

## **STATINE IN PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA: COSA C'È DI NUOVO**

**Elaborato dal  
Centro d'Informazione Indipendente  
sui Medicinali:**

Ilenia Senesi  
Rosalba Di Tommaso  
Federica Margiotta  
Gloria Ricciotti  
Ilenia Zappacosta

Coordinatore: Antonio Orsini

## STATINE IN PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA: AGGIORNAMENTO Luglio 2009

### Introduzione

Alla luce delle nuove Linee Guida pubblicate dal NICE<sup>1</sup> (maggio 2008) sull'identificazione e valutazione delle persone a rischio di malattie cardiovascolari, sulla modificazione dei livelli lipidici in prevenzione primaria e secondaria e vista la pubblicazione dei risultati di importanti studi sul rischio CV ci è sembrato giusto eseguire un aggiornamento del precedente documento "**Statine in prevenzione primaria e secondaria: alcune riflessioni**". È stata inoltre aggiunta una sezione relativa alla farmacocinetica e ai principali effetti indesiderati e controindicazioni dei singoli p.a. che compongono il gruppo clinico delle statine.

### Statine e livelli di colesterolo, cosa dicono le nuove Linee Guida Nice?

Le nuove linee guida del Nice sul rischio cardiovascolare (CV) e modificazione dei lipidi sono volte a ridurre la variabilità nella gestione del paziente, che ha già avuto un evento cardiovascolare o che comunque è ad alto rischio CV, nella pratica clinica. Le raccomandazioni, oltre a proporre i criteri per l'identificazione dei soggetti a rischio CV (conferma della soglia del rischio CV assoluto RCA a 10 anni e del ruolo del Framingham risk score come strumento per la valutazione), danno anche suggerimenti su come comunicare il rischio ai pazienti. Si sottolinea l'importanza per il medico di spiegare con parole comprensibili il processo della valutazione del rischio, di dare indicazioni sul rischio assoluto e non su quello relativo (utilizzando anche semplici rappresentazioni grafiche) e di valutare la disponibilità del soggetto a modificare lo stile di vita o a seguire una terapia.

Come già indicato nel precedente documento e confermato in queste Linee Guida, nella gestione del rischio CV è necessaria l'attuazione di una strategia complessiva, che vede i MMG come i veri protagonisti, sia nella presa in carico, sia nel controllo degli stili di vita (dieta, esercizio, situazioni di vita stressanti, fumo), e soprattutto nella partecipazione informata dei pazienti. Le Linee Guida Nice sono consultabili all'indirizzo <http://guidance.nice.org.uk/CG67>, in Tab. 1 si riportano gli statment essenziali.

Tab. 1

### Prevenzione Primaria

Considerare farmaci che hanno mostrato attività sulla **morbilità CVD** e sulla **mortalità**

Utilizzare 40 mg di Simvastatina (o farmaco con simile efficacia e costo) come parte della strategia di trattamento in adulti sopra i 40 anni che hanno un 20% o un rischio maggiore a 10 anni di sviluppare un evento CVD, sulla base dell'algoritmo di Framingham 1991 e del giudizio clinico.  
Se 40 mg di Simvastatina sono controindicati o potrebbero causare interazione con altri farmaci, utilizzare una dose minore di simvastatina o pravastatina.

Non utilizzare routinariamente : Statine ad alte dosi;  
Fibrati;  
Resine a scambio ionico.

Non utilizzare acido nicotinico e/o omega-3.  
In caso di intolleranza alle Statine possono eventualmente essere utilizzati : Fibrati, Resine a scambio ionico, Ezetimibe (solo per il trattamento dell'ipercolesterolemia eterozigote familiare e non).

Non c'è un livello target da raggiungere né di colesterolo LDL né di colesterolo totale. Non è necessario ripetere il profilo lipidico.

