

Statusartikel

Statininducerede muskelsymptomer

Peter Breining^{1, 2, 3}, Christian Sørensen Bork⁴, Lars Erik Bartels^{5, 6} & Michael Asger Andersen^{7, 8}

1) Medicinsk Diagnostisk Center, Hospitalsenhed Midt, 2) Klinisk Farmakologisk Enhed, Aalborg Universitetshospital, 3) Molekylær Medicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 4) Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 5) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, 6) Led- og Bindevævssygdomme, Aarhus Universitetshospital, 7) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 8) Geriatrik Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger 2025;187:V03250169. doi: 10.61409/V03250169

HOVEDBUDSKABER

- Muskelsmerter er en hyppig årsag til seponering af statinbehandling.
- Noceboeffekten er en hyppig forklaring på bivirkninger til statinbehandling.
- Med en individualiseret tilgang og god dialog kan en stor andel genoptage statinbehandling uden bivirkninger.

Hjerte-kar-sygdom er til trods for fremskridt inden for teknologi og medicinsk behandling fortsat den hyppigste dødsårsag på verdensplan. I Danmark er antallet af dødsfald, som skyldes hjerte-kar-sygdom, halveret inden for de seneste 20 år, men hver femte dansker dør fortsat som følge af hjerte-kar-sygdom, hvilket gør det til den næsthyppigste dødsårsag i Danmark efter kræft [1]. Åreforkalkning er den primære underliggende årsag til hjerte-kar-sygdom og forhøjet lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol bidrager direkte til dens udvikling. Der findes flere lægemidler, som kan reducere LDL-kolesterol, men statiner er de bedst undersøgte og er samtidig effektive og billige [2]. Statiner reducerer typisk LDL-kolesterol med 30% til 60% afhængig af dosis og er i store kliniske undersøgelser vist at reducere den relative risiko for kardiovaskulære hændelser med ca. 30% i både primær- og sekundærprofylakse [3]. Den absolutte behandlingseffekt varierer betydeligt med patientens risikoprofil. Ved lav femårig risiko for hjerte-kar-sygdom (5-9%) skal der behandles 200-300 personer pr. år for at forebygge én uønsket hændelse. Ved høj risiko ($\geq 30\%$) falder antallet til 35-70 pr. år afhængigt af opnået LDL-reduktion [4]. Dette har gjort statiner til en af de mest anvendte receptpligtige lægemiddelklasser globalt [5]. I Danmark alene indløste 891.495 patienter en recept på et statin i 2024 [6]. Selv om statiner udgør en hjørnesten i forebyggelsen af hjerte-kar-sygdom, bliver behandlingen ofte mødt med skepsis og debat i offentligheden [7], og man har i internationale studier vist, at op mod 50% af de patienter, der ordineres statiner, stopper behandlingen efterfølgende [8]. I Danmark er der fundet behandlingsophør inden for det første år hos ca. 30% af personer over 75 år, hvilket resulterede i én ekstra større kardiovaskulær hændelse såsom slagtilfælde, hjerteanfald eller død pr. 100 patientår [9]. Opgørelser har vist, at den primære baggrund for ophør af statinbehandling er muskulære bivirkninger [10]. I en amerikansk spørgeskemaundersøgelse blev det vist, at 65% af tidligere statinbrugere ophørte deres behandling på grund af muskelsmerter [11].

I dobbeltblindede randomiserede placebokontrollerede forsøg med statin er der dog kun fundet marginalt højere forekomst af bivirkninger ved statiner sammenlignet med placebo [12]. På tværs af 19 randomiserede studier med i alt 123.940 studiedeltagere oplevede 26,6% af placebobehandlede muskelsmerter mod 27,1% af de statinbehandlede [12]. For langt størstedelen af de inkluderede studiedeltagere kunne muskelsmerterne altså

ikke relateres til statinbehandlingen. Uanset årsagssammenhæng bør vi som læger anerkende patienternes oplevelser og bekymringer og gennem faglig dialog sikre relevant rådgivning om både behandlingseffekt og potentielle bivirkninger og ikke mindst opstille forslag til håndtering, hvis uacceptable gener under behandlingen opstår. Undersøgelser har vist, at en stor andel af dem, der stopper statinbehandling grundet bivirkninger, kan genoptage deres behandling uden bivirkninger efter relevant rådgivning [8]. Dette er underbygget af kliniske undersøgelser, hvor patienten er sin egen kontrolperson [13, 14]. I det følgende vil vi gennemgå evidensen for statinassocierede muskelsymptomer (SAMS) og statininduceret myopati (SIM) og komme med bud på, hvordan disse kan differentieres og håndteres.

