

griffbereit

Arzneistoffe – die TOP 100

Der Pharmako-Guide

Bearbeitet von
Prof. Dr. rer. nat. Martin Smollich, Dr. med. Martin Scheel

1. Auflage 2015. Buch. XVII, 582 S. Kartoniert
ISBN 978 3 7945 3041 0
Format (B x L): 14,5 x 22 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Sonstige Medizinische Fachgebiete > Pharmakologie, Toxikologie](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

The logo for beck-shop.de features the text 'beck-shop.de' in a bold, red, sans-serif font. Above the 'i' in 'shop' are three red dots of increasing size. Below the main text, 'DIE FACHBUCHHANDLUNG' is written in a smaller, red, all-caps, sans-serif font.

beck-shop.de
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

Atorvastatin

Wirksamkeit ↑ Nutzen-Risiko-Bewertung ↑	
   CYP3A4	
IND	DOS
primäre Hypercholesterinämie	1 × tgl. 10 mg p. o. (abends)
kombinierte Hyperlipidämie	1 × tgl. 10 mg p. o. (abends)
heterozygote familiäre Hypercholesterinämie	1 × tgl. 10–80 mg p. o. (abends)
homozygote familiäre Hypercholesterinämie	1 × tgl. 10–80 mg p. o. (abends)
Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse	1 × tgl. 10 mg p. o. (abends)
NW	Myalgie, Arthralgie, Muskelspasmen, Leberwerterhöhung, Nasopharyngitis, allergische Reaktion, Hyperglykämie, gastrointestinale Beschwerden
WW	Fibrate, Digoxin, Grapefruit und grapefruihaltige Produkte, CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren
CAVE	Indikation zurückhaltend stellen und Atorvastatin niedrig dosieren bei Lebererkrankungen in der Anamnese, relevantem Alkoholkonsum, eingeschränkter Nierenfunktion, Frauen und geriatrischen Patienten
Atorvastatin senkt in der Sekundärprävention das Schlaganfallrisiko und die kardiovaskuläre Mortalität, der positive Effekt auf die Gesamtmortalität in der Primärprävention ist eindeutig belegt, jedoch geringer ausgeprägt als früher angenommen. Besondere zurückhaltende Indikationsstellung gilt für Patienten mit geringem kardiovaskulärem Risiko. Es besteht kein klinischer Vorteil durch die Kombination mit Ezetimib.	

Handelsnamen und -formen

- Atoris[®], Sortis[®], Atorvastatin (generisch)
- Dosis:
10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Tabletten
5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg Kautabletten

Pharmakologie

Wirkmechanismus

CSE-Hemmer (Statin)

- ▶ kompetitive Hemmung der hepatischen HMG-CoA-Reduktase (Cholesterin-Synthese-Enzym)
- ▶ Cholesterin –40 %, Triglyceride –20 %, LDL –50 %, HDL-Erhöhung variabel

Indikationen und Dosis

- primäre Hypercholesterinämie
 - ▶ 1 × tgl. 10 mg p. o. (abends)
- kombinierte Hyperlipidämie
 - ▶ 1 × tgl. 10 mg p. o. (abends)
- heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
 - ▶ initial 1 × tgl. 10 mg p. o. (abends), ggf. individuelle Dosissteigerung im Abstand von 4 Wochen bis 1 × tgl. 40 mg p. o. (abends), bei unzureichender Wirkung Dosissteigerung auf 1 × tgl. 80 mg p. o. (abends) oder Kombination von 1 × tgl. 40 mg Atorvastatin mit Colestyramin
- homozygote familiäre Hypercholesterinämie
 - ▶ 1 × tgl. 10–80 mg p. o. (abends)
- Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Erwachsenen mit hohem Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis (Primärprävention)
 - ▶ 1 × tgl. 10 mg p. o. (abends), ggf. Dosissteigerung je nach angestrebtem Zielwert

» Kontraindikationen

aktive Lebererkrankung, Leberwerterhöhung auf mehr als das 3-Fache des Normwertes, Schwangerschaft und Stillzeit, Frauen im gebärfähigen Alter ohne geeignete Methoden der Empfängnisverhütung

