

Indicatie

Aanvulling op dieet bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie en bij gemengde dyslipidemie, indien dieet en andere maatregelen alléén niet voldoende zijn.

Vermindering van het risico van ernstige cardiale complicaties na percutane coronaire interventies bij volwassen patiënten met coronaire hartziekten.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Primaire preventie

Voor een gunstig effect van statines bij primaire preventie is bij patiënten >75 jaar weinig bewijs. Het gebruik wordt daarom ontraden. Indien na overwegingen toch een wens bestaat tot het starten van een statine voor primaire preventie, zijn, rekening houdend met interacties, atorvastatine en rosuvastatine de middelen van voorkeur.

Fluvastatine wordt door Ephor niet geadviseerd wegens een grotere kans op leverproefstoornissen dan bij andere statines.

Secundaire preventie

Fluvastatine wordt door Ephor niet als middel geadviseerd voor de behandeling van de secundaire preventie van hart- en vaatandoeningen wegens ontbreken van prospectieve gecontroleerde studies bij ouderen en een grotere kans op leverproefstoornissen dan bij andere statines. Middelen van voorkeur voor deze indicatie zijn pravastatine en simvastatine en wanneer de interacties minder van belang zijn atorvastatine,

Dosering: er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Voordat een behandeling met fluvastatine wordt gestart moet een standaard cholesterolarm dieet gevolgd worden, dat tijdens de behandeling wordt voortgezet. De aanbevolen dosis bij dyslipidemie bedraagt 20 tot 80 mg/dag; doseren afhankelijk van de benodigde LDL-C-reductie. Bij patiënten met een coronaire hartaandoening na percutane coronaire interventies wordt 80 mg/dag fluvastatine aanbevolen.(1,2)

Gebruiksgemak: afhankelijk van de dosering en formulering 1 tot 2 maal daags.

Er zijn tabletten en capsules met gereguleerde afgifte. Capsules voor de nacht innemen. De tabletten mogen niet gekauwd of fijngemaakt te worden.(1)

Stopinformatie: stop met lipiden verlagende medicatie bij kwetsbare ouderen zonder hart- en vaatziekten.(3,4)

Bij kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten, vooral bij het optreden van een mogelijke bijwerking, slechte therapietrouw of bij een geringe geschatte resterende levensverwachting overwegen te stoppen.(3)

Statines hoeven niet te worden afgebouwd.(3)

Ervaring: het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is met >10.000 zeer groot.

Effectiviteit:

Primaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Een gepoolde analyse van 30 dubbelblinde, gerandomiseerde placebo of actief gecontroleerde studies heeft aangetoond dat fluvastatine een 3% absolute risicovermindering geeft op sterfte door hartinfarct en andere cardiale oorzaken bij oudere hoog risico patiënten (n=3.717, gemiddelde leeftijd 71,1±4,6 jaar) in vergelijking met 2,1% bij jongere patiënten (n=8.037, <65 jaar, gemiddelde leeftijd 51,3±9,3).(5)

Secundaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Een retrospectieve cohortstudie (1997–2002) bij patiënten ouder dan 65 jaar, die een acuut myocardinfarct (AMI) hadden doorgemaakt, vergeleek atorvastatine met fluvastatine, lovastatine, pravastatine en simvastatine met behulp van een medische administratieve database in Canada. De adjusted HRs (en 95%CI) voor het gecombineerde eindpunt (recidief AMI of dood door alle oorzaken) 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).(6)

Hypercholesterolemie

Een grote prospectieve ongecontroleerde cohortstudie in Japan bij 19.084 fluvastatine gebruikers, waarvan 8563 ouder dan 65 jaar, heeft laten zien dat LDL-cholesterol en totaal cholesterol 18 tot 25% afnam in het 3-5 jaar gevolgde cohort. De afname was het grootste bij patiënten ouder dan 65 jaar.(7)

In een placebo gecontroleerde dubbelblinde studie bij ouderen (>60 jaar) kregen patiënten, na eerst 8 weken een cholesterol verlagend dieet te hebben gevolgd, 40 mg fluvastatine gedurende 12 weken. De mediane leeftijd van de studie populatie was 70,7±5,2 jaar. De fluvastatine behandeling liet een afname van 22% zien in totaal cholesterol vergeleken met 3% afname bij de placebo groep (p <0.01); de LDL afname was 27% met fluvastatine en 2% in de controle groep. Vergelijkbare afnames werden gezien voor triglyceriden en very-low-density lipoproteïn cholesterol en er werd een toename in HDL geconstateerd.(8)

