

Pravastatine

C10AA03, september 2019

Indicatie

Aanvulling op dieet bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie en bij gemengde dyslipidemie, indien dieet en andere maatregelen alléén niet voldoende zijn.

Primaire preventie bij matige of ernstige hypercholesterolemie en bij toegenomen kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis, als aanvulling op een dieet.

Secundaire preventie bij een eerder doorgemaakt myocardinfarct of een instabiele angina pectoris met een normale of verhoogde cholesterolspiegel, als aanvulling op andere maatregelen.(1,2)

Pravastatine is ook geregistreerd voor:

Hyperlipidemie als gevolg van immunosuppressieve therapie na een orgaantransplantatie.(1,2)

Deze laatste indicatie wordt hier niet besproken.

Standpunt Epor en samenvatting

Primaire preventie

Voor een gunstig effect van statines bij primaire preventie is bij patiënten >75 jaar weinig bewijs. Het gebruik wordt daarom ontraden. Indien na overwegingen toch een wens bestaat tot het starten van een statine voor primaire preventie, wordt **pravastatine** niet als voorkeursmiddel geadviseerd, wegens verkorting van de levensduur in vergelijking met standaardtherapie. Vooral bij patiënten >75 jaar is er een hoger risico op een kortere levensduur over een periode van 6 jaar bij gebruik van pravastatine in vergelijking met niet gebruikers van statines. Voor 65-74 jaar werd een (niet-significante) grotere kans op sterfte gevonden. Middelen van voorkeur uit de groep voor deze indicatie zijn, rekening houdend met interacties, **atorvastatine** en **rosuvastatine**.

Secundaire preventie

Pravastatine wordt door Epor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van secundaire preventie van hart- en vaataandoeningen bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico en hypercholesterolemie, vergelijkbaar met **atorvastatine** en **simvastatine** wegens aangetoond effect bij ouderen, waaronder een significante reductie van sterfte. Pravastatine heeft een klein interactiepotentieel als voordeel ten opzichte van de andere statines.

Dosering: er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

De aanbevolen dosis bij dyslipidemie bedraagt 1 maal daags 10 tot 40 mg.

De aanbevolen dosis bij cardiovasculaire preventie bedraagt 1 maal daags 40 mg.(1,2)

Gebruiksgemak: éénmaal daags 's avonds innemen met of zonder voedsel. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.(1)

Stopinformatie: stop met lipidenverlagende medicatie bij kwetsbare ouderen zonder coronair, cerebraal of perifeer arteriële symptomen.(3,4) Bij patiënten >75 jaar is er een hoger risico op een kortere levensduur over een periode van 6 jaar bij gebruik van pravastatine bij primaire preventie in vergelijking met standaardtherapie.(7) Overweeg bij kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten te stoppen, vooral bij het optreden van een mogelijke bijwerking, slechte therapietrouw of bij een korte geschatte levensverwachting. Statines hoeven niet te worden afgebouwd.(3)

Ervaring: het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is met >10.000 zeer groot.

Effectiviteit:

Hypercholesterolemie en primaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Een dubbelblinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie gedurende 3 jaar bij 5800 ouderen met een gemiddelde leeftijd van 75 jaar (PROSPER studie), waarbij 40 mg pravastatine werd vergeleken met placebo, liet een LDL-cholesterol verlaging zien van 34%. De absolute risicovermindering op het primaire eindpunt (samengesteld uit hartdood, myocardinfarct en beroerte) bedroeg 2,1% en de relatieve risicovermindering 15% (hazard ratio 0.85, 95% CI 0.74-0.97, p=0.014).(5)

Een secundaire analyse van de Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALHATT-LLT), een gerandomiseerde open-label gecontroleerde studie, vergeleek 40 mg pravastatine (n=1467, gemiddelde leeftijd 71±5 jaar) met de standaardbehandeling zonder statines (n=1400, gemiddelde leeftijd 71±5 jaar). De patiënten hadden hypertensie en additionele cardiovasculaire risicofactoren, maar geen cardiovasculaire ziekte. Over een periode van 6 jaar werd voor het eindpunt: "vrij van cardiovasculaire ziekte" geen statistisch verschil aangetoond met de standaard behandeling (gemiddeld 18.7 dagen; 95% Betrouwbaarheids Interval (BI): -10.4-47.8 dagen, p=0.21). Er was wel een significant verschil op overleving ten nadele van pravastatine: de patiënten met pravastatine leefden gemiddeld 33.7 dagen korter dan de patiënten in de controlegroep (95%BI: -67.0 tot -0.5 dagen, p=0.047).(6)

