

Fokusrapport

Viden om forbrug og bivirkninger ved behandling med statiner

Indhold

Fokusrapport	1
Resumé og konklusioner	3
Anbefalinger.....	3
Indledning	4
Viden om effekt og sikkerhed ved statiner	4
Viden om effekten af statinbehandling	4
Sekundærprofylaktisk anvendelse.....	4
Primærprofylaktisk anvendelse.....	5
Viden om bivirkninger ved statinbehandling.....	7
Myopati og rhabdomyolyse	7
Leverpåvirkning	8
Diabetes.....	9
Øvrige bivirkninger.....	9
Antal brugere af statiner i Danmark.....	10
Højdosis	11
Indberettede bivirkninger i Danmark vedrørende statiner	12
Beskrivelse af de indberettede bivirkninger.....	14
Udvalgte bivirkninger	15
Symptomer fra muskler og led.....	16
Leverpåvirkning	17
Træthed	17
Hukommelsesbesvær og andre kognitive forstyrrelser	18
Søvnforstyrrelser	18
Seksuel dysfunktion	19
Diabetes.....	19
Depression.....	19
Interstitiel lungesygdom.....	19
Indberetninger med fatal udgang	20
Referencer	21

Resumé og konklusioner

Lægemidler, der indeholder statiner, anvendes til behandling af forhøjet kolesterol og er blandt de mest solgte lægemidler i Danmark.

Der er en række studier, der viser effekt af behandling med statiner til forebyggelse af blodpropper i hjertet hos patienter med dokumenteret hjertesygdom eller diabetes (sekundær profylaksi), mens data vedrørende anvendelse af statiner til behandling af forhøjet kolesterol hos personer uden påvist hjertekarsygdom eller diabetes (primær profylaksi) er mindre entydige.

Gennemgang af forbruget af statiner i Danmark viser, at forbruget generelt har været stigende igennem de seneste år på grund af en stigning i antal brugere af simvastatin, atorvastatin og rosuvastatin.

Antallet af bivirkninger indberettet til Sundhedsstyrelsen følger generelt forbruget for de forskellige statiner, og de oftest indberettede bivirkninger er velkendte symptomer, der er beskrevet i produktinformationen for lægemidlerne.

Risiko for alvorlige bivirkninger ved statiner omhandler primært risiko for alvorlige muskelbivirkninger (myopati), og her indeholder produktinformationen for lægemidlerne en række forholdsregler og anbefalinger i forhold til overvågning, dosis og interaktioner, som de behandlende læger bør være opmærksomme på.

Risikoen for myopati er dosisafhængig, og forbrugsdata har vist, at andelen af personer, der behandles med højeste dosis, er stigende for de fleste statiner.

Analyse af de indberettede bivirkninger vedrørende alvorlig myopati viser, at der kun i et mindre antal tilfælde er givet højdosis behandling. Til gengæld er der i mange tilfælde også behandlet med anden medicin, der er kendt for at interagere med statinbehandling og øge risikoen for myopati.

En række øvrige bivirkninger er enten velkendte eller mistænkte for statiner. Disse inkluderer almindelige bivirkninger som hovedpine og symptomer i mave- tarmsystemet, samt sjældnere reaktioner som leverpåvirkning, udvikling af diabetes eller kognitive bivirkninger. Gennemgang af bivirkningsdata indberettet til Sundhedsstyrelsen viser, at disse også er indberettet i Danmark.

Anbefalinger

- Behandlende læger bør på grund af risikoen for myopati sikre, at højdosis statinbehandling kun anvendes til de tiltænkte højrisiko patienter.
- Samtidig bør alle læger, der behandler patienter med statiner uanset dosis, være opmærksomme på risikoen for interaktioner med anden medicin, som enten bør undlades eller kræver reduktion i dosis af statin.
- Overvejelser omkring behandling af personer med statiner bør veje risiko for bivirkninger op overfor den forventede gavn af behandlingen for den enkelte patient, især i forhold til hvilke patientgrupper, der sættes i primærprofylaktisk behandling.

I de følgende afsnit er gennemgået viden om effekt og sikkerhed samt danske data for forbrug og bivirkninger ved statinbehandling.

Indledning

Statiner er godkendt til behandling af forhøjet kolesterol (hyperkolesterolæmi) eller andre ændringer i fedtstofferne i blodet (kombineret dyslipidæmi), hvor kostændring og andre livsstilsinterventioner ikke har haft tilstrækkelig effekt. Alle statiner på nær lovastatin har desuden indikationen forebyggelse af hjertekarsygdomme (kardiovaskulære sygdomme) som supplement til reduktion af øvrige risikofaktorer.

Statiner virker ved at hindre kroppens dannelse af kolesterol gennem hæmning af HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutarol coenzyme A)-reduktase. Dette medfører en sænkning af LDL-kolesterol (lav vægtfylde fedtstof, der betragtes som "det dårlige" kolesterol), og det antages, at statinernes forebyggende effekt formidles via denne LDL-reduktion omend andre egenskaber ved statinerne også diskuteres.

De forskellige statiner har alle samme virkningsmekanisme, men varierer i deres fedtopløselighed, omsætning i kroppen, samt hvor stærk virkningen er (mere eller mindre potente).

I tabel I er angivet de forskellige statiner, og hvornår de første gang blev godkendt i Danmark. Simvastatin var den første type statin, der blev godkendt, og det har nu været på markedet i over 12 år.

Tabel I: Godkendelsestidspunktet for første lægemidler med forskellige statiner.

Indholdsstof	Dato for godkendelse af første lægemiddel
Simvastatin	18. januar 1990
Pravastatin	14. oktober 1991
Fluvastatin	7. august 1995
Atorvastatin	9. maj 1997
Lovastatin	24. juni 2002
Rosuvastatin	24. marts 2003

Viden om effekt og sikkerhed ved statiner

Viden om effekten af statinbehandling

Sekundærprofylaktisk anvendelse

De bedst dokumenterede data for effekten af statinbehandling omhandler behandling hos patienter med dokumenteret kardiovaskulær sygdom til forebyggelse af yderligere kardiovaskulære hændelser og for tidlig død. Denne behandling omtales sekundærprofylakse.

Data kommer fra flere randomiserede studier og metaanalyser af disse, hvoraf det oprindelige 4S-studie (1), Heart Protection Study (2) og metaanalyserne fra Cholesterol Treatment Trialists (3,4) står centralt. Studierne omfatter overvejende patienter med iskæmisk hjertesygdom i stabil fase, patienter med tidligere blodprop i hjertet (AMI), og i mindre udstrækning patienter med andre tidligere kardiovaskulære hændelser (apopleksi/TCI (iltmangel i hjernen), perifer arteriel insufficiens) samt patienter med type 2 diabetes. I alle studier er kvinder i betydelig grad underrepræsenteret. De kliniske endemål er oftest kombinerede endemål bestående af død relateret til kardiovaskulære hændelser og evt. totalmortalitet. Den absolutte risikoreduktion på de kombinerede endemål ligger gennemgående mellem 2-5 % over en observationstid på fem år, svarende til gennemsnitlig numbers needed to treat (NNT) på 20-50, hvilket anses for en rimelig effekt.