Bijwerkingen: in de algemene populatie geeft fluvastatine meer kans op leverproefstoornissen dan andere statines.(9)

Andere bijwerkingen zijn vooral gastro-intestinale klachten (dyspepsie, misselijkheid, buikpijn), hoofdpijn en slapeloosheid. De voedselinname kan worden bemoeilijkt door gastro-intestinale bijwerkingen.(1,2) Het valrisico kan worden vergroot door bijwerkingen als spierzwakte en myopathie (frequentie: 0,01-0,1%).(1,2)

Interactiepotentieel

Het interactiepotentieel is klein met circa 5 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek

Er zijn geen farmacokinetiekstudies bij ouderen gevonden.

Fluvastatine wordt gemetaboliseerd via onder andere CYP2C9 en heeft een korte halfwaardetijd en vrijwel geen actieve circulerende metabolieten.

Uitgebreide tekst

Dosis

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Voordat een behandeling met fluvastatine wordt gestart moet een standaard cholesterolaarm dieet gevolgd worden, dat tijdens de behandeling wordt voortgezet. De aanbevolen dosis bij dyslipidemie bedraagt 20 tot 80 mg/dag, doseren afhankelijk van de benodigde LDL-C-reductie.

Bij patiënten met een coronaire hartaandoening na percutane coronaire interventies wordt dagelijkse 80 mg fluvastatine aanbevolen.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Bij ouderen en vrouwen werd een versnelde respons op de behandeling waargenomen (1).

RCTs hebben een groter effect van fluvastatine op cardiovasculaire gebeurtenissen laten zien en een grotere daling van LDL-cholesterol en totaal cholesterol bij ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar) in vergelijking met patiënten < 65 jaar.(5,6)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) doseringen > 40 mg/dag voorzichtig toepassen. Bij een minder ernstige nierfunctiestoornis hoeft de dosering niet aangepast te worden.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Het gebruik van fluvastatine is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen (actieve leverziekte of onverklaarde persisterende verhoging van serumtransaminasespiegels).(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Afhankelijk van de dosering en formulering 1 tot 2 maal daags.

De tabletten mogen niet gekauwd of fijngemaakt te worden. Er zijn tabletten en capsules met gereguleerde afgifte.(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 hart- en vaatziekten.(3,4)

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: >10.000 patiënten.
>75-85 jaar: onbekend.
>85 jaar: onbekend.

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 3281 mannen en 2928 vrouwen.
≥75 jaar: 2965 mannen en 3018 vrouwen.

Fluvastatine is sinds 1995 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Primaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Het effect van fluvastatine op cardiovasculaire incidenten en cholesterolverlaging is bestudeerd in een gepoolde analyse van 30 dubbelblinde, gerandomiseerde placebo of actief gecontroleerde studies met meer dan 6 weken dagelijkse inname van 20, 40, of 80 mg fluvastatine. Fluvastatine gaf bij patiënten >65 jaar (n=3.717, gemiddelde leeftijd 71,1±4,6 jaar) bij een mediane behandelingsduur van 3 jaar een 3% absolute risicovermindering op sterfte door myocardinfarct en andere cardiale oorzaken vergeleken met placebo (Hazard ratio (HR) 0.65 (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) 0.43-0.95; p=0.027). Bij personen <65 jaar (n=8.037, gemiddelde leeftijd 51,3±9,3) was bij een mediane behandelingsduur van 4 jaar de absolute risicoreductie 2,1% (HR 0.68 (95% BI) 0.53-0.88; p=0.003). Bij ouderen (>65 jaar) was de afname in LDL cholesterol 30% en bij jongeren (<65 jaar) 27%.(5)

Secundaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Een retrospectieve cohortstudie (1997–2002) bij patiënten ouder dan 65 jaar, die een acuut myocardinfarct (AMI) hadden doorgemaakt en gestart waren 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).(6)

