

Arzneimitteltherapiesicherheit: Myopathie-Risiko durch Statine

Farker, K.

Statine sind effiziente Medikamente zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse. Im Jahr 2013 wurden in Deutschland insgesamt 1707 Mio. definierte Tagesdosen (DDD) von Statinen verordnet (1). Damit setzt sich der stetig steigende Anstieg der Verordnungen der letzten Jahre fort. An der Spitze der Verordnung steht Simvastatin, der Hauptanteil des Zuwachses entfällt auf Atorvastatin. Mit Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Simvastatin sind derzeit sieben Wirkstoffe mit gleichem Wirkungsmechanismus, aber teilweise erheblichen Unterschieden in der Pharmakokinetik auf dem deutschen Markt. Unterschiede in der Metabolisierung sind für das Interaktionspotenzial der Statine von großer Bedeutung. Darauf ist zu achten, wenn der Patient weitere Medikamente einnimmt, um das Risiko einer Statin-induzierten Myopathie zu minimieren. Muskeltoxizitäten sind eine klinisch bedeutende unerwünschte Wirkung der Statine. Eine Statin-assoziierte Myopathie mit einer signifikanten Erhöhung der Serumkreatinkinase (CK) ist eine seltene, aber schwere Nebenwirkung der Statine (1 pro 1000 bis 1 pro 10.000 Menschen mit Standardstatindosis) (2). Statin-assoziierte Muskelsymptome mit normaler oder leicht erhöhter CK wurden mit einer Prävalenz von 7–29 % in Register- und Beobachtungsstudien beschrieben (2). Eine Myopathie und Rhabdomyolyse tritt selten unter einer Statinmonotherapie (Standarddosis) auf, das Risiko steigt allerdings mit steigender Dosis und interagierenden Medikamenten.

Um auf eine Statinmyopathie durch Arzneimittelinteraktionen insbesondere bei Patienten mit gleichzeitiger Antibiotika-/Antimykotikatherapie schnell und praktikabel im klinischen Alltag aufmerksam zu machen, steht am Universitätsklinikum Jena jetzt ein Flyer als Informationsquelle für alle am Medikationsprozess Beteiligten zur Verfügung (siehe nächste zwei Seiten). Auch die Beteiligung des Patienten ist für die Arzneimitteltherapiesicherheit von Bedeutung. Dieser sollte seine Medikation kennen und über Nebenwirkungen aufgeklärt sein.

Neben dem unterschiedlichen Metabolismus der Statine wird bei CYP3A4-Substraten über wichtige Begleitmedikation mit CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika und Azol-Antimykotika im Rahmen der Interaktionen auf dem Flyer informiert. Gleichzeitig werden daraus abgeleitet Empfehlungen zum praktischen Vorgehen der Therapieführung als Orientierungshilfe angeführt. Dieser Flyer ersetzt in keiner Weise die entsprechenden Informationen aus den Fachinformationen der Statine, er gibt lediglich einen ersten, schnellen und groben Überblick zur Interaktionsproblematik der Statine.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Literatur

- 1 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
- 2 Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al.: Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015; 36: 1012-1022.

PD Dr. med. habil. Katrin Farker, Jena
katrin.farker@med.uni-jena.de

Der Artikel wurde am 31. August 2015 vorab online veröffentlicht.



ARZNEIMITTERTHERAPIESICHERHEIT

Myopathie-Risiko durch Statine

Statine sind effiziente Medikamente zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse. Ihre Anwendung kann allerdings mit unerwünschten Wirkungen für den einzelnen Patienten verbunden sein (wie Entwicklung eines Diabetes mellitus, Erhöhung von Leberenzymen sowie insbesondere Statin-assoziierte Myopathien). Bekommt ein Patient mit einer Statintherapie eine bakterielle Infektion oder Mykose, werden Statine mit Antibiotika oder Antimykotika kombiniert. Eine solche Komedikation kann über mögliche Interaktionen zu einem erhöhten Risiko für Myopathien oder sogar zur Rhabdomyolyse führen und den Patienten stark gefährden. Neben der Begleitmedikation gilt es weitere Risikofaktoren für eine Statin-assoziierte Myopathie zu beachten.

Risikofaktoren für eine Statin-assoziierte Myopathie (Auswahl modifiziert nach 1):

- hohe Statin-Dosis
- fortgeschrittenes Alter (> 80 Jahre)
- Frauen > Männer
- Niedriges Körpervolumen und Gebrechlichkeit
- Einschränkung der Nieren-, Leberfunktion
- Begleiterkrankungen wie akute Infektionen, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Vitamin-D-Mangel
- Organtransplantiertes Patient
- Ko-/Multimedikation → Arzneimittelinteraktionen
- Genetische Faktoren
- ...

Metabolismus der Statine

Der Metabolismus der Statine ist nicht einheitlich, zum Teil unterscheidet sich der Stoffwechsel erheblich (Tabelle 1). Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin sind Substrate von CYP3A4 und werden darüber vorrangig metabolisiert. Wird eines dieser Statine gleichzeitig mit einem Hemmstoff des CYP3A4 eingesetzt, erhöht sich durch den gehemmten Abbau der Statinspiegel und damit auch das Risiko einer Myopathie oder Rhabdomyolyse. Die Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren ist für Simvastatin und Lovastatin kontraindiziert und sollte für Atorvastatin vermieden werden. Aufgrund einer relativ CYP3A4-unabhängigen Verstoffwechslung von Pravastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin ist ein signifikanter Einfluss durch CYP3A4-Inhibitoren nicht zu erwarten. Eine Komedikation mit einem Hemmstoff des CYP3A4 ist bei diesen Wirkstoffen möglich, sollte aber auch vorsichtig und unter Überwachung auf mögliche Symptome einer Myopathie erfolgen.

