

# geneesmiddelen**brief**

FORMUL &amp; INFO

Afgiftekantoor Gent X

P 408505

verschijnt 4 x per jaar

[februari, mei, september, november]

nr 1

## Statines voor iedereen, ook voor bejaarden?

### IN DEZE GENEESMIDDELENBRIEF VERNEEMT U WAAROM:

- statines geïndiceerd zijn in de secundaire preventie bij ouderen onder de 80 jaar die nog een goede levensverwachting hebben
- het geen zin heeft om een statine in primaire preventie te starten bij mensen bij wie de levenskwaliteit belangrijker is dan de levensverwachting, zoals de Belgische aanbevelingen voor een goede praktijkvoering voorstellen

### INLEIDING

Enkel hypercholesterolemie behandelen is niet langer aanvaardbaar. Alle richtlijnen stellen voor om het totale cardiovasculaire risico van de individuele patiënt te ramen en op grond daarvan een behandeling op maat uit te werken om de risicofactoren aan te pakken. Bij het verlagen van het totale cardiovasculaire risico kan een verlaging van de cholesterolconcentratie één van de doelstellingen zijn.

Niet-medicamenteuze maatregelen zijn essentieel en moeten worden voortgezet, ongeacht de latere therapeutische stappen. Deze niet-farmacologische maatregelen worden beschreven in het WZC-formularium.

Bij de medicamenteuze behandeling vormen statines of HMG-CoA-reductaseremmers de eerste keuze. Andere geneesmiddelen (fibraten, eze-

timibe) hebben immers enkel nog zeer specifieke indicaties.

Deze Geneesmiddelenbrief is een update van wat we weten over het nut van statines in onze doelpopulatie, de bejaarden; hij vat de literatuurgegevens samen. We brengen eerst de literatuurgegevens over volwassenen in het algemeen, daarna over 65-plussers. Vervolgens geven we nog wat specifieke informatie over 80-plussers. Tenslotte vatten we de belangrijkste bijwerkingen en interacties samen, en maken we enkele therapeutische beschouwingen met betrekking tot onze doelpopulatie.

### VOORAFGAANDE OPMERKINGEN

#### De niveaus van preventie

Het niveau van preventie wordt klassiek als volgt gedefinieerd:

	Arts: ziekte afwezig	Arts: ziekte aanwezig
Patiënt ziekte afwezig	<b>Primaire preventie</b> actie die wordt ondernomen om de oorzaak van een gezondheidsprobleem bij een persoon of in een populatie te vermijden of te onderdrukken vooraleer het probleem zich manifesteert (verlaging van de incidentie)	<b>Secundaire preventie</b> actie die wordt ondernomen om reeds in een vroeg stadium de ontwikkeling van een gezondheidsprobleem bij een persoon of in een populatie te voorkomen door de evolutie (morbiditeit) en de duur ervan (mortaliteit) te verbeteren (= verlaging van de prevalentie)
Patiënt ziekte aanwezig	<b>Quaternaire preventie</b> actie die wordt ondernomen om een patiënt of een populatie die een risico loopt op overbehandeling te identificeren, te beschermen tegen invasieve medische interventies en hem wetenschappelijk en ethisch aanvaardbare procedures voor te stellen	<b>Tertiaire preventie</b> actie die wordt ondernomen om de incidentie en de prevalentie van de gevolgen van een chronisch gezondheidsprobleem bij een persoon of in een populatie te verlagen door de acute of chronische complicaties ervan tegen te gaan

Quaternaire preventie<sup>1</sup> verwijst naar overdiagnostiek en 'vals positieve' uitkomsten.

De term overdiagnostiek wordt gebruikt om een verbreding van de diagnostische grenzen van ziekten aan te duiden (disease mongering) die vooraf gaat aan de komst van een nieuwe behandeling (geneesmiddel) en ermee samenvalt. De term wordt ook gebruikt voor 'vals positieve' uitkomsten van een diagnostische test<sup>2</sup>. Quaternaire preventie is bijzonder nuttig bij screening. Zo geeft routinemeting van de PSA-spiegel bij mannen ouder dan 50 jaar veel 'vals positieve' resultaten: geen kanker, kanker in een beginnend stadium die nooit symptomen zal geven, kanker die niet dodelijk zal aflopen, maar wel aanleiding geeft tot zinloze onderzoeken en behandelingen

die een negatieve weerslag hebben op de levenskwaliteit.

In deze Geneesmiddelenbrief vindt de lezer elementen van mogelijke quaternaire preventie door bij bepaalde patiënten geen statine voor te schrijven. Bij de cardiovasculaire preventie wordt doorgaans een andere classificatie gebruikt: preventie van een CVA bij een patiënt die een TIA heeft doorgemaakt, of preventie van recidief van een myocardinfarct worden beschouwd als 'secundaire' cardiovasculaire preventie. We nemen die classificatie over in deze Geneesmiddelenbrief en in het WZC-formulier omdat ze vaak wordt gebruikt in studies en meta-analyses (waarbij echter de scheiding tussen primaire en secundaire preventie doorgaans niet correct wordt gerespecteerd).

Het zou beter zijn de werkzaamheid van een behandeling te beoordelen volgens het initiële totale cardiovasculaire risico.

### Intensiteit van een behandeling met een statine

In de recent gepubliceerde Amerikaanse richtlijnen<sup>3</sup> wordt een onderscheid gemaakt tussen een intensieve, een matig intensieve en een weinig intensieve behandeling met statines, naargelang van het effect op de LDL-cholesterol in de verschillende opgenomen RCT's:

Deze classificatie gaat enkel uit van de LDL-cholesterolhypothese (zie: "In de praktijk, punt 2. Streven naar een target LDL-c en de behandeling intensiveren?").

