A statinokkal szembeni intolerancia klinikai vonatkozásai

Karádi István dr

Semmelweis Egyetem
III. Sz. Belgyógyászati Klinika
.

Mortalitás Magyarországon

A szív-és érrendszeri betegségek a halálozás kb. 50 %-áért felelősek.

Férfiak

Nők

Forrás: KSH. 2013

Sztatinkezelés diabéteszben - metaanalízis

	Events (%) Treatment	Events (%) Control
Major vascular events by history of vascular disease		
Diabetes with vascular disease		
Coronary heart disease	755 (29.6%)	898 (34.9%)
Other vascular disease	168 (17.6%)	193 (21.9%)
Subtotal	**921 (26.3%)**	**1,091 (31.6%)**
Diabetes without vascular disease		
Hypertension	420 (10.0%)	499 (12.1%)
No hypertension	124 (7.3%)	192 (11.2%)
Subtotal	**544 (9.2%)**	**691 (11.8%)**
All diabetes	**1,465 (15.8%)**	**1,782 (19.2%)**
Major vascular events by baseline prognostic factor		
Type of diabetes		
Type 1 diabetes	147 (20.5%)	196 (26.2%)
Type 2 diabetes	1,318 (15.2%)	1,586 (18.5%)
Sex		
Men	1,082 (17.2%)	1,332 (21.4%)
Women	383 (12.4%)	450 (14.6%)
Age (years)		
≤65	701 (13.1%)	898 (17.1%)
>65	764 (18.9%)	884 (21.8%)
Currently treated hypertension		
Yes	1,030 (16.3%)	1,196 (19.1%)
No	435 (14.2%)	586 (19.3%)
Body mass index		
<25.0	276 (15.7%)	363 (20.4%)
≥25.0 and < 30.0	639 (15.9%)	774 (19.8%)
≥30.0	532 (15.1%)	628 (17.6%)
Systolic blood pressure (mmHg)		
<160	993 (15.0%)	1,276 (19.1%)
≥160	472 (17.1%)	505 (19.2%)
Diastolic blood pressure (mmHg)		
≤90	1,178 (16.5%)	1,417 (19.8%)
>90	288 (12.9%)	364 (17.1%)
Smoking status		
Current smokers	266 (17.5%)	347 (22.5%)
Nonsmokers	1,199 (15.2%)	1,435 (18.5%)
Estimated GFR (ml/min/1.73m²)		
<60	415 (20.6%)	477 (24.0%)
≥60 and <90	818 (15.5%)	981 (18.4%)
≥90	194 (12.5%)	286 (18.7%)
Predicted risk of major vascular event (per year)		
<4.5%	474 (8.4%)	631 (11.2%)
≥4.5 and <8.0%	472 (23.2%)	540 (27.3%)
>8.0%	519 (30.5%)	611 (35.8%)
All diabetes	**1,485 (15.6%)**	**1,782 (19.2%)**

Global test for heterogeneity within subtotals: $\chi^2_{13}=13.9$; $P=0.4$

- 18,686 diabéteszes beteg
- 14 randomizált sztatinvizsgálat
- Átlagosan 22-40% LDL-c csökkenés
- **Szignifikáns csökkenés a major kardiovaszkuláris események 10 éves kockázatában a diabéteszesek körében**

A sztatinkezelés előnyösebb

Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterollowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117e25.

A Multi-Gap 2013 adatai alapján az igen nagy CV rizikójú betegek a hatékony sztatinok magasabb dózisait kapják

2013

MULTI GAP 2013

Sztatintípusok megoszlása a szakorvosi-háziorvosi praxisban

Átlagos sztatindózisok megoszlása a szakorvosi-háziorvosi praxisban

Orv. Hetil., 2014, *155*(17), 669–675.

