

Interaksjonsrisiko ved statinbytte

Sammendrag

Bakgrunn. Utgangspunktet for artikkelen er to bivirkningsmeldinger etter bytte fra atorvastatin til simvastatin. Simvastatininteraksjoner med henholdsvis warfarin og cytokrom P450 3A4-hemmeren diltiazem ble mistenkt som mulige årsaker til hendelsene (dødelig hjerneblødning med INR > 8 og myopati). For å belyse eventuelle forskjeller i interaksjonspotensial for atorvastatin og simvastatin har vi gjennomgått relevant litteratur.

Materiale og metode. Det ble søkt i databasene PubMed og ISI Web of Knowledge for å identifisere relevante interaksjonsstudier. I tillegg ble interaksjonsdatabaser med referanse til primærkilder, samt preparatomtaler gjennomgått.

Resultater. Én interaksjonsstudie ble identifisert for kombinasjonen warfarin-atorvastatin, men denne viste ingen relevante endringer i protrombintid. Tre interaksjonsstudier ble identifisert for kombinasjonen warfarin-simvastatin, og disse viste gjennomgående økt INR-verdi og/eller redusert dosebehov av warfarin (10–30 %) etter oppstart med simvastatin. I tre studier hadde man undersøkt interaksjonsgrad av simvastatin og atorvastatin med samme CYP3A4-hemmer i samme populasjon. I disse studiene økte plasmakonsentrasjonene av begge statinene, men økningene var flere ganger større for simvastatin enn for atorvastatin.

Fortolkning. Interaksjonsstudier viser at atorvastatin og simvastatin har forskjellig interaksjonspotensial mot warfarin og legemidler som hemmer CYP3A4-metabolisme. Det er viktig å vurdere risikoen for interaksjoner ved bytte til eller oppstart av simvastatinbehandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Espen Molden

Farmasøytisk institutt
Universitetet i Oslo

Tone Westergren

tone.westergren@rikshospitalet.no
RELIS Sør
Rikshospitalet–Radiumhospitalet
0027 Oslo

Norge har det høyeste statinforbruket i Europa (1). I 2004 brukte om lag 270 000 nordmenn statiner, tilsvarende en kostnad på ca. 900 millioner kroner (2). Samfunnskostnadene ved statinbruk var bakgrunnen for at norske myndigheter i 2005 besluttet at simvastatin skal være foretrukket statin, siden patenttiden for dette statinet er gått ut og det dermed er vesentlig billigere enn de andre (2). Dette innebærer at alle pasienter skal behandles med simvastatin såfremt det ikke foreligger tungtveiende medisinske grunner til å bruke andre lipidsenkende legemidler (2). Før denne ordningen ble innført var atorvastatin mest brukt (3), og følgelig har mange pasienter den siste tiden fått endret statinbehandling fra atorvastatin til simvastatin.

Utgangspunktet for artikkelen er to bivirkningsmeldinger til regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS)/Statens legemiddelverk (SLV) i forbindelse med bytte fra atorvastatin til simvastatin (tab 1) (4). Den ene pasienten døde av hjerneblødning, og bivirkningen ble mistenkt å være utløst av en interaksjon mellom warfarin og simvastatin (tab 1). Den andre pasienten utviklet myopatisymptomer og pustebesvær, og man mistenkte at dette var utløst av en interaksjon mellom simvastatin og cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hemmeren diltiazem (tab 1). For å belyse eventuelle forskjeller mellom atorvastatin og simvastatin i interaksjonspotensial mot warfarin og CYP3A4-hemmere har vi gjennomgått relevant litteratur.

