
Metabolismeinteraksjoner med statiner

BASALFAGENE

ESPEN MOLDEN

Email: espen.molden@farmasi.uio.no

Farmasøytisk institutt

Universitetet i Oslo

Postboks 1068 Blindern

0316 Oslo

Avdeling for farmakologi

ANDERS ÅSBERG

Nyrefysiologisk laboratorium

Nyreseksjonen

Rikshospitalet

0027 Oslo

Medisinsk avdeling

Enkelte hydroksymetylglutaryl-koenzym A-reduktasehemmere, HMG-CoA-reduktasehemmere, (statiner) er i stor grad utsatt for interaksjoner med legemidler som endrer aktiviteten av cytokrom P450-3A4 (CYP3A4). Dette gir seg som oftest utslag i økt effekt/toksisitet av de berørte statinene. Mer enn 50 % av all CYP-metabolisme medieres via isoenzymet CYP3A4, som også er sentralt i eliminasjonen av simvastatin, lovastatin og atorvastatin.

Interaksjonsstudier viser at simvastatin og lovastatin har størst risiko for klinisk relevante interaksjoner knyttet til dette isoenzymet. Interaksjoner i kombinasjon med substanser som påvirker aktiviteten til CYP3A4 kan også forventes for atorvastatin. Andre statiner er i mindre grad avhengige av CYP3A4 i sin eliminasjon. Interaksjonsrisikoen via CYP3A4 er derfor betydelig mindre for pravastatin, cerivastatin og fluvastatin. Fluvastatin kan imidlertid relateres til interaksjoner med legemidler som metaboliseres via CYP2C9. Ettersom lipidsenkende behandling som regel er livslang, vil bruk av statiner ofte kombineres med andre legemidler. Det er derfor viktig at muligheten for interaksjoner tas med i den totale vurderingen ved valg av statinbehandling.

Et økende antall hydroksymetylglutaryl-koenzym A-reduktasehemmere, HMG-CoA-reduktasehemmere, (statiner) er etter hvert blitt klinisk tilgjengelig. I Norge markedsføres i alt seks ulike statiner (lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin og cerivastatin). Statinenes gunstige påvirkning av lipidsammensetningen i plasma (reduert LDL-/triglyserid- og økt HDL-nivå) fremstår som en doseavhengig klasseeffekt. Flere studier indikerer at statiner også har positive effekter på endotelfunksjon, plakkstabilisering, immunmodulering og antiproliferasjon via mekanismer som ikke utelukkende er knyttet til kolesterolsenkningen. Det er uklart om disse effektene av statiner også representerer en klasseeffekt, og i hvilken grad de er relatert til dosen av de enkelte statinene.

Bruken av statiner har økt kraftig de siste årene, og vil med de nye retningslinjene for behandling av dyslipidemi og type 2-diabetes øke ytterligere. I tillegg innebærer lipidintervensjon livslang behandling hos de fleste pasienter. Dette medfører at statiner ofte vil kombineres med andre medikamenter. Følgelig er det relevant å vurdere interaksjonsproblematikken i forbindelse med statinbehandling.

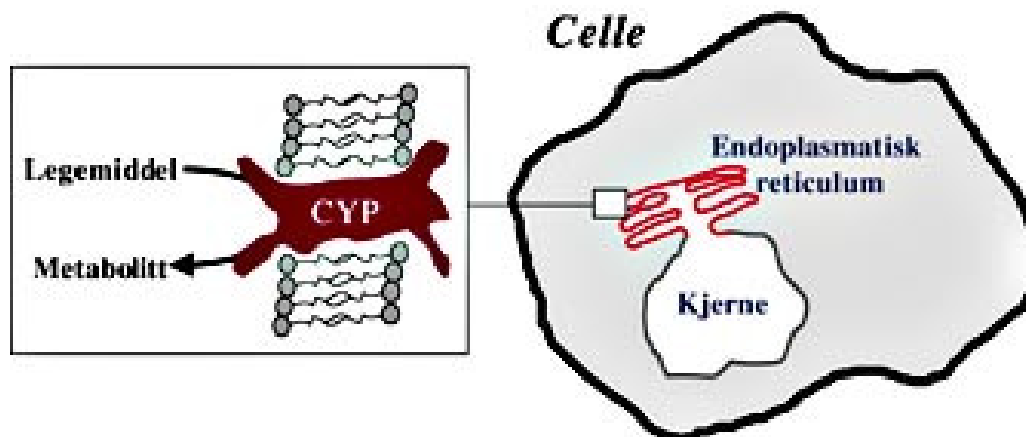
Medikamentelle interaksjoner kan oppstå via mange ulike farmakologiske prosesser – både farmakodynamiske og farmakokinetiske. Endring i kroppens kapasitet til å metabolisere/bryte ned legemidler er imidlertid ofte den underliggende årsaken til klinisk relevante interaksjoner. Statiner er i utgangspunktet forholdsvis godt tolererte medikamenter, men det er likevel rapportert en rekke tilfeller der andre legemidler har provosert frem alvorlige bivirkninger (f.eks. rabdomyolyse) gjennom hemmet metabolisme av enkelte statiner (1).

