 Inhaltsverzeichnis der Grafiken	69
8. Eidesstattliche Erklärung	
8. Eidesstattliche Erklärung	70

CK-Erhöhungen unter Statintherapie und der Zusammenhang mit dem Polymorphismus C34-T im AMPD1 Gen

1.1 Überblick

Die Anwendung von 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-Co A) Reduktaseinhibitoren hat die Behandlung von Hypercholesterinämien revolutioniert. Statine sind die meistverschriebenen Medikamente in der Therapie der Hypercholesterinämien, da sie das LDL-Cholesterin effektiv senken und zudem nebenwirkungsarm sind. [111]

Zu den bekannten Nebenwirkungen zählen CK-Erhöhungen, die mit und ohne Muskelschmerzen auftreten und bis hin zu einer Rhabdomyolyse führen können.

Klinisch signifikante Muskelschmerzen, definiert als Serum CK-Erhöhungen um mehr als das 10fache der Norm in Verbindung mit einer Rhabdomyolyse, treten mit einer Häufigkeit von weniger als 0,5% auf. [1-4]

Bis heute ist die Ursache der statininduzierten Myopathie nicht bekannt.

CK-Erhöhungen mit und ohne Muskelschmerzen sind auch die klinische Erscheinungsform des Polymorphismus C34-T im AMPD1 Gen, der die Myoadenylat-Desaminase codiert. Dieses Enzym ist die muskelspezifische Isoform der AMP-Desaminase. Es katalysiert im Purinstoffwechsel unter NH₃-Abspaltung die Desaminierung von AMP zu IMP.

Der Polymorphismus im Purinstoffwechsel löst bei den Trägern dieser Variante Muskelschmerzen und CK-Erhöhungen aus. [5]

Aufgrund des ähnlichen klinischen Bildes der Patienten, die entweder Träger der beschriebenen Genvariante sind, oder Muskelschmerzen und CK-Erhöhungen während einer Statintherapie erleiden, befasst sich diese Arbeit mit der Hypothese, ob der Polymorphismus C34-T im AMPD1 Gen einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung von Muskelschmerzen und CK-Erhöhungen bei einer Statintherapie darstellt.

In der Einleitung wird zuerst der Lipoproteinstoffwechsel mit den unterschiedlichen Formen der Hyperlipoproteinämien dargestellt. Daraufhin wird speziell auf die Therapie der Hyperlipoproteinämien eingegangen, wobei kurz die

Entstehungsgeschichte der Statine beschrieben wird. Weiterhin werden die bekannten Nebenwirkungen einer Statintherapie aufgezeigt und es werden die bekannten Ursachen einer CK-Erhöhung dargelegt.

Im zweiten Teil der Einleitung wird die Genvariante C34-T im AMPD1 Gen beschrieben.

1.2 Hyperlipoproteinämien und Dyslipoproteinämien

Ein hoher Plasmacholesterinspiegel ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK. [6-7] In der Therapie sind als Zielwerte sowohl niedrige LDL-Cholesterinspiegel als auch eine Erhöhung des HDL Cholesterins auf Werte über 35 mg/dl und Triglyzeride unter 200 mg/dl anzustreben. Nach neuesten Erkenntnissen sind die in der Abbildung 1 aufgeführten Zielwerte für das LDL-Cholesterin bei der Behandlung der HLP zu erreichen.

Tabelle 1.1: Zielwerte des LDL-Cholesterins bei der Behandlung der HLP¹

Risikofaktoren	LDL-Cholesterinzielwert
Ohne zusätzliche Risikofaktoren	<160mg/dl (4,1mmol/L)
Mit Risikofaktoren und einem 10-Jahres-Risiko von 10 bis 20 Prozent	<130mg/dl (3,4mmol/L)
Bei koronarer Herzkrankheit oder äquivalentem Risiko (Diabetes mellitus, Bauchortenaneurysma)	<100mg/dl (2,6mmol/L)
Als therapeutische Option bei hohem Risiko, beispielsweise bei akutem Koronarsyndrom	<70mg/dl

Die Zielwerte der Therapie der Hyperlipoproteinämie sind ohne Risikofaktoren ein LDL-Zielwert von unter 160mg/dl. Mit Risikofaktoren sollte der Zielwert schon bei 130mg/dl sein. Bei dem Vorliegen einer KHK sind die angestrebten Werte schon unter 100mg/dl anzusehen. Als therapeutische Option wird der LDL-Zielwert unter 70mg/dl diskutiert.

¹ Quelle: NCEP-Report, Circulation 2004; 110: 227-39.

1.3 Lipoproteinstoffwechsel

Lipide werden im Körper vielseitig benötigt. Sie sind Bestandteile der Zellmembran sowie gebündelte Energieträger. Zudem werden sie zur Synthese einiger Hormone benötigt. Da Lipide im wässrigen Milieu nicht löslich sind, werden sie im Darmepithel und in der Leber an Apoproteine gebunden. Apoproteine vermitteln nach außen eine Wasserlöslichkeit und bilden nach innen einen unpolaren Kern von Triglyzeriden und Cholesterinmolekülen.

Die unterschiedliche Zusammensetzung der Lipoproteinpartikel im Blut und im Lymphsystem lässt es zu, mehrere Partikel aufgrund deren Dichte voneinander abzutrennen. Man unterscheidet zwischen folgenden Lipoproteinen:

- Chylomikronen: Sie transportieren die exogenen langkettigen Fettsäuren aus der Nahrung.
- VLDL: (very low density lipoproteins) Sie werden aus Fettsäuren und Apoproteinen in den Hepatozyten gebildet und transportieren endogene in der Leber synthetisierte Triglyzeride.
- LDL: (low density lipoproteins) Sie entstehen aus VLDL-Remnants in der Leber. Die LDL-Partikel haben den größten Anteil an Cholesterin (65%).
- HDL: (high density lipoproteins) Sie werden sowohl in der Leber, als auch im Dünndarm gebildet. HDL-Partikel mobilisieren Cholesterin aus dem Gewebe und führen es zur Leber zurück.

1.3.1 Exogener Lipoproteinstoffwechsel

Die mit der Nahrung aufgenommenen Fette werden im Darmepithel zu Chylomikronen umgebaut und dann ins Lymphsystem abgegeben. Über den Ductus thoracicus gelangen die Chylomikronen in die Blutbahn. Nun werden die in den Chylomikronen enthaltenen Triglyzeride durch die an der Oberfläche der Endothelzellen lokalisierte Lipoproteinlipase hydrolisiert. Die daraus entstehenden Fettsäuren werden an die Muskulatur und ans Fettgewebe weitergeleitet. Bei gedecktem Energiebedarf werden die Fettsäuren oxidiert und es entstehen triglyzeridarme Lipoproteine, die aus Cholesterin, Phospholipiden und Apoproteinen bestehen. Diese Reste werden entweder an HDL-Partikel gebunden oder als Remnants zurück zur Leber transportiert. Hier findet eine weitere Verstoffwechslung statt. Das Cholesterin wird teilweise wie die Phospholipide über die Galle in den

Dünndarm ausgeschieden und dort wiederum über den enterohepatischen Kreislauf aufgenommen und zu Chylomikronen umgewandelt.

1.3.2 Endogener Lipoproteinstoffwechsel

Die Leber ist Ausgangspunkt des endogenen Fettstoffwechsels. Überschüssige Nahrungskalorien werden in der Leber zu VLDL-Partikeln synthetisiert. Die VLDL-Partikel werden nun an das Blut abgegeben und in den Kapillaren des Fett- und Muskelgewebes durch die Lipoproteinlipase hydrolisiert. Die dabei entstehenden freien Fettsäuren werden entweder im Fettgewebe gespeichert, oder direkt zur Deckung des Energiebedarfs verwertet. Bei diesem Prozeß entstehen die IDL-Partikel (intermediate density lipoproteins), die aus den restlichen Bestandteilen der VLDL-Partikel bestehen. Für die IDL sind nun zwei Stoffwechselwege vorgesehen. Entweder werden die IDL-Partikel direkt zur Leber transportiert, oder sie werden intravasal zu LDL-Partikeln umgebaut.

Diese Partikel sorgen letztendlich für die ausreichende Versorgung des extrahepatischen Gewebes mit Cholesterin. Das Cholesterin wird anhand des LDL-Rezeptors in die Zellen aufgenommen. Bei defekten Rezeptoren gewinnen andere Abbauege der LDL-Partikel an Bedeutung. Makrophagen und Zellen des RES bauen diese Partikel nun ab, was zur Entstehung atherosklerotischer Plaques in der Gefäßwand führt.

Die HDL-Partikel dagegen haben eine antiatherogene Wirkungsweise, da sie Cholesterin aus den extrahepatischen Zellen zur Leber zurückführen. [8]

1.3.3 Hyperlipoproteinämie

Man unterscheidet zwei Formen der Hyperlipoproteinämie. Die primäre Form umfasst die genetischen Störungen des Lipidstoffwechsels, wohingegen die sekundäre Form bei Organ-Stoffwechsel- oder endokrinologischen Erkrankungen vorkommt. Zu diesen Erkrankungen werden gezählt:

- Diabetes mellitus
- Lebererkrankungen: Hepatitis, Cholestase, primäre biliäre Zirrhose, Alkohol, Zieve-Syndrom
- Nierenerkrankungen: Insuffizienz, Nephrotisches Syndrom
- Hypothyreose

- Dysproteinämien: Myelom, Makroglobulinämie, Lupus erythematodes, Autoimmunhyperlipidämie, Amyloidose
- Exogene Ursachen: Alkohol, Pille, Thiazide, Kortikosteroide
- Sonstige Faktoren: Akromegalie, Morbus Cushing, Hyperparathyreoidismus, idiopathische Hyperkalzämie, Hypophyseninsuffizienz, Schwangerschaft, Pankreatitis, Glykogenosen, Porphyrie, Malignome, Anorexia nervosa, Stein-Leventhal-Syndrom

Bei den primären Hyperlipoproteinämien wird die Unterteilung anhand des Musters von Fredrickson vorgenommen [9].

Im der folgenden Tabelle sind Hyperlipidämie-Muster nach der WHO-Einteilung aufgelistet.

Tabelle 1.2: Unterteilung der Hyperlipoproteinämien nach der WHO²

		Hyperlipidämie-Muster nach WHO-Einteilung					
		I	Ila	Ilb	III	IV	V
Bio- chemie	Triglyzeride im Plasma	↑	Normbereich	↑	↑	↑	↑
	Cholesterin-LDL im Plasma	(↓)	↑	↑	Normbereich	Normbereich	Normbereich
	Cholesterin (gesamt) im Plasma	Normbereich	↑	↑	(↑)	(↑)	↑
	Erhöhte Lipoproteinfraktion	Chylomikronen	LDL	LDL und VLDL	Remnants	VLDL	Chylomikronen und VLDL
Ätiologie	Primäre Erkrankung	Lipoprotein-lipase-defizienz ApoC-II-Mangel	Familiäre Hypercholesterinämie	Familiäre kombinierte Hyperlipidämie	Familiäre Hyperlipidämie Typ III	Familiäre Hypertriglyzeridämie	Familiäre Hypertriglyzeridämie ApoC-II-Defizienz
	Vorkommen	1:1 Mio	1:500	1:300	1:5000	Selten	Selten

Es werden grundsätzlich 5 Hyperlipidämie-Muster unterschieden. Typ I zeichnet sich durch eine Erhöhung der Triglyzeridfraktion bei nicht erhöhtem Gesamtcholesterin aus. Der Typ Ila dagegen fällt durch das erhöhte Gesamtcholesterin sowie der Erhöhung der LDL-Fraktion im Plasma auf. Bei dem Typ Ilb sind zusätzlich die Triglyzeride im Plasma erhöht. Die Typen III bis V unterscheiden sich lediglich bezüglich der erhöhten Lipoproteinfraktion.

² Böcker W, Denk H, Heitz PU (2004) Pathologie, 3.Aufl., Urban&Fischer, München Jena, S. 1107

1.4 Therapie der Hyperlipoproteinämie

Grundsätzlich ist bei einer Hypercholesterinämie eine Umstellung der Ernährung indiziert. Ist es trotz diätischer Maßnahmen nicht möglich, die für den betreffenden Patienten erwünschten Werte für das LDL- und HDL-Cholesterin sowie der Triglyzeride zu erreichen, muss eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden. Dies ist bei Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie in der Regel notwendig.

In Frage kommen dabei die HMG-CoA-Reduktasehemmer, die Anionenaustauscherharze, Fibrate, sowie Nikotinsäure und -derivate. [10]

1.4.1 Entdeckung und Entwicklung von HMG-CoA-Reduktasehemmstoffen

Akiro Endo begann 1971 nach einer von Schimmelpilzen erzeugten Substanz zu suchen, die die Synthese von Cholesterin in der Leber hemmt und vermindert.

1976 entdeckten sie einen Pilz-Metaboliten, isoliert vom *Penicillium citrinum*, der ML- 236 B (Compactin / Mevastatin) genannt wurde. Compactin bot sich jedoch nicht als Medikament an, da viele Nebenwirkungen auftraten. [11]

Drei Jahre später, 1979, fand Akiro Endo neun weitere HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe, isoliert aus dem Schlauchpilz *Monascus ruber*, darunter das besonders aktive Monacolin K, [12] das zeitgleich in den USA in den Forschungslaboratorien der Pharmafirma Merck Sharp & Dohme im Gießkannenschimmel *Aspergillus terreus* isoliert und Mevinolin benannt wurde.

Mevinolin wurde 1987 in den USA erstmals zugelassen und ist seitdem unter dem Namen Lovastatin als Cholesterinsenker auf dem Markt.

Bis die ersten halbsynthetischen Statine Simvastatin und Pravastatin zugelassen wurden, dauerte es noch vier weitere Jahre. Den halbsynthetischen Statinen folgten schließlich die vollsynthetischen Statine Fluvastatin und Atorvastatin. [13]

Die Auswirkungen einer lipidsenkenden Therapie durch Statine wurden erst nach 1994 in der Veröffentlichung der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s) gezeigt. Diese Studie wies nach, dass bei Hochrisikopatienten mit manifester KHK und stark erhöhtem LDL-Cholesterin nach fünfjähriger Behandlung mit Simvastatin eine Senkung der Mortalität durch die KHK um 42% und eine Senkung der Gesamtmortalität um 30 % im Vergleich zur Placebo- Gruppe möglich war. [14]

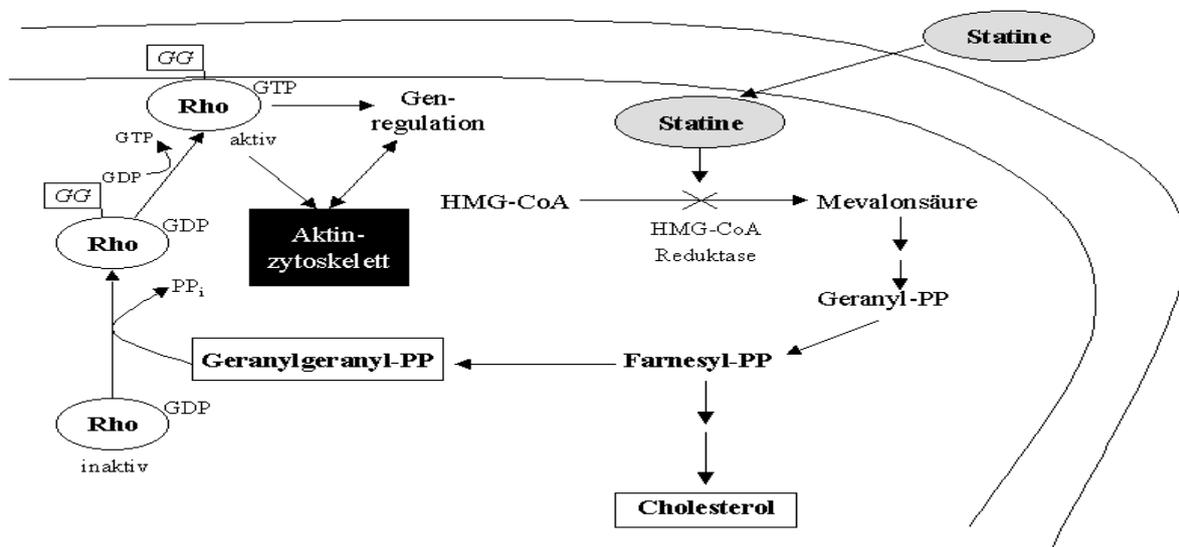
Des Weiteren bestätigten die beiden Primärpräventionsstudien WOSCOPS und AFCAPS / TexCAPS einen Nutzen in der Primärprävention. [15]

1.5 Wirkungsweise und Nebenwirkungen der Statine

In der Cholesterinbiosynthese der Leber ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Überführung der aktivierten 3-Hydroxy-3-methyl-Glutarsäure (HMG-CoA) in Mevalonsäure. Dieser Schritt wird von dem Enzym HMG-CoA-Reduktase katalysiert, welches im glatten endoplasmatischen Retikulum der Leber lokalisiert ist.

