

## Indicatie

Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen waarvan verwacht wordt dat ze een hoog risico op een eerste cardiovasculair voorval hebben als aanvulling op correctie van andere risicofactoren.(1,2)

Atorvastatine is geregistreerd als adjuvans bij dieet ter verlaging van verhoogd totaal cholesterol (totaal-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne B en triglyceriden bij primaire hypercholesterolemie waaronder familiale hypercholesterolemie (heterozygote variant) of gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie (overeenkomend met type IIa en IIb van de Fredrickson- classificatie) als de respons op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen onvoldoende is.(1,2)

Atorvastatine is ook geregistreerd voor de verlaging van totaal-C en LDL-C bij homozygote familiale hypercholesterolemie als adjuvans bij andere lipiden verlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.(1,2)

## Standpunt Ephor en samenvatting

### Primaire preventie

Voor een gunstig effect van statines bij primaire preventie van hart- en vaatziekten is bij patiënten >75 jaar weinig bewijs. Het gebruik wordt daarom ontraden bij deze leeftijdsgroep. Indien na overwegingen toch een indicatie bestaat voor het starten van een statine voor primaire preventie, is, rekening houdend met interacties, atorvastatine een mogelijk middel evenals rosuvastatine. Voor patiënten van 65-75 jaar is er wel voldoende bewijs voor effectiviteit.

### Secundaire preventie

Atorvastatine wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd, rekening houdend met interacties, voor de behandeling van secundaire preventie van hart- en vaatziekten wegens een aangetoond effect bij ouderen, vergelijkbaar met simvastatine en pravastatine. Pravastatine heeft als voordeel een kleiner interactiepotentieel.

**Dosering:** eenmaal daags 10 tot maximaal 80 mg. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.(1,2)

**Gebruiksgemak:** eenmaal daagse dosering. Atorvastatine hoeft niet 's avonds te worden ingenomen. De tabletten mogen niet gekauwd of fijngemaakt te worden. De tablet van 80 mg is 2 cm groot en kan daardoor moeilijk door te slikken zijn.(1)

**Stopinformatie:** stop met lipiden verlagende medicatie bij kwetsbare ouderen zonder coronair, cerebraal of perifeer arteriële symptomen in de voorgeschiedenis.(3,4) Voor een gunstig effect van statines als primaire preventie is bij patiënten >75 jaar weinig bewijs.(19)

Overweeg te stoppen met lipiden verlagende medicatie bij kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten, vooral bij het optreden van een mogelijke bijwerking, slechte therapietrouw of bij een geringe geschatte resterende levensverwachting.(3) Statines hoeven niet te worden afgebouwd.(3)

**Ervaring:** het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is met >5000 zeer groot.

### **Effectiviteit:**

#### **Primaire preventie cardiovasculaire aandoeningen**

Atorvastatine is effectief in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten ouder dan 65 jaar met een verhoogd risico op een eerste cardiovasculair incident: absolute risico reductie van 1.4-3,9% van het aantal niet-dodelijke myocardinfarcten en overlijden ten gevolge van coronaire hartziekte (Hazard Ratio (HR) 0,64; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0.4-0.86) respectievelijk 0,63; 95% BI 0,17-0,52).(5,6)

Er is geen aparte analyse bij patiënten >75 jaar.

#### **Secundaire preventie cardiovasculaire aandoeningen**

Een gerandomiseerde dubbelblinde studie (PROVE IT-TIMI 22) vergeleek standaardtherapie met pravastatine 40 mg/dag met intensieve therapie met atorvastatine 80 mg/dag bij 4162 personen opgenomen voor acuut coronair syndroom. In deze studie bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar was de hoge dosis atorvastatine significant effectiever dan pravastatine op het primaire eindpunt (sterfte door alle oorzaken, hartinfarct of instabiele angina pectoris) na 2 jaar. Bij patiënten >65 jaar (n=1230) was er echter geen significant verschil tussen de twee behandelingen met een event rate van 28,1% bij atorvastatine en 29,5% bij pravastatine.(7)