Nebenwirkungen

- **sehr häufig:** keine
- **häufig:** Myalgie, Arthralgie, Muskelspasmen, Leberwerterhöhung, Nasopharyngitis, allergische Reaktion, Hyperglykämie, Kopfschmerzen, Nasenbluten, Dyspepsie, Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation
- **weitere relevante Nebenwirkungen:** Parästhesien, Hypästhesien, Geschmacksveränderungen, Asthenie, Myalgie/Rhabdomyolyse (selten)

Wechselwirkungen

- **starke und mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren:** Wirkstoffe: ► vordere Umschlaginnenseite
erhöhtes Myopathie-Risiko (Kombination vermeiden, bei zwingender Komedikation Atorvastatin begrenzen auf 10 mg/d [Ciclosporin] bzw. 20 mg/d [übrige], regelmäßige klinische Kontrolle)
- **CYP3A4-Induktoren:** Wirkstoffe: ► vordere Umschlaginnenseite
Reduktion der Atorvastatin-Plasmakonzentrationen (bei kurzfristiger Komedikation unproblematisch, sonst ggf. Dosisanpassung)

kontraindiziert: keine

problematisch: Bezafibrat¹, Colchicin¹, Digoxin², Ezetimib¹, Fenofibrat¹, Gemfibrozil¹, **Grapefruit und grapefruihaltige Produkte**³, Fusidinsäure¹, Phenprocoumon⁴, Warfarin⁴

- 1 Rhabdomyolyse-Risiko (Atorvastatin möglichst niedrig dosieren)
- 2 erhöhte Digoxin-Plasmaspiegel (Spiegelbestimmung, ggf. Dosisanpassung)
- 3 **erhöhtes Rhabdomyolyse-Risiko (Grapefruit und grapefruihaltige Produkte vermeiden)**
- 4 geringere Reduktion der Prothrombinzeit durch Atorvastatin (nur relevant bei Therapiebeginn [erste Tage] bzw. Dosisveränderungen von Atorvastatin, hier engmaschige Gerinnungskontrolle)

Pharmakokinetik

- BV: 12 %
- hepatische Metabolisierung über CYP3A4; Metaboliten sind wie Atorvastatin wirksam und machen ca. 70 % der Gesamtwirkung aus
- $t_{\max}$: 1–2 h
- HWZ: 14 h (aktive Metaboliten: 25 h)
- Plasmaproteinbindung: 98 %
- Elimination: 70 % biliär

Intoxikation

- **Symptome:** keine spezifische Symptomatik bekannt
- **Therapie:** nicht bekannt

Einnahmehinweise und Patienteninformationen

- Einnahme immer abends, unabhängig von den Mahlzeiten!
- Grapefruit und grapefruihaltige Produkte vermeiden!
- Alkohol vermeiden!
- Aufklärung über Myopathie-Risiko: bei unerklärlichen Muskelschmerzen, Krämpfen oder Muskelschwäche sofort den Arzt aufsuchen!
- bei Frauen im gebärfähigen Alter auf sichere Kontrazeption während der Therapie hinweisen!
- eine Einschränkung von Verkehrstüchtigkeit und Reaktionsfähigkeit ist sehr unwahrscheinlich

Spezielle Patientengruppen und Sondersituationen

Geriatrie

- geeignet
PRISCUS: nicht gelistet
BEERS: nicht gelistet
- bei Indikation für ein Statin und Polymedikation Pravastatin bevorzugen (geringeres Interaktionspotenzial)
- auch geriatrische Patienten profitieren von einer Statin-Therapie, wenn kardiovaskuläres Risikoprofil, individuelle Gesamtsituation (Risikofaktoren für Myopathie?) und allgemeine Grundsätze der geriatrischen Pharmakologie („start low, go slow“) berücksichtigt werden (ESC/EAS-Leitlinienempfehlung)
- erhöhtes Diabetes-Risiko durch Statin-Einnahme in der Primärprävention; daher Primärprävention mit Statin bei geriatrischen Patienten erst bei hohem kardiovaskulärem Risiko (ARRIBA-Score > 20 %); in der Sekundärprävention ist das erhöhte Diabetes-Risiko nachrangig zum kardiovaskulären Benefit (Carter et al. 2013)
- grundlegende Ernährungsumstellung: bei geriatrischen Patienten strikte Diätformen hinsichtlich eines erhöhten Malnutritionsrisikos prüfen
- reversible Reduktion der Muskelkraft (Mobilitätseinschränkung) bei geriatrischen Patienten häufiger
- die aktuellen Leitlinienempfehlungen (ESC/EAS) sehen keine altersabhängige Adaptierung der LDL-Zielwerte vor
- positiver Effekt einer Statin-Therapie hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität auch bei Patienten > 65 Jahren, dabei kein Anstieg von Tumorrate oder Tumormortalität (Langzeitanalyse der HPS-Studie [HPS 2011])

