Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Interaktionspotential der Statine

Gröchenig HP

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2001; 8 (7-8), 306-311

Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
Member of the ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

ACVC Association for Acute CardioVascular Care
In Kooperation mit der ACVC

Indexed in ESCI part of Web of Science
Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
Kardiologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Kardiologie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/kardiologie

H. P. Gröchenig

INTERAKTIONSPOTENTIAL DER STATINE

Drug interactions of the statins

Summary

This article focuses on the drug interaction potential of currently used statins. Statins are mainly metabolized via the cytochrome P 450 system (CYP450). Whereas lovastatin, simvastatin, atorvastatin and cerivastatin are metabolized by CYP3A4, fluvastatin is metabolized by CYP2C9 and pravastatin through different non CYP dependent pathways. Understanding the cytochrome system and the most important mechanisms of drug interaction, allows us to predict differences concerning the safety profiles of the statins.

ZUSAMMENFASSUNG

Dieser Artikel behandelt das Interaktionspotential der derzeit verwendeten Statine. Diese werden hauptsächlich über das Cytochrom P450-System metabolisiert. Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin werden über CYP3A4, Fluvastatin über CYP2C9 und Pravastatin über verschiedene nicht-CYP450-abhängige Stoffwechselwege metabolisiert.

Mit ein wenig Einsicht in das Cytochrom-System und in die Ursachen der wichtigsten Interaktionsmechanismen können Unterschiede im Sicherheitsprofil der Statine erkannt werden.

EINLEITUNG

Arzneimittelinteraktionen treten gewöhnlich gehäuft bei jenen Patienten auf, die eine Vielzahl unterschiedlicher Medikamente einnehmen. Meistens bleiben diese Interaktionen unerkannt, da die meisten Pharmaka eine große therapeutische Breite besitzen und somit durch Interaktionen ausgelöste Wirkspiegelverschiebungen nicht erkannt werden. Doch sollte man vor allem bei Pharmaka mit geringer therapeutischer Breite und ausgeprägtem First pass-Metabolismus mögliche relevante Wirkspiegelverschiebungen in Betracht ziehen.

Mit dem Wissen, welche Medikamente diese Eigenschaften besitzen, gepaart mit dem Verständnis über das CYP450-System und Medikamente, die dieses Enzymsystem induzieren bzw. inhibieren, lassen sich mögliche klinisch relevante Wechselwirkungen oft schon voraussagen. Das CYP450-System spielt eine entscheidende Rolle beim Abbau von Medikamenten, wobei CYP3A4 eines der wichtigsten Isoenzyme darstellt. Mit Ausnahme von Pravastatin und Fluvastatin werden alle derzeit am Markt befindlichen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Lovastatin, Simvastatin, Cerivastatin, Atorvastatin) hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

Dieser Artikel versucht, Arzneimittelinteraktionen, die durch HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren auftreten können, zu beleuchten und anhand des CYP450-Systems zu erläutern.

DAS CYTOCHROM P450-SYSTEM

Der hepatische Metabolismus körperfremder sowie auch körpereigener Substanzen wird großteils durch Enzyme des glatten endoplasmatischen Retikulums gewährleistet. Im Rahmen dieses Prozesses kommt es zur Substratoxidation, -reduktion und -hydrolyse (Phase 1-Reaktion). Dabei wird unter Beteiligung von molekularem Sauerstoff und Reduktionsäquivalenten ($NADPH + H^+$) ein Sauerstoffatom auf das Substrat übertragen und somit dessen Hydrophilie (wichtig für Exkretion) gesteigert.

Wichtigster Bestandteil dieses Systems sind die CYP450-Isoenzyme, eine Superfamilie von Hämoproteinen. Der Name leitet sich aus dem molekularen Wirkmechanismus ab, da nämlich bei Bindung von Kohlenmonoxid an das Eisen der Hämgruppe ein charakteristisches Absorptionsmaximum bei 450 nm zu sehen ist.