**Tabel:** intensiteit van de behandeling met statines

Intensief	Matig intensief	Weinig intensief
Een dagdosering verlaagt de LDL-c met ongeveer $\geq 50\%$	Een dagdosering verlaagt de LDL-c met ongeveer 30% tot $< 50\%$	Een dagdosering verlaagt de LDL-c met gemiddeld $< 30\%$
atorvastatine 80 mg (40 mg in 1 RCT) rosuvastatine 20 mg	atorvastatine 10 mg rosuvastatine 10 mg simvastatine 20 - 40 mg pravastatine 40 mg lovastatine 40 mg fluvastatine 40 mg x 2	pravastatine 10-20 mg lovastatine 20 mg

## 1 WERKZAAMHEID VAN STATINES: VOLWASSEN POPULATIE IN HET ALGEMEEN

### 1.1. In de secundaire preventie (na een cardiovasculair accident)

#### 1.1.1. Na een myocardinfarct<sup>4</sup>

Statines verlagen de **mortaliteit** na een ischemisch cardiaal event meer dan de controle (placebo of gebruikelijke behandeling) (evidentie van matige kwaliteit). Zo toont de meta-analyse van Ward et al. in 2007 (uitgaande van 28 RCT's met een follow-up van 0,3 tot 6,1 jaar)<sup>5</sup> het volgende aan:

- een daling van de totale mortaliteit (11 RCT's, 22.686 patiënten): RR 0,80, 95% BI 0,71 tot 0,89.
- een daling van de cardiale mortaliteit

(12 RCT's, 23.420 patiënten): RR 0,72, 95% BI 0,64 tot 0,80.

- een daling van de cardiovasculaire mortaliteit (6 RCT's, 18.819 patiënten): RR 0,75, 95% BI 0,68 tot 0,83.

In een meta-analyse waarin onderscheid wordt gemaakt naargelang het geslacht<sup>6</sup>, kon niet worden aangetoond dat statines in de secundaire preventie de mortaliteit bij vrouwen verlagen (door gebrek aan power): RR 0,92 (95% BI 0,76 tot 1,13).

Wat de **cardiovasculaire events** betreft, kunnen statines de incidentie van niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en de noodzaak tot revascularisatieprocedures bij patiënten met/die een risico lopen op ischemisch hartlijden, sterker verlagen dan een placebo (evidentie van zwakke kwaliteit). Zo heeft de meta-analyse

van Ward et al. in 2007<sup>5</sup> het volgende aangetoond:

- een daling van de incidentie van fataal myocardinfarct (MI) (10 RCT's, 21.350 patiënten): RR 0,57 95% BI 0,45 tot 0,72
- een daling van de incidentie van niet-fataal MI (10 RCT's, 14.180 patiënten): RR 0,69, 95% BI 0,59 tot 0,79.
- een daling van de incidentie van niet-fataal CVA (3 RCT's, 13.581 patiënten): RR 0,72, 95% BI 0,53 tot 0,90).

In een meta-analyse waarin onderscheid wordt gemaakt naargelang het geslacht<sup>6</sup>, kon niet worden aangetoond dat statines in de secundaire preventie de incidentie van CVA bij vrouwen verlagen (gebrek aan power?): RR 0,92 (95% BI 0,76 tot 1,10). De totale incidentie van cardiovasculaire events daalde echter wel, ook bij vrouwen: RR 0,81, 95% BI 0,74 tot 0,89.

*Naargelang van het statine en de dosering van het statine*

Wat het criterium **mortaliteit** betreft, kan een intensieve behandeling met een statine de cardiale mortaliteit na een acuut coronair syndroom of bij patiënten met chronisch coronair lijden verlagen in vergelijking met een weinig intensieve behandeling, maar er kon geen verschil in totale mortaliteit worden aangetoond (behalve bij analyse van een subgroep van patiënten na een acuut coronair syndroom). Een intensievere behandeling verlaagt het samengestelde eindpunt van niet-fataal myocardinfarct en coronaire mortaliteit bij patiënten met een acuut coronair syndroom of chronisch coronair lijden en verlaagt het samengestelde eindpunt van ernstige cardiovasculaire events (myocardinfarct, coronaire sterfte en cerebrovasculair accident) bij patiënten met chronisch coronair lijden (evidentie van zwakke kwaliteit). Wat het criterium **cardiovasculaire events** betreft, kan een intensievere behandeling met een statine de incidentie van niet-fataal myocardinfarct na een acuut coronair syndroom of bij patiënten met chronisch coronairlijden sterker verlagen dan een weinig intensieve behandeling met statines. Een intensievere behandeling met een statine kan de incidentie van CVA sterker verlagen bij patiënten met chronisch coronairlijden, maar niet na een acuut coronair syndroom (evidentie van slechte kwaliteit).

### 1.1.2. **Post CVA/TIA (Riziv-consensus 2012)**

Op grond van een rigoureuze literatuurstudie en van de meningen van experts raadt de jury aan om een statine toe te dienen na een ischemisch CVA. Statines verlagen het risico op recidief van CVA, TIA of myocardinfarct (GRAAD A, sterke aanbeveling). De richtlijnen erkennen dat statines geïndiceerd zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA.

We weten echter niet met zekerheid welk statine de voorkeur moet krijgen en in welke dosis. Atorvastatine in een dosering van 10 mg/dag, 20 mg/dag, 80 mg/dag, pravastatine in een

dosering van 40 mg/dag en simvastatine in een dosering van 40 mg/dag worden specifiek vermeld in de richtlijnen.

Atorvastatine in een dosering van 80 mg/dag is het enige statine dat specifiek werd onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA. Atorvastatine 80 mg/dag verlaagt de incidentie van ischemisch CVA, TIA en myocardinfarct, maar gaat gepaard met een significant hoger risico op hemorragisch CVA in die populatie van patiënten.

## 1.2. **In de primaire preventie (geen cardiovasculair accident)**

Er is nog altijd discussie over het nut van statines in de primaire preventie, vooral wat de grootteorde van het eventuele nut en de risico-kosten-batenverhouding van statines betreft in die situatie.

