

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Risiko für Muskelschäden
durch Statine und deren
Arzneimittelinteraktionen**

**Klinische Studien/Klinische Praxis: Risiko
für Muskelschäden durch Statine und deren
Arzneimittelinteraktionen**

Wolzt M

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2006; 13 (Supplementum B), 2-7*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

LERNEN SIE
MIT HILFE
KÜNSTLICHER
INTELLIGENZ
MEHR ÜBER
wtATTR-CM¹



WARUM DIE FRÜHE DIAGNOSE VON **wtATTR-CM** WICHTIG IST:

- 1 Die Diagnose der Wildtyp Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (wtATTR-CM) erfolgt oft verspätet oder gar nicht.²
- 2 Die klinischen Merkmale sind vielfältig.
- 3 Eine frühe und korrekte Diagnose kann die Behandlung verbessern und zu einem besseren Ergebnis führen.³

ERFAHREN SIE MITHILFE DES
wtATTR-CM estimATTR
MEHR ÜBER DIE
KLINISCHEN MERKMALE,
DIE MIT wtATTR-CM
ASSOZIIERT SIND.^{1,3-5}

Jetzt den
wtATTR-CM
estimATTR unter
estimattr.at
starten!



Der wtATTR-CM estimATTR dient nur zu Schulungszwecken. Er darf nicht in einem klinischen Setting zur Diagnose bei individuellen Patient*innen verwendet werden.

1. González-López E et al, Eur Heart J. 2015. 2. Huda A et al, Poster presented at XVIIth International Symposium on Amyloidosis Online Event, Sept. 2020 3. Mohammed SF et al, JACC Heart Fail. 2014. 4. Wittes RM et al, JACC Heart Fail. 2019.

Klinische Studien/Klinische Praxis

Risiko für Muskelschäden durch Statine und deren Arzneimittelinteraktionen

M. Wolzt

Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie und Universitätsklinik für Innere Medizin III/Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Wien

Durch 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A- (HMG-CoA-) Reduktase-Hemmer (Statine) kann die Cholesterinsynthese wirksam blockiert und LDL-Cholesterin durch vermehrten Abtransport aus dem Blut gesenkt werden. In großen klinischen Studien wurden bei Risikopatienten Herz-Kreislauf-Komplikationen durch Behandlung mit Statinen in der Primär- und Sekundärprävention reduziert. Kürzlich publizierte Studien weisen darauf hin, daß durch aggressivere Cholesterinsenkung ein größerer klinischer Nutzen erzielt werden kann [1, 2]. Neue Behandlungsempfehlungen von internationalen Fachgesellschaften werden vermutlich diesen Daten folgen, wobei eine Reduktion des LDL-Cholesterin auf < 80 mg/dl für alle Hochrisikopatienten als Therapieziel diskutiert wird [3]. Die österreichische Atherosklerosegesellschaft empfiehlt bereits einen LDL-Cholesterinzielwert < 70 mg/dl für Personen sehr hoher Risikokategorie und führt dazu das akute Koronarsyndrom,

die stabile koronare Herzerkrankung bei Diabetes und Atheroskleroseprogredienz an [4]. Diese ambitionierten Ziele der Cholesterinsenkung sind durch diätetische Maßnahmen, Trainingstherapie oder niedrige Statindosen bei den meisten Patienten nicht erreichbar. Es ist daher zu erwarten, daß Statine vermehrt und in höheren Dosen als bisher eingesetzt werden. In einer vergleichenden Studie mehrerer am Markt verfügbarer Statine und Dosen wurde gezeigt, daß die stärkste cholesterinsenkende Wirkung durch Rosuvastatin erzielt wird (Abb. 1) [5]. Diese prospektive Studie ist in guter Übereinstimmung mit epidemiologischen Daten und Metaanalysen zur Überlegenheit von Rosuvastatin bezüglich Zielwerterreichung mit geringen Dosen des Medikamentes im Vergleich zu anderen Statinen [6, 7]. Da nicht nur die cholesterinsenkende Wirkung, sondern auch die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit der Statindosis steigt, ist aus statistischer

