

## Interaktionen

**Statine und Makrolide**

Von Andrea Gerdemann, Nina Griese und Martin Schulz / Die Interaktion zwischen Makroliden und Statinen wird von der ABDA-Datenbank als schwerwiegend eingestuft. Es besteht die Gefahr von Myopathien und Rhabdomyolysen. Welche Maßnahmen möglich sind, um diese Interaktion zu vermeiden, verrät der folgende Artikel.

Makrolide haben eine gute antibakterielle Aktivität gegen grampositive Bakterien, aber auch gegen andere Bakterien wie *Helicobacter pylori*. Dank ihres antimikrobiellen Spektrums haben sie einen breiten Anwendungsbereich. Nach  $\beta$ -Lactamantibiotika und Tetracyclinen sind sie die am dritthäufigsten verordnete Antibiotikagruppe im niedergelassenen Bereich (1).

Statine sind effiziente Arzneimittel für die Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Sie haben 2006 ein Verordnungsvolumen erreicht, das die tägliche Behandlung von 4,8 Millionen Patienten mit Standarddosierungen ermöglicht. Dabei hat die Verordnung von Simvastatin weiter zugenommen und erreicht inzwischen 82 Prozent der Statinverordnungen (1).

Während schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei den Statinen selten auftreten, sind weniger schwerwiegende Ereignisse häufiger zu beobachten. Zu den häufigen UAW gehören Schädigungen der Muskelzellen (Myalgie und Myopathie), die bei bis zu 5 Prozent der Patienten auftreten können (2). Bei der Myalgie treten Muskelschmerzen, -steifheit und -krämpfe auf. Ist zusätzlich zu diesen Beschwerden die Kreatinkinase erhöht, spricht man von einer Myopathie (3). Beide Formen sind normalerweise nicht mit Spätschäden assoziiert. In seltenen Fällen (kleiner als 0,1 Prozent) manifestiert sich die Myopathie in einer Rhabdomyolyse (4), bei der sich die quergestreiften Muskelfasern auflösen (5). Dabei tritt Myoglobin aus zerstörten Muskelzellen aus, gelangt ins Plasma und wird renal ausgeschieden. Symptome einer Rhabdomyolyse sind daher neben Muskelschmerzen, Muskelschwäche und einer stark erhöhten Kreatinkinase-Aktivität ein dunkler Urin. Als Komplikation kann ein Nierenversagen auftreten, die Letalitätsrate liegt bei 20 bis 60 Prozent. Das Risiko für diese Muskelerkrankungen steigt mit zunehmender Dosis beziehungsweise Plasmakonzentration (3). Daher stellen interagierende Arzneistoffe, die den Plasmaspiegel der Statine erhöhen, einen wichti-

gen Risikofaktor für diese UAW dar. Die meisten Interaktionen, bei denen Statine beteiligt sind, beruhen auf einer Hemmung metabolisierender Enzyme. Statine sind aber auch Substrate von P-Glykoprotein und können daher auch mit Arzneistoffen interagieren, die die Aktivität von P-Glykoprotein beeinflussen (3, 6). Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von Muskelerkrankungen sind bestehende Niereninsuffizienz, starke körperliche Aktivität sowie hohes Lebensalter (6). Die meisten Fallberichte zu Rhabdomyolysen beziehen sich auf Patienten, die zusätzlich noch ein interagierendes Arzneimittel eingenommen haben (3). Dies ist mit dem potenziellen Ausmaß der Interaktion zu erklären. Sogar ein relativ schwacher CYP3A4-Inhibitor, wie Diltiazem, kann eine Erhöhung der Plasmaspiegel um das Vier- bis Sechsfache verursachen (3).

**Interaktionsmechanismus**

Bei der Interaktion zwischen Statinen und Makroliden handelt es sich um eine pharmakokinetische Interaktion, bei der die Metabolisierung der Statine gehemmt wird und dadurch höhere Plasmakonzentrationen resultieren (3, 7). Da sowohl Statine ein unterschiedliches Metabolisierungsmuster haben, als auch Makrolide unterschiedlich starke Enzymhemmung zeigen, ist das Interaktionspotenzial jedes Arzneistoffs getrennt zu beurteilen.



Bei der Kombination von Statinen und Makroliden ist Vorsicht geboten. Foto: ABDA



Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin werden hauptsächlich über Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert (6). Die Bioverfügbarkeit von Lovastatin und Simvastatin, beides Prodrugs, liegt bei 5 Prozent, die von Atorvastatin bei 12 Prozent. Fluvastatin wird zu 75 Prozent über CYP2C9 und zu 20 Prozent durch CYP2D6 sowie CYP3A4 verstoffwechselt (6). Studien zur Metabolisierung von Statinen zeigen, dass bei Simvastatin sowie Lovastatin und gleichzeitiger Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren eher erhöhte Plasmakonzentrationen hervorgerufen werden als bei Atorvastatin (8).

