

Interaksjoner mellom statiner og makrolidantibiotika

Det er beskrevet flere tilfeller av rabdomyolyse etter kombinert bruk av statiner og makrolidantibiotika. Nye hendelser kan forebygges med enkle tiltak, men det krever oppmerksomhet rundt denne typen interaksjoner i klinisk praksis.

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Statiner og makrolidantibiotika brukes mye i behandling av henholdsvis lipidforstyrrelser og bakterielle infeksjoner. De tradisjonelt mest forskrevne statinene brytes ned via leverenzymet cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), som hemmes av makrolidene erytromycin og klaritromycin (1, 2). I kombinasjonsbehandling blir resultatet økt konsentrasjon og risiko for muskelbivirkninger av statiner.

Mekanismen bak muskelbivirkningene er forløpig uklar, men hyppigheten øker med dose/konsentrasjon. Alvorlighetsgraden varierer fra diffus myalgi og muskelsvakheter uten stigning i serum-kreatinkinase (CK) til intense muskelsymptomer med CK-stigninger mer enn 5–10 ganger øvre normalområde. Tilstanden betegnes som myopati eller myositt. Milde symptomer oppstår normalt hos < 10 % av pasientene, mens myopati/myositt har en frekvens på < 1 % i monoterapi (3). Økningen i CK er et uttrykk for muskelskade, som kan progrediere til rabdomyolyse med lekkasje av myoglobin og elektrolytter fra skjelettmuskulatur til blod (fig 1). En høy CK-verdi er den primære indikatoren på rabdomyolyse, men rødbrunfarget urin på grunn av myoglobinlekkasje er også typisk (4). Dehydrering og sur urin disponerer for nyreskade, som kan oppstå ved renal utfelling av myoglobin. Elektrolytforstyrrelsene omfatter hyperkalemi, som kan kompliseres med akutt hjertestans, og kalsium- og fosfatendringer. I tillegg er

metabolsk acidose en mulig komplikasjon ved rabdomyolyse.

Ved Ullevål universitetssykehus ble det nylig registrert to tilfeller av rabdomyolyse etter kombinert bruk av simvastatin med henholdsvis erytromycin og klaritromycin mot ukompliserte infeksjoner (5). Begge pasientene ble restituert etter væskebehandling, men til sammen forårsaket de to tilfellene nesten 40 dagers sykehusopphold. Økt oppmerksomhet omkring problemet kan forhåpentligvis bidra til å unngå nye tilfeller, og denne artikkelen gir en oversikt over ulike statiners interaksjonspotensial med makrolider, risikofaktorer for alvorlig interaksjon og råd om håndtering i klinisk praksis.

Ulike statiners interaksjonspotensial

Det finnes i dag fem forskjellige statiner på det norske markedet: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin og simvastatin. Atorvastatin og lovastatin omsettes i likhet med simvastatin primært via CYP3A4, mens fluvastatin blir metabolisert av enzymet CYP2C9 (1, 2). Pravastatin omsettes i liten grad av cytokrom P450-enzymet og elimineres hovedsakelig umetabolisert via urin og galle (1, 2).

Forskjellene i omsetningsveier innebærer ulik følsomhet av statinene overfor CYP3A4-hemmende makrolidantibiotika. I tråd med at pravastatin og fluvastatin i liten eller ingen grad lar seg påvirke av CYP3A4-hemmere (1, 2), er det ikke publisert rabdomyolysehendelser etter kombinert bruk av makrolider med disse statinene. Genetisk polymorfisme og hemming av enzymet CYP2C9 og transportøren OATP1B1 (organisk aniontransporterende polypeptid 1B1) er på den annen side forhold som kan øke serumkonsentrasjon og bivirkningsrisiko av henholdsvis pravastatin og fluvastatin.

I interaksjonsstudier med friske personer er erytromycin og klaritromycin vist å øke gjennomsnittlig serumkonsentrasjon av simvastatin 4–10 ganger (2, 6). To studier med erytromycin og klaritromycin har antydnet gjennomsnittssøkninger på 30–80 % av sum-

men av atorvastatin og aktive metabolitter (2), mens en tredje studie med klaritromycin har vist at umetabolisert atorvastatin kan øke til det firedobbelte (6). Lovastatin er ikke blitt undersøkt sammen med makrolider i kontrollerte interaksjonsstudier, men undersøkelser med andre CYP3A4-hemmere viser at lovastatin er omtrent like følsom som simvastatin (1, 2).

For simvastatin, lovastatin og atorvastatin er det publisert flere tilfeller, henholdsvis seks, sju og to, etter samtidig behandling med makrolider (e-tab 1) (7–13). Det er en kjensgjerning at bare et fåtall av faktiske bivirkningstilfeller publiseres i medisinske tidsskrifter, ergo kan ikke tallene benyttes som grunnlag for å vurdere interaksjonsproblemet i stor skala, og heller ikke innbyrdes interaksjonsrisiko mellom CYP3A4-statinene. Fellesnevnerne ved de publiserte tilfellene kan imidlertid gi et samlet inntrykk av risikofaktorene for å utvikle rabdomyolyse ved en makrolidinteraksjon.

