

Auswahl von Statinen vor dem Hintergrund neu verfasster Lipidleitlinien

Stellenwert von generischem Rosuvastatin

Hans-Peter Lipp, Tübingen

Die aktuell überarbeiteten europäischen Leitlinien zur risikoadaptierten Senkung des LDL-Cholesterols lassen sich in vielen Fällen nur mithilfe einer intensivierten Statintherapie umsetzen. Mit Simvastatin oder Atorvastatin lassen sich unter maximalen Tagesdosen zwar Senkungen von ca. 48 % bzw. 54 % erreichen, jedoch ist bei Simvastatin vor allem das vergleichsweise hohe Wechselwirkungsrisiko mit vielen anderen Arzneimitteln zu beachten. Der hydrophilere Vertreter Rosuvastatin zeichnet sich nicht nur durch eine deutlich höhere Wirksamkeit, sondern auch durch eine weitgehend Cytochrom-P450-unabhängige Ausscheidung, ein geringeres Myopathie-Risiko und ein insgesamt vergleichsweise niedrigeres Wechselwirkungsspektrum aus, sodass sich dieser Wirkstoff immer häufiger für dosisintensivierte Protokolle anbietet, wenn Fixkombinationen mit Ezetimib an ihre Grenzen stoßen. Auch gegenüber Atorvastatin zeichnet sich Rosuvastatin durch eine höhere Wirksamkeit aus, die durch das üblicherweise verwendete Dosisverhältnis von 2:1 unterschätzt wird. Absehbar ist deshalb mit einem deutlich umfangreicheren Verschreibungsvolumen von Rosuvastatin zu rechnen, zumal der Wirkstoff inzwischen in generischer Form verfügbar ist.

Arzneimitteltherapie 2020;38:117–24.

Einführung

In der aktualisierten Leitlinien-Fassung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Atherosklerose-Gesellschaft (EAS) (Stand 2019) sind bei einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko mindestens 50%ige Senkungen der Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterol(C)-Ausgangswerte sowie LDL-C-Zielwerte <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) als Empfehlung festgeschrieben worden [8]. Ist bei einem entsprechenden Patienten bereits ein kardiovaskuläres Ereignis eingetreten und eine Sekundärprävention erforderlich, sind sogar LDL-C-Werte <50 mg/dl anzustreben (Tab. 1). Auch im Falle eines hohen Ausgangsrisikos (z. B. langjähriger Diabetes mellitus, familiäre Hypercholesterolemie, chronische Nierenerkrankung bzw. LDL-C-Ausgangswerte >190 mg/dl) sind LDL-C-Werte <70 mg/dl das Ziel – bei wiederum mindestens 50%iger Senkung der Ausgangswerte. Bei moderatem bzw. geringem Ausgangsrisiko sind Zielwerte von <100 mg/dl bzw. <116 mg/dl ausreichend [8].

Um diesen Empfehlungen gerecht zu werden, d. h. LDL-C-Werte von z. B. <(55–)70 mg/dl zu erreichen, sind intensivierte Therapien mit Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin unumgänglich. Allerdings lässt sich mit Simvastatin in der zugelassenen Höchstdosierung von 80 mg pro Tag in der

Monotherapie eine maximale durchschnittliche LDL-C-Senkung von 48 (–50)% erreichen (Tab. 2). Daher wird meistens eine additive Gabe von Ezetimib angestrebt, um bei höheren Ausgangswerten die LDL-C-Werte zumindest um >60 % senken zu können. Der Einsatz der hocheffektiven PCSK9-Inhibitoren Alirocumab oder Evolocumab ist zweifelsohne als großer Fortschritt in der Lipidologie zu werten, allerdings ist eine entsprechende Therapie nur dann erstattungsfähig, wenn alle möglichen Optionen einer oralen Lipidtherapie bestmöglich ausgeschöpft wurden [14, 18].

Mittlerweile nimmt nach dem Verlust des Patentschutzes auch der HMG-CoA-Reduktasehemmer Rosuvastatin „an Fahrt“ auf. Unter pharmakodynamischen Gesichtspunkten wird Rosuvastatin potenter eingestuft als Atorvastatin [1, 6]. Gleichzeitig zeichnet sich der Wirkstoff durch ein klinisch-pharmakokinetisches Profil aus, das insgesamt weniger Arzneimittelinteraktionen erwarten lässt. Auch in Metaanalysen war Rosuvastatin anderen Statinen (z. B. Simvastatin) in verschiedenen klinisch relevanten Endpunkten überlegen. Es ist deshalb nicht abwegig, davon auszugehen,

Prof. Dr. Hans-Peter Lipp, Universitätsapothek, Röntgenweg 9, 72076 Tübingen, E-Mail: Hans-Peter.Lipp@med.uni-tuebingen.de

Tab. 1. Risikoklassen und Therapieziele aus der Leitlinie der ESC und EAS 2019 (mod. nach [8])