Når indikationen sekundær profylakse også omfatter type-2 diabetikere – uanset hjertesygdom - skyldes det, at en vis omend ikke så stor effekt er vist i subgruppeanalyser i bl.a. ovenstående studier. Der skal endvidere ske en ekstrapolation på baggrund af risikoen for AMI hos type-2 diabetikere, der er af samme størrelsesorden som hos ikke-diabetikere, der tidligere har haft AMI. I behandlingsvejledninger fra de europæiske kardiologiske selskaber med tilslutning fra Dansk Kardiologisk Selskab rekommanderes stort set alle med erkendt kardiovaskulær sygdom og/eller type-2 diabetes behandlet med statin, idet effekten er vist for patienter med total-kolesterol helt ned til ca. 3,5 mmol/l og LDL lidt under 2 mmol/l (5).

Diskussionen af anvendelse af statiner sekundærprofylaktisk går på de surrogate behandlingsmål, som for nylig er yderligere forstærket, så total-kolesterol nu skal forsøges reduceret til < 4,0 mmol/l og LDL-kolesterol til < 1,8 mmol/l (5). Dokumentationen for disse mål er studier, hvor det er lykkedes at komme derved ved anvendelse af simvastatin og atorvastatin, og som har vist en lille fordel (absolut risikoreduktion 1-3,9 %) sammenlignet med statiner med mindre farmakologisk LDL-reducerende effekt (pravastatin), eller lavere dosis af simvastatin eller atorvastatin (6-10). Billedet er dog noget broget, idet flere af de nævnte studier ikke viste signifikant effekt på kombinerede primære endepunkter (7,9,10). Der foreligger ikke titreringsstudier, hvilket må være en forudsætning, der kan bekræfte værdien af de biokemiske behandlingsmål, hvilket har været kritiseret i den internationale litteratur (11-13).

Primærprofylaktisk anvendelse

Data vedrørende anvendelse af statiner til behandling af forhøjet kolesterol hos personer uden påvist kardiovaskulær sygdom eller diabetes, som beskrevet ovenfor er mindre entydige og denne type behandling – kaldet primær profylakse - har givet anledning til faglige diskussioner i flere sammenhænge (14,18,19).

Studier, der har konkluderet effekt af statinbehandling af personer uden forudgående kardiovaskulær sygdom eller diabetes, har i de fleste tilfælde vist sig at være "forurenede" af personer med enten omfattende risikofaktorer eller patienter, der rent faktisk var i sekundærprofylaktisk behandling. De har derfor vist en gunstig effekt, ligesom de egentlige sekundærprofylaktiske studier om end den absolutte risikoreduktion har været mindre. Et Cochrane-review har meget godt beskrevet denne problematik og konkluderet, at der er væsentlige mangler og bias i studier af statiner til primær profylakse, men at fordelene ved

behandlingen sandsynligvis overstiger de mulige bivirkninger for de personer i høj risiko for kardiovaskulære hændelser, mens man bør være mere varsom med at udskrive statiner som primær profylakse til personer med lav samlet risiko for kardiovaskulær sygdom (15).

Næsten samtidig som ovenstående review blev der publiceret en metaanalyse af studier, der udelukkende omfattede raske personer, men med betydelige risikofaktorer, to af studierne omfattede dog type-2 diabetikere. Den viste ingen mortalitetsreducerende effekt af statiner, men en lille reduktion på kardiovaskulære endepunkter (16).

For nylig er publiceret en metaanalyse fra CTT baseret på 27 randomiserede studier, hvor man har slået data sammen fra såvel primær- som sekundærprofylakse studier (19). I hver enkelt studie er patienterne sekundært stratificeret i 5 forskellige risikogrupper på baggrund af informationer indhentet forud for iværksættelse af behandling: < 5 %, 5-10 %, 10-20 %, 20-30 % og over 30 % risiko for en større kardiovaskulær hændelse over en 5-årig periode. I alle risikogrupper fandtes en signifikant og ensartet relativ risikoreduktion for større kardiovaskulære hændelser (disse inkluderede større koronare hændelser (ikke fatal myokardieinfarkt eller koronar død), apopleksi og revaskularisation af koronarkar) pr mmol LDL-reduktion efter 5 års behandling. I absolutte tal er gevinsten 0,18 % /mmol LDL-reduktion i den laveste risikoklasse og 2,3 % /mmol LDL-reduktion i den højeste efter 5 års behandling. Der fandtes ingen mortalitetsreduktion blandt ikke kardiovaskulært syge og kun blandt kardiovaskulært syge i risikoklasserne > 20 % fandtes mortalitetsreduktion. Studiet bekræfter således, at blandt kardiovaskulært raske er gevinsten meget lille og blandt hjertesygge af en størrelse, der svarer til effekten af anden sekundærprofylaktisk medicinsk behandling.

I et studie offentliggjort i 2012 er opgjort anvendelsen af statiner blandt en stikprøve fra Østerbroundersøgelsen og man fandt, at kun godt halvdelen af personer med iskæmisk kardiovaskulær sygdom eller diabetes mellitus fik statiner, og kun godt halvdelen af disse når de etablerede behandlingsmål for total- og LDL-kolesterol (20). Specielt for patienter med tidligere AMI sås dog en stigende andel, der er i behandling og en stigende andel, der når fastsatte behandlingsmål. Artiklen kan ikke sige noget om årsagen til disse forhold, men gør opmærksom på, at det kan skyldes både "problemer" på sygehusafdeling, hos praktiserende læge og hos patienterne. En tilsvarende ikke optimal forebyggende behandling er i flere studier påvist blandt patienter med hypertension (21).

Nogle af vanskelighederne med at afgøre præcis hvilke patienter, der bør tilbydes behandling, bunder dels i forskellige tolkninger af data samt forskellige syn på, hvilke ændringer i kolesterol værdier, der giver en absolut risikoreduktion, der er af praktisk klinisk betydning.

Såvel fra internationalt hold som fra Dansk Kardiologisk Selskab (5) anbefaler man primær profylaktisk behandling med statiner til personer med

- Multiple risikofaktorer, der medfører en samlet øget risiko for død af kardiovaskulær sygdom ($\geq 5\%$ på 10 år) vurderet iflg. SCORE-charts
- Betydelig øget enkeltrisikofaktor, specielt hvis der er endeorgan påvirkning (total-kolesterol $>8,0$ /LDL- $>6,0$ mmol/l ledsaget af f.eks. mikroalbuminuri, fundus hypertonus)
- Nærmeste familieskab til patienter med præmatur kardiovaskulær sygdom eller til person med særlig høj risiko, (familiær hyperkolesterolemie udgør en særlig risikopopulation).

Viden om bivirkninger ved statinbehandling

Information om bivirkninger ved behandling med statiner indsamles i forbindelse med de kliniske studier af lægemidlerne, og denne information indføres i produktinformationen for medicinen.

De kliniske studier er dog begrænsede både i antallet af personer, der undersøges i studierne, og i nogle tilfælde også ved, at studiepopulationen kan være anderledes og ikke fuldt ud repræsentativ for de personer, der behandles i praksis efter markedsføringen af lægemidlerne. Derfor overvåger Sundhedsstyrelsen hele tiden nye data om sikkerheden ved medicinen fra nye studier og fra indberetninger om bivirkninger fra sundhedsprofessionelle og borgere, og der sker løbende evaluering af disse data og opdatering af produktresuméerne.

