

# Statinintolerans

Christina Boesgaard Graversen, Mogens Lytken Larsen & Erik Berg Schmidt



## STATUSARTIKEL

Kardiologisk Afdeling,  
Kardiovaskulært  
Forskningscenter,  
Aalborg Universitets-  
hospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V03150271

Statiner er førstevalgspræparat ved medikamentel behandling af forhøjet lavdensitetslipoprotein-kolesterol (LDL-k) pga. deres potente sænkning heraf samt veldokumenterede effekt på risikoen for kardiovaskulær sygdom [1]. Statinbehandling anbefales til næsten alle patienter med hjerte-kar-sygdom og til adskillige personer med høj risiko herfor. Der er i dag ca. 600.000 danskere i behandling med statiner. Behandlingen er som hovedregel veltålt, men i register- og observationsstudier har man fundet, at der er en prævalens på 7-29% af statinassocierede muskelgener, og at patienter, som har disse gener, i højere grad er tilbøjelige til at afbryde deres behandling [2, 3]. Incidensen af bivirkninger synes imidlertid at være højere i klinisk praksis, hvor især muskelgener kan være en klinisk udfordring.

Formålet med denne artikel er at gennemgå den foreliggende evidens for statinintolerans og give forslag til håndtering heraf i klinisk praksis.

## DEFINITION OG DIAGNOSE

Der findes ikke en universel accepteret definition af statinintolerans. Hos enkeltpersoner kan statinintolerans defineres som symptomatiske bivirkninger eller abnorme biokemiske værdier, som tilskrives enten statinbehandlingen af patienten eller den behandelende læge. Statinintolerans kan i dagligdagen opfattes som et klinisk syndrom, som er karakteriseret af intolerans over for mindst to statiner givet i standarddosis eller lav dosis. Statinintolerans viser sig i form af ubehag/symptomer eller abnorme biokemiske værdier (alaninaminotransferase (ALAT) > 3 × øvre referencegrænse og/eller kreatinkinase > 5 × øvre referencegrænse), der normaliseres ved seponering af statinbehandlingen, men recidiverer ved genoptagelse heraf.

De hyppigste symptomatiske bivirkninger er statinassocierede muskelgener, der klinisk kan overlappes (myalgi, myopati, myositis, myonekrose med forhøjelse af kreatininaseniveauet, myonekrose med myoglobinuri eller akut nyresvigt/rabdomyolyse). Til

TABEL 1

Definitioner af statinassocierede muskelgener.

Symptomer	Kreatinkinase koncentration	Kommentarer
Muskel-symptomer	Normal	Ofte kaldet myalgi Kan være relateret til statinbehandling Kausalitet er usikker pga. manglende evidens for muskelsymptomer i randomiserede, blinde studier, som sammenligner statin med placebo
Muskel-symptomer	ULN < x < 4 × ULN 4 × ULN < x < 10 × ULN	Mindre stigninger i kreatininaseniveau i forbindelse med muskelsymptomer kan skyldes øget fysisk aktivitet, men kan også være relateret til statinbehandling Kan indikere øget risiko for underliggende muskellidelse
Muskel-symptomer	x > 10 × ULN	Ofte kaldet myositis eller myopati (selv ved mangel af muskelbiopsi eller klinisk påvist muskelsvaghed) Symptomerne er typisk symmetriske og lokaliseret til store proksimale muskelgrupper, og der kan være muskelømhed og muskelsvaghed Kan være associeret til underliggende muskelsygdom
Muskel-symptomer	x > 40 × ULN	Rabdomyolyse ved samtidig nyreinsufficiens og/eller myoglobinuri
Ingen	ULN < x < 4 × ULN	Øget kreatininaseniveau ved tilfældigt fund kan være relateret til statinbehandling, men kan også skyldes intensiv fysisk træning Undersøg evt. thyroideafunktion
Ingen	x > 4 × ULN	Let asymptomatisk stigning i kreatininaseniveau har været observeret i randomiserede, blinde studier med regelmæssig kreatininasemåling Målingen bør kontrolleres, men den kliniske betydning er usikker ved vedvarende forhøjet kreatininaseniveau

ULN = upper limit of normal, øvre referencegrænse; x = kreatininkoncentration.

at skelne mellem typer og muskelpåvirkning har European Atherosclerosis Society Consensus Panel [2] for nylig foreslået en definition af de statinassocierede muskelgener som vist i **Tabel 1**.