We kunnen in deze Geneesmiddelenbrief niet alle publicaties ter zake samenvatten. We tonen de voornaamste resultaten van de belangrijkste meta-analyses van goede kwaliteit die de laatste jaren werden uitgevoerd, en zullen ze becommentariëren.

*(Tabel: 'Meta-analyses' zie p.4)*

*Commentaar*

In de enige meta-analyse waar patiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis strikt werden uitgesloten<sup>10</sup>, kon met statines in de primaire preventie geen statistisch significante daling van de totale mortaliteit worden aangetoond.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de studies is lager dan 60 jaar. De meta-analyse uitgaande van individuele gegevens van de CTT<sup>12</sup> is volledig gebaseerd op de LDL-c-hypothese (zie: "In de praktijk, punt 2. Streven naar een target LDL-c en de behandeling intensiveren?").

In de meta-analyse van Taylor<sup>13</sup> werden ook studies meegeteld waarin tot 10% patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis werden opgenomen. In 2011 concludeerden Taylor et al:

"Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van statines in de primaire preventie bij mensen met een laag cardiovasculair risico." In 2013 concluderen ze: "Bij mensen zonder bewezen cardiovasculaire aandoening verlagen statines de totale mortaliteit, de incidentie van majeure vasculaire complicaties en de noodzaak tot revascularisatie, zonder toename van de bijwerkingen."

In haar commentaar op de meta-analyse van Taylor<sup>13</sup> onderstreept Elley<sup>14</sup> het verschil in NTT over 5 jaar tussen primaire preventie (138 in de meta-analyse van Taylor) en secundaire preventie (30 bij de analyse van hypertensie van Ward<sup>5</sup>). Elley beklemtoont dat de kosten per QALY bijna driemaal hoger zijn in de primaire preventie en dat verder onderzoek vereist is, waarbij statines onder meer zouden moeten worden vergeleken met interventies in de levenswijze.

## 2. **EFFICIËNTIE VAN STATINES BIJ OUDEREN (≥ 65 JAAR MAAR < 80 JAAR)**

### 2.1. **In de secundaire preventie**

Statines worden in de secundaire preventie bij mensen ≥ 65 jaar aanbevolen op grond van de resultaten van de PROSPER-studie en van een bayesiaanse meta-analyse.

De PROSPER RCT<sup>15</sup> heeft de werkzaamheid van pravastatine 40 mg/d onderzocht bij 2.804 mannen en 3.000 vrouwen van 70-82 jaar met of zonder cardiovasculaire antecedenen. In de secundaire preventie verlaagde pravastatine het risico op het primaire eindpunt – een samengesteld eindpunt van cardiale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en al dan niet fataal CVA – significant.

Afilalo et al.<sup>16</sup> hebben een bayesiaanse meta-analyse uitgevoerd van 9 RCT's (met een totaal van 19.569 patiënten van 65 tot 82 jaar) met coronairlijden. Na 5 jaar behandeling met een statine was de mortaliteit 22% lager: RR 0,78, 95% BI 0,65 tot 0,89 met een mediaan NNT van 28 (95% BI 15 tot 56). Een recent synthesedocument van de

Tabel: Meta-analyses

Meta-analyse	Aantal RCT'S	Aantal patiënten en CV risico	Kenmerken van de patiënten	CV mortaliteit (95% BI)	Totale mortaliteit (95% BI)	AI dan niet fataal cardiovasculair accident (95% BI)
THAVENDIRA-NATHAM <sup>8</sup>	7	42.848	Primaire preventie 10% met CV voorgeschiedenis	NS	NS	RR 0,86 (0,75 tot 0,97)
BRUGTS <sup>9</sup>	10	70.388	Bestaan van CV risicofactoren (23% diabetes)	NS OR 0,88 (0,73 tot 1,05)	OR 0,88 (0,81 tot 0,96)	0,81 (0,71 tot 0,93)
RAY <sup>10</sup>	11	65.229	Exclusie van patiënten met cardiovasculaire voorgeschiedenis		NS RR 0,91 (0,83 tot 1,01)	
TONELLI <sup>11</sup>	29	80.711	Gemiddeld risico op CV mortaliteit of niet-fataal myocardinfarct van 6% (0%-18%) over 10 jaar	door infarct: RR 0,96 (0,50 tot 1,85)	RR 0,90 (0,84-0,97) ARR 0,42 (0,13-0,67) NNT 239 (149-796) over 2 jaar	
CTT <sup>12</sup> individuele gegevens	22 vs. controle + 5 lage/hoge dosering	134.537 39.612 Populatie met risico < 5%: 24.790 MVI/jaar in de controlegroep 0,6% MCI/jaar in de controlegroep 0,2%	Risico op majeure vasculaire complicatie (MVC)/majeure coronaire complicatie (MCC) = fataal myocardinfarct of coronaire sterfte), CVA of coronaire revascularisatie): 5 categorieën (van < 5% tot ≥ 30%)		RR voor elke daling van de LDL-c met 1,0 mmol/l	RR voor elke daling van de LDL-c met 1,0 mmol/l
		Populatie met risico ≥ 5% - < 10%: 28.362 MVC/jaar in de controlegroep 1,6% MCC/jaar in de controlegroep 0,8%	Resultaten in de groep zonder vasculaire aandoening: - met risico < 5% - en 5-10%	- NS - NS	0,94 (0,71-1,26)* 0,83 (0,69-0,99)*	0,62 (0,47-0,81)* 0,69 (0,60-0,79)*
TAYLOR <sup>13</sup> (+ commentaar Elley <sup>14</sup> )	18	56.934 gemiddelde leeftijd 57 jaar (spreiding 28 tot 97) 60% mannen	Alleen studies met minder dan 10% patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis		OR 0,86 (0,79 tot 0,94)  NNT na 5 jaar 138 (92 tot 321)	0,75 (0,70 tot 0,81)  NNT na 5 jaar 49 (40 tot 66)

\* voor elke daling van de LDL-c met 1,0 mmol/l

MVI = majeur vasculair incident

MCI = majeur coronair incident

American Heart Association<sup>17</sup> stelt dat de belangrijkste secundaire preventie bij 75-plussers ... primaire preventie is: levenswijze, medische zorg om het cardiovasculaire risico te verlagen, verbetering van het lichamelijke, mentale en emotionele welzijn.

