

# Statine – gut fürs Herz, problematisch für die Muskeln<sup>1</sup>

Annette Draeger<sup>a</sup>, Verónica Sanchez-Freire<sup>a</sup>, Eduard B. Babiychuk<sup>a</sup>, Katia Monastyrskaya<sup>a</sup>, Hans Hoppeler<sup>a</sup>, Fabio Breil<sup>a</sup>, Markus G. Mohaupt<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institut für Anatomie, Universität Bern

<sup>b</sup> Abteilung für Nephrologie/Hypertonie, Inselspital, Universität Bern



Nationales Forschungsprogramm NFP 53  
«Muskuloskeletale Gesundheit –  
chronische Schmerzen»

## Hintergrund

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind eine der wichtigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Ein erhöhter Cholesterinspiegel begünstigt ihr Auftreten wesentlich. Im Rahmen der Therapie wird deshalb mit Hilfe von Statinen die körpereigene Cholesterinproduktion medikamentös gehemmt. Allerdings verspüren etwa 5 bis 10 Prozent aller Patienten als Nebenwirkung dieser Behandlung Muskelschmerzen [1]. In der Regel tritt eine Besserung ein, wenn die Dosis gesenkt oder das Präparat gewechselt wird. Weil die grundlegende Erkrankung bestehen bleibt, ist aber eine Dosisreduktion oder gar ein vollständiges Absetzen des Medikaments meistens nicht angebracht.

Die schwerste Form der Muskelschädigung bei Patienten unter Statintherapie, die Rhabdomyolyse, tritt sehr selten auf. Statistisch gesehen betrifft sie weniger als einen von 100 000 Patienten. So unwahrscheinlich ihr Auftreten ist: Die Rhabdomyolyse stellt eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation dar [1]. Häufiger sind indessen geringfügige Schmerzen – besonders bei körperlicher Belastung – sowie Muskelschwäche. Leider werden solche leichteren Nebenwirkungen in vielen Fällen weder von den Patienten noch von den behandelnden Ärzten ernst genommen.

## Zielsetzung

Führt die Behandlung mit Statinen dazu, dass die Synthese von körpereigenem Cholesterin sinkt, ist es denkbar, dass die Zellmembranen Schäden nehmen. Diese bestehen nämlich grösstenteils aus Cholesterin. Aus diesem Grund haben wir im vorliegenden Projekt zunächst untersucht, ob ein Cholesterinentzug insbesondere die Membranen von Muskelzellen beeinträchtigt. Daraus hat sich unsere nächste Frage ergeben – nämlich warum gerade die Skelettmuskulatur besonders anfällig ist für Schäden, die von Statinen verursacht werden. In einem zweiten Schritt haben wir untersucht, inwiefern klinisch diagnostizierte Muskelschäden mit biopisch sichtbaren Veränderungen korrelieren. Ausserdem haben wir analysiert, ob die Kreatinkinase als Indikator für eine durch Statine verursachte Myopathie in Frage kommen könnte. Bei Muskelschäden ist dieses Enzym ja im Serum erhöht.

Cholesterinsenker führen bei nur etwa 10 Prozent aller behandelten Patienten zu Muskelproblemen. In einem dritten Teil der Studie sind wir der Frage nachgegangen, warum das so ist. Wenn man frühzeitig feststellen

kann, welche Statinpatienten möglicherweise eine Myopathie entwickeln, sollte es möglich sein, die Auswahl des Medikaments zu vereinfachen sowie die medikamentöse Einstellung und Überwachung der Betroffenen zu optimieren. Schliesslich ist es uns auch darum gegangen, klinische Testmethoden zu verbessern, was der Entwicklung neuer Lipidsenker zugute kommen soll.