Es kann durch Substanzen (Statine), die dem Substrat strukturell ähnliche Gruppen enthalten, gehemmt werden. [16]

Abbildung 1.1: Wirkungsweise der HMG-CoA-Reduktasehemmstoffe³



Das Statin hemmt die Überführung der aktivierten 3-Hydroxy-3-methyl-Glutarsäure (HMG-CoA) in Mevalonsäure. Dieser Schritt wird von dem Enzym HMG-CoA-Reduktase katalysiert, welches im glatten endoplasmatischen Retikulum der Leber lokalisiert ist und durch das Statin gehemmt wird. Folge dieser Hemmung ist eine verminderte Cholesterin-Synthese.

Folge der verminderten Cholesterin-Synthese aufgrund der HMG-Reduktas-Hemmstoffe ist die Steigerung der Ausstattung der Leberzellen mit LDL-Rezeptoren, so dass vermehrt LDL-Cholesterin aus dem Blut aufgenommen werden kann.

³ U. Laufs, J.K. Liao: Targeting Rho in Cardiovascular Diseases. Circulation Research 2000, 87, S. 526 – 528.

Lovastatin und Simvastatin sind Prodrugs, die nach oraler Applikation in der Leber in die aktiven Hydroxysäuren umgewandelt werden, indem ihr Lacton-Ring aufgespalten wird.

Pravastatin hingegen liegt schon in seiner Wirkform vor, also mit geöffnetem Lacton-Ring.

Bei Fluvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin handelt es sich um synthetische Substanzen, die schon in ihrer Wirkform vorliegen und deren Ringsystem sich deutlich von den drei anderen Statinen unterscheidet.

Die Metabolisierung der Substanzen ist unterschiedlich. Bis auf Pravastatin sind alle Statine lipophil. Ihre Absorptionsraten liegen zwischen 30% und 98%. Auf Grund der unterschiedlichen hepatischen Extraktion unterscheidet sich die orale Bioverfügbarkeit der Statine. Sie beträgt bei Lovastatin und Simvastatin maximal 5%, bei Atorvastatin 12%, bei Pravastatin 17 % und bei Fluvastatin finden sich in der Literatur Angaben, die zwischen 10% bis 35 % schwanken [17]. Alle Statine werden durch Proteine des Cytochrom-P450-Systems (CYP) verstoffwechselt. Diese Enzyme, von denen die Isoformen der Klasse CYP3A4 den Hauptanteil ausmachen, werden in der Leber und in der Darmwand exprimiert [18]. Für die Metabolisierung der Statine sind 3 Isoenzyme verantwortlich, das CYP3A4, das CYP2C9 und das CYP2D6. Pravastatin wird in der Leber hauptsächlich durch Sulfatierung metabolisiert. Die Cytochrom-Komplexe 3A4 und 2C9 sind allerdings auch zu geringen Teilen bei der Verstoffwechslung von Pravastatin beteiligt [19-21]. Diese Metabolisierung spielt aber keine nennenswerte klinische Rolle, da die Serumkonzentration von Pravastatin bei gleichzeitiger Einnahme mit anderen Arzneimitteln, die den Cytochrom-Komplex hemmen, nicht ansteigt [22-24]. Bei den anderen vier Statinen muss mit einer erhöhten Rate unerwünschter Wirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Substraten bzw. Hemmstoffen der Cytochrome 3A4, 2C9 und 2D6 gerechnet werden.

Die Lipidsenker werden meist von den Patienten gut vertragen. Es sind sowohl unspezifische Nebenwirkungen, als auch spezifische Nebenwirkungen bekannt.

Zu den unspezifischen Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und gastrointestinale Beschwerden, wie Diarrhö und Obstipation. Zu den spezifischen Nebenwirkungen zählen die Hepatotoxizität, die sich laborchemisch durch erhöhte Lebertransaminasen bemerkbar macht, [25] und vor allem Muskelenzym erhöhungen durch Schädigung der Skelettmuskulatur.

Milde gastrointestinale Symptome, einschließlich Flatulenz, Dyspepsie und abdominale Schmerzen sind die am meisten beschriebenen Nebenwirkungen von Atorvastatin [26] und anderen Statinen. [27,28] Cerivastatin stellt dabei die Ausnahme dar. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen bei Cerivastatin Kopfschmerzen, Rhinitis, Pharyngitis und Sinusitis. [29]

Zudem sind hohe Dosen von Cerivastatin und auch von Lovastatin mit teratogenen Effekten bei Tieren in Verbindung gebracht worden. [29,30] Atorvastatin, Simvastatin und Pravastatin zeigen dagegen keine teratogenen Effekte in vorklinischen Tierstudien. [31,32]

Weil die Zellproliferation auf die Cholesterinsynthese angewiesen ist, sind Statine als potentiell teratogen anzusehen und sind deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert. [33]

Myopathien, die im Folgenden definiert sind, werden häufig beobachtet. Diese können sich anhand von Muskelschmerzen oder Muskelschwäche verbunden mit der Erhöhung der Kreatinkinase äußern. Selten manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund einer Myoglobulinämie. [34]

Die American Heart Association hat verschiedene Schweregrade der statinassoziierten Myopathie definiert. Die Statinmyopathie fasst jegliche Form von Muskelaaffektionen zusammen, die bei einer Einnahme eines Statins registriert werden. Bei der Myalgie treten bei normalen CK-Werten Muskelschmerzen und Krämpfe auf. Die Myositis beschreibt eine weitere Art von Muskelsymptomen. Hierunter werden Muskelbeschwerden mit CK-Erhöhungen erfasst. Eine Rhabdomyolyse ist die schwerwiegendste Form in der Definition. Dabei handelt es sich um Muskelbeschwerden und CK-Erhöhungen, die über das 10fache des oberen Normwertes hinausgehen. [35]

Der Zeitpunkt des Auftretens der muskulären Symptome befindet sich in der Regel innerhalb der ersten Wochen bis Monate, kann aber auch zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten. Eine Studie untersuchte 44 Patienten mit statinassoziierter Myopathie und fand heraus, dass die durchschnittliche Dauer bis zum Einsetzen der Muskelsymptome 6,3 Monate betrug (0,25 bis 48 Monate). Annähernd zwei Drittel der Patienten klagten innerhalb der ersten sechs Monate über die beschriebenen Nebenwirkungen. Myalgien, Muskelschwäche und Kreatinkinasewerte normalisierten sich im Zeitraum von Tagen bis Wochen nach Absetzen der Statintherapie. [36]

Die Kombinationstherapie von Statinen mit Fibraten ist mit einer noch größeren Gefahr einer Rhabdomyolyse verbunden. [37]

In Muskelbiopsien, die bei Patienten mit einer Statintherapie durchgeführt wurden, zeigten sich Befunde einer mitochondrialen Dysfunktion. Diese waren im Verlauf bei später durchgeführten Biopsien nach Absetzen der Lipidsenker teilweise reversibel. Zudem ließen sich auch bei Patienten mit ausschließlichen Myalgien und Crampi ohne CK-Erhöhungen muskelbiopsisch Zeichen einer statininduzierten Myopathie nachweisen. [38]

Prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer statininduzierten Myopathie scheinen ein erhöhtes Alter, relativ geringes Körpergewicht, weibliches Geschlecht, Multisystemerkrankungen, akute Erkrankungen und Zusatzmedikationen, die über den Cytochromkomplex Cyp 3A4 verstoffwechselt werden, zu sein. [39]

In der Studie von C.Smith et al. aus dem Jahr 1998 wurden retrospektiv 1014 Patienten, die ein Statin einnahmen aufgelistet. Dabei wurden in 0,9% der Fälle über fünffache CK-Erhöhungen festgestellt, wobei der Bezug zum Statin nicht eindeutig nachweisbar war. [40]

Die Inzidenz von Myopathien ohne Anzeichen einer Rhabdomyolyse ist in großen klinischen Studien mit einer Häufigkeit von 2 bis 11% angegeben. Klinisch signifikante Myopathien, definiert als Serum CK-Erhöhungen um mehr als das 10fache in Verbindung mit einer Rhabdomyolyse, traten mit einer Häufigkeit von weniger als 0,5% auf. [1-4]

Das Auftreten einer Rhabdomyolyse während einer Statintherapie wurde von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA untersucht, wobei in den Jahren von 1990 bis 2002 insgesamt 3339 Fälle gefunden wurden. [41]

Staffa et al. zeigten, dass in dem Zeitraum von 1997 bis 2000 bei 612 untersuchten Patienten Cerivastatin das am häufigsten mit einer Rhabdomyolyse in Verbindung gebrachte Statin war, gefolgt von Simvastatin und Atorvastatin. Dabei traten 75% der Rhabdomyolysen bei Patienten im Alter von über 50 Jahren auf. Aufbauend auf diese Analyse wurde die Inzidenz der fatalen Rhabdomyolyse mit 0,15 Todesfällen auf 1 Mio. geschätzt. [42] Bei Cerivastatin wurden 100 Todesfälle in Folge einer Rhabdomyolyse beobachtet, so dass 2001 dieses Medikament aus dem Handel genommen wurde. [43]

Das Risiko, eine Myopathie unter einer Statintherapie zu entwickeln, erscheint bei Pravastatin (<0,1%) am geringsten. [44,45] Die Sicherheit von Pravastatin 40mg/d

wurde in einer Analyse von mehr als 112 000 Patientenjahren in drei großen kontrollierten Studien bekräftigt. [46]

Das Auftreten von Muskelschmerzen ist signifikant höher bei Patienten, welche zusätzlich Medikamente einnehmen, die über den CYP3A4-Komplex verstoffwechselt werden.

Die Medikamente, die CYP3A4 inhibieren, sind unter anderem Cyclosporin, Gemfibrozil, Makrolidantibiotika (Erythromycin), [47] Itraconazole [48] und HIV Proteaseinhibitoren. [49, 50, 51]

In frühen Studien mit Lovastatin wurden bei fast 30% aller Patienten, die parallel Cyclosporin erhalten haben, Muskelschmerzen beobachtet. [27]

Andere Studien beschreiben ein gehäuftes Auftreten von Muskelschmerzen bei der Gabe von Lovastatin und Simvastatin in Kombination mit dem Fibrat Gemfibrozil. Das Risiko, eine Myositis zu entwickeln, beträgt hier je nach Studie zwischen 1% bis 5%. [27,52,53,54]

Niacin wird auch über den Komplex Cyp 3A4 metabolisiert. Studien beschreiben Fälle, in denen Niacin in Kombination mit einem Statin Myopathien hervorruft. [55]

Experimentelle Daten zeigen, dass Statine neben der cholesterinsenkenden Wirkung auch weitere positive Effekte aufweisen. Es sind eine Besserung der endothelialen Dysfunktion sowie antithrombotische und neuroprotektive Effekte beschrieben. Auch immunmodulatorische Effekte werden auf die Statine zurückgeführt. [56-61] Es konnte gezeigt werden, dass Statine die Gefäßfunktion günstig beeinflussen. Sie vermindern die vasokonstriktorische Wirkungen von Angiotensin II und Noradrenalin [62] und verstärken den vasodilatatorischen Effekt von Acetylcholin [63-65]. Die stabilisierende Wirkung auf atherosklerotische Plaques wird durch die Verminderung der Ansammlung von cholesterinreichen Schaumzellen und Makrophagen innerhalb der Plaques erreicht. Dadurch reduzieren die Statine das Risiko der Plaqueruptur [66,67]. Dieser Effekt wird noch durch Hemmung der Oxidation des LDL-Cholesterins [68], Hemmung der Cholesterinaufnahme der Makrophagen [69] und Verminderung der Adhäsion von Monocyten an das Gefäßendothel [70] unterstützt. Ein weiterer positiver Effekt besteht in der Verzögerung der Proliferation der Gefäßwandmuskulatur, wodurch das Risiko für das Auftreten einer Restenose in einem vormals betroffenen Gefäßabschnitt vermindert wird [71]. Direkte Effekte auf intrazelluläre Proteine sind auch beschrieben. Dazu zählt die Reduzierung der Thromboxan-A2-Synthese, so dass die Plättchenaggregation verzögert wird [72], die

erhöhte Synthese des Tissue-Type-Plasminogen-Aktivators und die Reduktion der Aktivität des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 mit der Folge einer erleichterten Fibrinolyse [73-75]. Eine Heraufregulierung der Expression der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase mit konsekutiver Vasodilatation wird zudem ebenfalls erreicht. [76]

1.6 Entstehung der Myopathie unter der Statintherapie

Bis heute ist die Ursache der statininduzierten Myopathie nicht bekannt. Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass der Polymorphismus C34-T im AMPD1 Gen, der bei den Trägern dieser Variante Muskelschmerzen auslösen kann, einen prädisponierenden Faktor für die Entstehung von Muskelschmerzen bei einer Statintherapie darstellt. Die Hypothese begründet sich darauf, dass die beschriebenen Muskelschmerzen sowohl bei Patienten mit einer Statintherapie, als auch bei Patienten die den Polymorphismus im AMPD1 Gen aufweisen, vorkommen. Da der beschriebene Polymorphismus in Deutschland häufig vorkommt, kann ein Zusammenhang vermutet werden.

In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert, die das Auftreten von statinassoziierten Myopathien erklären. Dazu gehört, neben der genetischen Prädisposition einiger Patienten, die Interaktion mit anderen Medikamenten. Auch das jeweils eingesetzte Statin soll eine Rolle bei der Entwicklung von klinisch auffälligen Myopathien spielen. [77-78]

Bei Lovastatin 80mg/d im Vergleich zu 40mg/d wurde eine signifikante Zunahme im Auftreten einer Myopathie berichtet. Dabei trat der Unterschied aber in sehr kleinen Bereichen auf (0.1 vs 0.2%). [79]

Es werden auch eine Membranstabilität, mitochondriale Dysfunktion und Defekte in der Zellreplikation als Ursache der statinassoziierten Myopathie diskutiert. [80]

Statine verringern die Synthese des Coenzym Q10 (CoQ10, Ubiquinone), das eine wichtige Rolle in dem Energiestoffwechsel der Muskelzellen spielt. Es wurde spekuliert, dass die Reduktion des CoQ10 zur statininduzierten Myopathien beiträgt. Einige Studien fanden heraus, dass Statine die Plasmakonzentration von CoQ10 herabsetzen, [81-83] wohingegen andere Studien diesen Zusammenhang nicht zeigen konnten. [84] Momentan lässt die Studienlage keinen Schluss zu, ob Statine den CoQ10-Level in der Skelettmuskulatur wirklich beeinflussen. [81, 85, 86]

1.7 Muskelschmerzen und CK-Erhöhungen anderer Genese

Die Gesamtkreatinkinase setzt sich aus vier Subtypen zusammen, die jeweils für verschiedene Muskelarten spezifisch sind. Es kommen folgende Subtypen vor: CK-MM, CK-MB, CK-BB, CK-MiMi.

CK-Erhöhungen anderer Genese sind akute Herzinfarkte, körperliche Anstrengung, Alkohol, Hypothyreose und Operationen.

Auch Muskelerkrankungen wie die Muskeldystrophie und die Polymyositis sind zu erwähnen. [87]

In Studien konnte auch ein Zusammenhang zwischen einer Hypothyreose und erhöhten Werten der Kreatinkinase (CK), Myoglobin und Aspartat-Aminotransferase (GOT) nachgewiesen werden. [88-89]

1.8 Myoadenylat-Desaminase

Wie schon in 1.6 erklärt, kann der Polymorphismus C34-T im AMPD1 Gen Myopathien hervorrufen, die im Erscheinungsbild dem der statinassoziierten Myopathie ähneln.

Die Myoadenylat-Desaminase ist die muskelspezifische Isoform der AMP-Desaminase. Dieses Enzym katalysiert im Purinstoffwechsel unter NH_3 -Abspaltung die Desaminierung von AMP in IMP. Diese Reaktion ist für den Muskel die Quelle für die Ammonium-Produktion. Weiterhin katalysiert die Adenylsuccinat-Synthetase die Umwandlung von IMP zu Adenylsuccinat., wobei Aspartat benötigt wird. Das dritte Enzym im Purinstoffwechsel ist die Adenylsuccinat-Lyase, welche wiederum den Schritt vom Adenylsuccinat zum AMP katalysiert, wobei als Nebenprodukt Fumarat entsteht. Der Effekt des Purinstoffwechsels ist somit die Konversion von Aspartat zu Fumarat und Ammonium. [90]

Die höchste Aktivität der Myoadenylat-Desaminase wurde in der quergestreiften Muskulatur des Menschen gefunden. Dies ist ein Indiz für die Bedeutung des Enzyms für den Energiemetabolismus der Skelettmuskulatur. Während der Muskelarbeit wird ATP benötigt, welches zu ADP dephosphoryliert wird. Die Myokinase wiederum konvertiert 2 Moleküle ADP in jeweils ein Molekül ATP und AMP. Um möglichst viel Energie für die Muskelarbeit bereitstellen zu können, muss die Reaktion $\text{ADP} \leftrightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$ in Richtung des ATP verschoben werden. Da das AMP in den Purinstoffwechsel eingebaut wird, findet diese Verschiebung statt.