**Statines zijn efficiënt gebleken in de secundaire cardiovasculaire preventie bij patiënten van 65 tot 80 jaar.**

## 2.2. In de primaire preventie

In de bovenvermelde PROSPER RCT<sup>15</sup> kon niet worden aangetoond dat pravastatine in de primaire preventie het primaire eindpunt – een samengesteld eindpunt van cardiale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en al dan niet fataal CVA – significant verlaagt bij patiënten van 70-80 jaar.

De meta-analyse van Brugts et al. van 2009<sup>9</sup> bevat een subanalyse volgens de leeftijd (jonger of ouder dan 65 jaar). Er was geen verschil in de onderzochte 4 criteria (totale mortaliteit,

majeur coronair event, majeure cerebrovasculair event, kanker) tussen de 2 subgroepen, maar in de subgroep ≥ 65 jaar was er geen statistisch significant verschil in die vier criteria tussen de statinegroep en de controlegroep.

Bij een subgroep analyse van de patiënten jonger dan 70 jaar in de JUPITER-studie<sup>18</sup> kon evenmin worden aangetoond dat rosuvastatine de mortaliteit verlaagt.

De recentere meta-analyse van Savarese et al.<sup>19</sup> geeft ons een betere kijk op de zaak. De auteurs hebben de resultaten verzameld van 8 RCT's met een

follow-up van 3,5 (SD 1,5) jaar en in het totaal 24.674 patiënten van minstens 65 jaar (gemiddelde leeftijd 73 (SD 2,9) jaar) die werden behandeld met een statine of placebo. Het risico van myocardinfarct was lager met het statine (RR 0,606, 95% BI 0,434 tot 0,847). Ook het risico van CVA was lager: RR 0,762, 95% BI 0,626 tot 0,926. Er was echter geen statistisch significant verschil in de totale of de cardiovasculaire mortaliteit. Er werd geen verschil in de incidentie van kanker waargenomen. Volgens een metaregressieanalyse verschillen de resultaten niet naargelang van het geslacht of het bestaan van diabetes of hypertensie.

Bij patiënten van minstens 65 jaar kan een statine in de primaire preventie de cardiovasculaire morbiditeit (myocardinfarct, CVA) verminderen, maar is geen effect op de totale mortaliteit aangetoond.

In de recente richtlijnen van het American College of Cardiology en de American Heart Association<sup>3</sup> voor 75-plussers lezen we:

- RCT's tonen het nut aan van het voortzetten van een behandeling met statines als die goed wordt verdragen
- Meerdere studies hebben aangetoond dat een matig intensieve behandeling doeltreffend is in de secundaire preventie
- Er is onvoldoende bewijs van het nut van een intensieve behandeling in de secundaire preventie (te weinig gegevens).

Er zijn weinig studies uitgevoerd in de primaire preventie: bij het starten van een behandeling met een statine moet rekening worden gehouden met andere factoren dan de cholesterolconcentratie, zoals een hogere comorbiditeit, de veiligheid van geneesmiddelen en de prioriteiten van de zorg.

### 3 BIJ 80-PLUSSERS

#### 3.1. Cholesterolemie en cardiovasculair risico

Een prospectieve observationele studie van gemiddeld 3 jaar<sup>20</sup> die werd

uitgevoerd bij patiënten van 65-98 jaar in de VS, toont aan dat een lage cholesterolconcentratie – na correctie voor de BMI, comorbiditeiten, demografische variabelen en het lipid genotype (apolipoproteïne E) – een sterke voorspeller van mortaliteit is bij niet-demente bejaarden. In de studie die bij bejaarden in Leiden werd uitgevoerd<sup>21</sup>, werden soortgelijke paradoxale bevindingen gedaan bij mensen van 85 jaar en ouder. De mortaliteit bij patiënten in het middelste (200-260) en het hoogste tertiel (> 260 mg/dl) van de cholesterolconcentratie was respectievelijk 81% en 64% lager dan bij patiënten met een cholesterolconcentratie in het laagste tertiel (< 200 mg/dl).

#### 3.2. Is het nut van statines bewezen?

In de vorige paragraaf hebben we al geschreven dat er maar weinig gegevens zijn over de efficiëntie van statines bij ouderen van minstens 65 jaar. Er zijn nog veel minder gegevens bij bejaarden van minstens 80 jaar.

Een meta-analyse<sup>6</sup> heeft aangetoond dat een behandeling met een statine in de secundaire preventie bij mensen van 65-82 jaar de totale mortaliteit verlaagt (RRR 22% na 5 jaar), maar de enige studie waarin mensen van meer dan 80 jaar waren opgenomen, was de PROSPER-studie ... en in die laatste studie werd geen voordeel aangetoond voor het statine (in casu pravastatine).

Foody et al.<sup>22</sup> hebben een observationele studie uitgevoerd bij ouderen die in het ziekenhuis werden opgenomen wegens een myocardinfarct. Een behandeling met een statine verlaagde de mortaliteit tijdens de volgende 3 jaar bij patiënten jonger dan 80 jaar, maar niet bij patiënten van minstens 80 jaar (40% van de patiënten).

Het nut van een verlaging van de cholesterolconcentratie na de leeftijd van 80 jaar en het nut van statines op die leeftijd zijn niet bewezen.

### 4 BIJWERKINGEN VAN STATINES, MEER BEPAALD BIJ OUDEREN

In de RCT's en meta-analyses van statines werden zelden bijwerkingen waargenomen (zie onder meer de meta-analyses van de CTT23 en van Taylor et al.<sup>13</sup>).

