

# Statiner



Figur 1

## Hovedbudskaber

Statiner som **sekundær profylakse** er effektive til at forebygge koronar-, cerebrovaskulær- og perifer arteriesygdom hos patienter med kardiovaskulære sygdomme.

Effekten af statiner som **primær profylakse** mod kardiovaskulære og cerebrale hændelser er mindre markant sammenlignet med sekundær profylakse.

Statiners effekt på at **reducere dødelighed mindskes** hos patienter med høj risiko for ikke-kardiovaskulær dødelighed.

Statinbehandling har **dosisafhængige bivirkninger**, som oftere optræder hos patienter i højdosis behandling eller som har lægemiddelinteraktioner.

Størstedelen af **LDL-reduktionen** opnås allerede ved **laveste dosis statin**, hvilket kan være tilstrækkeligt for mange patienter.

## Anbefalet seponeringsstrategi

- Intensiv og højdosis statinbehandling til primær profylakse bør genovervejes.
- For patienter med kort forventet restlevetid, svær skrøbelighed<sup>1</sup>, lav kardiovaskulær risiko, eller patienter som oplever bivirkninger skal behandlingsophør eller forsøg på seponering overvejes.
- Hvis seponering af statinbehandling er passende kan dette typisk gøres uden aftrapning.

## Seponerings symptomer

Statiner kan stoppes umiddelbart uden behov for gradvis aftrapning, og der er ingen kendte seponeringssymptomer.

---

<sup>1</sup> Vurderes ud fra fx Clinical Frailty Scale (CFS). CFS er en struktureret måde at vurdere skrøbelige på. Læs mere på: <https://www.dsam.dk/vejledninger/aeldre/skrobelighed-i-almen-praksis#maaleredskaber-til-identifikation-og-graduering-af-skrobelighed> og find e-learning hos Dansk Selskab for Geriatri her: <https://www.geriatri.dk/forside/cfs.php>

## Baggrund

Statiner er et af de hyppigst anvendte forebyggende lægemidler i Danmark. Forbruget er stigende i alle aldersgrupper, med over 830.000 patienter i behandling i 2023 (ref 1). Statiner har en veldokumenteret effekt ved sekundær profylakse, hos patienter med koronar-, cerebrovaskulær-, og perifer arteriesygdom, hvor behandlingen kan reducere risikoen for alvorlige kardiovaskulære hændelser. Ved primær profylakse er effekten af statiner også dokumenteret, men den absolutte risikoreduktion er mindre, og særligt ældre patienter kan have begrænset gavn af behandlingen. Imidlertid er omtrent hver tredje dansker over 70 år, i behandling med statiner (ref 2), samtidig er medianalderen 75 år for nye brugere af statiner, blandt danskere over 70 år. Et studie fra 2020 viser, at 34% af danske plejehjemsbeboere var i statinbehandling ved indflytning, og at to tredjedele fortsat var i behandling 3 år efter indflytningen på plejehjem (ref 3). Formålet med denne udgivelse er at støtte alment praktiserende læger i vurderingen af opstart, varighed og seponering af statiner og på den måde øge hensigtsmæssig behandlingen og undgå overforbrug af kolesterolsænkende medicin.