De mest almindelige bivirkninger beskrevet i produktinformationen for statiner er muskelsmerter (myalgier), muskelkrampe, hovedpine, svimmelhed, udslæt og gastrointestinale gener.

De danske myndigheders lægemiddelovervågning sker i tæt samarbejde med de øvrige myndigheder i Europa og med det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), hvor beslutninger drøftes i EU's bivirkningskomité. I de seneste år har der været flere gennemgange af forskellige mulige bivirkningsproblematikker for statiner blandt forskere og myndigheder.

Myopati og rhabdomyolyse

Risikoen for udvikling af alvorlige muskelreaktioner (myopati og rhabdomyolyse) hos patienter i behandling med statiner, har været vurderet gentagne gange af myndighederne i de senere år. Som nævnt ovenfor er forekomsten af muskelsmerter relativt almindelig ved statinbehandling. Myopatier med forhøjet kreatinkinase (CK) angives til ca. 1 %, mens svært forhøjet muskelenzymstigning og egentlig rhabdomyolyse er sjælden.

Produktinformationen for statiner indeholder omfattende anbefalinger om forsigtighed i forhold til at minimere risikoen for myopati hos patienter.

Før opstart af behandling med statiner bør der således udvises særlig forsigtighed hos patienter med prædisponerende faktorer for rhabdomyolyse. For at etablere en referenceværdi for baseline bør CK niveauet måles før behandlingsstart i følgende situationer:

- Ældre (> 70 år)
- Nyresvækkelse
- Ukontrolleret hypothyroidisme
- Personlig eller familiær historie med arvelige muskulære lidelser
- Tidligere historie med muskulær toksicitet med statin eller fibrat
- Alkoholmisbrug

I sådanne situationer skal risikoen ved behandlingen opvejes mod den gavnlige effekt for patienten, og klinisk monitorering anbefales.

Hvis muskelsmerter, svaghed eller kramper opstår, mens patienten er i behandling med et statin, skal CK niveauerne måles. Hvis disse niveauer viser sig at være signifikant forhøjede ($> 5 \times \text{ULN}$), uden forudgående hård motion, bør behandlingen stoppes. Hvis de muskulære symptomer er alvorlige og dagligt forårsager ubehag, selvom CK niveauerne er $< 5 \times \text{ULN}$, bør ophør af behandlingen overvejes.

Hvis der er mistanke om myopati af andre årsager, skal behandlingen afbrydes.

Hvis symptomerne forsvinder og CK niveauerne bliver normale igen, kan re-initiering af statinet eller initiering af et alternativt statin overvejes med laveste dosis og med omhyggelig monitorering.

For flere statiner er der vist en sammenhæng mellem dosis af statin og risikoen for alvorlig myopati. Et studie af simvastatinbehandling omfattende patienter med tidligere AMI randomiseret til enten 20 eller 80 mg simvastatin viste ingen forskel i antallet af kardiovaskulære hændelser efter knap syv år, mens antallet af myopatis var betydeligt højere blandt de 80 mg- end de 20 mg-doserede (0,9 % henholdsvis 0,02 %), og 0,4 % af de højt doserede fik egentlig rhabdomyolyse (10, 24). Højdosis statin behandling bør derfor forbeholdes patienter med svær hyperkolesterolemie og høj risiko for kardiovaskulære hændelser, der ikke når de ønskede behandlingsmål på lavere dosering, og hvor fordelene ved behandlingen forventes at opveje de mulige risici. Dette gælder især de mest højpotente statiner, atorvastatin, rosuvastatin og simvastatin. Sammenfald mellem potens og risiko for muskel-relaterede bivirkninger er også vist i en gennemgang af indberetninger fra den amerikanske bivirkningsdatabase AERS (29)

Risikoen for myopatis kan øges ved interaktioner med anden medicin. Inhibitorer af CYP3A4¹ hæmmer omsætningen af nogle statiner (simvastatin, atorvastatin og lovastatin) og medfører herigennem øget risiko for myopati. Samtidig behandling bør derfor undgås. I nogle tilfælde kan risikoen mindskes, hvis statindosis reduceres. Andre statiner (pravastatin, fluvastatin og rosuvastatin) har en anden omsætningsvej og medfører lavere risiko for farmakokinetiske interaktioner. Ciclosporin har dog i studier vist interaktioner med alle statiner bortset fra fluvastatin. Flere kasuistikker beskriver svær rhabdomyolyse ved samtidig behandling med statiner (atorvastatin og simvastatin) og fusidinsyre. Kombinationsbehandling med forskellige statiner eller med statiner i kombination med fibrater bør nøje overvejes på grund af additiv øget risiko for myopati.

Leverpåvirkning

Risiko for leverpåvirkning er beskrevet for alle statiner. Det anbefales i produktinformationen, at der tages leverfunktionsprøver før, behandlingen med statiner påbegyndes og efterfølgende ved dosisændringer, eller når det er klinisk indiceret f.eks. pga. symptomer på leverpåvirkninger. Ved markant vedvarende stigning i transaminasekoncentrationer (> 3 gange den øvre normalværdi) bør medicinen seponeres. Samtidig bør der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med tidligere leversygdom eller højt alkoholforbrug. De fleste leverenzymstigninger er moderate og

¹ F.eks. amiodaron, ciclosporin, imatinib, HIV-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), clarithromycin, erythromycin, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, diltiazem og grapefrugtjuice

forbigående og giver ikke anledning til afbrydelse af behandling, og fortsat rutinemæssig undersøgelse heraf under behandlingen vurderes af mange klinikere som unødvendig (22).

Diabetes

Data fra JUPITER studiet offentliggjort i 2008 viste en svagt øget risiko for ny diagnosticering af diabetes ved behandling med rosuvastatin (hyppighed på 2,8 % hos rosuvastatin behandlede sammenlignet med 2,3 % for placebo), der oftest blev diagnosticeret hos patienter i højrisiko for diabetes med fasteglukose på 5,6-6,9 mmol/L (25). Stigningen i risiko er lille og skal ses i sammenhæng med fordelene ved behandlingen. Efter gennemgang af en efterfølgende metaanalyse fra 2010 (26) konkluderede EU's bivirkningskomite, at risikoen for en klasseeffekt ikke kan udelukkes, og at produktinformationen for alle statiner skulle opdateres herom.

Øvrige bivirkninger

Myndighederne i Europa såvel som USA har i de senere år vurderet risikoen for en række forskellige mulige bivirkninger ved statiner. Bekymringerne er i høj grad baseret på indberetninger om bivirkninger fra læger og patienter. Søvnforstyrrelser, hukommelsesbesvær, seksuel dysfunktion og depression, som har været vurderet, er alle almindeligt forekommende i befolkningen, hvilket vanskeliggør vurderingen af, hvorvidt forekomsten er højere hos statinbehandlede. Bekymringer om mulige bivirkninger ved statinbehandlingen må altid vurderes i forhold til den gavn, patienten forventes at have heraf.

På baggrund af grundig gennemgang af tilgængelige data for de forskellige statiner, er ovenstående bivirkninger indsat i produktinformationens liste over bivirkninger for de statiner, hvor det vurderes, at en sammenhæng er mulig eller sandsynlig. For de øvrige statiner fremgår det i produktinformationen, at bivirkningerne er set for nogle statiner.