In een andere analyse van de ALLHAT-LLT werd gekeken naar leeftijdscategorieën. Het risico op sterfte bij gebruik van pravastatine was 18% hoger in personen ouder dan 65 jaar (HR=1.18, 95%CI 0.97-1.42, p=0.09), 8% hoger in de groep 65-74 jaar (HR=1.08; 95%CI 0.85-1.37, p=0.55) en 34% hoger in de oudste leeftijdsgroep (>75 jaar) (HR=1.34; 95%CI, 0.98-1.84, p=0.07). Het aantal gevallen van coronaire hartziekte verschilde niet tussen de groepen.(7)

Secundaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Een gerandomiseerde dubbelblinde studie (PROVE IT-TIMI 22: The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) studie vergeleek pravastatine 40 mg/dag met atorvastatine 80 mg/dag bij 4162 personen opgenomen voor acuut coronair syndroom. In deze studie bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar (22% vrouw) was de intensieve therapie met atorvastatine significant effectiever dan pravastatine op het primaire eindpunt (sterfte door alle oorzaken, hartinfarct of instabiele angina pectoris) na 2 jaar (26.3 % reductie in de pravastatine groep versus 22.4% in de atorvastatine groep, (p=0.005). Bij patiënten >65 jaar (n=1230) was er echter geen significant verschil met een event rate van 28,1% bij atorvastatine en 29,5% bij pravastatine.(8)

De SAGE (Study Assessing Goals in the Elderly) studie toonde dat bij mannen en vrouwen met een leeftijd van 66–85 jaar, de intensieve therapie met 80 mg atorvastatine een grotere LDL-C reductie geeft ($p < 0.001$), een trend naar minder cardiovasculaire gebeurtenissen (HR: 0.71, $p = 0.11$) en een significante reductie in sterfte door alle oorzaken (HR: 0.33, 95%BI: 0.13-0.83, $p = 0.014$) in vergelijking met de therapie met 40 mg pravastatine.(9)

Een retrospectieve cohortstudie (1997–2002) bij patiënten ouder dan 65 jaar, die een acuut myocardinfarct (AMI) hadden doorgemaakt en gestart waren met een statine, vergeleek pravastatine met atorvastatine, fluvastatine, lovastatine en simvastatine met behulp van een medische administratieve database in Canada. Het primaire eindpunt was recidief AMI of dood door alle oorzaken. In totaal werden 18.637 patiënten behandeld met pravastatine ($n = 4480$), atorvastatine ($n = 6420$), fluvastatine ($n = 483$), lovastatine ($n = 1736$) of simvastatine ($n = 5518$). De adjusted HRs (en 95%CI) voor het gecombineerde eindpunt was vergelijkbaar tussen atorvastatine en pravastatine (1.00 (0.90–1.11)), atorvastatine en fluvastatine (1.01 (0.80–1.27)) atorvastatine en lovastatine (1.09 (0.95–1.24)) en atorvastatine en simvastatine (1.01 (0.91–1.12)).(10)

Bijwerkingen: de meest voorkomende bijwerkingen zijn maagdarfstoornissen, hoofdpijn, spier- en gewrichtsklachten en stijging van leverenzymwaarden. De voedselinname kan worden bemoeilijkt door gastro-intestinale bijwerkingen.(1,2) Het valrisico kan worden vergroot door bijwerkingen als spierzwakte en myopathie.(1,2)

Interactiepotentieel

Het interactiepotentieel is klein met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek

De maximale plasmaconcentratie wordt na 1-1.5 uur bereikt. Pravastatine ondergaat een uitgebreid 'first pass'-effect; de biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 17%.

Uitgebreide tekst

Dosis

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

De aanbevolen dosis bij dyslipidemie bedraagt 10 tot 40 mg/dag.

De aanbevolen dosis bij cardiovasculaire preventie bedraagt 1 maal daags 40 mg.