### KARAKTERISTIKA OG RISIKOFAKTORER FOR STATININTOLERANS

Den mest alvorlige, men sjældne bivirkning (< 1:10.000 pr. personår) ved statinbehandling er rhabdomyolyse, der typisk opstår i forbindelse med alvorlig sygdom, multifarmaci og behandling med farmaka, som interagerer med statin og hæmmer udskillelsen heraf (**Tabel 2** og **Tabel 3**) [4]. I kliniske studier rapporteres der om muskelgener hos ca. 13% [5]. Diskrepans mellem incidensen af muskelgener i kliniske studier og klinisk praksis kan muligvis tilskrives prærandomisering og/eller patientselektion i kliniske studier. Her bliver multimedicerede patienter og patienter med en historik af statinbivirkninger, tendens til bivirkninger generelt og høj risiko for muskelgener ofte udelukket fra deltagelse.

På trods af at den hyppigste bivirkning af statinbehandling er muskelgener, har det ikke været muligt at påvise en forskel i incidensen af disse mellem statin- og placebobehandlede patienter [2, 4, 5]. I en metaanalyse fandt man således, at 12,7% (n = 7.544/59.237) af de statinbehandlede og et nogenlunde tilsvarende antal på 12,4% (n = 6.735/54.485) af placebobehandlede oplevede muskelgener [5]. I **Tabel 4** illustreres med baggrund i fire store randomiserede, kontrollerede studier hyppigheden af muskelgener samt den andel af patienterne, der måtte opgive eller skifte statinpræparat pga. bivirkninger [6-9]. Det kan fremhæves, at 7-17% ophørte med behandlingen eller skiftede til et andet statinpræparat, og at hyppigheden af bivirkninger generelt var lav.

Muskelgener kan komme på et vilkårligt tidspunkt under statinbehandlingen, men ses hyppigst inden for de første seks måneder, ved dosisøgning og ved interaktioner med andre præparater [10]. Symptomerne er reversible og vil typisk forsvinde ved seponering af statinet i løbet af dage til få uger.

Der er en vis sammenhæng mellem svær fysisk aktivitet og risiko for muskelgener under statinbehandling. Et studie viste således, at mens 832/7.924 (10,5%) fik muskelgener under højdosis statinbehandling, var incidensen 325/3.015 (10,8%) for gener ved en let til moderat idrætsform, mens 32/218 (14,7%) fik gener ved en mere krævende idrætsform [11]. Ydermere har man i et lille ublindt studie med fokus på topatleter med familiær hyperkolesterolemia fundet, at kun 6/22 deltagere tålte statin som langtidsbehandling [12].

Foruden muskelgener er stigning i ALAT-

**TABEL 2**

Liste over udvalgte substrater for CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 for statinintolerans.

Enzym	Statin	Andre substrater
CYP2C9	Fluvastatin	Fluconazol
	Rosuvastatin	Rifampicin
CYP2C19	Rosuvastatin	Ketoconazol
		Omeprazol
		Rifampicin
CYP3A4	Atorvastatin Lovastatin Simvastatin	Amiodaron
		Ciclosporin
		Clarithromycin
		Diltiazem
		Erythromycin
		Fluconazol
		Itraconazol
		Ketoconazol
		Ritonavir
		Grapefrugtjuice

**TABEL 3**

Uoversigt over endogene og eksogene risikofaktorer for statinintolerans.