Indberetninger om interstitiel lungesygdom har også været gennemgået. Tilfælde er ikke indberettet for alle statiner og en årsagssammenhæng har ikke kunnet entydigt bekræftes. På grund af alvorligheden af tilstanden har myndighederne dog vurderet, at information om tilfælde af interstitiel lungesygdom skal indgå i produktinformationen for alle statiner. Det anbefales således, at læger skal være opmærksomme på symptomer på interstitiel lungesygdom såsom dyspnø, tør hoste og forværret almen tilstand, samt at statinbehandlingen skal afbrydes, hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom.

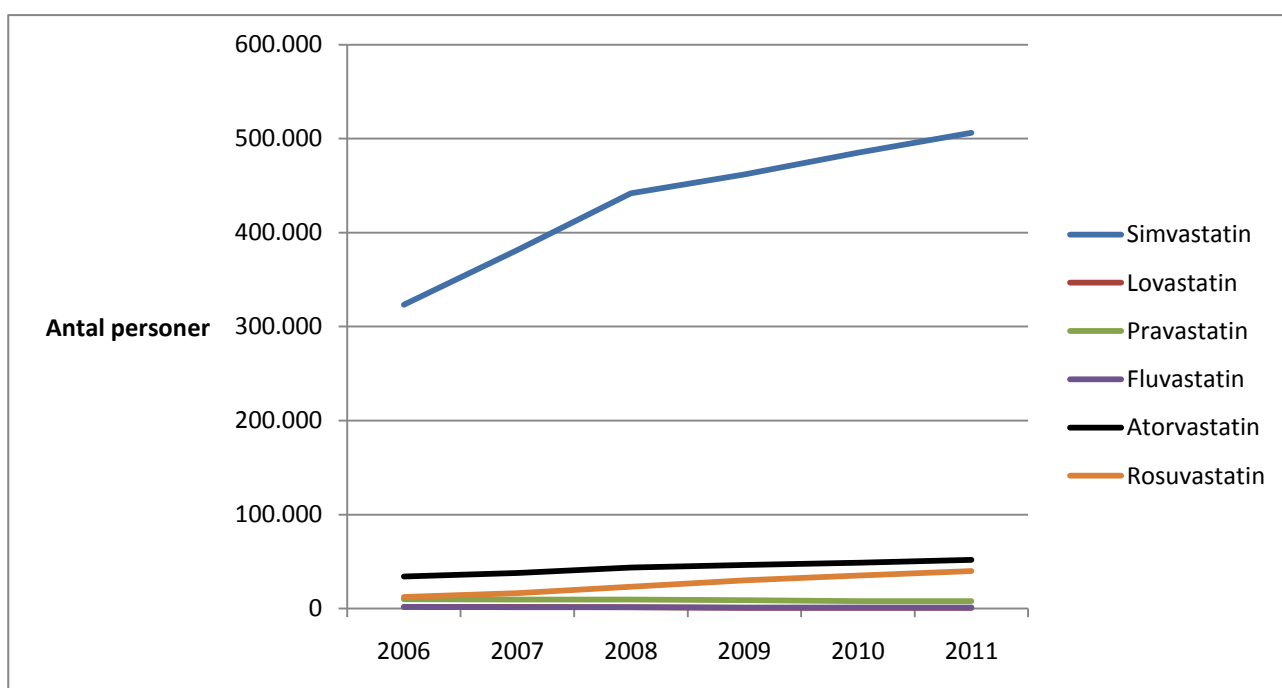
I en ny undersøgelse har man fundet øget træthed ved behandling med statiner (23). Det primære endepunkt efter et halvt års behandling var selvoplevede ændringer i "energi" og/eller "træthed ved fysisk aktivitet" angivet på en 5-punktskala. Specielt blandt kvinder fandt man tab eller forværring i ovenstående gener for alle statiner sammenlignet med placebo, svarende til at op til 40 % oplevede forværring i enten tab af energi eller øget træthed ved fysisk aktivitet, og op til 10 % angav en stor forværring i begge dele. Træthed eller asteni er beskrevet som bivirkninger ved alle statiner på nær fluvastatin.

Antal brugere af statiner i Danmark

Statiner er nogle af de oftest anvendte lægemidler i Danmark. I perioden 1. januar 1995 – 30. juni 2012 har 842.484 forskellige personer således indløst mindst én recept på et statinholdigt lægemiddel².

I Figur 1 er vist antal personer, der det aktuelle år har indløst mindst én recept på et præparat, der indeholder et statin.

Figur 1. Antal personer, der har indløst mindst én recept på præparater, der indeholder de forskellige statiner i årene 2006 – 2011.



Som ovenstående figur viser, er det statin, der oftest er indløst mindst én recept på, simvastatin, hvor der i 2011 var lige over 500.000 brugere. Præparater, der indeholder simvastatin og rosuvastatin, har haft den største relative stigning i årene 2006-2011. Antallet af brugere af atorvastatin har også været stigende i perioden, mens antallet af brugere af de øvrige statiner har været faldende. Lovastatin og fluvastatin har kun haft meget få brugere gennem hele perioden og udgør hver især omkring 1000 brugere i 2011.

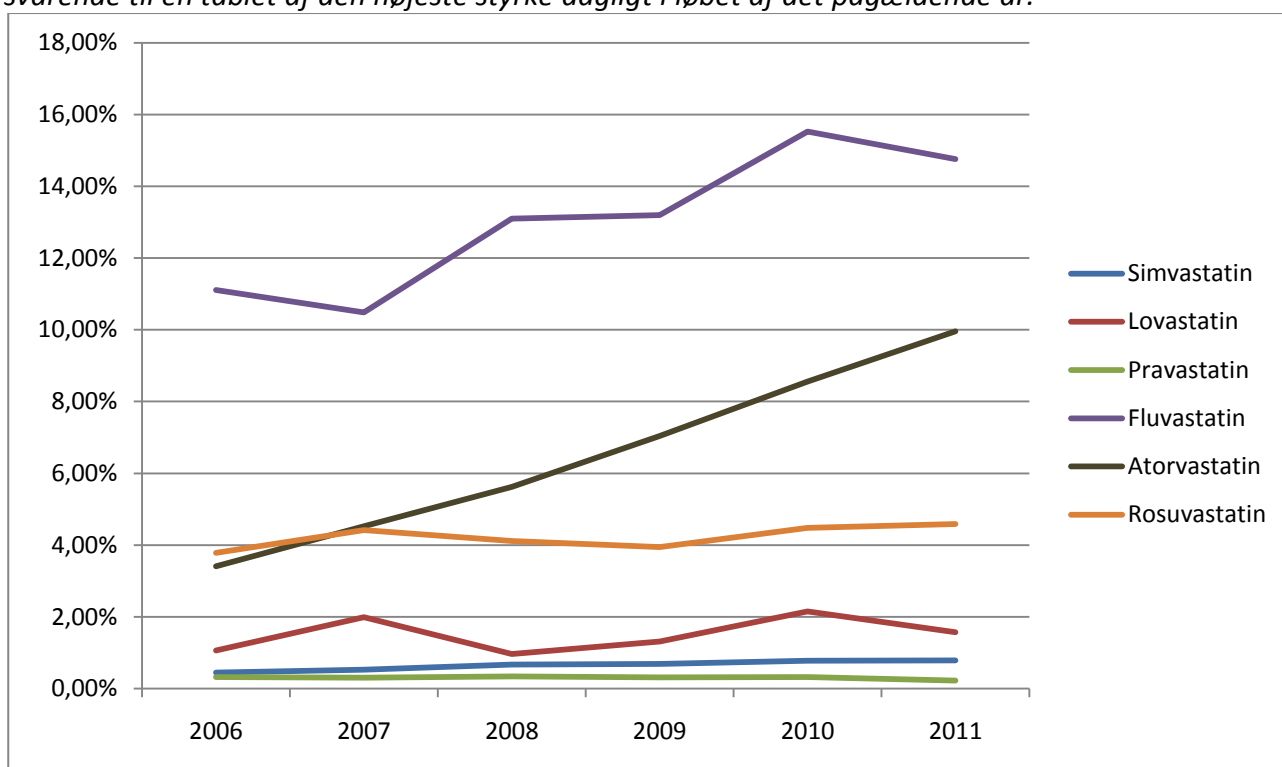
² Der er kun medtaget brugere i primærsektoren. Det er ikke muligt at få opgørelse over antal brugere i sygehussektoren.