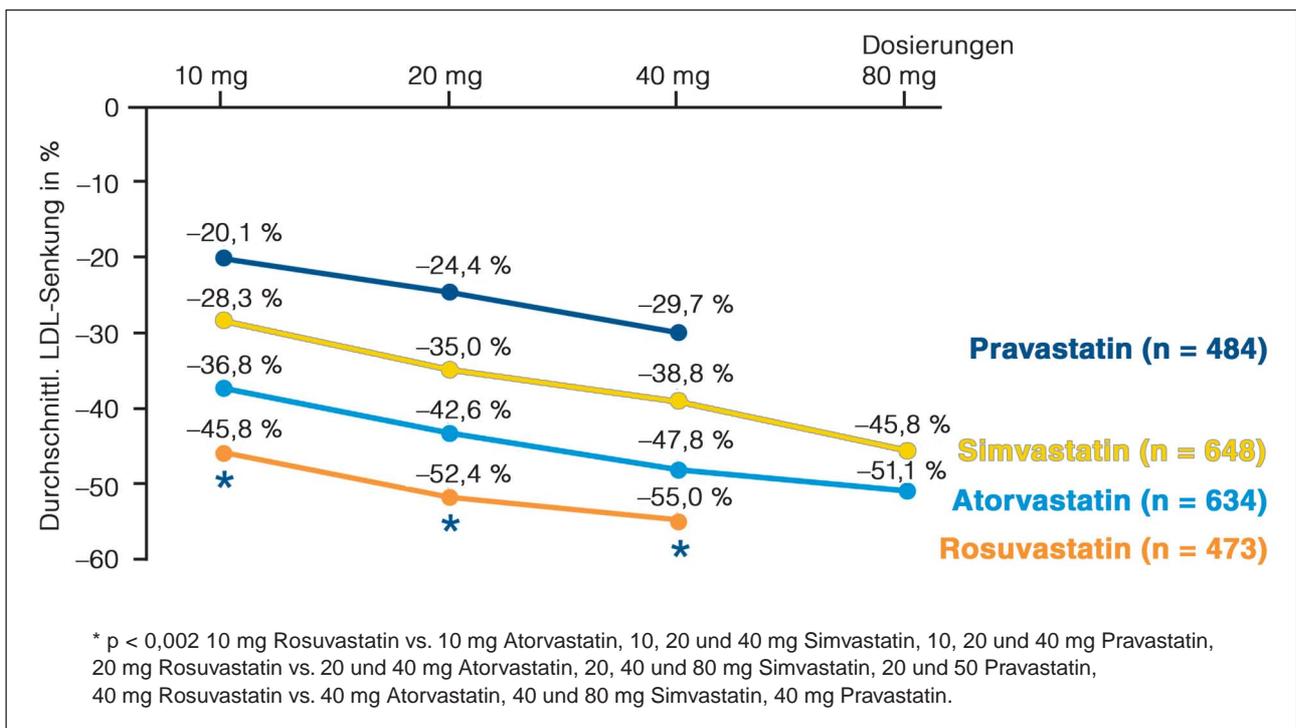


Abbildung 1: Effekt verschiedener Dosen von Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin auf die mittlere Reduktion von LDL-Cholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie nach sechswöchiger Behandlung (adaptiert nach Jones PH, Am J Cardiol 2003; 92: 152–60).

Sicht eine Häufung von Nebenwirkungen bei zunehmender Verordnung hoher Statindosen zu erwarten. Als warnendes Beispiel gilt Cerivastatin, das 2001 nach Berichten von Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang vom Markt genommen wurde: Rhabdomyolyse-Reaktionen wurden insbesondere in den USA bei Verschreibung von hohen Cerivastatin-Dosen in Kombination mit Gemfibrozil berichtet [8]. In diesem Beitrag soll daher das Risikoprofil bezüglich Muskelschäden sowie Interaktionen des Metabolismus von Statinen diskutiert werden.

