



Statinetherapie bij 80-plussers: starten of staken?

Samenvatting

Koning AS. *Statinetherapie bij 80-plussers: starten of staken?* Huisarts Wet 2016;59(2):50-3.

Onderzoek heeft duidelijk aangetoond dat statines het risico op hart- en vaatziekten (HVZ) verminderen. In die onderzoeken zijn echter zelden 80-plussers geïncludeerd.

In deze beschouwing worden de voors en tegens van statinegebruik door 80-plussers tegen elkaar afgewogen. Statines geven een risico op bijwerkingen, zoals leverfunctiestoornissen, een licht verhoogde kans op diabetes mellitus en, vooral, soms ernstige spierklachten. Er is weinig bewijs dat statines zinvol zijn voor 80-plussers zonder HVZ in de voorgeschiedenis. Zulke primaire preventie leidt waarschijnlijk alleen tot een verschuiving van de sterfte aan HVZ naar sterfte aan kanker. Uitzondering zijn 80-plussers met diabetes: bij hen reduceren statines zowel de cardiovasculaire als de totale sterfte. Ook bij 80-plussers met HVZ in de voorgeschiedenis zijn statines bewezen effectief. Bij deze twee categorieën patiënten kan men de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement onverkort volgen.

INLEIDING

De prevalentie van hart- en vaatziekten (HVZ) in Nederland is hoog en neemt progressief toe bij ouderen.^{1,2} Hypercholesterolemie is een bekende risicofactor. In verschillende groot-schalige, gerandomiseerde trials is aangetoond dat gebruik van een statine het risico op een cardiovasculair event vermindert, zowel bij primaire als bij secundaire preventie.¹ Wat echter opvalt, is dat in deze trials nauwelijks 80-plussers zijn geïncludeerd.^{2,3} In 2012 gebruikte 36% van de Nederlanders boven de 75 jaar cholesterolverlagende medicatie.⁴ Het is bekend dat ouderen fysiologisch anders op medicatie reageren in termen van farmacokinetiek en farmacodynamiek.⁵

In deze beschouwing behandel ik, op basis van de huidige literatuur, de voors en tegens van het gebruik van statines door patiënten ouder dan 80 jaar. Ik heb in de Cochrane Library en PubMed gezocht naar Nederlands- en Engelstalige publicaties met de zoektermen 'Statins' of 'HMG CoA Reductase Inhibitors' en de MESH-termen 'Aged, 80 and over', 'Age Factors', 'Frail Elderly', 'Cardiovascular Diseases', 'Stroke', 'Peripheral Arterial Disease' en 'Coronary Artery Disease'. De gevonden literatuur heb ik globaal beoordeeld op relevantie en de literatuurlijsten heb ik gescreend. Ook heb ik naar relevante literatuur gezocht in de bronnenlijst van de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. Alle publicaties die relevant leken, heb ik inhoudelijk beoordeeld. Met name de review van Strandberg sloot goed aan bij de vraagstelling van deze beschouwing en veel van de daar aangehaalde literatuur is in deze beschouwing gebruikt.⁶

PRIMAIRE PREVENTIE

De NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement adviseert patiënten ouder dan 70 jaar bij wie een risicoprofiel wordt gemaakt, op zijn minst een leefstijladvies te geven, en bijna iedere 70-plusser met een LDL > 2,5 mmol/l in aanmerking te laten komen voor een statine. Daarnaast adviseert de standaard om bij patiënten met een beperkte levensverwachting en/of uitgebreide comorbiditeit en polyfarmacie een afweging te maken tussen de voor- en nadelen van medicatie.¹ De effectiviteit van statines voor primaire preventie van HVZ bij 80-plussers is echter weinig onderzocht.⁶