Endogene	Eksogene
Ældre	Høj statindosis
Kvinder	Farmakologiske interaktioner
Asiatisk herkomst	Stofmisbrug
Lavt BMI	Alkoholmisbrug
Tidligere muskulære symptomer	Svær fysisk træning
Muskulære symptomer i familien	Operation med svær metabolisk påvirkning
Metabolisk muskelsygdom	Grapefrugtjuice > 200 ml/dag <sup>a</sup>
Renal dysfunktion	Tranebærjuice
Hepatisk dysfunktion	
Diabetes mellitus	
Genetisk polymorfisme af cytokrom	
Genetisk disposition	
Hypothyroidisme	
D-vitaminmangel	

a) [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk).

niveauet et ikke sjældent syn ved statinbehandling, dog normalt ikke (< 1%) i et problematisk omfang. I TNT- [8] og IDEAL-studierne [9] fandt man, at en højere dosis var associeret med incidens af forøget ALAT-niveau, hvilket også ses i andre studier [11, 13-15]. Det skal pointeres, at mindre stigninger i ALAT-niveauet ikke bør føre til ophør med relevant statinbehandling. Dog må levertallet følges nøje, hvis ALAT-niveauet overstiger 3 x den øvre referencegrænse, og behandlingen bør seponeres ved fortsat stigning. For at kunne monitorere niveauet af ALAT og kreatinkinase anbefales det, at man før igangsæt-

TABEL 4

Statinbehandling og bivirkninger.

Reference	Præparat	Tid, år	Statinassocierede muskelsymptomer						Leverpåvirkning				
			myalgi		myopati		rabdomyolyse		muskelsymptomer som årsag til stop		øget ALAT-niveau		Stop eller skift til andet præparat, n (%)
			n (%)	p-værdi	n (%)	p-værdi	n (%)	p-værdi	n (%)	p-værdi	n (%)	p-værdi	n (%)
4S [7]	Simvastatin 20 mg/d (n = 2.221)	5,4	82 (3,7)	NR	NR	NR	1 (0,05)	NR	11 (0,05)	NR	49 (2,2)	NR	231 (10)
	Placebo (n = 2.223)		72 (3,2)		NR		0 (0)		8 (0,4)		33 (1,5)		288 (13)
HPS [6]	Simvastatin 40 mg/d (n = 10.269)	5	0 (0)	NR	10 (0,1)	NR	5 (0,5)	NR	49 (0,5)	NR	48 (0,5)	NR	1.714 (16,7)
	Placebo		1 (0)		4 (0,04)		3 (0,03)		50 (0,5)		35 (0,3)		1.714 (16,7)
TNT [8]	Atorvastatin 10 mg/d (n = 5.006)	4,9	234 (4,7)	0,72	NR	NR	3 (0,06)	NR	NR	NR	9 (0,2)	< 0,001	NR
	Atorvastatin 80 mg/d (n = 4.995)		241 (4,8)		NR		2 (0,04)		NR		60 (1,2)		
IDEAL [9]	Simvastatin 20 mg/d (n = 4.449)	4,8	51 (1,1)	< 0,001	11 (0,3)	0,33	3 (0,07)	> 0,99	NR	NR	5 (0,01)	< 0,001	(7)
	Atorvastatin 80 mg/d (n = 4.439)		97 (2,2)		6 (0,14)		2 (0,05)		NR		43 (1)		(14)

ALAT = alaninaminotransferase; NR = ikke rapporteret.

ning af behandling måler disse to parametre. Behandlingen vil normalt ikke blive påbegyndt, hvis ALAT-niveauet overstiger  $3 \times$  den øvre referencegrænse, eller kreatininaseniveauet overstiger  $5 \times$  øvre referencegrænse. Derefter måles ALAT- og kreatininaseniveauet 4-6 uger efter start, ved dosisændring og herefter halvårligt eller årligt sammen med lipidstatus.

### ER DER FORSKEL PÅ FORSKELLIGE STATINERS BIVIRKNINGSPROFIL?

Simvastatin, lovastatin og atorvastatin metaboliseres

i leveren af CYP3A4, mens fluvastatin metaboliseres via CYP2C9. Rosuvastatin udskilles for langt hoveddelen (90-95%) uomdannet, mens pravastatin ikke metaboliseres via leverens cytokromsystem. Der er ikke sikker, dokumenteret forskel på bivirkningsprofilen mellem statiner, ligesom evnen til at øge ALAT-niveauet ikke synes at være signifikant forskellig. Dog har de farmakologiske egenskaber betydning for risikoen for farmakokinetiske interaktioner, og i Tabel 2 skitseres mulige substrater for udvalgte cytokrom-enzymmer. Risikofaktorer for udvikling af statinintolerans kan inddeles i endogene og eksogene faktorer som vist i Tabel 3 [16].