I denne oversiktsartikkelen belyses forskjellene i interaksjonsrisiko mellom statiner, hovedsakelig med utgangspunkt i deres metabolisme. Hovedtyngden i dokumentasjonen vedrørende statiner og interaksjoner er basert på studier av et begrenset antall unge, friske, frivillige forsøkspersoner. Det er imidlertid viktig å ha in mente at det er store interindividuelle forskjeller i responsen på interaksjoner. Videre er risikoen for klinisk betydningsfulle interaksjoner generelt større i den eldre populasjonen, blant annet på grunn av redusert funksjon av eliminerende organer (1).

Cytokrom P450 og metabolisme av statiner

Metabolisme er en av kroppens viktigste forsvarsmekanismer mot eksponering av fremmedstoffer (f.eks. legemidler). Enzymsystemet cytokrom P450 (CYP) fremstår generelt som svært viktig i metabolismen av legemidler. Disse enzymene er hemproteiner, primært lokalisert i endoplasmatisk retikulum (fig 1). Proteinene bidrar til en rødaktig cellefarge (cytokrom) i de vev de uttrykkes i på grunn av maksimal (peak-P) lysabsorpsjon ved bølgelengde 450 nm. Innholdet av CYP er størst i lever og tarm, men enzymene finnes også i andre eksterne barrierer (f.eks. nyrer og lunger). Tidligere ble dette enzymsystemet nærmest betraktet som ett og samme enzym, men det har etter hvert vist seg å bestå av en rekke isoenzymer. Isoenzymene CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 og

CYP2C19 ser ut til å være de mest sentrale i metabolismen av legemidler (2). For mange legemidler (primært eldre) er ikke enzymene som er ansvarlig for metabolismen karakterisert. Identifisering av enzymer som er involvert i metabolismen av aktuelle legemidler er imidlertid i dag en vanlig del av den prekliniske utprøvingen, og danner et relativt godt grunnlag for å vurdere potensiell interaksjonsrisiko av ulike medikamentkombinasjoner.



Figur 1 Skisse over lokaliseringen av cytokrom P450 (CYP)-enzymssystemet, som er involvert i metabolismen av mange legemidler – inkludert statiner. Isoenzymene er hemproteiner som bidrar til cellefarge (cytokrom) i de vev de uttrykkes i (mye i lever og tynntarm). Deres funksjon er blant annet å omdanne fremmedstoffer, f.eks. legemidler, til metabolitter

Alle statiner metaboliseres i stor grad før de fjernes fra kroppen – hovedsakelig via gallen. Enzymene som er ansvarlig for metabolismen av ulike statiner, er relativt godt karakterisert (tab 1; 3 – 6). Lovastatin, simvastatin og atorvastatin metaboliseres i likhet med mange andre legemidler primært av CYP3A4 (2, 7). Cerivastatin omtales i flere internasjonale oversiktsartikler også som et statin som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 (1, 8). Det er imidlertid beskrevet at cerivastatin metaboliseres både via CYP3A4 og CYP2C8, og at affiniteten er høyest til sistnevnte enzym (9). CYP2C8 er ved siden av CYP3A4 det isoenzymet som er tilstede i høyest konsentrasjon i leveren, men det ser ut til å være få legemidler som metaboliseres av CYP2C8 (2). Pravastatin skiller seg noe fra de andre statinene ved at ca. 10 % av en oral dose elimineres umetabolisert via nyrene (20 % av absorbert mengde) (10). Metabolismen av pravastatin knyttes både til diverse konjugeringsreaksjoner (fase 2-metabolisme) og i mindre grad CYP3A4 (11, 12). Fluvastatin metaboliseres i likhet med blant annet mange ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, AII-blokkere og perorale antidiabetika, primært av CYP2C9 (13, 14).