Risikoklasse	LDL-C-Zielwert	Bemerkungen
Sehr hohes Risiko	≤50 % Senkung des Ausgangswerts und <55 mg/dl (1/A für Sekundärprävention; 1/C für Primärprävention; 2a/C bei FH)	■ Dokumentierte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung: entweder klinisch manifest oder eindeutig in der Bildgebung nachgewiesen. Genannt werden eine Anamnese mit ACS (Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris), stabile Angina pectoris, koronare (PCI, Bypass) oder periphere Revaskularisation, Schlaganfall und TIA sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit. Eindeutige Bildbefunde sind solche, von denen bekannt ist, dass sie prädiktiv für klinische Ereignisse sind, genannt werden „signifikante Plaques“ in der Koronarangiographie oder im Koronar-CT (Mehrgesäß-erkrankung mit >50%-Stenosen in 2 Hauptgefäßen) oder im Karotis-Ultraschall (hierzu werden leider keine näheren Erklärungen gegeben) ■ Diabetes mellitus mit Endorganschädigung (Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie) oder 3 weitere Risikofaktoren oder ein Early Onset Typ-1-DM mit langer Krankheitsdauer (>20 Jahre) ■ Schwere Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min) ■ FH mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder einem anderen Haupt-Risikofaktor ■ SCORE ≥10 %
Hohes Risiko	≥50 % Senkung des Ausgangswerts und <70 mg/dl (1/A)	■ Deutlich erhöhte Einzelrisiken, genannt werden Triglyceridwerte >310 mg/dl, ein LDL-C >190 mg/dl oder ein Blutdruck >180/110 mmHg ■ Patienten mit FH ohne weitere Haupt-Risikofaktoren ■ DM ohne Endorganschäden (s.o.), mit einer Diabetesdauer ≥10 Jahre oder einem weiteren Risikofaktor (z.B. arterielle Hypertonie) ■ Moderate Niereninsuffizienz (eGFR 30–59 ml/min) ■ SCORE ≥5 % und <10 %
Moderates Risiko	<100 mg/dl (2a/A)	■ Junge Diabetiker (Typ-1-DM <35 Jahre oder Typ-2-DM <50 Jahre) mit einer Diabetesdauer <10 Jahre und ohne weitere Risikofaktoren ■ SCORE <1 % und <5 %
Niedriges Risiko	<100 mg/dl (2a/A)	■ SCORE <1 %

ACS: Akutes Koronarsyndrom; DM: Diabetes mellitus; EAS: European Atherosclerosis Society; eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate, z.B. nach der Formel von Cockcroft und Gault oder nach der MDRD-Formel; ESC: European Society of Cardiology; FH: familiäre Hyperlipidämie; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol; PCI: perkutane Koronarintervention; SCORE: Systematic coronary risk estimation; TIA: transitorische ischämische Attacke

dass sich das jeweilige Verordnungsvolumen der einzelnen Statine in den nächsten Jahren erheblich verändern wird, zumal bezogen auf DDD (defined daily doses) Simvastatin derzeit mit dem stärksten Umsatz verbunden ist – gefolgt von Atorvastatin, während bei Rosuvastatin die Verordnungszahlen noch vergleichsweise niedrig sind (Abb. 1).

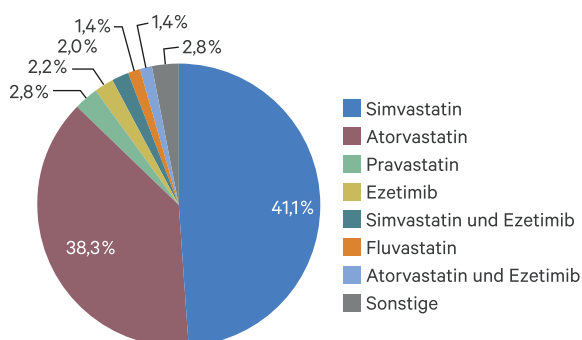


Abb. 1. Prozentuale Verteilung der Verordnungsmenge in DDD (defined daily doses) auf die einzelnen Statine und Statin-Kombinationen im 2. Quartal 2018 auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten § 300 (2) SGB V [Rx-Trendbericht, K. Klimke, (Berlin 08.02.2019), Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland]

Interindividuelle Variabilität der LDL-C-Senkung

Gängigen Tabellen zu Statin-Äquivalenzdosen ist zu entnehmen, wieviel Milligramm notwendig sind, um eine durchschnittliche LDL-C-Senkung von ca. 36 % zu erreichen – bezogen auf den Ausgangswert. Hier werden üblicherweise Rosuvastatin 5 mg, Atorvastatin 10 mg, Simvastatin 20 mg, Lovastatin 40 mg, Pravastatin 40 mg und Fluvastatin 80 mg gleichgesetzt. Jede Dosisverdoppelung – soweit möglich – lässt eine LDL-C-Senkung um weitere (5–)6 % („6er-Regel“) erwarten. Allerdings sind diese Angaben als Durchschnittswerte zu verstehen, da im individuellen Patientenfall deutliche Abweichungen beobachtet werden können.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Metaanalyse VOYAGER, in der mehr als 32 000 Patienten berücksichtigt wurden, die entweder mit Atorvastatin (Dosisbereich 10–80 mg), Simvastatin (Dosisbereich 20–80 mg) oder Rosuvastatin (Dosisbereich 5–40 mg) behandelt worden waren (Tab. 3).