Tabelle 1: Metabolismus der Statine und Begleitmedikation mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (modifiziert nach 2,3)

| Wirkstoff | Metabolismus | Begleitmedikation mit potenten CYP3A4-Inhibitoren |
|---------------------|---|---|
| Simvastatin | CYP3A4 | kontraindiziert |
| Lovastatin | CYP3A4 | kontraindiziert |
| Atorvastatin | CYP3A4 | vermeiden/kontraindiziert |
| Pravastatin | Keine signifikante Metabolisierung über Cytochrom P450 | mit Vorsicht |
| Fluvastatin | CYP2C9 und andere CYP-Enzyme (nur wenig über CYP3A4) | mit Vorsicht |
| Pitavastatin | nur minimale Metabolisierung über CYP-System [CYP2C9 (und in geringeren Umfang CYP2C8)] | mit Vorsicht |
| Rosuvastatin | Keine signifikante Metabolisierung über Cytochrom P450 [begrenzte Metabolisierung (ca.10%), hauptsächlich CYP2C9] | mit Vorsicht |

Version 1, Stand März 2015 | Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr

Interaktionen mit Statinen

Gefährlichen Wechselwirkungen von Statinen mit Fibraten, Ciclosporin oder HIV-/Hepatitis C-Proteaseinhibitoren sind jedem Arzt bekannt und unterliegen einem strengen Monitoring. Genauso wichtig ist aber auch auf die oft kurzzeitige Therapie mit Makrolidantibiotika oder Azol-Antimykotika zu achten, die als Komedikation zu Statinen schwerwiegende Interaktionen verursachen können. Die Makrolidantibiotika Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin sind potente Hemmstoffe des CYP3A4, so dass potentielle Interaktionen mit CYP3A4-Substraten (Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin) berücksichtigt werden müssen. Auch die Azol-Antimykotika Itraconazol, Ketoconazol und Posaconazol hemmen den CYP3A4-abhängigen Metabolismus von Arzneistoffen und können eine vielfach erhöhte Exposition mit Statinen verursachen. Die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe und anderer potenter Hemmstoffe des CYP3A4 (Tabelle 2) mit Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin ist deshalb kontraindiziert beziehungsweise sollte vermieden werden (Atorvastatin).

Tabelle 2: Auswahl relevanter Arzneistoffgruppen und ihr Ausmaß einer Interaktion mit Statinen (nach 2,3)

| Arzneigruppe | Wirkstoff | Ausmaß der Interaktion mit Statinen (nach 4) | Begleitmedikation mit CYP3A4-abhängigen Statinen |
|--------------------------------|----------------------------|--|--|
| Makrolidantibiotika | Erythromycin | stark | Kontraindikation |
| | Clarithromycin | stark | Kontraindikation |
| | Telithromycin | stark | Kontraindikation |
| | Azithromycin | nicht vorhanden | ggf. mit Vorsicht |
| | Roxithromycin | nicht vorhanden | ggf. mit Vorsicht |
| Azol-Antimykotika | Itraconazol | stark | Kontraindikation |
| | Ketoconazol | stark | Kontraindikation |
| | Posaconazol | stark | Kontraindikation |
| | Voriconazol | moderat | mit Vorsicht |
| | Fluconazol | moderat | mit Vorsicht |
| HIV- /Hepatitis C-Therapeutika | Proteaseinhibitoren | stark | Kontraindikation |
| Andere | Ciclosporin | moderat bis stark | mit Vorsicht |
| | Diltiazem | moderat | mit Vorsicht |
| | Fibrate | moderat bis stark | mit Vorsicht |
| | Verapamil | moderat | mit Vorsicht |

Empfehlungen zum praktischen Vorgehen

Interaktionspotential abschätzen, wenn Therapie mit CYP3A4-Inhibitoren zusätzlich zu Statintherapie unumgänglich ist.

Kurzfristige Behandlung mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor

→ Statingabe vorübergehend pausieren

Längerfristige Behandlung mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor

→ Umstellung auf ein alternatives Statin, das nicht über CYP3A4 metabolisiert wird (Möglichkeit prüfen)

Gleichzeitige Therapie mit moderaten CYP3A4-Hemmstoff

→ gegebenenfalls kann Dosisreduktion des Statins ausreichend sein (siehe Fachinformation)

Generelles Management

- Indikation für Medikamentengabe und /oder Dosis überprüfen
- Kontraindikationen/Wechselwirkungen beachten
- Patient und Laborparameter überwachen, Kreatinkinase (CK) monitoren
- Patient für Symptome einer Myopathie/Rhabdomyolyse (wie Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe oder dunkler Urin (cave: Myoglobinurie) sensibilisieren

→ **Fachinformationen beachten**

Quellen: ¹ Eur Heart J. 2015 Feb 18; ² KBV FORUM 9/2013; ³ nach Fachinformationen; ⁴ nach Fachinformationen bzw. nach Clinical Pharmacology, Indiana University <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>