

RHABDOMYOLYSE- RISIKO DURCH STATINE



Statine wurden im Jahr 2011 deutschlandweit in einem Umfang von mehr als 1,5 Milliarden Tagesdosen verordnet. Liegen zusätzlich zu einer Hyperlipidämie bakterielle oder mykotische Infektionen vor, werden Statine häufig mit den entsprechenden Arzneistoffen kombiniert. Diese Kombi- medikation kann über mögliche Interaktionen zu einem erhöhten Risiko für Myopathien oder sogar zur Rhabdomyolyse führen.

Statine stellen als Hemm- stoffe der HMG-CoA-Reduktase, dem Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese, eine effektive Möglichkeit zur Behandlung der Hyperlipidämie begleitend zu einer Diät und körperlichem Training dar. Entsprechend Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie können sie bei bestehender vaskulärer Erkrankung [1] oder einem hohen kardiovaskulären Risiko (größer als 20 Prozent Ereignisrate je zehn Jahre nach Risikokalkulatoren) eingesetzt werden. So wurden im Laufe des Jahres 2012 allein in Bayern zirka eine Million Patienten mit einem Statin behandelt [2]. Trotz aller positiven Effekte einer Statin-Therapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, birgt der Einsatz von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren auch Risiken. So können Statine eine Myalgie mit Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen oder eine Myopathie mit zusätzlich erhöhten Kreatinkinase-Spiegeln hervorrufen. In schlimmeren Fällen kann sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit Elektrolytstörungen und unter Umständen mit akutem Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie manifestieren – teils mit tödlichem Ausgang. Dieses Risiko steigt mit zunehmenden Statin-Spiegeln im Plasma, ist also

abhängig von der eingesetzten Dosierung beziehungsweise von Einflüssen auf den körpereigenen Statin-Metabolismus.

Metabolismus der Statine

Wie in Tabelle 1 dargestellt, unterscheidet sich der Stoffwechsel der einzelnen Statine zum Teil erheblich. So werden **Simvastatin**, **Lovastatin** und **Atorvastatin** als Substrate von CYP3A4 über diesen Teil des Cytochrom P450-Systems metabolisiert. Wird eines dieser Statine gleichzeitig mit einem CYP3A4-Hemmstoff eingesetzt, steigt durch den gehemmten Abbau die Statin-Aktivität und damit auch das Risiko einer Myopathie oder einer Rhabdomyolyse erheblich. Die Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren ist für diese Wirkstoffe daher kontraindiziert (Simvastatin, Lovastatin) beziehungsweise sollte vermieden werden (Atorvastatin). Der Metabolismus von **Fluvastatin** erfolgt über verschiedene CYP-Enzyme, CYP3A4 ist hier nur in geringem Ausmaß beteiligt. Bei der Biotransformation von **Pravastatin** und **Rosuvastatin** spielen Cytochrom P450-Enzyme insgesamt kaum eine Rolle. Rosuvastatin wird zu zirka 90 Prozent unverändert im Stuhl, zu fünf Prozent renal ausge-

schieden. Ein signifikanter Einfluss durch Hemmstoffe an CYP3A4 ist daher nicht zu erwarten. Bei diesen Statinen ist also die Kombi- medikation mit einem CYP3A4-Inhibitor möglich, sollte aber vorsichtig unter Überwachung auf mögliche Symptome einer Myopathie erfolgen.

Interaktionen mit Statinen

Die gefährlichen Wechselwirkungen von Statinen mit **Fibraten**, **Ciclosporin** oder **HIV-/Hepatitis C-Proteaseinhibitoren** sind sicherlich jedem Arzt bekannt und unterliegen einem strengen Monitoring. Ebenso wichtig ist aber auch der Blick auf die oft kurzzeitige Therapie mit **Makrolidantibiotika** oder **Azol-Antimykotika**, die als Kombi- medikation zu Statinen ebenfalls schwerwiegende Interaktionen verursachen können. Makrolide gehören wegen ihres antimikrobiellen Spektrums zu den am häufigsten eingesetzten Antibiotikagruppen. Aufgrund ihrer potenten Hemmung von CYP3A4 müssen bei der Anwendung von Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin allerdings potenzielle Interaktionen mit CYP3A4-Substraten berücksichtigt werden. Azol-Antimykotika greifen durch eine Hemmung der 14 α -Demethylase in die Ergos-

