

Arzneimitteltherapie

Supplement



Herausgegeben von der
Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart
In Zusammenarbeit mit der ePrax AG

Arzneimitteltherapie 2016;34 Supplement 1

Schwere Rhabdomyolyse bei Kombination von
Simvastatin mit Amlodipin und Ciprofloxacin

Interpretation eines Fallberichts mit einer
Interaktionssoftware

Schwere Rhabdomyolyse bei Kombination von Simvastatin mit Amlodipin und Ciprofloxacin

Interpretation eines Fallberichts mit einer Interaktionssoftware

Wolfgang U. Scholz und Stefanie Brune, München/Lüdenscheid

Zur Analyse einer berichteten schweren Wechselwirkung wird in diesem Beitrag der Calculator einer Interaktionssoftware verwendet. Dieser Calculator erlaubt eine qualitative und quantitative Analyse multipler Interaktionen. Dabei wird der Fokus insbesondere auf die Arzneimittel gerichtet, deren Wirkung oder Nebenwirkung durch das Zusammenspiel beliebig vieler anderer Arzneimittel erheblich verändert wird. Dadurch wird es im vorliegenden Fall auch bei komplexer Medikation mit 14 Arzneimitteln möglich, auf einen Blick eine durch verschiedene Interaktionen verursachte CYP3A4-Hemmung als potenzielle Ursache einer berichteten schweren Rhabdomyolyse zu erkennen. Angesichts des hohen Grads an Multimorbidität und Polypharmazie in der Bevölkerung wird die Anwendung von effizienten Analysemethoden bei multiplen Interaktionen zunehmend wichtig und könnte Ärzten und Apothekern helfen, Interaktionen bei komplexen Medikations- und Interaktionsszenarien leichter zu identifizieren und zu vermeiden.

Arzneimitteltherapie 2016;34(Suppl 1):S2-7.

Die bekanntesten und zugleich am meisten gefürchteten Nebenwirkungen von HMG-CoA-Reductasehemmern („Statine“) sind Muskelbeschwerden wie Myopathie und Muskelschwäche bis hin zum extrem seltenen Auftreten einer schweren Rhabdomyolyse [6, 17]. Sie kann zu akutem Nierenversagen mit unter Umständen fatalem Ausgang führen. Ereignisse wie Myopathie oder Rhabdomyolyse sind laut Fachinformation selten (< 0,1 %) [4, 5], allerdings können solche Nebenwirkungen durch Interaktionen provoziert werden [4-6, 17].

Die Gefahr für das Auftreten dieser Nebenwirkungen erhöht sich beispielsweise mit steigendem Plasmaspiegel. Laut der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA ist die Rhabdomyolyse-Gefahr unter Simvastatin 80 mg vor allem im ersten Behandlungsjahr erhöht. Somit wird empfohlen, diese Dosierung zu vermeiden und Patienten nicht mehr

auf diese Dosierung umzustellen [8]. Neben der klassischen Überdosierung oder Nichtbeachtung einer Leber- oder Niereninsuffizienz kommen kinetische Interaktionen als Ursache erhöhter und toxischer Statin-Plasmaspiegel infrage.

Die Fachinformationen informieren hier teilweise sehr differenziert über Kontraindikationen und Dosis Einschränkungen bei Komedikationen, die den Metabolismus von Statinen beeinträchtigen könnten. Hinsichtlich Arzneimittelinteraktionen sind vor allem Statine, die vorwiegend über bestimmte CYP-Enzyme (z. B. CYP3A4) verstoffwechselt oder zu einem hohen Anteil über Transportproteine wie OATP1B1 transportiert werden, zu betrachten [4-6, 7, 12, 14, 15, 17].

Simvastatin ist die am häufigsten verordnete Substanz aus der Klasse der Statine [20]. Diese sind allgemein als sicher einzustufen, solange die empfohlenen Dosierungen nicht überschritten werden [3-5].

Da Simvastatin ein Substrat von Cytochrom-P450-Enzymen und einiger Transportproteine ist, weist es aber ein hohes Interaktionspotenzial auf (Tab. 1). Simvastatin wird hauptsächlich über das Enzym CYP3A4 abgebaut ($\geq 80\%$) und nur zu einem geringen Anteil über das Enzym CYP2C8 ($\leq 20\%$) [18]. Weiterhin sind Simvastatin beziehungsweise sein aktiver Metabolit Simvastatinsäure Substrate der Transportproteine OATP1B1 und OATP1B3 sowie des Efflux-Transporters P-gp [11, 12, 15]. Die gleichzeitige Gabe von Simvastatin mit starken Inhibitoren von CYP3A4 ist in der Regel kontraindiziert [4, 5, 8]. Für schwache bis mittel-

Dr. Stefanie Brune, Apothekerin; Hirsch-Apotheke Lüdenscheid, ePrax AG München.