Zusätzlich entsteht im Purinstoffwechsel Fumarat, welches wichtig für die Aktivierung des Citrat acid cycles ist.

Eine herabgesetzte oder fehlende Aktivität der AMP-Desaminase kann eine metabolische Myopathie, mit durch körperliche Bewegung hervorgerufenen Muskelsymptomen auslösen. Diese Muskelsymptome äußern sich anhand von früher Ermüdung, Krämpfen und / oder Myalgien. Dabei wurden die Symptome entweder durch körperliche Anstrengung hervorgerufen oder verschlimmerten sich bei sportlicher Aktivität. [5]

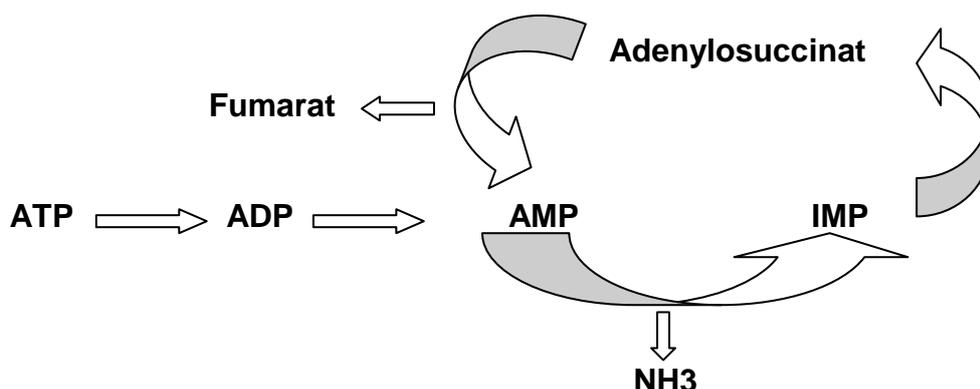
Der beschriebene Enzymdefekt wurde erstmals 1978 von [91] *Fishbein et al* beschrieben. Jedoch fanden nicht alle Studien einen Zusammenhang zwischen durch körperliche Aktivität ausgelöster muskulärer Symptomatik und einem Defekt in der Myoadenylat-Desaminase. [92]

Der Defekt der AMP-Desaminase ist der am häufigsten vorkommende Muskeldefekt und wird in 2-3% aller durchgeführten Muskelbiopsien gefunden. [93]

Zudem werden große Variationen im Erkrankungsalter beschrieben. 25% der Patienten berichten über Symptome seit der Kindheit, weitere 25% bekamen erstmals im Teenageralter Beschwerden, 25% als junge Erwachsene und 25% im späteren Lebensalter. [94]

Die genetische Basis dieses Enzymdefekts beruht auf der C > T Mutation in Codon 34 im AMPD1 Gen. [95] Die Mutation führt zu einem vorzeitigen Stop der Enzymsynthese, da es das Codon CAA in das Stopcodon TAA umwandelt. Da die Basis des Myoadenylat-Desaminasemangels so homogen ist, ist es einfach, die Population auf den Defekt zu untersuchen. [96] In Deutschland kommt die Mutation in einer gesunden Population in einer Frequenz von 0,189 vor. [97]

Abbildung 1.2: Purinnukleotidstoffwechsel



1.9 Fragestellung

Die Fragestellung ist:

1. Wie hoch ist der Anteil an CK-Erhöhungen und Muskelschmerzen bei einer Statintherapie bei den Patienten in der Lipidambulanz im UK Hamburg Eppendorf
 - Welches Statin wurde eingenommen
 - Wie hoch war die Dosierung des Statins
 - Wurde unter der Therapie mit einem Statin eine sportliche Aktivität betrieben
 - Wie verändern sich die Transaminasenwerte unter einer Statintherapie
 - Welche TSH-Werte wurden erhoben

2. Ist eine Erhöhung der Kreatinkinase unter einer Therapie mit Statinen mit dem Polymorphismus C34-T im AMPD1 Gen assoziiert

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Daten der Patienten werden retrospektiv aus den Patientenakten der Lipidambulanz des UK Hamburg Eppendorf erhoben. Das Aufnahmekriterium ist dabei die Einnahme eines Statins in dem Zeitraum von 1994 bis 2005. In diesem Zeitraum muss zudem mindestens ein gemessener CK-Wert während der Therapie dokumentiert sein.

Die Patienten, die sich in der Lipidambulanz vorstellen, werden zumeist von niedergelassenen Allgemeinärzten überwiesen, um schwer einstellbare Hyperlipoproteinämien zu behandeln. Die Fettstoffwechselstörungen reichen von reinen Hypercholesterinämien über Hypertriglyzeridämien bis hin zu gemischten Hyperlipoproteinämien.

2.2 Ablauf der Behandlung in der Lipidambulanz

Die Patienten, die in die Lipidambulanz ins UKE kommen, sind bei ihren Hausärzten durch erhöhte Lipidwerte aufgefallen oder hatten Nebenwirkungen der Therapie. In der Lipidambulanz erhalten die Patienten zunächst eine Diätberatung und sie werden mit den Behandlungsmöglichkeiten vertraut gemacht. Das individuelle Risiko des Patienten für die Entwicklung einer KHK oder dessen Fortschreiten wird anhand des Framingham Score bestimmt. Dieser Score ist eine Richtlinie zur Errechnung des 10-Jahres-Risikos für die Entwicklung einer KHK. [98] Bei dem ersten Termin werden die Werte für Gesamtcholesterin, HDL, LDL, VLDL, Triglyzeride, Lp(a), Homozystein, HbA1c, TSH und der Kreatinkinase bestimmt. Daraufhin wird, wenn die Klinik des Patienten es erlaubt, die zu diesem Zeitpunkt bestehende medikamentöse Behandlung abgesetzt, um dann nach vier bis sechs Wochen erneut Ausgangswerte für die oben aufgeführten Laborparameter zu erhalten. Auf der Grundlage der Blutanalyse und dem individuellen Risiko des Patienten wird ein LDL-Zielwert bestimmt. Dieser Zielwert wird, wenn die diätischen Maßnahmen nicht ausreichen, mittels einer medikamentösen Therapie erreicht. Nach einem Monat erfolgt eine weitere Kontrolle der Blutparameter Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride, Kreatinkinase und Transaminasen. Bei dem Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen wie Muskelschmerzen, Muskelkrämpfen und Transaminasenerhöhungen wird die Therapie auf ein anderes Medikament umgestellt oder die

Medikamentendosis verringert, wenn die Cholesterinwerte dieses Vorgehen zulassen. Nach erfolgreicher Einstellung der Cholesterinwerte wird individuell zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten das weitere Vorgehen besprochen.

2.3 Erfassung der Patientendaten

Da bei allen Patienten, die in dem Zeitraum von 1994 bis 2005 die Lipidambulanz aufgesucht haben, in der Akte immer die Parameter für Cholesterin, TSH, Transaminasen und CK-Werte notiert waren, wurde darauf aufbauend eine Datenbank erstellt. Es konnten 686 Patienten aufgenommen werden.

Alle Patienten, die in dem genannten Zeitraum abnormale Werte für die Kreatinkinase aufwiesen, wurden in drei Schweregrade eingeteilt. Detektiert wurden einfache, moderat erhöhte und signifikant erhöhte CK-Werte. Unter die Kategorie der einfach erhöhten CK-Werte fallen alle CK-Erhöhungen, die den definierten oberen Referenzbereich überschreiten, aber nicht mehr als dem 2,5fachen des Referenzbereiches entsprechen. Der Referenzbereich liegt je nach Labor und dem Jahr der CK-Werterhebung zwischen 139U/l und 190U/l. Die moderat abnormalen Erhöhungen sind definiert als 2,5 bis 5fach erhöhte Werte. Die signifikant erhöhten CK-Werte beziehen sich auf Werte, die über dem 5fachen der Norm liegen. Diese Einteilung orientiert sich an vorherigen Studien, die sich mit den Nebenwirkungen von Statinen befasst haben. **[99-101]**

Bei den Patienten, die abnormale CK-Werte in ihrer Patientenakte verzeichnet hatten, wurden detaillierte Informationen über folgende Punkte gesammelt:

- Dosierung und Art des eingenommenen Statins
- Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyzeride vor und während der Statintherapie
- Transaminasenwerte
- TSH-Spiegel
- Bekannte Vorerkrankungen
- Sportliche Aktivität während der Therapie mit einem Statin
- Aktuelle Medikation, um Interaktionen mit den Statinen detektieren zu können

Weiterhin wurden folgende Faktoren retrospektiv von allen 686 Patienten erhoben:

- Geschlecht der Patienten
- Alter der Patienten
- Welches Statin und welche Dosis wurde eingenommen
- CK-Werte vor und während der Statintherapie
- TSH-Spiegel
- Werte der Transaminasen GOT, GPT und GGT
- Muskelbeschwerden unter der Statintherapie

In der Tabelle 2.1 ist der Vordruck für die Erhebung der Datenbank dargestellt.

Tabelle 2.1: Formblatt zur Datenerhebung

Statine und CK-Erhöhungen

Aktennummer: _____

Alter: _____ Jahre

Geschlecht: _____ männlich _____ weiblich

Cholesterinwerte ohne Statine: LDL____mg/dl HDL____mg/dl

Triglyzeride____mg/dl VLDL____mg/dl

Gesamtcholesterin____mg/dl

TSH-Wert: _____ Normwerte: 0,27% - 4,20%

Transaminasenwerte ohne Statine: GOT____U/l GPT____U/l GGT____U/l

Normwerte: GOT____-____U/l GPT____-____U/l GGT____-____U/l

CK-Wert vor der Statineinnahme: _____U/l Normwerte: <____U/l

CK-Erhöhung	Cholesterin in mg/dl	Statinart und Dosis	Muskelschmerzen	Sportart	Transaminasen-erhöhung	Auffällige Blutwerte
Wert: ____U/l Datum: _____	LDL____ HDL____ Triglyzeride____ Gesamtchol.____	Atorvastatin____ Simvastatin____ Pravastatin____ Lovastatin____ Fluvastatin____ Cerivastatin____	Ja____ Nein____		GOT____ GPT____ GGT____	
Wert: ____U/l Datum: _____	LDL____ HDL____ Triglyzeride____ Gesamtchol.____	Atorvastatin____ Simvastatin____ Pravastatin____ Lovastatin____ Fluvastatin____ Cerivastatin____	Ja____ Nein____		GOT____ GPT____ GGT____	
Wert: ____U/l Datum: _____	LDL____ HDL____ Triglyzeride____ Gesamtchol.____	Atorvastatin____ Simvastatin____ Pravastatin____ Lovastatin____ Fluvastatin____ Cerivastatin____	Ja____ Nein____		GOT____ GPT____ GGT____	
Wert: ____U/l Datum: _____	LDL____ HDL____ Triglyzeride____ Gesamtchol.____	Atorvastatin____ Simvastatin____ Pravastatin____ Lovastatin____ Fluvastatin____ Cerivastatin____	Ja____ Nein____		GOT____ GPT____ GGT____	

Maximale CK-Erhöpfung unter der Statintherapie:

1x _____ 2,5-5x _____ >5x _____

Weitere Medikation:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Vorerkrankungen:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Bemerkungen:

Das Datenblatt ist in zwei Abschnitte eingeteilt. Im ersten Abschnitt werden die allgemeinen Daten erfasst. Dabei beziehen sich die dort angegebenen Werte für Cholesterin, TSH, Transaminasen und der Kreatinkinase auf die Ausgangssituation vor dem Beginn der Statintherapie.

Die im zweiten Abschnitt dargestellte Tabelle wird nur bei Patienten ausgefüllt, die während der Statintherapie eine CK-Erhöpfung entwickelten. Dabei wurde das Datum der Erhebung erfasst und es wurden zusätzliche Informationen, die zu dem Zeitpunkt der CK-Erhöpfung bestanden, eruiert. Diese sind im Einzelnen die Cholesterinwerte, Transaminasenwerte, Muskelschmerzen, die Art und die Dosis des eingenommenen Statins sowie die Sportanamnese und andere auffällige Blutwerte.

Für jede weitere CK-Erhöpfung im Verlauf wurde erneut eine solche Datenerfassung durchgeführt.

Auf der zweiten Seite werden die CK-Erhöhpungen in die definierten Schweregrade eingeteilt und es werden die Vorerkrankungen und die zusätzlich eingenommenen Medikamente erfasst.

2.4 Auswertung der Datenbank

Das Ziel bei der Auswertung der erfassten Daten ist die Unterteilung der Patienten in zwei Kollektive. In dem ersten Kollektiv werden solche Patienten zusammengefasst, die unter der Statintherapie eine CK-Erhöhung entwickelt haben, wohingegen das andere Kollektiv die Patienten enthält, die unter der Statintherapie keine CK-Erhöhung entwickelten.

Es wird untersucht, ob sich beide Kollektive untereinander bezüglich der Häufigkeit von Muskelschmerzen, der Statindosis und Statinart, der Transaminasenerhöhungen, der TSH-Spiegel, des Alters und des Geschlechts unterscheiden.

Innerhalb des Patientenkollektivs mit CK-Erhönungen wird weiterhin unterschieden zwischen einfachen CK-Erhönungen, zweieinhalb- bis fünffachen CK-Erhönungen und über fünffachen CK-Erhönungen. Ferner werden zwischen den Kollektiven mit unterschiedlich erhöhten CK-Werten folgende Punkte untersucht:

- Ist die Statindosis unterschiedlich
- Differenzen in der eingenommenen Statinart
- Geschlechtsverteilung
- Unterschiedlich erhöhte Werte für Transaminasen und TSH

Die oben aufgeführten Punkte werden auf statistische Signifikanzen mittels des Chi²-Tests untersucht.

2.5 Genetische Untersuchung der beiden Patientenkollektive

Experimentell wird die Häufigkeit der Nonsense-Mutation C34-T im AMPD1 Gen untersucht. Dieser Enzymdefekt ist der häufigste Grund für das Auftreten von muskulären Beschwerden in der deutschen Bevölkerung. [93] Die Grundlage für die Untersuchung stellt die erhobene Datenbank dar.

Im Folgenden wird der Versuchsaufbau detailliert dargestellt.

2.5.1 Geräte

- PCR-Gerät Biometra Trio-Thermoblock
- Elektrophorese-Kammern (Agagel), Fa. Biometra, Göttingen
- Netzgerät, Fa. Shandon, Frankfurt a. M.
- Kamera, Fa. Polaroid, Offenbach
- UV-Tisch (DNA-Transilluminator)
- Pipette, 0,5-10 ml Eppendorf

- Pipette, 10-100 ml Eppendorf
- Pipette, 100-1000 ml Eppendorf
- Brutschrank mit 37°C

2.5.2 Kleinmaterial

- Mikroreaktionsgefäße (Ultra-Tubes) 0,65 ml
- Mikroreaktionsgefäße (Ultra-Tubes) 1,7 ml
- Pipettenspitzen weiß, Fa. Sarstedt, Nümbrecht
- Pipettenspitzen gelb, Fa. Sarstedt, Nümbrecht
- Pipettenspitzen blau, Fa. Sarstedt, Nümbrecht

2.5.3 Reagenzien

- Paraffin-Öl
- Aqua destillata, Fa. Braun, Melsungen
- Acrylamid-Gel für Elektrophoresekammer:
Tetramethylethylenediamine (TEMED) + Amoniumperoxidisulfat (AMP's) + Aqua destillata + 10xTBE + 40% Acrylamid
- 100 bp DNA Ladder, Fa. Pharmacia, Freiburg/Breisgau
- Ethidiumbromid, Fa. Sigma, Deisenhofen
- Bromphenolblau, Fa. Sigma, Deisenhofen
- 10x PCR + Mg PCR reaction buffer, 10x conc.
- Desoxynucleotide (dNTPs), Fa. Pharmacia, Freiburg/Breisgau
- Primer: AMPD1 R (5'ATA GCC ATG TTT CTG AAT TA-3')
- Primer: AMPD1 F (5'GCA ATC TAC ATG TGT CTG CC-3')

2.5.4 Enzyme

- Taq-DNA-Polymerase, Fa. Pharmacia, Freiburg/Breisgau
- Enzym: HpyCH4IV

2.6 Methoden zum Nachweis des Polymorphismus im AMPD1-Gen

Der Polymorphismus im AMPD1 Gen ist durch den Austausch der Base C gegen T charakterisiert.