Materiale og metode

Det ble gjort søk i databasene PubMed og ISI Web of Knowledge for å identifisere interaksjonsstudier som omhandlet kombinert bruk av atorvastatin/simvastatin med warfarin eller legemidler som hemmer metabolisme via enzymet CYP3A4 (amiodaron, diltiazem, verapamil, erytromycin, klaritromycin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, nelfinavir, ritonavir og nefazodon). Søkene ble gjort i mai/juni 2006 og søkekriterier var

kombinasjon av virkestoffnavn i tittel, sammendrag eller nøkkelord. Preparatomtaler av atorvastatin og simvastatin, samt interaksjonsdatabasene www.interaktionsdatabasen.dk og www.cyp450.no som refererer til primærkilder, ble også gjennomgått.

I litteraturgjennomgangen inkluderte vi alle interaksjonsstudier for kombinasjonene simvastatin-warfarin og atorvastatin-warfarin som inneholdt informasjon om relativ endring i INR/protrombintid, dosebehov og/eller clearance av warfarin. Tilsvarende inkluderte vi alle studier med CYP3A4-hemmere når simvastatin og atorvastatin hadde blitt undersøkt med den samme CYP3A4-hemmeren. I kombinasjon med CYP3A4-hemmere ble relativ endring i plasmakonsentrasjon (areal under plasmakonsentrasjon tidskurve; AUC) av henholdsvis atorvastatin og simvastatin notert.

Resultater

Studier med warfarin

En interaksjonsstudie ble identifisert for kombinasjonen atorvastatin-warfarin, mens tre studier ble identifisert for kombinasjonen simvastatin-warfarin. Resultater fra studiene er oppsummert i tabell 2 (5–8).

I studien med atorvastatin ble protrombintiden fulgt i 15 dager hos 12 warfarin-behandlede pasienter etter oppstart med atorvastatin 80 mg daglig (5). Det ble observert en liten nedgang tre til fem dager etter oppstart med atorvastatin (maks endring ved dag 4: 18,2 ms → 17,0 ms, –8,6%; $p = 0,0001$), men denne ble vurdert som ikke relevant, siden protrombintiden ved dag 15 var lik utgangsverdien (5).

I to av studiene med simvastatin hadde man undersøkt endring i INR hos warfarin-behandlede pasienter. Den første studien



Hovedbudskap

- Det er meldt to bivirkninger etter bytte fra atorvastatin til simvastatin der interaksjon ble mistenkt som utløsende årsak
- En litteraturgjennomgang viser at atorvastatin og simvastatin har forskjellig interaksjonspotensial
- Det er viktig å vurdere mulig interaksjonsrisiko ved bytte til eller oppstart av behandling med simvastatin

Tabell 1 Sammendrag av bivirkningsmeldinger etter statinbytte

	Melding 1	Melding 2
Pasient	Kvinne, 82 år	Kvinne, 72 år
Statinbytte	Fra atorvastatin (Lipitor) 10 mg daglig til simvastatin 10 mg daglig	Fra atorvastatin (Lipitor) 40 mg daglig til simvastatin 80 mg daglig
Andre legemidler	Acetylsalisylsyre (Albyl-E) Warfarin (Marevan)	Sotalol Diltiazem (Cardizem Retard) Warfarin (Marevan)
Forløp	Pasienten hadde brukt warfarin i 20 år som profylakse mot dyp venetrombose. INR-verdiene hadde vært stabile (1,7–3,1) over flere år med en ukentlig dose på 17,5 mg. Før statinbytte var INR-verdi 2,6. Ved rutinekontroll fire uker etter bytte til simvastatin ble det påvist INR-verdi > 8. Pasienten ble innlagt i sykehus og behandlet med fytomenadion (Konakion), men døde av en hjerneblødning dagen etter	Pasienten ble statinbehandlet på grunn av familiær hyperlipidemi. En uke etter overgang fra atorvastatin til simvastatin var hun kraftløs og makteløs, uvel og hadde pustebesvær. Symptomene vedvarte under behandling med simvastatin og forsvant etter overgang til atorvastatin. Kreatinkinase (CK) ble ikke målt under hendelsesforløpet. Det ble ikke rapportert endringer i INR-verdi etter bytte til simvastatin
Årsaksvurdering	RELIS har klassifisert dette som en sannsynlig bivirkning av warfarin ifølge gjeldende definisjon (4). Bivirkningen kan ha vært utløst av interaksjon med simvastatin. Acetylsalisylsyre kan ha bidratt til blødningen uten å påvirke INR	RELIS har klassifisert dette som en sannsynlig bivirkning av simvastatin ifølge gjeldende definisjon (4). Bivirkningen kan ha vært utløst av interaksjon med CYP3A4-hemmeren diltiazem

