

Mitteilungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„UAW – Aus Fehlern lernen“

Kombinationstherapie von Statinen und Ciclosporin – Reduktion der Statindosis wegen pharmakokinetischer Interaktion notwendig

Zu den Aufgaben der AkdÄ gehören die Erfassung, Dokumentation und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Viele Meldungen beziehen sich auf im Prinzip vermeidbare, aber dennoch immer wieder vorkommende UAW. Um aus Fehlern zu lernen, möchte die AkdÄ Sie im Folgenden über solche Fälle informieren.

Der AkdÄ liegen mehrere Berichte über Patienten vor, bei denen sich unter der gleichzeitigen Einnahme des Immunsuppressivums Ciclosporin (zum Beispiel Sandimmun®) und eines Statins (HMG-CoA-Reduktasehemmer), dessen Dosierung nicht wie notwendig reduziert wurde, eine muskuläre Schädigung bzw. eine Rhabdomyolyse entwickelte.

Besonders schwerwiegend ist der Bericht über eine 64-jährige Patientin, die nach einer Nierentransplantation unter anderem mit Ciclosporin behandelt worden war. Ein halbes Jahr nach der Transplantation war ihr wegen einer Hyperlipidämie Simvastatin 80 mg/Tag (die höchste zugelassene Dosis) verordnet worden. 18 Tage später wurde sie wegen einer Rhabdomyolyse (CK-Wert bis 116 000 U/l) stationär aufgenommen. Trotz intensivmedizinischer Therapie und Dialyse konnte der Gesundheitszustand der Patientin nicht stabilisiert werden, sie verstarb an einem akuten globalen Herzversagen bei Rhabdomyolyse.

Statine werden eingesetzt, um die Konzentration des Cholesterins im Serum zu senken. Insgesamt wurden im Jahre 2004 in Deutschland 1 355 Mio. definierte Tagesdosen verschrieben, die eine tägliche Behandlung von ca. 3,7 Mio. Patienten mit Standarddosen ermöglichen (1). Statine werden von den meisten Patienten gut vertragen. Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören jedoch häufig muskuläre Beschwerden bis hin zu den sehr selten auftretenden Rhabdomyolysen.

Das Risiko für das Auftreten einer Rhabdomyolyse während einer Statintherapie wird durch verschiedene Begleitmedikationen erhöht, wahrscheinlich indem der Statinspiegel ansteigt. Insbesondere die gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-

Inhibitoren, zu denen unter anderem Makrolidantibiotika (zum Beispiel Erythromycin), Azolantimykotika (zum Beispiel Fluconazol), Proteaseinhibitoren und Ciclosporin, aber auch Grapefruitsaft gehören, erhöhen die Gefährdung (2). Das Risiko für Myopathien scheint auch mit der Lipophilie des Statins zu steigen.

Wenn eine Kombinationstherapie von einem HMG-CoA-Reduktasehemmer und Ciclosporin nicht umgangen werden kann, müssen die HMG-CoA-Reduktasehemmer in niedriger Dosierung gegeben werden. Es sollte das hydrophile Pravastatin ausgewählt werden (3, 4) (5 bis höchstens 20 mg/Tag, bei nierentransplantierten Patienten höchstens 10 mg/Tag [5]), das nicht wesentlich über CYP3A4 metabolisiert wird. Alternativ können andere Statine in ebenfalls niedriger Dosierung gegeben werden, zum Beispiel Lovastatin 10–20 mg/Tag (6–8) oder Simvastatin 5 bis höchstens 10 mg/Tag (9–11). Es sollte stets einschleichend eindosiert werden. Gemfibrozil oder Nikotinsäure dürfen auf keinen Fall zusätzlich gegeben werden, auch wenn die angestrebten LDL-Zielwerte nicht erreicht werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen mit, auch und gerade wenn diese im Prinzip vermeidbar gewesen wären.

Literatur

1. Klose G, Schwabe U: Lipidsenkende Mittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report. 2005, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2006; 698–715.
2. Ratz Bravo AE, Tchambaz L, Krahenbuhl-Melcher A, Hess L, Schlienger RG, Krahenbuhl S: Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy. Drug Saf 2005; 28: 263–75.
3. Keogh A, Macdonald P, Kaan A, Aboyoun C, Spratt P, Mundy J: Efficacy and safety of pravastatin vs simvastatin after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 2000; 19: 529–37.
4. Yoshimura N, Oka T, Okamoto M, Ohmori Y: The effects of pravastatin on hyperlipidemia in renal transplant recipients. Transplantation 1992; 53: 94–9.
5. ratiopharm GmbH: Fachinformation „Pravastatin-ratiopharm® 10/20/40 mg Tabletten“. Stand: März 2004.
6. Cheung AK, DeVault GA, Jr., Gregory MC: A prospective study on treatment of hypercholesterolemia with lovastatin in renal transplant patients receiving cyclosporine. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1884–91.
7. Ballantyne CM, Radovancevic B, Farmer JA, Frazier OH, Chandler L, Payton-Ross C et al.: Hyperlipidemia after heart transplantation: report of a 6-year experience, with treatment recommendations. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1315–21.
8. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG: Fachinformation „Lovastatin Heumann“. Stand: Januar 2003.
9. Arnadottir M, Eriksson LO, Gomershausen JJ, Thysell H: Low-dose simvastatin is a well-tolerated and efficacious cholesterol-lowering agent in ciclosporin-treated kidney transplant recipients: double-blind, randomized, placebo-controlled study in 40 patients. Nephron 1994; 68: 57–62.
10. Vanhaecke J, Van CJ, Van LJ, Daenen W, De GH: Safety and efficacy of low dose simvastatin in cardiac transplant recipients treated with cyclosporine. Transplantation 1994; 58: 42–5.
11. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG: Fachinformation „Simvastatin Heumann“. Stand: März 2005.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de □

Bekanntmachungen

Erratum zu Teil B Beschluss

zu Änderungen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) durch den Bewertungsausschuss nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 112. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung)

mit Wirkung zum 1. April 2006

45. Aufnahme einer weiteren Zeile in den Anhang 2 zum EBM

OPS 2005	Seite	Bezeichnung 2005	Kategorie	OP-Leistung	Überwachung	Nachbeh. Überw.	Nachbeh. Operat.	Narkose
5-639.3	↔	Andere Operationen an Funiculus spermaticus, Epididymis und Ductus deferens: Entnahme von Nebenhodengewebe zur Aufbereitung für die künstliche Insemination	Q2	31272	31503	31608	31609	31822