Tabell 1

Oversikt over metaboliserende enzymer som er involvert i metabolismen av ulike statiner, samt den biologiske tilgjengeligheten av de enkelte statinene. I tillegg er økning i systemisk eksponering for statinene (aktiv syreform) angitt ved administrering sammen med den potente CYP3A4-hemmeren itraconazol (relativ økning i gjennomsnittlig AUC 10-__)

Statin	Metaboliserende enzym(er)	Biologisk tilgjengelighet (%)	Økning i AUC ¹ _{0-∞} med itrakonazol (%)	Referanse
Simvastatin	CYP3A4	< 5	1 760 ²	3
Lovastatin	CYP3A4	< 5	756 ²	3
Atorvastatin	CYP3A4	12	231 ²	5
Pravastatin	CYP3A4/fase 2	17	71 ³	3
Cerivastatin	CYP3A4/CYP2C8	60	15 ²	6
Fluvastatin	CYP2C9	24	13	4
¹ Arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven ² P < 0,05 ³ P = 0,052				

De fleste statiner har lav biologisk tilgjengelighet (biotilgjengelighet) på grunn av høygradig presystemisk (førstepassasje) metabolisme i tarm og lever (tab 1). Ettersom statiner har sitt primære virkested i leveren (med henblikk på lipidsenkning), er høy førstepassasjemetabolisme blitt omtalt som gunstig for effekten. Denne oppfatningen må betraktes som prinsipielt feilaktig, da førstepassasjemetabolisme utelukkende er et uttrykk for affiniteten mellom legemidlet og det metaboliserende enzymet. Graden av førstepassasjemetabolisme gir derfor ingen informasjon om statinets inhibisjon av selve målenzymet HMG-CoA-reduktase. Effekten vil derimot reflekteres av affinitet til HMG-CoA-reduktase, eksponeringstid overfor HMG-CoA-reduktase og absorbert dose av de ulike statinene.

I de fleste interaksjoner der statinenes metabolisme blir hemmet, er resultatet økt biotilgjengelighet av statinet, uten at halveringstiden påvirkes i tilsvarende grad. Følgelig vil statiner med lavest biotilgjengelighet ha størst potensial for økt systemisk eksponering (økt biotilgjengelighet) ved en interaksjon. Dette kan illustreres med følgende generelle eksempel: Dersom et legemiddel med 5 % biotilgjengelighet gis sammen med en substans som kraftig hemmer førstepassasjemetabolisme i tarm og lever, vil den systemiske eksponeringen kunne 20-dobles (100 % biotilgjengelighet) uten at halveringstiden påvirkes. Tilsvarende blokkering av den presystemiske metabolismen av et legemiddel med 50 % biotilgjengelighet, vil til sammenlikning bare gi en dobling av den systemiske eksponeringen.