De SAGE (Study Assessing Goals in the Elderly) studie toonde dat bij mannen en vrouwen met een leeftijd van 66-85 jaar, de intensieve therapie met 80 mg atorvastatine een grotere LDL-C reductie geeft ( $p < 0.001$ ), een trend naar minder cardiovasculaire gebeurtenissen (HR: 0.71,  $p = 0.11$ ) en een significante reductie in sterfte door alle oorzaken (HR: 0.33, 95%BI: 0.13-0.83,  $p = 0.014$ ) in vergelijking met de therapie met 40 mg pravastatine.(8)

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie was er geen verschil in effect van atorvastatine 80mg vergeleken met atorvastatine 10mg gecombineerd met ezetimib 10mg op het aantal belangrijke cardiovasculaire incidenten bij 230 ouderen tussen de 80 en 90 jaar, een jaar na doormaken van een acuut coronair syndroom.(9)

In een retrospectieve cohortstudie (1997-2002) bij patiënten ouder dan 65 jaar, die een acuut myocardinfarct (AMI) hadden doorgemaakt en 90 dagen na ontslag uit het ziekenhuis waren gestart met een statine, was het effect van atorvastatine op recidief AMI of dood door alle oorzaken vergelijkbaar met fluvastatine, pravastatine en simvastatine.(10)

#### **Hypercholesterolemie**

Er zijn aanwijzingen dat combinatietherapie van atorvastatine tot 40mg met ezetimib 10mg en simvastatine tot 40mg met ezetimib 10mg een groter effect heeft op daling van het LDL-C dan monotherapie met atorvastatine tot 80mg voor patiënten ouder dan 65 jaar.(11-14)

Er was geen verschil in effect gezien van atorvastatine 80mg vergeleken met atorvastatine 10mg gecombineerd met ezetimib 10mg op LDL-C daling bij 230 ouderen tussen de 80 en 90 jaar, een jaar na doormaken van een acuut coronair syndroom.(9)

## **Bijwerkingen**

Het bijwerkingenprofiel is met name gastro-intestinaal van aard.

Atorvastatine kan het risico op vallen vergroten door spierzwakte of myalgie en door visusstoornissen of hypoglykemie. Voedselinname kan worden bemoeilijkt door gastro-intestinale bijwerkingen.(1,2)

De kans op rhabdomyolyse is bij ouderen met predisponerende factoren groter.(15)

Overweeg bij patiënten ouder dan 70 jaar en aanwezigheid van meerdere predisponerende factoren de creatininekinase (CK)-concentratie te bepalen voor en tijdens de behandeling met atorvastatine. Indien de uitgangswaarde van de CK significant verhoogd is (>5 x het bovenste limiet van de normaalwaarde) dient niet met behandeling te worden gestart.(1)

## **Interactiepotentieel**

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

## **Farmacokinetiek**

Plasmaconcentraties van atorvastatine zijn hoger (ongeveer 40% voor de maximale concentratie en 30% voor de area under the curve) bij gezonde ouderen (leeftijd  $\geq$  65 jaar) dan bij jongere volwassenen.(14)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

Eénmaal daags een tablet van 10mg (tot maximaal 80mg), op een willekeurig moment van de dag, met of zonder voedsel (niet met grapefruit(sap)).

Geen aanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd of geslacht.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Nee.

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Het gebruik van atorvastatine is gecontra-indiceerd bij patiënten met acute leverziekten of onverklaarde en persisterende verhoging van serumtransaminasen met meer dan 3 maal de bovenste limiet van de normaalwaarde. Controle van leverfunctie voor aanvang en periodiek tijdens behandeling kan zinvol zijn bij bekende leverfunctiestoornis of alcoholgebruik. Bij een persisterende verhoging van serumtransaminasen van meer dan drie maal de bovenste limiet van de normaalwaarde, dient de dosering atorvastatine te worden verlaagd.(1,2)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

Eénmaal daags een tablet van 10mg (tot maximaal 80mg). De tablet kan worden gekauwd of in zijn geheel doorgeslikt met water (niet met grapefruit(sap)).(1,2)

Atorvastatine mag op een willekeurig tijdstip van de dag worden ingenomen.