Zu den unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen von Statinen zählen vor allem toxische Effekte auf die Skelettmuskulatur. Da die Nomenklatur von Muskelschäden nicht konsistent erscheint und in Studien unterschiedliche Limits für relevante Laborabweichungen angegeben sind, kann das Risikopotential durch Statine nur eingeschränkt aus historischen Daten abgeleitet werden. 2002 erfolgte durch amerikanische Fachgesellschaften ein Vorschlag zur Vereinheitlichung der Beurteilung von Muskelschäden mit Klassifikation in Myalgie (Muskelschmerzen oder -schwäche ohne Kreatinkinase- [CK-] Erhöhung), Myopathie (Myalgie begleitet von Kreatinkinase- [CK-] Erhöhung $> 10^*$ oberer Normalbereich) und Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit massiver CK-Erhöhung, Kreatininanstieg und Harnverfärbung) [9]. Dieser Einteilung in Schweregrade wird jedoch nicht einhellig gefolgt, zumal Muskelschmerzen andere Ursachen haben können und auch nicht immer ein Frühsymptom der Rhabdomyolyse darstellen. Weiters wurden statininduzierte Muskelveränderungen auch ohne CK-Veränderungen histologisch nachgewiesen [10].

Es gibt bisher keinen standardisierten Fragebogen oder ein diagnostisches Instrument zur Erhebung oder Einteilung myalgieformiger Beschwerden.

Muskelschäden sind als unerwünschte Nebenwirkungen für alle am Markt zugelassenen Statine berichtet. Die Einschätzung der Statinsicherheit beruht vor allem auf umfangreichen Datensammlungen und Berichten an die amerikanische Zulassungsbehörde (Adverse Event Reporting System, AERS; <http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm>). Muskelschädigungen gelten als seltene Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von etwa 1:1000, wobei Fälle von Rhabdomyolyse mit etwa 1:10000 auftreten. Das Beispiel Cerivastatin zeigt, daß solche seltenen Nebenwirkungen nur durch ein engmaschiges Pharmakovigilanz-Management frühzeitig erkannt werden können. Studien mit 3000 Patienten sind notwendig, um Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von 1:1000 mit 95 %-Konfidenzintervall (CI) zu identifizieren. Die Nebenwirkungen auf die Muskulatur sind wie zu erwarten nicht primär mit Senkung des LDL-Cholesterins korreliert, sondern steigen mit verabreichter Dosis (Abb. 2). Der Mechanismus statininduzierter Muskelschäden ist jedoch nicht geklärt.

Bei Steigerung der verabreichten Dosis wird die Plasmakonzentration des Statins und der (aktiven) Metabolite erhöht. Ebenso kann eine Veränderung des Metabolismus oder der Elimination erhöhte Plasmakonzentrationen verursachen. Diese Beeinflussungen werden als pharmakokinetische Interaktionen bezeichnet. Mehrere Statine werden über das Cytochrom P450 (CYP450) Isoenzymssystem