Højdosering

Der er, som tidligere beskrevet, en øget risiko for alvorlig myopati forbundet med behandling med høje doser statiner. For de forskellige statin-substanser er høj dosis i denne sammenhæng defineret således: Dagligt indtag af 80 mg simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin eller atorvastatin samt dagligt indtag af 40 mg rosuvastatin.

For at få en idé om, hvordan forbruget af de store styrker er, er det undersøgt, hvor stor en del af brugerne, der har indløst recept på tabletter med ovenstående styrker i en mængde svarende til mindst en tablet dagligt per år (figur 2).

Figur 2. Procentdel af det samlede antal brugere af det pågældende statin, der har et forbrug svarende til en tablet af den højeste styrke dagligt i løbet af det pågældende år.



Som det fremgår af figuren, er andelen af patienter, der indløser recept på høje doser fra under 1 % og op til godt 15 % af det samlede antal brugere af de pågældende statiner.

Andelen af fluvastatin behandlede, der får den høje dosis, er noget højere end for de øvrige præparater. Det samlede antal brugere af fluvastatin er imidlertid meget lavt, så gruppen udgør i faktiske tal kun få patienter. Samtidig er fluvastatin et lav-potent statin og høj dosis heraf er derfor ikke så potent som f.eks. højdosering atorvastatin.

Den største stigning i andelen af brugere i højdosering behandles ses for præparater, der indeholder atorvastatin, men der har for alle statiner på nær pravastatin været en stigning i andelen af brugere i højdosering behandles. Ud fra antallet af brugere er det imidlertid ikke muligt at udlede, hvilke risikogrupper, der behandles med de højeste doser.

Indberettede bivirkninger i Danmark vedrørende statiner

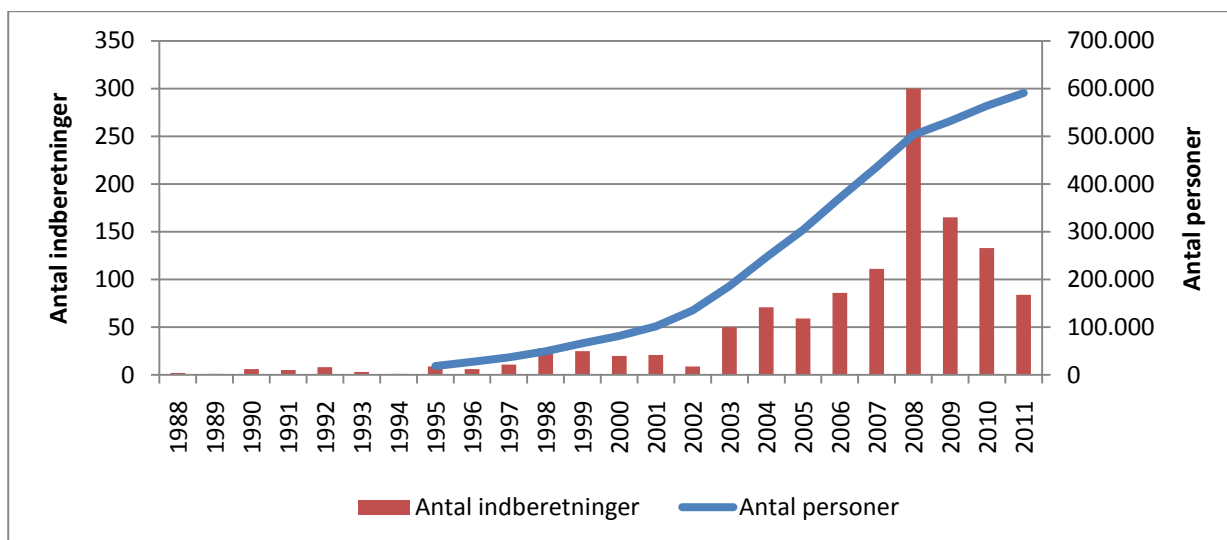
Sundhedsstyrelsen har i perioden fra 1988 til 31. marts 2012 modtaget 1242 indberetninger om 2699 formodede bivirkninger ved brug af statiner.

Læger har pligt til at indberette formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen³. I de første to år efter ny medicin er kommet på markedet, skal alle formodede bivirkninger indberettes. Efter to år på markedet skal alle formodede alvorlige⁴ bivirkninger indberettes samt formodede bivirkninger, som ikke er beskrevet i medicinens produktresumé. Andet sundhedspersonale samt patienter og pårørende har mulighed for at indberette formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen.

En bivirkningsindberetning i Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase er ikke ensbetydende med, at der er en sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen. Bivirkninger indberettes til og registreres i databasen, hvis blot der er en formodet sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen. Databasen indeholder derfor indberetninger om formodede bivirkninger. En indberetning kan indeholde flere bivirkninger.

I figur 3 er vist sammenhængen mellem antal indberetninger og antal personer, der har indløst mindst én recept på et præparat, der indeholder et statin.

Figur 3. Antal indberetninger sammenholdt med antal personer, der har indløst mindst én recept på mindst et præparat indeholdende et statin det pågældende år. Bivirkningsdata er fra 1988 – 2011 og forbrugsdata fra 1995 -2011.



³ Bekendtgørelse nr. 826 af 1. august 2012

⁴ En alvorlig bivirkning defineres i bekendtgørelsen som en bivirkning, der er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.

Som ovenstående figur viser, har antallet af brugere været jævnt stigende siden 1995. Antallet af indberetninger toppede i 2008.

Netop i 2008 var der megen medieopmærksomhed omkring bivirkninger ved statiner. Særligt en artikel i BT juli 2008 (27) vakte opmærksomhed. Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) vurderede efterfølgende konsekvenserne af BT's artikel (28). Artiklerne førte til et øget antal indberetninger og et stort antal henvendelser fra såvel læger som patienter.

Antallet af indberetninger faldt derefter til et niveau der harmonerer med den tidligere udvikling.

I tabel 1 er vist sammenhængen mellem antal indberetninger på de forskellige statin-substanser og antal personer, der har indløst mindst én recept på præparater indeholdende de aktuelle statiner.

Tabel 1: Sammenhæng mellem substans, antal indberetninger og personer, der har indløst mindst én recept på den pågældende substans i perioden.