Primaire en secundaire preventie

Een zeer grote meta-analyse van 28 gerandomiseerde studies met ten minste 100.000 patiënten, een behandelingsduur van meer dan 2 jaar en follow-up van mediaan 4,9 jaar, bestudeerde de effectiviteit en veiligheid van verschillende statines waaronder fluvastatine 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, sterfte of optreden van kanker. 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.(10)

Hypercholesterolemie

Een grote prospectieve ongecontroleerde studie in Japan bij 19.084 fluvastatine gebruikers, waarvan 8563 ouder dan 65, heeft laten zien dat LDL-cholesterol en totaal cholesterol met respectievelijk 18 en 25% afnamen in het 3-5 jaar gevolgd cohort. De afname was het grootste in patiënten ouder dan 65 jaar.(7)

In een placebo gecontroleerde dubbelblinde studie in ouderen (>60 jaar) kregen patiënten, na eerst 8 weken een cholesterol verlagend dieet te hebben gevolgd, 40 mg fluvastatine gedurende 12 weken. De mediane leeftijd van de studie populatie was $70,7 \pm 5,2$ jaar. De fluvastatine behandeling liet een afname zien in totaal cholesterol van 22% vergeleken met 3% afname in de placebo groep ($p < 0.01$); LDL afname was 27% bij de fluvastatine behandelde patiënten en 2% in de controle groep. Vergelijkbare afnames werden gezien voor triglyceriden en very-low-density lipoproteïn cholesterol en er werd een toename in HDL-cholesterol geconstateerd.(8)

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

Primaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Boven de 75 jaar hebben de statines bij primaire preventie een NNT van 167 voor preventie van één cardiovasculaire event per behandeljaar.(11)

NNT=33 risicovermindering op sterfte door myocardinfarct en andere cardiale oorzaken over een behandelperiode van 3 jaar.(5)

Secundaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Data uit de algemene populatie bij behandeling met statines gedurende 5 jaar:

- NNT= 83 preventie van sterfte.(12)
- NNT= 39 preventie van een niet fatale hartaanval.(12)

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

Verbetering van de prognose wordt over het algemeen bereikt na 1-2 jaar behandeling. 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.(13,14)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

RCTs hebben een groter effect van fluvastatine op cardiovasculaire incidenten laten zien en een grotere daling van LDL-cholesterol en totaal cholesterol bij ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar) in vergelijking met patiënten <65 jaar.(5,6,10)

Bijwerkingen en veiligheid

In een cohortstudie in de algemene populatie (leeftijd 18-84; >2 miljoen statine gebruikers) waren myopathie, cataract, acute nierinsufficiëntie, oesofaguscarcinoom (beschermend effect) en leverfunctiestoornissen significant geassocieerd met statine gebruik. Fluvastatine gaf meer kans op leverproefstoornissen dan andere statines. Bij vrouwen was het risico 2.53(1.84-3.47) en bij mannen 1.97(1.43-2.72) ten opzichte van niet gebruikers van statines. Er waren geen andere onderlinge verschillen tussen de statines.(9)

Als bijwerking worden met name gastro-intestinale klachten (dyspepsie, misselijkheid, buikpijn), hoofdpijn en slapeloosheid gemeld. De voedselinname kan worden bemoeilijkt door gastro-intestinale bijwerkingen.(1,2) Myopathie is zelden gemeld bij fluvastatine. Myositis en rhabdomyolyse werden zeer zelden gemeld. Het valrisico kan worden vergroot door deze bijwerkingen.

Het NNH (number needed to harm) van statines in de algemene populatie is:

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.(12)

Zijn er leeftijdsgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Het risico op rhabdomyolyse kan verhoogd zijn bij een combinatie van oudere leeftijd met andere predisponerende factoren voor rhabdomyolyse, zoals verminderde nierfunctie, hypothyreoïdie, voorgeschiedenis van erfelijke spierafwijkingen of spiertoxiciteit bij gebruik van een statine of fibraat, alcoholmisbruik, sepsis, hypotensie, overmatig gebruik van spieren, grote operatie of ernstige metabole, endocriene of elektrolytstoornissen. Bij patiënten ouder dan 70 jaar dient de noodzaak van het bepalen van de creatininekinase spiegel voor starten met fluvavastatine te worden overwogen aan de hand van de aanwezigheid van predisponerende factoren voor rhabdomyolyse.(1)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: nee.