De atorvastatine tablet van 10 mg is ca. 0,5 cm groot, de tablet van 80 mg is met ca. 2 cm groot en kan daardoor moeilijk door te slikken zijn.(1)

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Stop met lipiden verlagende medicatie bij kwetsbare ouderen zonder coronair, cerebraal of perifeer arteriële symptomen in de voorgeschiedenis.(3,4) Voor een gunstig effect van statines als primaire preventie is bij patiënten >75 jaar weinig bewijs.(19)

Overweeg te stoppen met lipiden verlagende medicatie bij kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten, vooral bij het optreden van een mogelijke bijwerking, slechte therapietrouw of bij een geringe geschatte resterende levensverwachting.(3)  
Statines hoeven niet te worden afgebouwd.(3)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

>65 jaar: >5000 patiënten.

>75-85 jaar: 230 patiënten.(9)

>85 jaar: onbekend.

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)**

65-74 jaar: 111.730 mannen en 80.044 vrouwen.

≥75 jaar: 75.823 mannen en 73.219 vrouwen.

Atorvastatine is sinds 1996 internationaal in de handel.(1)

## **Effectiviteit**

### **Primaire preventie cardiovasculaire aandoeningen**

Het effect van atorvastatine op het risico op een eerste cardiovasculaire incident bij ouderen is bestudeerd door middel van post-hoc analyses van twee RCT's.(5,6)

Post-hoc analyse van zowel de ASCOT-LLA studie (4445 patiënten >65 jaar) als de CARDS studie (1129 patiënten 65-75 jaar) studie laten zien dat atorvastatine 10mg statistisch significant beter is ten opzichte van placebo in de primaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten ouder dan 65 jaar met een verhoogd risico op een eerste cardiovasculaire incident.

ASCOT-LLA laat een absolute risicoreductie zien van 1.4% en een relatieve risicoreductie van 36% van het aantal niet dodelijke myocardinfarcten en overlijden ten gevolge van coronaire hartziekten na een follow up van 3.3 jaar (Hazard Ratio (HR) 0,64, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0.47-0.86, p=0.0027). Tevens was er ook een significante afname van het totale aantal cardiovasculaire en coronaire incidenten.(5)

De CARDS studie laat een absolute risicoreductie zien van 3,9% en een relatieve risicoreductie van 37% van de kans op een eerste grote cardiovasculaire gebeurtenis zien (HR 0,63; 95% BI 0,17-0,52, p=0.001).(6)

In een cohortstudie bij 15726 patiënten ouder dan 65 jaar is geen significant verschil gevonden in het effect van de generieke vorm en het merkproduct van atorvastatine. Na 1 jaar bereikte 17.7% van de patiënten met generiek atorvastatine en 17.7% met het merkproduct (Lipitor(®)) het primaire eindpunt (dood of recidief acuut coronair syndroom; (HR 1.00; 95% CI, 0.93-1.08; P=0.94).(16)

In een retrospectieve database studie is geen significant verschil gevonden in het effect op de primaire preventie van cardiovasculaire incidenten tussen atorvastatine (n=11.470) en simvastatine (n=20.132) bij patiënten ouder dan 65 jaar (gemiddelde leeftijd 72, 60% vrouw).(17)

### **Secundaire preventie cardiovasculaire aandoeningen**

Een gerandomiseerde dubbelblinde studie (PROVE IT-TIMI 22: The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) vergeleek pravastatine 40 mg/dag met atorvastatine 80 mg/dag bij 4162 personen opgenomen voor acuut coronair syndroom. In deze studie bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar (22% vrouw) was de intensieve therapie met atorvastatine significant effectiever dan met pravastatine op het primaire eindpunt (sterfte door alle oorzaken, hartinfarct of instabiele angina pectoris) na 2 jaar. Bij patiënten >65 jaar (n=1230) was er echter geen significant verschil met een event rate van 28,1% bij 80 mg/dag atorvastatine en 29,5% bij 40mg/dag pravastatine.(7)