Misurare la funzionalità epatica ogni 3 mesi fino a 1 anno, la rivalutazione successiva va eseguita solo se clinicamente indicata.  
Ridurre la dose di statina o sospendere la terapia se si sta assumendo un farmaco che potrebbe causare interazione.  
I pazienti devono essere avvertiti sul possibile sviluppo di dolore muscolare, stanchezza ecc.. e consigliare di avvertire subito il medico.

## Prevenzione Secondaria

Vale la regola generale di preferire le **statine** per le quali esistono evidenze nei trial clinici sugli esiti quali la **mortalità**.

Somministrare 40 mg di Simvastatina (o farmaco di simile efficacia e costo) per tutti i soggetti con evidenza clinica di CVD. Iniziare la terapia nel più breve tempo possibile.  
\* Se 40 mg di Simvastatina sono controindicati o potrebbero causare interazione con altri farmaci, utilizzare una dose minore di simvastatina o pravastatina.

**Utilizzare le Statine ad alto dosaggio solo per le fasi subacute nei soggetti con SCA.**

Controlla i livelli lipidici dopo 3 mesi dall'inizio della terapia.

Aumentare la dose a 80 mg di simvastatina o farmaco di efficacia/costo simile se il colesterolo totale non scende sotto 4 mmol/L (150mg/dl) oppure se il colesterolo LDL non scende sotto i 2 mmol/litro (75mg/dl).

**Nei pazienti che non raggiungono i livelli sopraindicati considerare come livello di appropriatezza un valore di 5 mmol/L (190 mg/dl).**

La creatina chinasi deve essere monitorata in pz con sintomi muscolari. Interrompere il trattamento con statine se si sviluppa neuropatia periferica.

Se le statine non sono tollerate considerare :Fibrati; Resine a scambio ionico; Acido Nicotinico e Ezetimibe (solo per il trattamento di ipercolesterolemia eterozigote familiare e non familiare).

Modificato da : Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease; NICE, Maggio 2008

L'introduzione di un "audit level" del colesterolo e di un valore target ideale fa sì che le linee guida Nice seguano l'approccio delle precedenti linee guida per l'ipertensione della British Hypertension Society<sup>2</sup>. Di fatto è ancora aperta la discussione sulla solidità delle evidenze a supporto della teoria "lower is better" ormai seguita da diverse Linee Guida che raccomandano per i pazienti a rischio CV elevato il raggiungimento di soglie di colesterolo LDL sempre più basse. Quattro sono gli studi randomizzati con end point clinici presenti in letteratura che hanno confrontato dosi elevate di statine vs dosi standard in pazienti con coronopatia.<sup>3,4,5,6</sup> I risultati di questi studi non giungono a conclusioni univoche facendo rimanere la questione ancora aperta. È probabile che dosi elevate di statine possano portare a qualche beneficio aggiuntivo in alcune particolari categorie di pazienti quali quelli con sindromi coronariche acute, mentre non ci sono evidenze in prevenzione primaria. Un recente editoriale apparso su Circulation<sup>7</sup> ha proposto una riflessione basandosi sul fatto che i programmi di riduzione del colesterolo, concentrandosi prevalentemente sulla riduzione delle LDL, non siano comunque riusciti a fermare l'epidemia di malattie-cardiovascolari.

## **FARMACOCINETICA : Assorbimento, Metabolismo, ed Escrezione**

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento delle statine varia tra il 30 e l'85%. Tutte le statine presentano un importante effetto epatico di primo passaggio, ma differiscono per il meccanismo attraverso il quale entrano nel fegato. Mentre l'atorvastatina, la pravastatina e la rosuvastatina vengono captate dal trasportatore 2 degli anioni organici, la simvastatina e la lovastatina, molecole altamente lipofile, penetrano nel fegato per diffusione semplice. Il fegato biotrasforma tutte le statine e più del 70% dei metaboliti delle statine sono escreti per via biliare, con conseguente eliminazione fecale<sup>8</sup>.

Tutte le statine, salvo la pravastatina, sono metabolizzate dal citocromo P450 ed in particolare dall'isoenzima CYP3A4 (la fluvastatina subisce principalmente un metabolismo da parte del sistema CYP2C9), la cui attività è inibita o indotta da diversi agenti farmacologici ed anche da un'assunzione (circa 200ml) di succo di pompelmo che inibisce l'attività dell'enzima.