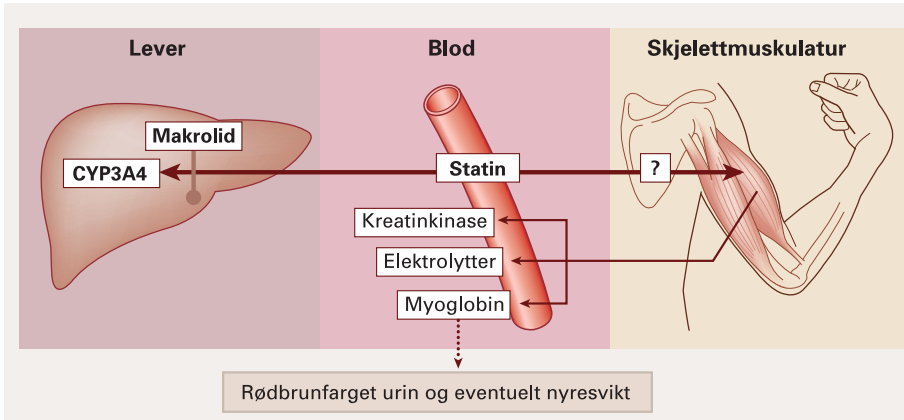
Risikofaktorer for alvorlig interaksjon

I e-tabell 1 gis en oppsummering av tilfeller av rabdomyolyse publisert som detaljerte rapporter i medisinske tidsskrifter etter kombinert bruk av statiner og makrolider. De maksimale CK-verdiene har vært 15–350 ganger høyere enn øvre normalområde, og hendelsene har forårsaket fra noen dager til seks ukers hospitalisering. To av pasientene døde, og i 12 av 14 tilfeller der statindosen ble oppgitt, var den 40 mg daglig eller høyere. Dette illustrerer at risiko for rabdomyolyse sekundært til en interaksjon øker med statindosen. I en tid der lipidsenkende behandling blir mer aggressiv i form av høyere statindoser, innebærer dette at makrolidinteraksjoner får økt klinisk betydning.

Høy alder har vært trukket frem som en viktig risikofaktor for å utvikle rabdomyolyse av statiner (14). Blant de publiserte tilfellene av rabdomyolyse ved makrolidbehandling var åtte av 15 pasienter 65 år eller eldre (e-tab 1). Siden redusert nyrefunksjon også er assosiert med risiko for å utvikle rabdomyolyse ved bruk av statiner (14), er det grunn til å være spesielt varsom med kombinert makrolidbruk blant eldre pasienter. To av pasientene i e-tabell 1 var under 50 år, men i et av tilfellene dreide det seg om en person som misbrakte alkohol (8), i seg selv en risikofaktor for myopati.

Flere av rabdomyolysetilfellene med makrolider har skjedd i nærvær av andre

Legemidler i praksis er laget i samarbeid med Norsk forening for klinisk farmakologi, ved en arbeidsgruppe som består av Øyvind Melien, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Guttorm Raknes, Universitetssykehuset Nord-Norge, Jan Schjøtt, Haukeland Universitetssjukehus og Olav Spigset, St. Olavs Hospital.



Figur 1 Interaksjon mellom statin og makrolidantibiotika kan medføre rabdomyolyse og lekkasje av blant annet kreatinkinase, elektrolytter og myoglobin fra skjelettmuskulatur til blod

interagerende legemidler, f.eks. ritonavir, amiodaron, diltiazem, ciklosporin, kolkisin og esomeprazol (10–13). En statin-makrolid-interaksjon er imidlertid alene nok til å utløse rabdomyolyse (5). Dette kan manifestere seg fra få dager etter oppstart til to uker etter at makrolidkuren er avsluttet. I alle publiserte tilfeller har det dreid seg om vanlige makrolidkurer. Risikoen knyttet til kortvarig interaksjon må derfor ikke undervurderes, og selv om de færreste som eksponeres for en statin-makrolid-interaksjon vil utvikle rabdomyolyse, er det viktig med praktiske forholdsregler for å unngå at sårbare pasientene rammes.

Råd om praktisk håndtering

Ifølge retningslinjene for refusjon av statiner fra 2005 skal simvastatin være foretrukket statin. Samtidig angir preparatomtalen til simvastatin at kombinert bruk av erytromycin og klaritromycin er kontraindisert. Problemet kan imidlertid enkelt løses ved en kortvarig pause i simvastatinbehandlingen frem til noen dager etter at makrolidkuren er avsluttet, eller ved bruk av et annet, ikke-interagerende antibiotikum, f.eks. azitromycin, spiramycin, tetracykliner og penicilliner (15, 16). For pasienter som eventuelt behandles med atorvastatin eller lovastatin, kan samme råd benyttes.