Dipl.-Kaufmann Wolfgang U. Scholz, Apotheker; Hirsch-Apotheke Lüdenscheid, ePrax AG München, Dessauer Straße 9, 80992 München, E-Mail: scholz@eprax.de.

Tab. 1. Übersicht der CYP450-assoziierten Interaktionen von Statinen [Petri H. Krankenhauspharmazie 2013;34:243–5]

Wirkstoff	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkung	Interaktion durch CYP450-Modulatoren
Atorvastatin	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren
Fluvastatin	Substrat von CYP2C9	CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren
Lovastatin	Substrat von CYP3A4 Mittelstarker Inhibitor von CYP2C8	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren
Pravastatin	Nicht relevant	Nicht bekannt
Rosuvastatin	Nicht relevant	Nicht bekannt
Simvastatin	Substrat von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

starke CYP3A4-Inhibitoren hingegen gibt es Empfehlungen zur maximal möglichen Dosierung von Simvastatin bei gleichzeitiger Gabe [4, 5, 8]. Werden diese eingehalten, kann eine gleichzeitige Gabe dieser Substanzen mit Simvastatin erfolgen. So wird bei CYP-Inhibitoren wie Amlodipin seit 2011 von der FDA im Sinne der Risikoreduktion eine maximale Tagesdosis von 20 mg Simvastatin empfohlen, um schwere Nebenwirkungen wie Myopathien und Rhabdomyolyse zu vermeiden [6, 8, 17]. Vor 2011 war eine maximale Tagesdosis von 40 mg Simvastatin bei gleichzeitiger Amlodipin-Gabe erlaubt [8]. Das Interaktionsgeschehen zwischen Simvastatin und anderen Arzneistoffen wurde oft untersucht und ist zu einem großen Teil bekannt.

Interaktionen zwischen Simvastatin und mehr als einem Arzneistoff

Wie ist aber das Interaktionsrisiko zu beurteilen, wenn Simvastatin mit mehr als einem schwachen oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitor kombiniert wird? In den meisten Arzneimitteldatenbanken werden solche multiplen Interaktionen pärenchenweise betrachtet [2]. Hier ist der Anwender gefragt, der erkennen muss, dass möglicherweise mehrere Pärenchenwechselwirkungen den gleichen Effekt haben und sich eventuell gegenseitig verstärken. Da etwa 10 Mil-

lionen Patienten in Deutschland von Polypharmazie mit fünf und mehr Medikamenten betroffen sind [1, 13], ist mit diesem schwer überschaubaren Problem in der Praxis häufig zu rechnen. Insbesondere ist dabei unklar, wie stark so ein Effekt ist und ob (beziehungsweise welche) Maßnahmen getroffen werden müssen. Der Patient darf nicht unnötig verunsichert und die Therapie keinesfalls infrage gestellt werden, wenn dazu kein Anlass besteht.

Im Folgenden wird die SCHOLZ Datenbank zur Analyse der Wechselwirkungen verwendet. Diese Datenbank ist ein seit mehr als 30 Jahren etabliertes Expertensystem für Arzneimittelinformation und Arzneimittel-Risikochecks, welches besonderen Wert auf die Visualisierung, die strukturierte Darstellung und Bewertung von Risiken und ihre Optimierung legt. Ein Ampelsystem signalisiert, gegebenenfalls auch dosisabhängig, mit Schaltungen von grün über gelb bis rot, ob keine Interaktion, eine nach Relevanz und Häufigkeit moderate oder aber eine wichtige Interaktion, die zur Vermeidung besonderer Maßnahmen bedarf, vorliegt (**Kasten**). Das Optimierungssystem erlaubt dem Benutzer, simulativ unter Navigation im ATC-Baum (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem) das unterschiedliche Interaktionsrisiko ähnlicher Arzneimittel in Abhängigkeit von Substanz und Dosis zu vergleichen. Ständige

