

Retrait de cérivastatine

Prise de position du Groupe de travail Lipides et Athérosclérose (GSLA) de la Société suisse de cardiologie

R. Darioli^a, E. Battegay^b, R. James^c, R. Mordasini^d,
G. Nosedà^e, W. F. Riesen^f

- ^a Policlinique médicale universitaire, Lausanne
^b Med. Universitäts-Poliklinik, Kantonsspital Basel
^c Hôpital Cantonale de Genève
^d Abteilung für Innere Medizin, Sonnenhof, Bern
^e Ospedale Regionale della Beata Vergine, Mendrisio
^f Kantonsspital St. Gallen

Le 13 août 2001, la firme Bayer annonça par voie de presse le retrait immédiat du Lipobay® (cérivastatine) du marché international suite à 31 décès signalés à la FDA américaine. Selon les informations préliminaires diffusées par Bayer, il s'agirait de décès consécutifs à une rhabdomyolyse chez des patients traités par cérivastatine combinée au gemfibrozil ou par cérivastatine à haute dose (0,8 mg par jour, comprimés non commercialisés en Suisse). Répercutée par les médias, cette information a aussitôt suscité bon nombre d'interrogations, tant de la part des patients que des professionnels de la santé, avec en particulier la question des risques liés à l'utilisation des autres statines. Une enquête est en cours pour préciser les facteurs explicatifs de ces complications fatales. Dans l'attente des résultats, il nous a toutefois paru judicieux de prendre position, dès à présent, sur la portée et les conséquences pratiques de cette information alarmante.

Développées dès le début des années 1980, les statines ont été commercialisées dès la fin des années 80 sur la base d'un grand nombre d'études multicentriques internationales ayant prouvé l'efficacité et la très bonne tolérance de cette nouvelle classe médicamenteuse définie comme inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, enzyme clé de la régulation du cholestérol sanguin. Myopathies et rhabdomyolyses furent d'emblée reconnues comme étant les effets indésirables majeurs, ceux-ci étant le plus souvent observés lors de l'administration conjointe de médicaments tels que gemfibrozil et cyclosporine. De ce fait, les experts on été unanimes pour limiter strictement ces combinaisons thérapeutiques [1]. En Suisse ce fut le cas avec

nos recommandations de 1989 [2] et lors des révisions de 1992 [3] et 1999 [4].

Par la suite, 5 grandes études randomisées (4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS-TEXCAPS) [5, 6] ont toutes confirmé l'efficacité des statines (simvastatine, pravastatine et lovastatine) dans la réduction de la morbidité et mortalité cardiovasculaire, ainsi que de la mortalité totale, sans augmentation du risque de mortalité non cardiovasculaire.

Ainsi que le montre le tableau 1, les complications musculaires furent très rares avec une incidence de myopathies de 0,29% similaire dans les groupes statine et placebo. Seuls 4 cas de rhabdomyolyse réversible ont été observés, avec une égale proportion (0,01%) dans les 2 groupes. En ce qui concerne l'atorvastatine, 2 études randomisées (AVERT, MIRACL) d'une durée respective de 18 et 4 mois n'ont pas révélé de toxicité musculaire de celle-ci [7, 8]. Par ailleurs, à l'aide de la recherche MEDLINE, il apparaît que 63 cas de rhabdomyolyse ont été publiés de 1987 à ce jour, et leur évolution fut rarement mortelle. A l'exception de la fluvastatine, toutes les statines ont été impliquées dans la survenue de rhabdomyolyse. Dans la majorité des cas, cette complication était associée à une combinaison médicamenteuse incluant le plus souvent le gemfibrozil et la cyclosporine. D'autres médicaments tels notamment les fibrates, l'érythromycine, la clarithromycine, les anti-myco-siques de type azole, les anti-protéases ainsi que d'autres inhibiteurs des isofomes du cytochrome P450 ont également été incriminés.

Au plan suisse, seul 1 cas de rhabdomyolyse (non mortel) induite par une association de cérivastatine + cyclosporine a été signalé au Centre de pharmacovigilance de l'OICM. De plus, selon leur rapport relatant les cas d'effets indésirables liés aux statines entre 1989 et 1998, parmi les 153 annonces qui leur étaient parvenues, 25 concernaient la pathologie musculaire dont 2 seuls cas de rhabdomyolyse transitoire. L'un des patients recevait la combinaison suivante: simvastatine + gemfibrozil + cyclosporine + diltiazem, alors que pour le 2^{ème} patient une prescription de mibefradil (Posicor®, retiré du marché) était venue s'ajouter à la simvastatine [9]. S'y ajoutent deux autres cas listés dans MEDLINE entre 1995 et 1999.