En forutsetning for å forebygge interaksjonsrisiko mellom statiner og makrolider er at den oppdages før bruk. Det kan være en utfordring å huske på interaksjoner i en travel hverdag, men vi anbefaler at leger gjør det til rutine å kontrollere for eventuell statinbruk når makrolider forskrives til pasienter med kardiovaskulær sykdom. Foreløpig er elektroniske hjelpemidler som automatisk oppdager interaksjoner, lite utbredt i legers journalsystemer. De fleste apotek har imidlertid integrert databasen DRUID (www.interaksjoner.no) i sitt reseptsystem og kan dermed automatisk fange opp interaksjoner mellom makrolider og statiner forutsatt at legemidlene blir hentet ut på samme apotek.

Oppsummering

Det er viktig å være klar over at kortvarige kurer med CYP3A4-hemmende makrolidantibiotika øker risikoen for rabdomyolyse ved bruk av flere statiner, deriblant simvastatin. Risikofaktorer for å utvikle en alvorlig statinbivirkning som følge av en makrolidinteraksjon er høy statindose (≥ 40 mg daglig), høy alder (≥ 65 år) og redusert nyrefunksjon. I en tid der flere eldre blir statinbehandlet og statindosene øker, er det viktig å forebygge interaksjonsproblemet i stor skala for å unngå alvorlige muskelbivirkninger hos sårbare pasienter. Leger bør derfor gjøre det til en rutine å kontrollere for mulig statinbruk når erytromycin og klaritromycin forskrives til pasienter i kardiovaskulær risikoalder. Apotekfarmasøyter kan også bidra til å fange opp interaksjonsfaren, som kan unngås ved statinpause eller bruk av et ikke-interagerende antibiotikum.

Espen Molden

espen.molden@farmasi.uio.no
Farmasøytisk institutt
Universitetet i Oslo
Postboks 1068 Blindern
0316 Oslo

Kirsti Svendsen Andersson Dag Jacobsen

Akuttmedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus

e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Espen Molden har mottatt undervisningshonorar fra MSD og Novartis som markedsfører statiner. Dag Jacobsen har mottatt reisetilskudd fra Wyeth. Kirsti S. Andersson har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Molden E, Åsberg A. Metabolismeinteraksjoner med statiner. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 189–93.
- Molden E. Variability in cytochrome P450-mediated metabolism of cardiovascular drugs: Clinical implications and practical attempts to avoid potential problems. Heart Drug 2004; 4: 55–79.
- Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. Drug Saf 2000; 22: 441–57.

Hovedbudskap

- Kortvarige kurer med erytromycin og klaritromycin øker risikoen for alvorlig muskelbivirkning av flere statiner, deriblant simvastatin
- Bruk av høyere statindoser og behandling av flere eldre innebærer økt klinisk betydning av interaksjoner med makrolidantibiotika
- Risiko for alvorlig interaksjon kan unngås ved statinpause eller bruk av et alternativt antibiotikum

- Antons KA, Williams CD, Baker SK et al. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. Am J Med 2006; 119: 400–9.
- Molden E, Andersson KS. Simvastatin-associated rhabdomyolysis after co-administration of macrolide antibiotics in two patients. Pharmacotherapy 2007; 27: 603–7.
- Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. Am J Cardiol 2004; 94: 1140–6.
- Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. Ann Pharmacother 2001; 35: 26–31.
- Kahri AJ, Valkonen MM, Vuoristo MK et al. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of simvastatin and clarithromycin. Ann Pharmacother 2004; 38: 719.
- Trieu J, Emmett L, Perera C et al. Rhabdomyolysis resulting from interaction of simvastatin and clarithromycin demonstrated by Tc-99m MDP scintigraphy. Clin Nucl Med 2004; 29: 803–4.
- Chouhan UM, Chakrabarti S, Millward LJ. Simvastatin interaction with clarithromycin and amiodarone causing myositis. Ann Pharmacother 2005; 39: 1760–1.
- Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. Ann Pharmacother 2001; 35: 1096–107.
- Sipe BE, Jones RJ, Bokhart GH. Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction. Ann Pharmacother 2003; 37: 808–11.
- Mah Ming JB, Gill MJ. Drug-induced rhabdomyolysis after concomitant use of clarithromycin, atorvastatin, and lopinavir/ritonavir in a patient with HIV. AIDS Patient Care STDS 2003; 17: 207–10.
- Schech S, Graham D, Staffa J et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16: 352–8.
- Pea F, Furlan M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 833–68.
- Periti P, Mazzei T, Mini E et al. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. Clin Pharmacokinet 1992; 23: 106–31.

Manuskriptet ble mottatt 12.9. 2006 og godkjent 7.5. 2007. Medisinsk redaktør Geir Jacobsen.