Neuentwicklungen haben zum Ziel, aktuelle Probleme im Bereich der Arzneimittelinteraktionen wie etwa Alert-Fatigue oder den hohen Zeitaufwand einer Interaktionsanalyse zu reduzieren. Durch den neuen „MDDI Calculator“ (MDDI = Multi Drug Drug Interactions) ist die Datenbank in der Lage, die Wechselwirkungen nicht mehr nur pärenchenweise zu betrachten, sondern zu erkennen, wenn und wie mehrere Arzneistoffe gleichzeitig auf einen Arzneistoff der Gesamtmedikation einwirken. Zwar stellt die Datenbank die Wechselwirkungen auch weiterhin im traditionellen Pärenchenmodell mit Ampelsystem dar, allerdings wird zusätzlich ein „MDDI-Warnhinweis“ direkt neben dem Medikament angezeigt, wenn dieses durch mehrere andere beeinflusst wird. So erkennt man eine klinisch bedeutsame kinetische Interaktion auf einen Blick. Das zugehörige MDDI-Protokoll gibt dem Nutzer nicht nur eine qualitative, sondern auch eine quantitative Auswertung der vorliegenden Interaktion. Es werden Schätzungen zu Veränderungen der Plasmaspiegel beziehungsweise der AUC sowie daraus resultierende Dosierungsempfehlungen unter Berücksichtigung veränderter Bioverfügbarkeit, Metabolisierung und Elimination berechnet. Eine Abhandlung zu Theorie, praktischer Umsetzung und Validierung des MDDI Calculators wurde aktuell

Interaktionsrisiko – Ampelsystem der SCHOLZ Datenbank

Grün: kein Interaktionsrisiko zu erwarten

Gelb: moderates Interaktionsrisiko

Rot: wichtige Interaktion zu erwarten, die ggf. besonderer Maßnahmen zur Vermeidung bedarf

publiziert [Krankenhauspharmazie 2016;37:497–505].

Fallbericht – Teil 1

In dem hier analysierten, bereits publizierten Fallbericht wird über das Auftreten einer Rhabdomyolyse bei einer Frau (41 Jahre, Schwarzafrikanerin) berichtet, die stabil auf eine Medikation mit Amlodipin (10 mg, einmal täglich) und Simvastatin (20 mg einmal täglich) eingestellt war und bei Zugabe des Antibiotikums Ciprofloxacin eine Rhabdomyolyse entwickelte [3].

Die Patientin hat einen systemischen Lupus erythematodes und eine Glomerulonephritis, die zu einer schweren Niereninsuffizienz führte. Aufgrund der renalen Insuffizienz wird sie seit drei Jahren mittels Peritonealdialyse behandelt und erhält folgende Arzneimittel:

- Calciumcarbonat (1 g, zweimal täglich)
- Colecalciferol (625 µg, einmal wöchentlich)
- Sevelamer (800 mg, zweimal täglich)
- Calcitriol (0,25 µg, dreimal wöchentlich)

Gegen hohen Blutdruck erhält sie

- Amlodipin (10 mg, einmal täglich)
- das Schleifendiuretikum Furosemid (125 mg, zweimal täglich)
- Bisoprolol (10 mg, einmal täglich)
- Irbesartan (300 mg, einmal täglich)

Zur Behandlung des Lupus erythematodes erhält sie:

- Mycophenolatmofetil (500 mg, einmal täglich)
- Hydroxychloroquin (200 mg, zweimal täglich)

Zur Senkung des Cholesterinspiegels wird sie mit Simvastatin (20 mg, einmal täglich) behandelt. Diese Medikamente wurden insgesamt gut vertragen, sodass in den letzten zwölf Monaten keine Änderungen der Therapie erforderlich waren.

Was sagt die Datenbank?

Die Datenbank zeigt eine Interaktion zwischen Amlodipin und Simvastatin an, allerdings „nur“ mit einem moderaten Risiko (gelbe Ampel), da eine Tagesdosis von maximal 20 mg Simvastatin bei einer Amlodipin-Komedikation als relativ sicher eingestuft wird und die Datenbank die Wechselwirkungen dosisabhängig anzeigt. Wäre die Dosierung von 20 mg in dieser Medikation überschritten, würde ein hohes Interaktionsrisiko angezeigt werden (rote Ampel). Somit deckt sich die Datenbank-Aussage mit der Situation im Fallbericht, dass die Patientin die Medikation seit längerer Zeit gut verträgt. Trotzdem darf man vor dem Hintergrund der vorliegenden Risikofaktoren nicht vergessen, dass man sich hier an der Grenze der potenziell toxischen Simvastatin-Dosis bewegt.