La pravastatina essendo idrosolubile non viene metabolizzata dal sistema dei citocromi e di conseguenza può rappresentare un'alternativa appropriata quando la simvastatina è controindicata o non tollerata<sup>9</sup>.

### **Effetti Indesiderati delle Statine**

Gli effetti indesiderati delle statine sono rari, ma sono più frequenti alle dosi più alte, infatti sia nello studio TNT i pazienti trattati con 80 mg/die di atorvastatina hanno manifestato effetti indesiderati rispetto al gruppo trattato con 10mg/die (8,5% vs 5,8%, p= 0,001%) e sia nello studio IDEAL i pazienti trattati con 80 mg/die di atorvastatina hanno manifestato più effetti indesiderati tali da indurli ad interrompere la terapia rispetto al gruppo trattato con 20 mg/die di simvastatina (9,6% vs 4,2%, p=0,001). Durante la terapia con statine, è frequente la comparsa di sintomi muscolari con o senza elevazione dei livelli di creatina chinasi. Si stima che l'incidenza di miopatia secondaria a terapia con statine sia pari a circa 5-11 pazienti ogni 100.000/anno. L'incidenza stimata di neuropatia periferica associata alla terapia con statine è di circa 12 casi ogni 100.000 pazienti/anno. Un'elevazione sintomatica dei livelli di alanina aminotrasferasi o aspartato aminotrasferasi oltre 3 volte il limite superiore della normalità si verifica in circa l'1% dei pazienti che assumono una statina a basse dosi e nel 2-3% dei pazienti che assumono 80 mg/die di atorvastatina<sup>9</sup>. Le schede tecniche indicano di interrompere il trattamento o ridurne il dosaggio se l'effetto persiste.

## **NOVITÀ IN LETTERATURA**

### **Rosuvastatina in prevenzione CV primaria : Studio Jupiter**

Lo studio Jupiter<sup>10</sup> è il primo studio eseguito per valutare se una statina, quale la Rosuvastatina, fosse efficace in prevenzione primaria in soggetti con un livello di LDL  $\leq$  130mg/dl e livelli di proteina C-reattiva  $\geq$  2g/L, senza pregressi eventi CV o diabete. È evidente la difficoltà dei ricercatori nel trovare pazienti che avessero queste caratteristiche, sono infatti stati valutati 89.890 soggetti ma poi quelli inclusi sono stati 17.802. Da una breve analisi delle caratteristiche della popolazione in studio si evince che il 41% della stessa presentava la sindrome metabolica (secondo la definizione dell' American Heart Association/National Institutes of Health) con un BMI mediano di 28,3%. Il trattamento prevedeva l'assunzione di rosuvastatina 20 mg vs placebo e l'outcome primario composito era costituito da: infarto, ictus, rivascolarizzazioni, ricovero per angina e mortalità cardiovascolare. Lo studio è stato interrotto dopo solo 1,9 anni a seguito di un'analisi ad interim che ha mostrato una manifesta superiorità del trattamento rispetto al placebo. In Tab. 2 sono riportati i risultati dello studio a 1,9 anni.

Tab. 2

<b>Risultati Studio Jupiter</b>				
<b>Rosuvastatina vs placebo</b>				
	<b>Rosuvastatina (n=8901)</b>	<b>Placebo (n=8901)</b>	<b>HR (95%CI)</b>	<b>P Value</b>
<b>ENDPOINT PRIMARIO</b> : primo evento cardiovascolare maggiore definito come <u>infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, procedure di rivascularizzazione arteriosa, o morte per cause cardiovascolari</u>	142(1,6%)	251(2,8%)	0,56;0,46-0,69	0,00001
<b>ALTRI ENDPOINT</b>				
Infarto, stroke e morte da cause CV per angina instabile	83(0,9%)	157(1,8%)	0,53; 0,40-0,69	0,00001
Rivascularizzazioni o ospedalizzazione per angina instabile	76(0,8%)	143(1,6%)	0,53;0,40-0,70	0,00001
Morte per ogni causa	198(2,2%)	247(2,8%)	0,80;0,67-0,97	0,02
<b>EVENTI AVVERSI DI MAGGIORE IMPORTANZA</b>				
Diabete (nuove diagnosi)	270(3,0%)	216(2,4%)	1,25	0,01