Pravastatin wird im Gegensatz zu allen anderen Statinen nicht durch Enzyme der Cytochrome-P450-Familie metabolisiert (6). Bezüglich Interaktionen stellt Pravastatin somit eine vergleichsweise sichere Substanz dar. Bei einer Studie erhöhte sich allerdings die Plasmakonzentration von Pravastatin (40 mg/Tag) nach Gabe von Clarithromycin (1000 mg/Tag über acht Tage) um das Doppelte (9).

Makrolid-Antibiotika hemmen in unterschiedlichem Ausmaß CYP3A4. Erythromycin ist für seine Hemmwirkung auf das CYP3A4 und die daraus folgenden Interaktionen bekannt. Nach heutigem Wissen hemmt Clarithromycin CYP3A4 annähernd so stark wie Erythromycin (10). Die Hemmwirkung von Roxithromycin ist geringer (11). Azithromycin beeinflusst die Metabolisierung über CYP3A4 nicht (12). Auch das mit den Makroliden verwandte Antibiotikum Telithromycin hemmt CYP3A4 (7). Bei gleichzeitiger Behandlung mit den oben genannten, interagierenden Makrolid-Antibiotika wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin beziehungsweise ihrer Metaboliten gefunden. Da erhöhte Plasmakonzentrationen auch bei einer Standardtherapie mit Erythromycin und Clarithromycin auftraten, sollte diese Interaktion auch bei einer kurzfristigen Therapie, typisch für eine Antibiotikatherapie, beachtet werden (10). Es ist schwierig, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Interaktion vorauszusagen, da es zum einen interindividuelle Unterschiede beim Ausmaß der Plasmaspiegelerhöhung gibt und zum anderen Unterschiede beim Ansprechen auf erhöhte Statinplasmakonzentration bestehen.

**Klinische Relevanz**

Eine Kombination von Erythromycin oder Clarithromycin mit Simvastatin, Lovastatin sowie Atorvastatin sollte möglichst vermieden werden. Als Maßnahme kommt ein Wechsel auf ein nicht interagierendes Antibiotikum infrage. Da das Makrolid Azithromycin CYP3A4 nicht hemmt, stellt es wahrschein-

lich eine sichere Alternative dar (10, 13). Da eine Studie erhöhte Plasmakonzentrationen von aktiven Lovastatinmetaboliten bei Einnahme von Roxithromycin zeigt, sollte auch Roxithromycin möglichst vermieden werden (9). Es kann auch ein nicht interagierender Arzneistoff einer anderen Antibiotikaklasse verordnet werden. Bei einer akuten Bronchitis können zum Beispiel auch Oralcephalosporine oder Doxycyclin verordnet werden. Eine weitere Möglichkeit stellt die vorübergehende Unterbrechung der lipidsenkenden Therapie dar (3, 10). Hierbei ist allerdings entscheidend, dass dabei das individuelle Risikoprofil des Patienten in Betracht gezogen wird. Studiendaten deuten darauf hin, dass eine kurzfristige Unterbrechung der Statintherapie bei Patienten mit stabilen kardialen Zustand das Risiko für akute Koronarsyndrome nicht wesentlich erhöht (14). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wird dahingegen das Risiko für ein Ereignis bei einer kurzfristigen Unterbrechung schnell erhöht (14). Da eine Unterbrechung der Therapie immer zu einer Verringerung der Compliance führen kann, stellt dies allerdings keine optimale Maßnahme dar. Bei der ärztlichen Empfehlung zur Unterbrechung der Statintherapie sollte dies in der Apotheke dokumentiert werden, um beim nächsten Apothekenbesuch den Patienten auf die Einnahme der Statine anzusprechen und so die Compliance zu fördern. Die gleichzeitige Behandlung mit Pravastatin und den betroffenen Makrolid-

### Serie Interaktionen

Dieser Artikel ist ein Teil einer Serie, in der die PZ häufige und damit für die Apothekenpraxis wichtige Interaktionen vorstellt. Die Artikel liefern wertvolle Hintergrundinformationen und Tipps für die Beratung des Patienten und für ein Gespräch mit Arzt. Bereits erschienen sind »Der Interaktions-Check in der Apotheke« (PZ 39/2007), »Nicht steroidale Antirheumatika und Antihypertensiva« (PZ 40/2007), »Schilddrüsenhormone und polyvalente Kationen« (PZ 45/2007) und »Betablocker und Betasympathomimetika« (PZ 49/2007), »Kaliumretinierende Diuretika und Kaliumsalze« (PZ 51/2007)

Antibiotika soll vorsichtig erfolgen (9). Fluvastatin scheint nicht zu interagieren.

Die Überwachung der Kreatinkinase-Aktivität bei gleichzeitiger Gabe interagierender Statine und Makrolide und Dosisreduktion beziehungsweise Therapieabbruch bei erhöhter Kreatinkinase-Aktivität ist, wenn überhaupt, nur stationär möglich.