Substans	Indberetninger modtaget i perioden 1988 – 31. marts 2012			Antal personer der har indløst mindst én recept på præparater indeholdende det aktuelle statin i perioden 1. januar 1995 eller fra markedsføringstidspunktet til 30. juni 2012. ⁵
	Alvorlig	Ikke - alvorlig	Total ⁶	
Atorvastatin	67	142	209	130.111
Cerivastatin	2	7	9	4.656 ⁷
Fluvastatin	11	21	32	12.496
Lovastatin	10	72	82	10.472
Pravastatin	13	47	60	43.927
Rosuvastatin	29	74	103	67.026
Simvastatin	199	570	769	802.182
Simvastatin og ezetimib	0	2	2	1.745
Total	331	935	1266	1.072.615

Som det ses af ovenstående tabel følger antallet af bivirkningsindberetninger antallet af brugere, dvs. des flere brugere des flere indberetninger. Der er dog i perioden registreret flere brugere for pravastatin end for lovastatin, men antallet af indberetninger på lovastatin har været større end på pravastatin.

⁵ Flere af præparaterne er markedsført i løbet af 00'erne.

⁶ Totalen er 1266 og ikke 1242. Dette skyldes, at der er en nogle indberetninger, hvor der er flere statiner, som er mistænkt for at være årsag til den formodede bivirkning.

⁷ Afregistreret i 2001

Det totale antal, 1266, er højere end det totale antal indberetninger, 1242. Dette skyldes, at der er en række indberetninger, hvor der har været flere statiner, som kan have forårsaget bivirkningen.

Det ses i øvrigt, at næsten $\frac{3}{4}$ af de indberettede bivirkninger har været klassificeret som ikke-alvorlige og den resterende $\frac{1}{4}$ har været klassificeret som alvorlige.

842.484 forskellige personer har indløst mindst én recept på et lægemiddel, der indeholder et statin, i perioden 1. januar 1995 – 30. juni 2012. Da totalen for personer, der har indløst mindst én recept på præparater indeholdende de forskellige statiner (tabel I), er 1.072.615, har en del personer indløst recepter på præparater, der indeholder forskellige statiner.

Beskrivelse af de indberettede bivirkninger

Bivirkninger kan inddeles i typer afhængig af hvilke dele af organismen, de påvirker. I tabel 2 er de indberettede formodede bivirkninger i Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase ordnet efter organklasser.

Tabel 2. Formodede bivirkninger indberettet til Sundhedsstyrelsen ved brug af statiner i perioden 1988 til 31. marts 2012. Bivirkningerne er inddelt efter organklasse.

Organklasse	Antal bivirkninger
Symptomer fra muskler og led, fx myalgi og arthralgi	682
Symptomer fra nervesystemet, fx hovedpine og svimmelhed	323
Generelle symptomer, fx træthed og utilpashed	307
Symptomer fra mave-tarm kanalen, fx kvalme og opkastning	299
Symptomer fra huden, fx udslæt og kløe	289
Psykiatriske symptomer, fx søvnløshed og depression	184
Ændringer i laboratoriesvar og undersøgelses- resultater, fx forhøjelse af kreatinin forsfor kinase og leverenzymmer i blodet	149
Symptomer fra respirationsvejene, fx dyspnø og hoste	89
Symptomer fra øjet, fx forringelse af synet og sløret syn	66
Sygdomme i leveren, fx abnorm leverfunktionstest og hepatitis	63
Symptomer fra forplantningssystemet og bryster, fx erektil dysfunktion og gynækomasti	43
Symptomer fra urinvejene, fx nyresvigt og hyppig vandladning	38
Symptomer fra hjertet, fx hjertebanken og angina pectoris (hjertekrampe)	35
Stofskifte og ernæringsbetingede symptomer, fx væskeretention og nedsat appetit	25
Symptomer fra karsystemet, fx hypertension og rødme	23

Infektioner, fx udslæt med pustler og bihulebetændelse	22
Symptomer fra øret, fx vertigo (svimmelhed) og tinnitus	21
Symptomer fra immunsystemet, fx hypersensitivitet og anafylaktisk shock	12
Symptomer fra blod og det lymfatiske system fx anæmi og trombocytopeni	9
Skader, forgiftning og komplikationer, fx kontusion og overdosering	7
God - og ondartede tumorer, fx ovarie- og lungekræft	5
Kirurgiske og medicinske procedurer, fx dialyse og kirurgi	3
Symptomer knyttet til graviditeten, fx uønsket graviditet	2
Endokrine sygdomme, fx hypothyreoidisme	2
Medfødte familiære og genetiske sygdomme, fx renal aplasi (manglende eller ufuldstændig udvikling)	1
Total	2699

I tabel 3 nedenfor er beskrevet de specifikke symptomer for de 11 hyppigst indberettede bivirkninger for statiner, der er modtaget i perioden.

Tabel 3: De 11 hyppigst indberettede formodede bivirkninger ved brug af præparater, der indeholder statiner.

Bivirkning	Antal indberetninger
Myalgi (muskelsmerter)	266
Arthralgi (ledsmerter)	99
Træthed	80
Hovedpine	68
Svimmelhed	65
Kvalme	59
Udslæt	55
Muskelkramper	47
Kløe	43
Rhabdomyolyse	42
Diare	42

Som det fremgår af tabel 2 og 3, er de oftest indberettede bivirkninger for statiner symptomer fra muskler og led, specielt muskel og ledsmerter, symptomer fra nervesystemet som hovedpine og svimmelhed samt generelle symptomer, som fx træthed. I afsnittet nedenfor er udvalgte bivirkninger gennemgået.

Udvalgte bivirkninger

Som beskrevet tidligere i denne rapport har myndigheder, klinikere og forskere over de senere år evalueret flere forskellige velkendte og nye mulige bivirkninger ved statiner. Nedenfor er forekomsten af disse bivirkninger i den danske bivirkningsdatabase beskrevet udførligt.

Symptomer fra muskler og led

Det er velkendt, at statiner kan forårsage ikke alvorlige såvel som alvorlige bivirkninger i muskler og led, og disse bivirkninger er da også de hyppigst indberettede (tabel 3). Det er specielt muskel- og ledsmerter, muskelkrampe og rhabdomyolyse, der er indberettet. Smerter i muskulaturen er hyppigst indberettet i forbindelse med simvastatin (179 indberetninger). Forbruget var i perioden imidlertid også væsentlig højere for simvastatin end for de andre statiner (figur 1 og tabel 1).

Ved gennemgang af de 42 indberetninger om rhabdomyolyse ses følgende fordeling på statin-substanser:

Tabel IV: Antal indberetninger/bivirkninger om rhabdomyolyse fordelt på substanser.

Substans	Antal
Simvastatin	32
Pravastatin	1
Cerivastatin	1
Atorvastatin	4
Rosuvastatin	4
Total	42

Ved sammenligning med antallet af brugere ses, at antallet af indberetninger har fulgt antallet af brugere, så der for de substanser, som har haft flest brugere, er modtaget flest indberetninger om rhabdomyolyse.

Risikoen for myopati/rhabdomyolyse er dosisrelateret. I 6 af de 42 indberetninger er det oplyst, at der er administreret højdosis statin, og i to af disse er det patienten selv, der utilsigtet har administreret en for høj dosis. I 7 indberetninger er dosis af statin ikke angivet.