viste en gjennomsnittlig INR-økning på 13 % (2,42 → 2,74; $p = 0,002$) etter bytte fra pravastatin (median dose 20 mg) til simvastatin (median dose 20 mg) hos 46 pasienter (6). Antall pasienter med INR > 3,0 økte fra seks til 16 etter bytte til simvastatin ($p = 0,026$) (6). Den andre studien viste en gjennomsnittlig INR-økning på 27 % (2,50 → 3,15; $p < 0,003$) etter oppstart med simvastatin (dose ikke oppgitt) hos 29 pasienter som ikke brukte statin fra før (7). Samtidig var doseringen av warfarin i gjennomsnitt redusert med 10 % (ikke statistisk signifikant) (7). En tredje studie sammenliknet dosebehovet og farmakokinetikken av warfarin hos 56 simvastatinbehandlede pasienter (snittdose 27,5 mg) med 56 kontrollpasienter uten statinbehandling (8). Dosebehovet av warfarin var 18 % lavere i simvastatin-gruppen, samtidig som clearance av S- og R-warfarin var redusert med henholdsvis 18 % ($p = 0,03$) og 23 % ($p = 0,01$).

Studier med CYP3A4-hemmere

Interaksjonsstudier med atorvastatin og simvastatin i kombinasjon med den samme CYP3A4-hemmeren ble funnet for erytro-

mycin, itraconazol, klaritromycin, nelfinavir og ritonavir. Resultater fra disse studiene er oppsummert i tabell 3 (9–17).

Plasmakonsentrasjonsnivåene av begge statinene økte sammen med alle CYP3A4-hemmere, men gjennomgående økte nivåene av simvastatin flere ganger mer enn nivåene av atorvastatin. Dette gjaldt både endring av umetabolisert syreform av statinet (HMG-CoA-reduktasehemmende form) og summen av umetabolisert syreform og farmakologisk aktive metabolitter.

I tre av studiene ble atorvastatin og simvastatin undersøkt i samme forsøkspopulasjon med samme CYP3A4-hemmer, hemmerdosering og studiedesign, noe som styrker sammenlikningen av atorvastatins og simvastatins følsomhet overfor CYP3A4-hemmere. I figur 1 er forskjellene i interaksjonsgrad i disse studiene illustrert. Sammen med klaritromycin og ritonavir økte den aktive syreformen av simvastatin henholdsvis tre og åtte ganger mer enn syreformen av atorvastatin (13, 17). I studien med nelfinavir økte summen av syreformen og de aktive metabolittene tre til fire ganger mer for simvastatin enn for atorvastatin (16).

Diskusjon

Interaksjoner med warfarin

Resultater fra interaksjonsstudier indikerer at interaksjonspotensialet mot warfarin er større for simvastatin enn for atorvastatin (tab 2). En økning i INR-verdi ved bytte fra atorvastatin til simvastatin synes derfor rimelig ut ifra litteraturredata, men de gjennomsnittlige interaksjonseffektene i kliniske studier er langt mindre enn det som ble observert i pasienten med INR-økning fra 2,6 til > 8 etter oppstart med simvastatin (tab 1). Interaksjonsgrad av samme legemiddelkombinasjon kan imidlertid variere mye fra person til person.