Einteilung

Bisher sind 481 CYP450-Gene und 22 Pseudogene bekannt, die in 74 Genfamilien unterteilt werden. Von diesen 74 Genfamilien wurden 14 Familien auch beim Menschen beschrieben [1, 2]. Die Nomenklatur richtet sich nach der Homologie, und somit werden CYP450-Proteine mit mindestens 40 % identischer Aminosäurensequenz in derselben Genfamilie zusammengefaßt und mit vorangestellten arabischen Ziffern bezeichnet (CYP1, CYP2, . . .). Subfamilien müssen mehr als 55 % Homologien aufweisen und werden durch Großbuchstaben voneinander unterschieden (CYP2A, CYP3A, . . .). Einzelne CYP450-Proteine innerhalb einer Subfamilie werden durch nachgestellte arabische Ziffern bezeichnet (CYP3A4, CYP2C8, CYP2D6, . . .) [1].

Vorkommen

Hauptlokalisation des CYP450-Systems ist die Leber. CYP1, 2 und 3 machen ungefähr 70 % des gesamten Leber-CYP450-Systems aus, wobei CYP3A4 mit ~30 % den Großteil davon darstellt [3]. Das CYP450 wird nicht exklusiv in der Leber exprimiert. Es wurde auch in vielen anderen Geweben (z. B. Dünndarm, Ge-

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.
Homepage Journal für Kardiologie: http://www.kup.at/kardiologie

hirn, Lunge, Niere, Herz) nachgewiesen [4, 5]. Von diesen extrahepatischen Lokalisationen spielt für unsere spätere Betrachtung vor allem das Vorkommen von CYP3A4 in den Darmmukosazellen eine Rolle.

Pharmakogenetik

1977 stellte eine Londoner Arbeitsgruppe in klinischen Studien mit dem Antihypertensivum Debrisoquin bei einem gewissen Prozentsatz der Probanden schwere orthostatische Regulationsstörungen, verursacht durch eine Steigerung des Wirkspiegels, fest. Die Ursache lag in erheblichen Unterschieden der Funktion des eliminierenden Enzyms (in diesem Fall CYP2D6) [6, 7].

Mittlerweile sind einige CYP450-Isoenzyme mit genetischen Polymorphismen bekannt. Das bestbeschriebene polymorphe Isoenzym ist CYP2D6 (auch Debrisoquin Hydroxylase-Enzym genannt) [8]. Mutationen des zugrundeliegenden Gens (Chromosom 22) können zu niedrigaffinen Formen von CYP2D6 führen, eine Tatsache, die sich in einer langsameren Metabolisierungsrate niederschlägt („poor metabolizer"). Ungefähr 6 % der europäischen Bevölkerung besitzen diesen Polymorphismus. Daneben gibt es auch sogenannte „rapid" oder „fast metabolizer" mit enorm hoher CYP2D6-Aktivität [9].

Neben dem CYP2D6-Polymorphismus sind einige weitere relevante Polymorphismen bekannt und beschrieben (CYP2C19 [10], CYP2E1 [11]).

Klinische Relevanz ergibt sich aus diesen genetischen Polymorphismen in zweierlei Hinsicht. Abhängig davon, ob eine verabreichte Substanz bereits in ihrer Wirkform vorliegt (z. B. Debrisoquin, Spartein bei CYP2D6) oder erst durch cytochromatische Metabolisierung in eine solche umgewandelt werden muß (z. B. Codein muß über CYP2D6 zu Morphin demethyliert werden, um wirksam zu sein [12]), kann es durch verzögerte („poor metabolizer") oder überschnelle Metabolisierung („rapid metabolizer") zu Arzneimittelinteraktionen einerseits (toxischer Wirkspiegel, verlängerte Wirkdauer) sowie zum Wirkungsverlust (zu niedrige Wirkspiegel) andererseits kommen.

Inhibitoren und Induktoren

In letzter Zeit wurden immer wieder Arzneimittelinteraktionen bekannt, bei denen es aufgrund von inhibitorischen oder induktiven Einflüssen gewisser Pharmaka auf Enzyme des CYP450-Systems zu lebensgefährlichen Ereignissen kam [13, 14]. Ein Beispiel ist Mibefradil, ein 1998 eingeführter Kalziumantagonist (der mittlerweile wieder vom Markt genommen wurde), bei dessen Verabreichung in Kombination mit gewissen Statinen es zu einer signifikanten Zunahme myotoxischer Ereignisse (Rhabdomyolysen) kam [15]. Weiters kam es bei der Umstellung von Mibefradil auf Dihydropyridinderivate (Nifedipin) bei Nichtbeachtung der langen Halbwertszeit von Mibefradil (~17–25 h) mit gleichzeitiger Einnahme von Betablockern zum Auftreten kardiogener Schockzustände [13]. In beiden Fällen kam es zu Konzentrationsanstiegen der gleichzeitig verabreichten Pharmaka (Dihydropyridine, Betablocker), bedingt durch den starken inhibitorischen Effekt von Mibefradil auf CYP3A4 [14].