Modificato da The New England Journal Of Medicine, 2008;294:2437– 45

### **Lo studio Jupiter è davvero una pietra miliare nella storia della cardiologia preventiva?**

Lo studio è stato presentato con grande entusiasmo nella comunità scientifica ma ha provocato ampia discussione fra i maggiori esperti del settore, addirittura la rivista che ha pubblicato lo studio, nel suo sito web, ha chiesto ai propri lettori se prevedevano di cambiare la loro pratica prescrittiva a seguito dei risultati dello studio.

Le perplessità riguardano diversi aspetti dello studio:

1. La popolazione in studio viene definita "a basso rischio cardiovascolare", ma è importante sottolineare che il 41% dei soggetti presentava sindrome metabolica ed il BMI medio era di circa 28.
2. E' rilevante l'elevato numero di esclusioni e l'altrettanto elevato numero di soggetti che debbono essere trattati per un risultato relativamente modesto. Si debbono trattare 120 soggetti per quasi 2 anni per prevenire 1 evento, senza contare la maggiore incidenza di diabete<sup>11</sup>.
3. Il dosaggio della Rosuvastatina è un dosaggio elevato, infatti 20 mg di Rosuvastatina nella tabella delle equipotenze corrisponde a 40 mg di Atorvastatina e 80 mg di Simvastatina con una riduzione percentuale del colesterolo totale del 37% .
4. Ai pazienti non è stata offerta la possibilità di counselling sugli stili di vita e il rischio è quello di medicalizzare soggetti, che per ottenere una protezione CV non sono motivati a preoccuparsi anzitutto di modificare lo stile di vita a rischio.

In conclusione, i risultati dello studio Jupiter, anche se non modificano la pratica clinica per quanto riguarda la prevenzione primaria sono da ritenersi importanti perché confermano che il CPR è un marker di rischio importante anche in soggetti a basso rischio e che in questi soggetti il trattamento con statine può ridurre ancora di più il rischio inizialmente già basso.

## Statine nello Scompenso Cardiaco

La scoperta del potenziale effetto pleiotropico delle statine ha determinato lo sviluppo di studi sperimentali in ambito totalmente diverso da quello legato al solo effetto ipocolesterolemizzante. Gli effetti pleiotropici delle statine sono mediati dall'inibizione degli isoprenoidi, necessari per il trasporto dei lipidi per i segnali molecolari intracellulari. Gli effetti di questa inibizione si ripercuotono sulla funzione endoteliale, sulla flogosi, sui processi trombotici, sullo stress ossidativo, sulla proliferazione cellulare, sul rimodellamento ventricolare e sull'ipertrofia cardiaca. Con queste premesse è stato ipotizzato, quindi, un uso delle statine esteso anche ai pazienti affetti da scompenso cardiaco di etiologia non solo ischemica. Due studi pubblicati nel 2007-2008 (CORONA<sup>12</sup> e GISSI-HF<sup>13</sup>) hanno tuttavia valutato l'uso della rosuvastatina in pazienti con scompenso cardiaco di natura ischemica e non ischemica, in entrambi gli studi l'atteso effetto pleiotropico non si esprime in termini di prevenzione di eventi cardiovascolari. I principali risultati dei due studi sono mostrati in Tab. 3 e 4.