Statinassocierede muskelsymptomer

SAMS er defineret som muskelsymptomer såsom træthed, ømhed eller smerter, der korrelerer med statinindtag, men ikke nødvendigvis er forårsaget af statinbehandlingen [15]. Det er den hyppigst rapporterede bivirkning til statiner med en anslået frekvens på 7-29% af statinbehandlede patienter [11, 16]. Der er overordnet tale om en heterogen gruppe af muskelsymptomer, eventuelt kombineret med en mulig mindre biokemisk påviselig muskelpåvirkning målt ved et let forhøjet kreatinkinase (CK)-niveau (**Tabel 1**). Statinbehandlede patienter med muskulære symptomer uden CK-stigning har været kendt siden midten af 1990'erne. Hos enkelte af disse er der ved muskelbiopsi fundet tegn på reversibel mitokondriel dysfunktion [10, 19]. Tilstanden anses for sjælden, men anerkendes af store lægefaglige selskaber, herunder bl.a. The American Heart Association, The American College of Cardiology samt European Atherosclerosis Society og European Society of Cardiology [11, 17]. På grund af den meget store forskel i rapporterede hyppigheder af SAMS i observationelle og randomiserede studier har to nyere studier, »SAMSON« og »StatinWISE«, forsøgt at undersøge og nuancere dette nærmere [13, 14]. Begge studier undersøgte sammenhængen mellem statinbehandling og muskelsymptomer ved hjælp af et design, hvor studiedeltagerne alle var statinintolerante på grund af SAMS, og personerne fungerede som deres egen kontrolperson, og i studierne fik patienterne skiftevis statin og placebo i et blindet setup over flere perioder. Begge studier byggede på hypotesen om, at forventningen om muskelsymptomer – den såkaldte noceboeffekt – kunne være en væsentlig forklaring på de symptomer, der ofte rapporteres under statinbehandling. Der blev i ingen af studierne fundet en sammenhæng mellem, hvornår patienterne oplevede muskelsymptomer, og hvornår de faktisk fik statinbehandling. I SAMSON-studiet kunne 90% af symptombyrden også udløses af placebo, og efter studiets afslutning valgte halvdelen af deltagerne at genoptage behandlingen med statin [13]. Studierne understreger tydeligt udfordringen med at identificere patienter, hvor muskelsymptomer er forårsaget af statinbehandling.

TABEL 1 Differentiering mellem statinassocierede muskelsymptomer og statininduceret myopati [11, 17, 18].

	Statinassocierede muskelsymptomer	Statininduceret myopati
<i>Generelle</i>		
Symptomer	Muskelømhed, smerte, træthed, kramper	Muskelsvaghed (objektiv), ofte progressiv
Symmetri	Ofte bilaterale og symmetriske forekommer i både proksimal og distal muskulatur	Bilateral, ofte mest udtalt i proksimale muskler
Tidsforløb	Starter ofte inden for uger/måneder efter opstart	Kan opstå pludseligt og være progressivt tiltagende
Reversibilitet	Symptomer aftager ved seponering	Symptomer kan persistere efter seponering
Nyopstået funktionel begrænsning?	Ingen funktionsnedsættelse	Markant funktionsnedsættelse, f.eks. svært ved at rejse sig fra stol, løfte arme over hovedet
<i>Biokemiske og parakliniske test</i>		
Kreatinkinaseniveau	Normalt eller $< 4 \times \text{ULN}$	Ofte $> 10 \times \text{ULN}$
Myoglobinniveau	Normalt	Ofte forhøjet, kan give myoglobinuri
Nyretal	Normalt	Kan være påvirket ved rabdomyolyse
Levertal	Normalt eller let forhøjet	Normal eller forhøjet
Autoantistofforekomst	-	Anti-HMG-CoA-reduktasepositiv ^a
Thyreoidetale (TSH, T4)	Relevante for at udelukke hypothyroidisme som årsag	Relevante for at udelukke komorbiditet

HMG-CoA-reduktase = 3-hydroxy-3-metylglutaryl-coenzym A-reduktase; T4 = levothyroxin; TSH = thyroideastimulerende hormon, tyrotrop hormon; ULN = upper limit of normal.

a) Ikke alle med statininduceret myopati vil være anti-HMG-CoA-reduktasepositive. Udredningspakken kan rekvireres i hospitalsregi efter henvisning til reumatologisk regi.