Ähnliche Beispiele ließen sich auch über eine Vielzahl weiterer Cytochrom-Inhibitoren berichten. Unter diesen Inhibitoren versteht man Substanzen, die spezifisch Enzyme des CYP450-Systems hemmen und somit zur Wirkungsverstärkung bzw. Wirkungsverlängerung gleichzeitig verabreichter, über dasselbe Enzymsystem verstoffwechselter Medikamente führen. Man unterscheidet die „nichtkompetitive Hemmung", bei der der Inhibitor direkt an der Ligandenbindungsstelle (Hämeisen) angreift, von der „kompetitiven Hemmung", bei der der Inhibitor selektiv die Substratbindungsstelle besetzt [16].

Potente Inhibitoren des CYP3A4-Systems sind unter anderem: Conazole (Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol) [17], Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Troleandomycin) [18], Mibefradil, Nefazodone [19], Diltiazem [20], Verapamil [21] und Ritonavir [22] (Tab. 1).

Neben Inhibitoren gibt es aber auch eine Vielzahl bekannter Induktoren, die bei Verabreichung zu vermehrter Neubildung oder Aktivität der metabolisierenden CYP450-Enzyme führen [23]. Klassisches Beispiel ist hierbei Phenobarbital, welches den Abbau vieler Substanzen (Cumarine, Phenytoin, Cortisol, Estradiol) durch Anstieg des CYP450-Gehaltes beeinflußt [24]. In letzter Zeit erlangte auch die Einnahme von Johanniskraut vermehrt Aufmerksamkeit, da auch dieses als Induktor vor allem des CYP3A4-Systems zu insuffizienten Wirkspiegeln, z. B. bei HIV-Therapieschemata, führte [25, 26]. Bekannte Induktoren des CYP3A4-Systems sind: Rifampicin [27], Rifabutin [28], Barbiturate [29], Phenytoin [30], Carbamazepin [31] und Johanniskraut [26, 32] (Tab. 1).

Statine

Herkunft

Statine sind Arzneimittel, die eine strukturelle Ähnlichkeit zu 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl Coenzym A (HMG CoA) aufweisen. Der erste Vertreter dieser Klasse, Mevastatin, wurde 1976 entdeckt, doch aufgrund eines schlechten Sicherheitsprofiles kam es zu keiner Marktzulassung. Derzeit sind in Österreich 6 Statine zugelassen (Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Cerivastatin und Atorvastatin), wobei die ersten 3 Substanzen aus Stoffwechselprodukten von Pilzen (Penicillium citrinum, Aspergillus terreus) stammen [33,

34], während die verbleibenden 3 Vertreter gänzlich pharmakosynthetisch hergestellt werden. Studien mit Rosuvastatin [35], einem weiteren Vertreter dieser Klasse, scheinen eine baldige Marktzulassung nahezulegen.

Pharmakodynamik

Alle Statine sind reversible Hemmstoffe der HMG CoA-Reduktase und verhindern somit die Umwandlung von HMG CoA zu Mevalonat (ein früher und geschwindigkeitsbestimmender Schritt in der Cholesterinbiosynthese). Die Hemmung von HMG CoA-Reduktase führt somit zu einer Abnahme der intrazellulären Cholesterinbiosynthese, mit der Folge einer transkriptionellen Up-Regulation, vermehrten Bildung von mikrosomaler HMG CoA-Reduktase und Erhöhung der „cell surface" LDL-Rezeptorendichte [36].

Neben dem schon länger bekannten Effekt der Cholesterinsynthesehemmung scheinen Statine noch in eine Vielzahl weiterer Stoffwechselprozesse einzugreifen. Grund dafür ist, daß Mevalonat und andere Zwischenprodukte der Cholesterinbiosynthese (Isoprenoide) wichtige Vorläufermoleküle für Zellfunktions- und Zellproliferationsprozesse darstellen. Diese vielfältigen Effekte scheinen, abgesehen von der Plasmacholesterinsenkung, auch maßgeblich an der Verringerung der kardiovaskulären Mortalität (Primär-, Sekundärprävention) beteiligt zu sein [37, 38]. So konnten antiatherosklerotische Effekte wie Hemmung der Proliferation arterieller Myozyten, Hemmung des Makrophagenwachstums und Hemmung der Cholesterinakkumulation in Makrophagen nachgewiesen werden [39].