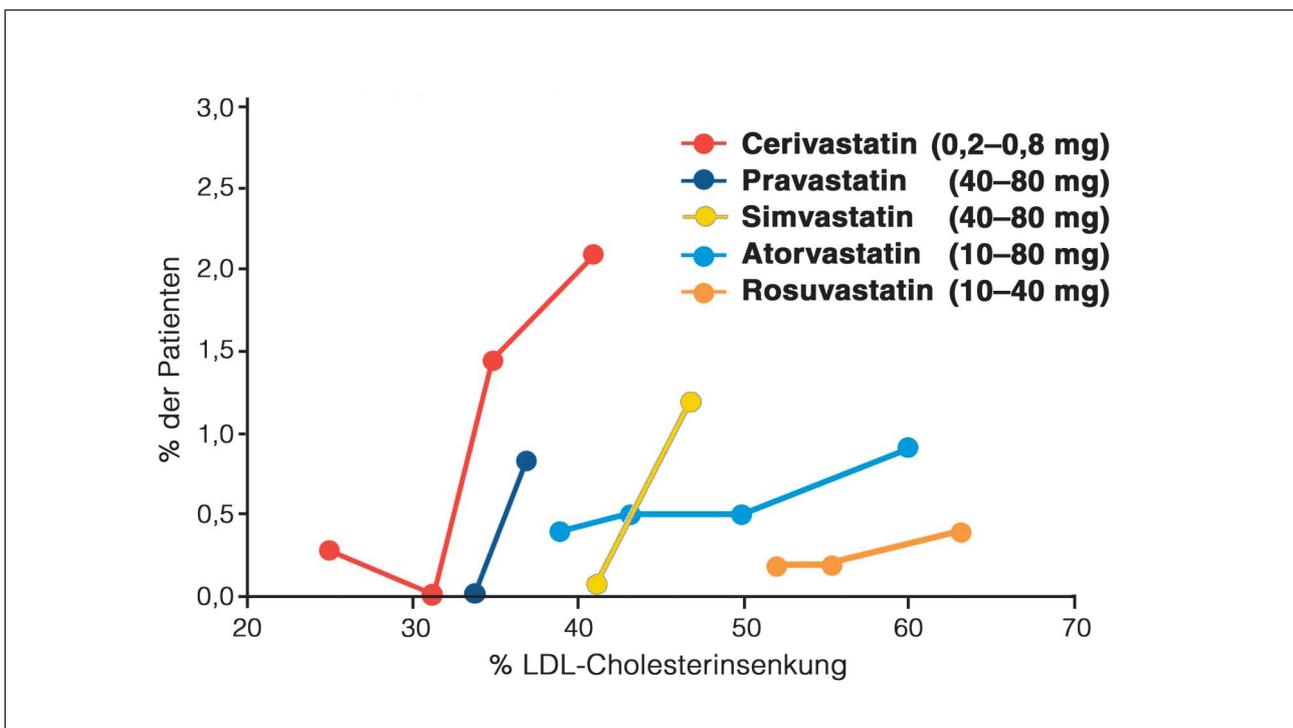


Abbildung 2: Häufung von Muskelschädigungen (definiert als CK $> 10^*$ oberer Normwert, ULN) bei steigenden Dosen von Statinen. Die cholesterinsenkende Wirkung ist von diesen unerwünschten Nebenwirkungen unabhängig (adaptiert nach Brewer B, Am J Cardiol 2003; 92: 23K–29K).

metabolisiert, Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin über CYP3A4, Fluvastatin und Rosuvastatin über CYP2C9, Rosuvastatin weiters auch über CYP2C19. Pharmakokinetische Interaktionen mit Statinen via CYP450 wurden für mehr als 90 Substanzen beschrieben, darunter Erythromycin und andere Makrolide, Verapamil/Diltiazem, Cyclosporin, Triazol-Antimykotika und Protease-Inhibitoren [11]. Dieses Risikopotential betrifft eine beträchtliche Zahl von Medikamenten, die mit CYP3A4 interagieren und so Statin-Plasmakonzentrationen verändern können (Tab. 1). Eine Einschätzung des deutlich erhöhten relativen Risikos für Muskelschäden bei gleichzeitiger Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren mit Statinen ist aus einer Datenbasis von über 473.000 Personen ableitbar: bei diesen Patienten waren Hospitalisierungen wegen Muskelschädigung 6,0mal häufiger (95 %-CI 2,1–17,4) als bei Vergleichspersonen [12] (Abb. 3). Die möglichen Interaktionen von CYP450-metabolisierten Statinen durch Co-Medikation sind daher beträchtlich und es wird eine große Zahl von Patienten diesen Risiken exponiert [13]. Weitere Interaktionen können über Inhibierung des P-Glykoproteintransfers (Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin) und über die Ausscheidung in die Galle via organisches Anionentransportsystem (OATP) der Leber stattfinden, von dem alle Statine betroffen sind, sowie über veränderte Ausscheidung hydrophiler Metabolite von Pravastatin und Rosuvastatin in der Niere. Pharmako-

kinetische Interaktionspotentiale von Statinen sind daher bei geringer Metabolisierung niedriger. In dieser Hinsicht ist nur Rosuvastatin hervorzuheben, das zu 90 % unverändert ausgeschieden wird.