De nombreuses causes peuvent être à l'origine de rhabdomyolyse, en particulier des causes métaboliques, toxiques et infectieuses. Dans le cas particulier des statines, les mécanismes physiopathologiques conduisant aux lésions musculaires ne sont pas élucidés. Toutefois, la toxicité paraît liée à des concentrations élevées de statines et/ou de leurs métabolites. Or de nombreux exemples montrent que ces concentrations excessives ont été induites par interaction médicamenteuse ralentissant la clearance sanguine des statines, comme c'est notamment le cas avec les inhibiteurs de la voie du cytochrome P450 [10, 11].

Parmi les facteurs prédisposants, citons l'âge avancé, le sexe féminin, une insuffisance rénale, le diabète, l'hypothyroïdisme, une intervention chirurgicale, la consommation d'alcool, un traumatisme ainsi qu'une activité physique forcée [12].

Correspondance:
Pr Roger Darioli
Policlinique médicale universitaire
Rue César Roux 19
CH-1005 Lausanne
E-mail: Roger.Darioli@hospvd.ch

Tableau 1

Effets indésirables de myopathie dans les études majeurs d'intervention des statines [5, 6].

Etudes	Type de statines	Groupe placebo (CK >10 × ULN)	Groupe statine (CK >10 × ULN)
4 S	Simva (20–40 mg)	1/2223 (0,05%)	6/221 (0,27%)
CARE	Prava (40 mg)	12/2078 (0,58%)	7/2081 (0,24%)
LIPID	Prava (40 mg)	10/4502 (0,22%)	8/4512 (0,18%)
WOS	Prava (40 mg)	1/3293 (0,03%)	3/3302 (0,09%)
AFCAPS	Lova (20–40 mg)	21/3301 (0,63%)	21/3304 (0,63%)
Total		45/15397 (0,29%)	45/15420 (0,29%)

Rhabdomyolyses:

Etude 4 S: 0 cas groupe placebo, 1 cas groupe statine

Etude AFCAPS: 2 cas groupe placebo, 1 cas groupe statine

Au vu de ces informations, les considérations suivantes peuvent être formulées:

- Conformément à nos dernières recommandations [4], un traitement de statines n'est indiqué que chez les patients à risque cardiovasculaire accru chez lesquels, malgré les mesures diététiques, les valeurs lipidiques dépassent les seuils indicatifs.
- En l'état actuel des connaissances, une substitution par une autre statine doit être proposée aux patients traités par cérivastatine.
- Le choix et la posologie des statines reposent sur les propriétés pharmacologiques des statines dont la puissance varie, la baisse du cholestérol désirée ainsi que sur les résultats d'études ayant évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi des statines [5, 6]. De plus, il est préférable de ne pas prescrire d'emblée la dose la plus haute. Dans l'attente des résultats d'études de longue durée, de hautes doses de statines ne devraient être envisagées que dans les formes majeures d'hypercholestérolémie.
- Etant donné le risque accru de myopathie:
 - la combinaison statine-fibrate ne peut être envisagée qu'en cas de dyslipidémie mixte majeure pour autant que le bénéfice thérapeutique dépasse largement le risque des effets indésirables. Un avis spécialisé est recommandé dans de tels cas.
 - l'instauration d'un traitement combinant statine et cyclosporine chez des patients à risque cardiovasculaire mérite également un avis spécialisé avec évaluation du rapport risques-bénéfices.
 - veiller à ne pas prescrire conjointement aux statines les médicaments dont il est déjà connu qu'ils ont été associés à un risque accru de myopathie (p. ex. gemfibrozil, acide nicotinique, fibrates, cyclosporine, macrolides de type érythromycine et clarithromycine, anti-mycosiques de type azole [kétonazole, itraconazole], antiprotéases, chlorzoxazone, etc.), ainsi que les médicaments inhibiteurs de la voie du cytochrome P450 (en particulier l'isoforme 3A4).

En conclusion, malgré les nouvelles alarmantes de Bayer, qui a fait état de l'apparition soudaine d'un nombre élevé de décès qui pourraient être imputables à la cérivastatine et du retrait immédiat de celle-ci, nous sommes d'avis que l'utilisation des statines mérite d'être poursuivie avec les précautions d'usage mentionnées ci-dessus.