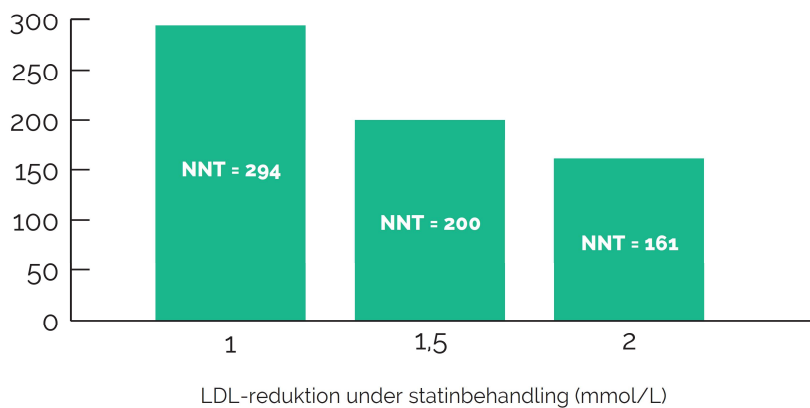
## Effekt

Statinbehandling kan reducere den relative risiko for et 'Major Vascular Event' (MAVE), defineret som koronar død, myokardieinfarkt, apopleksi og koronar revaskularisering, med 25% for hver mmol/L reduktion i LDL (ref 4). Effekten på den kardiovaskulære risiko af forebyggende behandling er traditionelt målt med det sammen satte effektmål MACE. Flere nye studier er dog begyndt at bruge MAVE, som grundet inklusionen af koronar revaskularisering, potentielt kan føre til en overestimering af effekten, da patienter som potentielt ikke ville have oplevet en hændelse, tælles med (ref 4). Samtidig når både LDL-reduktionen og den kardiovaskulære risiko stiger, falder antallet af patienter som skal behandles for at forebygge én hændelse, også kaldet Number-needed-to-treat (NNT) (Figur 2). Det viser en omfattende litteraturgennemgang fra 2016, som har analyseret data fra alle publicerede randomiserede forsøg om statiners effektivitet ved både primær og sekundær profylakse (ref 4). Forfatterne konkluderede, at den absolutte gevinst ved statinbehandling afhænger af den individuelle patients absolutte risiko for okklusive vaskulære hændelser og den absolutte reduktion i LDL-niveau. Gennemgangen viste altså, at statinbehandling kan reducere den relative risiko for et 'Major Vascular Event' med 25% per mmol/L reduktion i LDL. Ved at inkludere koronar revaskularisering i endepunktet kan man potentielt overestimere effekten af statiner, da patienter som behandles operativt, men som måske ikke ville have haft en kardiovaskulær hændelse, tæller med i den samlede effekt.

Figur A)

### NNT for patienter med en 5-årig lav (5-9%) risiko for MVE

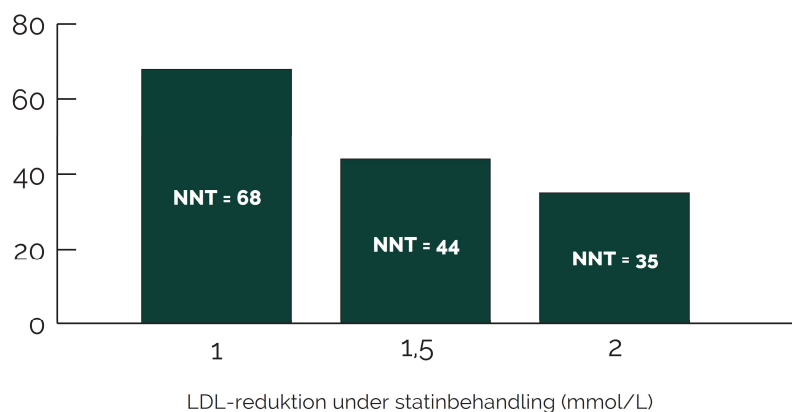
Antal patienter som skal behandles i ét år for at undgå én hændelse (NNT)



Figur B)

### NNT for patienter med en 5-årig høj ( $\geq 30\%$ ) risiko for MVE

Antal patienter som skal behandles i ét år for at undgå én hændelse (NNT)