Statiner i kombinasjon med CYP3A4-substanser

Metabolismen via CYP3A4 kan både inhiberes (hemmes) og induseres (fremmes). Inhibisjon er i de fleste tilfeller et resultat av konkurranse om det aktive setet av det metaboliserende enzymet. Ettersom mer enn 50 % av alle legemidler som metaboliseres av CYP benytter isoenzymet CYP3A4 (2), vil konkurranse om metabolisme via dette enzymet ofte oppstå. Substansen med den høyeste affiniteten til CYP3A4 vil kunne fortrenge andre legemidler fra enzymet (hemme nedbrytningen). Generelt har statiner relativt lav affinitet til CYP3A4, og er derfor som regel i større grad utsatt for å bli hemmet av andre CYP3A4-substanser enn selv å hemme metabolismen av disse. I den sammenheng bør det imidlertid nevnes at de fleste aktuelle interaksjonsstudier med statiner har hatt som mål å studere hvordan andre substanser innvirker på statinmetabolismen, og ikke motsatt. Resultatet av hemmet statinmetabolisme er økt effekt/toksisitet, til tross for at også metabolitter av enkelte statiner i betydelig grad bidrar til effekten. Induksjon av CYP3A4 (oppregulering/økt antall enzymer) vil på sin side redusere effekten av berørte statiner. I motsetning til inhibisjon, som er en akutt hendelse, vil induksjon skje gradvis og først gi seg utslag etter flere dager. Både inhibisjon og induksjon er reversible prosesser, og aktiviteten av det aktuelle enzymet vil derfor trolig normaliseres etter seponering av substansen som enten er inhibitor eller induser.

Alle mulige kombinasjoner mellom statiner og andre substanser som utgjør potensielle interaksjoner er naturligvis ikke blitt undersøkt, men nedenfor følger eksempler der det foreligger større eller mindre grad av dokumentasjon vedrørende statininteraksjoner knyttet til CYP3A4.

Azoler

Itrakonazol og ketokonazol er begge beskrevet som potente hemmere av CYP3A4 (15). Førstnevnte substans er ofte brukt for å avdekke interaksjonsproblematikk knyttet til CYP3A4. Neuvonen og medarbeidere i Finland har studert itraconazolets innvirkning på alle statiners farmakokinetikk i friske, frivillige forsøkspersoner (tab 1). Ikke uventet viste studiene at statiner som primært bruker CYP3A4 i sin metabolisme (lovastatin, simvastatin og atorvastatin) ble påvirket i størst grad i kombinasjon med itraconazol (3 – 5, 16). Mangedoblingen i arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven (mål på systemisk eksponering), som itraconazol fremprovoserte av simvastatin og lovastatin (aktiv form), innebærer økt effekt, men samtidig en økt risiko for bivirkninger. Selv om hemningen av itraconazol gav seg mindre utslag for atorvastatin, må en drøy tredobling i systemisk eksponering av atorvastatin også betraktes som klinisk relevant. Statiner som har alternative metabolismeveier til CYP3A4 (pravastatin, cerivastatin og fluvastatin), ble i betydelig mindre grad påvirket av itraconazol (3, 4, 6).

Økningen i gjennomsnittlig areal under plasmakonsentrasjonstidskurve for pravastatin i kombinasjon med itraconazol var ca. 70 % (store interindividuelle variasjoner). Grenseverdier for klinisk relevante økninger er vanskelige å fastsette, og vil selvsagt avhenge av type legemiddel. Det er blitt hevdet at CYP3A4-hemning ikke kan forventes å ha klinisk relevans for pravastatin (12). På bakgrunn av studien med den potente CYP3A4-hemmeren itraconazol, kan det etter vår vurdering settes et lite spørsmålstegn ved dette, selv om denne, og andre studier viser at risikoen for interaksjoner via CYP3A4 utvilsomt er liten sammenliknet med simvastatin og lovastatin. Arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven for cerivastatin og fluvastatin økte med ca. 15 % i kombinasjon med itraconazol. Interaksjonsstudiene mellom statiner og itraconazol har lik design, og egner seg derfor som sammenlikningsgrunnlag. På bakgrunn av relative økninger i arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven i kombinasjon med itraconazol, er det rimelig å anta at cerivastatin og fluvastatin er minst utsatt for interaksjoner i kombinasjon med potente CYP3A4-hemmere.

Permeabilitetsglykoprotein (P-glykoprotein) er et transportprotein som bl.a. er lokalisert i den apikale delen av enterocytter. En funksjon til P-glykoprotein er å pumpe fremmedstoffer tilbake til tarmlumen. Det er kjent at legemidler som metaboliseres av CYP3A4, i tillegg svært ofte er substrater for P-glykoprotein. Det er derfor mulig at systemiske økninger av statinene i kombinasjon med itraconazol og andre CYP3A4-hemmere også kan være et resultat av interaksjoner i absorpsjonsfasen.