In de literatuur vond ik slechts vier onderzoeken naar de effectiviteit van statines voor de primaire preventie van HVZ, waarin ook 80-plussers werden geïncludeerd (zie [webtabel 1] op www.henw.org). Geen van deze onderzoeken biedt overtuigend bewijs. In het cohortonderzoek van Jacobs kan selectiebias onvoldoende worden uitgesloten,⁷ het cohortonderzoek van Olafsdottir was gericht op ouderen met diabetes mellitus type 2 (zie verderop in deze paragraaf),⁸ De twee andere onderzoeken werden gesponsord door producenten van statines en waren RCT's waarin 80-plussers een minderheid vormden.^{9,10} Naar aanleiding hiervan schreven drie huisartsen in de *BMJ* dat 'het PROSPER-onderzoek slechts heeft aangetoond dat een statine de totale mortaliteit niet omlaag brengt en dat de sterfte aan kanker in de interventiegroep toenam ten opzichte van de cardiovasculaire sterfte'.¹¹ De deelnemers aan de tweede RCT waren niet goed vergelijkbaar met de 80-plussers die volgens de NHG-Standaard in aanmerking komen voor primaire preventie: zij hadden een LDL ≤ 3,37 mmol, waar de standaard uitgaat van een LDL ≥ 2,5 mmol/l.¹⁰ Het definitieve onderzoek is dus nog niet verricht, en de literatuur die er wel is, levert slechts matige ondersteuning voor het voorschrijven van statines aan 80-plussers als primaire preventie. Een uitzondering vormen ouderen met type-2-diabetes, van wie bekend is dat het risico op HVZ tweemaal zo hoog is als dat van ouderen zonder diabetes. Olafsdottirs onderzoek toont

De kern

- Patiënten ouder dan 80 jaar vormen een groeiende groep; ze hebben een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, waarvoor ze vaak een statine gebruiken.
- Bedenk bij het voorschrijven van een statine aan een 80-plusser of het om primaire of secundaire preventie gaat: voor primaire preventie is weinig bewijs, voor preventie bij patiënten met een hart- en vaatziekte in de voorgeschiedenis of type-2-diabetes is dat er wel.
- Houd bij het voorschrijven van statines aan 80-plussers rekening met levensverwachting versus *time to benefit*, met het risico op interacties en met de mogelijkheid dat een onderliggende kwaal de hypercholesterolemie veroorzaakt.



Foto: Michiel Wijenberg/HH

aan dat statinegebruik de cardiovasculaire én de totale mortaliteit omlaag brengt tot het niveau van een populatie zonder diabetes.⁸

Een mogelijk argument om terughoudend te zijn in het voorschrijven van statines aan 80-plussers is hun relatief korte levensverwachting ten opzichte van de *time to benefit*, de tijd tussen inname en statistisch waarneembaar effect van een middel. De *time to benefit* van een statine voor het reduceren van het risico op een fataal of niet-fataal myocardinfarct bij 65-plussers ligt tussen de 1,9 en 5,3 jaar.¹² Afgezet tegen de levensverwachting van 80-plussers is dat op zichzelf geen reden om geen statine voor te schrijven. In 2013 was de levensverwachting bij 90 jaar 3,8 jaar voor een man en 4,5 jaar voor een vrouw, dus ook op deze leeftijd kan starten met een statine nog winst opleveren.⁴

Maar er zijn andere factoren om rekening mee te houden bij het voorschrijven van statines aan 80-plussers. Comorbiditeit, kwetsbaarheid en polyfarmacie maken dat de ons bekende cardiovasculaire risicofactoren minder goede voorspellers zijn bij ouderen. Een voorbeeld is de cholesterolparadox: grote onderzoeken hebben aangetoond dat een hoger totaal cholesterol onder ouderen geassocieerd is met een betere overleving, mogelijk door een relatie met voedingstoestand en kwetsbaarheid.¹³ Er wordt veel onderzoek gedaan naar betere voorspellers van het cardiovasculair risico bij ouderen; een van de onderzochte kandidaten is de biomarker homocysteïne.^{14,15} Tot slot kan hypercholesterolemie ook secundair bepaald zijn. Zo is hypothyreoïdie geassocieerd met een verhoogd cholesterol en kan na behandeling normalisatie van de lipidenwaarden op-

treden.^{16,17} Ook nierfunctiestoornissen en bepaalde antihypertensiva kunnen invloed hebben op de cholesterolwaarden.^{18,19}