Abseits der kardiovaskulären Thematik scheint die Einnahme von Statinen auch einen positiven Einfluß auf das Knochenwachstum [40] und einen negativen Einfluß auf das Tumorwachstum [41, 42] zu haben. Weiters scheinen Statine unabhängig

Tabelle 1: CYP-Inhibitoren, -Induktoren und -Substrate, die mit Statinen interferieren könnten

Statin(e)	Wirkung	Substanzen
• Lovastatin • Simvastatin • Atorvastatin • Cerivastatin	**CYP3A4-Inhibitor**	Amiodaron, Cyclosporin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin, Gestodene, Grapefruitsaft, Itraconazol, Ketoconazol, Mifepriston, Nefazodon, Norfloxacin, Norfluoxetin, Mibefradil, Tacrolismus, Troleandomycin, Verapamil, HIV-Proteaseinhibitoren (Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir)
	CYP3A4-Induktor	Barbiturate, Carbamazepin, Glukokortikoide, Johanniskraut, Phenobarbital, Phenytoin, Pioglitazon, Rifampicin, Rifabutin, Troglitazon
	CYP3A4-Substrat	Makrolide (Clarithromycin, Erythromycin), Benzodiazepine (Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Triazolam), Immunmodulatoren (Cyclosporin, Tacrolismus), Proteasinhibitoren, Antiarrhythmika (Quinidin), Prokinetika (Ciasapride), Antihistaminica (Astemizol, Terfenidin), Ca-Kanalblocker (Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nifedipin, Nisoldipin, Verapamil ...), Steroide (Estradiol, Hydrocortison, Progesteron, Testosteron); weiters: Alfentanyl, Buspiron, Kokain, Dapson, Fentanyl, Finasteride, Haloperidol, Lidocaine, Methadone, Odansetron, Pimozid, Salmeterol, Sildenafil, Tamoxifen, Taxol, Terfenandin, Trazodon, Vincristin, Zolpidem . . .
• Fluvastatin	CYP2C9-Inhibitor	Amiodaron, Fluconazol, Fluvastatin, Fluvoxamin, INH, Paroxetin, Phenylbutazon, Sulfamethoxazol, Teniposid . . .
	CYP2C9-Induktor	Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin
	CYP2C9-Substrat	Amitryptilin, Celecoxib, Diclofenac, Fluoxetin, Fluvastatin, Glipizid, Ibuprofen, Irbesartan, Losartan, Naproxen, Phenytoin, Piroxicam, Rosiglitazon, Sulfamethoxazol, Tamoxifen, Torsemid, Tolbutamid, S-Warfarin
	CYP2C8-Inhibitor	Sulfaphenazole, Tolbutamid
• Cerivastatin	CYP2C8-Induktor	
	CYP2C8-Substrat	Sulfaphenazole,Tolbutamid, trans-Retinoinsäure
• Pravastatin	—	—

von ihrer Wirkung auf den Cholesterinspiegel auch das Schlaganfallrisiko zu vermindern [43]. Hierbei spielt möglicherweise die durch Statine gesteigerte Produktion von endothelialem Stickstoff eine entscheidende Rolle [44].

Pharmakokinetik

Mit Ausnahme von Lovastatin und Simvastatin (beide sind „Prodrugs", die erst durch Hydrolyse und Oxidation in ihre aktive Form überführt werden) werden alle Statine in ihrer aktiven Wirkform verabreicht. Die Absorption im Darmtrakt beträgt zwischen 30 % (Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin) und 98 % (Cerivastatin, Fluvastatin) [37]. Gleichzeitige Nahrungszufuhr führt zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von Lovastatin [45], während bei Atorvastatin [46], Fluvastatin [47] und Pravastatin [48] die Bioverfügbarkeit abnimmt.