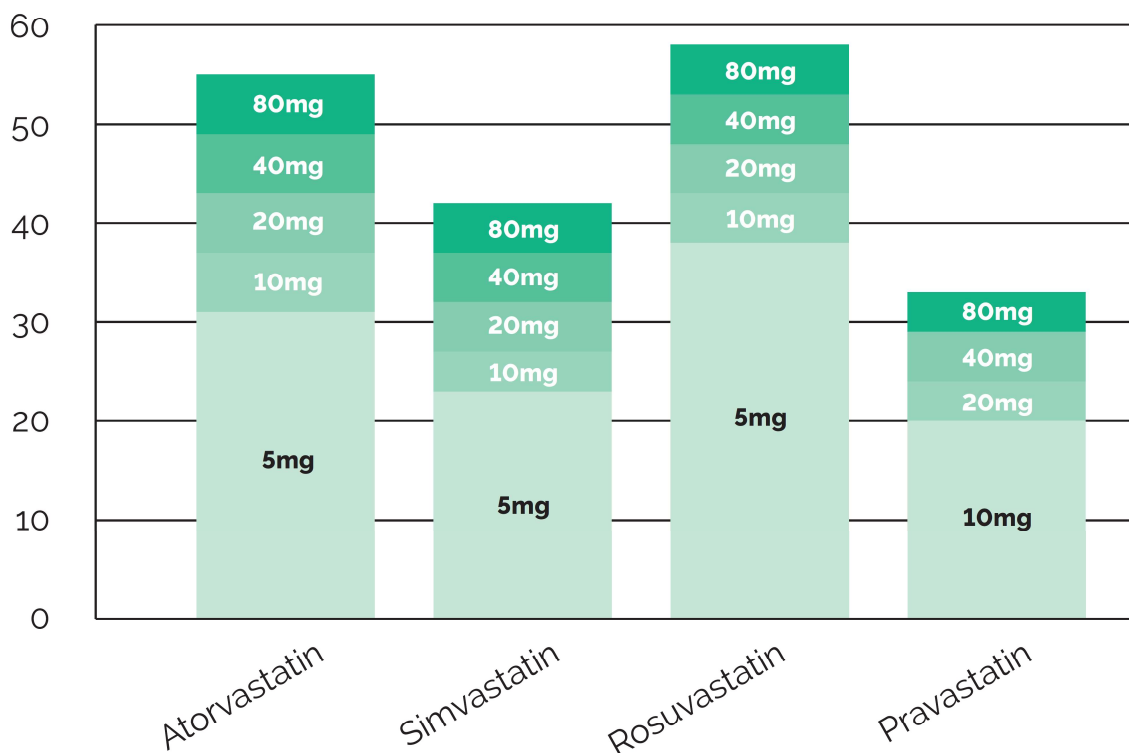


Figur 2: Antal patienter (NNT) som skal behandles i ét år for at undgå én 'Major Vascular Event' (MVE), defineret som som koronar død, myokardieinfarkt, apopleksi og koronar revaskularisering. MVE indeholder koronar revaskularisering, hvilket potentielt kan føre til en overestimering af effekten, da patienter som potentielt ikke ville have oplevet en hændelse, tælles med. Figur A viser NNT blandt patienter som har en 5-årig lav risiko. Figur B viser NNT blandt patienter som har en 5-årig høj risiko. Vær opmærksom på at der modsat SCORE2 benyttes en 5-årig risiko og i stedet for 10-årig.

Selvom statiner er dokumenteret effektive til at forebygge vaskulære hændelser hos patienter med høj kardiovaskulær risiko, bruges de ofte af patienter med ikke-vaskulære komorbiditeter, såsom lungesygdom. En litteraturgennemgang fra 2016 af statiners reducerende effekt af kardiovaskulær dødelighed, hos patienter med høj ikke-kardiovaskulær risiko, såsom lungesygdom eller cancer, fandt, at gevinsten af statinbehandlingen faldt i takt med at risikoen for ikke-kardiovaskulær død steg. Gennemgangen viste, i kohorter både med patienter i primær profylaktisk behandling og sekundær profylaktisk behandling, faldt statiners beskyttende effekt mod dødelighed (ref 5).

Mere end 50% af den LDL reducerende effekt opnås med lav statin dosis og effekten af statiner på LDL-niveauet øges kun svagt når dosis fordobles. Dette gælder uanset hvilket statin der anvendes (Figur 3) (ref 6). I nogle tilfælde, ved sekundær profylakse med fokus på at reducere vaskulære hændelser, fremfor at reducere LDL-niveau, vil det være gavnligt at prioritere en intensiv eller høj-dosis statinbehandling (ref 7-8).

Reduktion i LDL (%)



Figur 3: Statindoser og effektivitet (ref 6)

## Sekundær profylakse hos ældre

Flere randomiserede forsøg har dokumenteret en betydelig effekt af statinbehandling på reduktion af dødelighed og vaskulære hændelser hos patienter over 65 år med kardiovaskulær sygdom (ref 9-16). Yderligere viser subgruppeanalyser fra disse studier, at effekten af statinbehandling hos patienter over 65 år er sammenlignelige med effekten, som ses hos yngre patienter (ref 11,17).

Evidensen af statinbehandling sammenlignet med placebobehandling hos ældre patienter over 75 år er begrænset og omfatter primært et større randomiseret forsøg og en subgruppeanalyse;

- PROSPER studiet fra 2002 inkluderede patienter i alderen 70-82 år med kardiovaskulær sygdom eller risiko for kardiovaskulære sygdomme. Patienterne blev randomiseret til enten pravastatinbehandling eller placebo, og blev fulgt i gennemsnitligt 3.2 år. Blandt patienter med kardiovaskulær sygdom oplevede 227 ud af 1306 (17.4%) i statergruppen en alvorlig hændelse (koronar død, myokardieinfarkt, eller apopleksi) sammenlignet med 273 ud af 1259 (21.7%) i placebogruppen. Den absolutte risikoreduktion var 4.3% (NNT 23.2 over 3.2 år) (ref 9).
- En subgruppeanalyse af et andet forsøg fra 2002 undersøgte effekten af simvastatinbehandling eller placebo, hos 1263 patienter i aldersgruppen 75-80 år med kardiovaskulær sygdom, som blev fulgt i 5 år. Blandt patienter i statergruppen oplevede 142 ud af 615 (23.1%) en alvorlig hændelse (myokardieinfarkt, apopleksi eller revaskularisering) sammenlignet med 209 ud af 648 (32.3%) i placebogruppen. Den absolutte risikoreduktion var 9.2% (NNT 10.9 over 5 år) (ref 11).

## Primær profylakse hos ældre

Størstedelen af evidensen for brug af statiner til primær profylakse blandt ældre patienter kommer fra subgruppeanalyser af randomiserede forsøg. En metaanalyse fra 2013 konkluderede, at "Hos ældre patienter med høj kardiovaskulær risiko, men uden kardiovaskulær sygdom, reducerer statiner betydeligt forekomsten af myokardieinfarkt og apopleksi, men forlænger ikke overlevelsen signifikant på kort sigt." (ref 18);

- Sammenlignet med placebo reducerede statinbehandling risikoen for myokardieinfarkt (absolut risikoreduktion 1.5%, NNT 67 over 3.5 år el. 233 per år) og risikoen for apopleksi (absolut risikoreduktion 0.9%, NNT 111 over 3.5 år el. 389 per år).
- Der blev ikke observeret en statistisk signifikant reduktion i dødelighed af alle årsager.

