

Vergleichstabelle HMG-CoA Hemmer (Statine)

KD : 023.015
Version : 03
Gültig ab : 02.09.2016
Seite : 1 von 1

Erstellt: C. Zaugg; Revision: K. Keijzers

Geprüft: H. Jegge; Revision: C. Zaugg

Freigegeben: C. Zaugg / Prof. B. Müller; Revision: C. Zaugg

	Atorvastatin (-Pfizer®)	Pravastatin (Selipran®)	Rosuvastatin (Crestor®)	Simvastatin (Zocor®)	Fluvastatin (Lescol®)	Pitavastatin (Livazo®)
Aktuell KSA-Artikel	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Generikum	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein
Darreichungsform	Tbl 10mg, 20mg, 40mg, 80mg	Tbl 20mg, 40mg	Tbl 5mg, 10mg, 20mg	Tabl 20mg, 40mg, 80mg	Kps 20mg, 40mg, RetTbl 80mg	Tbl 1mg, 2mg, 4mg
Kombi mit (nicht KSA-Liste):	Amlodipin 5, 10 mg (Caduet)			Ezetimibe 10mg (Inegy)		
Indikation Hypercholesterolämie:	Alle Statine sind zur Behandlung der primären Hypercholesterolämie sowie Hyperlipidämien (Mischformen) und der familiären, heterozygoten Hypercholesterolämie (Ausnahme: Pravastatin) zugelassen. Zur Behandlung der homozygoten Hypercholesterolämie zugelassen sind nur Atorvastatin, Simvastatin und Rosuvastatin [1].					
Indikation Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse	Statine sind zur Primär- und Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit verschiedenen Risikofaktoren indiziert (Ausnahme: Pitavastatin); jedoch besitzt nicht jede Substanz die genau gleiche Zulassung (in Abh. der vorhandenen Studien, s. Kompendium). Die breiteste Zulassung haben Simvastatin, Atorvastatin und Pravastatin; für Fluvastatin gibt es nur begrenzt Studien mit harten klinischen Endpunkten.					
Kontraindikationen [1]	Cholestasis, Myopathien	Cholestase	Kreatininclearance < 30 ml/min, Myopathie, Komedikation mit Ciclosporin.	Komedikation mit starken CYP3A4-Hemmern (z.B. Azol-Antimykotika, Clarithromycin, HIV-Proteasehemmer) Ciclosporin, Gemfibrozil,		Myopathie, Komedikation mit Ciclosporin, Makrolidantibiotika, Gemfibrozil, Fusidinsäure, schwere Leberfunktionsstörung
	Aktive Lebererkrankungen, Transaminase persistierend 3x oberhalb des oberen Normbereichs, Frauen in gebärfähigem Alter ohne verlässliche Kontrazeption, Schwangerschaft und Stillzeit.					
Initialdosis [1]	1x10mg	10-40mg	5-10mg	10mg-20 mg	20-80mg	1mg
Erhaltungsdosis [1]	10-80mg	10-40mg	5-20mg	10-40mg	20-80mg	1-4mg (Standarddosis: 2mg)
Maximale Tagesdosis [1]	80mg	40mg (FDA: 80mg [2], Dosen > 40 mg aber kaum noch zusätzliche Effekte [4])	20mg (40mg unter Monitoring durch Spezialist)	80mg (nur noch bei Patienten welche schon chronisch 80mg einnehmen, jedoch hohes Myopathierisiko [4])	80mg	4mg
Dosisanpassungen [1]	Komedikation mit Ciclosporin: max. 10mg/d	Komedikation mit Ciclosporin: mit 10mg/d beginnen, vorsichtig steigern, max 20mg/d. Bei Niereninsuffizienz mit niedrigen Dosen beginnen.	40mg kontraindiziert bei Asiaten, prädisponierenden Faktoren für Myopathien (s. unten) und Kreatininclearance < 60 ml/min. Child-Pugh Score >9 Pkte: 5 mg.	Komedikation: max. 10mg/d: Fibrate (ausser Fenofibrat), Myopamil, Diltiazem Max. 20mg/d: Amlodipin, Amiodaron, Ranolazin. Kreatininclearance < 30ml/min: Vorsicht bei Dosen > 10mg/d.	Vorsicht bei der Komedikation mit Fluconazol oder Ciclosporin (1), Dosisanpassung auf 20mg/d in Erwägung ziehen (4).	Kreatininclearance <30ml/min, Dialyse oder eingeschränkte Leberfunktion max. 2mg/d.
Bemerkung zur Dosierung [1]	Einmaltägliche Gabe. Dosisanpassung in 4-Wochen Intervallen. Einnahme am Abend empfohlen (-> Cholesterinproduktion nachts höher). Atorvastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin können dank langer HWZ ggf. auch morgens eingenommen werden.					
Wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) [2]	Die Statine verursachen weniger oft UAW als die meisten anderen Lipid-senkenden Arzneimitteln und sind i. A. gut verträglich [4]. Häufigste UAW: Vorübergehender Anstieg der Leberwerte (< 1%) Asthenie, Myopathie (mit/ohne CK-Anstieg, 0.01% (niedrig dosiert) bis 1% (hochdosiert); in Beobachtungsstudien melden bis zu 10% der Patienten Muskelbeschwerden [1,5]), Schwerwiegende UAW: Hepatotoxizität, Rhabdomyolyse (< 0.01% [6]). Leberwertkontrolle vor Therapiebeginn, Routinemässig nur bei vorbestehenden Leberschäden; Dosisreduktion oder Therapiestopp falls AST/ALT oberhalb 3x des oberen Normbereichs [4]. Bei moderat erhöhten Leberwerten bei nichtalkoholischer Fettleber können diese unter Therapie auch abnehmen [6] Myopathie-Risiko: dosisabhängig. Risikofaktoren: Statin-, Lipidsenker-Myopathie anamnestisch, Hypothyreose, Multisystemerkrankungen, Myopathie in Familienanamnese, exzessiver Alkoholkonsum, Plasmaspiegelerhöhung durch Interaktion (s. unten), grosse chirurgische Eingriffe, vorbestehende muskuläre Pathologie [5].					
Wichtigste Interaktionen [1]	CYP3A4 Hemmer, Grapefruitsaft (>250ml/d), Digoxinspiegel↑, Vitamin-K-Antagonist: INR↑ möglich.	Colestyramin: Pravastatinpiegel↓	Proteaseinhibitoren, Niacin (Myopathie-risiko↑); CYP2C9 Hemmer (klin. Relevanz unklar); Vitamin-K-Antagonist.: INR↑.	CYP3A4 Hemmer, Grapefruitsaft (>250ml/d), Digoxinspiegel↑	Proteaseinhibitoren. CYP2C9 Hemmer, Vit-K-Antag.: INR↑ möglich.	Erythromycin und weitere Makrolid Antibiotika.
	Gemfibrozil: Myopathierisiko ↑↑ (Gemfibrozil hemmt OATP und CYP2C9) übrige Fibrate (Fenofibrat, Bezafibrat) geringeres Myopathierisiko [3,4]. Ciclosporin, Fusidinsäure: Myopathierisiko↑ (Ciclosporin hemmt OATP, CYP3A4, P-GP) daher bei Kombination Ciclosporin – Statin niedrige Statindosen empfohlen [1,3,4]. Bei Kombination mit CYP3A4-Hemmern oder Induktoren ist Pravastatin oder Rosuvastatin empfehlenswert.					
Eigenschaft [2]	Lipophil	Hydrophil	Hydrophil	Lipophil, Prodrug	Hydrophil	Lipophil
Bioverfügbarkeit [2]	Alle: niedrige Bioverfügbarkeit (< 20%, Ausnahme: Fluvastatin 29% bzw. Pitavastatin 51%), ausgeprägter First-Pass-Effekt: vorteilhaft, da Wirkungsort = Hepatozyt (Aufnahmetransporter: OATP); systemisch verfügbare Substanz für Muskeln Nebenwirkung verantwortlich [3]. Erhöhung der Bioverfügbarkeit durch OATP-Hemmer (z.B. Ciclosporin, Gemfibrozil) und CYP-Hemmung (vgl. Substanzen).					
Plasmabindung [2]	≥ 98%	≈ 50%	88%	≈ 95%	98%	>99%
Metabolisierung [2]	Extensiv, über CYP3A4, akt. Metabolit	Extensiv, Sulfatierung	10% [1], CYP2C9	Extensiv, über CYP3A4, akt. Metabolit	CYP2C9 (extensiv), CYP3A4 (gering)	Glucuronidierung (extensiv), CYP2C9 (gering)
Renale Elimination [2]	< 2%	≈ 20%	10%	13%	≈ 5%	<5% [1]
Elimination durch Fäces [2]	Biliär	70%	90%	60%	≈ 90%	79%
Eliminationshalbwertszeit	14h; 30h (akt. Metabolit) [2]	1.5-2h; 1.5h (akt. Metabolit) [1,4]	≈ 19h [2]	2-3h [4]	< 3 h; ≈ 9 (retard) [2]	5.7-12h (steady state) [1,2]
LDL-Reduktionen um 30 - 40% werden in der Regel mit folgender Tagesdosis (TD) erreicht [2]:						
Äquivalenzdosis	10mg	40mg	5mg (-10mg)	20mg (-40mg)	80mg	(1)-2mg
Senkung LDL bei max. TD [2]	41-60%	21-41%	31-55% (20mg), 43-63% (40mg)	28-50% (40mg), 36-51% (80mg)	33-38% (80mg retard)	41-45%
Senkung Triglyceride bei max. TD [1, 2]	37-53%	0.3-24%	23-37% (20mg), 28-43% (40mg)	8-41%(40mg), 24-38% (80mg)	19-25% (80mg retard)	17-22%
Bemerkung zur Wirkung	Stärke der LDL-Senkung Rosuvastatin > Pitavastatin > Atorvastatin > Simvastatin > Pravastatin > Fluvastatin. Erhöhung der HDL-Werte bei allen Statinen ähnlich, ca 5-10% kaum zunehmend bei höheren Dosen [2,4].					