Mithilfe eines Waterfall-Plots wurde für jede einzelne Dosis die LDL-C-Veränderung graphisch dargestellt, um das jeweilige Ausmaß der Variabilität besser einschätzen zu können. Bemerkenswert war, dass trotz der eingesetzten initi-

Tab. 2. Niedrig-, moderat- und hoch-intensivierte Statintherapie in Bezug auf die zu erwartende LDL-C-Senkung (mod. nach [20, 22, 25])

Statintherapie	Niedrig	Moderat	Hoch
LDL-C-Senkung	< 30 %	30 % bis < 50 %	≥ 50 %
Potenzielle Statine	Simvastatin 10 mg Pravastatin ≤ 20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin ≤ 40 mg Pitavastatin 1 mg	Atorvastatin 10–40 mg Rosuvastatin 5–10 mg Simvastatin 20–80 mg Pravastatin 40(–80) mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin 80 mg Pitavastatin 2–4 mg	Atorvastatin 80 mg Rosuvastatin 20–40 mg

LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol

Tab. 3. Reduktion an LDL-C und Non-HDL-C unter verschiedenen Rosuvastatin-Tagesdosen und Extrapolation auf die jeweiligen äquieffektiven Atorvastatin- und Simvastatin-Dosen LDL-C (Metaanalyse VOYAGER [11, 12])

Rosuvastatin-Dosis	LDL-C-Reduktion	Non-HDL-C-Reduktion	Äquieffektive Atorvastatin-Dosis	Äquieffektive Simvastatin-Dosis
5 mg	– 39 %	– 35 %	14 mg	39 mg
10 mg	– 44 %	– 40 %	29 mg	72 mg
20 mg	– 50 %	– 45 %	70 mg	–
40 mg	– 55 %	– 50 %	–	–

HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterol; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol
(–): überschreitet die maximale Verordnungsmenge (mg), die sowohl bei Atorvastatin als auch Simvastatin 80 mg pro Tag beträgt

alen Äquivalenzdosen häufig keine LDL-C-Reduktion um mehr als 30 % erreicht wurde. Selbst unter den intensivierten Dosen Atorvastatin 80 mg bzw. Rosuvastatin 40 mg blieb bei 4,7 % bzw. 2,7 % der Patienten die tatsächliche LDL-C-Senkung weit hinter den Erwartungen zurück [12]. Zu den pharmakologischen Hintergründen sind noch viele Fragen offen. Bei einigen Non-Respondern dürften aber genetische Polymorphismen im Apolipoprotein E-Locus oder beim OAT-P1B3-Influxtransporter eine Rolle spielen. Darüber hinaus ließ sich aus der VOYAGER-Studie ableiten, dass die Statin-assoziierte prozentuale LDL-C-Senkung umso geringer war,

- je niedriger die Ausgangswerte der Patienten waren (z. B. ≤ 140 mg/dl versus ≥ 200 mg/dl),
 - je jünger die Patienten waren,
 - wenn sie männlich waren und
 - wenn ein Diabetes mellitus als Grunderkrankung vorlag.
- Wie zu erwarten, war in dieser Vergleichsstudie mit Simvastatin 10 mg die durchschnittlich niedrigste LDL-C-Senkung (ca. 28,4 %) die Folge, während mit Rosuvastatin 40 mg die stärkste Senkung (ca. 55,5 %) erreicht werden konnte. Etwas überraschend in VOYAGER war die vergleichsweise hohe Potenz von Rosuvastatin in einer Dosis von 5 mg gegenüber 10 mg (LDL-Senkung: 41,4 % vs. 43,5 %), die auch von der „6-er Regel“ abweicht. Möglicherweise steht diese Beobachtung mit der relativ geringen untersuchten Patientenzahl in der Dosisgruppe Rosuvastatin 5 mg in Zusammenhang [11].

Mit Pitavastatin (Livazo®), dem derzeit potentesten Vertreter unter den Statinen, lassen sich mit 2 mg/Tag die LDL-C-Werte ähnlich senken wie mit Atorvastatin 10 mg oder Simvastatin 20 mg. Höhere Dosen als 4 mg/Tag sind bisher allerdings nicht zugelassen [29, 31]. Da Pitavastatin keine weitergehenden pharmakologischen Vorteile gegenüber Rosuvastatin bietet und im Apothekenverkaufspreis (AVK) deutlich über dem Festbetrag der Statine liegt (Tab. 4), spielt das Fertigarzneimittel in Deutschland derzeit praktisch keine Rolle.

Dosisverhältnisse auf dem Prüfstand

Eine weitergehende Analyse der VOYAGER-Daten, in der die Reduktion des LDL-C und Non-HDL-Cholesterols (Non-HDL-C) unter Rosuvastatin-Normdosen auf die Statine Atorvastatin und Simvastatin linear extrapoliert wurde, stellte das allgemein etablierte Dosis-Verhältnis von 1:2 zwischen Rosuvastatin und Atorvastatin bzw. von 1:4 zwischen Rosuvastatin und Simvastatin in Frage [11, 12]. Die Studiengruppe folgerte aus ihren Daten, dass die Wirksamkeit des Rosuvastatin in beiden Parametern, LDL-C und Non-HDL-C-Senkung, gegenüber den beiden anderen Statinen damit als zu schwach eingestuft wird. Tatsächlich müssen auf der Basis weitergehender Berechnungen aus ihrer Sicht eher Dosisverhältnisse von 1:3 (–3,5) bzw. 1:7 (–8) zugrunde gelegt werden, wenn ein entsprechen-

Tab. 4. Physiko-chemische, pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften der Statine im Vergleich (mod. nach [20, 22, 25])

