

Simvastatine C10AA01, mei 2019

Indicatie

Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als aanvulling op dieet, als de reactie op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (zoals lichaamsbeweging, afvallen) onvoldoende zijn.

Behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) als aanvulling op dieet en andere lipideverlagende behandelingen (bv. LDL-afereze) of als dergelijke behandelingen niet passend zijn.

Cardiovasculaire preventie

Vermindering van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met manifest atherosclerotisch cardiovasculair lijden of diabetes mellitus, met een normaal of een verhoogd cholesterol, als aanvulling op correctie van andere risicofactoren en andere cardioprotectieve therapie.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Primaire preventie

Simvastatine wordt door Ephor niet geadviseerd voor primaire preventie bij ouderen. Er is geen bewijs voor effect op mortaliteit en morbiditeit. Voor een gunstig effect van statines bij primaire preventie is bij patiënten >75 jaar weinig bewijs en het gebruik wordt ontraden. Indien na overwegingen toch een wens bestaat tot het starten van een statine voor primaire preventie, zijn, rekening houdend met interacties, **atorvastatine** en **rosuvastatine** de middelen van voorkeur.

Secundaire preventie

Simvastatine wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van secundaire preventie bij hart- en vaatziekten bij ouderen, wegens een aangetoond positief effect op mortaliteit. Het number needed to treat (NNT) varieert tussen 16 (65-70 jaar) en 19 (>70 jaar) bij secundaire preventie op totale mortaliteit en belangrijke vasculaire gebeurtenissen. Simvastatine is voor deze indicatie vergelijkbaar met **atorvastatine**. **Pravastatine** heeft de voorkeur wanneer met interacties rekening moet worden gehouden.

Dosering: er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten. De meest gebruikelijke dosering is 20-40 mg een keer per dag 's avonds.(1,2)

Gebruiksgemak: eenmaal daags 's avonds innemen. Tablet mag worden fijngemaakt.(1)

Stopinformatie: stop met lipiden verlagende medicatie bij kwetsbare ouderen zonder coronair, cerebraal of perifere arteriële symptomen in de voorgeschiedenis.(3,4) Voor een gunstig effect van statines bij primaire preventie is bij patiënten >75 jaar weinig bewijs.(5)

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

Simvastatine kan in een keer worden gestopt, afbouwen is niet nodig.

Ervaring: het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is met >5000 zeer groot.

Effectiviteit

Primaire preventie

Er zijn geen gecontroleerde studies met simvastatine voor primaire preventie bij ouderen gevonden. Uit een review werd geconcludeerd dat kwetsbare ouderen niet behandeld moeten worden met statines voor primaire preventie.(4) Voor een gunstig effect van statines bij primaire preventie is bij patiënten >75 jaar weinig bewijs.(5)

Secundaire preventie

In een RCT kregen patiënten simvastatine 20 of 40 mg (n=518, gemiddelde leeftijd $67\pm 1,4$) of placebo (n=503, gemiddelde leeftijd $67\pm 1,4$). De patiënten werden gedurende 5,4 jaar gevolgd. De Relatieve Risico getallen (95% Betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo bedroegen voor totale mortaliteit 0.66 (0.48-0.90), voor cardiovasculaire mortaliteit 0.57 (0.39-0.83), voor coronaire events 0.66 (0.52-0.84), voor atherosclerose gerelateerde events 0.67 (0.56-0.81) en voor revascularisatie-procedures 0.59 (0.41- 0.84). De absolute risicovermindering ten opzichte van placebo was voor totale mortaliteit 6,2%, voor cardiovasculaire mortaliteit 6%, voor coronaire events 9,8%, voor atherosclerose gerelateerde events 14,5% en voor revascularisatie-procedures 6%. Het aantal cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopnames daalde met ruim 21%.