Références

- The Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
- Groupe de travail Lipides et Athérosclérose de la Fondation suisse de cardiologie. Lipides et prévention des maladies coronariennes: Diagnostic et mesures prophylactiques. *Bulletin des médecins suisses* 1989;70:1-10.
- Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie und der Schweizerischen Stiftung für Kardiologie. Lipide und die Prävention der koronaren Herzkrankheit: Diagnostik und Massnahmen. *Schweiz Ärztezeitung* 1992;75:1593-602.
- Groupe de travail Lipides et Athérosclérose. Société suisse de cardiologie. Recommandations 1999 pour l'indication au traitement du facteur de risque cholestérol. *Bulletin des médecins suisses* 2000;81:2144-8.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
- Muldoon MF, Manuck SB, Aaron B, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *Br Med J* 2001;322:11-5.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
- Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.
- Hartmann G, Hartmann K, Kuhn M. Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Statine seit der Einführung 1989 bis September 1998. *Bulletin des médecins suisses* 1999;80:2064-6.
- Larbi EB. Drug-induced rhabdomyolysis. www.kfshrc.edu.sa/annals/186/98-069.html.
- Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 2001; 27:803-11.
- Shek A, Ferril MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:908-17.

Rückzug von Cerivastatin

Statement der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA)
 der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie

R. Darioli^a, E. Battegay^b, R. James^c, R. Mordasini^d,
 G. Nosedà^e, W. F. Riesen^f

- ^a Policlinique médicale universitaire, Lausanne
- ^b Med. Universitäts-Poliklinik, Kantonsspital Basel
- ^c Hôpital Cantonale de Genève
- ^d Abteilung für Innere Medizin, Sonnenhof, Bern
- ^e Ospedale Regionale della Beata Vergine, Mendrisio
- ^f Kantonsspital St. Gallen

Am 13. August 2001 hat die Firma Bayer über die Medien den sofortigen Rückzug von Lipobay® (Cerivastatin) vom internationalen Markt bekannt gegeben, dies als Folge von 31 Todesfällen, welche der amerikanischen FDA gemeldet wurden. Gemäss vorläufigen, durch Bayer verbreiteten Informationen soll es sich um Todesfälle als Folge einer Rhabdomyolyse handeln. Diese traten bei Patienten mit einer Kombinationstherapie von Cerivastatin und Gemfibrozil oder mit hohen Dosen von Cerivastatin (0,8 mg täglich) [Tabletten in der Schweiz nicht erhältlich] auf. Diese Information wurde durch die Medien sofort aufgenommen und hat eine Anzahl Fragen aufgeworfen, sowohl bei Patienten wie auch bei Mitarbeitern im Gesundheitswesen. Insbesondere wurde die Frage nach Risiken gestellt, die sich mit der Verwendung anderer Statine ergeben. Eine Untersuchung ist gegenwärtig im Gange, um die genauen Umstände dieser tödlichen Komplikationen zu präzisieren. In Erwartung dieser Resultate erschien es uns trotzdem vernünftig, sofort zu den praktischen Konsequenzen dieser alarmierenden Informationen Stellung zu nehmen.

Die Statine wurden seit dem Beginn der 1980iger Jahre entwickelt und gegen Ende der 1980iger Jahre vermarktet. Eine grosse Anzahl multizentrischer, internationaler Studien hatte die Effektivität und sehr gute Tolerabilität dieser neuen Medikamentenklasse bewiesen. Statine inhibieren die HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym spielt bei der Regulation der Blutcholesterinspiegel eine Schlüsselrolle. Myopathien und Rhabdomyolysen wurden von Beginn weg als die hauptsächlichsten unerwünschten Wirkungen identifiziert, vor allem wenn gleichzeitig Medikamente wie

Gemfibrozil oder Cyclosporin verabreicht wurden. Aufgrund dieser Tatsache waren sich die Experten vollkommen einig, entsprechende Kombinationstherapien strikt zu limitieren [1]. In der Schweiz war dies in den Empfehlungen zur Behandlung des Risikofaktors Cholesterin des Jahres 1989 [2] und auch anlässlich ihrer Revisionen in den Jahren 1992 [3] und 1999 [4] der Fall.