Nach Amplifikation der relevanten DNA-Region und Restriktionsbehandlung mit dem Enzym HpyCH4IV kann der Polymorphismus an der beschriebenen Stelle detektiert werden.

Der Nachweis des Polymorphismus beinhaltet somit 4 Schritte:

1. Isolation der DNA
2. Polymerase-Kettenreaktion
3. Restriktionsbehandlung des Amplifikats
4. Visualisierung des Amplifikats mittels der Acrylamid-Gel-Elektrophorese.

Diese vier Schritte sind im Folgenden dargestellt.

2.6.1 DNA

Die für den experimentellen Versuch der Arbeit verwendete vorisolierte DNA stammt aus dem Labor der Lipidambulanz des UK-Eppendorf.

2.6.2 Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR, polymerase chain reaction)

2.6.2.1 Prinzip der PCR

Die PCR ist eine von Kary Mullis 1984 erstmals veröffentlichte In-vitro-Amplifizierung von Nucleinsäure-Fragmenten, die eine milliardenfache Vervielfältigung von spezifischen DNA-Sequenzen in zellfreiem Milieu möglich macht. Zur Durchführung einer PCR wird in einem vollautomatischen Thermocycler, der die Steuerung von Temperaturzyklen gewährleistet, eine Reaktionspufferlösung mit den im Folgenden beschriebenen Substanzen gegeben:

1. Geringste Mengen an doppelsträngiger DNA
2. Eine hitzestabile DNA-Polymerase (sog. *Taq*-Polymerase), die bei Temperaturen von 90 - 95° C nicht denaturiert
3. Desoxyribonukleosidtriphosphate (dNTP)
4. Zwei synthetische Oligonucleotid-Primer, die zu Sequenzen beiderseits des DNA-Abschnittes, den man vervielfältigen möchte, komplementär sind.

Das Prinzip der PCR ist in der unten aufgeführten Abbildung 3 in drei Schritten am Beispiel der Amplifizierung einer spezifischen Sequenz eines DNA-Doppelstranges dargestellt. Zunächst werden beide Stränge der DNA durch Temperaturerhöhung auf 94° C getrennt (Denaturierung). Nach Abkühlung auf etwa 50° C binden im zweiten Schritt die Primer an die entsprechenden Stellen der einsträngigen DNA-Matrize. Dieser Vorgang wird als Hybridisierung bezeichnet. Im letzten Schritt erfolgt bei einer für die Funktion der DNA-Polymerase optimalen Reaktionstemperatur die Verlängerung der Primer und die Synthese komplementärer DNA-Sequenzen (DNA-Synthese). Am Ende dieses Zyklus sind zwei neu synthetisierte Doppelstränge vorhanden, die zunächst noch keine definierte Länge haben. Im jetzt folgenden Zyklus dienen diese Doppelstränge aber selbst als Matrizen. Da sie an ihren Enden die Oligonukleotidsequenz der Primer tragen, entstehen ab dem dritten Durchlauf nur noch Nukleinsäure-Fragmente gewünschter Länge. Durch diese Abläufe erfolgt eine exponentielle Amplifizierung der Zielsequenz. In der Theorie ist die Methode außerordentlich effektiv. Nach 20 Durchläufen liegt die DNA theoretisch 2^{20} -fach vor. In der Praxis werden unter diesen Bedingungen aus verschiedenen Gründen nur Amplifizierungen von etwa 10^5 erreicht. Der Vorteil an dieser Synthesemethode ist, dass die Taq-Polymerase hitzestabil ist, da sie aus thermophilen Bakterien (*Thermus aquaticus*) isoliert werden. Somit ist es möglich, dass die aufeinander folgenden Denaturierungs- und Hybridisierungsschritte einander abwechseln können, ohne dass neues Enzym während der Schritte der PCR beigefügt werden muss. **[102]** Die bei der PCR entstandenen amplifizierten DNA-Stränge werden nun bei der RFLP-Analyse mit Restriktionsendonukleasen verdaut. Diese Enzyme schneiden die DNA sequenzspezifisch. Somit erhält man in der Regel DNA-Fragmente ähnlicher Länge. Jedoch können individuelle Unterschiede in der Nucleotid-Sequenz Schnittstellen von Restriktionsendonukleasen betreffen, so dass allele Genombereiche in unterschiedliche Fragmente zerlegt werden. Der Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus beschreibt folglich das Vorliegen unterschiedlich langer DNA-Fragmente nach Verdau durch Restriktionsenzyme. Im letzten Schritt der DNA-Analyse wird die vervielfältigte und geschnittene DNA durch eine Acrylamidgelelektrophorese untersucht. Mittels Ethidiumbromid werden die DNA-Banden sichtbar gemacht.

2.6.2.2 Amplifikation des AMPD1-Segmentes

Die PCR wurde durchgeführt mit 1µl eines jeden Primer, 0,8µl Desoxynukleosidtriphosphat (dATP, dCTP, dTTP, dGTP), 0,1µl Taq Polymerase, 2µl von einem 10x PCR+MG reaction buffer und 14,1µl Aqua destillata. Der Primer bestand aus dem sense Oligonucleotid Primer (5`)-GCA ATC TAC ATG TGT CTA CC- (3`) und dem antisense Oligonukleotid Primer (5`)-ATA GCC ATG TTT CTG AAT TA- (3`). Die extrahierte DNA wurde nach initialer Denaturierung bei 95°C für 5 min in einem DNA-Thermocycler in jeweils 33 Zyklen amplifiziert.

Reaktionsgemisch zur Amplifikation des AMPD1 DNA-Abschnittes

Reagenzien Endkonzentration

- sense-oligo-primer:	1µl
- anti-sense-oligo-primer:	1µl
- dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP):	0,8µl
- Taq-Polymerase:	0,1µl
- PCR-Puffer:	2µl
Bestandteile:	
-10 mmol/l Tris HCl pH 8,4	
-50 mmol/l KCl	
-1,5 mmol/l MgCl ₂	
-0,01 mg/ml Gelatine	
- DNA:	1µl
- negative Kontrolle	
- destilliertes autoklaviertes Wasser:	14,1µl

Tabelle 2.2: Amplifikationsbedingungen der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) zum Nachweis des AMPD1 Genpolymorphismus

Denaturierung	Annealing	Extinsion	Zyklus
95°C / 5 Minuten	60°C / 1 Minute	72°C / 1 Minute	1
95°C / 1 Minute	60°C / 1 Minute	72°C / 1 Minute	33
95°C / 1 Minute	60°C / 1 Minute	72°C / 10 Minuten	1

Die Amplifikation verläuft in 3 Phasen. Die Denaturierung bei 95°C, Annealing und Extinsion. Insgesamt dauert die PCR 2 Stunden und 47 Minuten. Dabei werden 35 Zyklen durchlaufen.

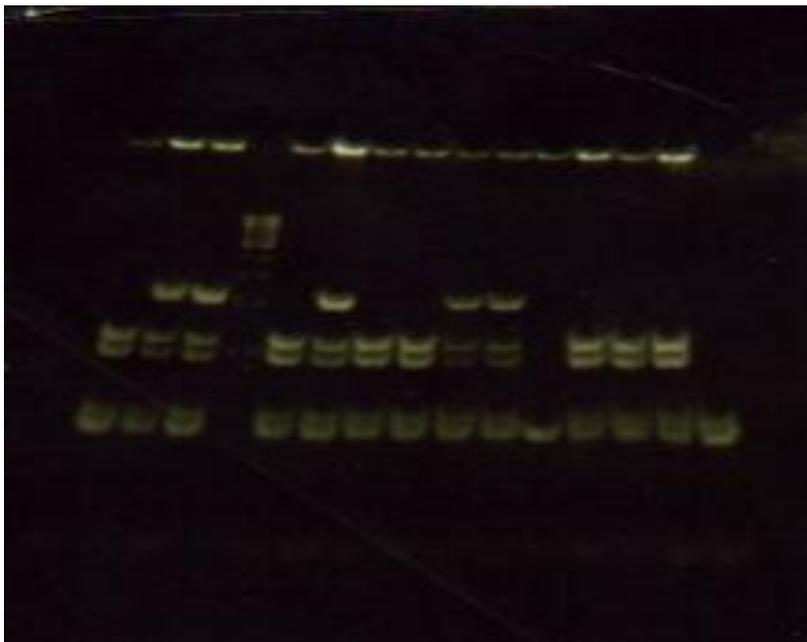
2.6.3 Behandlung des Amplifikates mit Restriktionsenzymen

2.6.3.1 Restriktionsbehandlung des AMPD1 Amplifikates mit dem Enzym HpyCH4IV

Das amplifizierte DNA-Produkt zum Nachweis des C34-T Genpolymorphismus wurde mit dem Restriktionsenzym HpyCH4IV behandelt. Das Restriktionsenzym HpyCH4IV schneidet die Sequenz ACGT. Bei dem vorliegenden Polymorphismus ist die Base Cytosin (C) gegen die Base Thymin (T) ausgetauscht. Aufgrund dessen schneidet das Enzym bei Vorliegen der Mutation C > T nicht.

Die entstandenen DNA-Fragmente haben nach der Spaltung eine spezifische Anzahl an Basenpaaren. Dadurch kommt es je nach Allel-Kombination zu verschiedenen, spezifischen Bandenmustern. (siehe Abbildung 7.1 und 7.2)

Abbildung 2.1: Darstellung des Acrylamid-Gels



Im Gel sind die für den untersuchten Polymorphismus typischen Bandenmuster dargestellt. In der vierten Kammer von links ist der DNA-Standard sichtbar. Der DNA-Standard ist ein Gemisch aus DNA-Fragmenten bekannter Längen. Die letzte Kammer auf der rechten Seite stellt die Nullprobe dar, die mit Aqua destillata durchgeführt wurde. Die Banden in den Kammern Zwei, Drei, Sechs, Neun und Zehn zeigen das typische heterozygote Muster der Genvariante.

2.6.4 Elektrophoretische Auftrennung und Darstellung der amplifizierten DNA-Fragmente

2.6.4.1 Prinzip der Gel-Elektrophorese

Bei der Gel-Elektrophorese wandern DNA-Fragmente im elektrischen Feld aufgrund ihrer negativen geladenen Phosphatgruppen zur Anode. Dabei hängt ihre Wanderungsgeschwindigkeit von der Größe der zu trennenden DNA-Moleküle, der Form der Moleküle, der angelegten Spannung sowie der jeweiligen Porengröße des Gels ab. Kleinere Moleküle wandern dabei im elektrischen Feld schneller als größere DNA-Fragmente. DNA-Fragmente gleicher Größe wandern gleich schnell als eine Front in Form der schlitzförmigen Proben tasche. Diese Wanderungsfront bezeichnet man als DNA-Bande.

2.6.4.2 Durchführung der Gel-Elektrophorese

Das amplifizierte DNA-Produkt wurde in einer Gel-Elektrophorese mit Acrylamid mittels Ethidiumbromid als diskrete Bande sichtbar gemacht. Dazu wurden 6,5ml Aqua destillata mit 1ml 10x TBE, 2,5ml 40% Acrylamid, 100µl AMP's und 15µl TEMED zusammen pipettiert und bei Raumtemperatur in die Gelkammer gegossen.

Das Enzymprodukt von jeweils 10 µl wurde mit 3 µl loading buffer (0,6 % Bromphenolblau; 1 mM EDTA; 50% Glycerol) gemischt und davon jeweils 5 µl in jede Geltasche pipettiert. Bei jeder Durchführung werden eine Geltasche mit einer Null-Probe und eine Tasche mit dem DNA-Standard beladen. Die Null-Probe enthält anstatt des Enzymprodukt Aqua destillata. Die Elektrophorese erfolgte über 30 Minuten bei 30 mA. Das Gel wird anschließend in Ethidiumbromid (5µl / 100ml 1xTBE) für 10 min gefärbt. Die photographische Dokumentation erfolgte mit einem Polaroidfilm.

2.6 Auswertung der experimentellen Ergebnisse

Das Patientenkollektiv wird auf das Vorhandensein der Mutation C > T im AMPD1-Gen untersucht. Die Resultate werden dokumentiert und bei nicht eindeutigen Ergebnissen wird das Verfahren wiederholt. In der Auswertung wird zwischen Patienten mit und solchen ohne CK-Erhöhungen unterschieden. Zudem erfolgt in

dem Kollektiv mit CK-Erhöhungen eine weitere Aufteilung in Patienten mit und ohne Muskelschmerzen.

3. Ergebnisse

Die Einschlusskriterien dieser Studie sind die Einnahme eines Statins in dem Zeitraum von 1994 bis 2005 mit mindestens einer Messung der Kreatinkinase.

Insgesamt erfüllten 686 Patienten diese Kriterien. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug bei den Frauen 56,5 Jahre und bei den Männern 55 Jahre. 172 Patienten (25%) hatten Kreatinkinaseerhöhungen, wobei bei 4 Patienten die genauen CK-Werte nicht bekannt waren, da sie in auswärtigen Praxen und Kliniken bestimmt wurden. 514 Patienten (75%) des Kollektivs wiesen dagegen keine Erhöhung der Kreatinkinase auf.

Die Patienten mit CK-Erhöhungen wurden des Weiteren den vorbeschriebenen definierten Schweregraden zugeordnet.

Tabelle 3.1 zeigt die Verteilung der Patienten auf die definierten Schweregrade. 19% der 686 Patienten haben einfache CK-Erhöhungen, zweieinhalb bis fünffachen CK-Erhöhungen kommen in einer Häufigkeit von 4% vor, wohingegen 1% des Kollektivs >5x CK-Erhöhungen aufweist. Die vier Patienten mit unbekannter Höhe der CK-Erhöhungen wurden in der Schweregradeinteilung nicht mit berücksichtigt.

Bei vier der sieben Patienten mit signifikanten CK-Erhöhungen konnten keine anderen Erklärungen für die CK-Erhöhungen, die bei diesen vier Patienten sogar über dem zehnfachen der Norm lag, gefunden werden. Bei den anderen drei Patienten wurden folgende andere Zusammenhänge für das Auftreten der signifikanten CK-Erhöhungen entdeckt:

Patient 1: Schon zu Beginn war die Gesamt-CK auf das Zweifache der Norm erhöht.

Bei dem gemessenen signifikant erhöhten Wert der Kreatinkinase gab der Patient an, häufig im Fitnessstudio gewesen zu sein. Nach Pausierung der sportlichen Aktivität vielen die Werte der Kreatinkinase wieder rapide ab.

Patient 2: Zu Beginn der Therapie lag der CK-Wert über dem Fünffachen der Norm.

Patient 3: Zu Beginn der Therapie lag der CK-Wert über dem Dreifachen der Norm.

Der signifikant erhöhte CK-Wert unter der Statintherapie kann durch viermaligen Ausdauersport in der Woche vor der Blutentnahme erklärt werden.

Unter den 30 Patienten mit moderaten CK-Werterhöhungen konnte nur bei 10 Patienten ein eindeutiger Bezug zur Statineinnahme festgestellt werden. Bei den anderen 20 Patienten lag entweder schon vor dem Beginn der Statintherapie eine CK-Erhöpfung vor, oder es konnte eine der im Folgenden aufgelisteten Erklärungen

für die CK-Erhöhung gefunden werden. Diese waren sportliche Aktivitäten in der Woche vor der CK-Wertbestimmung, kürzlich durchgeführte Operationen, Stürze und eine bekannte Makro-CK-Erkrankung.

Unter den Patienten mit einfachen CK-Erhöhungen wurde eine weitere Untersuchung der Kofaktoren, die eine CK-Werterhöhung begünstigen, nicht durchgeführt, da bei den meisten Patienten der Referenzbereich nur minimal überschritten wurde, oder in einer im Verlauf durchgeführten Blutentnahme unter weitergeführter Statintherapie die Werte wieder im Normbereich lagen.

Tabelle 3.1 Verteilung der Patienten auf die definierten Schweregrade der CK-Erhöhungen

	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv	Prozentualer Anteil im Kollektiv der Patienten mit CK-Erhöhungen
1x CK-Erhöhung	131	19%	78%
2,5-5x CK-Erhöhung	30	4%	18%
>5x CK-Erhöhung	7	1%	4%

Die Tabelle veranschaulicht, wie viele Patienten eine CK-Erhöhung entwickelten und teilt diese den definierten Schweregraden zu. Zudem wird der prozentuale Anteil der Patienten in dem jeweiligen Schweregrad einmal bezogen auf das Gesamtkollektiv angegeben und andererseits auf den Anteil im spezifischen Schweregrad.