Het relatieve effect was bij ouderen min of meer gelijk aan dat bij jongere patiënten. Het absolute effect was groter, omdat de mortaliteit hoger wordt bij een hogere leeftijd.(6)

Simvastatine 40 mg is als secundaire preventie onderzocht gedurende 5 jaar bij hoog-risicopatiënten. Daarvan kregen 2447 (65-70 jaar) en 2919 patiënten >70 jaar simvastatine en 2444, respectievelijk 2887 een placebo. Het absolute risico op het krijgen van major vasculaire events was significant verminderd bij 65-70 jaar met 6,3% (20,9% met simvastatine en 27,2% bij placebo) en bij >70 jaar met 5,1% (23,6% met simvastatine en 28,7% met placebo). Bij patiënten <65 jaar bedroeg de absolute risicovermindering 5,2% (16,9% met simvastatine en 22,1% met placebo).(7)

Bijwerkingen: myopathie, spierpijn, hoofdpijn, duizeligheid, maagdarmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree komen zelden (0,01-0,1%) voor.(1,2)

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddel(groepen) en grapefruitsap(1)

Farmacokinetiek: er zijn geen specifieke studies gedaan naar farmacokinetiek bij ouderen. In de SmPC staat dat de farmacokinetiek bij ouderen vergelijkbaar is met die van jongeren.(1)

Uitgebreide tekst

Dosis

De dosering hoeft bij ouderen niet te worden aangepast. Het doseringsbereik is 5-80 mg simvastatine, eenmaal daags in de avond. Over het algemeen worden doseringen van 20-40 mg eenmaal daags aanbevolen. De maximale dosering is 80 mg 1 keer per dag, echter alleen voor patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog cardiovasculair risico.(1,2)

Leeftijdgerelateerde verschillen in respons: bij ouderen wordt geen aangepaste dosering aanbevolen. De dosering wordt gebaseerd op de LDL-streefwaarde.(1)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: bij een eGFR van <30 ml/min moeten doseringen van boven de 10 mg/dag zorgvuldig worden overwogen in verband met een verhoogd risico op bijwerkingen. Bij een eGFR hoger dan 30 ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: na het starten met simvastatine kunnen er matige verhogingen van de serumtransaminasen optreden (< 3x ULN). Deze verhoging gaat niet gepaard met symptomen en is vaak van voorbijgaande aard. De behandeling hoeft niet te worden onderbroken en er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk. Als de serumtransaminasen stijgen tot 3x de bovengrens van normaal en dit aanhoudt, wordt aanbevolen om de behandeling te staken. Als het ALAT en CK stijgen kan dit wijzen op myopathie en moet de behandeling ook worden gestaakt.(1) Indien een patiënt al leverinsufficiëntie heeft of persisterende verhoogde serumtransaminasen, wordt simvastatine ontraden.(2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Simvastatine wordt 1x per dag in de avond gedoseerd. De tabletgrootte staat niet vermeld in de SmPC.(1) Het tablet mag worden fijn gemaakt.

Is de geneesmiddelinname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over het stoppen van de medicatie bij ouderen?

Stop met lipiden verlagende medicatie bij kwetsbare ouderen zonder coronair, cerebraal of perifeer arteriële symptomen in de voorgeschiedenis.(3,4) Voor een gunstig effect van statines bij primaire preventie is bij patiënten >75 jaar weinig bewijs.(5)

Overweeg te stoppen met lipidenverlagende medicatie bij kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten, vooral bij het optreden van een mogelijke bijwerking of bij een geringe geschatte resterende levensverwachting.(3)

Simvastatine kan in een keer worden gestopt, afbouwen is niet nodig.

Bij slechte therapietrouw, bijwerkingen of een beperkte levensverwachting is doorgaan van de therapie met simvastatine niet zinvol.

Statines hoeven niet te worden afgebouwd.(2)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in RCTs

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65-70 jaar: 2965 patiënten.

>70 jaar: 2919 patiënten.(6,7)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP databank, 2017)

65-74 jaar: 54.837 mannen en 161.740 vrouwen.
≥75 jaar: 151.780 mannen en 167.620 vrouwen.
Simvastatine is sinds 1988 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Primaire preventie

Er zijn geen gecontroleerde studie met simvastatine voor primaire preventie bij ouderen gevonden. Uit een review werd geconcludeerd dat kwetsbare ouderen niet behandeld moeten worden met statines voor primaire preventie.(4) Voor een gunstig effect van statines bij primaire preventie is bij patiënten >75 jaar weinig bewijs.(5)

Secundaire preventie

Er zijn 2 grote RCTs gedaan met simvastatine.

De Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) heeft onderzoek gedaan naar reducties in mortaliteit en major coronary events bij patiënten met coronaire hartziekte (CHD). Er is een post-hoc studie gedaan die heeft gekeken naar subgroepen, waaronder patiënten van 65 jaar en ouder. Er werden 1021 patiënten geïncludeerd die 65 jaar of ouder waren. Patiënten kregen simvastatine 20 of 40 mg (n=518, gemiddelde leeftijd 67±1,4 25% vrouw) of placebo (n=503, gemiddelde leeftijd 67±1,4, 23% vrouw). De patiënten werden gedurende 5,4 jaar gevolgd. De Relatieve Risico getallen (95% Betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo bedroegen voor totale mortaliteit 0.66 (0.48-0.90), voor cardiovasculaire mortaliteit 0.57 (0.39-0.83), voor coronaire events 0.66 (0.52-0.84), voor atherosclerose gerelateerde events 0.67 (0.56-0.81) en voor revascularisatie-procedures 0.59 (0.41- 0.84). De absolute risicovermindering ten opzichte van placebo was voor totale mortaliteit 6,2% bij ouderen en 2,5% bij patiënten <65 jaar, voor cardiovasculaire mortaliteit 6% respectievelijk 2,8%, voor coronaire events 9,8% respectievelijk 8,3%, voor atherosclerose gerelateerde events 14,5% respectievelijk 8,9% en voor revascularisatie-procedures 6% respectievelijk 5,8%. Het aantal cardiovasculair gerelateerde ziekenhuisopnames daalde met ruim 21%. Uit deze studie werd geconcludeerd dat simvastatine gelijke relatieve risico reducties had bij ouderen en jongeren. Omdat mortaliteit stijgt met de leeftijd, was de absolute risicoreductie bij ouderen groter dan bij patiënten <65 jaar.(6)

De Heart Protection Study is een RCT die het effect van simvastatine 40 mg als secundaire preventie onderzocht gedurende 5 jaar bij hoog risicopatiënten. Er werden 5806 patiënten van 65-70 jaar geïncludeerd en 1262 patiënten van >70 jaar. Daarvan kregen 2447 (65-70 jaar) en 2919 patiënten >70 jaar simvastatine en 2444, respectievelijk 2887 een placebo. Het absolute risico op het krijgen van major vasculaire events was significant verminderd bij 65-70 jaar met 6,3% (20,9% met simvastatine en 27,2% bij placebo) en bij >70 jaar met 5,1% (23,6% met simvastatine en 28,7% met placebo). Bij patiënten<65 jaar bedroeg de absolute risicovermindering 5,2% (16,9% met simvastatine en 22,1% met placebo).(7)

Primaire en secundaire preventie

Een zeer grote meta-analyse van 28 gerandomiseerde studies met ten minste 100.000 patiënten, een behandelduur van meer dan 2 jaar en follow-up van mediaan 4,9 jaar, bestudeerde de effectiviteit en veiligheid van verschillende statines waaronder

simvastatine 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) 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.(5)

Wat is het NNT bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Boven de 75 jaar hebben de statines bij primaire preventie een NNT van 167 voor preventie van één cardiovasculaire event per behandeljaar.(4)

NNT=16 bij secundaire preventie van cardiovasculaire mortaliteit bij een behandelperiode van 5,4 jaar.(6)

NNT =16 (65-70 jaar) en 19 (>70 jaar) bij secundaire preventie op major vasculaire events bij eenbehandelperiode van 5 jaar.(7)

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 beperkt. Er wordt daarom geadviseerd niet te starten met statines bij een levensverwachting van <3 jaar.(8,9)

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in effectiviteit?

Uit meerdere studies is naar voren gekomen dat de effectiviteit gelijk is aan jongere patiënten als het over secundaire preventie gaat. De effectiviteit bij primaire preventie is bij ouderen beperkt.(1,4)

Bijwerkingen en veiligheid

Bijwerkingen die zelden (0,01-0,1%) voorkomen zijn onder andere: maagdarmklachten, myopathie, rabdomyolyse, spierpijn, licht gestoorde leverfunctie, hoofdpijn, duizeligheid.

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.(10)

Leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen

Er zijn geen leeftijd-gerelateerde verschillen in bijwerkingen.(4,6)

Post-autorisatie studie bij ouderen

Nee.