Mekanismen bak interaksjonen mellom simvastatin og warfarin er ukjent. Det er diskutert om simvastatin kan ha hemmende effekt på CYP2C9 (7, 8) som metaboliserer S-warfarin (mest aktiv og klinisk interessant enantiomer). Simvastatin er vist å redusere clearance av S-warfarin i pasienter (8), men ut ifra metabolismestudier in vitro er det lite sannsynlig at simvastatin hemmer CYP2C9 (18, 19). Det er mer trolig at simvastatin hemmer andre eliminasjonsveier av S-warfarin. I så fall vil pasienter med en genetisk

Tabell 2 Oppsummering av resultater fra interaksjonsstudier med warfarin i kombinasjon med henholdsvis atorvastatin og simvastatin. Tallene angir gjennomsnittsendringer, og strek i tabellceller betyr at den aktuelle variabelen ikke ble undersøkt. INR = internasjonalt harmonisert ratio

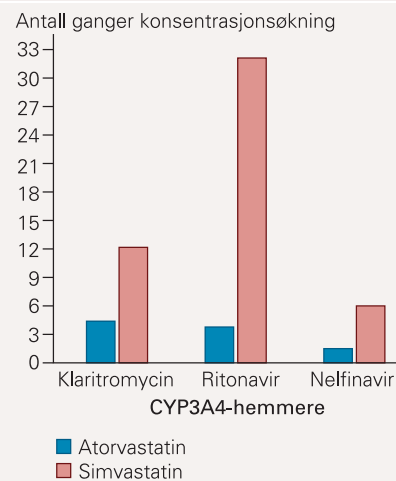
Statin	Antall (snittalder) ¹	Δ Effekt		Δ Dosebehov	Δ Clearance		Referanse
		INR	Protrombintid		S-warfarin	R-warfarin	
Atorvastatin	12 (62 år)	–	Uendret ²	–	–	–	(5)
Simvastatin	46 (68 år)	+13 %	–	–	–	–	(6)
Simvastatin	29 (mangler)	+27 %	–	–10 %	–	–	(7)
Simvastatin	56 (72 år) ³	–	–	–18 %	–18 %	–23 %	(8)
	56 (72 år) ⁴	–	–	–	–	–	

¹ Der studiene inneholder en gruppe, er pasientene sin egen kontroll, mens ved to grupper er disse paralleller med og uten simvastatin

² Basert på målinger før og etter 15 dagers behandling med atorvastatin (en liten nedgang i protrombintid observert etter 3–5 dagers kombinasjonsbehandling)

³ Pasienter med simvastatin

⁴ Pasienter uten simvastatin

Figur 1


Antall ganger økning i serumkonsentrasjon av simvastatin og atorvastatin kombinert med CYP3A4-hemmere i studier med samme forsøkspopulasjon og doseringsbetingelser (13, 16, 17).

redusert metabolisme via CYP2C9 (en av tre personer) være mer følsomme overfor en interaksjon. Det er usikkert om dette gjaldt pasienten i bivirkningsmeldingen, men et relativt lavt dosebehov (2,5 mg/dag) for å oppnå målverdi av INR kan indikere redusert CYP2C9-metabolisme (20). Pasientens høye alder (82 år) kan også ha vært en mulig forverrende faktor (21, 22).

Etter det vi kjenner til, er det ikke publisert kasuistikkrapporter med alvorlig økt INR av warfarinbehandling etter oppstart med simvastatin. I kombinasjon med acenocoumarol, et antikoagulerende kumarin som likner på warfarin farmakodynamisk og farmakokinetisk, er det imidlertid publisert et tilfelle med INR-økning fra stabil verdi mellom 2 og 3,5 til ca. 9 tre uker etter oppstart med simvastatin 20 mg daglig (23). Hendelsen medførte ingen blødning og INR returnerte til normal verdi etter seponering av simvastatin (23).

