

## ARZNEIMITTEL THERAPIESICHERHEIT

### 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
- Organtransplantierte 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 |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Simvastatin</b>  | <b>CYP3A4</b>                                                                                                     | <b>kontraindiziert</b>                            |
| <b>Lovastatin</b>   | <b>CYP3A4</b>                                                                                                     | <b>kontraindiziert</b>                            |
| <b>Atorvastatin</b> | <b>CYP3A4</b>                                                                                                     | <b>vermeiden/kontraindiziert</b>                  |
| 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                                      |

## 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 <sup>2,3</sup>)

| Arzneigruppe                  | Wirkstoff                  | Ausmaß der Interaktion mit Statinen (nach <sup>4</sup> ) | Begleitmedikation mit CYP3A4-abhängigen Statinen |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Makrolidantibiotika           | <b>Erythromycin</b>        | <b>stark</b>                                             | <b>Kontraindikation</b>                          |
|                               | <b>Clarithromycin</b>      | <b>stark</b>                                             | <b>Kontraindikation</b>                          |
|                               | <b>Telithromycin</b>       | <b>stark</b>                                             | <b>Kontraindikation</b>                          |
|                               | Azithromycin               | nicht vorhanden                                          | ggf. mit Vorsicht                                |
|                               | Roxithromycin              | nicht vorhanden                                          | ggf. mit Vorsicht                                |
| Azol-Antimykotika             | <b>Itraconazol</b>         | <b>stark</b>                                             | <b>Kontraindikation</b>                          |
|                               | <b>Ketoconazol</b>         | <b>stark</b>                                             | <b>Kontraindikation</b>                          |
|                               | <b>Posaconazol</b>         | <b>stark</b>                                             | <b>Kontraindikation</b>                          |
|                               | Voriconazol                | moderat                                                  | mit Vorsicht                                     |
|                               | Fluconazol                 | moderat                                                  | mit Vorsicht                                     |
| HIV-/Hepatitis C-Therapeutika | <b>Proteaseinhibitoren</b> | <b>stark</b>                                             | <b>Kontraindikation</b>                          |
| 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**