Bij hyperlipidemie na een orgaantransplantatie wordt als begindosering 20 mg 1x daags geadviseerd zonnodig te verhogen tot 40 mg.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

De PROVE IT-TIMI 22 studie met pravastatine 40 mg/dag en atorvastatine 80 mg/dag bij 730 patiënten ≥ 70 jaar toonde dat bij het behalen van een LDL-C niveau van < 70 mg/dl er een 8% absolute en 40% relatieve risicoverlaging is van sterfte, myocardinfarct of onstabiele angina vergeleken met 2,3 en 26% bij 3150 jongere patiënten.(8)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie

Voor patiënten met matige of ernstige vermindering van de nierfunctie is de aanbevolen startdoserings 10 mg per dag. De dosering dient onder strikt medisch toezicht te worden aangepast op geleide van de lipidenwaarden.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie

Voor patiënten met een significante vermindering van de leverfunctie is de aanbevolen startdoserings 10 mg per dag. De dosering dient onder strikt medisch toezicht te worden aangepast op geleide van de lipidenwaarden.(1,2) Bij actieve leverziekte inclusief onverklaarbare aanhoudende verhogingen van de serumtransaminasen, die 3 x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) overschrijden, dient pravastatine niet te worden gebruikt.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Eénmaal daags 's avonds innemen met of zonder voedsel. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.(1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Stop met lipiden verlagende medicatie bij kwetsbare ouderen zonder coronair, cerebraal of perifere arteriële symptomen.(3,4) Bij patiënten >75 jaar is er een hoger risico op een kortere levensduur over een periode van 6 jaar bij gebruik van pravastatine bij primaire preventie in vergelijking met standaardtherapie.(7)

Overweeg te stoppen met lipiden verlagende medicatie bij kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten, vooral bij het optreden van een mogelijke bijwerking, slechte therapietrouw of bij een geringe geschatte resterende levensverwachting.(3) Statines hoeven niet te worden afgebouwd.(3)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

>65 jaar: >10.000 patiënten.

>75-85 jaar: onbekend.

>85 jaar: onbekend.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)

65-74 jaar: 27.376 mannen en 23.804 vrouwen.

≥75 jaar: 26.342 mannen en 28.008 vrouwen.

Pravastatine is sinds 1990 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Primaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Een dubbelblind gerandomiseerd gecontroleerde studie in 5800 ouderen gedurende 3 jaar met een gemiddelde leeftijd van 75 jaar (PROSPER studie), waarbij 40 mg

pravastatine vergeleken werd met placebo, heeft aangetoond dat pravastatine het LDL cholesterol met 34% verlaagd. De absolute risicovermindering op het primaire eindpunt (samengesteld uit hartdood, myocardinfarct en beroerte) bedroeg 2,1% en de relatieve risicovermindering 15% (hazard ratio 0.85, 95% CI 0.74-0.97, p=0.014).(5)

Een secundaire analyse van de Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALHATT-LLT), een gerandomiseerde open-label gecontroleerde studie, vergeleek 1467 patiënten die, 40 mg pravastatine kregen (gemiddelde leeftijd 71±5 jaar, 48% vrouw) met 1400 patiënten (gemiddelde leeftijd 71±5 jaar, 51% vrouw) die standaardbehandeling kregen. De patiënten hadden hypertensie en additionele cardiovasculaire risico factoren, maar geen cardiovasculaire ziekte. Over een periode van 6 jaar werd wat betreft het eindpunt: "vrij van cardiovasculaire ziekte" geen statistisch verschil aangetoond met de standaard behandeling, (gemiddeld 18,7 dagen; 95% Betrouwbaarheids Interval (BI): -10.4-47.8 dagen, p=0.21). Er was wel een significant verschil op overleving: de patiënten met pravastatine leefden gemiddeld 33,7 dagen korter dan de controlegroep (95% BI: -67.0 tot -0.5 dagen, p=0.047).(6)

In een andere analyse van de ALLHAT-LLT werd gekeken naar leeftijdscategorieën. In het 6^e jaar na start van de studie gebruikten 42 van de 253 (16,6%) van de patiënten uit de pravastatine groep geen statine en 71% uit de controlegroep. Het risico op sterfte was 18% hoger in personen ouder dan 65 jaar (HR= 1.18, 95%CI 0.97-1.42, p=0.09), 8% hoger in de groep 65-74 jaar (HR=1.08; 95%CI 0.85-1.37 p=0.55) en 34% hoger in de oudste leeftijdsgroep (>75 jaar) (HR=1.34; 95%CI, 0.98-1.84; p=0.07) bij gebruik van pravastatine. Het aantal gevallen van coronaire hartziekte verschilde niet tussen de groepen.(7)

Secundaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Een gerandomiseerde dubbelblinde studie (PROVE IT-TIMI 22: The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) studie vergeleek pravastatine 40 mg/dag met atorvastatine 80 mg/dag bij 4162 personen opgenomen voor acuut coronair syndroom. In deze studie bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar (22% vrouw) was de intensieve therapie met atorvastatine significant effectiever dan pravastatine op het primaire eindpunt (sterfte door alle oorzaken, hartinfarct of instabiele angina pectoris) na 2 jaar (26.3 % reductie in de pravastatine groep versus 22.4% in de atorvastatine groep (p=0.005). Bij patiënten >65 jaar (n=1230) was er echter geen significant verschil met een event rate van 28,1% bij atorvastatine en 29,5% bij pravastatine.(8)

De SAGE (Study Assessing Goals in the Elderly) studie toonde dat een intensieve therapie met 80 mg atorvastatine een grotere LDL-C reductie geeft dan een milde therapie met 40 mg pravastatine bij mannen en vrouwen met een leeftijd van 66-85 jaar. Bij de behandeling met 80 mg atorvastatine was er een trend naar minder cardiovasculaire events (HR: 0.71, p=0.11) en een significante reductie in sterfte door alle oorzaken (HR: 0.33, 95%CI: 0.13-0.83, p- 0.014) vergeleken met 40 mg pravastatine. Het primaire eindpunt (absolute verandering van baseline in totale duur van ischemie na 12 maanden) was significant verminderd in beide groepen na 3 en 12 maanden (beiden P<0.001 voor elke behandelingsgroep) zonder significant verschil tussen de behandelingen.(9)

Een retrospectieve cohortstudie (1997–2002) bij patiënten ouder dan 65 jaar, die een acuut myocardinfarct (AMI) hadden doorgemaakt en gestart met een statine, vergeleek atorvastatine met fluvastatine, lovastatine, pravastatine en simvastatine met behulp van een medische administratieve database in Canada. Het primaire eindpunt was recidief AMI of dood door alle oorzaken. In totaal werden 18.637 patiënten behandeld met atorvastatine (n=6420), fluvastatine (n=483), lovastatine (n=1736), pravastatine (n=4480) of simvastatine (n=5518). De adjusted HRs (en 95%CI) voor het gecombineerde eindpunt was vergelijkbaar tussen atorvastatine en fluvastatine 1.01 (0.80–1.27), lovastatine 1.09 (0.95–1.24), pravastatine 1.00 (0.90–1.11) en simvastatine 1.01 (0.91–1.12).(10)

Primaire en secundaire preventie

Een zeer grote meta-analyse van 28 gerandomiseerde studies met tenminste 100.000 patiënten, een behandelduur van meer dan 2 jaar en follow-up van mediaan 4,9 jaar heeft de effectiviteit en veiligheid bestudeerd van verschillende statines waaronder pravastatine bij patiënten van verschillende leeftijdscategorieën (<55 jaar, 56–60, 61–65, 66–70, 71–75 en >75 jaar). Behandeling met statines gaf 21% (RR 0.79, 95% CI 0.77–0.81) relatief risico reductie op grote vasculaire gebeurtenissen per 1.0 mmol/L daling in LDL cholesterol. De absolute risicovermindering (ARR) bedroeg voor de hele groep 0,7%. Bij patiënten van 65-70 jaar was de ARR 0,9%, bij 70-75 jaar 0,7% en bij >75 jaar 0,5%. Deze afname in het risico was onafhankelijk van de voorgeschiedenis. Er was een 12% (RR 0.88, 95% CI 0.85–0.91) afname in vasculaire sterfte per 1,0 mmol/L LDL cholesterolverlaging. Er was geen statistisch significant verschil tussen de leeftijdscategorieën van de behandeling met statines op belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen, sterfte of optreden van kanker. Concluderend verlaagt statinetherapie het risico op belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen onafhankelijk van de leeftijd, maar volgens de auteurs is bij patiënten >75 jaar zonder cardiovasculaire ziekte er weinig bewijs voor een gunstig effect van statines.(11)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Primaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Boven de 75 jaar hebben de statines bij primaire preventie een NNT van 167 voor preventie van één cardiovasculaire event per behandeljaar.(12)