terolsynthese von Pilzen ein und führen so zur Unterbrechung der Membransynthese und letztlich zum Absterben der Pilzzellen. Dabei hemmen vor allem Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol und Miconazol den CYP3A4-abhängigen Metabolismus von Arzneistoffen und können so eine vielfach erhöhte Exposition mit Statinen verursachen. Aus diesem Grund ist die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe und anderer potenter CYP3A4-Inhibitoren mit Simvastatin oder Lovastatin kontraindiziert beziehungsweise sollte vermieden werden (Atorvastatin). Die wichtigsten CYP3A4-Inhibitoren sind in Tabelle 2 dargestellt.

Lösungsmöglichkeiten

Ist eine Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren zusätzlich zu einer Statin-Therapie unumgänglich, sollte zunächst das Interaktionspotenzial abgeschätzt werden. Während einer kurzfristigen Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren kann die Statingabe vorübergehend pausiert werden. Bei einem längerfristigen Einsatz potenter CYP3A4-Hemmer kann eventuell eine Umstellung auf ein alternatives Statin erfolgen, das nicht über CYP3A4 abgebaut wird und damit unempfindlicher gegen die Enzym-Inhibition ist. Bei der gleichzeitigen Therapie mit moderaten CYP3A4-Hemmern kann gegebenenfalls eine Dosisreduktion des Statins ausreichend sein. Informationen zum Ausmaß der Veränderung der AUC (area under the curve = Maß für die Substanzmenge im Körper) der einzelnen Statine durch verschiedene CYP3A4-Inhibitoren können den entsprechenden Fachinformationen entnommen werden (www.fachinfo.de). Generell sollten Sie auch bei kurzfristigen Therapien die potenziellen Interaktionen mit Statinen berücksichtigen, gegebenenfalls die Kreatinkinase-Spiegel

Metabolismus und Interaktionspotenzial der einzelnen Statine		
Wirkstoff	Metabolismus	Komedikation mit potenten CYP3A4-Inhibitoren
Simvastatin	CYP3A4	kontraindiziert
Lovastatin	CYP3A4	kontraindiziert
Atorvastatin	CYP3A4	kontraindiziert
Fluvastatin	CYP2C9 und andere CYP-Enzyme; nur wenig über CYP3A4	mit Vorsicht
Pravastatin	kein signifikanter Stoffwechsel über Cytochrom P450	mit Vorsicht
Rosuvastatin	kein signifikanter Stoffwechsel über Cytochrom P450	mit Vorsicht

Tabelle 1

Quelle: KVB

Relevante Arzneistoffgruppen und ihr Ausmaß einer Interaktion mit Statinen			
Arzneistoffgruppe	Wirkstoff	Ausmaß der Interaktion mit Statinen [3]	Komedikation mit CYP3A4-abhängigen Statinen
Makrolide	Erythromycin	stark	kontraindiziert
	Clarithromycin	stark	kontraindiziert
	Telithromycin	stark	kontraindiziert
	Azithromycin	nicht vorhanden	ggf. mit Vorsicht
	Roxithromycin	nicht vorhanden	ggf. mit Vorsicht
Azol-Antimykotika	Itraconazol	stark	kontraindiziert
	Ketoconazol	stark	kontraindiziert
	Posaconazol	stark	kontraindiziert
	Miconazol	stark	kontraindiziert
	Voriconazol	moderat	mit Vorsicht
	Fluconazol	moderat	mit Vorsicht
	Proteaseinhibitoren	stark	kontraindiziert
HIV-/Hepatitis C-Therapeutika Andere	Aprepitant	moderat	mit Vorsicht
	Ciclosporin	moderat bis stark	mit Vorsicht
	Diltiazem	moderat	mit Vorsicht
	Fibrate	moderat bis stark	mit Vorsicht
	Verapamil	moderat	mit Vorsicht

Tabelle 2

Quelle: KVB

monitoren und Ihre Patienten unter Umständen für die Symptome einer Myopathie oder Rhabdomyolyse wie Muskelschmerzen, -krämpfe oder dunklem Urin (cave: Myoglobinurie) sensibilisieren.

[1] (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)

[2] Quelle: KVB

[3] entsprechend Fachinformation bzw. nach Clinical Pharmacology, Indiana University <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>

Katharina Kreitmeyr (KVB)