3.1 Verteilung des Patientenkollektivs auf die Art des eingenommenen Statins

In Tabelle 3.2 sind die Statine aufgelistet, die von den Patienten eingenommen wurden. Der größte Teil nahm Atorvastatin oder Simvastatin ein. Atorvastatin und Simvastatin unterscheiden sich nicht signifikant im Auftreten von CK-Erhöhungen. (p = nicht signifikant; Chi²-Test).

Da eine zu geringe Anzahl der Patienten Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin und Fluvastatin einnahm, wurde bei diesen Statinen auf eine Untersuchung auf signifikante Unterschiede im Auftreten von CK-Erhöhungen verzichtet. Bei einem

Patienten, der eine CK-Erhöhung unter der Therapie aufwies, ist die eingenommene Statinart nicht bekannt.

Tabelle 3.2 Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne CK-Erhönungen zur eingenommenen Statinart.

Statin	Patienten gesamt	Patienten mit CK-Erhönungen	Patienten ohne CK-Erhönungen
Atorvastatin	309	78	231
<i>Prozentualer Anteil</i>		25	75
Simvastatin	261	71	190
<i>Prozentualer Anteil</i>		27	73
Pravastatin	31	5	26
<i>Prozentualer Anteil</i>		16	84
Fluvastatin	57	12	45
<i>Prozentualer Anteil</i>		21	79
Lovastatin	4	0	4
Cerivastatin	8	2	6
Alle Statine eingenommen*	15	3	12
Prozent		20	80

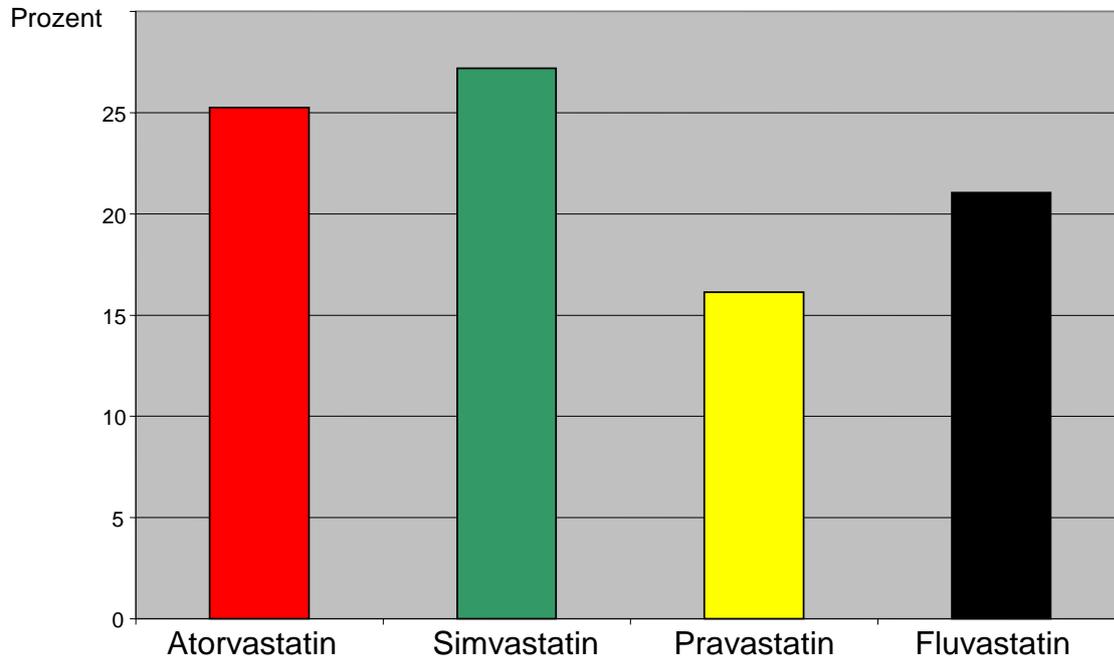
**Alle Statine eingenommen bedeutet, dass diese Patienten in dem untersuchten Zeitraum mehr als 3 verschiedene Statine eingenommen haben.*

Bezogen auf die jeweilige Statinart wird der Anteil des Kollektivs mit- und der Anteil ohne CK-Erhönungen aufgezeigt. Zudem wird in Kursiv der prozentuale Anteil der Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl in der jeweiligen Statinart angegeben.

Die Grafik 3.1 zeigt ausschließlich den Anteil des Kollektivs mit CK-Erhönungen auf. Hier werden die jeweiligen Statinarten bezogen auf den prozentualen Anteil auf CK-Erhönungen gegenübergestellt.

Grafik 3.1

Vorkommen von CK-Erhöhungen bei Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin und Fluvastatin



3.2 Vorkommen von Muskelschmerzen im Patientenkollektiv

Retrospektiv wurden anhand des Anamnesebogens der Lipidambulanz die Patienten evaluiert, die neu aufgetretene Muskelschmerzen während der Statintherapie angaben. Insgesamt haben 31% der 172 Patienten mit CK-Erhöhungen unter der Statintherapie Muskelschmerzen angegeben. Bei der Unterteilung der CK-Erhöhungen auf die definierten Schweregrade fällt auf, dass Muskelschmerzen bei Patienten mit 2,5-5x CK-Erhöhungen signifikant häufiger angegeben wurden, als bei Patienten mit einfachen CK-Erhöhungen. ($p = 0,05$; Chi²-Test)

In dem Patientenkollektiv ohne CK-Erhöhungen kommen Muskelschmerzen in einem Prozentsatz von 6% vor. 29 von 514 Patienten berichten über Muskelschmerzen während der Statintherapie. Bei dem Vergleich des Kollektivs ohne CK-Erhöhungen mit dem Kollektiv mit CK-Erhöhungen zeigt sich, dass Muskelschmerzen in Verbindung mit CK-Erhöhungen signifikant häufiger vorkommen. ($p < 0,00001$; Chi²-Test)

Die erhobenen Daten für die aufgeführte Auswertung sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

Tabelle 3.3 Auftreten von Muskelschmerzen bei Patienten mit CK-
Erhöhungen

CK-Erhöhung	Patienten mit Muskelschmerzen	Patienten gesamt	Prozent Muskelschmerzen
1x	35	131	27%
2,5 – 5x	16	30	53%
>5x	3	7	43%
Keine CK-Erhöhung	29	514	6%

Die Tabelle zeigt die Patienten mit CK-Erhöhungen in der Aufteilung in die definierten Schweregrade. Dabei werden die Patienten aufgeführt, die anamnestisch zusätzlich Muskelschmerzen angaben. Die Prozentangabe gibt den Anteil der Patienten mit Muskelschmerzen gemessen an der Gesamtanzahl der Patienten in dem definierten Schweregrad an. Also haben 27% der Patienten mit einfachen CK-Erhöhungen auch Muskelschmerzen.

6% der Patienten ohne CK-Erhöhungen weisen Muskelschmerzen auf.

3.3 Verteilung des Patientekollektivs auf Männer und Frauen

65% der 686 Patienten in unserem Kollektiv sind männlich. Dem gegenüber stehen 35% Frauen. Bei der Betrachtung der CK-Erhöhungen fällt auf, dass signifikant mehr Männer CK-Erhöhungen aufweisen als Frauen. ($p = 0,0006$; Chi²-Test)

In Bezug auf die definierten Schweregrade der Kreatinkinaseerhöhungen zeigt sich auch ein größeres Vorkommen von einfachen CK-Erhöhungen bei Männern als bei Frauen. ($p = 0,0008$; Chi²-Test)

Auch bei 2,5-5x und >5x CK-Erhöhungen sind Männer öfter betroffen als Frauen. Hier ist aufgrund der geringen Anzahl der Patienten eine Untersuchung auf Signifikanz nicht durchgeführt worden.

Tabelle 3.4 Unterschiede zwischen Männern und Frauen

	Männer	Frauen
Anzahl der Patienten	444	242
Durchschnittsalter (Jahre)	55	56,5
CK-Erhöhungen gesamt	130	42
1x CK-Erhöhungen	99	36
2,5-5x CK- Erhöhungen	25	5
>5x CK-Erhöhungen	6	1

Hier wird das Gesamtkollektiv in Männer und Frauen aufgeteilt. Es werden die geschlechts-spezifischen Unterschiede aufgeführt. 130 Männer und 42 Frauen zeigen CK-Erhöhungen. Darunter werden die 130 Patienten einerseits und die 42 Patienten andererseits in die definierten Schweregrade eingeteilt.

3.4 Verteilung der Statineinnahme

3.4.1 Männer

Simvastatin und Atorvastatin werden von 374 der insgesamt 444 männlichen Patienten in unserem Kollektiv eingenommen. Auch hier weisen beide Statinarten keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von CK-Erhöhungen auf. (p = nicht signifikant; Chi²-Test) Bei Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin und Cerivastatin wurde auf eine Untersuchung der Signifikanz verzichtet, da diese Statinarten von einer zu geringen Anzahl der Patienten eingenommen wurden. Tabelle 3.5 zeigt die Verteilung der 444 männlichen Patienten auf die eingenommene Statinart.

Tabelle 3.5 Art des eingenommenen Statins bei Männern

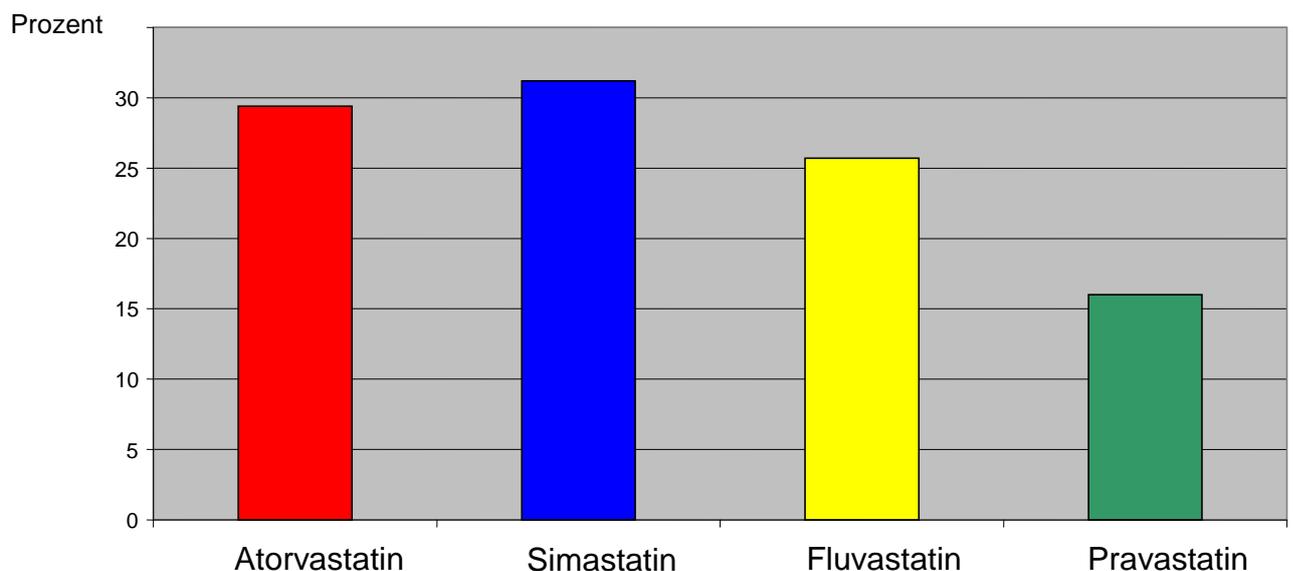
Statin	Verteilung (Personen)	Keine CK- Erhöhungen	CK-Erhöhungen
Atorvastatin	204	144	60
Simvastatin	170	117	53
Pravastatin	25	21	4
Lovastatin	2	2	0
Fluvastatin	35	26	9
Cerivastatin	1	1	0
*Alle Statine eingenommen	6	3	3
Statin nicht bekannt	1	0	1
Summe	444	314	130

*Alle Statine eingenommen bedeutet, dass in dem beobachteten Zeitraum von dem Patienten mehr als 3 Statine eingenommen wurden.

Das männliche Kollektiv wird aufgeteilt auf die Art des eingenommenen Statins. Dabei wird zwischen CK-Erhöhungen und keinen CK-Erhöhungen unterschieden.

Grafik 3.2

Prozentuale Verteilung der CK-Erhöhungen bei Atorvastatin, Simvastatin und Fluvastatin bei Männern



3.4.2 Frauen

Bei den 242 Frauen unseres Kollektivs konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Atorvastatin und Simvastatin im Bezug auf das Auftreten von CK-Erhöhungen festgestellt werden. (p = nicht signifikant; Chi²-Test)

Die anderen Statinarten wurden wie auch bei dem männlichen Kollektiv von einer zu geringen Anzahl von Patienten eingenommen, um eine aussagekräftige Signifikanz feststellen zu können. Tabelle 3.6 zeigt die genaue Verteilung des weiblichen Kollektivs auf die eingenommene Statinart.

Tabelle 3.6 Art des eingenommenen Statins bei Frauen

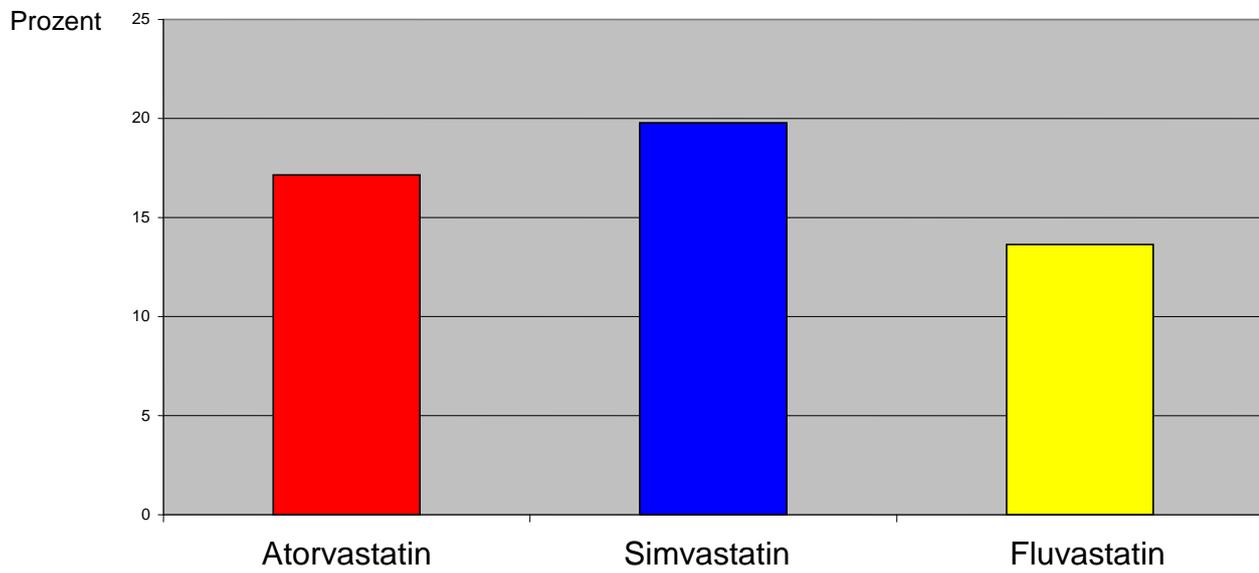
Statin	Verteilung	Keine CK-Erhöhungen	CK-Erhöhungen
Atorvastatin	105	87	18
Simvastatin	91	73	18
Pravastatin	6	5	1
Lovastatin	2	2	0
Fluvastatin	22	19	3
Cerivastatin	7	5	2
*Alle Statine eingenommen	9	9	0
Statin nicht bekannt	0	0	0
Summe	242	200	42

*Alle Statine eingenommen bedeutet, dass in dem beobachteten Zeitraum von dem Patienten mehr als 3 Statine eingenommen wurden.

Das weibliche Kollektiv wird aufgeteilt auf die Art des eingenommenen Statins. Dabei wird zwischen CK-Erhöhungen und keinen CK-Erhöhungen unterschieden.

Grafik 3.3

Prozentualer Anteil der CK-Erhöhungen bei Atorvastatin, Simvastatin und Fluvastatin bei Frauen



3.5 Zeitraum der CK-Wertbestimmung

Die Tabelle 3.7 zeigt die Verteilung der Patienten auf die Jahre, in denen die CK-Wertmessungen durchgeführt wurden. In dem Zeitraum von 2000 bis 2005 ist eine Zunahme der Patienten mit CK-Erhöhungen von 12% auf 42,6% zu verzeichnen. In dem Zeitraum von 1994 bis 1999 fanden jährlich nicht mehr als 10 CK-Wertbestimmungen in unserem Kollektiv statt.