SECUNDAIRE PREVENTIE

De NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement adviseert bij ouderen met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis te starten met een statine of het gebruik ervan te continueren, tenzij de levensverwachting erg kort is of er interacties met andere medicatie kunnen optreden.¹ Ook in de STOPP/START-criteria, een gevalideerde screeningslijst voor de aanpak van polyfarmacie bij ouderen, worden statines als secundaire preventie aanbevolen.²⁰

Het meeste onderzoek naar statines bij patiënten met HVZ in de voorgeschiedenis is gedaan in jongere populaties, maar er is ook regelmatig naar oudere patiënten gekeken. Ik vond zeven cohortonderzoeken en twee RCT's die ondersteuning

Abstract

Koning AS. Statins for the over 80s: start or stop? *Huisarts Wet* 2016;59(2):50-3.

Clinical trials have shown statins to reduce the risk of cardiovascular disease (CVD); however, few such studies included individuals aged 80 years or older. This review discusses the pros and cons of statin therapy in these patients. Statins increase the risk of adverse events such as liver disorders and severe muscle pain and slightly increase the risk of diabetes. There is a lack of solid evidence that statins are useful in people aged 80 and older who do not have a history of CVD. Indeed, primary prevention with statins may only change the cause of death from CVD to cancer, with the exception of individuals with diabetes, in whom statins reduce the risk of CVD and all-cause death. Thus patients with diabetes or a history of CVD can be treated with statins according to the guidelines of the Dutch College of General Practitioners.

Tabel Medicamenten die het risico op statinegeassocieerde myopathie vergroten³³

Fibraten (met name gemfibrozil)
Imidazolen (ketoconazol, miconazol)
Triazolen (fluconazol, itraconazol)
Bepaalde calciumantagonisten (amlodipine, verapamil, diltiazem)
Amiodaron
Macroliden (erytromycine, claritromycine, roxitromycine)
Colchicine
Ciclosporine
Hiv-remmers
Andere antivirale middelen (boceprevir, telaprevir)
Overige middelen (danazol, fusidinezuur)
Grapefruitsap

bieden voor de STOPP/START-aanbeveling (zie [webtabel 2] op www.henw.org).^{9,21-28} Statinegebruik als secundaire preventie reduceert inderdaad de cardiovasculaire én de totale mortaliteit, al lijkt ook in deze groep 80-plussers de sterfte aan kanker toe te nemen ten opzichte van cardiovasculaire sterfte.¹¹ Statines zorgen voor verbetering op meer uitkomstmaten dan alleen het overlijden. Twee RCT's laten zien dat ook het risico op een nieuw acuut myocardinfarct, een CVA of symptomatisch coronariaalijden erdoor afneemt.^{9,28} Dat is winst, want bij ouderen kunnen dergelijke manifestaties leiden tot chronische cardiovasculaire ziekte en vermindering van de kwaliteit van leven.²⁹

Er is dus genoeg wetenschappelijke ondersteuning voor het voorschrijven van een statine aan 80-plussers met HVZ in de voorgeschiedenis. Uiteraard moet ook bij secundaire preventie de *time to benefit* worden afgewogen tegen de levensverwachting.¹² Uit onderzoek naar de STOPP/START-criteria kwam naar voren dat 26% van de patiënten met een indicatie voor secundaire preventie, desondanks geen statine kreeg voorgeschreven.³⁰

BIJWERKINGEN

Over het algemeen zijn statines veilig en worden ze goed verdragen, ook door een oudere populatie.^{26,27,31,32} Ouderen zijn echter wel gevoeliger voor bijwerkingen, met name als er bijkomende factoren zijn, zoals polyfarmacie, comorbiditeit of kwetsbaarheid.⁶ Bewezen bijwerkingen zijn spiergerelateerde klachten, een licht verhoogde kans op type-2-diabetes en leverfunctiestoornissen.