Fallbericht – Teil 2

Weiter wird in dem vorliegenden Fallbericht beschrieben, dass bei der Patientin neun Tage vor Auftreten der Rhabdomyolyse eine mit der Peritonealdialyse assoziierte Peritonitis diagnostiziert wurde. Zur Behandlung erhielt die Patientin:

- Vancomycin (2000 mg/drei Tage),
- Ciprofloxacin (500 mg, zweimal täglich) und
- eine Einzeldosis Gentamicin (80 mg).

Aufgrund eines Erregernachweises wurde Ciprofloxacin nach drei Tagen abgesetzt, allerdings entwickelte die Patientin direkt danach einen schweren Muskelschmerz und zeigte eine Anurie. Laboruntersuchungen mit Serum-Creatinkinase-Konzentrationen bis zu 816 000 I. E./l ließen auf eine Rhabdomyolyse schließen (Tab. 2).

Um der Ursache für dieses Phänomen auf die Spur zu kommen, führte man eine Analyse der Gene durch, welche die Enzyme und Transportproteine kodieren, die für den Simvastatin-Stoffwechsel wichtig sind

(z. B. CYP3A4, CYP3A5, OATP1B1 oder P-gp). Es gab keine Hinweise auf reduzierte Aktivität dieser Enzyme beziehungsweise Proteine. Die Genanalyse ließ also nicht auf einen erhöhten Simvastatin-Spiegel schließen. Durch ihre Hautfarbe, den systemischen Lupus erythematodes und die terminale Niereninsuffizienz wies die Patientin drei Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse auf, allerdings wurden diese Faktoren als Auslöser der Rhabdomyolyse ausgeschlossen. Weder Ciprofloxacin noch Amlodipin sind aus der Literatur bekannte Inhibitoren der Transportproteine P-gp oder OATP1B1. Zuletzt erschien die Erklärung plausibel, dass es hier zu einer verstärkten CYP3A4-Inhibition durch Kombination der CYP3A4-

Tab. 2. Laborparameter [nach 3]

Parameter	Wert
Nach Peritonitis-Diagnose	
■ Residuale Creatinin-Clearance	5 ml/min
■ Peritonealdialysat	1300 Zellen/µl, 47% Neutrophile
■ Urinmenge	1500 ml/Tag
Nach Auftreten der Rhabdomyolyse	
■ Creatinkinase	540 000 I. E./l (N < 200)
■ Lactatdehydrogenase	19 200 I. E./l (N < 248)
■ Aspartataminotransferase	1700 I. E./l (N < 50)
■ Serumcreatinin (max.)	12,4 mg/dl
■ Kalium	6,3 mmol/l
■ Phosphat	12,8 mg/dl
■ Calcium	2,9 mg/dl
Auf Intensivstation	
■ Serumcreatininkinase (max.)	816 000 I. E./l
■ Urinmenge	600 ml/Tag
■ Serumcarnitin	normal
■ Acylcarnitin	normal
■ Lymphozyten-Carnitin-palmitoyl-CoA-transferase 2	erhöhte Aktivität