Delier: nee.

Duizeligheid: nee.

Valneiging en/of motorische functie: zelden (0,01-0,1%) spierzwakte, myopathie. Het valrisico kan worden vergroot door deze bijwerkingen.

Sedatieve effecten: nee.

Orthostatische effecten: nee.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%): dyspepsie, misselijkheid, buikpijn. Door gastro-intestinale bijwerkingen kan voedselinname worden bemoeilijkt.(1,2)

Hemostase: zeer zelden (<0,01) trombocytopenie.(1,2)

Cardiovasculaire bijwerkingen: zeer zelden (<0,01) vasculitis, anafylactische reacties, angio-oedeem.(1,2)

Cognitie: met een onbekende frequentie treedt depressie en geheugenverlies op.(1,2)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Fluvastatine remt CYP2C9, en wordt gemetaboliseerd door CYP2C9.

Toename fluvastatine

Het risico op myopathie is verhoogd bij combinatie met etravirine.

Het risico op myopathie is verhoogd bij combinatie met colchicine en gemfibrozil, gevallen van rhabdomyolyse zijn gemeld. (bron: KNMP kennisbank)

Afname effect fluvastatine

Efavirenz, nevirapine, proteaseremmers en rifampicine verlagen de plasmaconcentratie.

Het interactiepotentieel is klein met circa 5 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Er is een contra-indicatie voor gebruik van fluvastatine bij patiënten met een actieve leveraandoening, of onverklaarde, aanhoudende verhogingen van de serumtransaminasen.(1)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Fluvastatine is een specifieke remmer van hydroxymethylglutarylco-enzym A-(HMG-CoA-) reductase.

Fluvastatine (lipofiel) wordt gemetaboliseerd via onder andere CYP2C9 en heeft een korte halfwaardetijd en vrijwel geen actieve circulerende metabolieten.

Bij inname tijdens een maaltijd is de resorptie vertraagd.(1)

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?

Aangezien fluvastatine hoofdzakelijk via de galwegen wordt uitgescheiden en aangezien het een significant presystemisch metabolisme ondergaat, bestaat de kans van accumulatie van het geneesmiddel bij patiënten met leverinsufficiëntie.(1)

Wordt fluvastatine gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?
De biologische beschikbaarheid is 24% (capsules).

Heeft fluvastatine 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?

Als u ouder bent dan 70 jaar, zal uw arts wellicht willen onderzoeken of u risicofactoren heeft voor spierziekten. Hiervoor kunnen specifieke bloedtesten worden gedaan.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter fluvastatine.
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas fluvastatine.
3. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement>.
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. Eric Bruckert, Marie-Pascale Verpillieux, Sylvie Dejager, and Jonathan Isaacsohn. Comparison of Efficacy and Safety Assessment of Fluvastatin in Patients <65 Years Versus >65 Years of Age. *Am J Cardiol* 2005;96:1142–1148.
6. 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.
7. Itakura H, Nakaya N, Kusunoki T, Shimizu N, Hirai S, Mochizuki S, Ishikawa T. Long-term event monitoring study of fluvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: Efficacy and incidence of cardiac and other events in elderly patients (≥ 65 years old). *J Cardiol*. 2011 Jan;57(1):77-88.
8. Lye M, Valacio R, Reckless JP, Ghosh AK, Findlay IN, Ghosh MK, Passmore AP, Fulcher RA. Elderly patients with hypercholesterolaemia: a double-blind study of the efficacy, safety and tolerability of fluvastatin. *Coron Artery Dis*. 1998;9(9):583-90.
9. Hippisley-Cox J and Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010; May 20;340:c2197.
10. 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.
11. 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.
12. <http://www.thennt.com/home-nnt/>
13. Gulliford M, Ravindrarajah R, Hamada S, Jackson S, Charlton J. Inception and deprescribing of statins in people aged over 80 years: cohort study. *Age and Ageing*. November 2017. Volume 46, issue 6:1001-1005.

14. Mallery LH, Moorhouse P, Veysey PM, Allen M, Fleming I. Severely frail elderly patients do not need lipid lowering drugs. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2017 february; 84(2); 121-142.
15. M R Law, N J Wald, A R Rudnicka. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326;28 June:1423-1427.