Een recentere netwerkmeta-analyse heeft de tolerantie en de bijwerkingen die werden gerapporteerd in RCT's met statines, geëvalueerd<sup>24</sup>. Het betreft een methodologisch goed onderbouwde meta-analyse die de resultaten van 135 RCT's (246.955 patiënten) herneemt. Bij een directe vergelijking werden geen verschillen in spierpijn, stijging van het creatinekinase, kanker of stopzetting van de behandeling waargenomen tussen de verschillende statines. Het risico op diabetes was evenwel significant hoger dan in de controlegroep (OR 1,09, 95% BI 1,02 tot 1,16); ook werd een hoger risico op verhoogde transaminasen vastgesteld (OR 1,51, 95% BI 1,24 tot 1,84).

Bij een netwerkvergelijking was het totale risico op stopzetting van de behandeling, spierpijn en stijging van de transaminasen en het creatinekinase lager met simvastatine en pravastatine.

Andere publicaties die 'performanter' zijn in het melden en verzamelen van bijwerkingen dan RCT's, herinneren ons er echter aan dat we waakzaam moeten blijven, vooral bij ouderen, ook met statines.

#### 4.1. Diabetes

De PROSPER RCT die in 2002 werd gepubliceerd<sup>15</sup> en die werd uitgevoerd bij patiënten van 70-82 jaar, was de eerste RCT waarin een significant hoger risico op optreden van diabetes werd aangetoond met pravastatine (OR 1,32, 95% BI 1,03 tot 1,69). In de JUPITER-studie, die in 2010 werd gepubliceerd en ook een subgroep van patiënten van minstens 70 jaar omvatte<sup>8</sup>, werd eveneens een significant hoger risico op optreden van diabetes vastgesteld met rosuvastatine (OR 1,26, 95% BI 1,04 tot 1,51).

In een meta-analyse van 13 RCT's (91.140 patiënten) die werden gepubliceerd tot

en met 2009<sup>25</sup>, bedroeg het OR van diabetes 1,09, 95% BI 1,02 tot 1,17. Het risico is hoger in studies bij oudere patiënten: OR 0,79 in de WOSCOPS-studie en 1,32 in de PROSPER-studie. Volgens berekeningen van de auteurs bedraagt het aantal patiënten dat gedurende 4 jaar met een statine moet worden behandeld om één extra geval van diabetes te zien (NNH), gemiddeld 255 (95% BI 150-825). Bij ouderen is dat NNH wellicht nog lager (volgens een metaregressieanalyse is het risico hoger in studies bij oudere mensen).

Voor hun meta-analyse van de incidentie van diabetes onder een intensieve behandeling met statines zijn Preiss et al.<sup>26</sup> uitgegaan van de resultaten van 5 RCT's (32.752 patiënten). Het OR op optreden van diabetes was 1,12 (95% BI 1,04 tot 1,22, dus 2 gevallen van diabetes per 1.000 patiëntjaren). Daartegenover staat een daling van 6,5 cardiovasculaire accidenten per 1.000 patiëntjaren in diezelfde studies.

Volgens de netwerkmeta-analyse van Naci et al.<sup>24</sup> uitgaande van 135 RCT's (246.955 patiënten) is het OR van optreden van diabetes 1,09 (95% BI 1,02 tot 1,16).

Volgens de meta-analyse van Taylor<sup>13</sup> (enkel 'primaire preventie') bedraagt het aantal patiënten dat gedurende 5 jaar moet worden behandeld om één extra geval van diabetes te zien, 198 (95% BI 105 tot 889).

In de meta-analyse van de CTT<sup>12</sup> was het risico op optreden van diabetes onder statines 50-maal kleiner dan het risico op optreden van een majeur cardiovasculair event bij patiënten met een initieel laag cardiovasculair risico. De observationele studie van Carter et al.<sup>27</sup> bevestigt dat statines het risico op optreden van diabetes verhogen. Het risico zou groter zijn met simvastatine (in hoge dosering) atorvastatine en rosuvastatine, en lager met pravastatine.

**Statines verhogen het risico op optreden van diabetes. Het risico blijkt te verschillen naargelang van de sterkte van het statine.**

## 4.2. Kanker

Zowel in de meta-analyse van Taylor et al.<sup>13</sup> als in die van de CTT<sup>23</sup> luidt de conclusie dat statines de incidentie van, en de mortaliteit aan kanker niet beïnvloeden. Een meta-analyse heeft specifiek het effect van LDL-cholesterolverlagende middelen op kanker geanalyseerd<sup>28</sup>, uitgaande van de resultaten van 27 RCT's (174.149 patiënten) met een mediane duur van 5,1 jaar. Volgens die meta-analyse hebben statines geen significant effect op het optreden van kanker en de mortaliteit door kanker.

Een Deense observationele studie<sup>29</sup> heeft het effect onderzocht van statines bij 295.925 patiënten bij wie kanker werd gediagnosticeerd. De HR van totale mortaliteit en van mortaliteit door kanker was statistisch lager bij de patiënten die op het ogenblik van de diagnose een statine kregen.

**Volgens de literatuur blijken statines geen effect te hebben op de incidentie van kanker en de mortaliteit door kanker.**

## 4.3. Spier- en skeletafwijkingen

In de RCT's en meta-analyses van statines werden zelden bijwerkingen op de spieren waargenomen. In observationele studies daarentegen (die beter zijn om bijwerkingen op te sporen) werden echter vaker allerhande spierproblemen (waaronder myositis), maar ook pees- en gewrichtsproblemen waargenomen.