Anticholinerge effecten: geen

Delier: geen

Duizeligheid: zelden (0,01-0,1%).

Valneiging en/of motorische functie: zelden (0,01-0,1%) paresthesie, duizeligheid, perifere neuropathie. Het valrisico kan iets verhoogd zijn.

Sedatieve effecten: geen

Orthostatische effecten: geen

Invloed op voedselinname: niet combineren met grapefruitsap, i.v.m. metabolisme met CYP3A4. Kan misselijkheid, buikpijn, braken, obstipatie of diarree veroorzaken (0,01-0,1%). De voedselinname kan verstoord raken.(1,2)

Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de absorptie.(1)

Hemostase: geen

Cardiovasculaire bijwerkingen: geen

Cognitie: geen

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelinteracties?

Versterking effect simvastatine

Simvastatine is een substraat van CYP3A4. De combinatie van simvastatine met een (sterke) CYP3A4 remmer verhoogt het risico op rhabdomyolyse. Voorbeelden van deze middelen zijn: itraconazol, voriconazol, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, HIV-proteaseremmers, ciclosporine en danazol. Indien behandeling noodzakelijk is, wordt geadviseerd om simvastatine tijdelijk te stoppen.(1,2)

Ook minder sterke remmers (fluconazol, diltiazem en verapamil) kunnen een verhoogd risico op myopathie en rhabdomyolyse geven. De simvastatinedosering kan worden verlaagd, of simvastatine kan worden vervangen voor een statine die niet wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, zoals pravastatine.(1,2)

BCRP-remmers, zoals elbasvir en grazoprevir kunnen de plasmaspiegel van simvastatine laten stijgen.

Remmers van het transporteiwit OATP1B1, zoals ciclosporine kunnen ook leiden tot verhoogde plasmaspiegels van simvastatine.(1,2)

Het gebruik van grapefruitsap moet worden vermeden, aangezien dit ook een matig sterke remmer van CYP3A4 is.(2)

Andere interacties

De werking van vitamine K antagonisten kan enigszins worden versterkt, er wordt aangeraden om voor het starten van de behandeling INR te bepalen en in de eerste weken frequent herhalen.(2)

Simvastatine moet bij combinatie met een galzuur bindend hars 2 uur voor of 4 uur na inname van het hars worden ingenomen.(2)

Het interactiepotentieel is groot (10-20 geneesmiddel(groepen)).(1,2)

Belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties

Simvastatine wordt afgeraden bij patiënten met een actieve leverziekte of onverklaarbare, persisterende verhoging van serumtransaminasen.(1,2)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Simvastatine is een pro-drug en wordt in de lever door CYP3A4 omgezet in de actieve vorm. Dit is een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase. Dit enzym is een katalysator in de vroege synthese van cholesterol. Op deze manier remt simvastatine de productie van cholesterol, zowel de normale als de LDL-concentratie. Ook Apo-B wordt verlaagd, het HDL-cholesterol wordt juist verhoogd. Dit alles resulteert in een verlaging van de ratio's van totaal/HDL-C en LDL/HDL0-C, wat wordt geassocieerd met een reductie in cardiovasculair risico.

Binnen 96 uur wordt 13% in de urine en 60% in de feces uitgescheiden.(1)

Single-dose effect studie bij ouderen

Niet bekend.

Multiple-dose effect studie bij ouderen

Niet bekend.

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

Nee.(1)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

De biologische beschikbaarheid is <5%. Simvastatine ondergaat een uitgebreid first pass effect en heeft een korte halfwaardetijd. Op basis van deze gegevens kan worden ingeschat dat er een hoge extractieratio is in de lever. Door de verminderde leverdoorbloeding bij ouderen kan de biologische beschikbaarheid groter worden.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Simvastatine heeft geen nauwe therapeutische breedte. Wel moet opgelet worden bij hogere doseringen. Voornamelijk myopathie kan dan optreden.(1,2)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patientenbijsluiter [simvastatine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [simvastatine](#).
3. [NHG Standaard CVRM](#).
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. 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.
6. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. Findings from the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Circulation*. 1997, december 16. Vol 96(12):4211-8.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 jul 6;360(9326):7-22.
8. 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, pages 1001-1005.
9. 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.
10. <http://www.themnt.com/home-nnt/>