## Methode

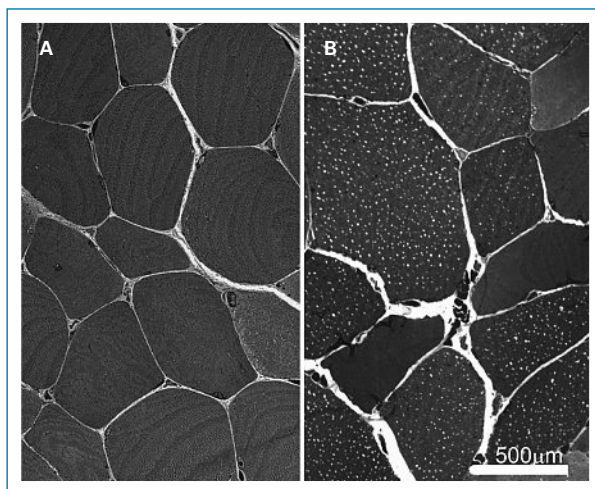
Seit vielen Jahren beschäftigt sich unsere Arbeitsgruppe am Institut für Anatomie der Universität Bern mit der Lipid-Protein-Balance in den Membranen kontraktile Zellen [2]. Deshalb war es für uns naheliegend, die Struktur von Skelettmuskelzellen im Licht-, im Elektronen- sowie im Fluoreszenzmikroskop zu untersuchen. Auf diese Weise wollten wir zunächst den Einfluss von Cholesterinentzug auf die verschiedenen Membransysteme in den Zellen feststellen [3].

Für den klinischen Teil der Studie haben wir Muskelbiopsien aus dem Oberschenkel von Patienten entnommen und auf strukturelle Defekte hin untersucht (Gesamtzahl n = 83). 44 Proben stammten von Statinpatienten mit Muskelbeschwerden; 19 von solchen ohne Muskelbeschwerden. 20 Proben kamen von Menschen ohne Statintherapie und dienten als Kontrolle. Ausserdem haben wir in Serumproben der Betroffenen den Gehalt der Kreatinkinase erhoben. Eine molekularbiologische Untersuchung der Skelettmuskulatur sollte Aufschluss darüber geben, ob manche Patienten eine genetische Prädisposition für eine statinbedingte Myopathie haben.


## Resultate

Skelettmuskelzellen besitzen ein komplexes Membransystem, das T-tubuläre System, mit einer speziellen Lipid-Protein-Struktur. Es ist so konstruiert, dass Nervenimpulse effizient ins Zellinnere weitergeleitet werden [2]. Weil der Aufbau der Membranen so kompliziert ist, besteht die Gefahr, dass eine hohe mechanische Belastung des Skelettmuskels zu strukturellen Schädigungen führt. Bei Patienten unter Statintherapie erhöht sich dieses Risiko, da Statine ein Enzym (HMG-CoA-Reduktase) hemmen, das für die Cholesterinproduktion verantwortlich ist. Skelettmuskelfasern, denen *in vitro* Cholesterin entzogen wurde, zeigen schon bei geringsten Dosen eines Cholesterinrezeptors (Methyl- $\beta$ -Cyclodex-

<sup>1</sup> Statin-assoziierte Myopathie. Projektnummer: 405340-104679.



**Abbildung 1**  
Querschnitte humaner Skelettmuskulatur (Semidünnschnitt, Schnittdicke 0,5 µm).  
**A:** Normaler Kontrollmuskel.  
**B:** Vakuolisierte Muskelzellen eines Patienten mit Statinmyopathie.

trin) ausgeprägte Schäden an ihrem Membransystem [3]. In ihrer Struktur und in ihrem örtlichen Auftreten sind diese Schäden identisch mit jenen, die in Biopsien von Statinpatienten mit Muskelschmerzen zu finden sind. Es handelt sich dabei um lokale Erweiterungen des T-tubulären Systems (Abb. 1 .

Rund die Hälfte aller Patienten, die während ihrer Statintherapie unter Muskelschmerzen leiden, weisen teilweise ausgeprägte T-tubuläre Vakuolen auf. Allerdings beschränken sich diese Vakuolen immer auf das Innere der Zelle; an der äusseren Zellmembran sind keine Schäden sichtbar. Hin und wieder lassen sich auch winzige intrazelluläre Muskelrisse beobachten. Bei Patienten, die mit Statinen therapiert werden, ohne dabei Muskelschmerzen zu erfahren, treten diese Vakuolen nur zu einem sehr geringen Grad auf. In den meisten Fällen gehen die Muskelbeschwerden nach dem Absetzen des Medikaments zurück. Nur bei wenigen Patienten bleiben die Schmerzen und die Vakuolisierung des Membransystems über Monate hinweg bestehen.