De SAGE (Study Assessing Goals in the Elderly) studie toonde dat een intensieve therapie met 80 mg atorvastatine een grotere LDL-C reductie geeft dan een milde therapie met 40 mg pravastatine bij mannen en vrouwen met een leeftijd van 66–85 jaar. Bij de behandeling met 80 mg atorvastatine was er een trend naar minder cardiovasculaire events (HR: 0.71, p=0.11) en een significante reductie in sterfte door alle oorzaken (HR: 0.33, 95%CI: 0.13-0.83, p- 0.014) vergeleken met 40 mg pravastatine. Het primaire eindpunt (absolute verandering van baseline in totale duur van ischemie na 12 maanden) was significant verminderd in beide groepen na 3 en 12 maanden (beiden P<0.001 voor elke behandelingsgroep) zonder significant verschil tussen de behandelingen.(8)

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie was er geen verschil in effect van atorvastatine 80mg vergeleken met atorvastatine 10mg gecombineerd met ezetemib 10mg op het aantal grote cardiovasculaire incidenten bij 230 ouderen tussen de 80 en 90 jaar, een jaar na doormaken van een acuut coronair syndroom.(9)

Een retrospectieve cohortstudie (1997–2002) bij patiënten ouder dan 65 jaar, die een acuut myocardiinfarct (AMI) hadden doorgemaakt en 90 dagen na ontslag uit het ziekenhuis waren gestart met een statine, vergeleek atorvastatine met fluvastatine, lovastatine, pravastatine en simvastatine met behulp van een medische administratieve database in Canada. Het primaire eindpunt was recidief AMI of dood door alle oorzaken. In totaal werden 18.637 patiënten behandeld en kregen atorvastatine (n=6420), fluvastatine (n=483), lovastatine (n=1736), pravastatine (n=4480) of simvastatine (n=

5518). De adjusted HRs (en 95%CI) voor het gecombineerde eindpunt was vergelijkbaar tussen atorvastatine en fluvastatine 1.01 (0.80–1.27), lovastatine 1.09 (0.95–1.24), pravastatine 1.00 (0.90–1.11) en simvastatine 1.01 (0.91–1.12).(10)

In een placebo gecontroleerde trial bij patiënten met instabiele angina pectoris of non-Q-wave MI werd het effect van intensieve cholesterolverlaging met 80 mg/dag atorvastatine vergeleken met placebo na 16 weken op de incidentie van niet-fataal herseninfarct.(10) De klinische baseline gegevens van de 1538 patiënten met atorvastatine en 1548 met placebo waren vergelijkbaar. De leeftijd van de patiënten met een herseninfarct was gemiddeld 72±12 jaar (atorvastatine) en 70 ±11 jaar (placebo) en zonder herseninfarct 65±12 jaar (zowel atorvastatine als placebo). Niet-fataal herseninfarct trad op bij 9 (0,6%) patiënten in de atorvastatinegroep en bij 22 (1,4%) in de placebogroep (relatieve risico (RR), 0.40; 95% CI, 0.19-0.88; *P* =0.02). Fataal of niet fataal herseninfarct trad op bij 12 (0,8%) atorvastatinegebruikers en 24 (1,6%) placebogebruikers (RR 0.49; 95%CI, 0.24-0.98; *P* =0.04).(18)

### **Primaire en secundaire preventie**

Een zeer grote meta-analyse van 28 gerandomiseerde studies met tenminste 100.000 patiënten en een behandelduur van meer dan 2 jaar en follow-up van mediaan 4,9 jaar heeft de effectiviteit en veiligheid bestudeerd van verschillende statines waaronder atorvastatine bij patiënten van verschillende leeftijdscategorieën (<55 jaar, 56–60, 61–65, 66–70, 71–75 en >75 jaar). Behandeling met statines gaf 21% (RR 0.79, 95% CI 0.77–0.81) relatieve risicovermindering op grote vasculaire gebeurtenissen per 1.0 mmol/L daling in LDL cholesterol. De absolute risicovermindering (ARR) bedroeg voor de hele groep 0,7%. Bij patiënten van 65-70 jaar was de ARR 0,9%, bij 70-75 jaar 0,7% en bij >75 jaar 0,5%. Deze afname in het risico was onafhankelijk van de voorgeschiedenis. Er was een 12% (RR 0.88, 95% CI 0.85–0.91) afname in vasculaire sterfte per 1,0 mmol/L LDL cholesterolverlaging. Er was geen statistisch significant verschil tussen de leeftijdscategorieën van de behandeling met statines op belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte. Dit was vooral bij secundaire preventie en minder duidelijk bij primaire preventie. Concluderend verlaagt statinetherapie het risico op belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen onafhankelijk van de leeftijd, maar volgens de auteurs is bij patiënten >75 jaar zonder cardiovasculaire ziekte er weinig bewijs voor een gunstig effect van statines.(19,20)