Parameter	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin (Prodrug)	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin (Prodrug)
Löslichkeit* (log P)	lipophil (4,1)	intermediär-lipophil (3,24)	lipophil (4,3)	lipophil (1,5)	hydrophil (-0,2)	hydrophil (-0,3)	lipophil (4,7)
IC₅₀ [nmol/l]	1,16	3–10	2–4	0,1	4	0,16	1–2
F(a) [%]	30	98	30	80	35	50	60–80
F [%]	12	30	5	60	18	20	≤ 5 %
Metabolisierung	CYP3A (aktive Metaboliten)	CYP2C9 OATP1B1	CYP3A (aktive Metaboliten)	(CYP2C9) OATP1B1	(CYP3A4) OATP1B1	CYP2C9 OATP1B1	CYP3A (aktive Metaboliten)
Beteiligte transmembranäre Carrier	OATP1B1		OATP1B1				
HWZ [h]	14	3	2–3	12	< 2	19	2
Renale Elimination	2 %	ca. 5 %	ca. 10 %	15 %	ca. 20 %	ca. 10 %	ca. 13 %
Zulassung in den USA	17.12.1996	31.12.1993	31.08.1987	09.08.2009	31.10.1991	12.08.2003	23.12.1991
Festbetrag (Stand 03/2020)	100 Tabl. 10 mg 15,09 €	100 Tabl. 80 mg (Retardtabl.) 26,00 €	100 Tabl. 40 mg 26,00 €	30 Tab. 2 mg 63,22 €	100 Tab. 40 mg 25,01 €	100 Tabl. 5 mg 15,09 €	100 Tabl. 20 mg 18,09 €

*Anmerkung: Das Volumen an Wasser, das benötigt wird, um 20 mg Wirkstoff in Lösung zu bringen, beträgt bei Pravastatin ca. 110 ml, bei Simvastatin ca. 14 000 ml und bei Lovastatin ca. 15 000 ml.

IC₅₀: Inhibitionskonstante bezogen auf die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase; F: absolute Bioverfügbarkeit; F(a): Absorptionsquote aus dem Gastrointestinaltrakt; HWZ: Halbwertszeit

der Switch ansteht. Im Umkehrschluss darf es in der Praxis nicht überraschen, wenn LDL-C- bzw. Non-HDL-C-Werte bei einem Wechsel von z. B. Simvastatin 80 mg auf Rosuvastatin 20 mg stärker als erwartet abfallen, obwohl nach den gängigen Tabellen „äquivalente Dosen“ eingesetzt wurden. Gleichzeitig darf es in diesem Zusammenhang nicht überraschen, wenn bei einem entsprechenden Wechsel auf Rosuvastatin die gewünschten Zielwerte leichter erreicht werden könnten, nachdem sie zuvor mit den beiden anderen Statinen trotz intensiver Dosierungen nicht erreicht worden waren [11, 12].

Formulierungen

Es existiert die allgemeine Empfehlung, Statine mit relativ kurzer Halbwertszeit wie Fluvastatin oder Simvastatin (Tab. 4) vorzugsweise abends einzunehmen, um die Plasma-Spitzenpiegel der Statine dem zirkadianen Rhythmus der endogenen Cholesterol-Biosynthese in der Leber anzugleichen. Einen alternativen Weg hatte der Hersteller eines Fluvastatin-haltigen Originalpräparats beschritten, indem er eine Retardformulierung (z. B. Locol retard®) einführte, mit der eine tageszeitunabhängige Einnahme möglich war [23].

Auch wenn das Konzept der „synchronisierten Einnahme“ bei Statinen mit kurzer Halbwertszeit pharmakologisch überzeugt, hat eine weitergehende Untersuchung gezeigt,

dass selbst bei Simvastatin (in Kombination mit Ezetimib), das bisher nicht als Retardformulierung verfügbar ist, eine Einnahme morgens gegenüber einer abendlichen Einnahme zu keiner signifikant veränderten LDL-C-Reduktion führte [32]. Diese Studienergebnisse sollen keine Abkehr von den bisherigen Empfehlungen zur vorzugsweise abendlichen Einnahme einläuten, sondern vielmehr verdeutlichen, dass sich in der klinischen Pharmakologie immer wieder Abweichungen zwischen Theorie und Praxis ergeben können.

CP(K)-Anstiege

Im Vordergrund Statin-assoziiierter Nebenwirkungen stehen zum einen (1) Myopathien und Myalgien (Abb. 2), die in besonders schweren Fällen in eine Rhabdomyolyse münden können, zum anderen (2) Erhöhungen bestimmter Leberwerte, allen voran der ALT (Alanin-Aminotransferase)- und AST (Aspartat-Aminotransferase)-Werte.

Muskelentzündungen unter Statinen stehen zwar in gewisser Weise mit der Absolutmenge der verabreichten Dosis in Zusammenhang, jedoch sind substanzspezifische Gegebenheiten ebenfalls von Relevanz. So führten selbst niedrige Dosen von Cerivastatin (z. B. Lipobay® 0,25, a.H.) zu einem kritischen Anstieg des Rhabdomyolyse-Risikos, während sogar unter 80 mg Fluvastatin entsprechende Fälle bisher nur sehr selten beobachtet

wurden. Wahrscheinlich sind Statine mit relativ hoher Lipophilie wie Cerivastatin, Simvastatin oder Atorvastatin diesbezüglich kritischer einzuordnen als Vertreter mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften, allen voran Pravastatin oder Fluvastatin (Tab. 4) [4, 20, 22, 25].

Unter diesen Vorzeichen ist es aber auch leichter nachvollziehbar, wenn von einer erfolgreichen Umstellung berichtet wird, wenn unter Atorvastatin erhöhte CK-Werte (CK: Creatin[phospho]kinase; CPK) und Muskelschmerzen aufgetreten waren und nach einer zwischenzeitlichen Therapieunterbrechung ein Wechsel auf Rosuvastatin in äquivalenter Dosierung zu keinen entsprechenden Auffälligkeiten führte. Allerdings lässt sich diese Beobachtung nicht verallgemeinern, da es in der Praxis auch Fälle geben wird, in denen Rosuvastatin eher schlecht, Atorvastatin hingegen gut vertragen wird, ohne dass die Hintergründe klar nachvollziehbar sein müssen.