In der Folge haben fünf grosse randomisierte Studien (4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS-TEXCAPS) [5, 6] alle die Effektivität der Statine (Simvastatin, Pravastatin und Lovastatin) sowohl bei der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität als auch der Gesamtmortalität ohne Erhöhung des nicht kardiovaskulären Risikos gezeigt.

Tabelle 1 zeigt, dass muskuläre Komplikationen sehr selten waren, mit einer in der Statingruppe und Plazebogruppe ähnlichen Inzidenz von Myopathien von 0,29%. Nur 4 Fälle von reversibler Rhabdomyolyse wurden beobachtet, mit einer äquivalenten Inzidenz in beiden Gruppen (0,01%). In Bezug auf Atorvastatin haben 2 randomisierte Studien (AVERT, MIRACL) mit einer Dauer von 18 bzw. 4 Monaten keine wesentliche Muskeltoxizität gezeigt [7, 8]. Im übrigen finden sich bei einer MEDLINE-Suche 63 publizierte Fälle von Rhabdomyolyse zwischen 1987 und heute. Deren Verlauf war selten tödlich. Mit Ausnahme von Fluvastatin sind bei allen Statinen Rhabdomyolysen aufgetreten. Bei den meisten Fällen war diese Komplikation mit einer medikamentösen Kombinationstherapie verbunden, am häufigsten mit Gemfibrozil oder Cyclosporin. Auch andere Medikamente, v.a. die Fibrat, Erythromycin, Clarithromycin, Antimykotika der Imidazol-Gruppe, Proteaseinhibitoren sowie andere Inhibitoren von Isoformen des Cytochroms P450 sind für Interaktionen verantwortlich gemacht worden.

In der Schweiz wurde der IKS nur ein Fall von nicht tödlicher Rhabdomyolyse bei der Verwendung von Cerivastatin in Kombination mit Cyclosporin der IKS gemeldet. Zudem bezogen sich in einem Bericht über unerwünschte Wirkungen von Statinen zwischen 1989 und 1998 auf der Basis von 153 Meldungen 25 auf eine Muskelpathologie [9]. Davon trat nur bei zwei Fällen eine vorübergehende Rhabdomyolyse auf [9]. Einer der Patienten erhielt eine Kombinationstherapie von: Simvastatin + Gemfibrozil + Cyclosporin + Diltiazem, und der zweite Patient erhielt eine Kombinationstherapie von Mibefradil (Posicor®, steht nicht mehr zur Verfügung) und Simvastatin [9]. Zwei weitere Fälle wurden in der MEDLINE zwischen 1995 und 1999 zitiert.

Eine Rhabdomyolyse kann verschiedene Ursachen haben, unter anderem metabolische, toxische und infektiöse. Bei den Statinen sind die pathophysiologischen Mechanismen noch nicht geklärt, die zu Muskelläsionen führen. Allerdings scheint die Toxizität mit erhöhten Konzentrationen von Statinen und/oder deren Metaboliten verbunden zu sein. Solche extensive Konzentrationen können unter anderem durch die medikamentöse Interaktion mit Inhibitoren des Cytochroms P450 entstehen, welche die Abbauraten der Statine verlangsamen [10, 11].

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Roger Darioli
 Policlinique médicale universitaire
 Rue César Roux 19
 CH-1005 Lausanne
 E-mail: Roger.Darioli@hospvd.ch

Tabelle 1

Unerwünschte Wirkungen auf Muskeln in grossen Statininterventionsstudien [5, 6].

Studie	Medikament (Dosierung)	Plazebo (CK >10 × ULN)	Statin (CK >10 × ULN)
4 S	Simva (20–40 mg)	1/2223 (0,05%)	6/221 (0,27%)
CARE	Prava (40 mg)	12/2078 (0,58%)	7/2081 (0,24%)
LIPID	Prava (40 mg)	10/4502 (0,22%)	8/4512 (0,18%)
WOS	Prava (40 mg)	1/3293 (0,03%)	3/3302 (0,09%)
AFCAPS	Lova (20–40 mg)	21/3301 (0,63%)	21/3304 (0,63%)
TOTAL		45/15397 (0,29%)	45/15420 (0,29%)

Rhabdomyolyse:

1 Fall in der 4 S Studie: 1 Statin-Gruppe, 0 Plazebo-Gruppe

3 Fälle in der AFCAPS-Studie: 1 Statin-Gruppe, 2 Plazebo-Gruppe

Zu den Faktoren, welche eine Rhabdomyolyse begünstigen, gehören fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, Niereninsuffizienz, Diabetes, Hypothyreose, chirurgischer Eingriff, Alkoholkonsum, ein Trauma sowie eine forcierte körperliche Aktivität [12].