N: Normwert

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

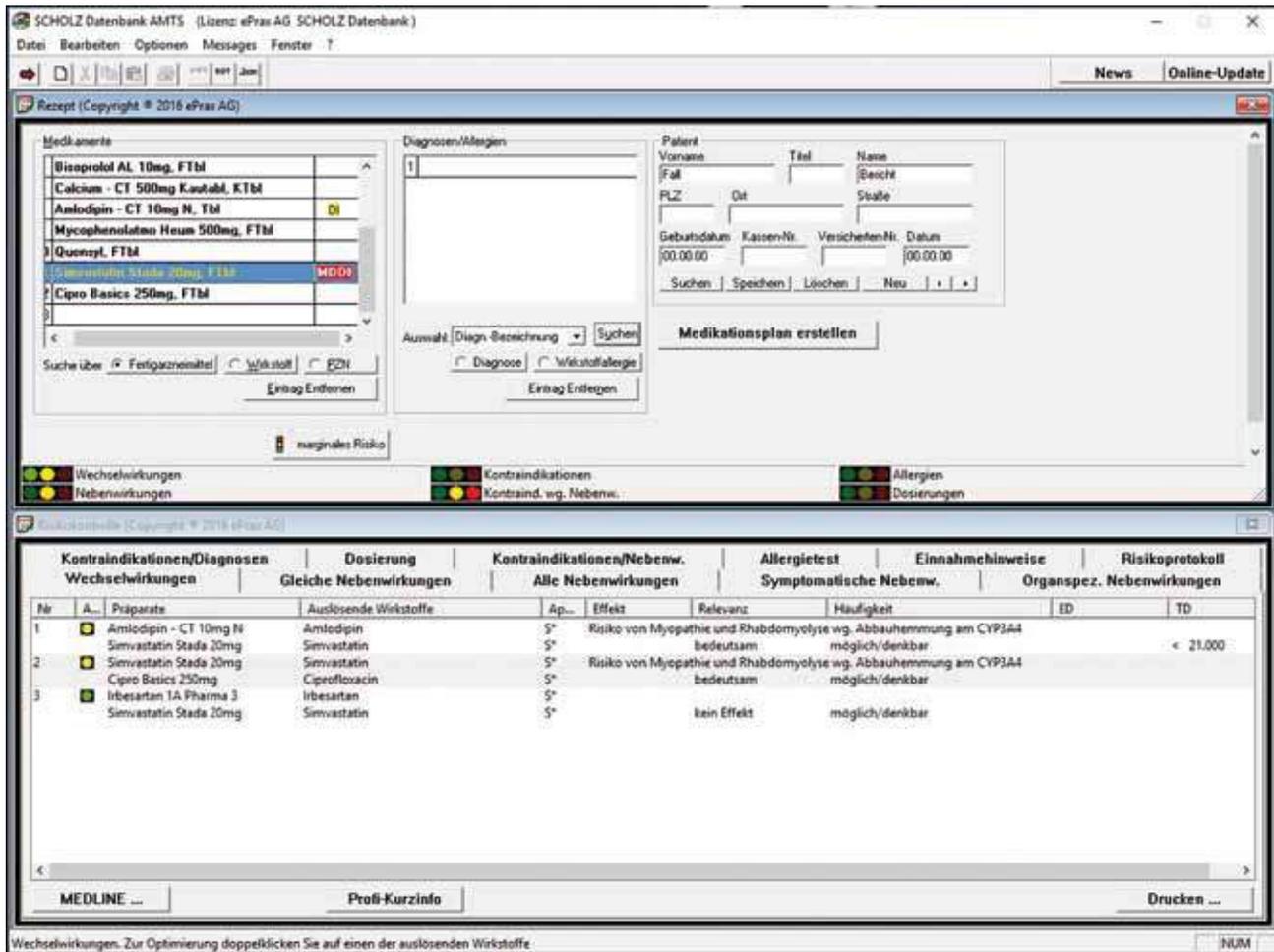


Abb. 1. Medikation der Patientin [nach 3] und Anzeige der Wechselwirkungen bei Fokussierung auf Simvastatin [mit freundlicher Genehmigung der ePrax AG]

Inhibitoren Amlodipin und Ciprofloxacin gekommen war. Es gibt zwei Fallberichte, in denen eine gleichzeitige Gabe von Simvastatin und Ciprofloxacin zu einer Rhabdomyolyse führte [9, 19], allerdings wurden in keinem der Fälle die Plasmaspiegel bestimmt. Bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Amlodipin hingegen ist aus In-vivo-Messungen bekannt, dass es zu einer Plasmaspiegelerhöhung um durchschnittlich etwa 60 % kommt [16, 21, 23]. Dies kann bekanntlich das Risiko von Myopathien und Rhabdomyolysen erhöhen.

Was sagt die Datenbank?

Nach der zusätzlichen Eingabe der Antibiotika wird in der Datenbank eine Veränderung deutlich: Neben

dem Simvastatin im Medikationsfenster erscheint nun der rote „MDDI-Button“, Abb. 1). Während vorher nur „DI“ („drug-interaction“) angezeigt wurde, wird nun auf eine multiple Interaktion hingewiesen, die Simvastatin betrifft. In klassischen Datenbanken muss der Anwender dieses Problem durch die Interpretation der einzelnen Wechselwirkungspärchen selbst erkennen. Auch in der Anzeige der pärchenweisen Wechselwirkungen der Datenbank sieht man die beiden Wechselwirkungen, die aggregiert zu einer Rhabdomyolyse führen können (Abb. 1).