NNT=48 voor preventie samengesteld eindpunt hartdood, myocardinfarct en beroerte over een periode van 3 jaar.(5)

Secundaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Alleen data van statines in de algemene populatie bij een behandelingsduur van 5 jaar:

- NNT=83 voor preventie van sterfte.(13)
- NNT=39 voor preventie van een niet fatale hartaanval.(13)

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Verbetering van de prognose wordt over het algemeen bereikt na 1-2 jaar behandeling. Bij patiënten met een beperkte levensverwachting is de winst van de behandeling

bepikt. Er wordt daarom geadviseerd niet te starten met statines bij een levensverwachting van <3 jaar.(14,15)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Voor patiënten >75 jaar zonder cardiovasculaire ziekte is er weinig bewijs voor een gunstig effect van statines. (6-8,11)

Bijwerkingen en veiligheid

De meest voorkomende bijwerkingen zijn maagdarfstoornissen, hoofdpijn, spier- en gewrichtsklachten en stijging van leverenzymwaarden. De voedselinname kan worden bemoeilijkt door gastro-intestinale bijwerkingen.(1,2) Het valrisico kan worden vergroot door bijwerkingen als spierzwakte en myopathie.(1,2)

Het number needed to harm (NNH) van statines in de algemene populatie is:

Secundaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Het number needed to harm (NNH) van statines in de algemene populatie bij 5 jaar behandeling voor secundaire preventie van hartziekten is:

- NNH= 10 voor spierschade.
- NNH= 50 voor diabetes mellitus type-2.(13)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Het risico op rhabdomyolyse kan verhoogd zijn bij een combinatie van oudere leeftijd met andere predisponerende factoren voor rhabdomyolyse, zoals verminderde nierfunctie, hypothyreoïdie, voorgeschiedenis van erfelijke spierafwijkingen of spiertoxiciteit bij gebruik van een statine of fibraat, alcoholmisbruik, sepsis, hypotensie, overmatig gebruik van spieren, grote operatie of ernstige metabole, endocriene of elektrolytstoornissen.(1)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: nee.

Delier: nee.

Duizeligheid: soms (0,1-1%).

Valneiging en/of motorische functie: tijdens klinische studies zijn effecten op de skeletspieren, bijv. artralgie, spierkrampen, myalgie, spierzwakte en verhoogde CK spiegels gemeld. Tevens zijn er visusstoornissen (o.a. wazig zien, dubbel zien) gemeld. Het valrisico kan worden vergroot door deze bijwerkingen.

Sedatieve effecten: nee.

Orthostatische effecten: nee.

Invloed op voedselinname: soms (0,1-1%): dyspepsie, buikpijn, misselijkheid, braken, obstipatie, diarree, flatulentie. Door deze gastro-intestinale bijwerkingen kan voedselinname worden bemoeilijkt.(1,2)

Hemostase: nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen: nee.

Cognitie: met een onbekende frequentie komt depressie en geheugenverlies voor.(1,2)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename effect pravastatine met kans op rhabdomyolyse

Het gebruik van fibraten als monotherapie is incidenteel geassocieerd met myopathie. Een toegenomen kans op spiergerelateerde bijwerkingen, inclusief rhabdomyolyse, is gemeld wanneer fibraten gelijktijdig worden toegediend met andere statines. Deze bijwerkingen kunnen met pravastatine niet uitgesloten worden, vandaar dat gelijktijdig gebruik van pravastatine en fibraten (bijv. gemfibrozil, fenofibraat) over het algemeen vermeden dient te worden.

Colchicine: vanwege het toegenomen risico op myopathie/rhabdomyolyse wordt klinische en biologische monitoring geadviseerd, vooral wanneer gestart wordt met gelijktijdig gebruik van pravastatine en colchicine.

Nicotinezuur: het risico op spiertoxiciteit is verhoogd als statines gelijktijdig worden toegediend met nicotinezuur.

Lenalidomide: er is een verhoogd risico op rhabdomyolyse wanneer statines gecombineerd worden met lenalidomide. Verscherpte klinische en biologische monitoring is vereist, voornamelijk gedurende de eerste weken van de behandeling.