### **Hypercholesterolemie**

Er zijn aanwijzingen dat combinatietherapie van atorvastatine tot 40mg met ezetimib 10mg en simvastatine tot 40mg met ezetimib 10mg een groter effect hebben op het verlagen van het LDL-C dan monotherapie met atorvastatine tot 80mg voor patiënten ouder dan 65 jaar.(7-10) Er was echter geen verschil in effect gezien van atorvastatine 80mg vergeleken met atorvastatine 10mg gecombineerd met ezetimib 10mg op LDL-C daling bij 230 ouderen tussen de 80 en 90 jaar, een jaar na doormaken van een acuut coronair syndroom.(9)

### **Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

#### **Primaire preventie**

NNT=71 voor preventie van het aantal niet dodelijke myocardinfarcten en overlijden ten gevolge van coronaire hartziekten na een follow up van 3.3 jaar.(5)

NNT=26 voorpreventie van een eerste grote cardiovasculaire gebeurtenis over een periode van 3,9 jaar.(6)

Boven de 75 jaar hebben de statines bij primaire preventie een NNT van 167 voor preventie van één cardiovasculaire event per behandeljaar.(20)

### **Secundaire preventie**

NNT=125 bij patiënten met instabiele angina pectoris of non-Q-wave MI voor preventie van een fataal of niet fataal herseninfarct over een periode van 16 weken behandeling met 80 mg atorvastatine.(18)

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Ja, de tijd tot effect van statines bij primaire preventie op all-cause mortality is 2 tot 3 jaar. Bij patiënten met een beperkte levensverwachting is de winst van de behandeling beperkt. Er wordt daarom geadviseerd niet te starten met statines bij een levensverwachting van <3 jaar.(5,6,21)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Nee, er worden vergelijkbare reducties van het relatief risico op cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen gezien bij patiënten jonger en ouder dan 65 jaar.(5,6,22-24)

## **Bijwerkingen en veiligheid**

Vaak (1-10%): Misselijkheid, obstipatie, flatulentie, diarree, dyspepsie. Hoofdpijn. Hyperglykemie. Allergische reacties. Nasofaryngitis, faryngolaryngeale pijn, neusbloedingen. Pijn in extremiteiten, rug, spieren en gewrichten, spierspasmen, zwelling in gewrichten.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Het risico op rhabdomyolyse kan verhoogd zijn bij een combinatie van oudere leeftijd met andere predisponerende factoren voor rhabdomyolyse. Mogelijk predisponerende factoren zijn pre-existente neuromusculaire ziekte, hypothyreoïdie, vitamine D tekort, patiënt kenmerken (Chinese afkomst, vrouwelijk geslacht, klein postuur), acute of gedecompenseerde leveraandoening, alcohol abus, atorvastatine gebruik tijdens een peri-operatieve periode, ernstige nierziekte, gebruik van medicatie met een individueel risico op myopathie en gebruik van medicatie interacterend met atorvastatine (zie interacties).(14) Studies laten echter geen verschillen in incidentie van bijwerkingen zien.(5,6,23)

Er zijn aanwijzingen dat een hoge dosering atorvastatine (80mg) het risico op rhabdomyolyse vergroot.(25)

Overweeg bij patiënten ouder dan 70 jaar en aanwezigheid van meerdere predisponerende factoren de creatininekinase-concentratie te bepalen voor en tijdens de behandeling met atorvastatine.

Indien de uitgangswaarde van de CK-spiegel significant verhoogd is (>5 x het bovenste limiet van de normaalwaarde) dient niet met behandeling te worden gestart.(1)

### **Secundaire preventie cardiovasculaire aandoeningen**

Het number needed to harm (NNH) van statines in de algemene populatie bij 5 jaar behandeling voor secundaire preventie van hartziekten is:

- NNH= 10 voor spierschade.
- NNH= 50 voor diabetes mellitus type-2.(26)

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten:** nee.