Bestemte lægemiddelinteraktioner som f.eks. CYP3A4 hæmmere øger risikoen for myopati/rhabdomyolyse ved statinbehandling. En gennemgang af de indberettede bivirkninger vedrørende rhabdomyolyse viser, at patienterne i 35 ud af 42 indberetninger har indtaget anden samtidig medicin. 19 af disse indberetninger omhandler lægemidler, hvor der muligvis kan have været en interaktion med et andet lægemiddelmiddel, og i 7 af de 19 er beskrevet interaktioner med mere end et lægemiddel. I tabel 5 er vist en oversigt over de substanser, hvor der muligvis er sket en interaktion med et lægemiddel, der indeholder et statin, ved udvikling af rhabdomyolyse.

Tabel 5: Indberetninger fordelt på substanser, hvor der muligvis er sket en interaktion med et præparat indeholdende et statin ved udvikling af rhabdomyolyse.

Substans	Antal indberetninger
Gemfibozil	5
Amidaron	4
Diltiazem	3
Ciclosporin	3
Fucidin	3
Warfarin	3

Verapamil	2
Imatinib	1
Ritonavir	1
Itraconazol	1

Indberetningerne understreger vigtigheden af at være opmærksom på interaktioner hos patienter i statinbehandling, eller i situationer hvor statinbehandling overvejes.

I 3 af de 42 indberetninger er endvidere beskrevet, at patienten havde et alkoholmisbrug, i 6 indberetninger havde patienterne påvirket nyrefunktion, og i en indberetning er det beskrevet, at patienten havde myxødem.

Leverpåvirkning

Som beskrevet er risiko for påvirkning af leverfunktionen en kendt bivirkning ved behandling med statiner, og det anbefales i produktinformationen for lægemidlerne at foretage leverfunktionsmåling før opstart af behandlingen, ved dosisændringer samt ved symptomer på leverpåvirkning. Sundhedsstyrelsen har modtaget 108 indberetninger, der beskriver i alt 131 bivirkninger, der er muligt eller sandsynligt relateret til leverpåvirkning. De oftest indberettede bivirkninger er beskrevet i tabel 6 herunder. For langt størstedelen af bivirkningerne er det beskrevet, at patienten er kommet sig og bivirkningen er gået over. Der er dog indberettet 2 dødsfald med bivirkninger indenfor leverpåvirkning, der begge er nærmere beskrevet i afsnittet om indberetninger med fatal udgang.

Tabel 6: De oftest indberettede bivirkninger vedrørende påvirkning af leveren indberettet som formodet bivirkning til behandling med præparater indeholdende et statin.

Bivirkning	Antal
Unormal leverfunktion	38
Forhøjet alanin aminotransferase	19
Forhøjet leverenzym	18
Hepatitis	11
Forhøjede transaminaser	6
Unormal leverfunktionstest	5
Forhøjet aspartate aminotransferase	5
Leversygdom	4
Forøget alkalisk fosfatase i blodet	4

Træthed

Et nyligt studie har, som nævnt under tidligere afsnit, fundet en øget forekomst af træthed hos personer i statinbehandling og dette er også beskrevet som en bivirkning i produktinformationen for de fleste statiner. Den danske bivirkningsdatabase indeholder 94 indberetninger, der beskriver træthed og/eller asteni i forbindelse med administration af et præparat, der indeholder et statin.

Hukommelsesbesvær og andre kognitive forstyrrelser

I denne sammenhæng er medtaget bivirkninger, der primært påvirker læring, hukommelse, perception og problemløsning som amnesi (hukommelsestab), demens (erhvervet intelligens reduktion), opmærksomhedsforstyrrelse og delirium.

Tabel 7: Kognitive bivirkninger indberettet som formodet bivirkning til behandling med præparater indeholdende et statin.

Bivirkning	Antal
Svækkelse af hukommelsen	35
Uspecifikke kognitive forstyrrelser ⁸	2
Opmærksomhedsforstyrrelser	12
Total	49

Bivirkningerne er beskrevet i 44 indberetninger. En indberetning kan indeholde mere end én af de nævnte bivirkninger.

Tabel 7 viser, at den hyppigst indberettede kognitive bivirkning er svækkelse af hukommelsen, hvilket også har været gennemgået i EU's bivirkningskomite og efterfølgende er beskrevet i produktresuméerne for statinerne.

Søvnforstyrrelser

Søvnløshed, søvnforstyrrelser og mareridt er også for nyligt blevet vurderet af myndighederne og beskrevet i produktinformationen for statiner.

I Danmark er der modtaget 65 indberetninger om søvnforstyrrelser i forbindelse med statinbehandling. De indberettede bivirkninger er beskrevet i tabel 8. En indberetning kan indeholde mere end en af de nævnte bivirkninger.

Tabel 8: Bivirkninger relateret til søvnen indberettet som formodet bivirkning til behandling med præparater indeholdende et statin.

Bivirkning	Antal
Søvnløshed	34
Uspecifikke søvnforstyrrelser ⁹	23
Mareridt	15
Total	71

⁸ I 2 indberetninger er bivirkningen kodet direkte som kognitiv forstyrrelse. I den ene er beskrevet, at patienten havde en hjerneforstyrrelse, som ikke er nærmere specificeret. I den anden er beskrevet, at der blev målt kognitiv deficit ved MMSE (minimal mental state examination)

⁹ Uspecificeret søvnforstyrrelse er i indberetningen oftest beskrevet som søvnforstyrrelse eller søvnproblem

Seksuel dysfunktion

Sundhedsstyrelsen har modtaget 37 indberetninger om seksuel dysfunktion som formodet bivirkning ved statinbehandling. Bivirkningerne er beskrevet i tabel 9 herunder og det fremgår, at den hyppigst indberettede bivirkning med relation til seksuel dysfunktion er erektil dysfunktion.

Efter gennemgang af de samlede data i EU's bivirkningskomite er information herom blevet tilføjet til produktinformationen for statiner.

Tabel 9: Bivirkninger relateret til seksuel dysfunktion indberettet som formodet bivirkning til behandling med præparater indeholdende et statin.

Bivirkning	Antal
Erektile dysfunktion	26
Seksuallibidø nedsat	12
Manglende seksuallibidø	1
Uspecificeret seksuel dysfunktion ¹⁰	1
Svigtende ejakulation	1
Total	41

Diabetes

Studier har vist en let øget risiko for diabetes hos patienter i behandling med statiner (især vist for rosuvastatin). Forhøjelse af glukose i blodet eller diabetes er beskrevet som bivirkning i nogle af produktresuméerne for statiner.

Den danske bivirkningsdatabase indeholder 9 indberetninger, hvor det er beskrevet, at patienterne fik forhøjelse af glukose i blodet eller diabetes i forbindelse med statinbehandling.

Depression

Sundhedsstyrelsen har modtaget 29 indberetninger om formodede bivirkninger, hvor det er beskrevet, at patienter fik en depression som formodet bivirkning til behandling med et præparat indeholdende et statin.

Depression har, som tidligere beskrevet, været en del af en nylig evaluering i EU's bivirkningskomite, og er blevet tilføjet produktinformationen for statiner.

Interstitiel lungesygdom

Bivirkningsdatabase indeholder 5 indberetninger, hvor det er beskrevet, at patienter fik en interstitiel lungesygdom som formodet bivirkning til behandling med præparater, der indeholder et statin.