Tabelle 3.7 Verteilung der Patienten auf das Jahr der CK-Wertbestimmung

Zeitraum	CK-Erhöhungen	Keine CK-Erhöhungen	Gesamt	Prozent CK-Erhöhungen
1994	1	0	1	100
1995	0	2	2	0
1996	0	1	1	0
1997	2	8	10	20
1998	1	8	9	11
1999	2	9	11	18
2000	7	51	58	12
2001	28	110	138	20
2002	20	92	112	18
2003	40	87	127	31,5
2004	48	113	161	30
2005	23	31	54	42,6
Unbekanntes Datum		2	2	

In dem Zeitraum von 1994 bis 2005 sind die Anzahl der Patienten aufgelistet, die in dem bestimmten Jahr eine CK-Wertbestimmung erhalten haben. Weiterhin wird zwischen CK-Erhöhungen und keinen CK-Erhöhungen unterschieden. Der angegebene prozentuale Anteil bezieht sich auf den Anteil der Patienten, die in dem aufgelisteten Jahr CK-Erhöhungen aufwiesen.

Um besser beurteilen zu können, ob eine Zunahme von CK-Erhöhungen in dem betrachteten Zeitraum von 1994 bis 2005 stattgefunden hat, wurde in Tabelle 3.8 der Zeitraum 2000 bis 2002 mit dem Zeitraum von 2003 bis 2005 verglichen. Dadurch erhält man zwei zahlenmäßig homogenere Patientenkollektive. Es wird ersichtlich, dass in dem Zeitraum von 2003 bis 2005 signifikant mehr Patienten CK-Erhöhungen aufweisen, als in den Jahren zwischen 2000 bis 2002. ($p < 0,0001$; Chi²-Test)

Tabelle 3.8 Zeitraum der gemessenen CK-Erhöhungen

	Patienten gesamt	Patienten mit CK- Erhöhungen	Patienten ohne CK-Erhöhungen	Prozentualer Anteil mit CK- Erhöhungen
Zeitraum 2000 – 2002	308	55	253	18%
Zeitraum 2003 – 2005	342	111	231	32%

Der Zeitraum von 2000 bis 2002 enthält 308 Patienten in der Datenbank. 55 Patienten aus diesem Kollektiv haben CK-Erhöhungen, was einen Anteil von 18% gemessen an dem Kollektiv von 308 Patienten entspricht. Im Zeitraum von 2003 bis 2005 sind es 32%.

3.6 Verteilung der Transaminasenerhöhungen im Patientenkollektiv

Unter der Bezeichnung der Transaminasenerhöhung wurde bei den Patienten unseres Kollektivs jede Erhöhung der Werte für die GOT und/oder GPT, die in dem Zeitraum von 1994 bis 2005 aufgetreten sind, zusammengefasst. Es wurde keine Einteilung der Schweregrade vorgenommen, da nicht bei allen Patienten des Kollektivs die genauen Werte bekannt waren. Transaminasenerhöhungen weisen 60% der insgesamt 686 Patienten auf. 33% des Gesamtkollektivs hatten zu keinem Zeitpunkt der Datenerhebung eine Erhöhung der Transaminasen. Bei dem Vergleich der Transaminasenerhöhungen in den beiden Kollektiven mit und ohne CK-Erhöhungen fällt auf, dass 42% der Patienten mit CK-Erhöhungen auch erhöhte Transaminasewerte haben. 66% der Patienten ohne CK-Erhöhungen weisen erhöhte Transaminasewerte auf. Insgesamt liegt die Wahrscheinlichkeit sowohl eine CK-Erhöpfung, als auch eine Transaminasenerhöhung unter einer Statintherapie zu bekommen, bei 10,5%.

Bei 50 Patienten aus unserem Kollektiv sind die Transaminasenwerte nicht bekannt.

Tabelle 3.9 Verteilung des Kollektivs auf die Transaminasenerhöhungen

	Anzahl der Patienten mit CK-Erhöhung	Anzahl der Patienten ohne CK-Erhöhung	Anzahl der Patienten aus dem Kollektiv
Transaminasen-Erhöhung	72 (17,5%)	339 (82,5%)	411
Keine Transaminasen-Erhöhung	85 (38%)	140 (62%)	225
Unbekannte Transaminasenwerte	15	35	50

Insgesamt haben 411 Patienten des Gesamtkollektivs erhöhte Werte für die Transaminasen. Davon haben 17,5% zusätzlich CK-Erhönungen. 82,5% dieser Patienten haben alleinige Transaminasenerhöhungen.

Im Vergleich dazu haben 225 Patienten des Kollektivs keine Transaminasenerhöhungen. 38% dieser Patienten haben erhöhte CK-Werte, wohingegen 62% auch keine erhöhten CK-Werte aufweist.

Bei 50 Patienten sind keine Werte für die Transaminasen eruierbar.

3.7 TSH-Wertverteilung im Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden die TSH-Werte für die Definition der Hypo- und Hyperthyreose herangezogen. Der Referenzbereich für eine normale Schilddrüsenfunktion liegt bei Werten zwischen 0,27 – 4,20 %.

Die Einteilungen der Funktionsstörungen wurden wie folgt vorgenommen:

- Euthyreose:
 Patienten mit TSH-Werten im Referenzbereich.
- Hypothyreose:
 Patienten, die einen TSH-Wert unter dem Referenzbereich aufweisen.
 Patienten, die anamnestisch eine gesicherte Hypothyreose haben
- Hyperthyreose:
 Patienten, die anamnestisch eine gesicherte Hyperthyreose haben
 Patienten mit TSH-Werten über dem Referenzbereich

Da die Werte für freies T4 und T3 in den Akten der Lipidambulanz bei nur wenigen Patienten vorlagen, konnten latente Hypothyreosen und Hyperthyreosen nicht mit berücksichtigt werden.

In der Auswertung haben 4,5% des Gesamtkollektivs eine Hypothyreose. 1% der Patienten dagegen haben eine Hyperthyreose. Euthyreot sind 91% des Gesamtkollektivs.

In Bezug auf die CK-Werte wird ersichtlich, dass Patienten mit CK-Erhöhungen auch häufiger eine Hypothyreose aufweisen. 8% der Patienten mit CK-Erhöhungen haben eine Hypothyreose, wohingegen 3% der Patienten ohne CK-Erhöhungen eine Hypothyreose zeigen. In der Tabelle 3.11 wurden die Ergebnisse der statistischen Erhebung unter Berücksichtigung der Schweregrade der CK-Erhöhungen zusammengefasst. Aufgrund der zu geringen Anzahl von Patienten kann keine Aussage über einen Zusammenhang zwischen der Schwere der CK-Erhöhungen und dem Vorkommen einer Hypothyreose gemacht werden. Das Ergebnis wurde deswegen nicht weiter auf signifikante Unterschiede untersucht.

Tabelle 3.10 Verteilung des Patientenkollektivs auf die TSH-Werte

	Anzahl der Patienten mit CK-Erhöhungen	Anzahl der Patienten ohne CK-Erhöhungen	Anteil an den 686 Patienten
Hypothyreose	14	17	31
Hyperthyreose	1	6	7
Euthyreose	156	467	623
TSH-Wert nicht bekannt	1	24	25

Die Tabelle vergleicht die unterschiedlichen Stoffwechsellagen mit dem Auftreten von CK-Erhöhungen. 31 Patienten des Gesamtkollektivs weisen eine hypothyreote Stoffwechsellage auf. Davon haben 14 Patienten zusätzlich erhöhte CK-Werte, wohingegen 17 Patienten keine erhöhten Werte für die Kreatinkinase aufwiesen.

Tabelle 3.11 Verteilung des Patientenkollektivs mit Hypothyreosen auf den Schweregrad der CK-Erhöhungen

	Anzahl der Patienten mit einer Hypothyreose
1x CK-Erhöhungen	12
2,5 – 5x CK-Erhöhungen	2
>5x CK-Erhöhungen	1

Die 14 Patienten des Kollektivs, die sowohl CK-Erhöhungen als auch eine Hypothyreose aufwiesen, wurden weiter in die definierten Schweregrade der CK-Erhöhungen aufgetrennt.

4 Unterscheidung des Patientenkollektivs auf den Polymorphismus C34T im AMPD1 Gen

Aus der Datenbank wurden Patienten mit und ohne CK-Erhöhungen ausgewählt, um sie auf den Polymorphismus C34-T im AMPD1 Gen zu untersuchen. Insgesamt wurden 159 Patienten in die experimentelle Untersuchung eingeschlossen, von denen 96 Patienten keine CK-Erhöhungen aufwiesen und 63 Patienten gesicherte CK-Erhöhungen hatten. Von den 63 Patienten mit CK-Erhöhungen sind 78% Männer und 22% Frauen, wohingegen in dem Kollektiv ohne CK-Erhöhungen Männer mit einem Anteil von 56% vertreten sind und Frauen einen Anteil von 44% haben. Die Inhomogenität bezüglich der Geschlechtsverteilung bei den beiden Kollektiven war nicht zu verhindern, da nicht zu jedem Patienten aus der Datenbank Genmaterial zur Verfügung stand.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten lag insgesamt bei 55,2 Jahren. Dabei war das Patientenkollektiv mit CK-Erhöhungen im Durchschnitt 54,6 Jahre alt und das Durchschnittsalter bei dem Kollektiv ohne CK-Erhöhungen beträgt 55,9 Jahre.

20,8% der Patienten ohne CK-Erhöhungen weisen die heterozygote Variante CT im untersuchten AMPD1-Gen auf. Homozygote Träger der Variante (TT) kommen nicht vor. Tabelle 4.1 zeigt die Ergebnisse der experimentellen Untersuchung.

Tabelle 4.1 Häufigkeit der Genvarianten bei Patienten ohne CK-Erhöhungen

	Anzahl der Patienten	Prozent
Wild Type CC	76	79,2
Heterozygote Variante CT	20	20,8
Homozygote Variante TT	0	0
Gesamtzahl der untersuchten Patienten	96	100

In 20,8% der Fälle konnte im Kollektiv ohne CK-Erhöhungen die heterozygote Genvariante CT nachgewiesen werden. Die homozygote Variante konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Variante CC kam in 79,2% der Fälle vor.

Insgesamt wurden 63 Patienten aus der Gruppe mit CK-Erhöhungen auf den Polymorphismus im AMPD1-Gen untersucht, wovon 22,2% der Patienten

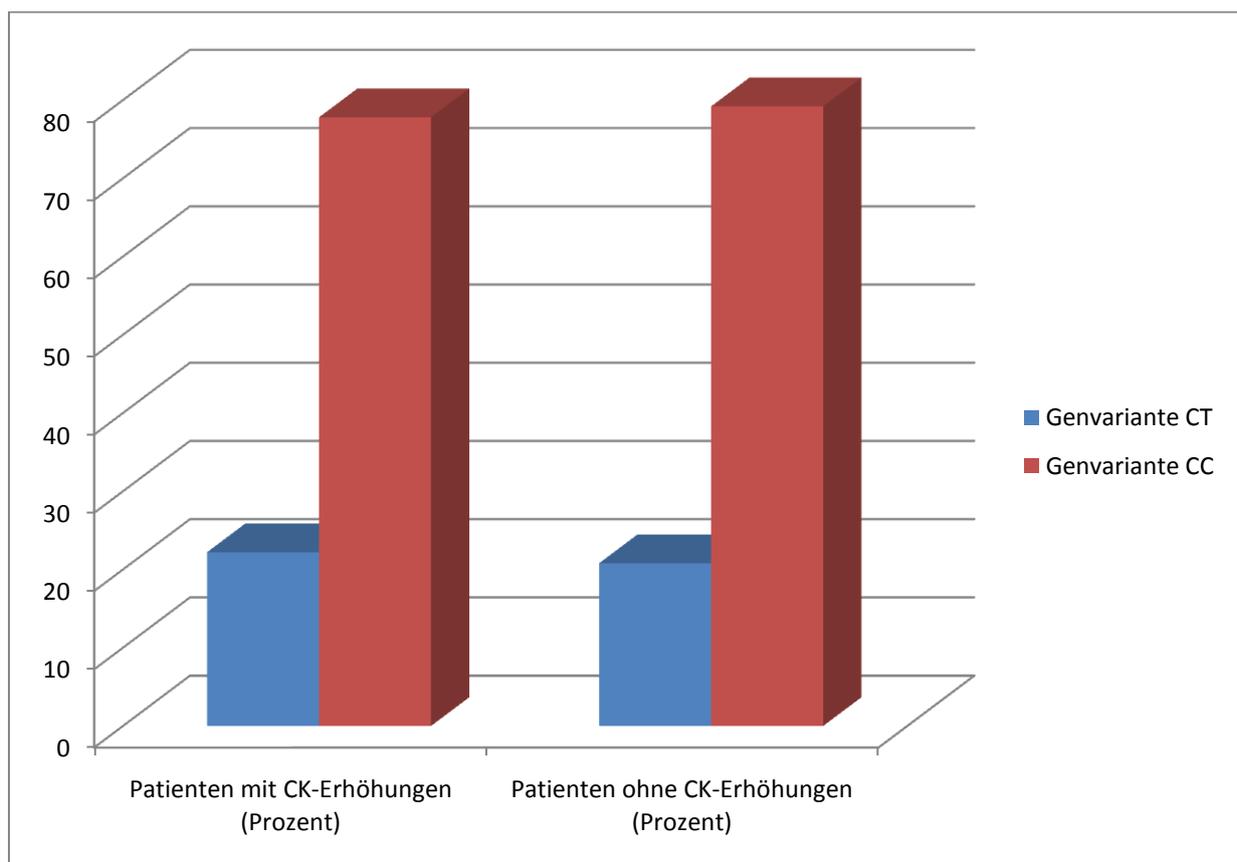
heterozygote Träger der Variante CT sind. Auch in dieser Gruppe findet sich kein Patient mit einer homozygoten Variante TT.

Tabelle 4.2 Genvariante bei Patienten mit CK-Erhöhungen

	Anzahl der Patienten	Prozent
Wild Type CC	49	77,8
Heterozygote Variante CT	14	22,2
Homozygote Variante TT	0	0
Gesamtzahl der Patienten	63	100

In 22,2% der Fälle konnte im Kollektiv mit CK-Erhöhungen die heterozygote Genvariante CT nachgewiesen werden. Die homozygote Variante konnte nicht nachgewiesen werden. Die Variante CC kam in 77,8% der Fälle vor.

Grafik 3.4 Prozentuale Verteilung der Kollektive mit CK-Erhöhungen und ohne CK-Erhöhungen auf die Genvarianten CC und CT



4.1 Häufigkeit der Allelfrequenz von T im untersuchten Gen

Die Tabelle 4.3 zeigt die Häufigkeit der Allelfrequenz von T in den untersuchten Kollektiven. Dabei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der Allelfrequenz T in dem Kollektiv mit- und dem Kollektiv ohne CK-Erhöhungen.

(p = nicht signifikant; Chi²-Test)

Tabelle 4.3 Allelfrequenz von T im Patientenkollektiv

	Allel CC	Allel CT	Allel TT	Allelfrequenz von T
Keine CK-Erhöpfung	76	20	0	0,10
CK-Erhöpfung	49	14	0	0,11

Es wird die Häufigkeit von den Allelen CC, CT und TT in den Kollektiven mit und ohne CK-Erhöhungen dargestellt. Dabei wird zum Vergleich der beiden Kollektive (mit- und ohne CK-Erhöhungen) die Allelfrequenz von T angegeben.

4.2 Muskelschmerzen in dem Kollektiv mit CK-Erhöhungen

Insgesamt gaben 23 der 63 untersuchten Patienten mit CK-Erhöhungen Muskelschmerzen an. 5 Patienten (22%) sind heterozygote Träger der untersuchten Genvariante und haben Myopathien während der Statintherapie angegeben.

40 Patienten dieses Kollektivs hatten keine Muskelschmerzen. Von denen sind 9 (22,5%) heterozygot für die untersuchte Genvariante. Es besteht kein signifikanter Unterschied im Kollektiv zwischen Patienten mit / ohne Myopathien und dem Vorkommen von der untersuchten Genvariante. (p = nicht signifikant; Chi²-Test)

5. Diskussion

In dieser Arbeit sollte retrospektiv die Häufigkeit des Auftretens von CK-Erhöhungen bei einer Statintherapie in der Lipidambulanz Hamburg Eppendorf erfasst werden. Dabei stellten sich bei 25% des Gesamtkollektivs messbar erhöhte CK-Werte heraus. Die CK-Erhöhungen wurden in die in Abschnitt 2.3 auf Seite 20 definierten Schweregrade eingeteilt.