**Delier:** nee.

**Duizeligheid:** soms (0,1-1%).

**Valneiging en/of motorische functie:** soms (0,1-1%) duizeligheid, spierzwakte/vermoeide spieren, hypoglykemie en visusstoornissen. Zelden (0,01-0,1%): Myopathie, myositis, rhabdomyolyse, peesaandoening (soms met ruptuur).

Het valrisico kan worden vergroot door deze bijwerkingen

**Sedatieve effecten:** nee.

**Orthostatische effecten:** nee.

**Invloed op voedselinname:** door gastro-intestinale bijwerkingen kan voedselinname worden bemoeilijkt.

**Hemostase:** zelden (0,01-0,1%) trombocytopenie  
Gebruik van atorvastatine 40mg (+ ezetemib) in combinatie met vitamine K antagonist geeft geen verhoogd risico op bloeding (in vergelijking met alleen gebruik van een vitamine K antagonist).(27)

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** nee.

**Cognitie:** soms (0,1-1%): Amnesie. Effect op het cognitief functioneren is in meerdere kleine studies gezien, grotere studies hebben dit echter niet bevestigd.(28)

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Gelijktijdige behandeling met CYP3A4 inhiberende medicatie kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine. Verhoogde plasmaconcentraties atorvastatine verhogen het risico op (ernstige) spiergerelateerde bijwerkingen. CYP3A4 inhiberend voedsel (m.n. grapefruitsap) dient te worden vermeden.



Bij gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inducerende medicatie (zoals rifampicine, fenytoïne), dient er rekening gehouden te worden met een mogelijk lagere plasmaconcentratie atorvastatine. Nauwkeurige controle van de werkzaamheid van atorvastatine is aangewezen.

Atorvastatine is tevens substraat voor P-glycoproteïne. Remmers (bijvoorbeeld ciclosporine) kunnen de plasmaconcentratie atorvastatine verhogen. Bij gelijktijdig gebruik van systemisch fusidinezuur wordt geadviseerd behandeling met atorvastatine tijdelijk stop te zetten gedurende de kuur, vanwege een casus van (fatale) rhabdomyolyse bij deze combinatie. Atorvastatine dient slechts in uitzonderlijke gevallen gecombineerd te worden met oraal fusidinezuur.

Het risico op spiergerelateerde bijwerkingen neemt tevens toe bij het gelijktijdig gebruik van colchicine, ciclosporine, fibraten en ezetimib.

Bij gelijktijdig gebruik van digoxine en atorvastatine 10mg blijven steady state plasma concentraties onaangedaan. Bij hogere doseringen worden er echter verhoogde digoxine concentraties gezien. Digoxinespiegels dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Gelijktijdig gebruik van atorvastatine en warfarine veroorzaakt een kleine afname in protrombine tijd gedurende eerste dagen van gelijktijdige toedieningen. Deze herstelt binnen 15 dagen. Advies is de INR goed te controleren in het begin van de behandeling bij deze combinatie.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Bij patiënten met bestaande myopathie is er een verhoogde kans op het ontstaan van rhabdomyolyse bij gebruik van atorvastatine.(14)

Bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS) zou atorvastatine de ziekte mogelijk verergeren door het cholesterolverlagende effect.(15)

Bestaande leverproefstoornissen kunnen verergeren tijdens het gebruik van atorvastatine.(1,2,15)

## **Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

Atorvastatine remt de biosynthese van cholesterol en verhoogt opname en katabolisme van het low-density lipoproteïne (LDL). Dit veroorzaakt een daling van de concentraties plasmacholesterol en serumlipoproteïne.(1,2)

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4).

