



Simvastatin – welche Dosierung?

Frage

Für welche Dosierung von Simvastatin gibt es die beste Studienevidenz im Hinblick auf die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse?

Antwort

Für eine Dosierung von 20 und 40 mg Simvastatin zeigen randomisiert kontrollierte Studien eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Eine höhere Dosis von 80 mg zeigte in einer randomisiert kontrollierten Studie im Vergleich zu 20 mg keine zusätzliche signifikante Risikoreduktion, jedoch eine höhere Rate an Nebenwirkungen. Eine Studie, die 20 und 40 mg miteinander vergleicht, konnte in unserer Literatur-Recherche nicht auffindig gemacht werden. Da 80 mg Simvastatin sich gegenüber 20 mg täglich nicht als überlegen erwiesen hat, kann auf Basis der derzeit vorliegenden Studienevidenz am ehesten angenommen werden, dass auch zwischen 20 und 40 mg Simvastatin täglich hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse kein Unterschied besteht.

Evidenz	Evidenzgrad (Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)	
20 bzw. 40 mg Simvastatin senken die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität signifikant.	Evidenzgrad 1b	Randomisiert kontrollierte Studien
Im Vergleich brachte eine Dosis von 80 mg vs. 20 mg Simvastatin eine nicht-signifikante relative Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse von 6%.	Evidenzgrad 1b	Randomisiert kontrollierte Studie

Hintergrund

Bei der Statintherapie gibt es seit Jahren eine kontroverse Diskussion, ob eine fixe Dosierung ohne Rücksicht auf den LDL-Wert („fire and forget“) oder eine Titration der Dosis auf einen bestimmten LDL-Zielwert hin sinnvoller ist („treat to target therapy“).

Studienlage

Die Guidelines des US-amerikanischen *National Heart Lung and Blood Institute* empfehlen, Statine entsprechend eines Ziel-LDL-Werts von unter 130 mg/dl für die Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Personen mit mittlerem Risiko zu dosieren. In der Sekundärprävention der Koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie bei einem der KHK äquivalenten Risiko (z.B. pAVK, abdominales Aortenaneurysma, Atherosklerose der Karotiden, Diabetes etc.) ist ein LDL-Zielwert von unter 100 mg/dl empfohlen, für Patienten mit sehr hohem Risiko ein Zielwert von unter 70 mg/dl [1].

Diese Empfehlungen beruhen jedoch vor allem auf epidemiologischen Studien, die die steigende Serumkonzentration des LDL mit einem kontinuierlich steigenden koronaren Risiko in Verbindung brachten. Es gibt keine Endpunktstudien, die den Nutzen der Titration auf LDL-Zielwerte ermitteln [2].

Im Gegensatz dazu wurden mehrere placebokontrollierte Studien mit fixer bzw. minimal angepasster Dosis durchgeführt:

Die *Scandinavian Simvastatin Survival Study* aus dem Jahr 1994 benutzte in ihrer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 4444 Patienten mit KHK eine Simvastatin Dosis von 20 bzw. 40 mg (Erhöhung von initial 20 auf 40 mg bei LDL > 110 mg/dl nach 3 Monaten, betraf 37% der Patienten). Insgesamt zeigten alle Patienten – unabhängig von der Dosierung – eine relative Risikoreduktion der Gesamtmortalität von 30% (RR 0,70; 95% CI 0,58–0,85; p=0,0003) und eine relative Risikoreduktion der schweren koronaren Ereignisse um 34% (RR 0,66; 95% CI 0,59–0,75; p=0,00001) [3].

Die *Heart Protection Study (HPS)*, die 2002 veröffentlicht wurde, zeigte eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität für 40 mg Simvastatin. Es ergab sich eine relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse um 24% (RR 0,76; 95% CI 0,72–0,81; p=0,0001) und eine relative Risikoreduktion für den Tod kardiovaskulärer Ursache um 17% (RR 0,83; 95% CI 0,75–0,91; p=0,0001). Außerdem zeigte die HPS mithilfe einer mehrwöchigen Run-in-Phase, in der das Ansprechen der Teilnehmer auf Simvastatin im Sinne eines Abfalls des LDLs ermittelt wurde, dass es hinsichtlich des klinischen Nutzens keinen Unterschied zwischen einer großen und einer geringeren LDL-Senkung gibt. Simvastatin dürfte also auch unabhängig von der LDL-Senkung kardioprotektiv wirken [4].

Hochdosierte Statine verminderten in 3 Studien mit Patienten mit stabiler KHK im Vergleich zu niedrigdosierten

Statine das koronare Risiko um absolut 0,6% bis 1,6% [5–7], wobei nur die Verminderung von 1,6% aus der TNT-Studie [6] (mit Atorvastatin) signifikant war. Die SEARCH Studie [5], in der 80 mg mit 20 mg Simvastatin verglichen wurde, zeigte eine nicht signifikante relative Risikoreduktion von 6% für 80 mg Simvastatin (RR 0,94; 95% CI 0,88–1,01; $p=0,10$), jedoch auch deutlich mehr Nebenwirkungen (Myopathie bei 80 mg Simvastatin bei 1%, bei 20 mg bei 0,3% der Patienten).

Praxisrelevanz

Simvastatin in einer Dosis von 20 und 40 mg reduziert kardiovaskuläre Ereignisse signifikant. Für eine höhere Dosis konnte in einer randomisiert kontrollierten Studie im Vergleich zu 20 mg keine zusätzliche signifikante Risikoreduktion gezeigt werden, jedoch eine höhere Rate an Nebenwirkungen. Die derzeitige Studienlage spricht dafür, dass mit einer Dosierung von 20 mg täglich ähnliche

Effekte erzielt werden wie mit 40 mg täglich, unabhängig vom Ausmaß der LDL-Senkung. Eine direkte Vergleichsstudie dieser beiden Dosierungen liegt aber nicht vor.

Dr. Nina Enthaler
Rechercheservice Evidenzbasierte
Medizin, PMU Salzburg
Stand der Recherche: September
2011

Literatur

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239
2. Statintherapie: LDL-Zielwert oder Fixe Dosis? *arznei-telegramm* 2011; 42: 28–29
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389
4. 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
5. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–1669
6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435
7. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–2445



DEGAM-Leitlinien frei im Netz

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) stehen ab sofort frei im Internet zur Verfügung. Die wissenschaftlich fundierten und vor der Veröffentlichung in Praxen erprobten DEGAM-Leitlinien richten sich nicht nur an Hausärzte, sondern auch an Patienten und Praxismitarbeiter. Neben der Langversion gibt es eine Kurzfassung als Kitteltaschenkarte. Mehrere tausend Leitlinien-Sets werden in Praxen und Universitäten in der täglichen Arbeit mit Patienten eingesetzt. Alle Module können nun auf der DEGAM-Leitlinien-Homepage (<http://leitlinien.degam.de>) oder auf der Homepage der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, <http://leitlinien.net/>) bei Bedarf heruntergeladen und ausgedruckt werden.

Pressekontakt:

Dr. med. Isabelle Otterbach
DEGAM-Bundesgeschäftsstelle
c/o Institut für Allgemeinmedizin
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Telefon: 069–6500–7245
Fax: 069–6301–6428
E-Mail: otterbach@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de
Homepage: www.degam.de