Weiterhin zeigt der MDDI Calculator deutlich, dass es bei Zugabe von Ciprofloxacin zu einer erheblichen Erhöhung des Plasmaspiegels

von Simvastatin im Vergleich zur Ausgangssituation kommen kann (Abb. 2). Dabei wird die Berechnung der AUC-Erhöhung auf 510 % von folgenden Überlegungen im MDDI-Regelwerk geleitet: Das inhibitorische Potenzial und die AUC-Zunahme durch Amlodipin ist direkt aus In-vivo-Messungen bekannt [16, 21, 23]. Das Hemmpotenzial von Ciprofloxacin kann aus In-vivo-Messungen der AUC-Zunahme bei Sildenafil und Itraconazol abgeleitet werden [10, 22]. Dabei zeigt sich, dass Ciprofloxacin als durchaus mittelstarker – oft wenig zielführend als schwach eingestuft – Blocker insbesondere auf das gastrointestinale CYP3A4 einwirkt und so zu einer deutlichen Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Substraten

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

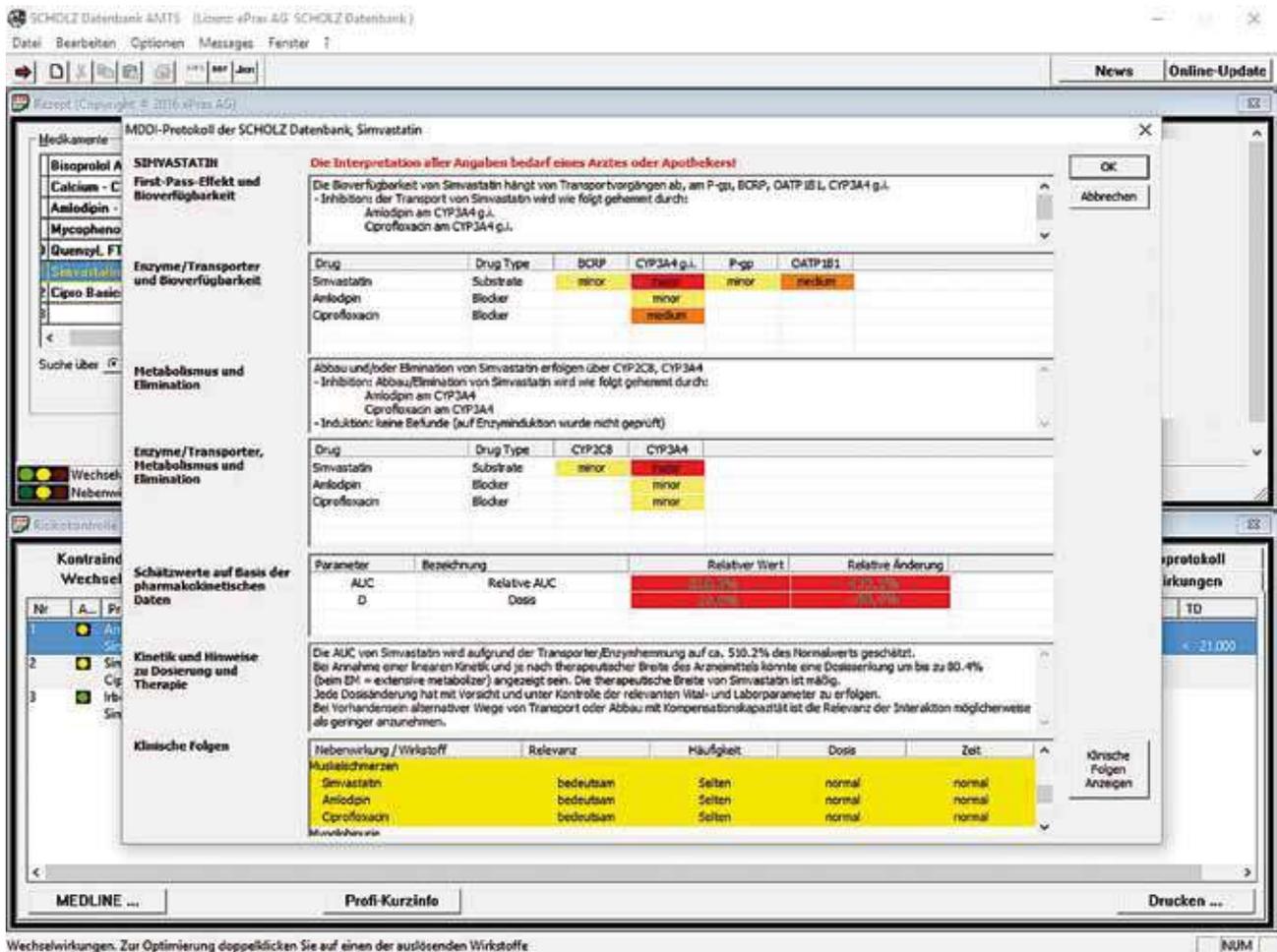


Abb. 2. MDDI-Protokoll der Interaktion zwischen Simvastatin, Amlodipin und Ciprofloxacin [mit freundlicher Genehmigung der ePrax AG]