Statininduceret myopati

Fokus på muskulære bivirkninger ved statinbehandling skyldes primært risikoen for de mere alvorlige tilfælde af SIM, der ofte forveksles med SAMS (Tabel 1). SIM rammer sjældnere end 1 ud af 20.000 personår [15, 20] og kan i yderste konsekvens medføre nyreskade, nyresvigt og død. SIM er direkte relateret til plasmakoncentrationen af statinet [21], og forhøjet plasmakoncentration skyldes ofte en farmakokinetisk interaktion med et eller flere andre lægemidler [22]. Dette blev første gang observeret hos hjertetransplanterede patienter behandlet med lovastatin og ciclosporin [22]. Ciclosporin hæmmer omsætningen af lovastatin via hæmning af både cytokrom P450 3A4 og P-glykoprotein [15]. En hyppigere årsag til pludselig koncentrationsstigning er samtidig behandling med makrolidantibiotika såsom clarithromycin, der kan øge koncentrationen af simvastatin eller atorvastatin med en faktor 4-10 [18].

Ud over farmakokinetiske interaktioner kan individuelle biologiske faktorer også øge risikoen for SIM. Både immunologiske og genetiske dispositioner vides at øge risikoen, om end de præcise mekanismer endnu ikke er fuldt klarlagt. Tabel 2 giver et overblik over de hyppigste og mest velkendte risikofaktorer for både SAMS og SIM.

TABEL 2 Risikofaktorer for statinindicerede muskelgener. Nedsat nyre- og leverfunktion kan påvirke statinmetabolismen og øge plasmastatinniveauet. Kun hyppige og undersøgte årsager er nævnt i tabellen. For flere risikomarkører har det ikke været muligt at skelne risikoprofilen for hhv. SAMS og SIM, hvorfor begge er markeret [11, 15, 17, 18].

Kategori	Risikofaktorer	SAMS	SIM
Demografi	Alder > 75 år, især ved øget skrøbelighed ^a	-	✓
	Kvindeligt køn	✓	✓
	Asiatisk herkomst: ændret farmakokinetik, <i>SLCO1B1</i> -varianter	-	✓
	Lavt BMI-tal	✓	✓
Komorbiditeter	Diabetes	✓	✓
	Hypothyroidisme	✓	✓
	Nedsat nyrefunktion ^b	-	✓
	Nedsat leverfunktion ^b	-	✓
Genetiske faktorer	<i>SLCO1B1</i> -varianter: hæmmet statinoptag i leveren fører til højere plasmakoncentration	-	✓
	CYP3A4- og CYP2C9-varianter, dvs. ændret statinmetabolisme	-	✓
	ABC-transportere: ABCB1, ABCG2, dvs. ændret statin-clearance	-	✓
Farmakologi	Høj statindosis	✓	✓
	Samtidig fibratbehandling	-	✓
	CYP3A4-hæmmere: amiodaron, ciclosporin, clarithromycin, diltiazem, itraconazol, ketoconazol, ritonavir	-	✓
	Grapefrugtjuice > 200 ml/dag, hæmmer CYP3A4, øger statinniveauet	-	✓
Livsstileksfaktorer	Højintensiv træning, øger muskelmetabolisk stress og derved rhabdomyolyserisiko	-	✓
Akutte systemiske belastninger	Større kirurgiske indgreb med metabolisk stress	✓	✓
	Traume, kan udløse rhabdomyolyse og påvirke nyrefunktion	-	✓
Kliniske symptomer	Symmetriske muskelsmerter	✓	✓
	Proximal muskelsvaghed	-	✓
	Symptomforværring ved anstrengelse	✓	✓
	Forbedring efter seponering	✓	✓
Biokemi	CK-niveau > 10 × ULN	-	✓
	CK-niveau normalt eller < 4 × ULN	✓	-
	Forhøjet myoglobinniveau	-	✓
	Autoantistoffer: anti-HMGCR, tegn på autoimmun myopati	-	✓

ABC-transportere = ATP-syntase-binding cassette transporters; CK = kreatinkinase; CYP3A4 = cytokrom P450 3A4; HMGCR = 3-hydroxy-3-metylglutaryl coenzym A-reduktase; *SLCO1B1* = solute carrier organic anion transporter family member 1B1, også kendt som OATP1B1; SAMS = statinassocierede muskelsymptomer; SIM = statininduceret myopati; ULN = upper limit of normal.

a) Plasmakoncentrationen af statiner stiger ved alder > 65 år, men alder alene vurderes først at øge risikoen for SIM med tiltagende skrøbelighed.

b) Nedsat clearance.