Bei der Unterteilung in moderate und signifikante CK-Werterhöhungen kamen signifikante CK-Erhöhungen in einem Prozentsatz von 1% vor. Davon konnte bei 0,58% der Patienten der Bezug zum Statin hergestellt werden. Diese vier Patienten wiesen über zehnfache CK-Erhöhungen auf und hatten vor der Statintherapie keine erhöhten Werte der Kreatinkinase. Zudem konnten keine weiteren Parameter detektiert werden, die eine CK-Werterhöhung zur Folge haben könnten. Diese Parameter sind Medikamente, die über Cytochrom P450 (CYP 3A4) verstoffwechselt werden, sportliche Aktivitäten in der Woche vor der CK-Wertbestimmung, kürzlich durchgeführte Operationen, Stürze und Systemerkrankungen mit CK-Erhöhungen.

Moderat erhöhte CK-Werte sind mit einer Häufigkeit von 4% vertreten. Bei 10 Patienten (1,4%) konnte der Bezug zum Statin hergestellt werden.

Die signifikant erhöhten Werte für die Kreatinkinase sind in der Literatur mit 0,1 - 0,6% beschrieben. **[14,33,103,104]** Dabei wurden CK-Werte über dem 10-Fachen der Norm als signifikant definiert. In der Studie von *Smith et al.* wurden sechs Patienten (0,6%) identifiziert, die eine >5-fache CK-Erhöpfung aufwiesen, aber keine der CK-Erhöhungen konnte einem Statin eindeutig zugewiesen werden. Fünf der Patienten hatten zu dem Zeitpunkt einen Herzinfarkt und bei dem letzten konnte die Messung einer zuvor durchgeführten Untersuchung zugeordnet werden. Weiterhin wurden in dieser Studie bei 2,1% der Patienten moderate CK-Erhöhungen festgestellt, von denen aber nur 0,3% wirklich zu einem Statin zugeordnet werden konnten. Keiner von denen hatte aber neu aufgetretene Muskelschmerzen. Zusammenfassend ist anzumerken, dass die Ergebnisse unserer Studie sich bei CK-Erhöhungen vom moderaten und vom signifikanten Typ mit 1,4% und 0,58% nicht von den genannten Studien unterscheiden.

Einfache CK-Erhöhungen waren in unserem Kollektiv mit 19% häufig. Da im Vergleich zu den moderaten und signifikanten CK-Erhöhungen aber nicht auf die Kofaktoren geachtet wurde, die auch CK-Erhöhungen begünstigen, muss das Ergebnis kritisch betrachtet werden. Allein leichte Muskelarbeit am Tag vor der CK-

Messung kann zu erhöhten Werten führen. Zudem können Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu den CK-Erhöhungen geführt haben. Eine Erhebung dieser Daten war hierbei nicht möglich, da bei vielen Patienten in der Anamnese bei nur minimal erhöhten CK-Werten ohne Muskelschmerzen keine weiteren Vermerke bezüglich anderen Zusammenhängen für das Auftreten von CK-Erhöhungen vorzufinden waren. Einfache CK-Erhöhungen stellen bei fehlenden klinischen Symptomen keinen Grund für das Absetzen der Statinmedikation dar.

Bei der Häufigkeit von CK-Erhöhungen in unserem Kollektiv muss auch die Zusammensetzung der Patienten berücksichtigt werden. Die Patienten, die in der Lipidambulanz behandelt werden, haben meist schwer einstellbare Hyperlipoproteinämien oder Nebenwirkungen der Statintherapie und wurden deshalb von ihren Hausärzten in diese Fachabteilung überwiesen. Deshalb können Nebenwirkungen wie CK- und Transaminasenerhöhungen bei unserem vorselektierten Kollektiv häufiger vertreten sein.

Die Tabelle 3.7 auf Seite 46 zeigt, in welchem Jahr bei den Patienten im Kollektiv die CK-Werteerhöhungen gemessen wurden. Ab dem Jahr 2002/2003 ist ein Anstieg von 20% auf 30% zu verzeichnen, der im Jahr 2005 sogar 50% erreicht. In dem Zeitraum von 2000 bis 2002 gab es signifikant weniger Patienten mit CK-Erhöhungen, als in dem Zeitraum zwischen 2003 bis 2005. ($p = 0,0001$; Chi²-Test) Eine Erklärung ist, dass möglicherweise aufgrund neuer Therapierichtlinien in der Behandlung der Hypercholesterinämie höhere Statindosen verabreicht wurden. Auch die beschriebenen Rhabdomyolysen unter Cerivastatin, das 2001 vom Markt genommen wurde, kann zu einer vermehrten Aufmerksamkeit der Ärzte auf CK-Erhöhungen geführt haben.

Bei der Betrachtung der Geschlechter fällt auf, dass 29,3% der Männer CK-Erhöhungen aufweisen, wohingegen diese Nebenwirkung bei Frauen mit 17,4% signifikant seltener vorkam. ($p = 0,008$) Es sind auch mehr Männer bei 2,5-5x und >5x erhöhten Werten für die Kreatinkinase betroffen.

Pasternak et al. beschreibt in seiner Studie Faktoren, die das Risiko einer statinassozierten Myopathie erhöhen. Darunter fallen unter anderem ein hohes Alter und das weibliche Geschlecht. **[105]** Das Durchschnittsalter unterscheidet sich in unserer Studie bei Männern und Frauen nicht wesentlich voneinander. Bei dem alleinigen Vergleich von Männer und Frauen im Bezug auf das Auftreten von Myopathien fällt auf, dass in unserer Studie signifikant mehr Männer (68,7%) an

Myopathien leiden, als Frauen. Somit widerlegt diese Studie die Aussage von Pasternak et al..

Im Vergleich der Statine untereinander gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Atorvastatin und Simvastatin im Auftreten von CK-Erhöhungen während der Therapie.

Da wir aber wegen unvollständiger Daten keine Aussage über die jeweilige Statindosis machen können, die bei Auftreten von CK-Erhöhungen von dem Patient eingenommen wurde, muss der Vergleich von Simvastatin und Atorvastatin kritisch betrachtet werden.

Muskelschmerzen sind bei 31% der Patienten mit CK-Erhöhungen aufgetreten, wohingegen 6% der Patienten ohne CK-Erhöhungen unter Myopathien litten.

Insgesamt traten Muskelschmerzen bei den 686 untersuchten Patienten in 12,1% der Fälle auf. Dies entspricht in etwa dem in der PRIMO-Studie verzeichneten Wert von 10,5%. In dieser Studie wurde eine landesweite französische Erhebung zur Bestimmung von Risikofaktoren für muskuläre Nebenwirkungen bei Patienten, die eine Statintherapie in der Allgemeinarztpraxis erhalten, durchgeführt. Dabei wurden 7.924 Patienten eingeschlossen. **[106]**

In anderen Studien werden Muskelschmerzen mit einer Häufigkeit von 5% bis 7% beschrieben. **[107-108]** Weitere Studien haben keinen Unterschied im Auftreten von Muskelschmerzen bei einer Statintherapie im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt. **[109]** In der *Heart Protection Studie* wurden high risk Patienten untersucht und Myopathien mit einer Häufigkeit von 33% sowohl in der Simvastatin- als auch in der Placebogruppe beschrieben. **[110]**

In unserer Studie kommen Muskelschmerzen bei einer Statintherapie in einer Häufigkeit von 12,1% vor. Um einen gesicherten Bezug zum Statin herstellen zu können, fehlt jedoch ein Kontrollkollektiv, das keine Statine einnimmt.

Weiterhin wurde das Patientenkollektiv auf aufgetretene Transaminasenerhöhungen untersucht.

Transaminasenerhöhungen kommen bei 60% der 686 untersuchten Patienten vor. 10,5% der 686 Patienten haben Transaminasen- und CK-Erhöhungen. In der Studie von *Smith et al.* **[40]** wurden nur Transaminasenerhöhungen identifiziert, die um mehr als das dreifache der Norm erhöht waren. Darunter fielen 1% der Patienten, wobei bei keinem eindeutig eine Assoziation zum Statin festgestellt werden konnte. In unserem Patientenkollektiv konnte keine Schweregradeinteilung bei der Erfassung

der Transaminasenerhöhung vorgenommen werden. Die eindeutige Zuweisung der Transaminasenerhöhung zu dem eingenommenen Statin war auch nicht möglich, da die Datenbank keine Informationen zu bekannten Lebererkrankungen enthält. Transaminasenerhöhungen kommen in unserem Kollektiv in solch großem Ausmaß vor, dass ein Zusammenhang zum Statin vermutet werden kann. Allerdings muss auch hier die vorherige Selektion unseres Kollektivs berücksichtigt werden.

Bei der Untersuchung der Patienten auf das Vorhandensein von TSH-Wertveränderungen fällt auf, dass signifikant mehr Patienten mit CK-Erhöhungen eine Hypothyreose aufweisen, als Patienten ohne CK-Erhöhungen. Somit können wir den in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen einer hypothyreoten Stoffwechsellage und dem Auftreten von Kreatinkinaseerhöhungen bestätigen.

[88,89]

Nach *Pasternak et al.* [105] zählt die Hypothyreose zu den Faktoren, die die Entwicklung einer statininduzierten Myopathie begünstigt. Da unsere Datenbank keine Informationen über die TSH-Werte von Patienten ohne Muskelschmerzen und ohne CK-Erhöhungen enthält, ist es nicht möglich, die Aussage von *Pasternak et al.* zu bestätigen.

Experimentell wurde untersucht, ob die Genvariante C34-T in der letzten Position auf Exon 2 im AMPD1 Gen, die die Myoadenylat-Desaminase codiert, signifikant häufiger in dem Kollektiv mit CK-Erhöhungen auftritt, als in dem Kollektiv ohne CK-Erhöhungen. Die Unterteilung der Patienten in die beiden Kollektive wurde vorgenommen, da wir davon ausgehen, dass die Genvariante einen Einfluss für die Entwicklung von CK-Erhöhungen und Muskelschmerzen bei einer Statintherapie hat. Dabei wurden in dem Kollektiv mit CK-Erhöhungen 63 von den 172 Patienten untersucht und in dem Kollektiv ohne CK-Erhöhungen 96 der insgesamt 514 Patienten. Im Vergleich beider Kollektive konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. 21% der Patienten ohne CK-Erhöhungen hatten die heterozygote Variante CT, wohingegen 22% in dem Kollektiv mit CK-Erhöhungen diese heterozygote Variante aufwiesen. Es kam bei keinem der untersuchten Patienten die homozygote Genvariante TT vor. Folglich gibt es keinen ersichtlichen Zusammenhang zwischen einer CK-Werterhöhung während einer Statintherapie und dem Auftreten der untersuchten Genvariante. Die untersuchte Genvariante ist nicht der Grund einer statininduzierten CK-Erhöpfung.

Es ist allerdings zu beachten, dass die Populationsgröße der beiden untersuchten Kollektive sehr klein ist. Da sich aber bei den insgesamt 159 untersuchten Patienten ein nicht signifikanter p-Wert zeigte und der prozentuale Unterschied in beiden Kollektiven minimal ist, ist auch bei einem größeren Patientenkollektiv ein Unterschied unwahrscheinlich.

Gross et al hat 1992 in einer Bevölkerungsstichprobe die Häufigkeit des Auftretens des Myoadenylatdeaminasemangels untersucht und festgestellt, dass in der deutschen Bevölkerung die Genvariante T im AMPD1-Gen mit einer Allelfrequenz von 0,189 vorkommt. Unter den Trägern der Variante gibt es 2,8% homozygote Träger (TT).

Dieses Ergebnis unterscheidet sich nicht signifikant im Auftreten der Allelfrequenz CT von unserem Patientenkollektiv.

Weiterhin hat *Gross et al 1995* in seiner Studie die Probanden in solche mit Muskelschmerzen und solche ohne Muskelschmerzen unterteilt. Dabei war die Allelfrequenz in der Gruppe mit Muskelsymptomen signifikant höher. (χ^2 test, $df=1$, $p<0.025$)

Diese Differenzierung haben wir in dem Kollektiv mit CK-Erhöhungen durchgeführt. Im Ergebnis haben wir keinen signifikanten Unterschied in dem Auftreten der Genvariante bei Patienten mit Muskelschmerzen und solchen ohne feststellen können. Dieses differente Ergebnis zu *Gross et al (1995)* kann dadurch erklärt werden, dass in unserer Studie die Differenzierung in Patienten mit und ohne Muskelschmerzen nur in dem Kollektiv mit CK-Erhöhungen vorgenommen wurde. Eine Selektion hat also vorher schon stattgefunden. Die Wahrscheinlichkeit bei dem Vorhandensein von CK-Erhöhungen auch Muskelschmerzen zu entwickeln, ist erhöht, so dass diese Vorselektion einen Zusammenhang zwischen Muskelschmerzen und dem Vorliegen des Polymorphismus verdecken kann. Zudem ist die Patientenzahl in dieser Untergruppe klein.

In der Studie "SLCO1B1 Variants and Statin-induced Myopathy – A Genomewide Study" wurden Genvariationen im SLCO1B1-Gen untersucht. Dieses Gen codiert das Organic anion - transporting Polypeptid, welches die hepatische Statinaufnahme reguliert. Hier konnte festgestellt werden, dass das C-Allel der Variante rs4149056 im SLCO1B1-Gen mit einem erhöhten Risiko einer statininduzierten Myopathie einhergeht.

Diese Studie zeigt, dass eine häufig in der Population vorkommende Genvariante zu statininduzierten Myopathien führen kann. Diese Aussage ist der Ansatz unserer Studie gewesen. Die untersuchte Genvariante im AMPD1-Gen ist allerdings nicht assoziiert mit dem Auftreten von CK-Erhöhungen bei einer Statintherapie.

6. Zusammenfassung

Einfache CK-Erhöhungen sind mit 19% bei einer Statintherapie häufige Nebenwirkungen. Signifikant erhöhte CK-Werte sind dagegen mit einer Häufigkeit von 0,58% selten. Die Relevanz der einfachen CK-Erhöhungen ist allerdings fraglich, da gering erhöhte Werte der Kreatinkinase meist zu keinen klinischen Symptomen führen und keinen Therapieabbruch bedingen. Da aber ein Viertel der Patienten CK-Erhöhungen während ihrer Statintherapie bekommen und 60% in unserem Patientenkollektiv auch erhöhte Transaminasenwerte aufweisen, stützt diese Studie die Empfehlungen der deutschen Lipidliga, vier bis sechs Wochen nach Beginn einer Statintherapie die entsprechenden Laborwerte zu kontrollieren.

Die untersuchte Variante C34-T im AMPD1 Gen steht in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten von CK-Erhöhungen bei einer Statintherapie.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Tobert, JA. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988;62:28J
- [2] Dujovne, CA, Chremos, AN, Pool, JL, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin. *Am J Med* 1991;91:25S
- [3] Boccuzzi, SJ, Bocanegra, TS, Walker, JF, et al. Long-term safety and efficacy profile of simvastatin. *Am J Cardiol* 1991;68:1127
- [4] Pederson, TR, Berg, K, Cook, TJ, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian simvastatin survival study. *Arch Intern Med* 1996;156:2085
- [5] Sabina RL, Swain JL, Holmes EW (1989) Myoadenylate desaminase deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th edn. McGrawHill: New York, 1077-1184.
- [6] Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700-7. Internet Resources Bibliographic Links Document Delivery Library Holdings
- [7] Rosengren A, Hagman M, Wedel H, Wilhelmsen L. Serum cholesterol and long-term prognosis in middle-aged men with myocardial infarction and angina pectoris: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1997;18:754-61. Internet Resources Bibliographic Links Document Delivery Library Holdings
- [8] Bob A, Bob K (2001) *Innere Medizin*, 1.Aufl., Thieme, Stuttgart, S. 962-63
- [9] Bob A, Bob K (2001) *Innere Medizin*, 1.Aufl., Thieme, Stuttgart, S. 961-65
- [10] Deutsche Lipidliga 17.01.2007 <http://www.lipid-liga.de>

- [11] Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Tokio)*. 1976 Dec; 29(12): 1346-8
- [12] Endo, A., Monacolin K, anew hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot (Tokio)*. 1979 Aug;32(8): 852-4
- [13] Marschang G, Kirchmair R Patsch JR Statine bei instabiler Angina Pectoris *Journal für Kardiologie* 1999; 6 (5), 258-264
- [14] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389
- [15] Downs JR Clearfield M, Weis S, et al, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-1622
- [16] Löffler-Petrides; *Biochemie&Pathobiochemie*; 7.Auflage 2001; 614-615
- [17] Lennernas, H., Fager, G. (1997) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences, *Clin Pharmacokinet* 32,403-425.
- [18] Guengerich, F.P. (1999) Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 39, 1-17.
- [19] Everett, D.W., Chando, T.J., Didonato, G.C., Singhvi, S.M., Pan, H.Y., Weinstein, S.H. (1991) Biotransformation of pravastatin sodium in humans, *Drug Metab Dispos* 19, 740-748.