### FAKTABOKS

#### Statinintolerans

600.000 mennesker i Danmark er i behandling med statiner.

I randomiserede undersøgelser og observationsstudier rapporteres det, at 7-29% får muskelgener i forbindelse med statinbehandling. I kliniske studier er incidensen af muskelgener ca. 13%.

Hos en meget stor andel af patienterne vil man ved grundig information kunne fastholde statinbehandling, evt. i lavdosis og i udvalgte tilfælde suppleret med eller erstattet af ezetimibe.

#### HÅNDTERING AF FORMODET STATININTOLERANS I KLINISK PRAKSIS

Det er en klinisk udfordring at behandle patienter med statinintolerans, ikke mindst hvis de har en normal biokemisk profil og ikke indtager præparater, som formodes at interagere med statiner. I et nyligt publiceret studie kunne man konkludere, at kun hos 36% (43/120) af de inkluderede patienter med statinassocierede muskelgener var statinbehandlingen reelt tilgrundliggende årsag til muskelgenerne [17]. I

The Cleveland Clinic Experience, et retrospektivt studie, beskrev forfatterne desuden, at 72% (1.163/1.605) af statinintolerante patienter tålte genoptagelse af regelmæssig statinbehandling, og 63% (1.014/1.605) var fortsat i daglig statinbehandling 31 måneder senere [18]. Et lignende resultat fandt Zhang *et al* [19], idet 90% af patienterne med tidligere statinassocierede muskelsmerter tålte genoptagelse og fastholdelse af statinbehandling.

I klinisk praksis er det første trin i behandlingen af statinintolerans at revurdere situationen og overveje, om bivirkningerne kan tilskrives statinbehandling, herunder tidsmæssigt sammenfald. Mindre stigninger i ALAT- eller kreatininkinaseniveauet har ingen klinisk betydning og bør ikke føre til ophør af en i øvrigt velindiceret behandling. Hvis der er grund til at fastholde mistanken, vil man typisk forsøge at pausere med statin i en måneds tid, og svinder symptomerne herved og genopstår under genoptagelse af behandlingen, er der behov for ændret behandling, som hyppigst består i at prøve 1-2 andre statinpræparater. Tåles denne behandling ikke, er det værd at notere sig, at højpotente statiner med lang halveringstid (rosuvastatin/atorvastatin) selv givet i lav dosis har en ikke negligeabel LDL-k-sænkende effekt. Behandling med rosuvastatin 5-10 mg 2 × ugentligt nedsatte således LDL-k med 26%, og rosuvastatin 2,5-20 mg 1 × ugentligt nedsatte LDL-k med 23%, og kunne tåles af 70% af de patienter, der tidligere havde statinintolerans [20, 21]. Man skal dog gøre sig klart, at der ikke findes studier af effekten ved lavdosisstatinbehandling på klinisk »hårde« endepunkter. Hvis statinet ikke tåles i nogen dosis eller giver utilfredsstillende effekt, er der mulighed for at skifte til eller supplere med ezetimibe, der reducerer LDL-k med 15-20% [22].

Der har været fremsat den hypotese, at mangel på CoQ10 er medvirkende til muskelsymptomer under statinbehandling. I en statinintolerant population var et højt serum-CoQ10-niveau dog ikke forbundet med færre statinassocierede muskelsymptomer [17]. I andre mindre studier har man heller ikke kunnet påvise en effekt af CoQ10-tilskud på bivirkninger af statinbehandling, hvorfor der på nuværende tidspunkt ikke er belæg for at anvende CoQ10-tilskud til statinbehandling [23-25].

Der foregår løbende udvikling af nye farmaka, der sænker LDL-k. Mest interessant lige nu er de såkaldte PCSK9-inhibitorer, der har vist sig at være effektive til sænkning af LDL-k, blandt andet hos patienter med statinintolerans [26, 27]. PCSK9-inhibitorer hæmmer nedbrydningen af LDL-receptoren (LDL-r) hvorfor antallet af LDL-r øges og LDL-k falder – typisk med > 50%. I GAUSS-2- og Odysseusstudi-



Statinintolerans kan være en klinisk udfordring.

erne påviste man, at behandling med PCSK9-hæmmerne evolozumab og alirocumab hos patienter med statinintolerans gav en signifikant større LDL-k-reduktion og færre bivirkninger end behandling med ezetimibe alene [26, 27]. PCSK9-inhibitorer er dog indtil videre ikke markedsført.