Es liegen keine aussagekräftigen vergleichenden Untersuchungen zur Inzidenz der Nebenwirkungen unter Statinmonotherapie vor. Berichte zu Muskelschädigungen unter Statintherapie ergaben, daß bei $\geq 50\%$ Arzneimittelinteraktionen als Ursache möglich erscheinen, da Fibrate oder CYP3A4-Inhibitoren gleichzeitig verordnet wurden [14]. Gemfibrozil ist ein Hemmer von mehreren Wegen der Statinmetabolisierung. Unter den biotransformierenden Isoenzymen ist CYP3A4 das in Leberzellen und Darmepithel häufigste CYP450. Arzneimittelwechselwirkungen von Statinen, die diese Metabolisierung nutzen, wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin, sind aus pharmakokinetischen Überlegungen daher nicht unerwartet. An die amerikanische Zulassungsbehörde FDA berichtete Fälle von Rhabdomyolyse sind etwas häufiger für eine Monotherapie mit Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin (0,73 pro 1 Million Verschreibungen; 95 %-CI 0,64–0,82) als für Fluvastatin und Pravastatin (0,15; 95 %-CI 0,09–0,24) [15]. Diese Häufigkeit steigt bei gleichzeitiger Einnahme von Gemfibrozil um das 15fache [16]. Das pharmakokinetische Interaktionspotential von Statinen scheint bei