führen kann. Auch die FDA betrachtet Ciprofloxacin als mittelstarken CYP3A4-Inhibitor, während Amlodipin eher als schwacher Blocker eingestuft wird [7]. Im Falle des stark CYP3A4-abhängigen Simvastatins (Tab. 1) lässt sich der Effekt von Ciprofloxacin allein in eine mögliche AUC-Zunahme von 274 % und im Zusammenspiel mit Amlodipin von 410 % auf insgesamt eine etwa 5-fach erhöhte AUC umrechnen. Eine solche AUC-Zunahme entspricht in ihrem Ausmaße dem, was die FDA infolge eines starken Enzym-Inhibitors erwartet [7].

Fazit

Dieser Fallbericht zeigt eindrucksvoll, dass es nicht genügt, Wechselwirkun-

gen nur pärenchenweise zu betrachten. Die Interaktion Simvastatin 20 mg mit dem CYP3A4-Inhibitor Amlodipin 10 mg wurde gemäß der aktuellen Dosierungsempfehlungen für Simvastatin von der Patientin gut toleriert. Die Vermutung der Autoren, dass die zusätzliche Gabe des CYP3A4-Inhibitors Ciprofloxacin zu einem stärkeren Plasmaspiegelanstieg bis in den toxischen Bereich des Simvastatins und dadurch zu der schwerwiegenden Rhabdomyolyse geführt hat, stimmt mit der Analyse durch die Interaktionssoftware überein. Zwei schwach bis mittelstark wirkende CYP3A4-Inhibitoren zusammen können eine Toxizität verursachen, die der durch einen starken Inhibitor vergleichbar ist. Es ist sehr wichtig, dass solche Si-

tuationen frühzeitig erkannt werden. Durch die älter werdende Bevölkerung und die steigende Anzahl von Patienten mit Polymedikation wird es in Zukunft immer wichtiger, ein geeignetes Tool zu haben, um alle Gefahrensituationen, in denen ein Arzneimittel von mehreren anderen Arzneimitteln beeinflusst wird, schnell zu erkennen. Zwar gibt es nur sehr wenige kinetische Studien zu multiplen Interaktionen. Basierend auf der Anwendung kinetischer Regeln und der Validierung mit verfügbaren In-vivo-Daten können solche multiplen Interaktionen dennoch – auch bei Beteiligung verschiedener Enzym- und Transportersysteme – erkannt und in ihrer Tragweite abgeschätzt werden.



Dipl.-Kaufmann Wolfgang U. Scholz ist Apotheker und Diplom-Kaufmann. 1980/81 verfasste er das Interaktionsnachsschlagewerk „SCHOLZ-Liste Arzneimittelwechselwirkungen“, baute seit den 80er-Jahren die SCHOLZ Datenbank als umfassendes elektronisches Arzneimittelkompendium auf und entwickelte ab 2012 den MDDI Calculator. Er ist Vorstand der ePrax AG.



Dr. Stefanie Brune ist Apothekerin und Leiterin der Medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung der ePrax AG München/Lüdenscheid.

Interessenkonflikterklärung

SB ist Leiterin der Med.-Wiss. Abteilung der ePrax AG.
WUS ist Vorstand der ePrax AG.

Severe rhabdomyolysis due to a multi drug drug interaction between simvastatin, amlodipine and ciprofloxacin

A severe drug drug interaction presented in a case report is analyzed using an interaction calculator called „MDDI calculator“. The MDDI (Multi Drug Drug Interactions) calculator provides a completely new view on drug interactions and enables the qualitative and quantitative description of the interaction potential of multiple drugs. In the case reported a 41-year old woman, stable on eleven drugs including simvastatin and amlodipine, developed severe rhabdomyolysis after additional use of three antibiotics including ciprofloxacin. Applying the MDDI calculator reveals at a glance that the interplay of simvastatin, the weak CYP3A4 inhibitor amlodipine and the moderate CYP3A4 inhibitor ciprofloxacin can be interpreted as the cause of the severe rhabdomyolysis reported. With about 10 % of the population in the industrialized countries on polypharmacy the application of efficient tools to analyze multiple drug interactions becomes more and more important and might help doctors and pharmacists to identify and avoid clinically important pharmacokinetic drug interactions even in complex multiple interaction scenarios.