Sztatin mellékhatások

1. **Izom-és mozgásszervi panaszok**
2. Gasztrointesztinális diszkomfort
3. Fáradtságérzés
4. Máj transzamináz emelkedés
5. Perifériás neuropátia
6. Alvászavar
7. Neurokognitív zavarok
8. Diabetogén hatás

Sztatin hatások az izomsejtek mitochondriumaiban

Sztatin asszociált izomtünetek(SAMS)

- A randomizált klinikai vizsgálatokkal (RCT) ellentétben a betegek kórtörténetének tanulmányozása 7-29% SAMS-ot jelez.Az esetek túlnyomó részében nem, vagy csak mérsékelt CK emelkedés észlelhető („myalgia”).
- A 2 éven belüli sztatin terápia elhagyása 75%-ban (!!!) az izompanaszokkal függ össze!!

Eur Heart J Stroes ES et al, 2015;36:1012-1022

SAM(S) a klinikai gyakorlatban

12 ország (Ausztrália, Brazília, Kanada, Franciao., Németo., Olaszo., Japán, Hollandia, Lengyelo., Spanyolo., Svédo., USA) 2653 klinikusából 810 (77% kardiológus) „akkreditált” kérdőív kitöltése útján vett részt a vizsgálatban.

SAMS 50-87%

CK ⬆ izomtünet nélkül 30%

Perzisztens transzamináz emelkedés 28%

CNS 4%

Egyéb 18%

Hoving GK et al.Atherosclerosis 2016;245:111-117)

A sztatin elhagyás rizikója

Az izompanaszok az esetek 65%-ában felelősek a sztatin alkalmazásának elhagyásában !

Az adherencia hiánya, ill. megszűnése a kardiovaszkuláris mortalitás magas arányának, illetve fokozódásának egyik fő oka!!!

Alacsony vs. Magas sztatin adherencia = 26% vs. 16 % mortalitás, HR=1,25, p=0.001)

Chowdhury R, Eur Heart 2013;34:2940-48.

Vérnyomáscsökkentőhöz való adherencia és mortalitás

n= 502/1011

Követési idő: 2 év

Wu et al, BMJ 2006;333:522-528.

SAMS rizikótényezők I.

Anthropometriai

- Kor>80 év (70 felett óvatosság)
- Női nem
- Alacsony BMI
- Ázsiai származás

SAMS rizikótényezők II.

Kísérő tényezők

- Akut infekció
- Hypothyreosis (esetleg a kezelt is!)
- CKD (3,4,5 stádium)
- Májelégtelenség
- Biliáris obstrukció
- Szervtranszplantált beteg
- Súlyos trauma
- HIV
- Diabetes mellitus
- D3 vitamin deficiencia

SAMS rizikótényezők III.

Sebészet

- Súlyos, megterhelő műtétek esetén az AHA javasolja a sztatin átmeneti elhagyását

Anamnesis

- CK>10 ULN emelkedés
- Előzetesen ismeretlen eredetű izom-ín-izületi fájdalom
- Gyulladásos vagy örökletes neuromuscularis betegség (pl. McArdle, karnitin-palmitoyl transzferáz II deficiencia, myoadenylát deamináz deficiencia, malignus hyperthermia)
- Előzetes sztatin myotoxocitás
- Más antilipidaemiás gyógyszer okozta myopathia

SAMS rizikótényezők IV.

Genetika

- Genetikai faktorok, pl. a citokróm P 450 izoenzim vagy a gyógyszer transzporterek génjeinek polimorfizmusa

Más rizikótényezők

- Extrém fizikai aktivitás
- Nagy mennyiségű grapefruitlé, illetve áfonyalé fogyasztása

A sztatinok farmakokinetikáját, illetve a SAMS-t befolyásoló tényezők

- Nagydózisú sztatin terápia
- Számos egyéb gyógyszer egyidejű alkalmazása
- DDI (drug-drug interaction)
  gemfibrozil, makrolidek, azol típusú antifungális gyógyszerek, proteáz inhibitorok, cyclosporin, a CYP450 izoenzimek ((pl. verapamil, nelfinavir), az OATP1B1(pl. dipyridamol, nifedipin) vagy P-glycoproteid inhibitorok (pl. dilthiazem)