De meestvoorkomende bijwerking, waarover ook de meeste discussie bestaat, zijn spiergerelateerde klachten, variërend van spierpijn tot ernstige rabdomyolyse. Statinegebruikers rapporteren regelmatig spierpijn zonder dat de concentratie creatininekinase gestegen is, en in het PROSPER-onderzoek rapporteerde de interventiegroep even vaak spierpijn als de placebogroep.⁹ Toch is spierpijn bij ouderen extra belangrijk, omdat het sneller invloed heeft op de functionaliteit.⁶ Myopathie wordt gedefinieerd als een creatininekinaseconcentratie van meer dan tienmaal de normale waarde; rabdomyolyse is ernstige myopathie met spierafbraak en myoglobulinurie die

kan leiden tot acuut nierfalen.¹ Myopathie komt niet vaker voor onder ouderen.⁶ Wel is er een verband gevonden tussen een hogere statinedosering en vaker voorkomen van myopathie. Gebleken is dat interactie met een ander geneesmiddel verantwoordelijk was voor 58% van de gevallen van rabdomyolyse bij statinegebruik.^{33,34} Omdat statines worden gemetaboliseerd door het enzym CYP3A4, kunnen interacties met bijvoorbeeld amiodaron en bepaalde soorten antibiotica gemakkelijk optreden. De [tabel] geeft een overzicht van medicamenten die het risico op statinegeassocieerde myopathie vergroten.^{33,34} Het is zaak hierop alert te zijn, in het bijzonder bij ouderen met polyfarmacie.³⁵ Onderzoek heeft laten zien dat statinegeassocieerde spierklachten ontstonden na gemiddeld 6,3 (SD 9,8) maanden gebruik, dus relatief snel na het starten van de medicatie.³⁶ Bij een vermoeden van statinegeïnduceerde spierklachten wordt geadviseerd de medicatie tijdelijk te stoppen en binnen enkele weken te herstarten.³⁷ Bij 92,2% van de patiënten lukt het de statine te herstarten na een stop vanwege bijwerkingen.³⁸

Statinegebruikers hebben een iets verhoogd risico op het ontwikkelen van type-2-diabetes.^{39,40} Een regressieanalyse van metadata liet zien dat dit risico het hoogst was in de onderzoeken met de oudste populaties.⁴¹

Leverfunctiestoornissen treden bij een klein deel van de statinegebruikers op en geven over het algemeen geen grote problemen.¹

Er is veel onderzoek gedaan naar de invloed van statines op het cognitief functioneren van ouderen. Van de negen observatieonderzoeken die ik aantrof, vonden er vier een gunstig effect, drie geen effect en twee een negatief effect.³⁹ Een Cochrane-review laat op basis van vier RCT's zien dat statinegebruik geen invloed heeft op de ontwikkeling van Alzheimer- of vasculaire dementie.⁴²

Er zijn onderzoeken die een associatie rapporteren tussen een laag cholesterol en een verhoogd risico op kanker. Als er een associatie leek te zijn tussen cholesterolverlagende medicatie en kanker, bleek deze echter gebaseerd op confounders als roken, alcoholgebruik en leeftijd. Recente systematische reviews hebben geen verhoogd risico op kanker bij statinegebruik kunnen vinden.³⁹

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Het aantal 80-plussers in Nederland zal de komende jaren toenemen en deze leeftijdsgroep ontbreekt meestal in het onderzoek, waarop medische richtlijnen gebaseerd zijn. Het is een groep die een verhoogde kans heeft op HVZ, maar ook een kortere levensverwachting. Bij het preventief voorschrijven van medicatie moet extra rekening gehouden worden met polyfarmacie en kwetsbaarheid. Hoe zorgen we dat de juiste medicatie bij de juiste patiënt terecht komt?