En metaanalyse fra 2012 har undersøgt statiners effekt ved primær profylakse hos patienter med diabetes og uden kardiovaskulær sygdom (ref 19). Metaanalysen fandt statistisk signifikant reduktion (Odds ratio 0.79, 95%KI 0.66-0.95) af 'Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events', defineret som myokardieinfarkt, koronar død, koronar hjertesygdom, koronar revaskularisering, angina pectoris og apopleksi, hos patienter med diabetes i statinbehandling, som blev fulgt i minimum 3.2 år. Der blev dog ikke fundet nogen statistisk signifikant

forskel i reduktionen af dødelighed af alle årsager. Den potentielle gevinst af statinbehandling hos patienter med diabetes, kræver en vurdering af den individuelle patients kardiovaskulære risiko.

## **Bivirkninger**

De mest almindelige bivirkninger ved statinbehandling er blandt andet artralgi, myalgi, hyperglykæmi, leverpåvirkning, men mere alvorlige og sjældne bivirkninger såsom myopati, kognitiv påvirkning og rhabdomyolyse ses også (ref 20-21). Sikkerhedsdata fra kliniske randomiserede forsøg viser, at statiner generelt tolereres godt, også blandt ældre patienter (ref 22-23). Hvis bivirkninger er dosisafhængige, kan lavere dosis ofte reducere forekomsten af bivirkninger. Eksempelvis viser en subgruppeanalyse af et forsøg, at vedvarende forhøjelse af leverenzymene AST eller ALT på mere end tre gange det normale niveau optrådte 24 gange (1.3 %) hos patienter i behandling med 80 mg atorvastatin (n=1937), men kun én gang (0.1 %) hos patienter i behandling med 10 mg atorvastatin (n=1872) (ref 14). Desuden var andelen af patienter, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger, højere i gruppen i behandling med højere dosis (12.3 % versus 9.5 %).

I et internetbaseret spørgeskema fra 2012 rapporterede mange patienter at de ikke tålte statiner og mange ophørte med behandling (ref 23). Muskelrelaterede bivirkninger blev rapporteret af 60 % af tidligere brugere og 25 % af nuværende brugere ( $P < 0.05$ ), og næsten halvdelen af patienterne skiftede præparat mindst én gang. Hovedårsagen til præparatskift blandt nuværende brugere var økonomiske omkostninger (32%), imens bivirkninger var hovedårsagen til ophør af behandling (62%). Brugen af det internetbaserede spørgeskema som metode, kan potentielt bidrage til de høje selvrapporterede rater af bivirkninger.

## **Kognitiv påvirkning**

En post hoc-analyse af det observationelle ASPREE studie fra 2021 fandt ingen statistisk signifikant forskel i forekomsten af demens eller mild kognitiv svækkelse blandt patienter i behandling med statin og patienter uden behandling med statin (Hazard ratio for demens 1.16, 95%KI 0.97-1.4 og Hazard ratio for mild kognitiv svækkelse 0.97, 95%KI 0.77-1.22) (ref 24). En litteraturgennemgang fra 2013 af statiners påvirkning af kognitiv funktion fandt ligeledes ingen tydelig sammenhæng, men påpegede, at evidensgrundlaget er begrænset, og at fremtidige statin-studier bør inkludere målinger af kognitive funktioner (ref 25).

## **Diabetes**

Der er et øget fokus på risikoen for at udvikle diabetes blandt patienter i statinbehandling (ref 26). Risikoen for at udvikle diabetes er højere hos patienter, der allerede er i øget risiko, men diagnosen fremskyndes blot 2-4 måneder, hvilket minimerer sandsynligheden for at det er kan være en langtidsbivirkning ved statinbehandling. Forfatterne konkluderede at de kardiovaskulære fordele ved statinbehandling generelt overstiger risikoen for at udvikle diabetes, undtagen hos patienter med meget lav risiko for kardiovaskulær sygdom (ref 26).

## **Muskelpåvirkning**

Muskelrelaterede bivirkninger findes i to typer; hyppige bivirkninger såsom myalgier, og sjældne og farlige bivirkninger såsom rhabdomyolyse. De muskelrelaterede bivirkninger er ofte dosisafhængige og kan forværres af en række lægemiddelinteraktioner (se herunder). Risikoen øges yderligere ved tilstande med nedsat nyre- og leverfunktion, hypothyroidisme, lav kropsvægt og aktuel sygdom (ref 13). En nyere metaanalyse fra 2021 af 62 studier undersøgte statiners association med muskelbivirkninger i primær profylakse og fandt en øget forekomst af selvrapporterede muskelsymptomer, men ikke en signifikant stigning i klinisk bekræftede muskellidelser, såsom myopati og rhabdomyolyse (ref 27).