Makrolider

Erytromycin og klaritromycin er også beskrevet som hemmere av CYP3A4 (2). Det er vist at erytromycin øker gjennomsnittlig systemisk tilgjengelighet av simvastatin med ca. 300 % (aktiv form) (17). Til sammenlikning økte arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven for atorvastatin med ca. 30 % (målt som HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet i plasma) (18). Til tross for at atorvastatin ble relativt lite påvirket av erytromycin, bør det, på bakgrunn av at andre CYP3A4-hemmere (itraconazol og grapefruktjuice) har påvirket atorvastatin i mye større grad, utvises forsiktighet også ved denne kombinasjonen. Arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven for cerivastatin økte med ca. 20 % ved samtidig administrasjon med erytromycin (9, 19). I denne studien ble det, i likhet med tilsvarende studie med itraconazol, observert økt metabolisme av cerivastatin via CYP2C8, samtidig som CYP3A4-mediert metabolisme ble redusert. Interaksjonsstudier mellom makrolidantibiotika og andre statiner er ikke utført.

Kalsiumkanalblokkere

Kalsiumkanalblokkere og statiner forskrives ofte sammen. Siden alle kalsiumkanalblokkere metaboliseres av CYP3A4 (2), utgjør de en potensiell interaksjonsrisiko med statiner. Kalsiumkanalblokkeren mibefradil ble avregistrert mye på grunn av interaksjonsfaren med statiner (20). Før avregistrering av mibefradil ble det innrapportert ca. 20 tilfeller av rabdomyolyse hos simvastatinbehandlede pasienter, som samtidig fikk mibefradil (en del av disse ble også behandlet med ciklosporin) (21). I en

interaksjonsstudie ble det vist at mibefradil økte arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven av simvastatin (aktiv form) med ca. 600 % (20). Økning i arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven for atorvastatin var ca. 70 % kombinert med mibefradil (20). Farmakokinetikken til fluvastatin, pravastatin og cerivastatin ble ikke påvirket av samtidig administrasjon av mibefradil (20).

Dihydropyridiner regnes generelt å ha lite potensial til å hemme nedbrytningen av andre legemidler via CYP3A4. De to dihydropyridinene med størst evne til å hemme CYP3A4 in vitro (22), nikardipin (ikke registrert i Norge) og amlodipin, er ikke studert i kombinasjon med statiner. Mangel på rapporter om mistenkte interaksjoner kan imidlertid tyde på at både disse, og andre dihydropyridiner, er ukompliserte å benytte sammen med statiner.

De mindre karselektive kalsiumkanalblokkerne, verapamil og diltiazem, er derimot vist å forårsake fra ca. tre til fem ganger økning av den systemiske eksponeringen av simvastatin og lovastatin (17, 23, 24). Kombinasjon av diltiazem eller verapamil med simvastatin eller lovastatin bør derfor brukes med forsiktighet. Det kan nevnes at den eneste pasienten som fikk rabdomyolyse i 4S-studien, samtidig ble behandlet med diltiazem (25). Det er lite sannsynlig at statiner som i begrenset grad metaboliseres av CYP3A4 påvirkes i kombinasjon med diltiazem eller verapamil, noe som underbygges av at farmakokinetikken til pravastatin var uendret selv om preparatet ble gitt sammen med diltiazem (24).

Grapefruktjuice

Det er interessant at også næringsmidler kan hemme aktiviteten av CYP3A4. Inntak av relativt store mengder grapefruktjuice medførte en økning i arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven på henholdsvis ca. 580 %, 400 % og 150 % for simvastatin (aktiv form), lovastatin (aktiv form) og atorvastatin (26 – 28). Grapefruktjuice gav derimot ingen endringer i farmakokinetikken til pravastatin (26), som er i tråd med at pravastatin generelt er lite utsatt for CYP3A4-hemning (fluvastatin og cerivastatin er ikke blitt studert i kombinasjon med grapefruktjuice). Som en kuriositet kan det nevnes at rødvin, men ikke hvitvin, er vist å ha tilsvarende hemmende effekt på CYP3A4 som grapefruktjuice in vitro (29). Ingen studier er imidlertid utført som kan belyse rødvinens potensielle CYP3A4-hemning in vivo.