Grundig vejledning er essentiel for at kunne reducere antallet af patienter med statinintolerans. Det skal gøres klart for patienterne, hvad der kan opnås ved statinbehandling, og dette skal opvejes mod bivirkning, pris og andre ulemper, før de træffer deres valg.

## KONKLUSION

Der findes ikke en universelt accepteret definition af statinintolerans, men statinbehandling anses for at være sikker og er veltålt hos langt størstedelen af patienterne. Ved grundig information og vejledning vil man kunne opnå en høj patientkomplians. For de patienter, som pga. bivirkninger ikke tåler statinbehandling i anbefalet dosis, kan lav dosis af højpotent statin forsøges, evt. i kombination med et andet LDL-k-sænkende præparat, i dag primært ezetimibe.

## SUMMARY

Christina Boesgaard Graversen, Mogens Lytken Larsen  
& Erik Berg Schmidt:  
Statin intolerance  
Ugeskr Læger 2015;177:V03150271

Patients who take statins frequently experience adverse events, typically muscle symptoms. Some of these patients develop statin intolerance and discontinue the statin treatment. The treatment of a statin intolerant patient can be difficult. Treatment possibilities include a low dose regimen of statin, possibly in combination with another lipid-lowering agent, most commonly ezetimibe.

**KORRESPONDANCE:** Christina Boesgaard Graversen, Åparken 5, 4., lejl. 8, 8000 Aarhus C. E-mail: c.graversen@rn.dk og/ eller christina.boesgaard.graversen@post.au.dk

**ANTAGET:** 19. maj 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 31. august 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Reiner Z, Catapano AL, de Backer G et al. "ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al, European Atherosclerosis Consensus Panel. Clinical update statin-associated muscle symptoms : impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur J Heart* 2015;36:1012-22.
- Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:58-71.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;29:22585-90.
- Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014;168:6-15.
- Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Pedersen T, Kjekhus J, Berg K et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival study. *Lancet* 1994;344:1383-89.
- LaRosa J, Waters DD, Shear C et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- Pedersen T, Faergeman O, Kastelein JJP et al. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-46.
- Vandenberg BF, Robinson J. Management of the patient with statin intolerance. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:48-57.
- 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;19:403-14.
- Sinzinger H, Grady JO. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:525-8.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *Clin Corner* 2003;289:1681-90.
- de Lemos J, Blazing MA, Wiviott SD et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
- Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1753-62.
- Mancini GBJ, Tashakkor AY, Baker S et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013;29:1553-68.
- Taylor BA, Lorson L, White CM et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis* 2015;238:329-35.
- Mampuya WM, Frid D, Rocco M et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013;166:597-603.
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S et al. Discontinuation of statins in routine care settings. *Ann Intern Med* 2014;158:526-34.
- Gadarla M, Kearns AK, Thompson P. D. Efficacy of rosuvastatin (5 mg and 10 mg) twice a week in patients intolerant to daily statins. *Am J Cardiol* 2008;101:1747-8.
- Ruisinger JF, Backes JM, Gibson CA et al. Once-a-week rosuvastatin (2.5 to 20 mg) in patients with a previous statin intolerance. *Am J Cardiol* 2009;103:393-4.
- Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: Focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *Eur Heart J* 2013;34:1783-9.
- Bookstaver DA, Burkhalter NA, Hatzigeorgiou C. Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias. *Am J Cardiol* 2012;110:526-9.
- Bogsrud MP, Langslet G, Ose L et al. No effect of combined coenzyme Q10 and selenium supplementation on atorvastatin-induced myopathy. *Scand Cardiovasc J* 2013;47:80-7.
- Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol* 2007;100:1400-3.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541-8.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. ODYSSEY ALTERNATIVE : Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe, in patients with statin intolerance defined by placebo run-in and statin rechallenge arm statin intolerance (SI): limits many patients from achieving LDL-C goals. [http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_469684.pdf](http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469684.pdf). (22. nov 2014).