Zu beachten sind in diesem Zusammenhang allerdings auch prädisponierende Risikofaktoren für Statin-assoziierte Muskelsymptome wie Hypothyreosen, Lebererkrankungen, Nierenfunktionsstörungen, höheres Alter, Diabetes, Alkoholmissbrauch, postmenopausaler Status und Vitamin-D-Mangel [15].

Transaminase-Anstiege

Sowohl unter Atorvastatin als auch unter Rosuvastatin ist mit einem potenziell erhöhten Risiko für Statin-assoziierte Transaminase-Anstiege zu rechnen. So werteten Villani et al. im Rahmen einer Metaanalyse 73 randomisierte Placebo-kontrollierte klinische Studien aus, wobei insgesamt 123 051 Patienten berücksichtigt wurden. Die Analyse hatte zum Ergebnis, dass Atorvastatin mit dem höchsten Odds-Ratio (OR 2,66; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,74–4,06; $p < 0,001$), gefolgt von Rosuvastatin (OR 1,35; 95%-KI 1,06–1,70; $p = 0,01$) und Lovastatin (OR 1,53; 95%-KI 1,03–2,28; $p = 0,04$) verbunden war, während Pravastatin, Fluvastatin und Simvastatin gegenüber Placebo mit keinem signifikant veränderten Odds-Ratio assoziiert waren [27].

Wechselwirkungen: CYP3A4/5 und OATP1B3

Kaum eine andere Substanzklasse an Peroralia setzt ein vergleichsweise tiefes Verständnis des jeweiligen klinisch-pharmakokinetischen Verhaltens einzelner Vertreter voraus wie die Statine, wenn man das Interaktionsrisiko mit anderen Arzneimitteln abschätzen muss.

Der am häufigsten eingesetzte Vertreter Simvastatin wird als lipophiler Wirkstoff zwar relativ gut aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert ($\geq 70\%$ der Dosis), am Ende sind aber weniger als 5 % der verabreichten Dosis tatsächlich als Wirksubstanz absolut bioverfügbar (Tab. 4). Der Verlust von $> 65\%$ als Differenz basiert auf dem vergleichsweise hohen First-Pass-Effekt in Darm und Leber, da der Wirk-

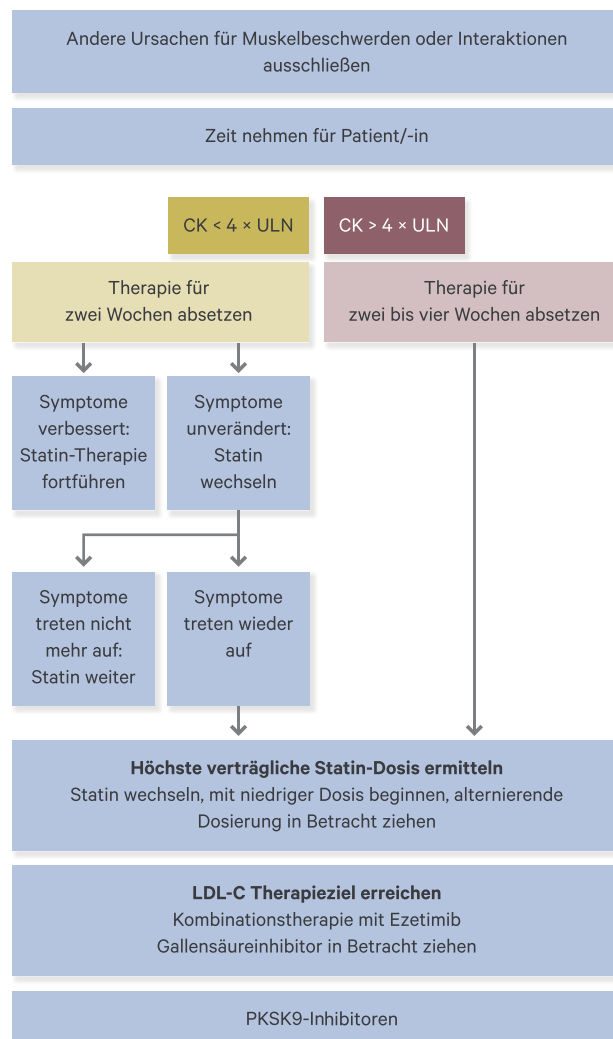


Abb. 2. Verfahrensweise beim Auftreten Statin-assoziiierter Muskelbeschwerden (mod. nach [15])
CK: Kreatinkinase; PCSK9: Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin-9; ULN: oberer Normwert

stoff umfassend über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)- und CYP3A5-Isoenzyme metabolisiert und inaktiviert wird (Tab. 4) [20, 22, 25].

Atorvastatin weist zwar auch eine beachtliche Differenz von ca. 40 % bezüglich Absorption und absoluter Bioverfügbarkeit auf (Tab. 4), jedoch ist die Substanz insgesamt weniger interaktionsanfällig als Simvastatin [20, 22, 25]. Diese Tatsache wird schon dadurch deutlich, dass selbst Amlodipin, das nur selten mit CYP3A-assoziierten Wechselwirkungen in Verbindung gebracht wird, in einer Dosis von 10 mg bei gleichzeitig verabreichten Simvastatin-Dosen > 20 mg zu einer annähernden Verdopplung der Statin-AUC führen kann. Im Rahmen einer Amlodipin/Atorvastatin-Kombination waren entsprechende AUC-Erhöhungen des Statins nicht zu beobachten [24, 33].