Pädiatrie

- zugelassen ab 10 Jahren
- **initial:** 1 × tgl. 10 mg p. o. (abends)
- **Erhaltung:** ggf. Dosiserhöhung bis 1 × tgl. 20 mg p. o. (abends)
- bei Indikation für ein Statin Pravastatin bevorzugen (Pravastatin wird als einziges Statin nicht über CYP-System metabolisiert und ist kein Substrat/Inhibitor des P-Gp: keine metabolischen Interaktionen; zugelassen ab 8 Jahren)

Schwangerschaft

- kontraindiziert
- Atorvastatin absetzen, falls Patientin schwanger wird; Nachteile für die Mutter durch Therapieunterbrechung während der Schwangerschaft sind nicht zu erwarten
- versehentliche Therapie in der Frühschwangerschaft rechtfertigt keinen Schwangerschaftsabbruch oder invasive Diagnostik, Ultraschallfeindiagnostik anbieten

- erscheint eine Statin-Therapie auch in der Schwangerschaft zwingend, Simvastatin bevorzugen (Colestyramin ist wegen der Gefahr fetaler Hypovitaminosen keine geeignete Alternative!)

Stillzeit

- kontraindiziert
- Atorvastatin während der Stillzeit pausieren; Nachteile für die Mutter durch Therapieunterbrechung während der Schwangerschaft sind nicht zu erwarten
- bei dringender Indikation Colestyramin bevorzugen; erscheint eine Statin-Therapie auch in der Stillzeit zwingend, Simvastatin bevorzugen

Niere

- $\text{GFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$: keine Einschränkung
- $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$: max. 10 mg/d

Leber

- **leichte bis mittelgradige Einschränkung der Leberfunktion:** vorsichtig dosieren
- **schwere Einschränkung der Leberfunktion:** Anwendung nicht empfohlen
- bei Transaminase-Anstieg unter Atorvastatin-Therapie auf das 3-Fache des oberen Normwertes Dosisreduktion oder Therapieabbruch
- geeignete Alternative: Colestyramin

Geschlechterspezifika

Nutzen der Primärprävention bei Frauen vermutlich geringer als bei Männern (bei Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigen)

Ethnien

keine klinisch relevanten Unterschiede bekannt

! Besonderheiten und Cave

- Laborkontrollen (inkl. Kreatinphosphokinase): ► Anhang, S. 568
- Die numerische LDL-Zielwert-Definition der ESC-Leitlinien ist willkürlich und kaum evidenzbasiert. Aktuell existieren zwei mögliche Ansätze der präventiven Therapie mit Statinen:
 1. Orientierung an Cholesterin-Grenzwerten und Dosistitration für unterschiedliche Risikokonstellation („treat to target“) → entsprechend der europäischen Leitlinie (ESC/EAS Guidelines: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al. 2011)
 2. feste Dosierungen für unterschiedliche Risikokonstellation ohne Anpassung an die Höhe der gemessenen Cholesterinwerte („fire and forget“) → entsprechend der US-amerikanischen Leitlinie (ACC/AHA-Guideline: Stone et al. 2014)
- **sehr hohes Risiko (Score $\geq 10\%$):** LDL-Cholesterin $< 70 \text{ mg/dl}$ (Atherosklerose im koronaren, cerebrovaskulären oder peripheren arteriellen Gefäßbett), Typ-2-Diabetes, Typ-1-Diabetes mit Organschäden, $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