Key words: amlodipine, anuria, ciprofloxacin, CYP3A4, DIT Drug Database, multi drug drug interaction, multiple drug interaction, muscle pain, myopathy, rhabdomyolysis, SCHOLZ Datenbank, simvastatin

Literatur

1. Braun B. hkk Gesundheitsreport 2012 – Polypharmazie.
2. Dartsch D. „Ich frag’ mal schnell meine Datenbank“. DAZ 2014;51:64.
3. De Schryver N, Wittebole X, Van den Bergh P, Haufroid V, et al. Severe rhabdomyolysis associated with simvastatin and role of ciprofloxacin and amlodipine co-administration. *Case Rep Nephrol* 2015;2015: 761393.
4. Fachinformation Simvastatin-Ct 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg Filmtabletten (Stand: August 2015).
5. Fachinformation Zocor 5 mg, 10 mg, 20 mg/ Zocor Forte 40 mg, 80 mg Filmtabletten (Stand: Juni 2015).
6. Fallah A, Deep M, Smallwood D, Hughes P. Life-threatening rhabdomyolysis following the interaction of two commonly prescribed medications. *Australas Med J* 2013;6:112–4.
7. FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers; Table 5. www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm [Zugriff am 3.5.2016]
8. FDA. Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury; June 2011.
9. Fountoulakis N, Khafizova L, Logothetis M, Fanti G, et al. Case report of rhabdomyolysis possibly

- associated to the interaction of ciprofloxacin with simvastatin. *Hellenic Journal of Atherosclerosis* 2013;1:65–7.
10. Hedaya MA, El-Afify DR, El-Maghraby GM. The effect of ciprofloxacin and clarithromycin on sildenafil oral bioavailability in human volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2006;27:103–10.
11. Hochman JH, Pudvah N, Qiu J, Yamazaki M, et al. Interactions of human P-glycoprotein with simvastatin, simvastatin acid, and atorvastatin. *Pharm Res* 2004;21:1686–91.
12. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol* 2009;158:693–705.
13. Lochner S, Buitkamp M, Kirch W. Polypharmazie – wie beurteilen Patienten die Medikamentenverschreibung der Ärzte. In: Böcken J, Braun B, Repschläger U (Hrsg.). *Gesundheitsmonitor*. Stuttgart: Thieme, 2011: 77–92.
14. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565–81.
15. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 2011;63:157–81.
16. Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, Uchida S, et al. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Hypertens Res* 2005;28
17. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35:1096–107.
18. Prueksaritanont T, Ma B, Yu N. The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by CYP3A, and not CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:120–4.
19. Sawant RD. Rhabdomyolysis due to an uncommon interaction of ciprofloxacin with simvastatin. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16:e78–9.
20. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015.
21. Son H, Lee D, Lim LA, Jang SB, et al. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014;29:120–8.
22. Sriwiryajan S, Samaeng M, Ridditid W, Mahattahanatrakul W, et al. Pharmacokinetic interactions between ciprofloxacin and itraconazole in healthy male volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2011;32:168–74.
23. Zhou YT, Yu LS, Zeng S, Huang YW, et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:17–26.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Supplement zur Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Stefan Fischer, Dr. Maja M. Christ, Dr. Bettina
Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Sauße;
Assistenz: Gabriele Frey, Eva Manzo
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail:
service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich
(Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August).
Preis im Abonnement jährlich € 104,00; Vorzugspreis
für Studenten jährlich € 60,-, jeweils zzgl. Versandkosten
(Inland € 25,80 Ausland € 49,-); Einzelheft

€ 12,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.;
Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen
jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das
Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander
folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und
verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es
nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit
beim Verlag gekündigt wird.
Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines
Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug
bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer
Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen
Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich ge-
schützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die
Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur
Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung,
zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektroni-
schen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung
von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien
an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbeson-
dere auch das Recht zur Herstellung elektronischer
Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung
und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche
Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das
Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustim-
mung des Verlags unzulässig.

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht un-
bedingt die Meinung der Redaktion wieder.
Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte
Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Ori-
ginalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publi-
kationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsna-
men, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeit-
schrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche

Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden
dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte
eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als
solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie
ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in die-
ser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder La-
borwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf
vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion
sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese An-
gaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für
Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikations-
formen und Laborwerte kann von Redaktion und Ver-
lag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder
Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung
der Fachinformation der verwendeten Präparate oder
gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten
festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und
die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen
gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen.
Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der
Redaktion mitteilen.

© 2016 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
ISSN 0723-6913

Grafisches Konzept:

Wessinger und Peng GmbH, Stuttgart

Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll

Druck und buchbinderische Verarbeitung:
W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG,
Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart