

Indicatie

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

Preventie van ernstige cardiovasculaire aandoeningen bij veel kans op een eerste cardiovasculaire aandoening, als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Primaire preventie

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

Secundaire preventie

Rosuvastatine wordt niet aanbevolen voor secundaire preventie omdat rosuvastatine geen registratie heeft voor secundaire preventie van hart- en vaataandoeningen en er geen studies bij ouderen zijn voor deze indicatie. Middelen van voorkeur voor deze indicatie zijn **pravastatine** en **simvastatine** en als interacties minder van belang zijn **atorvastatine**.

Dosering: bij patiënten ouder dan 70 jaar wordt een startdosering van 5 mg aanbevolen. Er is geen andere doseringsaanpassing nodig in relatie tot leeftijd.(1,2)

Gebruiksgemak: éénmaal daags, oraal ingenomen met of zonder voedsel. Rosuvastatine hoeft niet 's avonds te worden ingenomen. De tablet mag verpulverd worden.(1)

Stopinformatie: stop met lipiden verlagende medicatie bij kwetsbare ouderen zonder coronair, cerebraal of perifeer arteriële symptomen.(3,4)

Overweeg om te stoppen 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)

Ervaring: het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is met >8.000 zeer groot.

Effectiviteit:

Primaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Een meta-analysis van de JUPITER en HOPE-3 studie, waaronder ouderen (>8000 met leeftijd 65-70 en >8500 met leeftijd ≥70 jaar), heeft aangetoond dat rosuvastatine respectievelijk 49% (Hazard ratio (HR)=0.51; 95% Betrouwbaarheidsinterval (BI): 0.38–0.69) en 26% relatieve risicoreductie (HR=0.74; 95%BI: 0.61–0.91) geeft in niet-

fataal myocardinfarct, niet fatale beroerte of cardiovasculaire sterfte. Het absolute verschil in incidence-rate per 100 persoonsjaren bedroeg in de HOPE studie bedroeg bij 65-70-jarigen 0,41 en bij ≥ 70 -jarigen 0,25. Het absolute verschil in incidence-rate per 100 persoonsjaren in de Jupiter studie bedroeg bij 65-70-jarigen 0,37 en bij ≥ 70 -jarigen 0,54.(5-7)

Secundaire preventie

Er zijn geen studies bij ouderen voor deze indicatie en rosuvastatine is niet geregistreerd voor secundaire preventie van hart- en vaataandoeningen.

Bijwerkingen: de meest voorkomende bijwerkingen zijn maagdarfstoornissen, hoofdpijn, spier- en gewrichtsklachten en stijging van leverenzymwaarden. De voedselinname kan worden bemoeilijkt door gastro-intestinale bijwerkingen.(1,2)
Er is bij ouderen (≥ 70 jaar) een trend naar meer bijwerkingen vergeleken met jongeren, vooral spierzwakte, spierstijfheid of spierpijn, nieraandoeningen, gastro-intestinale aandoeningen, bloedingen, leverafwijkingen en diabetes. Dit waren echter numerieke verschillen, niet statistisch significant vergeleken met placebo.(7)
Er is geen verschil in fractuurrisico met placebo (gemiddelde leeftijd 66 jaar).(7)

Interactiepotentieel

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

Farmacokinetiek

Een farmacokinetiekstudie tussen ouderen en jongeren toonde kleine verschillen die geen aanleiding zijn voor dosisaanpassing.(9)

Uitgebreide tekst

Dosis

Bij patiënten ouder dan 70 jaar wordt een startdoserings van 5 mg aanbevolen. Er is geen andere doseringsaanpassing nodig in relatie tot leeftijd.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Creatinineklaring 30-50 ml/min: 5 mg 1x per dag, zo nodig de dosering verhogen met stappen van 5 mg per dag tot max. 20 mg 1x per dag.

Voor patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is er een contra-indicatie voor alle doseringen.(1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Het wordt aanbevolen leverfunctietesten uit te voeren vóór en 3 maanden na het starten van de behandeling. Wanneer de concentratie van de serumtransaminasen hoger is dan 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde dient rosuvastatine te worden gestaakt of de dosering te worden verlaagd. Uit post-marketing gebruik is gebleken dat het aantal meldingen van ernstige leverproblemen (voornamelijk bestaand uit verhoogde transaminasen) hoger is bij de 40 mg dosering. Er is een toegenomen systemische

blootstelling in patiënten met een Child-Pugh score van 8 en 9. Bij deze patiënten dient een beoordeling van de nierfunctie te worden overwogen. Er is geen ervaring bij patiënten met een Child-Pugh score hoger dan 9. Rosuvastatine is gecontra-indiceerd in patiënten met een actieve leverziekte.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Eénmaal daags, oraal innemen met of zonder voedsel. Rosuvastatine hoeft niet 's avonds te worden ingenomen. Tablet mag verpulverd worden.(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.(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: >8.000 patiënten.(6,7)

>75-85 jaar: onbekend.

>85 jaar: onbekend.

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 54.837 mannen en 46.944 vrouwen.

≥75 jaar: 32.245 mannen en 35.485 vrouwen.

Rosuvastatine is sinds 2002 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Primaire preventie cardiovasculaire aandoeningen

Een meta-analyse van de JUPITER en HOPE-3 studie waaronder ouderen (13.517 personen <65 jaar, 8.208 met leeftijd 65-70 jaar en 8781 met leeftijd ≥70 jaar) heeft aangetoond dat rosuvastatine respectievelijk 25% bij <65-jarigen (Hazard ratio (HR)=0.75; 95% Betrouwbaarheidsinterval(BI): 0.57-0.97), 49% bij 65-70 jarigen (HR)=0.51; 95% BI: 0.38-0.69) en 26% relatieve risicoreductie bij ≥70-jarigen (HR=0.74; 95%BI: 0.61-0.91 geeft in niet fataal myocardinfarct, niet fatale beroerte of cardiovasculaire sterfte (HR = 0.74; 95%CI: 0.61-0.91). Het absolute verschil in incidence-rate per 100 persoonsjaren in de HOPE studie bedroeg bij <65 jarigen 0,07, bij 65-70-jarigen 0,41 en bij ≥70-jarigen 0,25. Het absolute verschil in incidence-rate per 100 persoonsjaren in de Jupiter studie bedroeg bij <65-jarigen 0,32, bij 65-70-jarigen 0,37 en bij ≥70-jarigen 0,54.(5-7)

In de primaire preventie studie (HOPE-3) is gekeken naar 4 leefstijlfactoren (roken, fysieke activiteit, gezond gewicht, gezond dieet) bij 12.521 deelnemers (leeftijd 65 jaar ± 6.5 jaar) met een gemiddeld risico op cardiovasculaire ziekte (CVZ). Deelnemers werden gerandomiseerd tussen rosuvastatine (10 mg, 1x daags), candesartan/hydrocloorthiazide, een combinatie van beiden of placebo. Rosuvastatine verminderde het risico op CVZ in deelnemers met meer dan 2 gezonde leefstijlfactoren met 26% (HR:0.74; 95% CI: 0.62-0.90) en in personen met minder dan 2 gezonde leefstijlfactoren met 21% (HR:0.79; 95% CI: 0.6-1.01) in vergelijking met placebo. Combinatietherapie van rosuvastatine met candesartan/ hydrocloorthiazide liet vergelijkbare resultaten zien.(6)

Een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie (JUPITER) bestudeerde bij 5.695 deelnemers ouder dan 70 jaar de effectiviteit en veiligheid van rosuvastatine (20 mg dagelijks) versus placebo. Proefpersonen hadden minder dan 130 mg/dl LDL-C, high sensitivity CRP < 20 mg/l en geen cardiovasculaire ziekte. Het primaire eindpunt was preventie van het eerste cardiovasculaire event (myocardinfarct, beroerte, instabiele angina pectoris, etc). Het optreden hiervan was 1.22 respectievelijk 1.99 per 100 persoonsjaren follow-up in de rosuvastatine en placebogroep (hazard ratio 0.61; [95% CI, 0.46 to 0.82]; P<0.001).(7)

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 rosuvastatine 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) relatief risicoreductie 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 op belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen, sterfte of optreden van kanker. Concluderend verlaagt statinetherapie het risico op belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen onafhankelijk van de leeftijd. Volgens de auteurs is er bij patiënten >75 jaar zonder cardiovasculaire ziekte weinig bewijs voor een gunstig effect van statines.(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.(4)

JUPITER trial (subgroep analyse personen ≥70 jaar, behandelduur 5 jaar)

NNT= 19 preventie eerste cardiovasculaire gebeurtenis.