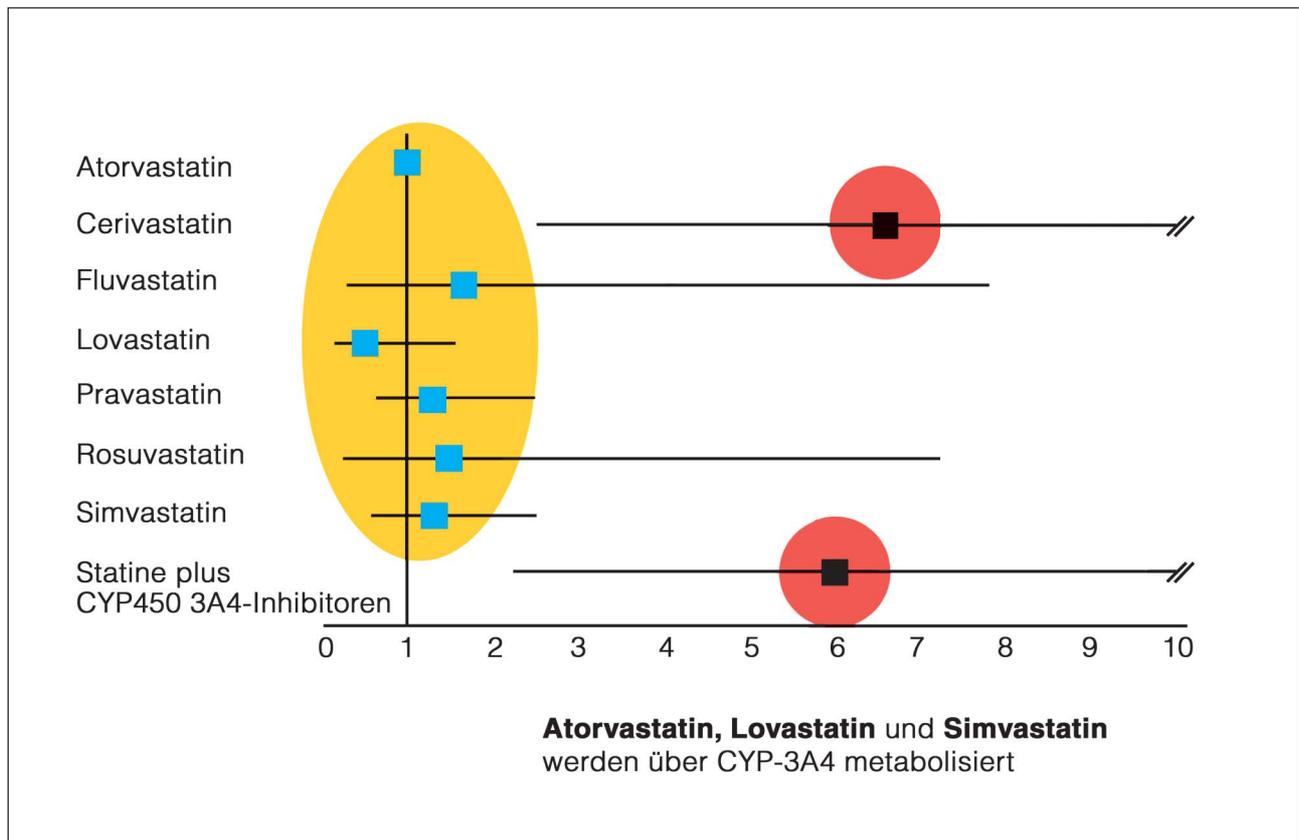


Abbildung 3: Relatives Risiko für Hospitalisierung wegen Muskelschädigung durch Statine alleine oder in Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren bezogen auf Atorvastatin. Während das Risiko durch Statine in der Monotherapie bis auf Cerivastatin vergleichbar erscheint, erhöht die Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Nebenwirkungen deutlich (modifiziert nach [12]).

Tabelle 1a bis c: Interaktionspotentiale von Statinen mit dem Cytochrom P450 3A4-Metabolismus. Substrate, Inhibitoren und Induktoren des CYP3A4 sind angeführt.

a) Substrate für CYP3A4

Acenocoumarol	Dexamethasone	Hydrocodone	Nifedipine	Saquinavir
Alfentanil	Dextromethorphan	Hydrocortisone	Nimodipine	Sertraline
Almotriptan	Diazepam	Ifosfamide	Nisoldipine	Sibutramine
Alprazolam	Dihydralazine	Imatinib	Nitrendipine	Sildenafil
Amiodarone	Dihydroergotamine	Imipramine	Norethindrone	Sirolimus
Amitriptyline	Diltiazem	Indinavir	Omeprazole	Tacrolimus
Amlodipine	Disopyramide	Irinotecan	Ondansetron	Tamoxifen
Amprenavir	Docetaxel	Isradipine	Oral Contraceptives	Telithromycin
Aprepitant	Dofetilide	Itraconazole	Oxatomide	Temazepam
Artemisinin	Dolasetron	Ketoconazole	Oxybutynin	Teniposide
Astemizole	Domperidon	Lansoprazole	Paclitaxel	Terfenadine
Bromocriptine	Donepezil	Lercanidipin	Pantoprazole	Testosterone
Budesonide	Doxorubicin	Letrozole	Pergolide	Tiagabine
Buprenorphine	Dronabinol	Levobupivacaine	Phenprocoumon	Tolterodine
Buspirone	Efavirenz	Lidocaine	Pimozide	Toremifene
Cannabinoids	Eplerenon	Loperamide	Pioglitazone	Tramadol
Carbamazepine	Ergotamine	Lopinavir	Prasugrel	Trazodone
Cevimeline	Erythromycin	Loratadine	Prednisolone	Triazolam
Chlorpheniramine	Escitalopram	Losartan	Prednisone	Trimetrexate
Cilostazol	Esomeprazole	Mafofamide	Progesterone/	Troleandomycin
Cisapride	Estrogens, Oral	Methadone	Progestins	Valdecoxib
Citalopram	Ethinyl Estradiol	Methylprednisolone	Propafenone	Venlafaxine
Clarithromycin	Ethosuximide	Metronidazole	Propranolol	Verapamil
Clindamycin	Etonogestrel	Miconazole	Quetiapine	Vinblastine
Clomipramine	Etoposide	Midazolam	Quinidine	Vincristine
Clopidogrel	Felodipine	Mifepristone	Quinine	Vinorelbine
Cocaine	Fentanyl	Mirtazapine	Rabeprazole	Voriconazole
Contraceptives	Fexofenadine	Modafinil	Raloxifene	Zaleplon
Cyclobenzaprine	Finasteride	Mometasone	Repaglinide	Zileuton
Cyclophosphamide	Flutamide	Montelukast	Rifabutin	Ziprasidone
Cyclosporine	Fluticasone	Nateglinide	Rifampin	Zolpidem
Dapsone	Fluvestrant	Nefazodone	Risperidone	Zonisamide
Daunorubicin	Galantamine	Nelfinavir	Ritonavir	
Delavirdine	Gepirone	Nevirapine	Rosiglitazone	
Desogestrel	Haloperidol	Nicardipine	Salmeterol	