Voor het voorschrijven van statines als primaire preventie aan 80-plussers is in de literatuur slechts matige ondersteuning te vinden. Bovendien wordt de mortaliteit door HVZ, voor zover die al verlaagd wordt, vervangen door sterfte aan kanker. Daarom zou men bij een 80-plusser zonder HVZ in de

voorgeschiedenis slechts bij uitzondering moeten starten met een statine. Ouderen die al een statine gebruiken, kunnen daar in principe mee doorgaan.

Anders ligt het voor 80-plussers met type-2-diabetes. Zij hebben een sterk verhoogd risico op HVZ en een statine verlaagt dat risico fors. Bij de indicatiestelling kan de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement gevolgd worden.

Er is voldoende bewijs dat statines wel degelijk zinvol zijn als secundaire preventie bij 80-plussers met HVZ in de voorgeschiedenis. Bij deze groep patiënten hebben statines niet alleen een gunstig effect op de cardiovasculaire en de totale mortaliteit, maar ze reduceren ook de kans op nieuwe manifestaties van HVZ en vergroten daarmee de kwaliteit van leven. Ouderen met HVZ in de voorgeschiedenis worden vaak onderbehandeld, het is dus belangrijk hierop alert te blijven.

Belangrijke aspecten bij het gebruik van statines door 80-plussers zijn levensverwachting versus *time to benefit*, het risico op interactie met andere middelen en de mogelijkheid dat een andere aandoening aan de hypercholesterolemie ten grondslag ligt, waardoor een statine niet zinvol is. Deze aspecten verdienen niet alleen aandacht bij ouderen die voor het eerst een statine gaan gebruiken, maar ook bij 80-plussers die dat al doen en het middel blijven gebruiken. ■

Met ingang van dit nummer gaat de kennistoets niet meer over drie verschillende artikelen, maar over één artikel. Voor de eerste kennistoets nieuwe stijl is de keuze gevallen op 'Statinetherapie bij 80-plussers: starten of staken?'. De kennistoets staat op pagina 83.

LITERATUUR

- 1 Landelijke werkgroep Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (tweede herziening). Huisarts Wet 2012;55:1428.
- 2 Rich MW. Aggressive lipid management in very elderly adults: less is more. J Am Geriatr Soc 2014;62:945-7.
- 3 Desai DA, Zakaria S, Ouyang P. Initiation of statin therapy: are there age limits? Curr Atheroscler Rep 2012;14:17-25.
- 4 <http://statline.cbs.nl/Statweb>.
- 5 Aslam F, Haque A, Lee LV, Foody J. Hyperlipidemia in older adults. Clin Geriatr Med 2009;25:591-606.
- 6 Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. JAMA 2014;312:1136-44.
- 7 Jacobs JM, Cohen A, Ein-Mor E, Stessman J. Cholesterol, statins, and longevity from age 70 to 90 years. J Am Med Dir Assoc 2013;14:883-8.
- 8 Olafsdottir E, Aspelund T, Sigurdsson G, Thorsson B, Eiriksdottir G, Harris TB, et al. Effects of statin medication on mortality risk associated with type 2 diabetes in older persons: the population-based AGES-Reykjavik Study. BMJ Open 2011;1:e000132.
- 9 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623-30.
- 10 Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. 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.
- 11 Mangin D, Sweeney K, Heath I. Preventive health care in elderly people needs rethinking. BMJ 2007;335:285-7.
- 12 Holmes HM, Min LC, Yee M, Varadhan R, Basran J, Dale W, et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. Drugs Aging 2013;30:655-66.
- 13 Newson RS, Felix JE, Heeringa J, Hofman A, Witteman JCM, Tiemeier H. Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age. J Am Geriatr Soc 2011;59:1779-85.
- 14 Drewes YM, Poortvliet RKE, Blom JW, De Ruijter W, Westendorp RGJ, Stott DJ, et al. Homocysteine levels and treatment effect in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. J Am Geriatr Soc 2014;62:213-21.