- [20] Kitazawa, E., Tamura, N., Iwabuchi, H., Uchiyama, M., Muramatsu, S., Takahagi, H., Tanaka, M. (1993) Biotransformation of pravastatin sodium (I). Mechanisms of enzymic transformation and epimerization of an allylic hydroxy group of pravastatin sodium, *Biochem Biophys Res Commun* 192, 597-602.
- [21] Quion, J.A., Jones, P.H. (1994) Clinical pharmacokinetics of pravastatin, *Clin Pharmacokinet* 27, 94-103.
- [22] Transon, C., Leemann, T., Dayer, P. (1996) In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors, *Eur J Clin Pharmacol* 50, 209-215.
- [23] Neuvonen, P.J., Kantola, T., Kivisto, K.T. (1998) Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole, *Clin Pharmacol Ther* 63, 332-341.
- [24] Jacobsen, W., Kirchner, G., Hallensleben, K., Mancinelli, L., Deters, M., Hackbarth, I., Benet, L.Z., Sewing, K.F., Christians, U. (1999) Comparison of cytochrome P-450-dependent metabolism and drug interactions of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors lovastatin and pravastatin in the liver, *Drug Metab Dispos* 27, 173-179.
- [25] Gotto AM Jr (2003) Risks and benefits of continued aggressive statin therapy. *Clin Cardiol* 26:III3–12
- [26] Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (Lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med* 1998;158(6):577-584.
- [27] Tobert, JA. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988;62:28J.

- [28] Jokubaitis L.A. Updated clinical safety experience with fluvastatin. *Am J Cardiol* 1994; 73(14): 18D-24D.
- [29] Mc Clellan KJ, Wiseman LR, McTavish D. Cerivastatin. *Drugs* 1998;55(3):415-420
- [30] MacDonald JS, Gerson RJ, Kornbrust DJ, et al. Preclinical evaluation of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988;62(15):16J-27J.
- [31] Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase [published erratum appears in. *Am J Cardiol* 1994;74(6):639]. *Am J Cardiol* 1994; 73(14):3D-11D.
- [32] Dostal LA, Schardein JL, Anderson JA. Developmental toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in rats and rabbits. *Teratology* 1994;50(6):387-394.
- [33] Moghadasian MH. Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sciences* 1999;65:1329-1337.
- [34] Karow, Thomas (2004) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; 12. Auflage 2004
- [35] Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN et al. , ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002; 33:2337-2341
- [36] Hansen, KE, Hildebrand, JP, Ferguson, EE, Stein, JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005; 165:2671
- [37] Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. (2004) Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 292:2585–2590

- [38] Phillips PS, Haas RH, Bannykh S et al. (2002) Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 137:581–585
- [39] Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:567-72.
- [40] Smith CC, Bernsterin LI, Davis RB, Rind DM, Shmerling RH. Screening for statin-related toxicity: the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting. *Arch Intern Med.* 2003;163:688-692
- [41] Thomson PD, Clarkson P, Karas RH (2003) Statin-associated myopathy. *JAMA* 289; 1681-1690.
- [42] Staffa JA, Chang J, Green L (2002) Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 346:539-540
- [43] Markus Zeitlinger, Markus Müller (2003)
Klinisch pharmakologische Erklärungsmodelle der Cerivastatin-assoziierten Rhabdomyolyse
Wiener Medizinische Wochenschrift 153 (11-12), 250–254
- [44] Graham, DJ, Staffa, JA, Shatin, D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292:2585.
- [45] Physicians' Desk Reference. Medical Economics, Montvale, NJ, 2002.
- [46] Pfeffer, MA, Keech, A, Sacks, FM, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2002; 105:2341.
- [47] Ayanian, JZ, Fuchs, CS, Stone, RM. Lovastatin and rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1988; 109:682.

- [48] Lees, RS, Lees, AM. Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole. *N Engl J Med* 1995;333:664.
- [49] Grundy, SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988;319:24.
- [50] Knopp, RN. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498.
- [51] Fichtenbaum, CJ, Gerber, JG, Rosenkranz, SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statin in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002;16:569.
- [52] Pierce, LR, Wysowski, DK, Gross, TP. Myopathy and rhabdomyolysis with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990;264:71.
- [53] Glueck, CJ, Oakes, N, Speirs, J, et al. Gemfibrozil-lovastatin therapy for primary hyperlipoproteinemias. *Am J Cardiol* 1992;70:1.
- [54] Duell, PB, Connor, WE, Illingworth, DR. Rhabdomyolysis after taking atorvastatin with gemfibrozil. *Am J Cardiol* 1998; 81:368.
- [55] Reaven, P, Witztum, JL. Lovastatin, nicotinic acid, and rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1988; 109:597.
- [56] Bandoh T, Mitani H, Niihashi M et al. (2000) Fluvastatin suppresses atherosclerotic progression, mediated through its inhibitory effect on endothelial dysfunction, lipid peroxidation, and macrophage deposition. *J Cardiovasc Pharmacol* 35:136–144
- [57] Floris S, Blezer EL, Schreibelt G et al. (2004) Bloodbrain barrier permeability and monocyte infiltration in experimental allergic encephalomyelitis: a quantitative MRI study. *Brain* 127:616–627
- [58] Ikeda U, Shimada K (1999) Statins and monocytes. *Lancet* 353:2070

- [59] Laufs U, Gertz K, Huang P et al. (2000) Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 31:2442–2449
- [60] Maron DJ, Fazio S, Linton MF (2000) Current perspectives on statins. *Circulation* 101:207–213
- [61] Neuhaus O, Strasser-Fuchs S, Fazekas F et al. (2002) Statins as immunomodulators: comparison with interferon-beta 1b in MS. *Neurology* 59:990–997
- [62] Straznicky, N.E., Howes, L.G., Lam, W., Louis, W.J. (1995) Effects of pravastatin on cardiovascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in patients with hypercholesterolemia and systemic hypertension, *Am J Cardiol* 75, 582-586.
- [63] O'Driscoll, G., Green, D., Taylor, R.R. (1997) Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month, *Circulation* 95, 1126-1131.
- [64] John, S., Schlaich, M., Langenfeld, M., Weihprecht, H., Schmitz, G., Weidinger, G., Schmieder, R.E. (1998) Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study, *Circulation* 98, 211-216.
- [65] Dupuis, J., Tardif, J.C., Cernacek, P., Theroux, P. (1999) Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial, *Circulation* 99, 3227-3233.
- [66] Brown, B.G., Zhao, X.Q. (1998) Importance of endothelial function in mediating the benefits of lipid-lowering therapy, *Am J Cardiol* 82, 49T-52T.

- [67] Vaughan, C.J., Murphy, M.B., Buckley, B.M. (1996) Statins do more than just lower cholesterol, *Lancet* 348, 1079-1082.
- [68] Salonen, R., Nyysönen, K., Porkkala, E., Rummukainen, J., Belder, R., Park, J.S., Salonen, J.T. (1995) Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries, *Circulation* 92, 1758-1764.
- [69] Aviram, M., Dankner, G., Cogan, U., Hochgraf, E., Brook, J.G. (1992) Lovastatin inhibits low-density lipoprotein oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies, *Metabolism* 41, 229-235.
- [70] Weber, C., Erl, W., Weber, K.S., Weber, P.C. (1997) HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b- dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia, *J Am Coll Cardiol* 30, 1212-1217.
- [71] Igarashi, M., Takeda, Y., Mori, S., Ishibashi, N., Komatsu, E., Takahashi, K., Fuse, T., Yamamura, M., Kubo, K., Sugiyama, Y., Saito, Y. (1997) Suppression of neointimal thickening by a newly developed HMG-CoA reductase inhibitor, BAYw6228, and its inhibitory effect on vascular smooth muscle cell growth, *Br J Pharmacol* 120, 1172-1178.
- [72] Notarbartolo, A., Davi, G., Averna, M., Barbagallo, C.M., Ganci, A., Giammarresi, C., La Placa, F.P., Patrono, C. (1995) Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15, 247-251.

- [73] Isaacsohn, J.L., Setaro, J.F., Nicholas, C., Davey, J.A., Diotallevi, L.J., Christianson, D.S., Liskov, E., Stein, E.A., Black, H.R. (1994) Effects of lovastatin therapy on plasminogen activator inhibitor-1 antigen levels, *Am J Cardiol* 74, 735-737.
- [74] Essig, M., Nguyen, G., Prie, D., Escoubet, B., Sraer, J.D., Friedlander, G. (1998) 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins, *Circ Res* 83, 683-690.
- [75] Essig, M., Vrtovsnik, F., Nguyen, G., Sraer, J.D., Friedlander, G. (1998) Lovastatin modulates in vivo and in vitro the plasminogen activator/plasmin system of rat proximal tubular cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins, *J Am Soc Nephrol* 9, 1377-1388.
- [76] Laufs, U., La Fata, V., Plutzky, J., Liao, J.K. (1998) Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors, *Circulation* 97, 1129-1135.
- [77] Farmer JA (2003) Statins and myotoxicity. *Curr Atheroscler Rep* 5:96–100
- [78] Jamal SM, Eisenberg MJ, Christopoulos S (2004) Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J* 147:956–965
- [79] Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, Gould AL, Hesney M, Higgins J, Hurley DP. Expanded clinical evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151:43-9. Internet Resources Bibliographic Links Document Delivery Library Holdings.
- [80] Farmer JA. Statins and myotoxicity. *Curr Atheroscler Rep*. 2003;5:96-100.

- [81] Ghirlanda, G, Oradei, A, Manto, A, et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1993; 33:226.
- [82] Rundek, T, Naini, A, Sacco, R, et al. Atorvastatin decreases the coenzyme Q(10) level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. *Arch Neurol* 2004;61:889.
- [83] Paiva, H, Thelen, KM, Van Coster, R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:60
- [84] Bleske, BE, Wills, RA, Anthony, M, et al. The effect of pravastatin and atorvastatin on coenzyme Q10. *Am Heart J* 2001; 142:E2
- [85] Laaksonen, R, Jokelainen, K, Laakso, J, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996; 77:851.
- [86] Lamperti, C, Naini, AB, Lucchini, V, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol* 2005;62:1709
- [87] A, Bob K (2001) *Innere Medizin*, 1.Aufl., Thieme, Stuttgart, S.1702
- [88] Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, Burckhardt D, Girard J, Weintraub BD (1992) Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: eon thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med.* 1992 Jun;92(6):631-42.
- [89] Badenhop K (1996) Hypothyreose und Kreatinkinase. *Dtsch Med Wochenschr.* 1996 Nov 8;121(45):1415
- [90] Van den Berghe G, Bontemps F, Vincent MF, Van den Berghe F (1992) The purin nucleotide cycle and its molecular defects. *Prog Neurobiol* 39: 547-561.

- [91] Fishbein WN, Armbrustmacher VW, Griffin JL (1978) Myoadenylate deaminase deficiency: a new disease of muscle. *Science* 200: 545-548.
- [92] Mercelis R, Martin JJ, de Barsy T, Van de Berghe G (1987) Myoadenylat deaminase deficiency: absence of correlation with exercise intolerance in 452 muscle biopsies. *J Neurol* 234: 385-389.
- [93] Goebel HH, Bardosi A (1987) Myoadenylate deaminase deficiency. *Klin Wochenschr.*65: 1023-1033.
- [94] Sabina RL, Swain JL, Holmes EW (1989) Myoadenylate desaminase deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th edn. McGrawHill: New York, 1077-1184.
- [95] Morisaki T, Gross M, Morisaki H, Pongratz D, Zöllner N, Holmes EW (1992) Molecular basis of AMP deaminase deficiency in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 6457-6461.
- [96] Gross M (1994) New method for detection of C34-T mutation in the AMPD1 gene causing myoadenylate deaminase deficiency. *Ann Rheum Dis* 53: 353-354.
- [97] Gross M, Combe C, Gresser U, Schuster H, Zöllner N (1992) Häufigkeit der für den primären Myoadenylatdeaminase-Mangel verantwortlichen Mutation C34-T (Gln12-Stop) in einer Bevölkerungsstichprobe. *Klein Wochenschr* 69 (Supplement XXIII):96
- [98] Gordon, T., Kannel, W.B., Castelli, W.P., Dawber, T.W. (1981): Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The framingham study. *Arch. Intern. Med.* 141, 1128-1131.
- [99] Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (Lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med.* 1998; 158:577-584.

- [100] Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results: two-year efficacy and safety follow-up. *Am J Cardiol.* 1994; 74:667-673.
- [101] C.Cristopher Smith, MD; Lana I. Bernstein, MD; Roger B. Davis, ScD; David M. Rind, MD; Robert H. Shmerling, MD Screening for Statin-Related Toxicity, The Yield of Transaminase and Creatine Kinase Measurements in a Primary Care Setting, *Arch Intern Med.* 2003;163: 688-692
- [102] Böcker W, Denk H, Heitz PU (2004) *Pathologie*, 3.Aufl., Urban&Fischer, München Jena, S. 235 – 236
- [103] Shanahan RL, Kerzee JA, Sandhoff BG, Carroll NM, Merenich JA. Low myopathy rates associated with statins as monotherapy or combination therapy with interacting drugs in a group model health maintenance organization. *Pharmacotherapy* 2005 Mar;(3):345-51
- [104] Chan J, Hui RL, Levin E. Differential association between statin exposure and elevated levels of creatine kinase. *Ann Pharmacother.* 2005 Oct;39(10):1611-5
- [105] Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Cardiol.* 2002;40:567-572.
- [106] Bruckert, Eric; Hayem, Gilles; Dejager, Sylvie; Yau, Caroline; Bégaud, Bernard Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients —The PRIMO Study *Cardiovascular Drugs and Therapy*, Volume 19, Number 6, December 2005, pp. 403-414(12)
- [107] Black DM. A general assessment of the safety of HMG CoA reductase Inhibitors (statins). *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4:34-41.

- [108] Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Safety*. 2000;22:441-457.
- [109] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-1307.
- [110] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- [111] Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000 ;101.207-13

7.1 Inhaltsverzeichnis der Tabellen

- 1.1 Zielwerte des LDL-Cholesterins bei der Behandlung der HLP; S.5
- 1.2 Unterteilung der Hyperlipoproteinämien nach der WHO; S.8
- 2.1 Formblatt zur Datenerhebung; S. 22-23
- 2.2 Amplifikationsbedingungen der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) zum Nachweis des AMPD1 Genpolymorphismus; S. 28
- 3.1 Verteilung der Patienten auf die definierten Schweregrade der CK-Erhöhungen; S. 32
- 3.2 Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne CK-Erhöhungen zur eingenommenen Statinart; S. 33
- 3.3 Auftreten von Muskelschmerzen bei Patienten mit CK-Erhöhungen; S. 35
- 3.4 Unterschiede zwischen Männern und Frauen; S. 36
- 3.5 Art des eingenommenen Statins bei Männern; S. 37
- 3.6 Art des eingenommenen Statins bei Frauen; S. 38
- 3.7 Verteilung der Patienten auf das Jahr der CK-Wertbestimmung; S. 40
- 3.8 Zeitraum der gemessenen CK-Erhöhungen; S. 41
- 3.9 Verteilung des Kollektivs auf die Transaminasenerhöhungen; S. 42
- 3.10 Verteilung des Patientenkollektivs auf die TSH-Werte; S. 44
- 3.11 Verteilung des Patientenkollektivs mit Hypothyreosen auf den Schweregrad der CK-Erhöhungen; S. 44
- 4.1 Häufigkeit der Genvarianten bei Patienten ohne CK-Erhöhungen; S. 45
- 4.2 Genvariante bei Patienten mit CK-Erhöhungen; S. 46
- 4.3 Allelfrequenz von T im Patientenkollektiv; S. 47

7.2 Inhaltsverzeichnis der Abbildungen

- 1.1 Wirkungsweise der HMG-CoA-Reduktasehemmstoffe; S. 10
- 1.2 Purinnukleotidstoffwechsel; S. 17
- 2.1 Darstellung des Acrylamid-Gels; S. 29

7.3 Inhaltsverzeichnis der Grafiken

- 3.1 Vorkommen von CK-Erhöhungen bei Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin und Fluvastatin; S. 34
- 3.2 Prozentuale Verteilung der CK-Erhöhungen bei Atorvastatin, Simvastatin und Fluvastatin bei Männern; S. 37
- 3.3 Prozentualer Anteil der CK-Erhöhungen bei Atorvastatin, Simvastatin und Fluvastatin bei Frauen; S. 39
- 3.4 Prozentuale Verteilung der Kollektive mit CK-Erhöhungen und ohne CK-Erhöhungen auf die Genvarianten CC und CT

8. Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen nicht benutzt und die aus den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Johannes Gudjons