b) Inhibitoren von CYP3A4

Acitretin	Fluoxetine	Norfluoxetine
Amiodarone	Fluvoxamine	Oxiconazole
Amprenavir	Gestodene	Quinidine
Aprepitant	Grapefruit	Quinine
Bromocriptine	Imatinib	Ritonavir
Chloramphenicol	Indinavir	Roxithromycin
Cimetidine	Isoniazid	Saquinavir
Ciprofloxacin	Itraconazole	Sertraline
Clarithromycin	Ketoconazole	Synercid
Cyclosporine	Methylprednisolone	Telithromycin
Danazol	Mibefradil	Troleandomycin
Delavirdine	Miconazole	Venlafaxine
Diethylthiocarbamate	Mifepristone	Verapamil
Diltiazem	Nefazodone	Voriconazole
Efavirenz	Nelfinavir	Zafirlukast
Erythromycin	Nicardipine	Zileuton
Ethinyl Estradiol	Norethindrone	
Fluconazole	Norfloxacin	

c) Induktoren von CYP3A4

Aminoglutethimide	Rifapentine
Aprepitant	Troglitazone
Carbamazepine	
Dexamethasone	
Efavirenz	
Glucocorticoids	
Glutethimide	
Griseofulvin	
Johanniskraut	
Modafinil	
Nafcillin	
Nevirapine	
Oxcarbazepine	
Phenobarbital	
Phenytoin	
Primidone	
Rifabutin	
Rifampin	

Fenofibrat geringer, was für Pravastatin [17], Simvastatin [18] und Rosuvastatin [19] bestätigt wurde. Eine bessere Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombination von Fenofibrat mit Statinen wird aus der ACCORD-Studie erwartet, die 2009 abgeschlossen werden soll [20].

Es ist jedoch überraschend, daß myopathische Effekte und CK-Erhöhen unter Statinbehandlung zu verschiedenen Zeitpunkten auftreten können und nicht, wie z. B. Veränderungen von Leberenzymen, bereits frühzeitig nach Beginn einer Behandlung oder Dosissteigerung auffallen. Daher ist der prädiktive Wert von laborchemischen Bestimmungen zur Einschätzung der Verträglichkeit und Sicherheit der Medikation gering. Neben pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln können genetische Ursachen einer erhöhten Bioverfügbarkeit oder Empfindlichkeit für Statine und Statinmetaboliten zugrunde liegen [21, 22]. Angeborene Veränderungen des Metabolismus können mit Muskelschäden nach Statingabe assoziiert sein, wie bei Patienten und Atorvastatin-induzierter Myopathie aufgrund deutlich erhöhter Konzentrationen von Atorvastatinmetaboliten vermutet wurde [23].

Da die Wahrscheinlichkeit relevanter Arzneimittel-Interaktionen durch die polypragmatische medikamentöse Therapie bei kardiovaskulären Risikopatienten ansteigt, sollten klinische Kontrollen auch im Hinblick auf Wechselwirkungen der Medikation durchgeführt werden. Insbesondere bei älteren Personen ist die Anzahl verordneter Medikamente ein unabhängiger Risikofaktor für unerwünschte Arzneimittelwirkungen [24]. Diese Interaktionen kann neben pharmakokinetischen Aspekten auch die Wirkung von Medikamenten betreffen, wie z. B. eine Abschwächung der Plättchenhemmung von Clopidogrel, wozu die Datenlage derzeit kontrovers ist [25]. Unabhängig von der LDL-Cholesterinsenkung ist jedoch bei Risikopatienten statistisch gezeigt worden, daß eine verbesserte Prognose bei jenen Personen zu erwarten ist, deren C-reaktive-Protein- (CRP-) Konzentrationen unter Statintherapie stärker absinken [26]. Da keine spezifische pharmakologische Intervention zur Senkung von CRP verfügbar ist, kann diese Beobachtung derzeit nicht in einer prospektiven Untersuchung validiert werden. Das Therapieziel der aggressiven LDL-Senkung kann unter Umständen nur in Kombination von Statinen mit anderen Lipidsenkern erzielt werden. Auch für eine alleinige oder simultane Behandlung mit dem Cholesterin-Resorptionshemmer Ezetimib und Atorvastatin wurde eine Muskelschädigung berichtet [27], obwohl keine relevante pharmakokinetische Interaktion bekannt ist [28].

