

## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## „UAW-News“ – International

## Akute Myopathie unter Metformin, Fenofibrat und Rosiglitazon (Avandia®) bei einem Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Die Thiazolidindione Rosiglitazon (Avandia®) und Pioglitazon (Actos®) werden mit zunehmender Häufigkeit als orale Antidiabetika verschrieben (12,9 beziehungsweise 17,9 Mio. DDD in 2004, Anstieg gegenüber dem Vorjahr um 5,6 beziehungsweise 36,3 Prozent). Ihr Sicherheitsprofil ist noch unzureichend charakterisiert, zumal Typ-2-Diabetiker meist multiple Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen aufweisen, die ihrerseits für die Auslösung schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) mitverantwortlich sein können. Im deutschen Spontanberichtssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand: 10. 1. 2006) sind 258 Verdachtsfälle von UAW nach Gabe von Rosiglitazon erfasst. Die meisten Meldungen betreffen Gewichtszunahme, Ödeme, Herzinsuffizienz, Dyspnoe, Erhöhung der Leberenzyme, Anämien und Hypoglykämien.

Österreichische Autoren berichten jetzt über einen 75 Jahre alten Patienten mit einem seit elf Jahren bestehenden Diabetes mellitus Typ 2, der unter bestehender Therapie mit Metformin und Fenofibrat nach Zugabe von Rosiglitazon mit einer schweren Myopathie stationär aufgenommen werden musste (1). Der Patient war über längere Zeit mit Metformin und Simvastatin behandelt worden, was er gut vertragen hatte. Daneben bekam er Phenprocoumon (wegen Z. n. Aortenklappenersatz), Valsartan (Hypertonie) und inhalative Sympathomimetika (obstruktive Lungenerkrankung). Fünfzehn Wochen vor Aufnahme war wegen im Vordergrund stehender Hypertriglyzeridämie bei der Fettstoffwechselstörung von Simvastatin auf Fenofibrat umgestellt worden. Drei Wochen vor Aufnahme war das orale Antidiabetikum Rosiglitazon hinzugegeben worden. Zur Aufnahme kam er wegen akut aufgetretener beidseitiger Krämpfe und Schmerzen in den Unterschenkeln. Die CK betrug 6897 U/l

(Norm bis 171 U/l), das Myoglobin 902 ng/ml (Norm bis 110 ng/ml), das Kreatinin 0,116 mmol/l (1,3 mg/dl), und die Transaminasen waren leicht erhöht. Die Elektromyographie zeigte Zeichen der Myopathie, das Ergebnis einer Elektroneurographie war vereinbar mit einer Polyneuropathie. Eine Muskelbiopsie zeigte multiple Schäden der myofibrillären Architektur und Defekte der oxidativen Enzymfunktionen. Da Rosiglitazon (wie andere Glitazone) durch das CYP-P450 metabolisiert wird und mitochondriale Dysfunktionen verursachen kann, wurden durch molekularbiologische Techniken die wichtigsten bei mitochondrialen Myopathien vorkommenden Deletionen/Insertionen der Mitochondrien-DNA sowie Mutationen der tRNA ausgeschlossen. Funktionelle Polymorphismen der Arzneimittel metabolisierenden Enzyme CYP 2C9, 2C19 und 2D6 wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Nach Absetzen von Metformin, Fenofibrat und Rosiglitazon sowie Hydrierung und Mannitol-Gabe normalisierten sich die Muskelenzyme und das Kreatinin auf Werte vor Beginn der Therapie mit Rosiglitazon. Muskuläre Symptome verschwanden.

Die Autoren schließen daraus, dass die gemeinsame Gabe von Fenofibrat und Rosiglitazon zu schwerer Myopathie führen kann, insbesondere wenn ein erhöhtes Risiko in Form einer vorbestehenden Polyneuropathie und einer eingeschränkten Nierenfunktion vorhanden ist. Bei dem Patienten war eine diabetische Neuropathie, gesichert durch Elektroneurographie vier Monate vor Aufnahme, bekannt gewesen und (vermutlich als deren Folge) eine präexistente Myopathie mit milden asymptomatischen CK-Erhöhungen (250 bis 350 U/l) über die letzten vier Jahre. Vergleichbare Interaktionen sind für Statine und Fibrate bekannt und werden teilweise mit einer pharmakokinetischen Interaktion erklärt (2). Myopathien unter Glitazonen sind in der

Literatur beschrieben (3, 4). Bei einer diabetischen Patientin, ebenfalls mit vorbestehender Polyneuropathie, war nach Zugabe von Fenofibrat zu bestehender Medikation mit Pioglitazon und Metformin eine akute Rhabdomyolyse aufgetreten (5). Lediglich in der Fachinformation zu Avandia® wird unter Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen auf das gelegentliche Auftreten von Myalgien hingewiesen.

In der gemeinsamen Datenbank von BfArM und AkdÄ finden sich zu Fibraten allein 1 090 UAW-Berichte, von denen 11,7 Prozent muskuläre Störungen betreffen. 164 Fallberichte liegen vor, in denen Rosiglitazon mit Metformin kombiniert gegeben worden war; in lediglich fünf Fällen war es mit einem Fibrat gegeben worden. In diesen fünf Fällen war auch Metformin gegeben worden, sodass eine Dreierkombination vorlag. Die gemeldeten UAW bezogen sich jedoch in keinem Fall auf das muskuläre System.

Es wird empfohlen, bei Patienten mit vergleichbaren Risikofaktoren bei der gemeinsamen Verschreibung von Fibraten und Thiazolidindionen zurückhaltend zu sein beziehungsweise die Therapie engmaschig zu überwachen (klinische Zeichen der Myopathie, CK, Nierenfunktion).

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abrufen.

## Literatur

1. Ledl M, Hohenecker J, Francesconi C, Roots I, Bauer MF, Roden M: Acute myopathy in a type 2 diabetic patient on combination therapy with metformin, fenofibrate and rosiglitazone. *Diabetologia* 2005; 48: 1996–8.
2. Sheik-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH: Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol* 2004; 94: 935–8.
3. Yokoyama M, Izumiya Y, Yoshizawa M, Usuda R: Acute rhabdomyolysis associated with troglitazone. *Diabetes Care* 2000; 23: 421–2.
4. Peters Harmel AL, Kendall DM, Buse JB et al.: Impact of adjunctive thiazolidinedione therapy on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 215–23.
5. Barker BJ, Goodenough RR, Falko JM: Fenofibrate monotherapy induced rhabdomyolysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 2482–3.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Telefax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: [info@akdae.de](mailto:info@akdae.de), Internet: [www.akdae.de](http://www.akdae.de) □