Een observationele studie die bij Franse huisartsen werd uitgevoerd en die in 2006 werd gepubliceerd<sup>30</sup>, includeerde 7.924 patiënten met hyperlipidemie die sinds minstens 3 maanden werden behandeld met een statine in hoge dosering (fluvastatine 80 mg, atorvastatine 40 of 80 mg, pravastatine 40 mg, simvastatine 40 of 80 mg). De patiënten waren 18 tot 75 jaar. 30,2% was ouder dan 65 jaar. Het percentage mannen was iets hoger (64,9%) dan het percentage vrouwen. De incidentie van spierproblemen bedroeg 10,5% in de totale populatie, maar 31,6% bij de 65-plussers. De spiersymptomen kun-

nen erg hinderlijk zijn: 38% van de deelnemers die spierproblemen vertoonden, werd erdoor gehinderd in de dagelijkse activiteiten. 4% van de patiënten moest het bed houden of kon niet gaan werken wegens die bijwerkingen. Het risico was hoger met simvastatine en atorvastatine dan met pravastatine en was lager met fluvastatine met verlengde afgifte.

Een tweede prospectieve, observationele studie<sup>31</sup> werd in Engeland en Wales uitgevoerd, uitgaande van de gegevens van iets meer dan 2 miljoen patiënten die waren opgenomen in een gegevensbank van huisartsengeneeskunde. Ongeveer 226.000 patiënten (gemiddelde leeftijd 57 (SD 11,7) jaar) zijn tussen 2002 en 2008 een behandeling met een statine gestart, vooral simvastatine (71%). Het aantal patiënten dat gedurende 5 jaar moest worden behandeld om één geval van matig ernstige of ernstige myopathie te zien (NNH), bedroeg 259 (95% BI 186 tot 375) bij vrouwen en 91 (95% BI 74 tot 112) bij mannen. Er werd geen verschil waargenomen tussen de statines (22,3% gebruikte atorvastatine en 1,9% rosuvastatine). Net zoals voor de andere bijwerkingen die in die populatie worden waargenomen (leverstoornissen, acute nierinsufficiëntie, cataract), houdt het risico op spierproblemen aan tijdens de behandeling, maar het risico is hoger tijdens het eerste jaar.

Een transversale studie<sup>32</sup> van een representatief staal in de VS (in de National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES) heeft de dossiers doorgenomen van 8.228 volwassenen van minstens 40 jaar zonder artrose (n = 5.170) of klachten van artrose (n = 3.058). De gemiddelde leeftijd van de patiënten lag tussen 52,9 en 65,2 jaar, naargelang van de groep. Mensen zonder artrose vertoonden vaker pijn (ongeacht de plaats van pijn) onder statines (23%, 95% BI 17 tot 19) dan zonder statine (18%, 95% BI 17 tot 20), p = 0,02 voor het verschil. Dat was ook zo wat pijn in de onderste ledematen betreft. Bij de patiënten met artroseklachten werd geen significant verschil waar-

genomen, zelfs na correctie voor de geïdentificeerde confounders.

Alle gevallen van spier- en peesproblemen (spierpijn, myopathie, myositis, rhabdomyolyse, pees- en gewrichtsproblemen, spieratrofie/-letsel, coördinatiestoornis of spierzwakte) met statines die aan de FDA werden gemeld tussen 2005 en 2011<sup>33</sup> (147.789 meldingen), werden geanalyseerd en gerelateerd aan het aantal voorschriften. Het risico bleek evenredig te zijn aan de efficiëntie van het statine, vooral op vlak van LDL-cholesterol verlagings. Rangschikking van de statines in dalende volgorde van die bijwerkingen: rosuvastatine, atorvastatine, simvastatine, pravastatine en lovastatine. Fluvastatine vormt daar een uitzondering op: het risico is hoger met fluvastatine (even hoog als met rosuvastatine).

In een retrospectieve studie<sup>34</sup> van 35.903 gezonde volwassenen die een statine innamen (atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) werden alle gevallen van spierproblemen (myopathie, rhabdomyolyse en/of stijging van het creatine(fosfo)kinasegehalte) in Japan (2004 tot 2010) doorgesloten. De patiënten waren gemiddeld 66 (SD 12) jaar oud. Het percentage mannen varieerde van 38 tot 52%. Gevallen van stijging van het CK-gehalte door andere oorzaken werden uitgesloten. In totaal werden 43 gevallen gemeld tijdens 4.213 patiëntjaren behandeling met een statine. De incidentie van spiertoxiciteit bedroeg 1,02 (95% BI 0,76 tot 1,37) per 1.000 patiëntjaren. Er werd geen statistisch significant verschil tussen de statines waargenomen (het totale aantal gevallen was laag).

In een retrospectief cohortonderzoek (soldaten in de VS) (van 2003 tot 2010)<sup>35</sup> werd na matching volgens een propensity score (waarschijnlijkheid om een behandeling te krijgen naargelang van de volgende kenmerken: leeftijd, geslacht, comorbiditeiten, artrose, roken, andere geneesmiddelen, spierziekten) bij 6.967 patiënten die een statine kregen, en 6967 controlepersonen die geen statine kregen,

voor alle dyaden een hoger risico op spier- en skeletproblemen vastgesteld met statines (OR 1,19, 95% BI 1,08 tot 1,30, wat overeenstemt met een NNH van 47 (95% BI 32 tot 103)) en ook een hoger risico op medicatie gerelateerde spier- en skeletpijn met statines (OR 1,09, 95% BI 1,02 tot 1,18, wat overeenstemt met een NNH van 58 (95% BI 31 tot 249)) in die populatie van gemiddeld 56,5 (SD 12,4) jaar, 53% mannen.

Volgens de recente literatuur komen spier- en skeletproblemen bij behandeling met statines frequent voor, en vaker bij 65-plussers. Volgens sommige studies correleert dat met de sterkte van het statine.

#### 4.4. Cataract

In 2012 heeft een retrospectieve studie in de VS<sup>36</sup> een verband vastgesteld tussen cataract en het gebruik van een statine. Na correctie voor de leeftijd, het geslacht, het rookgedrag, hoge bloeddruk en type 2-diabetes (7% van de patiënten), was het risico op cataract ('ongeacht de opaciteit van de lens') met statines 1,57 (95% BI 1,15 tot 2,13) in vergelijking met mensen die geen statines gebruikten.