Weiters kann die Bioverfügbarkeit durch ein ATP-abhängiges Transportprotein (P-Glykoprotein), welches in den Darmmukosazellen vorkommt, ebenfalls beeinflußt werden. Die Aufgabe von P-Glykoprotein besteht darin, bereits aufgenommene Medikamente wieder in das Darmlumen auszuschleusen [49]. Dadurch unterliegen gewisse Statine vermehrt den Abbauprozessen der enteralen CYP3A4-Enzyme. P-Glykoproteine unterliegen, ähnlich dem CYP-System, Induktions- und Inhibitionseinflüssen. So führt z. B. Rifampicin nicht nur zu einer Induktion der CYP3A4-Enzyme, sondern steigert auch die Aktivität von P-Glykoprotein [50].

Mit Ausnahme von Pravastatin (43–55 %) werden alle Statine in einem Ausmaß von 90–99 % an Plasmaalbumin gebunden, eine Tatsache, die geringe systemisch freie Wirkkonzentrationen zur Folge hat. Obwohl Pravastatin ~10fach höhere freie Plasmakonzentrationen aufweist, ist auch dessen Gewebsverteilung nur geringfügig (aufgrund dessen starker Hydrophilie) [48].

Nach ihrer Absorption unterliegen alle Statine einem sehr effizienten „First pass"-Metabolismus. Lovastatin und Simvastatin werden dabei in ihre aktive Wirkform umgebaut und in weiterer Folge über CYP3A4 oxidiert. Cerivastatin (mit höchster Affinität zur HMG CoA-Reduktase) und Atorvastatin unterliegen ebenfalls einem exzessiven CYP3A4-Metabolismus, wobei Cerivastatin [51] zusätzlich noch über CYP2C8 verstoffwechselt wird. Fluvastatin wird hauptsächlich über CYP2C9 abgebaut [52]. Pravastatin unterliegt als einziges Statin nur sehr geringgradig dem CYP-Metabolismus [48]. Es wird über Na-unabhängige Gallensäuretransporter in die Leber aufgenommen und großteils als aktive Wirkform sowohl hepatisch (biliäre Exkretion) als auch renal (renale Sekretion) eliminiert [48]. Außer Pravastatin wird auch Cerivastatin (~30 %) in höheren Mengen über die Niere eliminiert [51]. Für den Großteil aller anderen Statinmetaboliten wurde eine biliäre Elimination beschrieben.

Interaktionspotentiale der Statine

Viele Arzneimittelinteraktionen resultieren aus einer Inhibition oder Induktion von CYP450-Isoenzymen, da diese beim Metabolismus von über 50 % aller derzeit verabreichten Medikamente beteiligt sind. Ein Großteil dieser Interaktionen ist auf die Hemmung von CYP3A4, dem wichtigstem Isoenzym, zurückzuführen [53]. CYP3A4 spielt auch beim Metabolismus der meisten Statine (Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin) eine entscheidende Rolle. Somit kann die Inhibition dieses CYP450-Isoenzyms die Bioverfügbarkeit, aber auch das Nebenwirkungspotential dieser Statine erheblich steigern [54].

Es kann zu Transaminasenanstiegen der Leber oder Myopathien bis zur lebensgefährlichen Rhabdomyolyse kommen [55, 56]. Warnzeichen einer Myopathie sind generalisierte Muskelschmerzen oder Abgeschlagenheit in Kombination mit einem Anstieg der Kreatininphosphokinase bis über das 10fache der Norm. Im Rahmen einer Rhabdomyolyse kann es durch Myoglobinfreisetzung ins Blut zum akuten Nierenversagen kommen.

Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin können aufgrund ihrer Metabolisierung über CYP3A4 im Hinblick auf ihr Interaktionspotential unter einem gemeinsamen Blickpunkt betrachtet werden. Alle potenten CYP3A4-Inhibitoren (Tabelle 2) können bei gleichzeitiger Einnahme zu Konzentrationserhöhungen dieser Statine führen, eine Tatsache, die, durch klinische Studien belegbar, bereits für die meisten CYP3A4-Inhibitoren nachgewiesen wurde. So existieren Studien, die signifikante Plasmakonzentrationserhöhungen von Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin bei gleichzeitiger Einnahme von Itraconazol [57], Cyclosporin A [58], Erythromycin [21] und Mibefradil mit einer teilweise signifikanten Steigerung der Nebenwirkungsrate gezeigt haben [21, 57–60]. Auch wenn noch nicht für alle CYP3A4-Inhibitoren Interaktionen mit CYP3A4-metabolisierten Statinen belegt wurden, so sollte man diese dennoch als sehr wahrscheinlich ansehen und bei diesbezüglicher Co-Administration Vorsicht walten lassen.