A NOCEBO effektus

A NOCEBO fogalma, latinból lefordítva annyit jelent, ártani fogok. Így a NOCEBO hatás folyamatát olyan negatív hit váltja ki, amely szerint, valami ártalmas nekünk, önmagunknak. Az elménk képes arra, hogy a negatív, ártalmas hiteinknek megfelelően, károsan befolyásolja a szervezetünk működését. A nocebo hatás tehát, az emberi szervezet önleépítési képességét jelenti.

1985 Cairns et al N Engl J Med 313:1369-75

- Aspirin 325 mg szign. csökkenti a CV mortalitást vs sulfinpyrazonnal
- Három központ A, B és C
- A és B központban a GI panaszok miatti terápia leállítás szign. nagyobb százalékban fordult elő, mint B-ben

A beleegyező nyilatkozatok jelentősen különböztek

- A és B-ben:
  „Mellékhatás nem várható, esetleges gastrointestinális irritáció vagy ritkán bőrkiütésen túl”.

- C:
  „Sulfinpyrazon és aspirin jól tolerálható, esetleg vérzési hajlam előfordulhat, de extrém, súlyos vérzés extrém ritka”.

Nem randomizált, ún. obszervációs vizsgálatok.

- A nem randomizált vizsgálatok nem tudnak különbséget tenni a placebo és nocebo hatás között. RCT-k tisztázzák a jelenséget.

- Legjobb példák:
  Ösztrogén csökkenti a CHD rizikót post-menopauzában.
- Antioxidáns E vitamin csökkenti a CV történéseket.

Béta-blokkoló és potenciazavar (Silvestri, Eur Heart J, 2003;24:1928)

I. Csoport: nem tudta mit szed (3,1%)
II. Csoport: tudták, hogy béta blokkolót szednek (atenolol), de nem tudtak az esetleges pot. zavarról (15,6%)
III. Csoport: tudott a pot zavarról (31,2%)

Rhabdomyolysis és statin

- 2010 előtt RCT-ban jelezték, hogy 80 mg simvastatin mellett gyakoribb a rhabdomyolysis, mint 20 mg szedése esetén.

- Az idiopathiás rhabdomyolysis rendkívül ritka – megjelenése statin kezelés alatt releváns!!

A cerivastatint 2001-ben visszavonták a piacról, mert a post-marketing vizsgálatok egyértelművé tették, hogyan sokkal gyakrabban okoz rhabdomyolysist mint a többi statin

A 40 év feletti amerikaiak (USA) negyede szed statint, ami egy életre szóló kihívás,ill. törekvés.

Massachusettsben végzett vizsgálat (Zhang H, Ann Intern Med 2013;158:526-34) 107,835 statinnel kezelt betegből 18,778 jelzett a kezeléssel összefüggő panaszokat (27%-ban myalgia!!).

11,124 (10%) elhagyta a statint.

810 statint felírók vizsgálata alapján átlagosan 6% a statint elhagyó.
Olaszország, Spanyolország, Svédország 2%, Németország 4% Franciaország 6/%
Angolul beszélők: Ausztrália, Kanada, UK és USA 8-12%
Média szerepe?

Nem értékes hír: a statinok kevés mellékhatással bírnak!

Ez hatásos:
A milliók által szedett koleszterin csökkentők veszélyesek!!

Durva megközelítésben mintegy fele a statint elhagyóknak izompanasz miatti a terápia felfüggesztése

Ezek döntő többségében nem jelentkezik kreatin kináz emelkedés!!

