

Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Sacubitril/Valsartan und Statinen

Über eine seltene, aber wahrscheinlich wichtige Arzneimittelinteraktion auf der Ebene hepatozellulärer Transportproteine berichtet im Br. J. Clin. Pharmacol. eine Gruppe aus der Schweiz (1). In dem geschilderten Fall erlitt ein 85-jähriger Mann eine schwere Rhabdomyolyse mit Nierenversagen, weil er zugleich auch Sacubitril/Valsartan und Rosuvastatin eingenommen hatte.

Der beschriebene Patient hatte einen Diabetes mellitus, eine koronare Herzerkrankung sowie eine chronische Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Auswurfleistung unter 25%. Seine tägliche Vormedikation bestand aus 100 mg Acetylsalicylsäure, 50 mg Metoprolol, 200 mg Sacubitril/Valsartan (97/103 mg), 10 mg Torasemid, 12,5 mg Spironolacton, 10 mg Rosuvastatin und 100 mg Sitagliptin. Er wurde wegen kardialer Dekompensation stationär aufgenommen. Der erste Kreatininwert betrug 1,7 mg/dl, Kreatininkinase (CK) und Leberwerte waren zunächst normal. Der Patient wurde im Verlauf oligurisch, erhielt hohe Dosen Schleifendiuretika und aufgrund einer nicht anhaltenden Kammertachykardie Amiodaron. Nach 5 Tagen begannen starke Muskelschmerzen. Die CK war auf 6.794 U/l angestiegen, der Kreatininwert auf 5,8 mg/dl. Zudem waren GPT (1.103 U/l), das Bilirubin (2,45 mg/dl) und das Laktat (4,1 mmol/l) deutlich erhöht. Es folgte eine mehrtägige intensivmedizinische Behandlung. Der Kreatininwert stabilisierte sich bei 4,3 mg/dl, die Ödeme konnten langsam ausgeschwemmt werden, und die Laktat- und Leberwerte normalisierten sich wieder. Eine Hämodialyse konnte vermieden werden.

Der Ursprung der Rhabdomyolyse (maximale CK: 18.478 U/l) wurde von den behandelnden Ärzten einer toxischen Akkumulation von Rosuvastatin zugeordnet. Dessen maximale Plasmakonzentration lag bei 110 ng/ml, was mehr als 10mal so hoch ist wie die von 10 gesunden Freiwilligen nach Einnahme einer Einzeldosis von 10 mg Rosuvastatin. Die Akkumulation ist aus Sicht der Autoren zurückzuführen auf: 1. die akute Leberschädigung, 2. das akute Nierenversagen (beides durch ein „low cardiac output“) und 3. eine Wechselwirkung zwischen Sacubitril/Valsartan und Rosuvastatin auf der Ebene eines hepatozellulären Transportproteins.

Statine werden bekanntlich in der Leber metabolisiert. Die Aufnahme der Statine in die Hepatozyten erfolgt über Transportproteine an deren sinusoidalen Membran. Rosuvastatin ist wie die meisten Statine ein Substrat des Transportproteins OATP1B1 (Abk. OATP von engl.: Organic Anion Transporting Polypeptide). Bislang sind 11 OATP bekannt. Eine verminderte Funktion der OATP führt zu einer geringeren Elimination seiner Substrate. Solch eine Funktionsminderung kann genetisch bedingt sein oder durch Arzneimittelinteraktionen. Bestimmte Genotypen von SLCO1B1 (kodieren für den Transporter OATP1B1) gehen mit in einer „low function“ von OATP1B1 einher und können die Serumkonzentrationen von Statinen um das 2-3fache erhöhen. Für die Hochdosis-Behandlung mit Simvastatin wurde bei bestimmten Varianten des SLCO1B1-Gens eine Odds ratio für das Auftreten von Myopathien im Vergleich zum Wildtyp von 16,9 berechnet. In den USA wird eine regelhafte Bestimmung des SLCO1B1-Genotyps vor Beginn einer Statinbehandlung diskutiert (2), und viele Labors bieten diese Untersuchung auch in Deutschland und Österreich an.

Zu den Arzneimitteln, die die OATP1B1-Funktion hemmen, gehören u.a. Rifampicin, verschiedene Makrolidantibiotika und Virustatika, Ciclosporin und Gemfibrozil. Auch Sacubitril, eine der beiden Komponenten des Herzinsuffizienzmittels Sacubitril/Valsartan (Entresto®), ist laut Fachinformation ein Inhibitor der Transportproteine OATP1B1 und 1B3 (3). Die maximale Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöht sich in Anwesenheit von Sacubitril in vitro um das 2fache, und es gibt mindestens einen Fallbericht über eine Rhabdomyolyse nach 3-wöchiger Komedikation von Atorvastatin und Sacubitril (4). Die Fachinfo warnt daher auch: „Bei der gleichzeitigen Anwendung von Sacubitril/Valsartan und Statinen ist Vorsicht geboten.“

Rosuvastatin hat im Vergleich zu Atorvastatin eine noch höhere Affinität zu OATP1B1. Daher könnte das Ausmaß der Wechselwirkung bei gleichzeitiger Einnahme von Sacubitril und Rosuvastatin sogar noch größer sein als bei Atorvastatin. In einer kürzlich durchgeführten Tierstudie wurde eine um das 11-fache vergrößerte „Area Under the Curve“ von Rosuvastatin durch die gleichzeitige Verabreichung von Sacubitril gemessen (5).

Fazit: Sacubitril hemmt die hepatozellulären Transportproteine OATP1B1 und 1B3. Diese sind maßgeblich an der Aufnahme von Statinen in die Leber beteiligt. Wird dieser Weg durch Sacubitril blockiert, kann die Metabolisierung und Elimination von Statinen vermindert werden. Es resultieren höhere Serumkonzentrationen mit der Gefahr von Statin-Myopathien bzw. -Rhabdomyolysen. Diese Interaktion sollte bekannt sein, denn Sacubitril/Valsartan und Statine werden häufig gemeinsam verordnet.

Literatur

1. Previsdomini M, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2019 May 3. doi: 10.1111/bcp.13950.[Epub ahead of print]
2. Newman, C.B., et al.: Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2019, **39**, e38.
3. Fachinfo Entresto: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_de.pdf
4. Faber, E.S., et al.: Drug Saf. Case Rep. 2016, **3**, 14.
5. Moussa, B.A., et al.: Microchem. J. 2018, **143**, 31.