Cerivastatin, welches sowohl über CYP3A4 als auch CYP2C8 metabolisiert wird, zeigte in einer Phase-1-Studie mit Cimetidin keine signifikanten pharmakokinetischen Änderungen, doch wurden andererseits in einer weiteren Studie mit Itraconazol signifikante Plasmakonzentrationszunahmen registriert [61]. Solange noch keine genaueren Daten vorliegen, sollte man auch Cerivastatin nur mit Vorsicht in Verbindung mit CYP3A4-Inhibitoren verwenden. Zusammenfassend scheint jedoch das Interaktionspotential dieses Statins aufgrund mehrerer möglicher Abbauwege geringer zu sein, verglichen mit rein über CYP3A4 metabolisierten Statinen.

Tabelle 2: Klinisch relevante Interaktionen

	Lovastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Cerivastatin	Fluvastatin	Pravastatin
Clarithromycin	1	1	5	5		
Erythromycin	1	2	2	2		
Gemfibrozil	1	2	1	1	3	3
Cyclosporin	1	2	1	2	3	3
Ketoconazol	2	1				
Itraconazol	1	2	2	2	3	3
Fluconazol					2	3
Diltiazem	2	2				3
Irbesartan		3				
Cimetidin	2		3	3		
Propanolol	4				3	4
Rifampicin		4				
Digoxin			Digoxin ↑↑	3	Digoxin ↑↑	3
Terfenadin			3			
Verapamil		2				
Nefazodon		1				
Nifedipin	3			3		

Diese Tabelle beschränkt sich auf mit dem Cytochrom P450-System assoziierte Interaktionen, davon unabhängige Interaktionen (z. B. Fibrate, Cholestyramin etc.) werden hier nicht berücksichtigt.
1: dokumentiertes erhöhtes Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko; 2: dokumentierte Erhöhung der Statinbioverfügbarkeit; 3: keine nachgewiesene Interaktion*; 4: dokumentierte Senkung der Statinbioverfügbarkeit, 5: Interaktion nicht nachgewiesen jedoch möglich.
*Achtung, viele dieser Studien wurden nur bei gesunden und jungen Probanden durchgeführt. Interaktionen sind somit bei multimorbiden, renal oder hepatisch beeinträchtigten Patienten dennoch nicht auszuschließen!
Alle in der Tabelle angeführten Interaktionen stammen aus publizierten Daten (Medline, April 2001). Leere Felder schließen ein Interaktionspotential nicht aus, sondern bedeuten nur, daß die Medline-Suche hier zu keinen Ergebnissen kam. Literatur beim Verfasser.

Fluvastatin wird hauptsächlich über CYP2C9 metabolisiert, eine Tatsache, die keine Beeinflussung der Pharmakokinetik durch CYP3A4-Inhibitoren erwarten läßt [52]. Jedoch scheint Fluvastatin selbst ein potenter CYP2C9-Inhibitor zu sein, mit der Konsequenz einer Wirkspiegelerhöhung gleichzeitig verabreichter CYP2C9-Substrate (NSAIDS, Phenytoin, . . .) [62].

Pravastatin wird kaum vom CYP450-System metabolisiert, und daher spielen Arzneimittelinteraktionen mit dem CYP450-System für diese Substanz eine nur sehr untergeordnete Rolle [54]. So traten, verglichen mit den übrigen zugelassenen Statinen, seltener pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen auf. Diese Tatsache kann als Vorteil dieser Substanz angesehen werden.

Danksagung

Recht herzlicher Dank gebührt Univ.-Prof. Dr. Hans Günther Knaus, Institut für Biochemische Pharmakologie Innsbruck, für die kritische Durchsicht dieses Artikels.

Literatur:

1. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Waterman MR, Gotol O, Coon MJ, Estabrook RW, Gunsalus IG, Nebert D. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. Pharmacogenetics 1996; 6: 1–42.

2. Chang GW, Kam PC. The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. Anaesthesia 1999; 54: 42–50.

3. Wrighton SA, Stevens JC. The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. Crit Rev Toxicol 1992; 22: 1–21.

4. Krishna DR, Klotz U. Extrahepatic metabolism of drugs in humans. Clin Pharmacokinet 1994; 26: 144–60.

5. Thum T, Borlak J. Gene expression in distinct regions of the heart. Lancet 2000; 355: 979–83.

6. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. Lancet 1977; 2: 584–6.