NNT=15 dood door elke oorzaak: 15.(10,11)

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.(12,13)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

RCT's hebben een groter effect van rosuvastatine 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.(7,8)

Bijwerkingen en Veiligheid

De meest voorkomende bijwerkingen zijn maagdarfstoornissen, hoofdpijn, spier- en gewrichtsklachten en stijging van leverenzymwaarden. De voedselinname kan worden bemoeilijkt door gastro-intestinale bijwerkingen.(1,2) Het valrisico kan worden vergroot door bijwerkingen als spierzwakte en myopathie welke vaak optreden.

In de JUPITER studie werd gevonden dat ouderen (≥ 70 jaar) meer bijwerkingen hadden dan de placebogroep en vergeleken met de jongeren in de studie. Dit betrof met name spierzwakte, spierstijfheid of spierpijn, nieraandoeningen, gastro-intestinale aandoeningen, bloedingen, leverafwijkingen, en diabetes, dit waren echter numerieke verschillen, niet statistisch significant vergeleken met placebo.(7)

In de JUPITER studie is ook specifiek gekeken naar het fractuurrisico, er werd geen verschil aangetoond met placebo in de bestudeerde leeftijdsgroep (gemiddelde leeftijd 66 jaar).(7)

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.(10)

Zijn er leeftijdgerelateerde 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. Ook alcoholmisbruik, sepsis, hypotensie, overmatig gebruik van spieren, grote operatie of ernstige metabole, endocriene of elektrolytische stoornissen geven meer kans op rhabdomyolyse bij gebruik van rosuvastatine.(1)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: nee.

Delier: nee.

Duizeligheid: vaak (1-10%)

Valneiging en/of motorische functie: spierpijn (vaak; 1-10%), myopathie (zelden; 0,01-0,1%), gevoel van zwakte vaak (1-10%). Het valrisico kan worden vergroot door deze bijwerkingen.

Sedatieve effecten: nee.

Orthostatische effecten: nee.

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

Hemostase: trombocytopenie (zelden; 0,01-0,1%).(1,2)

Cardiovasculaire bijwerkingen: nee.

Cognitie: nee.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Versterking van het effect van rosuvastatine met kans op rhabdomyolyse:

Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (b.v. OAT1B1 en BCRP). Er bestaat een verhoogd risico op myopathie (inclusief rhabdomyolyse) bij gelijktijdige toediening met bepaalde geneesmiddelen die, als gevolg van interacties met deze transporteiwitten, de rosuvastatine plasmaconcentraties kunnen verhogen (b.v. ciclosporine en bepaalde proteaseremmers, inclusief combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir en/of tipranavir). Bij de combinatie met systemisch fusidinezuur, de rosuvastatinebehandeling bij voorkeur tijdelijk staken gedurende de behandeling met fusidinezuur vanwege melding van (fatale) rhabdomyolyse.

Ciclosporine: gedurende gelijktijdige behandeling met ciclosporine werden gemiddeld 7-maal hogere plasmaconcentraties rosuvastatine waargenomen dan bij gezonde vrijwilligers. Rosuvastatine is gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met ciclosporine. Gelijktijdige toediening beïnvloedde de plasmaconcentraties van ciclosporine niet.

Gemfibrozil en andere lipiden-verlagende producten: Gelijktijdig gebruik met gemfibrozil leidde tot een 2-voudige toename van de C_{max} en AUC van rosuvastatine. De 40 mg dosering is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat. Deze patiënten dienen eveneens te starten met de 5 mg dosering.

Ezetimib: gelijktijdig gebruik van rosuvastatine 10 mg en ezetimib 10 mg resulteerde in een 1,2-voudige toename van de AUC van rosuvastatine bij proefpersonen met hypercholesterolemie.

Combinatie met clopidogrel kan de AUC van rosuvastatine verdubbelen.

Combinatie met itraconazol of eltrombopag kan de plasmaspiegel van rosuvastatine verhogen.

Vermindering van het effect van rosuvastatine

Antacida: gelijktijdige toediening van rosuvastatine en antacida-suspensies die aluminium en magnesiumhydroxide bevatten, leidde tot een afname van de plasmaconcentratie van rosuvastatine met ongeveer 50%. Dit effect werd verminderd wanneer het antacidum 2 uur na rosuvastatine werd toegediend.

Erytromycine: gelijktijdige toediening met erytromycine leidde tot een daling van de AUC met 20% en een daling van C_{max} met 30% van rosuvastatine.

Versterking van het effect door rosuvastatine

Een mogelijke versterking van het antistollingseffect kan optreden bij gelijktijdig gebruik van rosuvastatine met vitamine K-antagonisten. Vóór toepassing van rosuvastatine of bij dosisverandering de INR frequenter controleren.

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

Voor dosis aanpassingen bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen wordt verwezen naar de SmPC.(1)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Rosuvastatine is gecontra-indiceerd

- bij patiënten met actieve leverziekte inclusief onverklaarbare, aanhoudende verhoging van serumtransaminasen en elke verhoging van serumtransaminasen hoger dan 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)
- bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)
- bij patiënten met myopathie
- bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine gebruiken

De 40 mg dosering is gecontra-indiceerd bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. De factoren zijn:

- matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <60 ml/min);
- hypothyreoïdie;
- persoonlijke of familie anamnese met erfelijke spierziekten;
- musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA reductase remmers of fibraten in anamnese;
- alcoholmisbruik;
- situaties waarbij verhoogde plasmaspiegels kunnen optreden;
- Aziatische patiënten;
- gelijktijdig gebruik van fibraten.(1)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

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

Ongeveer 90% van de dosering rosuvastatine wordt onveranderd uitgescheiden met de faeces. Evenals bij andere HMG-CoA reductase remmers is het membraantransporteiwit OATP-C betrokken bij de opname van rosuvastatine door de lever. Dit transporteiwit is belangrijk bij de eliminatie van rosuvastatine door de lever.(1)

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

In een open label ongecontroleerde studie werd de PK van jong volwassenen vergeleken met ouderen (>65 jaar) na een enkele dosis van 40 mg rosuvastatine. De jong volwassenen hadden een 6% hogere AUC (0-t) en 12% hogere Cmax vergeleken met oudere proefpersonen. Deze kleine verschillen zijn geen aanleiding voor de dosisaanpassing.(9)

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

Nee.

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

Nee.

Wordt rosuvastatine gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee. Rosuvastatine wordt voor een klein deel (ongeveer 10%) gemetaboliseerd. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%.

Heeft rosuvastatine 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, kan de arts beslissen u de laagste dosering te geven (5 mg).(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter rosuvastatine.
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas rosuvastatine.
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. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. Circulation 2017;135:1979-81.
6. Dagenais GR, Jung H, Lonn E, Bogaty PM, Dehghan M, Held C, Avezum A, Jansky P, Keltai M, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Toff WD, Bosch J, Yusuf S. Effects of Lipid-Lowering and Antihypertensive Treatments in Addition to Healthy Lifestyles in Primary Prevention: An Analysis of the HOPE-3 Trial. J Am Heart Assoc. 2018 Jul 22;7(15).

7. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488–96.
8. 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.
9. Martin PD, Dane AL, Nwose OM, Schneck DW, Warwick MJ. No effect of age or gender on the pharmacokinetics of rosuvastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1116–21.
10. <http://www.thennt.com/home-nnt/>
11. Ridker P, MacFadyen JG, Fonseca FA et al. Number Needed to Treat With Rosuvastatin to Prevent First Cardiovascular Events and Death Among Men and Women With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein. Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation: cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2 (6):616-623.
12. 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.
13. 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.