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Mogelijk, door een verminderd metabolisme van atorvastatine bij verminderde leverfunctie.(1)

**Wordt atorvastatine gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Ja, biologische beschikbaarheid: 12%.(1)

**Heeft atorvastatine een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee.

**Patiënten informatie in de bijsluiter**

**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?**

Atorvastatine is voor u mogelijk niet geschikt als u ouder bent dan 70 jaar.(1)

**Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter atorvastatine.
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas atorvastatine.
3. NHG Standaard CVRM.
4. Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, Corsini A, Sahebkar A, Sirtori CR. Appropriateness of statin prescription in the elderly. Eur J Intern Med. 2018 Apr, 50:33-40.
5. Collier DJ, Poulter NR, Dahlöf B et al. Impact of atorvastatin among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm. J. Hypertension 2011;29(3):592-9.
6. Neil HA, DeMicco DA, Luo D. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Diabetes Care. 2006;29(11):2378-84.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504.
8. 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;115:700-7.
9. Liu Z, Hao H, Yin Z. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in very elderly patients with acute coronary syndrome. Oncotarget. 2017; 8(25):41582-41589.
10. Zheng Zhou, Elham Rahme, Michal Abrahamowicz et al. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. CMAJ 2005;172(9):1187-94.
11. Ben-Yehuda O, Wenger NK, Constance C, et al. The comparative efficacy of ezetimibe added to atorvastatin 10 mg versus uptitration to atorvastatin 40 mg in subgroups of patients aged 65 to 74 years or greater than or equal to 75 years. J Geriatric Cardiol. 2011; 8(1):1-11.

12. Bays HE, Conard SE, Leiter LA et al. Influence of age, gender, and race on the efficacy of adding ezetimibe to atorvastatin vs. atorvastatin up-titration in patients at moderately high or high risk for coronary heart disease.
13. Foody JM, Brown WV, Zieve F, et al. Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin combination versus atorvastatin alone in adults  $\geq 65$  years of age with hypercholesterolemia and with or at moderately high/high risk for coronary heart disease (the VYTELD study). *Am J Cardiol.* 2010; 106(9):1255-63.
14. Robinson JG, Ballantyne CM, Hsueh WA, et al. Age, abdominal obesity, and baseline high-sensitivity C-reactive protein are associated with low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B responses to ezetimibe/simvastatin and atorvastatin in patients with metabolic syndrome. *J Clin Lipidol.* 2013; 7(4):292-303.
15. Rosenson R, Baker SK. Statin muscle-related adverse events. up to date 2018. Geraadpleegd op 30-10-2018.
16. Jackevicius CA, Tu JV, Krumholz HM et al. Comparative Effectiveness of Generic Atorvastatin and Lipitor® in Patients Hospitalized with an Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(4):e003350.
17. Swindle JP, Potash J, Kulakodlu M et al. Drug utilization patterns and cardiovascular outcomes in elderly patients newly initiated on atorvastatin or simvastatin. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(6):471-82.
18. Waters, David D, Schwartz, Gregory G, Olsson, Anders G. et al.; for the MIRACL Study Investigators. Effects of Atorvastatin on Stroke in Patients With Unstable Angina or Non-Q-Wave Myocardial Infarction: A Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Substudy. *Journal of the American Heart Association* 2002;106(13): 1690-1695.
19. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;Feb 2;393(10170):407-415.
20. Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, Corsini A, Sahebkar A, Sirtori CR. Appropriateness of statin prescription in the elderly. *Eur J Intern Med.* 2018 Apr, 50:33-40.
21. Holmes H, Min L.C., Yee M. et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging* 2013 Sep; 30(9):655-666.
22. Chaturvedi S, Zivin J, Breazna A, et al. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack. *Neurology;* 2009;72(8):688-94.
23. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M et al. 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(5):632-5.
24. Tikkanen MJ, Holme I, Cater NB, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (80 mg) to simvastatin (20 to 40 mg) in patients aged  $< 65$  versus  $\geq 65$  years with coronary heart disease (from the Incremental DEcrease through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] study). *Am J Cardiol.* 2009;103(5):577-82.
25. Huynh GA, Lee AJ. High-Intensity Atorvastatin-Induced Rhabdomyolysis in an Elderly Patient With NSTEMI: A Case Report and Review of the Literature. *J Pharm Pract.* 2017; 30(6):658-662.
26. <http://www.thennt.com/home-nnt/>

27. Enajat M, Teerenstra S, et al. Safety of the combination of intensive cholesterol-lowering therapy with oral anticoagulation medication in elderly patients with atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs Aging*. 2009; 26(7):585-93.
28. Acharjee S, Welty FK. Atorvastatin and cardiovascular risk in the elderly--patient considerations. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):299-314.