Zusammenfassend ist das Risiko für Muskelschäden durch Statine eine seltene unerwünschte Nebenwirkung, deren Auftreten derzeit nicht mittels Tests vorhersagbar ist. Eine Häufung von unerwünschten Reaktionen ist mit höheren Dosen von Statinen und Arzneimittelinteraktionen, vor allem mit Gemfibrozil, assoziiert. Zudem besteht ein erhöhtes Wechselwirkungspotential bei Statinen, die über das Cytochrom P450 3A4-Isoenzym metabolisiert werden

(Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin), da diese Enzyme auch für die Biotransformation vieler anderer Medikamente verantwortlich sind.

Literatur:

1. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–45.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–35.
3. Cheng AY, Leiter LA. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 400–4.
4. Österreichische Atherosklerosegesellschaft. AAS Cholesterinkonsensus 2006 (<http://www.aas.at/>).
5. Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays HE, Jones PH, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 95: 360–6.
6. Bullano MF, Wertz DA, Yang GW, Kamat S, Borok GM, Gandhi S, McDonough KL, Willey VJ. Effect of rosuvastatin compared with other statins on lipid levels and national cholesterol education program goal attainment for low-density lipoprotein cholesterol in a usual care setting. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 469–78.
7. Middleton A, Binbrek AS, Fonseca FA, Wilpshaar W, Watkins C, Strandberg TE. Achieving 2003 European lipid goals with rosuvastatin and comparator statins in 6743 patients in real-life clinical practice: DISCOVERY meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1181–91.
8. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585–90.
9. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairley-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 567–72.
10. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, Vladutiu GD, England JD; Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 581–5.
11. Mukhtar RY, Reckless JP. Statin-induced myositis: a commonly encountered or rare side effect? *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 640–7.
12. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006; 97: 61C–68C.
13. 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.
14. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1096–107.
15. Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L. Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2004; 13: 417–26.
16. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120–2.
17. Gustavson LE, Schweitzer SM, Koehne-Voss S, Achari R, Chira TO, Esslinger HU, Yannicelli HD. The effects of multiple doses of fenofibrate on the pharmacokinetics of pravastatin and its 3alpha-hydroxy isomeric metabolite. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 947–53.
18. Bergman AJ, Murphy G, Burke J, Zhao JJ, Valesky R, Liu L, Lasserter KC, He W, Prueksaranont T, Qiu Y, Hartford A, Vega JM, Paolini JF. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1054–62.
19. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2003; 25: 459–71.
20. ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial, <http://www.accordtrial.org/public/index.cfm>

21. Troseid M, Henriksen OA, Lindal S. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. Case report from a Norwegian family. *APMIS* 2005; 113: 635–7.
22. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403–14.
23. Hermann M, Bogsrud MP, Molden E, Asberg A, Mohebi BU, Ose L, Retterstol K. Exposure of atorvastatin is unchanged but lactone and acid metabolites are increased several-fold in patients with atorvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 532–9.
24. Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, Sloane RJ, Lindblad CI, Ruby CM, Schmader KE. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 511–5.
25. Neubauer H, Mugge A. Thienopyridines and statins: assessing a potential drug-drug interaction. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 1271–80.
26. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20–8.
27. Simard C, Poirier P. Ezetimibe-associated myopathy in monotherapy and in combination with a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Can J Cardiol* 2006; 22: 141–4.
28. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 467–94.

Korrespondenzadresse:

*A.o. Univ.-Prof. Dr. med. Michael Wolzt
 Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie
 Allgemeines Krankenhaus Wien
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: michael.wolzt@meduniwien.ac.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)