Tab.3

<i>Risultati Studio Corona</i>			
	<b>Rosuvastatina</b>	<b>Placebo</b>	<b>Differenza</b>
Outcome composito primario (mortalità da cause cardiovascolari, infarto non fatale del miocardio o stroke non fatale)	27,5%	29,3%	Non significativa
Mortalità totale	29,0%	30,4%	Non significativa
Pz ricoverati per cause cv	43,9%	46,6%	-2,7%

Tab.4

<i>Risultati Studio Gissi HF</i>			
<b>Braccio Rosuvastatina vs placebo</b>			
	<b>Rosuvastatina</b>	<b>Placebo</b>	<b>Differenza</b>
Outcome composito primario (mortalità totale e la mortalità o l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari)	57,1%	56,1%	Non significativa
Mortalità totale	28,8%	28,1%	Non significativa
Pz ricoverati per cause cv	45,2%	46,3%	-2,7%

È importante sottolineare che nell'editoriale di accompagnamento dell'articolo relativo allo studio GISSI-HF sul Lancet, Fonarow GC<sup>14</sup> evidenzia che, nonostante i dati sperimentali suggeriscano i potenziali benefici associati all'uso di statine, i risultati sia dello studio **GISSI-HF** che di quello **CORONA**, mostrano che una terapia con statine, in grado di ridurre i livelli del colesterolo LDL, ben tollerata e ragionevolmente sicura, non produce miglioramenti degni di nota sulla sopravvivenza dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica.

### Associazione Ezetimibe+ Simvastatina

L'associazione Simvastatina-Ezetimibe è stata oggetto di due RCT pubblicati nel corso del 2008. Lo Studio ENHANCE<sup>15</sup> (Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) ha coinvolto 720

pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, che sono stati assegnati a ricevere l'associazione Ezetimibe 10 mg-Simvastatina 20 mg oppure la sola Simvastatina. L'end-point primario dello studio era costituito dalla riduzione della progressione dell'aterosclerosi in pazienti con ipercolesterolemia familiare dopo due anni di trattamento. Dai risultati dello studio presentati in Tab.5 è evidente che non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi di trattamento riguardo alla riduzione dello spessore intima-media dell'arteria carotide (che comunque costituiva un end point surrogato e di rilevanza clinica modesta) .

Tab. 5

<b>Risultati Studio Enhance</b>			
<b>Ezetimibe+Simvastatina vs Simvastatina</b>			
	<b>Ezetimibe +Simvastatina</b>	<b>Simvastatina</b>	<b>Differenza (statisticamente significativa)</b>
End point primario (variazione di IMT dopo 2 anni di trattamento;mm)	0,0111	0,0058	0,29
Riduzione % rispetto al basale delle LDL	58	41	-0,01
Transaminasi (aumento di più di tre volte il limite; %)	2,8	2,2	
CPK (10 volte il limite normale)	1,1	2,2	
CPK (10 volte il limite normale) con sintomi muscolari	0,6	0,3	

Lo studio SEAS<sup>16</sup> (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) è stato condotto su 1873 pazienti randomizzati a simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg/die o a placebo nel periodo 2001-2004. Sono stati selezionati pazienti di età compresa tra 45 e 85 anni affetti da stenosi aortica lieve-moderata, che è stata definita in termini di picco di velocità del flusso aortico tra 2.5 e 4 ml al secondo tramite ecocardiografia. È stata prevista la possibilità, a discrezione dei medici, di aggiungere alla terapia standard fino a 40 mg di simvastatina o una dose equivalente di altri farmaci ipolipidizzanti. L'end point primario era di tipo composito mentre l'end-point secondario includeva eventi valvulo-aortici, disturbi ischemici cardiovascolari, progressione della stenosi aortica. I risultati dello studio mostrati in Tab.6 sono stati analizzati mediante i criteri intention-to-treat.