Interaksjoner med CYP3A4-hemmere

Både simvastatin og atorvastatin metaboliseres hovedsakelig via enzymet CYP3A4, og for begge del er det rapportert en rekke tilfeller av rabdomyolyse sammen med legemidler som hemmer dette enzymet (24). Resultater fra kontrollerte interaksjonsstudier viser imidlertid at kombinasjonen av simvastatin og en CYP3A4-hemmer gir flere ganger større plasmakonsentrasjonsøkning enn tilfellet er for atorvastatin (tab 3, fig 1). Dette kan forklare at pasienten som opplevde bivirkning av simvastatin, mistenkt utløst eller forverret av en interaksjon med diltiazem, kunne tolerere kombinasjonen atorvastatin-diltiazem (tab 1). Et poeng er likevel at pasienter kan få muskelbivirkning av ett statin, men ikke av et annet, uten at det er åpenbare interaksjoner til stede. Det er også viktig å påpeke at rabdomyolyse i kombinasjon med diltiazem både er beskrevet for simvastatin (25–27) og for atorvastatin (28).

Alvorlige muskelbivirkninger av statiner er noe som rammer relativt få pasienter, men det er viktig å forebygge slike hendelser. Hos enkelte kan muskeltoksisiteten gi kraftige stigninger i kreatinkinase (CK)-konsentrasjonen og progrediere til rabdomyolyse med nyresvikt, leversvikt og metabolsk acidose som mulige konsekvenser. Uforholdsmessig mange rapporter av rabdomyolyse ved bruk av cerivastatin var årsaken til at dette statinet ble trukket fra markedet i 2001 (29).

Høy dose/plasmakonsentrasjon og høy alder (> 70 år) regnes som viktige risikofaktorer for å utvikle alvorlig muskelbivirkning av statiner (30, 31). Pasienten som opplevde muskelbivirkning ved bytte fra atorvastatin til simvastatin, var 72 år og ble behandlet med høyeste anbefalte dose (80 mg). I interaksjonsstudier med diltiazem er simvastatin-konsentrasjonen vist å øke fra to til fem ganger (32, 33), noe som innebærer at hun trolig er blitt eksponert for en plasmakonsentrasjon tilsvarende en daglig simvastatindose i størrelsesorden 160–400 mg. Dette illustre-

rer at slike interaksjoner bør tas på alvor i en tid der pasientene som får statin, blir eldre og behandlingen mer aggressiv.

Praktiske forholdsregler

I forbindelse med innføringen av simvastatin som foretrukket statin er interaksjoner og bivirkninger anført som særlige grunner til å bruke et annet statin enn simvastatin (2). En mulig interaksjonsproblematikk mellom warfarin og simvastatin ble ikke nevnt spesielt (2). Basert på de relativt beskjedne interaksjonseffektene i kliniske studier er det ingen grunn til å fraråde bytte til eller oppstart av simvastatin hos pasienter som behandles med warfarin, men bivirkningsmelding 1 (tab 1) tyder på at et lite antall pasienter kan rammes av en potensielt alvorlig interaksjon. Det er derfor viktig å gjøre kontrollmålinger av INR før og relativt kort tid etter at simvastatin er initiert og nedjustere warfarindosen hvis INR er økt (31). Basert på en gjennomsnittlig warfarinhalveringstid på 40 timer og forutsatt at interaksjonen er farmakokinetisk betinget, virker det rimelig å gjøre en ny måling etter 1–2 uker. Ved eventuelt bytte fra fluvastatin til simvastatin kan INR-verdien reduseres på grunn av at fluvastatin trolig interagerer sterkere med warfarin enn simvastatin (34).