## **Lægemiddelinteraktioner og dosis**

Polyfarmaci er almindeligt blandt ældre patienter, og øger den potentielle risiko for lægemiddelinteraktioner, og bivirkninger som tolereres dårligere hos ældre. Hvilket kunne bidrage til hvorfor bivirkninger ofte rapporteres hos ældre patienter (ref 28). Specielt simvastatin og atorvastatin, som metaboliseres af CYP3A4, kan opnå højere plasmakoncentrationer, hvis de kombineres med potentielle CYP3A4-hæmmere, og hermed en øget risiko for muskelbivirkninger. Simvastatin er ekstra følsom for ændringer i CYP3A4-systemet, og derfor høj risiko for lægemiddelinteraktioner, som ofte skyldes almindeligt brugte lægemidler hos patienter med kardiovaskulær sygdom. Et overblik over vigtige interaktioner ses i Tabel 1. Af denne årsag er simvastatinbehandling kun godkendt i en dosering op til 80 mg dagligt (ref 21). Smtidig behandling med simvastatin, undgås helt ved samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere såsom clarithromycin, erythromycin, itraconazol, fluconazol, ketoconazol, samt gemfibrozil og ciclosporin.



Tabel 1: Interagerende lægemidler, statiner og interaktionsgrad (ref 31-34)

| Interagerende lægemiddel                   | Statin                   | Interaktionsgrad   |
|--|--------------------------|--|
| Clarithromycin, erythromycin, azithromycin | Atorvastatin             | Potentiel problematisk interaktion: 4 x øget AUC af atorvastatin.      |
|  | Simvastatin (bør undgås) | Kritisk interaktion: 5-10 x øget AUC af simvastatin.                   |
|  | Rosuvastatin             | Potentiel problematisk interaktion.                                    |
|  | Pravastatin              | Potentiel problematisk interaktion: 2 x AUC af pravastatin.            |
| Imantinib                                  | Simvastatin (bør undgås) | Kritisk interaktion: 3,5 x øget AUC af simvastatin.                    |
| Itraconazol, ketoconazol, fluconazol       | Atorvastatin             | Potentiel problematisk interaktion: 60-70% øget AUC af atorvastatin.   |
|  | Simvastatin (bør undgås) | Kritisk interaktion: 5 x øget AUC af simvastatin.                      |
| Amiodaron                                  | Simvastatin              | Potentiel problematisk interaktion: 70% øget AUC for simvastatin.      |
| Amlodipin                                  | Simvastatin              | Potentiel problematisk interaktion: 1,3-1,4 x øget AUC af simvastatin. |
| Diltiazem                                  | Atorvastatin             | Potentiel problematisk interaktion.                                    |
|  | Simvastatin              | Potentiel problematisk interaktion: 5 x øget AUC af simvastatin.       |
| Digoxin                                    | Atorvastatin             | Potentiel problematisk interaktion: 15% øget af AUC af digoxin.        |
| Gemfibrozil                                | Atorvastatin             | Potentiel problematisk interaktion.                                    |
|  | Simvastatin              | Potentiel problematisk interaktion: 185% øget AUC af simvastatin.      |
|  | Rosuvastatin             | Potentiel problematisk interaktion: 2 x øget AUC af rosuvastatin.      |
|  | Pravastatin              | Potentiel problematisk interaktion: 2 x øget AUC af pravastatin.       |
| Verapamil                                  | Simvastatin              | Potentiel problematisk interaktion: 3 x øget AUC af simvastatin.       |
| Warfarin                                   | Simvastatin              | Potentiel problematisk interaktion: øget INR.                          |
|  | Rosuvastatin             | Potentiel problematisk interaktion: øget INR.                          |
| Ticagrelor                                 | Simvastatin              | Potentiel problematisk interaktion: 85% øget AUC for simvastatin.      |
| Colchicin                                  | Atorvastatin             | Potentiel problematisk interaktion.                                    |
|  | Simvastatin              | Potentiel problematisk interaktion.                                    |
|  | Pravastatin              | Potentiel problematisk interaktion.                                    |

## Faktorer for at seponere behandling

- **Kort restlevetid**

I det randomiserede forsøg om seponering blandt patienter med kort forventet restlevetid (<1 år) fandt man, at seponering af statiner var sikkert og potentielt også forbedrede livskvaliteten (ref 35).

- **Lavt funktionsniveau og skrøbelighed**

For patienter med lavt funktionsniveau, større plejebehov og skrøbelighed kan fordelene ved fortsat statinbehandling være mindre (ref 36).