- 15 Poortvliet R, Drewes Y. Homocysteïnespiegel en cardiovasculair risico. Huisarts Wet 2015;58:306-7.
- 16 Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadou G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. Thyroid 1999;9:365-8.
- 17 Becerra A, Bellido D, Luengo A, Piédrola G, De Luis DA. Lipoprotein(a) and other lipoproteins in hypothyroid patients before and after thyroid replacement therapy. Clin Nutr Edinb Scotl 1999;18:319-22.
- 18 Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. Kidney Int 1991;39:169-83.
- 19 Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. Ann Intern Med 1995;122:133-41.
- 20 Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther 2008;46:72-83.
- 21 Cooke CA, Kirkland SA, Sketris IS, Cox J. The impact of statins on health services utilization and mortality in older adults discharged from hospital with ischemic heart disease: a cohort study. BMC Health Serv Res 2009;9:198.
- 22 Allen Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Pearson RR, et al. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. J Am Coll Cardiol 2002;40:1777-85.
- 23 Grånsbo K, Melander O, Wallentin L, Lindbäck J, Stenestrand U, Carlsson J, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. J Am Coll Cardiol 2010;55:1362-9.
- 24 Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol > or = 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. Am J Cardiol 2002;89:67-9.
- 25 Foody JM, Rathore SS, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Radford MJ, 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.
- 26 Eaton CB, Lapane KL, Murphy JB, Hume AL. Effect of statin (HMG-Co-A-reductase inhibitor) use on 1-year mortality and hospitalization rates in older patients with cardiovascular disease living in nursing homes. J Am Geriatr Soc 2002;50:1389-95.
- 27 Galindo-Ocaña J, Bernabeu-Wittel M, Formiga F, Fuentes-Martín A, Barón-Franco B, Murcia-Zaragoza JM, et al. Effects of renin-angiotensin blockers/inhibitors and statins on mortality and functional impairment in poly pathological patients. Eur J Intern Med 2012;23:179-84.
- 28 Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Luo D, Jamieson MJ. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or = 65 years of age with acute coronary syndrome (from the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering [MIRACL] study). Am J Cardiol 2007;99:632-5.
- 29 Stalenhoef A. Klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten hebben bij ouderen geen voorspellende waarde. Huisarts Wet 2009;52:324-5.
- 30 Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment): an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. Age Ageing 2007;36:632-8.
- 31 Gnjjidic D, Le Couteur DG, Blyth FM, Trivison T, Rogers K, Naganathan V, et al. Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study. BMJ Open 2013;3(3).
- 32 Lynch JE, Henderson NR, Ramage L, McMurdo MET, Witham MD. Association between statin medication use and improved outcomes during inpatient rehabilitation in older people. Age Ageing 2012;41:260-2.
- 33 Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA 2003;289:1681-90.
- 34 www.farmacotherapeutischkompas.nl.
- 35 Szadkowska I, Stanczyk A, Aronow WS, Kowalski J, Pawlicki L, Ahmed A, et al. Statin therapy in the elderly: a review. Arch Gerontol Geriatr 2010;50:114-8.
- 36 Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. Arch Intern Med 2005;165:2671-6.
- 37 Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel null. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol 2014;8(3 Suppl):S58-71.
- 38 Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. Ann Intern Med 2013;158:526-34.
- 39 Jukema JW, Cannon CP, De Craen AJM, Westendorp RGJ, Trompet S. The controversies of statin therapy: weighing the evidence. J Am Coll Cardiol 2012;60:875-81.
- 40 Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011;305:2556-64.
- 41 Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, De Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-42.
- 42 McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD007514.