

Vergleichstabelle HMG-CoA Hemmer (Statine)

Erstellt: C. Zaugg; Revision: N. Vischer | Geprüft: H. Jegge; Revision: J. Seiberth | Freigegeben: C. Zaugg / Prof. B. Müller; Revision: C. Zaugg

	Atorvastatin (-Pfizer®)	Pravastatin (-Sandoz®)	Rosuvastatin (-Sandoz®)	Simvastatin (Zocor®)	Fluvastatin (Lescol®)	Pitavastatin (Livazo®)
Aktuell KSA-Artikel	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Generikum	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Darreichungsform	Tbl 10mg, 20mg, 40mg, 80mg	Tbl 20mg, 40mg	Tbl 5mg, 10mg, 20mg	Tbl 20mg, 40mg, 80mg	Kps 20mg, 40mg, RetTbl 80mg	Tbl 1mg, 2mg, 4mg
Kombi mit (nicht KSA-Liste):	Amlodipin (/Perindopril), Ezetimib		Ezetimib	Ezetimib, Fenofibrat		
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]	Cholestase, Myopathien, Komedikation Glecaprevir/ Pibrentasvir	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	10-20mg	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 [3])	80mg	4mg
Dosisanpassungen [1]	Komedikation mit Ciclosporin: max. 10mg/d Komedikation mit Letemovir: 20 mg	Komedikation mit Ciclosporin: mit 10mg/d beginnen, vorsichtig steigern, max 20mg/d. Bei Niereninsuffizienz mit niedrigen Dosen beginnen.	<u>40mg kontraindiziert</u> bei Asiaten, prädisponierenden Faktoren für Myopathien (s. unten) und Kreatinin-clearance < 60 ml/min. Child-Pugh Score >9 Pkte: 5 mg.	<u>Komedikation: max. 10mg/d</u> : Fibrat (ausser Fenofibrat), Verapamil, Diltiazem <u>Max. 20mg/d</u> : Amlodipin, Amiodaron, Ranolazin. <u>Kreatinin-clearance < 30ml/min</u> : Vorsicht bei Dosen > 10mg/d.	Vorsicht bei der Komedikation mit Fluconazol oder Ciclosporin [1], Dosisanpassung auf zweimal täglich 20mg in Erwägung ziehen [3].	Kreatinin-clearance <30ml/min, Dialyse oder eingeschränkte Leberfunktion max. 2mg/d.
Bemerkung zur Dosierung [1]	Einmal tägliche Gabe. Dosisanpassung in 4-Wochen Intervallen. Einnahme am Abend empfohlen (-> Cholesterinproduktion nachts höher, wobei die Evidenzlage für die abendliche Gabe dünn ist und nur auf zwei Studien beruht [DOI: 10.1161/01.atv.11.4.816 und DOI: 10.1136/bmj.327.7418.788] Atorvastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin können dank langer HWZ auch morgens eingenommen werden.					
Wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Statine verursachen seltener UAW als die meisten anderen Lipid-senkenden Arzneimitteln und sind i.A. gut verträglich [3]. Wichtigste UAW: Vorübergehender Anstieg der Leberwerte (<3%), Asthenie, Myopathie (mit/ ohne CK-Anstieg, 0.01% (niedrigdosiert) bis 1% (hochdosiert); in Beobachtungsstudien melden bis 10% der Patienten Muskelbeschwerden [1,3,4]), Schwerwiegende UAW: Hepatotoxizität, Rhabdomyolyse (<0.01% [5]). Leberwertkontrolle vor Therapiebeginn, routinemässig nur bei vorbestehenden Leberschäden; Dosisreduktion oder Stopp falls AST/ALT oberhalb 3x des oberen Normbereichs [1,3]. Moderat erhöhte Leberwerte bei nichtalkoholischer Fettleber können unter Therapie auch abnehmen [5]. Myopathie-Risiko: dosisabhängig, Risikofaktoren: Statin-, Lipidsenker-Myopathie anamnestisch, Hypothyreose, Multisystemerkrankungen, Myopathie in Familienanamnese, hoher Alkoholkonsum, Plasmaspiegelerhöhung durch Interaktion (s. unten), grosse chirurgische Eingriffe, vorbestehende muskuläre Pathologie, beeinträchtigte Nierenfunktion [1,5].					
Wichtigste Interaktionen [1]	CYP3A4 Hemmer und Induktoren, Grapefruitsaft (>250ml/d), Digoxin-spiegel↑, Vitamin-K-Antagonist: INR↑ möglich.	Colestyramin: Pravastatinspiegel↓	Proteaseinhibitoren, Niacin (Myopathie-risiko↑); CYP2C9 Hemmer (klin. Relevanz unklar); Vitamin-K-Antagonist: INR↑.	CYP3A4 Hemmer und Induktoren, Grapefruitsaft (>250ml/d), Digoxinspiegel↑, Elbasvir, Grazoprevir	Proteaseinhibitoren. CYP2C9 Hemmer, Vit-K-Antag.: INR↑ möglich.	Erythromycin und weitere Makrolid Antibiotika.
	Gemfibrozil: Myopathierisiko ↑↑ (Gemfibrozil hemmt OATP und CYP2C9) übrige Fibrat (Fenofibrat, Bezafibrat) geringeres Myopathierisiko [3]. Ciclosporin, Fusidinsäure: Myopathierisiko↑ (Ciclosporin hemmt OATP, CYP3A4, P-GP) daher bei Kombination Ciclosporin – Statin niedrige Statindosen empfohlen [1,3]. 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 Muskelnebenwirkung verantwortlich [3]. Erhöhung der Bioverfügbarkeit durch OATP-Hemmer (z.B. Ciclosporin, Gemfibrozil) und CYP-Hemmung (vgl. Substanzen).					
Plasmapbindung [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 [1,2]	< 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) [1,3]	≈ 19h [2]	2-3h [3]	< 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 [6]	10mg	40mg	5mg (-10mg)	20mg (-40mg)	80mg	(1mg-) 2mg
Senkung LDL bei max. TD [1,2]	41-60%	34-41%	31-55% (20mg), 43-63% (40mg)	35-41% (20-40mg)	33-38% (80mg retard)	41-45%
Senkung Triglyceride bei max. TD [1,2]	37-53%	0.3-24%	23-37% (20mg), 28-43% (40mg)	7-30%	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 [2,3]. Zusätzlich zur Statintherapie sollte der Patient immer schon vor Behandlungsbeginn auf eine standardmässige cholesterinsenkende Diät gesetzt werden und diese Diät während der Behandlung fortsetzen [1,2].					

Quellen: [1] Swissmedinfo.ch (Zugriff 04.08.2020) / [2] Facts & Comparison Online. (Zugriff 04.08.2020) / [3] UpToDate®: Statins: Actions, side effects, and administration; (Zugriff 04.08.2020) / [4] Joy TR et al. Ann Intern Med 2009; 150: 858-868. DOI: 10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00009 / [5] Athyros VG et al. Lancet 2010; 376: 1916-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61272-X / [6] Micromedex® (electronic version) Comparative tables, class statins (Zugriff 1.12.2020). **Hinweis:** Der Inhalt dieses Dokumentes oder Teile davon dürfen ohne ausdrückliche Genehmigung nicht kopiert und in andere Websites oder Medien übernommen werden. Die Kantonsspital Aarau AG übernimmt keine Verantwortung für etwaige Personen- oder Sachschäden, die aus der Verwendung dieses Dokumentes ausserhalb der Kantonsspital Aarau AG entstehen.