- **Lav risiko for kardiovaskulære hændelser**

For patienter med en lavere risiko for kardiovaskulære hændelser er den absolutte fordel ved statinbehandling begrænset, og NNT vil være højere.

- **Mistanke om relaterede bivirkninger**

Potentielle statinrelaterede bivirkninger såsom muskelsmerter og kognitive problemer kan være en grund til at seponere eller pause statinbehandling, for at afklare, om symptomerne er relateret til statinerne.

## Faktorer for at fortsætte behandling

- **God funktionsstatus og moderat til lang restlevetid**

Patienter, der er velfungerende og uden plejebehov, kan fortsat have gavn af statinbehandling som sekundær profylakse.

- **Høj kardiovaskulær risiko**

Patienter med høj risiko for tilbagevendende hændelser, herunder nyligt gennemgået akut koronart syndrom (ACS), iskæmisk slagtilfælde, alvorlig perifer arteriesygdom (PAD), dårligt kontrolleret diabetes eller svær nyredysfunktion, kan have en vedvarende gavnlig effekt af statiner.

## Seponeringsovervejelser

En ny litteraturgennemgang fra 2024 har undersøgt evidensen for at henholdsvis fortsætte eller seponere statinbehandling (ref 37). Forfatterne fandt kun ét randomiseret klinisk forsøg og 35 ikke-randomiserede studier. Hovedfundene er opsummeret herunder.

- Det eneste randomiserede forsøg viste ingen statistisk signifikant forskel i 60-dages dødeligheden hos  $n=381$  patienter med en forventet restlevetid under ét år, som stoppede statinbehandling sammenlignet med dem, der fortsatte (risikoforskel 3.5%, 90%KI -3.5-10.5) (ref 35).
- De 35 inkluderede ikke-randomiserede studier fandt en mulig øget risiko for dødelighed og kardiovaskulære hændelser ved seponering (ref 38-72):
  - Øget risiko for død (Hazard ratio 1.92, 95%KI 1.52-2.44)

- Øget risiko for kardiovaskulær død (Hazard ratio 1.63, 95%KI 1.27-2.10)
- Øget risiko for kardiovaskulære hændelser (Hazard ratio 1.31, 95%KI 1.23-1.39)
- Et dansk kohortestudie af alle patienter i Danmark på 75 år eller ældre, der havde været i statinbehandling i mindst fem år, viste en ikke statistisk signifikant absolut rateforskel på 0.9% (95%KI 0.5-1.2) for MACE (sammensat mål for hjerte-kar-sygdom og død (defineret ved død af hjerte-kar-sygdom, nonfatal myokardie infarkt eller nonfatal apopleksi) blandt dem, som stoppede behandlingen, svarende til en NNH (number needed to harm) på 112, imens NNH var 77 blandt dem som fortsatte behandlingen (ref 40).

En post hoc-analyse fra dette studie fandt en lavere rate af vaskulær intervention i gruppen, som stoppede behandlingen, hvilket muligvis skyldes, at behandlingsstop ofte sker blandt patienter med skrøbelighed eller dårlig helbredstilstand.

Generelt tyder det ikke på at seponering af statinbehandling har nogen betydning for øget dødelighed hos patienter med kort forventet restlevetid, baseret på ét randomiseret forsøg. Dog tyder de ikke-randomiserede studier på at statin-seponering potentielt er associeret med dårlige outcome, til trods for de metodiske begrænsninger.

## References

- 1) Sundhedsdatastyrelsen - Statistikker [Internet].; 2024 [updated Mar 21; cited Oct 14, 2024]. A½
- 2) Thompson W, Jarbøl DE, Nielsen JB, Haastrup P, Pottegård A. Statin use and discontinuation in Danes age 70 and older: a nationwide drug utilisation study. *Age Ageing*. 2021 -02-26;50(2):554–8.
- 3) Lundby C, Jensen J, Larsen SP, Hoffmann H, Pottegård A, Reilev M. Use of medication among nursing home residents: a Danish drug utilisation study. *Age Ageing*. 2020 -08-24;49(5):814–20.
- 4) Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*. 2016 -11-19;388(10059):2532–61.
- 5) Kim CA, Kim DH. Statins Provide Less Benefit in Populations with High Noncardiovascular Mortality Risk: Meta-Regression of Randomized Controlled Trials. *J Am Geriatr Soc*. 2015 -07;63(7):1413–9.
- 6) Dimmitt SB, Stampfer HG, Warren JB. The pharmacodynamic and clinical trial evidence for statin dose. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 -06;84(6):1128–35.
- 7) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 -04-07;352(14):1425–35.
- 8) Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 -01;8(1):36–49.
- 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 -11-23;360(9346):1623–30.
- 10) 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 -12-16;96(12):4211–8.
- 11) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 -07-06;360(9326):7–22.
- 12) Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med*. 1998 -11-01;129(9):681–9.
- 13) Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med*. 2001 -05-15;134(10):931–40.
- 14) Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2007 -07-03;147(1):1–9.