SLV vurderte det som uproblematisk å bytte mellom atorvastatin og simvastatin med tanke på interaksjoner, siden begge statinene metaboliseres via CYP3A4 (2). Vi støtter fullt ut at atorvastatin og simvastatin har et felles interaksjonspotensial med CYP3A4-hemmere, men mener det er behov for en nyansering basert på en vesentlig høyere relativ økning i plasmakonsentrasjonen av simvastatin enn av atorvastatin i interaksjonsstudier. Bivirkningsmelding 2 (tab 1) indikerer at denne forskjellen kan bli klinisk relevant hos enkelte pasienter. Når det planlegges bytte til simvastatin fra andre statiner, vil vi derfor anbefale at det tas forholdsregler med tanke på pasienter som er under langvarig behandling med en CYP3A4-hemmer. Det samme gjelder oppstart av behandling med simvastatin hos nye pasienter. Legemidler man bør være spesielt oppmerksom på er hivproteasehemmere (f.eks. nelfinavir og ritonavir), amiodaron, diltiazem og verapamil. Kombinert bruk av hivproteasehemmere er kontraindisert i simvastatins preparatomtale, mens maksimalt 20–40 mg er anbefalt sammen med amiodaron, diltiazem og verapamil (31). Pasienter med høy alder (> 70 år) og/eller redusert organfunksjon er spesielt sårbare for muskelbivirkninger (31), og ved kombinasjonsbehandling med amiodaron, diltiazem eller verapamil hos denne pasientgruppen bør man etter vår vurdering unngå simvastatin og heller velge pravastatin eller fluvastatin (ikke vesentlig CYP3A4-metabolisme).

Ciklosporin var ikke involvert i noen av bivirkningsmeldingene som dannet utgangspunkt for denne artikkelen, men det er viktig

Tabell 3 Oppsummering av resultater fra interaksjonsstudier mellom atorvastatin/simvastatin og CYP3A4-hemmere. Tallene angir antall ganger økning i gjennomsnittlig areal under plasmakonsentrasjonstidskurven (AUC) sammen med CYP3A4-hemmere i kontrollerte interaksjonsstudier med om lag 10–15 friske forsøkspersoner. Strek i tabellceller betyr at den aktuelle variabelen ikke ble undersøkt

CYP3A4-hemmer	Δ Atorvastatin AUC			Δ Simvastatin AUC		
	Syre ¹	Syre + aktive metabolitter ²	Referanse	Syre ¹	Syre + aktive metabolitter ²	Referanse
Erytromycin	–	1,3	(9)	3,9	–	(10)
Itrakonazol	2,5/3,3 ³	1,5	(11–13)	19,0	5,2	(14)
Klaritromycin	4,5	1,8	(13, 15)	12,2	–	(13)
Nelfinavir	–	1,7	(16)	–	6,1	(16)
Ritonavir ⁴	3,9	1,7	(17)	32,2	–	(17)

¹ Umetabolisert syreform av statinet (HMG-CoA-reduktasehemmende form)

² Umetabolisert syreform + farmakologisk aktive syremetabolitter

³ Tall fra to ulike studier

⁴ Ritonavir ble i interaksjonsstudien med atorvastatin gitt som kombinasjonspreparat med sakinavir (17)

å være klar over at samtidig bruk av ciklosporin kan øke plasmakonsentrasjonen av statiner kraftig og er forbundet med økt risiko for rhabdomyolyse (30, 35). Simvastatin kan ifølge preparatomtale kombineres med ciklosporin i en maksimaldose på 10 mg daglig (31), men hos transplanterte pasienter som behandles med ciklosporin, regnes pravastatin og fluvastatin som de sikreste alternativene (35).

Oppsummering

For å begrense kostnadene ved lipidsenkende behandling er det bestemt at simvastatin skal være foretrukket statin, og mange pasienter har derfor byttet statinbehandling den siste tiden. Selv om kausalitet i bivirkningsrapporter alltid vil være usikker, illustrerer de to meldingene etter terapiskifte fra atorvastatin til simvastatin at man bør være oppmerksom på en mulig interaksjonsrisiko ved statinbytte. En gjennomgang av relevant litteratur støtter at det er forskjeller mellom atorvastatin og simvastatin når det gjelder interaksjonspotensial mot warfarin og legemidler som hemmer metabolisme via enzymet CYP3A4. Simvastatin skiller seg også i interaksjonsprofil fra pravastatin og fluvastatin. Ved bytte til og oppstart av simvastatin anbefaler vi at det tas praktiske forholdsregler hos pasienter som behandles med warfarin, CYP3A4-hemmere og/eller ciklosporin.