A

- **hohes Risiko (Score > 5 % bis < 10 %):** LDL-Cholesterin < 100 mg/dl
- **mäßig hohes Risiko (Score ≤ 5 %):** LDL-Cholesterin < 115 mg/dl
- **Lebererkrankungen** in der Anamnese oder relevanter Alkoholkonsum: Indikation besonders vorsichtig stellen, zurückhaltend dosieren
- Patienten mit **Risikofaktoren für eine Myopathie** (> 65 Jahre, Frauen, Nierenfunktionsstörung, unbehandelte Hypothyreose, hereditäre Muskelerkrankung, muskuläre Symptomatik in der Anamnese, Alkoholabusus): zurückhaltend dosieren oder direkt hydrophiles Statin mit niedrigerem Myopathie-Risiko bevorzugen (Rosuvastatin oder Fluvastatin)
- **gleichzeitige Anwendung von Fibraten oder Nicotinsäure erhöht das Risiko einer Rhabdomyolyse;** insbes. bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für eine Myopathie (► Anhang, S. 568)
- Statine senken auch bei Patienten mit **pAVK** die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse, verlängern bei symptomatischen Patienten die schmerzfreie Gehstrecke (auch bei Patienten mit normwertigen Cholesterinwerten) und reduzieren vermutlich auch die Gesamtmortalität (HPS 2002).
- bei Einnahme von **Vitamin-K-Antagonisten** (Phenprocoumon, Warfarin): engmaschige Gerinnungskontrolle in den ersten Therapiewochen der Statin-Therapie, da eine verstärkte Gerinnungshemmung möglich ist (INR-/Quick-Bestimmung alle 2 Tage)
- Bei gegebener Indikation für ein Statin sollte bei Patienten mit **Polymedikation Pravastatin** bevorzugt werden, da dieses innerhalb der Statine das geringste Interaktionspotenzial besitzt.

Wirkstoffbeurteilung

- Eine Therapieentscheidung in der Primärprävention sollte unter Berücksichtigung des individuellen Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse erfolgen. Ein positiver Effekt auf die Gesamtmortalität in der Primärprävention konnte zuletzt durch eine Cochrane-Analyse belegt werden (Taylor et al. 2013), zurückhaltend angewendet werden sollten Statine jedoch bei Patienten mit geringem kardiovaskulärem Risiko (< 5 %/10 Jahre).
- Die Kombination mit Ezetimib liefert keinen klinischen Vorteil (Kastelein et al. 2005), führt aber möglicherweise zu einem erhöhten Krebsrisiko (Rossebø et al. 2008).
- **pAVK:**
 - Statine senken bei Patienten mit pAVK die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse, verlängern bei symptomatischen Patienten die schmerzfreie Gehstrecke (auch bei Patienten mit normwertigem Cholesterin) und reduzieren vermutlich auch die Gesamtmortalität (HPS 2002)
 - die aktuelle leitliniengerechte Therapie der pAVK umfasst bereits ab Fontaine-Stadium I die kombinierte Gabe eines Statins mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel (DGA 2009)

- Ziel bei PAVK-Patienten sollte ein LDL-Cholesterin < 100 mg/dl sein (DGA 2009)
- Die aktuelle Leitlinie der amerikanischen Fachgesellschaften American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA) empfiehlt die Abkehr von der Orientierung an LDL-Zielwerten („Treat to target“-Strategie), stattdessen feste Statin-Dosis in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil („Fire and forget“-Strategie) (Stone et al. 2014).

Literatur

- Carter AA et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013; 346: f2610.
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). AWMF-Registernummer 065-003. 2009.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
- Heart Protection Study Collaborative Group (HPS). MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- Heart Protection Study Collaborative Group (HPS). Effects on 11-years mortality and morbidity for lowering LDL-cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20536 high-risk individuals: a randomized controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2013–20.
- Kastelein JJ et al. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia. Design and rationale of the ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J* 2005; 149: 234–9.
- Rossebø AB et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–56.
- Stone NJ et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–934.
- Taylor F et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD004816.