- 15) Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007 -02-13;115(6):700–7.
- 16) 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 -03-01;99(5):632–5.
- 17) Tikkanen MJ, Holme I, Cater NB, Szarek M, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (80 mg) to simvastatin (20 to 40 mg) in patients aged <65 versus >or=65 years with coronary heart disease (from the Incremental DEcrease through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] study). *Am J Cardiol*. 2009 -03-01;103(5):577–82.
- 18) Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013 -12-03;62(22):2090–9.
- 19) Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabrato L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ*. 2018 -09-05;362:k3359
- 20) Atorvastatin Krka filmovertrukne tableter 10 mg, 20 mg og 40 mg.doc [Internet]. [cited Nov 14, 2024]. Available from: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fspcweb.produktresu.me.dk%2FSPCREPL%2FHuman%2FA%2FAtorvastatin%2520Krka%2520filmovertrukne%2520tabletter%252010%2520mg%2C%252020%2520mg%2520og%252040%2520mg.doc&wdOrigin=BROWSELINK>.
- 21) Simvastatin KRKA, filmovertrukne tableter 10 mg, 20 mg og 40 mg.doc [Internet]. [cited Nov 14, 2024]. Available from: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fspcweb.produktresu.me.dk%2FSPCREPL%2FHuman%2FS%2FSimvastatin%2520KRKA%2C%2520filmovertrukne%2520tabletter%252010%2520mg%2C%252020%2520mg%2520og%252040%2520mg.doc&wdOrigin=BROWSELINK>.
- 22) Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol*. 2003 -09-15;92(6):670–6.
- 23) Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3):208–15.
- 24) Zhou Z, Ryan J, Ernst ME, Zoungas S, Tonkin AM, Woods RL, et al. Effect of Statin Therapy on Cognitive Decline and Incident Dementia in Older Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021 -06-29;77(25):3145–56.
- 25) Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013 -11-19;159(10):688–97.
- 26) Robinson JG. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? *Curr Opin Lipidol*. 2015 -06;26(3):228–35.
- 27) Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ*. 2021 -07-14;374:n1537.
- 28) Bellosto S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. 2004 -06-15;109(23 Suppl 1):III50–57.
- 29) Dyslipidæmi - Lægehåndbogen på sundhed.dk.

- 30) 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 -11-13;376(9753):1658–69.
- 31) Interaktionsoversigt: rosuvastatin - (indholdsstof) [Internet]. [cited Nov 19, 2024]. Available from: <https://interaktionsdatabasen.dk/SearchResult.aspx?pids=5cf3f721-bd93-4b7a-be6a-15bde4524295>.
- 32) Interaktionsoversigt: pravastatin - (indholdsstof) [Internet]. [cited Nov 19, 2024]. Available from: <https://interaktionsdatabasen.dk/SearchResult.aspx?pids=5b803a41-43a1-42ac-a19d-cbd66e4b402f>.
- 33) Interaktionsoversigt: atorvastatin - (indholdsstof) [Internet]. [cited Nov 19, 2024]. Available from: <https://interaktionsdatabasen.dk/SearchResult.aspx?pids=d1cafe73-e2a1-47d3-a6ec-cca034b6064d>.
- 34) Interaktionsoversigt: simvastatin - (indholdsstof) [Internet]. [cited Nov 19, 2024]. Available from: <https://interaktionsdatabasen.dk/SearchResult.aspx?pids=d955c2f4-48e1-4b1a-84a0-8f30ec8e08d8>.
- 35) Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015 -05;175(5):691–700
- 36) Iskæmisk hjerte-kar-sygdom [Internet]. [cited Nov 19, 2024]. Available from: <https://www.dsam.dk/vejledninger/hjerte/dyslipidaemi>.
- 37) Peixoto C, Choudhri Y, Francoeur S, McCarthy LM, Fung C, Dowlathshahi D, et al. Discontinuation versus continuation of statins: A systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2024 -07-25.
- 38) Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J*. 2019 -11-14;40(43):3516–25.
- 39) Ryou IS, Chang J, Son JS, Ko A, Choi S, Kim K, et al. Association between CVDs and initiation and adherence to statin treatment in patients with newly diagnosed hypercholesterolaemia: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021 -04-07;11(4):e045375.
- 40) Saito Y, Shirai K, Sasaki N, Shinomiya M, Yoshida S. Prognosis of hypercholesterolemic patients taking pravastatin for five years: the Chiba Lipid Intervention Program (CLIP) Study. *J Atheroscler Thromb*. 2002;9(2):99–108.
- 41) Thompson W, Morin L, Jarbøl DE, Andersen JH, Ernst MT, Nielsen JB, et al. Statin Discontinuation and Cardiovascular Events Among Older People in Denmark. *JAMA Netw Open*. 2021 -12-01;4(12):e2136802.
- 42) Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2007 -10;38(10):2652–7.
- 43) Daskalopoulou SS, Delaney JAC, Filion KB, Brophy JM, Mayo NE, Suissa S. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J*. 2008 -09;29(17):2083–91.
- 44) Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002 -03-26;105(12):1446–52.