Induserende substanser

Det er kjent at noen legemidler gir en sterk oppregulering (induksjon) av CYP3A4. I motsetning til hemning av CYP3A4, som gir økt effekt/toksisitet av statiner, medfører induksjon tap av effekt. Flere antiepileptika (spesielt karbamazepin, fenobarbital og fenytoin), kortikosteroider (spesielt deksametason) og rifampicin induserer CYP3A4, som medfører hurtigere nedbrytning av mange legemidler (2). Det er rapportert redusert effekt av simvastatin og atorvastatin i kombinasjon med fenytoin (30). Hypericum (johannesurt), som markedsføres som et naturlegemiddel (mildt antidepressivum), induserer også CYP3A4 (31). Det er sannsynlig at statiner som primært metaboliseres via CYP3A4, lovastatin, simvastatin og atorvastatin, vil være mest utsatt for påvirkning av CYP3A4-induserende substanser. Siden

enzyminduksjon ofte involverer flere enzymer, kan det imidlertid ikke utelukkes at andre statiner også vil kunne få redusert effekt i kombinasjon med nevnte enzymindusere.

Statiner i kombinasjon med warfarin

Warfarin har en marginal terapeutisk indeks som krever nøye monitorering av antikoagulant effekt. Eventuelle interaksjoner som gir økte plasmakonsentrasjoner av warfarin kan få store konsekvenser med hensyn på blødningsfaren. Metabolismen av warfarin er kompleks, og ulik for de to enantiomerene (gis som racemat) (32). S-warfarin, som er ca. fire ganger mer potent enn R-warfarin, metaboliseres via isoenzymet CYP2C9 (32). Aktiviteten av dette isoenzymet varierer i stor grad mellom ulike individer (14), noe som kan bidra til å forklare de store individuelle forskjellene i dosering av warfarin. Fluvastatin er det eneste statinet som metaboliseres av CYP2C9, men i en kontrollert studie ble ingen signifikant påvirkning, verken av blødningstid eller plasmakonsentrasjon av warfarin, registrert som følge av koadministrert fluvastatin (33). Likevel er fluvastatin rapportert å provosere frem økte INR-verdier (International Normalized Ratio) og blødningstendens hos eldre pasienter som behandles med warfarin (34). Dette eksemplet illustrerer at resultater fra friske, frivillige forsøkspersoner ikke nødvendigvis er helt representativt for å vurdere klinisk relevans vedrørende interaksjoner i pasienter.

Selv om fluvastatin, ut i fra betraktninger rundt metabolisme, synes å være det minst sikre statinvalget i kombinasjon med warfarin, er også lovastatin rapportert å gi økt blødningstendens av warfarin (35). Det er usikkert hva som er den underliggende årsaken til dette, men det skyldes trolig ikke interferens på metabolismenivå. For simvastatin og atorvastatin forligger det informasjon som tilsier at økt monitorering av antikoagulant effekt kanskje vil være nødvendig i kombinasjon med warfarin (36, 37). Interaksjonsstudier indikerer at det er ukomplisert å bruke pravastatin og cerivastatin i kombinasjon med warfarin (38, 39).

Det er primært eventuelle endringer i effekten av warfarin man er opptatt av i kombinasjon med statiner. Et tilfelle med mistanke om at warfarin har forårsaket simvastatinindusert rhabdomyolyse av simvastatin, er imidlertid også rapportert (40), men grunnen til dette er uklar.