I sjældne tilfælde (færre end 1 ud af 10.000 statinbehandlede) [23] vurderes patienter at have været betydeligt genetisk disponerede for SIM [24]. Selv om kun genetiske varianter af *SLCO1B1* har vist sig monogent signifikant korreleret til simvastatintoksicitet [24, 25], tyder nyere data på en mulig polygenetisk disposition [23]. En entydig risikoprofil er endnu ikke fuldt fastlagt, men fremskridt inden for farmakogenomik giver grund til optimisme. Sjældnere (færre end 1 ud af 100.000) [26] kan patienter i statinbehandling udvikle autoantistoffer mod 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA-reduktase (HMG-CoA-reduktase). Tilstanden er ofte behandlingsrefraktær og kræver som regel langvarig prednisonbehandling suppleret med anden immunmodulerende terapi. Udredning og behandling af de hårdest ramte patienter med SIM, særligt de HMG-CoA-reduktase-antistofpositive, er en specialisopgave, som bør varetages i reumatologisk regi.

Håndtering af formodet statintolerans i klinisk praksis

I Danmark anbefaler Dansk Cardiologisk Selskab i behandlingsvejledningen for dyslipidæmi at måle kreatinkinase (CK)-niveau før opstart af statinbehandling og kun at påbegynde behandlingen, hvis CK er $< 4 \times$ den øvre normalgrænse. Efter opstart anbefales ikke længere rutinemæssig kontrol af CK, medmindre der udvikles relevante muskelsymptomer (Tabel 3). Baggrunden herfor er, at fysiologiske udsving i CK er hyppige (f.eks. fysisk belastning) og derfor kan medføre unødvendigt behandlingsophør [11], sammenholdt med at SIM både kan opstå efter kort- og langtidsbehandling. Undersøgelser har vist, at 9 ud af 10, der har oplevet SAMS, tåler et alternativt statin [29]. Ved mistanke om bivirkninger til statinbehandling bør den kliniske vurdering inkludere en grundig vurdering af symptom(er) og karakter sammenholdt med tidsmæssig sammenhæng, idet gener, som forsvinder kort efter seponering af statin og reciderer kort efter genoptagelse, taler for en mulig årsagssammenhæng. På trods af korrelationer mellem SAMS og lavt D-vitaminsniveau og trods hypoteser om en rolle for coenzym Q10 og SAMS har kliniske studier ikke kunnet påvise en effekt af specifikke kost- og vitamintilskud [27].

TABEL 3 Udredning af muskelsymptomer under statinbehandling i almen praksis, i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra Dansk Cardiologisk Selskab [11, 17, 27, 28].

Kategori	Symptomer	CK-niveau	Alternative årsager	Klinisk håndtering	Henvi sning
Sandsynlig SAMS	Symmetrisk muskelsmerte eller -kramper, ofte i proksimale muskelgrupper	Normalt eller $< 4 \times$ ULN	Ingen oplagt alternativ årsag	Pausér statin midlertidigt, og forsøg med genoptagelse Overvej lavere dosis, eller skift til et andet statin ved bestyrket mistanke om bivirkninger Overvej nonstatinterapi såsom ezetimib, når 2-3 statiner har været afprøvet	Nej
SAMS med stigning i CK-niveau eller mulig SIM	Muskelsymptomer	$4-10 \times$ ULN	Fysisk træning, alkohol, infektion	Hvis CK $< 10 \times$ ULN og ingen symptomer, fortsæt behandling, og kontrollér CK-niveau efter 2-4 uger Hvis CK-niveau $< 10 \times$ ULN og symptomer, pauser statin, og kontrollér CK-niveau efter 2-4 uger Ved mulig træningsinduceret CK-stigning hold pause fra træning 3 døgn før ny blodprøve	Kun hvis mistanken bibeholdes efter relevant håndtering
SIM	Muskelsmerter, svaghed	$> 10 \times$ ULN, ofte $> 40 \times$ ULN i svære tilfælde	Autoimmun myopati, genetisk myopati	Hvis CK-niveau $> 10 \times$ ULN, pauser statin, kontrollér nyrefunktion og CK-niveau efter 2 uger Screening for autoimmun myopati bør overvejes* Overvej muskelbiopsi ved mistanke om anden myopati*	Ja, ved mistanke om autoimmun myopati eller CK-niveau $> 40 \times$ ULN
Rabdomyolyse	Alvorlige muskelsmerter, svaghed, mørkfarvet urin, nyresvigt	$> 40 \times$ ULN + tegn på nyreskade (myoglobinuri, forhøjet kreatininniveau)	Ekstrem fysisk træning, toksiner	Øjeblikkelig seponering af statin Indlæggelse og aggressiv væsketerapi Monitorering for nyreskade	Ja, akut