In een andere Amerikaanse retrospectieve studie bij patiënten van 30-85 jaar (gemiddelde leeftijd 57 jaar)<sup>37</sup> was het risico op optreden van cataract bij matching volgens de propensityscore (6.972 dyaden) bij behandeling met een statine hoger dan zonder statine: OR 1,09 (95% BI 1,02 tot 1,17). Het verschil bleef significant, na correctie voor de geïdentificeerde confounders: OR 1,27 95% BI 1,15 tot 1,40.

Statines blijken het risico op optreden van cataract te verhogen.

#### 4.5. Cognitieve stoornissen

Een literatuuroverzicht<sup>38</sup> leert dat observationele studies die het effect van statines op de cognitieve functies hebben onderzocht, heterogene resultaten hebben opgeleverd zodat geen conclusies kunnen worden getrokken. Een recentere longitudinale observa-

tionele studie<sup>39</sup> bij vrijwilligers zonder initiële cognitieve stoornissen toonde een geringere progressie naar cognitieve stoornissen bij behandeling met een statine. Bij de vrijwilligers die bij de start van de studie al lichte cognitieve stoornissen vertoonden, werd geen verschil waargenomen.

Het bovenvermelde literatuuroverzicht<sup>38</sup> herinnert eraan dat in de PROSPER RCT<sup>15</sup> geen verschil in vermindering van de cognitieve functies werd waargenomen tussen pravastatine en placebo. In de HPS-studie<sup>40</sup> werd evenmin een verschil in verandering van de cognitieve functies waargenomen tussen de patiënten die werden behandeld met simvastatine, en de patiënten in de placebogroep en dat was ook zo in de JUPITER-studie met rosuvastatine<sup>41</sup>. Het literatuuroverzicht vermeldt nog 12 andere, kleinere RCT's: in 9 werd geen verschil in cognitieve functies aangetoond tussen statines en placebo, in 1 werd een negatief effect vastgesteld en in 2 een positief effect. De auteurs concluderen dat het niet bewezen is dat statines een gunstig of schadelijk effect zouden hebben op de cognitieve functies.

In twee andere multicentrische RCT's had een behandeling met statines geen gunstige effecten bij patiënten met de ziekte van Alzheimer<sup>42,43</sup>.

Een recente, methodische synthese<sup>44</sup> van RCT's, cohortstudies, case-controllestudies en transversale studies heeft de cognitieve functies geëvalueerd bij de patiënten die statines kregen. De auteurs concluderen dat grotere, meer gepaste studies nodig zijn om eenduidige conclusies te kunnen trekken over het effect van statines op de cognitieve functies. De thans gepubliceerde studies wijzen immers niet op nadelige effecten, maar de evidentie is beperkt, vooral wat hoge doseringen betreft.

Het is niet bewezen dat statines gunstige of schadelijke effecten hebben op cognitieve stoornissen.

## 5 MEDICAMENTEUZE INTERACTIES<sup>45</sup>

Medicamenteuze interacties met statines verhogen het risico op spierproblemen.

De combinatie van een statine en een vitamine K-antagonist verhoogt de INR met een hoger bloedingsrisico. Pompelmoessap verhoogt ook het risico op rhabdomyolyse in combinatie met simvastatine.

De combinatie van een statine en ciclosporine is delicaat.

Ticagrelor (Brilique<sup>®</sup>) gaat interacties aan met statines die worden gemetaboliseerd door het cytochroom P450-iso-enzym 3A4 (simvastatine, atorvastatine) en met substraten van het glycoproteïne P (atorvastatine). Via die weg verhoogt atorvastatine ook de effecten van onder meer digoxine, dabigatran, rivaroxaban en apixaban.

### IN DE PRAKTIJK

#### Statines: is er een leeftijdsgrens?

De leeftijd is een risicofactor (en waarschijnlijk de belangrijkste risicofactor) voor hart- en vaatandoeningen. De leeftijd op zichzelf is evenwel geen indicatie of contra-indicatie voor een behandeling met een statine.

Australische richtlijnen<sup>46</sup> raden aan om het cardiovasculaire risico te ramen bij mensen ouder dan 74 jaar en om na klinische beoordeling een behandeling met een statine te starten naargelang van:

- de verwachte voordelen en risico's van de behandeling
- de levensverwachting
- de comorbiditeiten en de levenskwaliteit
- de persoonlijke waarden van de patiënt.

#### Streven naar een target LDL-c en de behandeling intensiveren?

De belangrijkste klinische studies leveren geen direct bewijs van het nut van de (almaar) striktere targets voor LDL-c die in de recente richtlijnen worden aangeraden<sup>47</sup>.

Sommige experts<sup>48</sup> stellen voor om de streefwaarden voor LDL-c te laten vallen en ze halen daar de volgende argumenten voor aan: in de belangrijkste RCT's werd niet gestreefd naar een bepaalde LDL-c; een geneesmiddel dat de serumlipiden verbetert, hoeft daarom nog niet het cardiovasculaire risico te verlagen (clofibraat, torcetrapib); waarschijnlijk spelen nog andere factoren mee (grootte van de lipiden, verhouding totale cholesterol/HDL-cholesterol, non-HDL-c) en de veiligheid van een strategie gebaseerd op een streef-LDL-cholesterolconcentratie werd niet onderzocht.

In de recente richtlijnen van het American College of Cardiology / American Heart Association<sup>3</sup> erkent het panel van experts dat er geen RCT's zijn die de klinische efficiëntie hebben aangetoond van een aanpassing van de hypolipemiërende behandeling volgens de streefwaarden voor LDL-c en non-HDL-c. Er kunnen dan ook geen

aanbevelingen worden geformuleerd voor of tegen specifieke streefwaarden voor de LDL-c en de non-HDL-c in de primaire of de secundaire preventie van atherosclerotische hart- en vaatandoeningen.

Het nut van een intensievere behandeling met statines blijkt (zeer) beperkt te zijn.