Aufgrund dieser Informationen kommen wir zu folgenden Empfehlungen:

1. Im Einklang mit unseren letzten Empfehlungen [4], ist eine Behandlung mit Statinen bei Patienten indiziert, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen und die trotz diätetischer Massnahmen die Interventionswerte bezüglich Lipiden überschreiten.
2. Aufgrund der gegenwärtigen Kenntnisse sollten Patienten, die Cerivastatin erhalten, auf ein anderes Statin umgestellt werden.
3. Die Wahl und die Dosierung der Statine basiert auf pharmakologische Eigenschaften der Statine und deren unterschiedlicher Potenz, der erwünschten Senkung des Cholesterins sowie den Resultaten aus Studien, welche die Effektivität und das Sicherheitsprofil der Statine evaluiert haben [5, 6]. Zudem ist es vorzuziehen, nicht von vornherein die höchste Dosis zu verschreiben. In Erwartung der Resultate aus Langzeitstudien, sollten hohe Dosen von Statinen nur bei extremen Formen von Hypercholesterinämie verschrieben werden.
4. In Anbetracht des erhöhten Risikos von Myopathie:
 - a) Die Kombination Statin-Fibrat sollte nur bei ausgeprägten Fällen von kombinierter Hyperlipidämie eingesetzt werden, falls der therapeutische Nutzen das Risiko von unerwünschten Effekten klar übersteigt. In solchen Fällen sollte eine entsprechende Expertenmeinung eingeholt werden.
 - b) Der Beginn einer Therapie mit einer Kombination eines Statins und Cyclosporin bei einem Patienten mit kardiovaskulärem Risiko sollte ebenfalls aufgrund einer Evaluation des Risiko/Nutzen-Verhältnisses mit einem Experten besprochen werden.

- c) Statine sollten nicht mit Medikamenten kombiniert werden, von denen man bereits weiss, dass sie zusammen mit Statinen ein erhöhtes Myopathierisiko zur Folge haben (z.B. Gemfibrozil, Nikotinsäure, Fibrate, Cyclosporin, Makrolide vom Typ Erythromycin und Clarithromycin, Antimykotika vom Typ der Imidazole [Ketoconazol, Itraconazol], Proteaseinhibitoren, Chlorzoxazon etc.). Ebenso sollten Kombinationen mit Medikamenten vermieden werden, die das Cytochrom P450 inhibieren (vor allem die Cytochrom P450 3A4 Isoform).

Trotz der alarmierenden Meldungen von Bayer über das Auftreten einer erhöhten Zahl von Todesfällen, die auf Cerivastatin zurückgeführt werden könnten, und dem sofortigen Rückzug dieser Substanz, sind wir abschliessend der Ansicht, dass Statine unter Beachtung der notwendigen Vorsichtsmassnahmen weiterverwendet werden sollten.

Literatur

- 1 The Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
- 2 Groupe de travail Lipides et Athérosclérose de la Fondation suisse de cardiologie. Lipides et prévention des maladies coronariennes: Diagnostic et mesures prophylactiques. *Bulletin des médecins suisses* 1989;70:1-10.
- 3 Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie und der Schweizerischen Stiftung für Kardiologie. Lipide und die Prävention der koronaren Herzkrankheit: Diagnostik und Massnahmen. *Schweiz Ärztezeitung* 1992;75:1593-602.
- 4 Empfehlungen 1999 zur Behandlungsindikation des Risikofaktors Cholesterin. Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie. *Schweiz Ärztezeitung* 2000;81:2139-43.
- 5 LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
- 6 Muldoon MF, Manuck SB, Aaron B, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *Br Med J* 2001;322:11-5.
- 7 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
- 8 Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.
- 9 Hartmann G, Hartmann K, Kuhn M. Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Statine seit der Einführung 1989 bis September 1998. *Bulletin des médecins suisses* 1999;80:2064-6.
- 10 Larbi EB. Drug-induced rhabdomyolysis. www.kfshrc.edu.sa/annals/186/98-069.html.
- 11 Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 2001; 27:803-11.
- 12 Shek A, Ferril MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:908-17.