Hintergrund dieser Substanz-assoziierten Unterschiede zwischen Atorvastatin und Simvastatin dürfte eine

Tab. 5. Interaktionsquellen, die zu einer Erhöhung der Statin-Exposition führen können (mod. nach [30])

Enzym/ Carrier	Statin als Substrat	Inhibitoren (Auswahl)
CYP2C9	Fluvastatin (Rosuvastatin)	Amiodaron, Capecitabin, Cotrimoxazol, Etravirin, Fluconazol, Fluvoxamin, Ketoconazol, Metronidazol, Oxandrolon, Voriconazol
CYP3A4	Atorvastatin Lovastatin Simvastatin	Amiodaron, Amlodipin (CYP3A5), Aprepitant, Cilostazol, Cimetidin, Clarithromycin, Conivaptan, Ciclosporin, Cobicistat, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol (höhere Dosen), Fluvoxamin, Grapefruit, Idelalisib, Imatinib, Isavuconazol, Itraconazol, Netupitant, Posaconazol, Ritonavir, Voriconazol
P-gp (ABCB1)	Atorvastatin Lovastatin Pitavastatin Simvastatin	Amiodaron, Azithromycin, Captopril, Carvedilol, Chinidin, Cimetidin, Clarithromycin, Colchicin, Conivaptan, Ciclosporin, Diltiazem, Dronedaron (potent), Erythromycin, Itraconazol, Nicardipin, Protease-Inhibitoren (HIV), Ranolazin, Ticagrelor, Verapamil
OATP1B1	Atorvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Carbamazepin (cave: CYP2C9- und CYP3A-Induktion), Clarithromycin, Ciclosporin, Erythromycin, Gemfibrozil, Protease-Inhibitoren (HIV), Roxithromycin, Sacubitril
OATP1B3	Fluvastatin Pravastatin Rosuvastatin	Clarithromycin, Ciclosporin, Erythromycin, Roxithromycin, Sacubitril

dosisabhängige Amlodipin-abhängige Hemmung des CYP3A5-Isoenzyms sein. Träger eines Wildtyp-Genotyps (CYP3A5^{*1}/^{*1}) sind besonders anfällig für diese Wechselwirkung, da wahrscheinlich relevante Anteile an Simvastatin – im Gegensatz zu Atorvastatin – über dieses Isoenzym verstoffwechselt werden [3, 13]. In ähnlicher Weise wird mittlerweile auch die Amlodipin-abhängige Veränderung der Tacrolimus-Pharmakokinetik erklärt [34].

Pravastatin genoss lange Zeit einen Sonderstatus unter den Statinen zum Thema Interaktionsrisiko, da es weitgehend CYP450-unabhängig verstoffwechselt wird. Tatsächlich sind bisher relativ wenige Fälle einer Statin-AUC-Erhö-
hung im Rahmen von Komedikationen mit Pravastatin beschrieben worden (Tab. 5) [30]. Allerdings wurde in vielen Ländern die Pravastatin-Maximaldosis auf 40 mg pro Tag begrenzt, sodass nur eine LDL-C-Senkung von max. 36 % in Aussicht gestellt werden kann (Tab. 6). In Ländern, in denen bis zu 80 mg Pravastatin pro Tag eingesetzt werden können, ist zumindest eine LDL-C-Senkung bis zu ca. 42 % erreichbar. Rosuvastatin wird nur in geringem Umfang über CYP2C9 metabolisiert, sodass der Wirkstoff zu einem großen Anteil in unveränderter Form biliär eliminiert wird (Tab. 4) und – ähnlich wie Pravastatin – nur mit einem relativ geringen Interaktionsrisiko verbunden ist (Tab. 5) [20, 22, 25, 30].

Ernst zu nehmen sind Fallberichte zu Rhabdomyolysen unter Rosuvastatin, wenn über längere Zeit eine Komedikation mit dem ADP-Antagonisten Ticagrelor (Bri-
liques®) erfolgte [28]. Bisherige Analysen gehen davon aus, dass Ticagrelor transmembranär lokalisierte Influx- (z. B. OATP1B3) und Effluxpumpen (z. B. P-gp [ABCB1]) hem-

men kann, sodass Rosuvastatin nur noch in geringer Menge über seinen transmembranären Carrier in die Leber aufgenommen und später biliär ausgeschieden werden kann. Die damit verbundene, stärkere systemische Anreicherung des Wirkstoffs kann zu einer verstärkten Aufnahme in das Muskelgewebe führen. Auch unter Atorvastatin bzw. Simvastatin und Ticagrelor sind entsprechende Fallberichte bekannt. Es handelt sich somit um kein „isoliertes Rosuvastatin-Ticagrelor-Phänomen“ [21].

Diskussion

Die Bedeutung der LDL-C-Wert-Senkung als Surrogatparameter für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ist mittlerweile unbestritten, während beispielsweise die Anhebung der HDL-Cholesterolverte erheblich an Bedeutung verloren hat, nachdem Endpunktstudien mit Nicotinsäure oder Torcetrapib nicht überzeugen konnten [14, 16]. Ob in Zukunft dem Non-HDL-Cholesteroll gegenüber dem etablierten LDL-C als Zielparameter noch mehr Bedeutung zukommen wird und damit Non-HDL-C-Senkungen unter Statinen die Äquivalenzdosen definieren, wird sich zeigen. Da Non-HDL-C weitere Atherom-relevante Lipidfraktionen erfasst, ist eine Modifikation der bisherigen Leitlinien in naher Zukunft allerdings nicht auszuschließen [14]. Bei einer positiven Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse im jüngeren Alter – ohne Vorliegen etablierter Risikofaktoren – sollte darüber hinaus auch die Messung des LDL-C-strukturähnlichen Lipoproteins(a) in Erwägung gezogen werden. Bei hohen Lp(a)-Werten (> 50 mg/dl) lässt sich die effektivste Senkung allerdings bisher nur mittels Lipidapherese erreichen [26].