Op grond van de meta-analyse van de CTT<sup>23</sup> tonen Laufs et al.<sup>49</sup> aan dat overschakeling op een intensievere behandeling de absolute incidentie van infarct over een periode van 10 jaar slechts met 0,5% verder verlaagt. Wij hebben echter gezien dat bepaalde bijwerkingen van statines frequenter zijn bij een intensievere behandeling, maar ook bij ouderen.

#### In het licht van al die gegevens zijn wij de mening toegedaan:

- dat statines geïndiceerd zijn in de secundaire preventie bij ouderen onder de 80 jaar die nog een goede levensverwachting hebben
- dat het geen zin heeft een statine in de primaire preventie te starten bij mensen bij wie de levenskwaliteit belangrijker is dan de levensverwachting, zoals de Belgische aanbevelingen voor een goede praktijkvoering voorstellen<sup>50</sup>.

De lijst met referenties kan geraadpleegd worden op de website: [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

**Hoofredactie:** J.P. Sturtewagen

**Eindredactie:** R. Mersch

**Adjunct-hoofredacteur:** P. Chevalier

**Redactie:** T. Christiaens, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, G. Vandermeiren, J. Van Elsen, C. Veys

**Medewerkers:** C. De Monie, S. Vanderdonck

**Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief:** [redact@formularium.be](mailto:redact@formularium.be); fax 09 265 76 49

**Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen:** Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: [secret@formularium.be](mailto:secret@formularium.be)

**Verantwoordelijke uitgever:** K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

**Website:** [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

De Geneesmiddelenbrief komt tot stand met financiële steun van het RIZIV, dat de onafhankelijkheid van de redactie respecteert.





1. Jamouille M. La prévention quaternaire, une tâche explicite du médecin généraliste. *Revue Prescrire* 2012;31(345):552-4.
2. Michiels B. Overdiagnose. *Minerva* 2013;12(8);92.
3. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, 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* 2013 Nov 12; [e-pub ahead of print]. <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?doi=10.1016/j.jacc.2013.11.002>.
4. Skinner JS, Cooper A. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. Search date May 2010 in *Clinical Evidence* BMJ group.
5. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1-160.
6. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, et al. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events : a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909-19.
7. Consensus RIZIV. Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg. 10 mei 2012.
8. Thavendiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13.
9. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376. doi: 10.1136/bmj.b2376.
10. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
11. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; for the Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:E1189-202.
12. Cholesterol treatment Trialists'(CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trial. *Lancet* 2012;380:581-90.
13. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI:10.1002/14651858.CD004816.pub5.
14. Elley CR. Review : statins reduce mortality and major vascular events in patients with no history of CV disease. Comment on Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI:10.1002/14651858.CD004816.pub5. ACP Journal Club 2013 ;159(2) JC2.
15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. 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;360:1623-30.
16. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
17. Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013 ;128 doi).
18. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488-96.
19. Savarese G, Gotto A, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* doi 2013.07.069.

20. Schupf N, Costa R, Luchsinger J, et al. Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:219-26.
21. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350:1119-23.
22. Foody JM, Rathore SS, Galusha D, et al. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors in older persons with acute myocardial infarction : evidence for an age-statin interaction. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:421-30.
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
24. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins : a study-level network meta-analysis of 246.955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390-9.
25. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 ;375 :735-42.
26. Preiss D, Seshasai S, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. *JAMA* 2011;305(24):2556-64.
27. Carter AA, Gomes T, Camacho X et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013;346:f2610.
28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer : meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS one* 2012;7(1):e29849.
29. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792-802.
30. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – The PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(6):403-14.
31. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010 May 20;340:c2197. doi: 10.1136/bmj.c2197.
32. Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK, et al. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am J Med* 2012;125(2):176-82.
33. Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, Golomb BA. A Survey of the FDA's AERS Database Regarding Muscle and Tendon Adverse Events Linked to the Statin Drug Class. *PLoS one* 2012;7(8): e42866. doi:10.1371/journal.pone.0042866).
34. Chang CH, Kusama M, Ono S et al. Assessment of statin-associated muscle toxicity in Japan : a cohort study conducted using claims database and laboratory information. *BMJ Open* 2013;3:e002040. doi :10.1136/bmjopen-2012-00240.
35. Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, et al. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA Intern Med* 2013 doi:10.1001/jamainternmed.2013.6184.
36. Machan CM, Hrynychak PK, Irving EL. Age-related cataract is associated with type 2 diabetes and statin use. *Optom Vis Sci* 2012;89:1165-71.
37. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, et al. Association of statin use with cataracts. A propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmol* 2013 doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4575.
38. Jukema JW, Cannon CP, de Craen AJM, et al. The controversies of statin therapy. Weighing the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:875-81.
39. Steenland K, Zhao L, Goldstein FC, et al. Statins and cognitive decline in older adults with normal cognition or mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2013 doi : 10.1111/jgs.12414.
40. Collins R, Armitage J, Parish S et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67.

41. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. for the JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
42. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease : LEADe. *Neurology* 2010;74:956-64.
43. Sano M, Bell KL, Galasko D et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:556-63.
44. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function. *Ann Intern Med* 2013;159:688-97.
45. LRP. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Prescrire Le guide 2013. *Revue Prescrire* 2012;32(350suppl):1-560.
46. National vascular disease prevention alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012. [http://strokefoundation.com.au/site/media/AbsoluteCVD\\_GL\\_webready.pdf](http://strokefoundation.com.au/site/media/AbsoluteCVD_GL_webready.pdf)
47. ESC (Europe) European Society of Cardiology + EAS (Europe) European Atherosclerosis Society. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011 - ESC (Europe) European Society of Cardiology. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2012.
48. Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets : an open letter to the adult treatment panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:2-5.
49. Laufs U, Weintraub W, Packard CJ. Beyond statins : what to expect from add-on lipid regulating therapy? *Eur Heart J* 2013 doi 10.1093/eurheartj/eh213.
50. Boland B, Christiaens T, Goderis G et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69. [http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/h36\\_7\\_ab\\_cardio.pdf](http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/h36_7_ab_cardio.pdf).