

FDA erneuert die Warnung vor der Kombination von Amiodaron plus Simvastatin

Im Juni 2007 haben wir über UAW und Wechselwirkungen des Antiarrhythmikums Amiodaron berichtet (1). In einer „Information for Health Care Professionals“ vom 8. August 2008 erinnert die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA an das erhöhte Risiko für Rhabdomyolyse mit konsekutivem Nierenversagen (und Tod) unter der Kombinationstherapie von Amiodaron plus Simvastatin (2). Das Risiko ist dosisabhängig und insbesondere bei einer Simvastatin-Dosis über 20 mg/d erhöht. Bereits seit 2002 enthält die Simvastatin-Produktinformation die Empfehlung, unter Amiodaron-Therapie eine Tagesdosis von Simvastatin von 20 mg nicht zu überschreiten. Die FDA erhält dennoch weiterhin Berichte über schwere Rhabdomyolysen unter dieser Kombinationstherapie. Rhabdomyolysen wurden im Zusammenhang mit allen Statinen beschrieben, wobei Lebensalter > 65 Jahre, Schilddrüsenunterfunktion und Niereninsuffizienz Risikofaktoren sind. Im Vergleich zu anderen Statinen ist das Rhabdomyolyserisiko unter Simvastatin bei gleichzeitiger Amiodaron-Therapie stärker erhöht. Der exakte Mechanismus dieser Wechselwirkung ist unklar, dürfte aber damit zusammenhängen, dass Amiodaron das für die Metabolisierung von Simvastatin zuständige Zytochrom P450 (CYP3A4) inhibiert. Auch Lovastatin und Atorvastatin werden über CYP3A4 verstoffwechselt, so dass auch bei diesen Substanzen von einer potenziellen Interaktion mit Amiodaron ausgegangen werden muss, wenn auch klinische Daten dazu fehlen. Die Produktinformationen für Atorvastatin und Lovastatin enthalten Warnhinweise für die Kombinationstherapie mit bekannten CYP3A4-Inhibitoren (Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren, Ciclosporin, Diltiazem). Es wird aber nur in der deutschen Lovastatin-Produktinformation eine konkrete Dosisbeschränkung auf 40 mg/d bei gleichzeitiger Amiodaron-Therapie empfohlen. Pravastatin wird in klinisch nicht relevantem Ausmaß über CYP3A4 verstoffwechselt, Fluvastatin nur zu einem geringen Teil, weshalb es keine Empfehlungen zu entsprechenden Dosisanpassungen für diese Substanzen gibt.

Fazit: Bei Patienten, die Amiodaron (wie auch andere CYP3A4-Inhibitoren) erhalten und eine Indikation zu einer Statin-Therapie haben, sollte eine Simvastatin-Tagesdosis von 20 mg bzw. eine Lovastatin-Tagesdosis von 40 mg nicht überschritten werden. In dieser Situation sind andere, nicht über CYP3A4 metabolisierte Statine weniger problematisch. Alle Patienten, die Statine einnehmen, sollten über das Rhabdomyolyserisiko aufgeklärt und angewiesen werden, bei Muskelspasmen, -schmerzen, -verspannungen bzw. Dunkelverfärbung des Urins ihren Arzt zu kontaktieren. Auch sollte die Indikation für Amiodaron aufgrund der ausgeprägten CYP3A4-Hemmung und der häufigen UAW kritisch gestellt werden.

Literatur

1. AMB 2007, **41**, 45b. [Link zur Quelle](#)
2. http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/simvastatin_amiodaroneHCP.htm [Link zur Quelle](#)