Tab.6

<b>Risultati Studio Seas Ezetimibe+Simvastatina vs Placebo</b>			
	<b>Ezetimibe10mg +Simvastatina 40 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>Differenza (statisticamente significativa)</b>
End point primario combinato (sostituzioni valvole aortiche, IMA, ictus non emorragico, rivascolarizzazioni, ricoveri per angina, scompenso, morte per cause CV )	35,3%	38,2%	NS
Sostituzioni valvolari aortiche	28,3%	29,9%	NS
Eventi Ischemici	15,7%	20,1%	-4,4%
Rivascolarizzazioni	7,3%	10,8%	-3,5%

In conclusione lo studio SEAS dimostra che a fronte dell'esito favorevole sulla riduzione dei livelli di colesterolo LDL, la combinazione simvastatina+ezetimibe non mostra effetti sul decorso della stenosi della

valvola aortica. L'associazione dei 2 farmaci riduce l'incidenza di eventi ischemici cardiovascolari, ma non quella degli eventi correlati alla stenosi aortica. L'osservazione inaspettata di un aumento dell'incidenza di cancro ha determinato la necessità di svolgere ulteriori indagini sull'associazione simvastatina+ezetimibe. Le conclusioni del presente studio potrebbero inoltre non essere rappresentative dell'intera popolazione di pazienti con stenosi aortica. Bisogna, infatti, considerare che il trial ha escluso i soggetti ad alto rischio con iperlipidemia severa, aterosclerosi o diabete mellito. Al fine di verificare l'ipotesi originata dal trial SEAS su riportato, secondo la quale l'associazione di ezetimibe-simvastatina potrebbe causare un aumento del rischio di cancro, è stata eseguita un'analisi<sup>17</sup> che ha confrontato i dati di incidenza di cancro generati da questo studio rispetto a quelli di altri due trial clinici in corso su ezetimibe+simvastatina, SHARP (Study of Heart and Renal Protection) e IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial).

I risultati dell'analisi dei dati aggregati dei 3 studi forniscono evidenze contrastanti in merito alla correlazione tra ezetimibe e cancro. A fronte di una riduzione dell'incidenza di nuovi casi di neoplasie, si osserva, infatti, un incremento della mortalità per cancro nei pazienti trattati con ezetimibe+simvastatina. Sono necessari dei follow-up di maggiore durata per definire meglio il rapporto beneficio/rischio del farmaco e l'FDA sta conducendo ulteriori analisi in merito<sup>18</sup>.

## Riferimenti bibliografici

1. Nice, ([www.nice.org.uk/CG67](http://www.nice.org.uk/CG67))
2. [http://www.sefap.it/servizi\\_lineeguida200806/news01.html](http://www.sefap.it/servizi_lineeguida200806/news01.html)
3. De Lemos JA et al. Early Intensive vs delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004;292:1307-16.
4. LaRosa JC et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J med 2005;352:1425-35.
5. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al., Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2437– 45. Erratum in: JAMA 2005; 294:3092.
6. Christopher P. Cannon, MD, et al Comparing Intensive Versus Moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. Engl J med 2004;350:1495-504.
7. Superko HR, King S Is Lowering to Reduce Cardiovascular Risk- A New Strategy Is Required Circulation 2008; 117:560-8.
8. Goodman & Gilman. Le Basi Farmacologiche della Terapia. 11° Edizione; Milano, McGraw-Hill, 2006
9. Drugs and Therapeutics Bulletin Vol 45 n.5 Maggio 2007
10. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein Paul M Ridker for the JUPITER Study Group\* Engl J med November 20, 2008 vol. 359 no. 21
11. Hlatky MA. N Engl J Med 2008; 359:2280-2282.
12. Kjekshus J, et al; Corona Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. NEJ Med. 2007;357:2248-61.
13. Gissi-Hf investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
14. Fonarow GC. Statins and n-3 fatty acid supplementation in heart failure. Lancet 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61241-6.
15. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia John J.P. Kastelein, for the ENHANCE Investigators\* N Engl J Med 2008; 358 :1431-1443.
16. Rossebe AB et al, for the SEAS Investigators. Intensive Lipid Lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008; 359: 1343-56.
17. Peto R et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008; 359: 1357-66 .
18. Drazen KM et al. Ezetimibe and Cancer – An Uncertain Association. New Eng J Med.2008; 359:1398-9