7. Silas JH, Lennard MS, Tucker GT, Smith AJ, Malcolm SL, Marten TR. Why hypertensive patients vary in their response to oral debrisoquine. Br Med J 1977; 1: 422–5.

8. Wolf CR, Smith G. Pharmacogenetics. Br Med Bull 1999; 55: 366–86.

9. Belpaire FM, Bogaert MG. Cytochrome P450: genetic polymorphism and drug interactions. Acta Clin Belg 1996; 51: 254–60.

10. Touw DJ. Clinical implications of genetic polymorphisms and drug interactions mediated by

cytochrome P-450 enzymes. Drug Metabol Drug Interact 1997; 14: 55–82.

11. Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. Physiol Rev 1997; 77: 517–44.

12. Wilcox RA, Owen H. Variable cytochrome P450 2D6 expression and metabolism of codeine and other opioid prodrugs: implications for the Australian anaesthetist. Anaesth Intensive Care 2000; 28: 611–9.

13. Mullins ME, Horowitz BZ, Linden DH, Smith GW, Norton RL, Stump J. Life-threatening interaction of mibefradil and beta-blockers with dihydropyridine calcium channel blockers. JAMA 1998; 280: 157–8.

14. Welker HA, Wiltshire H, Bullingham R. Clinical pharmacokinetics of mibefradil. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 405–23.

15. Schmassmann-Suhijar D, Bullingham R, Gasser R, Schmutz J, Haefeli WE. Rhabdomyolysis due to interaction of simvastatin with mibefradil. Lancet 1998; 351: 1929–30.

16. Guengerich FP. Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. Adv Pharmacol 1997; 43: 7–35.

17. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. Clin Pharmacokinet 2000; 38: 111–80.

18. von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf 1995; 13: 105–22.

19. Greene DS, Barbhaiya RH. Clinical pharmacokinetics of nefazodone. Clin Pharmacokinet 1997; 33: 260–75.

20. Azie NE, Brater DC, Becker PA, Jones DR, Hall SD. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 369–77.

21. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 177–82.

22. Eagling VA, Back DJ, Barry MG. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 190–4.

23. Fuhr U. Induction of drug metabolising enzymes: pharmacokinetic and toxicological consequences in humans. Clin Pharmacokinet 2000; 38: 493–504.

24. Zelko I, Negishi M. Phenobarbital-elicited activation of nuclear receptor CAR in induction of cytochrome P450 genes. Biochem Biophys Res Commun 2000; 277: 1–6.

25. Schulz V. [Incidence and clinical relevance of interactions and side-effects of hypericum preparations]. Schweiz Rundsch Med Prax 2000; 89: 2131–40.

26. Roby CA, Anderson GD, Kantor E, Dryer DA, Burstein AH. St John's Wort: effect on CYP3A4 activity. Clin Pharmacol Ther 2000; 67: 451–7.

27. Kyrklund C, Backman JT, Kivisto KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 592–7.

28. Borin MT, Chambers JH, Carel BJ, Freimuth WW, Aksentijevich S, Piergies AA. Pharmacokinetic study of the interaction between rifabutin and delavirdine mesylate in HIV-1 infected patients. Antiviral Res 1997; 35: 53–63.

29. von Bahr C, Steiner E, Koike Y, Gabrielsson J. Time course of enzyme induction in humans: effect of pentobarbital on nortriptyline metabolism. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 18–26.

30. Murphy MJ, Dominiczak MH. Efficacy of statin therapy: possible effect of phenytoin. Postgrad Med J 1999; 75: 359–60.

31. Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. Clin Pharmacokinet 1996; 31: 198–214.

32. Durr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, et al. St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 598–604.

33. Alberts AW. Discovery, biochemistry and biology of lovastatin. Am J Cardiol 1988; 62: 10J–15J.

34. Matsuoka T, Miyakoshi S, Tanzawa K, Nakahara K, Hosobuchi M, Serizawa N. Purification and characterization of cytochrome P-450sca from Streptomyces carbophilus. ML-236B (compactin) induces a cytochrome P-450sca in Streptomyces carbophilus that hydroxylates ML-236B to pravastatin sodium (CS-514), a tissue-selective inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A reductase. Eur J Biochem 1989; 184: 707–13.