Oppgitte interessekonflikter: Espen Molden har mottatt honorar for undervisningsopplegg fra Novartis og MSD, som markedsfører henholdsvis fluvastatin og simvastatin. Tone Westergren har ingen oppgitte interessekonflikter.

Forfatterne takker Maren Johansen (RELIS Øst), Lise von Tangen-Jordan (RELIS Sør) og legene som meldte de aktuelle bivirkningene.

Litteratur

- Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P et al. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997–2003. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 543–51.
- Statens legemiddelverk. Statiner – nye vilkår for refusjon (13.04.2005). www.legemiddelverket.no/ (1.8.2006).
- www.legemiddelverket.no/ (1.8.2006).
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–9.
- Stern R, Abel R, Gibson GL et al. Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 1062–4.
- Lin JC, Ito MK, Stolley SN et al. The effect of converting from pravastatin to simvastatin on the pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 86–90.
- Hickmott H, Wynne H, Kamali F. The effect of simvastatin co-medication on warfarin anticoagulation response and dose requirements. *Thromb Haemost* 2003; 89: 949–50.
- Sconce EA, Khan TI, Daly AK et al. The impact of simvastatin on warfarin disposition and dose requirements. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1422–4.
- Siedlik PH, Olson SC, Yang BB et al. Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 501–4.
- Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 177–82.
- Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 58–65.
- Mazzu AL, Lasseter KC, Shamblen EC et al. Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 391–400.
- Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1140–6.
- 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.
- Amsden GW, Kuye O, Wei GC. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 444–9.
- Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH et al. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3445–50.
- Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *Aids* 2002; 16: 569–77.
- Trancon C, Leemann T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 209–15.
- Sakaeda T, Fujino H, Komoto C et al. Effects of acid and lactone forms of eight HMG-CoA reductase inhibitors on CYP-mediated metabolism and MDR1-mediated transport. *Pharm Res* 2006; 23: 506–12.
- Hillman MA, Wilke RA, Caldwell MD et al. Relative impact of covariates in prescribing warfarin according to CYP2C9 genotype. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 539–47.
- Pautas E, Gouin-Thibault I, Debray M et al. Haemorrhagic complications of vitamin K antagonists in the elderly: risk factors and management. *Drugs Aging* 2006; 23: 13–25.
- Reikvam A, Madsen S, Landmark K. Antitrombotisk profylakse etter hjerteinfarkt – acetylsalisylsyre, warfarin eller begge? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1838–40.
- Grau E, Perella M, Pastor E. Simvastatin-oral anticoagulant interaction. *Lancet* 1996; 347: 405–6.
- Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1096–107.
- Bae J, Jarcho JA, Denton MD et al. Statin specific toxicity in organ transplant recipients: case report and review of the literature. *J Nephrol* 2002; 15: 317–9.
- Kanathur N, Mathai MG, Byrd RP jr. et al. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis. *Tenn Med* 2001; 94: 339–41.
- Peces R, Pobes A. Rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatin and diltiazem. *Nephron* 2001; 89: 117–8.
- Lewin JJ 3rd, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1546–9.
- Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 205–7.
- Antons KA, Williams CD, Baker SK et al. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med* 2006; 119: 400–9.
- Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Zocor. www.legemiddelverket.no/preparatomtaler (Sist endret: 24. februar 2006) (1.8.2006).
- Mousa O, Brater DC, Sunblad KJ et al. The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 267–74.
- Watanabe H, Kosuge K, Nishio S et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Life Sci* 2004; 76: 281–92.
- Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 285–90.
- Åsberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003; 63: 367–78.

Manuskriptet ble mottatt 7.8.2006 og godkjent 29.11.2006. Medisinsk redaktør Michael Brethauer.