Einen Hinweis auf Muskelschäden kann auch die Bestimmung der Kreatinkinase im Serum der Patienten geben. In unseren Untersuchungen war die Kreatinkinase aber nur bei jenen drei Patienten stark erhöht, die wegen starker Muskelschmerzen hospitalisiert werden mussten. Da die Kreatinkinase auch bei körperlicher Aktivität ansteigt, eignet sich dieser Marker nur bedingt für die Analyse der Muskelgesundheit. Offensichtlich liefert dieser Messwert nur dann zuverlässige Hinweise, wenn die Zerstörung der Muskulatur schon weit fortgeschritten ist.

Die Art der Muskelschädigung – die Bildung von Vakuolen im impulsleitenden Bereich der Zellmembran – lässt vermuten, dass dahinter letztlich eine Störung im intrazellulären Kalziumhaushalt steckt. Das macht es möglich, gezielt nach einem Genmarker zu suchen, der an der Regulation der intrazellulären Kalziumkonzentration beteiligt ist. Ein solcher Marker könnte unter Umständen eine genetische Prädisposition für eine Statin-

myopathie anzeigen. In ersten molekulargenetischen Analysen haben wir ein Gen identifiziert (Ryanodinyrezeptor 3), das bei Patienten verstärkt exprimiert wird, die unter statinbedingten Muskelschmerzen leiden und zusätzlich Gewebeveränderungen aufweisen [4]. Nun braucht es weitere Studien, um diesen Befund zu bestätigen.

## Praktische Schlussfolgerung

Manche Patienten, die erhöhte Serumlipidwerte haben, reagieren auf eine Therapie zur Cholesterinsenkung mit Muskelschmerzen. Diese Beschwerden können ihre Ursache in einer Schädigung der Skelettmuskelzellen haben. Auch wenn diese Schädigung gering ist, so ist sie ultrastrukturell doch sichtbar. In vielen Fällen führen anhaltende Muskelschmerzen dazu, dass die Patienten ihre Therapie abbrechen. Doch das kann unter Umständen für sie lebensgefährlich sein. Nur wenn es möglich ist, die potentiell gefährdeten Patienten zu identifizieren und zu charakterisieren, kann die bestehende Behandlung verbessert werden oder lassen sich alternative Therapien entwickeln.

## Ausblick

Es gibt sehr viele Patienten, die eine lipidsenkende Therapie brauchen, und ihre Anzahl nimmt ständig zu. Allein in den USA wurden im Jahr 2006 140 Millionen Verschreibungen für Statine verzeichnet (IMS Health, USA). Angesichts solcher Zahlen hat die Früherkennung einer Nebenwirkung, die bei 5 bis 10 Prozent der Patienten auftreten kann, eine grosse Bedeutung. Sie ist wichtig für das Wohlbefinden des einzelnen Patienten, und sie entlastet das Gesundheitssystem ganzer Nationen.

## Die wichtigste Botschaft

In 5 bis 10 Prozent der Fälle führt die Behandlung mit Statinen zu Muskelproblemen, die schwerwiegend sein können. Um das zu verhindern, braucht es eine frühzeitige Erkennung potentiell gefährdeter Patienten.

### Korrespondenz:

Prof. Annette Draeger  
Institut für Anatomie  
Universität Bern  
CH-3012 Bern  
[draeger@ana.unibe.ch](mailto:draeger@ana.unibe.ch)

### Literatur

- 1 Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289:1681–90.
- 2 Draeger A, Monastyrskaya K, Burkhard FC, Wobus AM, Moss SE, Babychuk EB. Membrane segregation and downregulation of raft markers during sarcolemmal differentiation in skeletal muscle cells. *Dev Biol*. 2003;262:324–34.
- 3 Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M, Hoppeler H, Savolainen H, Allemann C, et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. *J Pathol*. 2006;210:94–102.
- 4 Mohaupt MG, Karas RH, Babychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ*. 2009;181:E11–8.