Tab. 6. Äquivalenzdosen generisch verfügbarer Statine zur LDL-C-Reduktion, unter Berücksichtigung eines anderen Rosuvastatin-Dosierungsverhältnisses gegenüber bisheriger Äquivalenztabelle, die z. B. Atorvastatin 10 mg mit Rosuvastatin 5 mg gleichstellen [z. B. DAZ 2013: 2234–2240]

LDL-C Reduktion [%]	Simvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Ezetimib/Simvastatin
< 24	5 mg	–	–	20 mg	10 mg	10 mg	–
25–32	10 mg	–	–	40 mg	20 mg	20 mg	–
31–39	20 mg	10 mg	–	80 mg	40 mg	40 mg	–
37–45	40 mg	20 mg	5 mg	–	80 mg	(80 mg)	10/10 mg
48–52	80 mg	40 mg	10 mg	–	–	–	10/20 mg
55–60	–	80 mg	20 mg	–	–	–	10/40 mg
60–63	–	–	40 mg	–	–	–	10/80 mg

Anmerkung: Nach der Analyse von Hwang et al. 2019 [19] war mit der Kombination aus 5 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib eine vergleichbare LDL-C-Senkung zu erreichen wie mit 20 mg Rosuvastatin (Monotherapie)

Inzwischen stehen außer Pitavastatin alle anderen Statine als Generika zur Verfügung. Es ist in diesem Zusammenhang allerdings bemerkenswert, dass selbst nach mehr als 30 Jahren Markteinführung von Lovastatin (Tab. 4) immer noch viele klinisch-pharmakologische Fragestellungen rund um die Statine bestehen. Wie lässt sich das Auftreten von Non-Respondern trotz intensiver Statin-Dosen erklären? Wieso kommt es andererseits zu ausgeprägteren LDL-C-Wert-Senkungen oder Myopathien, obwohl sie bisher nicht in Interaktions-Checks zu finden waren? Warum war die Switch-Therapie zur Senkung des Myopathie-Risikos tatsächlich erfolgreich (Abb. 2)?

Angesichts der aktualisierten Empfehlungen der ESC und EAC 2019 spielen intensivierte Statin-Therapien in Kombination mit Ezetimib – möglicherweise auch mit einem Anionenaustauscherharz wie Colesevelam als Add-on-Therapie – zukünftig eine zunehmend wichtigere Rolle, sofern es die Verträglichkeit erlaubt [2, 5, 10]. Welche Rolle in diesem Zusammenhang die Bempedonsäure, ein Hemmstoff der ATP-Citrat-Lyase, spielen kann und wird, bleibt noch abzuwarten [19].

Zwar sind Simvastatin und Atorvastatin die derzeit am häufigsten verordneten Statine in Deutschland (Abb. 1), jedoch ist damit zu rechnen, dass Rosuvastatin absehbar eine zunehmend größere Bedeutung in der medikamentösen Lipidtherapie einnehmen wird: Mit einer Tagesdosis von 40 mg kann eine effektivere LDL-C-Senkung erreicht werden als es bisherige Äquivalenztabelle gegenüber Atorvastatin 80 mg in Aussicht stellen, da Rosuvastatin bis zu 3-fach potenter ist als Atorvastatin (Tab. 6). Allerdings sollte eine Dosis von 40 mg Rosuvastatin als Monotherapie nur in schweren Fällen angewendet werden, da in der klinischen Praxis zunächst Kombinationen aus z. B. Rosuvastatin und Ezetimib den Vorzug erhalten sollten. Mittlerweile stehen auch entsprechende Fixkombinationen handelsüblich zur Verfügung.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die kürzlich publizierten Studienergebnisse von Hwang et al. (2019) [9]. Sie zeigen, dass bei Typ-2-Diabetikern eine Kombination aus 5 mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib zu einer ähnlichen LDL-C-Senkung führte wie Rosuvastatin 20 mg (Monotherapie), gleichzeitig aber auch eine stärkere Reduktion der Triglyceride und freien Fettsäuren mit sich brachte [9]. Aufgrund seiner geringeren Lipophilie führt Rosuvastatin wahrscheinlich seltener zu Myalgien und Myopathien als dosisintensiviertes Atorvastatin, bei gleichzeitig geringerem Wechselwirkungsrisiko mit anderen Arzneimitteln. Vergleichsstudien mit einer entsprechend großen Patientenzahl stehen bisher jedoch nicht zur Verfügung. Wie die möglichen Interaktionen mit Ticagrelor einzuordnen sind, bedarf weitergehender Untersuchungen [7]. Letztendlich stellt sich die unvermeidliche Frage, ob man die Lipidtherapie nicht sofort mit Rosuvastatin beginnen sollte, zumal nach einer Metaanalyse von Qian et al. unter intensivierten Dosen (z. B. Rosuvastatin 40 mg vs. Atorvastatin 80 mg) das Volumen atherosklerotischer Plaques mit Rosuvastatin signifikant stärker reduziert werden konnte als unter Atorvastatin [17]. Es wäre nicht das erste Mal, dass ein Wirkstoff mit seiner besonderen Qualität erst durch seinen Patentschutzverlust und den damit verbundenen neuen pharmakonomischen Vorzeichen im klinisch-pharmakologischen Wettbewerb innerhalb einer Substanzklasse an Bedeutung gewinnt.



Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp ist seit 1998 Chefbiotheker des Universitätsklinikums Tübingen. Fachliche Schwerpunkte sind die klinische Mykologie, Onkologie und Hämostaseologie sowie sich daraus ableitende pharmakonomische Herausforderungen.

Interessenkonflikterklärung

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Choosing statins in light of new lipid guidelines

In many cases, the revised European guidelines for risk-adapted management of LDL cholesterol can only be implemented with an intensified statin therapy. With simvastatin or atorvastatin, reductions of approx. 48% and 54% can be achieved at maximum daily doses. However, simvastatin has a comparatively high risk of drug interactions. The more hydrophilic rosuvastatin is characterized by a significantly higher efficacy, a mostly cytochrome-P450-independent excretion, a lower risk of myopathy and a comparatively lower overall spectrum of interactions. This results in a suitability for dose-intensive protocols when fixed combinations with ezetimibe reach their limits. Compared to atorvastatin, rosuvastatin is characterized by a higher potency, which is underestimated by the usually used 2:1 dose ratio. Therefore, rosuvastatin will probably reach a much larger prescription volume – as the active ingredient is now available in generic form.

Key words: atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, statin, lipid guidelines, lipid management

Literatur

- Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Epub.
- Ballantyne CM. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 2002;4:J9–18.
- Bhatnagar V, Garcia EP, O'Connor DT, et al. CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease. *Am J Nephrol* 2010;31:95–103.
- Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for heart failure: a meta-analysis and adjusted indirect comparison of randomised trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:177–88.
- Brunetti L, Hermes-DeSantis ER. The role of colessevelam hydrochloride in hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2010;44:1196–206.
- Colivicchi F, Sternhufvud C, Gandhi SK. Impact of treatment with rosuvastatin and atorvastatin on cardiovascular outcomes: evidence from the Archimedes-simulated clinical trials. *Clinicoecon Outcomes Res* 2015;7:555–65.
- Danielak D, Karaźniewicz-Lada M, Głowska F. Assessment of the risk of rhabdomyolysis and myopathy during concomitant treatment with ticagrelor and statins. *Drugs* 2018;78:1105–12.
- European Society of Cardiology (ESC) and European Artherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
- Hwang YC, Jun JE, Jeong IK, et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin monotherapy 20 mg with rosuvastatin 5 mg and ezetimibe 10 mg combination therapy on lipid parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2019; 43:582–9.
- Insull W, Toth P, Mullican W, et al. Effectiveness of colessevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001;76:971–82.
- Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *EJPC* 2016;23:744–7.
- Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J* 2016;2:212–7.
- Kim KA, Park PW, Lee OJ, et al. Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47:87–93.
- Klose G. Therapie der Hyperlipidämie. *Arzneimitteltherapie* 2018;36:422–9.
- Laufs U, Scharnagl H, Halle M, Windler E, et al. Behandlungsoptionen bei Statin-assoziierten Muskelbeschwerden. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:748–55.
- Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1566–1579.
- Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, et al. Meta-analysis comparing the effects of rosuvastatin versus atorvastatin on regression of coronary atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 2015;116:1521–6.
- Rattay B, Benndorf RA. Therapie der Hypercholesterolemie. *Med Monatsschr Pharm* 2018;41:184–93.
- Ray KK, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022–32.
- Ricci G, Ciccone MM, Giordano P, Cortese F. Statins: pharmacokinetics, pharmacodynamics and cost-effectiveness analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:213–21.
- Samuel G, Atanda AC, Onyemeh A, et al. A Unique case of drug interaction between ticagrelor and statin leading to acute renal failure. *Cureus* 2017;9:e1633. doi: 10.7759/cureus.1633.
- Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117–25.
- Scharnagl H, Vogel M, Abletshauser C, Freisinger F, et al. Efficacy and safety of fluvastatin-extended release in hypercholesterolemic patients: morning administration is equivalent to evening administration. *Cardiology* 2006;106:241–8.
- Scholz WU, Brune S. Schwere Rhabdomyolyse bei Kombination von Simvastatin mit Amlodipin und Ciprofloxacin. *Arzneimitteltherapie* 2016;34:S2–7.
- Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res* 2014;88:3–11.
- Trenk D. Unterschätztes Lipoprotein(a). *DAZ* 2019;159:3213–5.
- Villani R, Navarese EP, Cavallone F, et al. Risk of statin-induced hypertransaminasemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3:131–40.
- Vrkić Kirhmajer M, Macolić Šarinčić V, Šimičević L, et al. Rosuvastatin-induced rhabdomyolysis – possible role of ticagrelor and patients' pharmacogenetic profile. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123:509–18.
- Wensel TM, Waldrop BA, Wensel B. Pitavastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Ann Pharmacother* 2010;44:507–14.
- Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease – a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134.
- Yee LL, Wright EA. Pitavastatin calcium: clinical review of a new antihyperlipidemic medication. *Clin Ther* 2011;33:1023–42.
- Yoon HS, Kim SH, Kim JK, Ko SH, et al. Comparison of effects of morning versus evening administration of ezetimibe/simvastatin on serum cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 2011;45:841–9.
- Zhou YT, Yu LS, Zeng S, Huang YW, et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2014;10:17–26.
- Zuo XC, Zhou YN, Zhang BK, Yang GP, et al. Effect of CYP3A5*3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28:398–405.