Statiner i kombinasjon med ciklosporin

Hyperlipidemi er vanlig etter organtransplantasjon, og behandling med statiner er derfor svært aktuelt i denne pasientgruppen (7). Mange transplanterte behandles med ciklosporin som også i stor grad metaboliseres av CYP3A4 (2). Det er rapportert en rekke tilfeller der ciklosporin har forårsaket muskelbivirkninger av statiner (7). Ciklosporin er vist å øke plasmakonsentrasjonen av alle studerte statiner med flere 100 % (atorvastatin

uavklart), inkludert fluvastatin som metaboliseres via CYP2C9 (41 – 45). Dette indikerer at ciklosporinets påvirkning av farmakokinetikken til statiner ikke skyldes hemmet CYP3A4-metabolisme. Mulige forklaringer på at plasmakonsentrasjonene av statinene øker i kombinasjon med ciklosporin, er derimot at ciklosporin hemmer transporten av statiner (og metabolitter) inn i leveren og/eller ut i gallen. Minsket distribusjon av statiner til leveren vil i så fall kunne redusere den farmakodynamiske effekten på kolesterolsyntesen. Hemmet transport av statiner og metabolitter ut i gallen, som eventuelt kan skyldes at ciklosporin hemmer P-glykoprotein, vil derimot kunne øke effekten av statiner i leveren. Ettersom pasienter som behandles med ciklosporin ser ut til å ha større effekt av en gitt dose statin sammenliknet med andre pasienter, tyder det på at den siste mekanismen er viktigst.

Ciklosporin har et smalt terapeutisk vindu, og det har også vært studert om statiner påvirker farmakokinetikken til ciklosporin. Ettersom ciklosporin i stor grad binder seg til lipoproteiner i plasma, er det i utgangspunktet en teoretisk mulighet for at statinbehandling kan medføre endret fri konsentrasjonen av ciklosporin. Ciklosporin metaboliseres av CYP3A4, og enkelte studier har vist at de tre statinene som i hovedsak elimineres via CYP3A4, simvastatin, lovastatin og atorvastatin, kan øke den totale ciklosporinkonsentrasjonen i blod (42, 45, 46). Den interindividuelle variasjonen er imidlertid stor, og resultatene spriker noe sammenliknet med andre studier. Det er likevel grunn til å mistenke at disse statinene har høyere affinitet for CYP3A4 enn det ciklosporin har. Farmakokinetikken til ciklosporin er ikke blitt påvirket i studier med de statinene som i mindre grad/ikke metaboliseres via CYP3A4 (pravastatin, cerivastatin og fluvastatin) (46 – 48).

Konklusjon

Ulik interaksjonsrisiko relatert til CYP3A4 innenfor klassen av statiner er godt dokumentert. Isoenzymet CYP3A4 er meget sentralt i metabolismen av legemidler generelt, og muligheten for CYP3A4-interaksjoner både akutt og prospektivt bør derfor tas med i den totale vurderingen ved valg av statinbehandling.

LITTERATUR

1. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. Clin Pharmacokinet 2000; 38: 41 – 57.
2. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. Clin Pharmacokinet 1997; 32: 210 – 58.
3. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clin

Pharmacol Ther 1998; 63: 332 – 41.

4. Kivisto KT, Kantola T, Neuvonen PJ. Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 49 – 53.
5. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 58 – 65.
6. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on cerivastatin pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1999; 54: 851 – 5.
7. Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? Pharmacol Ther 1998; 80: 1 – 34.
8. 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.
9. Muck W. Rational assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions. Drugs 1998; 56 (suppl 1): 15 – 23.
10. Singhvi SM, Pan HY, Morrison RA, Willard DA. Disposition of pravastatin sodium, a tissue-selective HMG-CoA reductase inhibitor, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 1990; 29: 239 – 43.
11. Everett DW, Chando TJ, Didonato GC, Singhvi SM, Pan HY, Weinstein SH. Biotransformation of pravastatin sodium in humans. Drug Metab Dispos 1991; 19: 740 – 8.
12. Jacobsen W, Kirchner G, Hallensleben K, Mancinelli L, Deters M, Hackbarth I et al. Comparison of cytochrome P-450-dependent metabolism and drug interactions of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors lovastatin and pravastatin in the liver. Drug Metab Dispos 1999; 27: 173 – 9.
13. 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.
14. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 525 – 38.
15. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. Clin Pharmacokinet 2000; 38: 111 – 80.