- 45) Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2006 -09-25;166(17):1842–7.
- 46) Kim MC, Cho JY, Jeong HC, Lee KH, Park KH, Sim DS, et al. Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2015 -01-01;115(1):1–7.
- 47) Lee M, Saver JL, Wu Y, Tang S, Lee J, Rao NM, et al. Utilization of Statins Beyond the Initial Period After Stroke and 1-Year Risk of Recurrent Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2017 -08-02;6(8):e005658.
- 48) Lesaffre E, Kocmanová D, Lemos PA, Disco CMC, Serruys PW. A retrospective analysis of the effect of noncompliance on time to first major adverse cardiac event in LIPS. *Clin Ther.* 2003 -09;25(9):2431–47.
- 49) Mazhar F, Hjemdahl P, Clase CM, et al. Intensity of and adherence to lipid-lowering therapy as predictors of major adverse cardiovascular outcomes in patients with coronary heart disease. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(14):e025813
- 50) Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, et al.  $\beta$  blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ.* 2016;354:i4801
- 51) Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):316-320
- 52) Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segmentelevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2162-2168
- 53) Insani WN, Whittlesea C, Ju C, et al. Statin-related adverse drug reactions in UK primary care consultations: a retrospective cohort study to evaluate the risk of cardiovascular events and all-cause mortality. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(11):4902-4914.
- 54) Ioffe M, Kremer A, Nachimov I, Swartzon M, Justo D. Mortality associated with stopping statins in the oldest-old – with and without ischemic heart disease. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(37):e26966
- 55) Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2016;37(11):908-916
- 56) Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJ, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J.* 2007;28(2):154-159
- 57) Rea F, Biffi A, Ronco R, et al. Cardiovascular outcomes and mortality associated with discontinuing statins in older patients receiving polypharmacy. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2113186
- 58) Seaman K, Sanfilippo F, Bulsara M, et al. Increased risk of 2-year death in patients who discontinued their use of statins. *J Health Serv Res Policy.* 2021;26(2):95-105
- 59) Simpson SH, Lin M, Eurich DT. Community pharmacy-based inducement programs associated with better medication adherence: a cohort study. *Ann Pharmacother.* 2017;51(8):630-639
- 60) Chung CM, Lin MS, Liu CH, et al. Discontinuing or continuing statin following intracerebral hemorrhage from the view of a national cohort study. *Atherosclerosis.* 2018;278:15-22
- 61) Dowlatshahi D, Demchuk AM, Fang J, Kapral MK, Sharma M, Smith EE. Registry of the Canadian stroke network. Association of statins and statin discontinuation with poor outcome and survival after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2012;43(6):1518-1523

- 62) Flint AC, Conell C, Rao VA, et al. Effect of statin use during hospitalization for intracerebral hemorrhage on mortality and discharge disposition. *JAMA Neurol.* 2014;71(11):1364-1371
- 63) Risselada R, Straatman H, van Kooten F, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(8):2887-2892
- 64) Andrews L, Goldin L, Shen Y, et al. Discontinuation of atorvastatin use in hospital is associated with increased risk of mortality in COVID-19 patients. *J Hosp Med.* 2022;17(3):169-175.
- 65) Labib H, Ali R, Tharwat A. Can statins reduce mortality in critically ill COVID-19 patients? A retrospective cohort study. *Egypt J Anaesth.* 2023;39(1):107-113
- 66) Rey JR, Merino Llorens JL, Iñesta Manjavacas AM, et al. Influence of statin treatment in a cohort of patients admitted for COVID-19. *Med Clin (Engl ed).* 2022;158(12):586-595
- 67) Jung J, Bae GH, Kang M, Kim SW, Lee DH. Statins and all-cause mortality in patients undergoing hemodialysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014840
- 68) Streja E, Gosmanova EO, Molnar MZ, et al. Association of continuation of statin therapy initiated before transition to chronic dialysis therapy with mortality after dialysis initiation. *JAMA Netw Open.* 2018;1(6):e182311
- 69) Huan Loh P, Windram JD, Tin L, et al. The effects of initiation or continuation of statin therapy on cholesterol level and all-cause mortality after the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J.* 2007;153(4):537-544
- 70) Yu SY, Li HL, Tse YK, et al. Pre-admission and in-hospital statin use is associated with reduced short-term mortality in infective endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2023;98(2):252-265
- 71) De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Lacaille D. Impact of statin discontinuation on mortality in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):809-816
- 72) De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Goycochea-Robles MV, Lacaille D. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1020-1024