A NOCEBO hatás a Placebo inverz hatása

A gyógyszer feltételezett vagy várható káros hatásain alapszik és számos más tényező befolyásolja a beleegyező nyilatkozatban foglaltakon kívül:

1. A felíró orvos nyomatékos figyelmeztetése bizonyos mellékhatásokra
2. Internet, média rémisztő hírei
3. Mások szubjektív tapasztalata, tünetei

NOCEBO hatás és statin intolerancia a klinikumban

Izompanaszok szubjektívek

A Heart Protection Study-ban (40 mg simvastatin és placebo 20.000 betegben) 5 éven keresztül minden vizitnél rákérdeztek az izompanaszokra. Minden vizitnél mindkét csoportban a betegek 6 %-a említett izompanaszokat és 32,9, illetve 33,2 %-ban a simvastatin ill.placebo csoportban legalább egyszer említette az izompanaszokat. Ez a vizsgálat az izompanaszok magas prevalenciáját mutatja azokban a betegekben, akikben felhívták a figyelmet a statinok izompanaszt okozó hatására.

Az elmúlt évtizedben 170.000 betegek követtek RCT-ben a statinok adverz hatását vizsgálva

Egyesek vélemény az, hogy az RCT-k nem a valódi klinikai gyakorlatot tükrözik és ezért nem reálisak az eredmények.

NLA Task Force on Statin Safety: az RCT-kben vizsgált populáció beválasztási kritériumai nagyon szigorúak, a többszörösen komorbid betegek és a statin intoleránsak nem kerülnek be a vizsgálatokba.

Randomizált Klinikai vizsgálatokban mellékhatás miatti gyógyszerelhagyás súlyos betegcsoportokban

Vizsgálat	n	gyógyszer	betegek	kor	Statin elhagyás	Placebo elhagyás
ALERT	2102	F 40-80	vesetransz-plantáltak	50	14,8	16,3
SPARCL	4731	A 80	Stroke/TIA	63	17,5	14,5
CORONA	5011	R 10	Szívelég-telenség	73	9,6	12,1
AURORA	2776	R 10	Hemo-dialízis	64	14,9	16,8

Tobert JA J Clin Lipidol 2016;10:739-747

Előny/hátrány 10 000 statinnal kezelt betegben, 5 év alatt , 2 mmol/l-es LDL-koleszterin célérték mellett

Előny	Betegek száma
Major vaszkuláris történés (secunder prevenció)	1000
Major vaszkuláris történés (primer prevenció)	500
Hátrány	
Új diabetes	100
Izomtünetek CK emelkedés nélkül	< 100
Myopathia	5
Rhabdomyolysis	1
Autoimmun myopathia	<1
Haemorrhagiás stroke	10
Súlyos májbetegség	<1

AHA Scientific Statement: Statin Safety and Associated Adverse Events ATVB 2018

Teendők SAMS esetén I.

- A beteg meggyőzése a statin kezelés kardiovaszkuláris rizikót csökkentő hatásáról
- Megbizonyosodni, hogy a statin alkalmazásának nincs kontraindikációja
- A mellékhatásokról pontosan kell a betegek tájékoztatni és meggyőzni, hogy sikeresen tudjuk befolyásolni

Teendők SAMS esetén II.

- A diétás és életmódbeli ajánlások betartásának fontosságát szükséges kiemelni
- Az ismételt sztatin terhelés pozitív, akkor egy kisebb adagban vagy intermittálóan alkalmazott, erősebb potenciáló sztatin alkalmazása jön szóba (atorvastatin ill. rosuvastatin)

Teendők SAMS esetén III.

Egyéb antilipidaemiás gyógyszerek alkalmazása az LDL-koleszterin célérték elérésére (ezetimib, fibrát, cholestyramin)

Ne alkalmazzunk olyan étrend kiegészítőket, amelyek esetében nem áll rendelkezésre evidencia a sztatin mellékhatások csökkentése vonatkozásában, de D3 vitamin, Q10, rendszeres testmozgás enyhítheti a panaszokat

PUGH

'One large pepperoni with extra statin'