16. Neuvonen PJ, Jalava KM. Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 54 – 61.
17. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 177 – 82.
18. Siedlik PH, Olson SC, Yang BB, Stern RH. Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 501 – 4.
19. Muck W, Ochmann K, Rohde G, Unger S, Kuhlmann J. Influence of erythromycin pre- and co-treatment on single-dose pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 469 – 73.
20. Welker HA, Wiltshire H, Bullingham R. Clinical pharmacokinetics of mibefradil. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 405 – 23.
21. Schmassmann-Suhjar D, Bullingham R, Gasser R, Schmutz J, Haefeli WE. Rhabdomyolysis due to interaction of simvastatin with mibefradil. *Lancet* 1998; 351: 1929 – 30.
22. Ma B, Prueksaritanont T, Lin JH. Drug interactions with calcium channel blockers: possible involvement of metabolite-intermediate complexation with CYP3A. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 125 – 30.
23. Mousa O, Brater DC, Sunblad KJ, Hall SD. The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 267 – 74.
24. 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.
25. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjekshus J et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2085 – 92.
26. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 118 – 27.
27. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice – simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 477 – 83.
28. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 397 – 402.

29. Chan WK, Nguyen LT, Miller VP, Harris RZ. Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3A4 by grapefruit juice and red wine. *Life Sci* 1998; 62: 135 – 42.
30. Murphy MJ, Dominiczak MH. Efficacy of statin therapy: possible effect of phenytoin. *Postgrad Med J* 1999; 75: 359 – 60.
31. 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.
32. Yamazaki H, Shimada T. Human liver cytochrome P450 enzymes involved in the 7-hydroxylation of R- and S-warfarin enantiomers. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 1195 – 203.
33. Jokubaitis LA. Development and pharmacology of fluvastatin. *Br J Clin Pract Suppl* 1996; 77A: 11 – 5.
34. Trilli LE, Kelley CL, Aspinall SL, Kroner BA. Potential interaction between warfarin and fluvastatin. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1399 – 402.
35. Iliadis EA, Konwinski MF. Lovastatin during warfarin therapy resulting in bleeding. *Pa Med* 1995; 98: 31.
36. Lin JC, Ito MK, Stolley SN, Morreale AP, Marcus DB. The effect of converting from pravastatin to simvastatin on the pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 86 – 90.
37. Stern R, Abel R, Gibson GL, Besserer J. Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 1062 – 4.
38. Quion JA, Jones PH. Clinical pharmacokinetics of pravastatin. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 94 – 103.
39. Bischoff H, Heller AH. Preclinical and clinical pharmacology of cerivastatin. *Am J Cardiol* 1998; 82: 18J-25J.
40. Mogyrosi A, Bradley B, Showalter A, Schubert ML. Rhabdomyolysis and acute renal failure due to combination therapy with simvastatin and warfarin. *J Intern Med* 1999; 246: 599 – 602.
41. Muck W, Mai I, Fritsche L, Ochmann K, Rohde G, Unger S et al. Increase in cerivastatin systemic exposure after single and multiple dosing in cyclosporine-treated kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 251 – 61.
42. Campana C, Iacona I, Regazzi MB, Gavazzi A, Perani G, Raddato V et al. Efficacy and pharmacokinetics of simvastatin in heart transplant recipients. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 235 – 9.
43. Regazzi MB, Iacona I, Campana C, Raddato V, Lesi C, Perani G et al. Altered disposition of pravastatin following concomitant drug therapy with cyclosporin A in transplant recipients. *Transplant Proc* 1993; 25: 2732 – 4.

44. Goldberg R, Roth D. Evaluation of fluvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients taking cyclosporine. *Transplantation* 1996; 62: 1559 – 64.
45. Cheung AK, DeVault GA jr., Gregory MC. A prospective study on treatment of hypercholesterolemia with lovastatin in renal transplant patients receiving cyclosporine. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1884 – 91.
46. Renders L, Mayer-Kadner I, Koch C, Burkhardt K, Veelken R, Schmieder R. Cerivastatin and atorvastatin: efficacy, safety and drug interaction of the new HMG-CoA reductase inhibitors in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 694A.
47. Li PK, Mak TW, Wang AY, Lee YT, Leung CB, Lui SF et al. The interaction of fluvastatin and cyclosporin A in renal transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33: 246 – 8.
48. Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, Kliem V, Doll R, Boddaert M et al. Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 311 – 21.
-

Publisert: 20. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2026.