Macrolides: bij gelijktijdig gebruik met pravastatine een verhoogd risico op myopathie.
Fusidinezuur: het risico op myopathie waaronder rhabdomyolyse kan worden vergroot door het gelijktijdig gebruik van systemisch fusidinezuur en statines. Wanneer behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met pravastatine te worden gestaakt

Toename van pravastatine

Gelijktijdig gebruik van pravastatine en cyclosporine leidt tot een ongeveer 4-voudige toename in de systemische blootstelling aan pravastatine. Echter bij sommige patiënten kan de toename van de pravastatine blootstelling groter zijn. Het wordt aanbevolen om bij patiënten die deze combinatie krijgen klinische en biochemische controles uit te voeren.

In een interactiestudie waar pravastatine gelijktijdig werd toegediend met rifampicine, werd een bijna 3-voudige toename van pravastatine AUC- en C_{max}-waarden geobserveerd. Als de dosering van deze middelen ten minste twee uur uit elkaar ligt wordt geen interactie verwacht.

Afname van pravastatine

Colestyramine/Colestipol: gelijktijdige toediening resulteerde in een afname van de biologische beschikbaarheid van pravastatine van ongeveer 40 tot 50 %. Er was geen klinisch significante afname in biologische beschikbaarheid of therapeutisch effect

wanneer pravastatine één uur voor of vier uur na cholestyramine of één uur voor colestipol werd toegediend.(1)

Het interactiepotentieel is klein met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Er is een contra-indicatie voor gebruik van pravastatine bij patiënten met actieve leverziekte inclusief onverklaarbare, aanhoudende, verhoging van de serumtransaminasen die 3 x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) overschrijdt. (1)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Pravastatine wordt niet of nauwelijks gemetaboliseerd via CYP-enzymen. De maximale plasmaconcentratie wordt na 1-1.5 uur bereikt. Het ondergaat een uitgebreid 'first pass'-effect; de biologische beschikbaarheid bedraagt ong. 17%. (KNMP Kennisbank).(1)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Aangezien pravastatine hoofdzakelijk via de galwegen wordt uitgescheiden, bestaat de kans van accumulatie van het geneesmiddel bij patiënten met leverinsufficiëntie.(1)

Wordt pravastatine gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Na absorptie ondergaat 66% van de pravastatine first-pass extractie in de lever. Gemiddeld wordt 34 % van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd en is de systemische beschikbaarheid ongeveer 17%.

Heeft pravastatine een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

U moet extra voorzichtig zijn met dit middel als u ouder bent dan 65 jaar en wanneer u bij een eerdere behandeling met lipiden verlagende middelen spierproblemen hebt gekregen of als u, of iemand anders in uw familie, aan een erfelijke spierziekte lijdt.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter pravastatine.
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas pravastatine.
3. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement>.

4. Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, Corsini A, Sahebkar A, Sirtori CR. Appropriateness of statin prescription in the elderly. *Eur J Intern Med.* 2018 Apr, 50:33-40.
5. Shepherd J1, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
6. Orkaby AR, Rich MW, Sun R, Lux E, Wei LJ, Kim DH. Pravastatin for Primary Prevention in Older Adults: Restricted Mean Survival Time Analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2018 Oct;66(10):1987-1991.
7. Han BH, Sutin D, Williamson JD, Davis BR, Piller LB, Pervin H, et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:955–65.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
9. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the study assessing goals in the elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115:700–7.
10. Zheng Zhou, Elham Rahme, Michal Abrahamowicz et al. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *CMAJ* 2005;172(9):1187-94.
11. Gulliford M, Ravindrarajah R, Hamada S, Jackson S, Charlton J. Inception and deprescribing of statins in people aged over 80 years: cohort study. *Age and Ageing.* November 2017. Volume 46, issue 6:1001-1005.
12. Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, Corsini A, Sahebkar A, Sirtori CR. Appropriateness of statin prescription in the elderly. *Eur J Intern Med.* 2018 Apr, 50:33-40.
13. <http://www.thennt.com/home-nnt/>
14. Mallery LH, Moorhouse P, Veysey PM, Allen M, Fleming I. Severely frail elderly patients do not need lipid lowering drugs. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2017 february; 84(2); 121-142.
15. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019 Feb 2;393(10170):407-415.