35. Olsson AG. Statin therapy and reductions in low-density lipoprotein cholesterol: initial clinical data on the potent new statin rosuvastatin. Am J Cardiol 2001; 87: 33–6.

36. Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. Clin Pharmacokinet 1997; 32: 403–25.

37. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. Pharmacol Ther 1999; 84: 413–28.

38. Bellosta S, Ferri N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Non-lipid-related effects of statins. Ann Med 2000; 32: 164–76.

39. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. Cardiovasc Res 2000; 47: 648–57.

40. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. Lancet 2000; 355: 2185–8.

41. Elson CE, Peffley DM, Hentosh P, Mo H. Isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis: potential application to cancer. Proc Soc Exp Biol Med 1999; 221: 294–311.

42. Kikuchi T, Nagata Y, Abe T. In vitro and in vivo antiproliferative effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on human glioma cells. J Neurooncol 1997; 34: 233–9.

43. Endres M, Laufs U. [HMG-CoA reductase inhibitor and risk of stroke]. Nervenarzt 1998; 69: 717–21.

44. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. Circulation 1998; 97: 1129–35.

45. McKenney JM, Proctor JD, Wright JTJ, Kolinski RJ, Elswick RKJ, Coaker JS. The effect of supplemental dietary fat on plasma cholesterol levels in lovastatin-treated hypercholesterolemic patients. Pharmacotherapy 1995; 15: 565–72.

46. Radulovic LL, Cilla DD, Posvar EL, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of food on the bioavailability of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. J Clin Pharmacol 1995; 35: 990–4.

47. Dujovne CA, Davidson MH. Fluvastatin administration at bedtime versus with the evening meal: a multicenter comparison of bioavailability, safety, and efficacy. Am J Med 1994; 96: 37S–40S.

48. Hatanaka T. Clinical pharmacokinetics of pravastatin: mechanisms of pharmacokinetic events. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 397–412.

49. Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 159–68.

50. Westphal K, Weinbrenner A, Zschiesche M, Franke G, Knoke M, Oertel R, et al. Induction of P-glycoprotein by rifampin increases intestinal secretion of talinolol in human beings: a new type of drug/drug interaction. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 345–55.

51. Muck W. Clinical pharmacokinetics of cerivastatin. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 99–116.

52. Fischer V, Johanson L, Heitz F, Tullman R, Graham E, Baldeck JP, et al. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions. Drug Metab Dispos 1999; 27: 410–6.

53. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. Clin Pharmacokinet 2000; 38: 41–57.

54. Heerey A, Barry M, Ryan M, Kelly A. The potential for drug interactions with statin therapy in Ireland. Ir J Med Sci 2000; 169: 176–9.

55. Bielecki JW, Schraner C, Briner V, Kuhn M. [Rhabdomyolysis and cholestatic hepatitis under treatment with simvastatin and chlorzoxazone]. Schweiz Med Wochenschr 1999; 129: 514–8.

56. Kusus M, Stapleton DD, Lertora JJ, Simon EE, Dreisbach AW. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a cardiac transplant recipient due to multiple drug interactions. Am J Med Sci 2000; 320: 394–7.

57. Mazzu AL, Lasseter KC, Shamblen EC, Agarwal V, Lettieri J, Sundaresen P. Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 391–400.

58. Weise WJ, Possidente CJ. Total rhabdomyolysis associated with simvastatin in a renal transplant patient. Am J Med 2000; 108: 351–2.

59. Mousa O, Brater DC, Sunblad KJ, Hall SD. The interaction of diltiazem with simvastatin. Clin Pharmacol Ther 2000; 67: 267–74.

60. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. Clin Pharmacol Ther 1998; 63: 397–402.

61. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on cerivastatin pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1999; 54: 851–5.

62. Transon C, Leemann T, Vogt N, Dayer P. In vivo inhibition profile of cytochrome P450TB (CYP2C9) by (±)-fluvastatin. Clin Pharmacol Ther 1995; 58: 412–7.

Korrespondenzadresse:
Dr. Hans Peter Gröchenig
A-6020 Innsbruck, Peter Mayr-Str. 11/3
E-Mail:
hans.p.groechenig@uibk.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**