CK = kreatinkinase, HMGCR = 3-hydroxy-3-metylglutaryl coenzym A-reduktase; SAMS = statinassocierede muskelsymptomer; SIM = statininduceret myopati; ULN = upper limit of normal.
a) Specialiserede udredninger, som rekvireres i hospitalsregi efter henvi sning.

Ved mistanke om bivirkninger til statinbehandling kan forsøges med pausering i fire uger efterfulgt af genoptagelse for at vurdere symptomernes sammenhæng med behandlingen [27] (Tabel 3). Hvis mistanken bestyrkes, kan overvejes enten dosisreduktion eller skift til et andet statin. Atorvastatin og rosuvastatin har lange halveringstider på hhv. 14 og 19 timer [28] og kan derfor give en klinisk betydende reduktion i LDL-kolesterol selv i lave doser med administration ned til få gange ugentligt. Ved bivirkninger kan man derfor overveje initie lt at forsøge med lavdosisbehandling med atorvastatin eller rosuvastatin (f.eks. 5-10 mg 1-3 $\times$ ugentligt) med efterfølgende gradvis optitrering hver anden eller fjerde uge til maksimal tolerabel dosis. Hvis der udvikles uacceptable gener under optitreringen, reduceres dosis til den senest tålte dosis. Ved skift af statinpræparat til pravastatin eller simvastatin skal man være opmærksom på, at deres halveringstid er betydeligt kortere og derfor skal indtages til natten og er mindre egnede til administration få gange ugentligt. Der bør forsøges med 2-3 forskellige statiner, inden alternative behandlingsmuligheder iværksættes. Hvis statinbehandling ikke tåles, eller hvis der ikke kan opnås en tilstrækkelig effekt, er ezetimib (10 mg 1 $\times$ dagligt) et alternativ, som dog typisk kun medfører en reduktion i LDL-kolesterol på $\approx 20\%$ [30]. Til udvalgte kan behandling med PCSK9-hæmmere eller inclisiran være en mulighed [2].

Konklusion

Der findes ikke en universelt accepteret definition af statintolerans, men statinbehandling anses generelt som veltålt, og alvorlige bivirkninger er meget sjældne. En væsentlig del af de muskulære bivirkninger, som rapporteres under statinbehandling, kan skyldes placeboeffekten, og grundig information og vejledning er afgørende for at sikre behandlingsadhærens. Dette underbygges af, at undersøgelser har vist, at ophør af statinbehandling er associeret med ét dødsfald pr. 100 patientår.

Studier viser, at langt de fleste kan tåle statinbehandling enten i lave doser eller ved skift til et andet statinpræparat. Studier har vist, at 90% af symptomerne under statinbehandling blandt statintolerante også var til stede under placebo, og at en stor andel kan genoptage statinbehandlingen gennem en individualiseret tilgang.

Håndtering af mistanke om eventuel statintolerans bør således være baseret på en omhyggelig symptommonitorering og individualiserede behandlingsstrategier frem for rutinemæssig seponering.