Im Jahr 2006 erhielten nach einer Analyse des Deutschen Arzneiprüfinstituts (DAPI) 2 bis 3 Prozent der Zulasten der GKV mit Simvastatin behandelten Patienten, das heißt circa 75 000 bis 80 000 Patienten, parallel Clari-

thromycin verordnet. Inwieweit durch die Empfehlung der Pausierung mit Simvastatin diese Interaktion nicht auftreten konnte, ist aus diesen Daten natürlich nicht zu erkennen. Des Weiteren lässt sich nicht erkennen, ob die Abgabe durch die gleich Apotheke oder verschiedene Apotheken erfolgt ist.

Patienten, die Statine einnehmen, sollten grundsätzlich informiert werden, bei Beschwerden wie Muskelschmerzen oder Muskelschwäche sowie dunklem Urin umgehend mit ihrem Arzt Rücksprache zu halten. Patienten, die Muskelbeschwerden zeigen, sollten die Statintherapie unterbrechen, bis die Symptome abgeklärt sind. Dies kann bis zu acht Wochen dauern (3).

Neben den Makroliden können weitere Arzneistoffe, die auch CYP3A4-Hemmstoffe darstellen, zu klinisch relevanten Interaktionen führen. Hierzu gehören zum Beispiel Azolantimykotika, Fibrate und Verapamil. Werden bei den Statinen klinisch relevante Interaktionen und die richtige Dosierung beachtet, so wird diese Arzneistoffgruppe im Allgemeinen gut vertragen (6). /

### Literatur bei den Verfassern

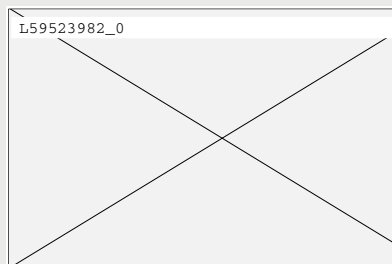
#### Kontakt

Zentrum für Arzneimittelinformation und Pharmazeutische Praxis (ZAPP) der ABDA, Jägerstraße 49/50, 10117 Berlin, E-Mail: zapp@abda.aponet.de

### Schwindelerregendes Thema?

ABDA / Nicht nur bei der Vielfalt der existierenden Schwindelarten ist es wichtig, die jeweils vorliegende Form herauszufinden, um gezielt dem Patienten medikamentös, operativ oder physikalisch helfen zu können. Der diesjährige Pharmacon-Kongress Davos vermittelt unter der Überschrift »Pharmakotherapie der Atemwegs- und HNO-Erkrankungen« unter anderem den aktuellen Wissensstand zu Themen wie Asthma, COPD, Hörsturz und Raucherentwöhnung sowie einen kritischen Überblick über Schnelltests in der Apotheke. Es werden typische Probleme beim Umgang mit verschiedenen Inhalationssystemen und deren Beseitigung vorgestellt und sinnvolle Hinweise für die tägliche Praxis im Rahmen der Selbstmedikation von Erkältungskrankheiten sowie für die An-

wendung pflanzlicher Arzneimittel bei Atemwegserkrankungen gegeben. Aktuelles Wissen und ausgiebige Diskussionen – das versprechen auch die anderen Vorträge der 38. Internationalen Fortbildungswoche der Bundesapothekerkammer vom 3. bis 8. Februar 2008 in Davos. Außerdem wie immer im Programm: ein vielseitiges und praxisorientiertes Seminarangebot und die berufspolitische Diskussion zu aktuellen berufspolitischen Fragen.



wendung pflanzlicher Arzneimittel bei Atemwegserkrankungen gegeben. Aktuelles Wissen und ausgiebige Diskussionen – das versprechen auch die anderen Vorträge der 38. Internationalen Fortbildungswoche der Bundesapothekerkammer vom 3. bis 8. Februar 2008 in Davos. Außerdem wie immer im Programm: ein vielseitiges und praxisorientiertes Seminarangebot und die berufspolitische Diskussion zu aktuellen berufspolitischen Fragen.

Also, lassen Sie sich den »frischen Wind« der Schweizer Berge um die Nase wehen! Sichern Sie sich 40 Punkte im Rahmen des freiwilligen Fortbildungszertifikats – die Teilnahme am Pharmacon-Kongress wird von den Landesapothekerkammern anerkannt. Das Faxformular für Ihre Anmeldung finden Sie im Serviceteil dieser Ausgabe. Senden Sie dieses an die Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH, Carl-Mannich-Straße 26, 65760 Eschborn, Telefon 06196 928-415, Telefax 06196 928-404. Oder schicken Sie Ihre Anmeldung per E-Mail an wuv@wuv.aponet.de. Übrigens: Der Kongress ist in einigen Bundesländern als Bildungsurlaub anerkannt!

Besuchen Sie uns auch im Internet. Aktuelle Informationen rund um den Kongress erhalten Sie unter: [www.pharmacon-davos.de](http://www.pharmacon-davos.de)