Interstitiel lungesygdom er beskrevet som en mulig bivirkning ved brug af statiner, særlig ved langtidsbrug, og produktinformationen indeholder anbefalinger om, at statinbehandling skal afbrydes, hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom.

¹⁰ I indberetningen er beskrevet, at medicinbrugeren havde nedsat seksuel funktion.

Indberetninger med fatal udgang

I den gennemgåede periode har Sundhedsstyrelsen modtaget 10 indberetninger om patienter i behandling med præparater indeholdende statiner, hvor den formodede bivirkning medførte patientens død.

I en indberetning er beskrevet et dødsfald hos en midaldrende kvinde. Hun fik et AMI. Kvinden havde diabetes type II samt forhøjet blodtryk. I en måneds tid før sin død havde hun været i behandling med simvastatin 20 mg. Denne dosis var sat op til 40 mg en uge før døden indtraf. Her blev behandling med candesartan også opstartet.

AMI er ikke beskrevet som en kendt bivirkning til behandling med simvastatin.

To indberetninger omhandlede patienter, som udviklede pankreatitis. I den ene er beskrevet en midaldrende tidligere hjertesyg mand, som gennem flere år havde været i behandling med en ukendt dosis af atorvastatin og simvastatin. Patienten fik diagnosticeret pankreatitis, som udviklede sig til multiorgansvigt.

I den anden er beskrevet en ældre kvinde, som i flere år havde været i behandling med 20 mg rosuvastatin. Patienten udviklede pankreatitis, der ligeledes udviklede sig til multiorgansvigt. Pankreatitis er beskrevet som en kendt men sjælden bivirkning ved behandling med simvastatin og rosuvastatin.

To andre indberetninger omhandlede mænd, som var i behandling med fluvastatin 40 mg. Den ene blev fundet død i hjemmet. Han var få uger inden blevet udskrevet fra hospitalet efter et hjerteinfarkt. Den anden blev fundet død på hospitalet, han havde kun fået præparatet en dag. Begge havde tidligere fået diagnosticeret atrieflimmer.

I en anden indberetning er beskrevet en midaldrende mand, som døde efter han fik diagnosticeret hepatitis og akut nyreinsufficiens. Han havde indtaget præparatet atorvastatin 80 mg dagligt. Det er ikke oplyst, hvor længe han havde indtaget dette.

Hepatitis er en kendt bivirkning ved behandling med atorvastatin.

I en indberetning er beskrevet en ældre kvinde, som igennem 18 mdr. havde indtaget 40 mg simvastatin og fik fulminant rhabdomyolyse med organpåvirkning, herunder nyresvigt. Rhabdomyolyse er en kendt bivirkning til behandling med simvastatin. Risikoen er dosisrelateret.

En anden indberetning omhandlede en ældre mand, som gennem 1 uge havde indtaget 40 mg simvastatin. Dosis blev derefter halveret grundet muskelsmerter. Efter en måneds behandling døde han, sandsynligvis af et AMI. Det er beskrevet, at patienten var skrevet op til en mitralklap- og bypassoperation. Desuden blev han behandlet for kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og hypertension.

AMI er ikke beskrevet som en kendt bivirkning til behandling med simvastatin.

I en indberetning er beskrevet en ældre mand, som gennem nogle år var blevet behandlet med forskellige statiner af vekslende dosis. Han var alkoholiker og udviklede kræft i bugspytkirtlen samt påvirkning af leverfunktionen. Pankreatitis er beskrevet som en kendt, men sjælden bivirkning til

behandling med statiner. Personer med kronisk betændelse i bugspytkirtlen (kronisk pankreatitis) har en forhøjet risiko for at få kræft i bugspytkirtlen. Kronisk betændelse i bugspytkirtelen kan have flere årsager. I den vestlige del af verden er et stort længerevarende alkoholforbrug den almindeligste grund.

I den sidste indberetning er beskrevet en midaldrende kvinde med universel atherosclerose og tidligere to mindre tilfælde med TCI. Det er beskrevet, at hun havde fået diagnosticeret forhøjet kolesterol i blodet og blodtryksforhøjelse. Patienten var i behandling med bl.a. lovastatin. I forbindelse med at hun fik udtalt forværring af svimmelheden, hovedpine og blodtrykstigning, blev behandlingen suppleret med benazepril 5 mg. Fire timer efter patienten havde indtaget tabletten, døde hun. Dødsårsagen er beskrevet som hypotensiv krise eller første dosis effekt. Det er velbeskrevet, at benazepril kan medføre et udtalt blodtryksfald, især efter første dosis.

I betragtning af det høje antal brugere af statiner i Danmark, og at de indberettede bivirkninger er forskellige og opstået hos personer med forskellige samtidige sygdomme og andre mulige risikofaktorer, giver de indberettede dødsfald ikke anledning til umiddelbare tiltag eller ændrede anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen.

Referencer

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383–89.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002;360:7-22
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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.
5. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
6. Cannon P., Cannon, MD., Eugene Braunwald, MD. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl. J Med* 2004;350:1495-504
7. de Lemos JA., Blazing MA., Wiviott S.D. et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1307-16.
8. LaRosa JC., Grundy SM., Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
9. Pedersen TR., Færgeman O., Kastelein JJP. et al. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005;294:2437-45.

10. SEARCH Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12.064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomized trial. *Lancet* 2010;376:1658-69.
11. Hayward RA, Timothy PH, and Vijan S. Narrative review: Lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006;145:520-30.
12. Janusinfo, Stockholms Läns landsting, Expertgruppsutlåtande från läksak: Simvastatin för kardiovaskulär prevention hos högriskpatienter med ordinära till måttligt förhöjda lipidnivåer. 2009
13. Donner-Banzhoff N and Sönnichsen A. Strategies for prescribing statins. *BMJ* 2008;336:288-9.
14. Heebøll-Nielsen N, Holme P, McNair A et al. Kolesterol - hvornår er forebyggende behandling med statin indiceret? *Rationel Farmakoterapi* april 2011.
15. Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub4.
16. Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S et al. Statins and all cause mortality in high-risk primary prevention. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
17. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators (CTT). 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 trials. *Lancet* DOI:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
18. Blaha MJ, Nasir K, Blumenthal RS. Statin therapy for healthy men identified as increased risk. *JAMA* 2012;307:1489-90.
19. Redberg RF & Katz MH. Healthy men should not take statins. *JAMA* 2012;307:1491-92.
20. Siggaard-Andersen N, Freiberg JJ. Only a fraction of patients with ischaemic diseases or diabetes are treated to recommended target values for plasma lipids *Dan Med J* 2012;59:A4470
21. Kronborg C, Hallas J, Jacobsen IA. Prævalens, behandling og kontrol af arteriel hypertension i Danmark – sekundærpublikation. *Ugeskr Læger* 2009;171:141-3
22. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC Clinical Pharmacology* 2009, 9:6
23. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: Results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, published online June 11, 2012
24. Egan A & Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl. J Med.* 2011;365: 285-6.
25. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
26. 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: 735-742.
27. BT artikel: "Kolesterol-medicin kan ødelægge dit sexliv", <http://www.bt.dk/nyheder/kolesterol-medicin-kan-oedelaegge-dit-sexliv>
28. IRF indlæg: "Potensadvarsel kan koste 349 liv", <http://journalisten.dk/potensadvarsel-kan-koste-349-liv>

29. 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. Epub 2012 Aug 22.