Korrespondance *Peter Breining*. E-mail: peter.breining@biomed.au.dk

Antaget 25. august 2025

Brug af kunstig intelligens ChatGPT er anvendt til gennemlæsning og forkortelse af manuskriptet før indsendelse samt til dannelselse af søgestreng i forbindelse med indhentning af empiri. Hele teksten er endeligt læst af alle forfattere for at sikre, at indhold og referencer fortsat er korrekt. Der er i udarbejdelse af statusartiklen benyttet AI i form af ChatGPT-4o og OpenEvidence. ChatGPT har været brugt i forbindelse med opbygning af tabeller og støtte til optimering af enkelte sætninger (som senere er omskrevet af forfatterne). OpenEvidence har primært været brugt som supplement til PubMed og Google Scholar i forbindelse med litteraturrensøgning

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. oktober 2025

Interessekonflikter ingen. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V032850169

doi 10.61409/V03250169

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Statin-induced muscle symptoms

Cardiovascular disease is a leading cause of death worldwide, and statins are essential for prevention. While muscle symptoms (statin-induced muscle symptoms) are commonly reported, randomised trials suggest a strong placebo-effect related to treatment with statins. Recent studies have shown that patients can successfully resume statin therapy when informed that their symptoms are not caused by the statin itself. This review finds that clinicians should assess symptoms carefully, rule out alternative causes, and consider dose reduction, statin switching, or intermittent dosing to maintain adherence to prevent cardiovascular events.

REFERENCER

1. Hjertereforeningen. Fakta om hjerte-kar-sygdom i Danmark, 2025. <https://hjertereforeningen.dk/forskning/fakta/noegletal/> (10. jul 2025)

2. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende PCSK9-hæmmere til hyperlipidæmi – version 2.0, 2023. <https://filer.medicinraadet.dk/media/p1rhvhjx/medicnr%C3%A5dets-l%C3%A6gemiddelrekommandation-og-behandlingsvejledning-vedr-pcsk9-h%C3%A6mmere-til-hyperlipid%C3%A6mi-version-2-0.pdf> (15. jan 2025)
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
4. Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-2561. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
5. Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. *Arch Intern Med*. 2010;170(12):1024-1031. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.182>
6. Medstat.dk. Her finder du statistik for det årlige salg af lægemidler i Danmark 1996-2024, 2025. <https://medstat.dk> (04. jul 2025)
7. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2016;37(11):908-916. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv641>
8. Vinogradova Y, Coupland C, Brindle P, Hippisley-Cox J. Discontinuation and restarting in patients on statin treatment: prospective open cohort study using a primary care database. *BMJ*. 2016;353:i3305. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3305>
9. Thompson W, Morin L, Jarbøl DE et al. Statin discontinuation and cardiovascular events among older people in Denmark. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2136802. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.36802>
10. Thompson PD, Taylor BA, red. Statin-associated muscle symptoms. 1st ed. Springer Humana Press, 2020
11. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012-22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
12. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022;400(10355):832-845. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01545-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01545-8)
13. Howard JP, Wood FA, Finegold JA et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(12):1210-1222. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.022>
14. Herrett E, Williamson E, Brack K et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 2021;372:n135. <https://doi.org/10.1136/bmj.n135>
15. Newman CB, Preiss D, Tobert JA et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(2):e38-e81. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073>
16. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403-14. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>
17. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
18. Lægemiddelstyrelsen. Interaktionsdatabasen, 2025. <https://www.interaktionsdatabasen.dk/> (20. jan 2025)
19. Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ*. 2009;181(1-2):E11-8. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081785>
20. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292(21):2585-90. <https://doi.org/10.1001/jama.292.21.2585>
21. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007;370(9601):1781-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60716-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60716-8)
22. East C, Alivizatos PA, Grundy SM et al. Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1988;318(1):47-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198801073180111>

23. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and statin-associated musculoskeletal symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(5):1007-1021. <https://doi.org/10.1002/cpt.2557>
24. SEARCH Collaborative Group; Link E, Parish S et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy: a genomewide study. *N Engl J Med.* 2008;359(8):789-799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>
25. Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM et al. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2016;9:97-106. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S86013>
26. Prieto-Peña D, Ocejo-Vinyals JG, Mazariegos-Cano J et al. Epidemiological and genetic features of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase necrotizing myopathy: single-center experience and literature review. *Eur J Intern Med.* 2022;101:86-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.017>
27. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3 Suppl):S58-S71. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.004>
28. pro.medicin.dk. Statiner. <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/75020> (20. jan 2025)
29. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):526-34. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004>
30. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(14):1366-1418. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.006>